

担癌ラットにおける高カロリー輸液の腫瘍増殖、 血漿および腫瘍組織アミノグラムにおよぼす影響

岡山大学医学部第2外科学教室（主任：寺本 滋教授）

氏 平 勝 三

（昭和57年5月11日受稿）

Key words：高カロリー輸液，腫瘍増殖，
血漿アミノ酸分析，腫瘍アミノ酸分析，
アミノ酸インバランス

緒 言

癌と栄養に関しては，発癌，腫瘍増殖，担癌生体の免疫能，腫瘍および担癌生体の代謝等に関する問題があり¹⁾，なかでも発癌と腫瘍増殖については20世紀初期より種々の報告がみられ²⁾⁻⁶⁾，経口栄養による動物実験において，摂取カロリー量の制限による自然発生癌の発癌頻度の低下，転移および移植癌の増殖抑制と遅延化，担癌生体自身の体重減少等が指摘されている。

一方，経静脈栄養に関しても，Dudrickら⁷⁾，Wretling⁸⁾らにより1960年代後半に開始された高カロリー輸液法（Total Parenteral Nutrition, TPN）の適用の拡大とともに癌患者への導入も行われ，改めて腫瘍増殖の危険性が問題となってきた。即ち，癌治療に対する補助療法の一環としてのTPNは，強制栄養という一面を持ち，一般栄養状態の改善とともに腫瘍増殖の危険性という新たな問題が提起され，臨床においては患者と腫瘍の多様性，腫瘍の正確な計測の困難さのために，正確な判定が行えず動物実験に依存せざるを得ない。実際に，1972年Steigerら⁹⁾によるラットのTPNモデルの作成以来，諸家の報告がみられ，一般的には低カロリー輸液に比較しては腫瘍増殖が促進されるが，経口栄養での自由摂取に比較しては，著明な腫瘍増殖はきたさないとするものが多いようであり，厳密には腫瘍の種類，投与カロリー量，投与アミノ酸量および組成，投与

日数等の差による確立された結果は得られていない。

更に，TPNの腫瘍および担癌生体の代謝への影響に関する問題のうちで，特にアミノ酸代謝に関しては，使用アミノ酸の組成，投与量とともに手術侵襲の有無や各病態別による代謝への影響等の問題があり，更にアミノ酸インバランスによる腫瘍増殖の抑制の問題も今日なお確立されていない。

以上の諸問題点につき，動物実験の結果をそのまま臨床に当てはめることはできないが，一応の傾向を知ることは十分意義のあることであり，著者は，佐藤肺癌移植ラットを用いた1週間の実験期間で，体重変化，窒素出納，腫瘍増殖および組織像，血漿および腫瘍組織アミノ酸分析を通して，経口栄養においては，普通食の自由摂取群および制限摂取群，無蛋白食摂取群，経静脈栄養においては，低カロリー糖群，高カロリー糖群，TPN群，更にTPN群においては異ったアミノ酸製剤を使用した群を追加して，各群における腫瘍増殖およびアミノ酸代謝におよぼす影響を検討した。

実験方法および測定事項

第1節 実験動物

生後4週で体重約120gの雄性呑竜ラット200匹を使用した。初代担癌ラットとして，神戸大学第1外科教室より佐藤肺癌移植ラットの提供を受けた。

表1 経口飼料組成

	飼育用 MF 食	無蛋白食 (PFD)
水分	7.0%	9.5%
粗蛋白質	24.1%	0%
粗脂肪	4.6%	6.0%
粗灰分	4.2%	9.5%
粗繊維	7.1%	6.3%
炭水化物	53.0%	68.7%
カロリー	350 Cal/100g	329 Cal/100g

を適正ラットとして以下の実験に使用した。

第3節 輸液経路の作成

経静脈栄養群においては、Steigerら⁹⁾の方法に準じて中心静脈カテーテルの留置を行った¹⁰⁾。即ち、実験ラットをエーテル全身麻酔下に、右頸部を剃毛、消毒後に無菌的操作により皮膚を縦切開し右頸静脈を露出し、前もって作製し消毒済みの輸液用カテーテルを静脈切開の方法で挿入し、カテーテル先端を上大静脈内に留置した。次いでカテーテルの脱落防止のために作製した stopper 部を前頸筋膜に固定し、皮下トンネル

表2 経静脈群輸液組成

		5%G群	21%G群	21%G + M 群	21%G + E 群	21%G + G 群	21%G + A 群
糖	ml	5% Glucose 500 10%NaCl 20 1モルKCl 15	パレメンタールB 400 生食 200	パレメンタールB 400	パレメンタールB 400	パレメンタールB 400 10%NaCl 10	パレメンタールB 400 10%NaCl 10
	g/kg/日	18	75	75	75	75	75
アミノ 酸	ml	/	/	Moripron 200	E-4 200	GO-80 200	AMI-U-II 200
	g/kg/日 N-P Cal/N	/	/	12.0 164	12.0 164	9.6 204	8.9 278
電 解 質	Na mEq/L	64	93	78	62	75	75
	K	28	25	25	25	25	25
	Cl	92	60	63	32	72	40
	Mg	0	5	5	5	5	5
	SO ₄	0	5	5	5	5	5

第2節 担癌ラットの作成

エーテル全身麻酔下に、donor ラットの背部皮下より無菌的操作により摘出した佐藤肺癌腫瘍塊を2~3mm大の細片に調整し、1mlのプラスチック注射器を使用した注入器に充填し、同様に麻酔した recipient ラットの背部を剃毛、イソジン消毒後に小切開を加え、約0.3mlの腫瘍塊を注入移植し、1針縫合閉鎖し操作を終了する。

これらの移植担癌ラットを、ラット用固型飼料(オリエンタル酵母社, MF食)および水分を自由摂取にて飼育し、11~14日間で体重200g前後、腫瘍径10~20mmに成長、増殖したもの

を通してカテーテルを背部肩胛部中央に慣通させ、頸部切開創を縫合閉鎖した。次いで約9gの鞍を装着し、spiral protective tube内を通して metabolic cage の蓋に固定し、swivel に接続した。

第4節 実験群

飼料および栄養輸液剤の組成、投与方法により次のごとく実験群を設けた。

第1項 経口群

経口群としては、表1のごとく組成のM-F食および無蛋白食(Protein Free Diet. PFD)を用いて、水および各飼料を自由摂取させた群をMF Control群、PFD群とし、更に経静脈群

表3 Composition of Amino Acid Solutions (mg/dl)

	Moripron	E-4	GO-80	AMI-U-II
Ile	560	800	900	720
Leu	1250	1000	1100	1125
Val	450	1000	840	820
Lys	1100	700	608	1155
Phe	935	520	100	1125
Met	350	350	100	1125
Thr	650	800	450	515
Trp	130	200	76	255
Cys	145	150	28	—
Tyr	35	80	—	—
His	811	600	240	560
Arg	955	1200	600	—
Ala	620	800	750	—
Glu	650	200	—	—
Pro	330	800	800	—
Asp	380	200	—	—
Ser	220	300	500	—
Gly	1070	300	900	—
Total	10641	10000	7992	7400
E/N	1.04	1.16	1.09	12.2
BCAA (%)	21.2	28.0	35.5	36.0

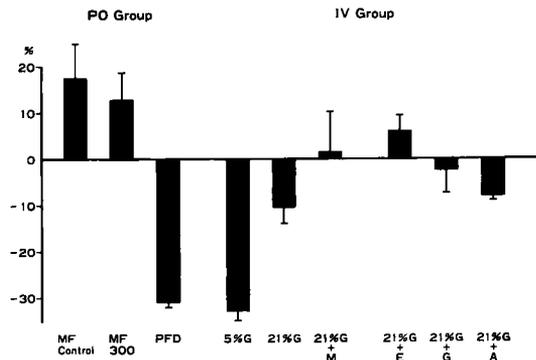


図1 Body Weight Change (ΔBW/BW at start)

して5%糖液を用いた低カロリー糖群(5%G群), パレメンタールB(高カロリー輸液用基本液, 森下製薬)を用いた高カロリー糖群(21%G群), 更にアミノ酸を追加したアミノ酸加高カロリー群(TPN群)を設け, TPN群の中で表3のごとく, Essential/Non-essential (E/N) 比が約1で側鎖アミノ酸(Branched Chain Amino Acid, BCAA)濃度の異なるMoripron(市販総合アミノ酸製剤, 森下製薬), E-4(アミノ酸輸

表4 体重変化および摂取カロリー量

(M±SD)

Group	MF Control	MF 300	PFD	5%G	21%G	21%G M	21%G E	21%G G	21%G A
n	6	5	5	6	5	5	5	5	5
体重変化 (g)	+35.0±15.5	+23.3±10.1	-63.8±8.8	-69.0±4.6	-21.8±6.9	+2.8±18.5	+11.3±7.1	-5.0±10.4	-18.0±1.4
体重変化率 (%)	+17.3±7.4	+12.7±5.7	-30.8±1.1	-32.8±1.9	-10.5±3.3	+1.3±9.1	+5.7±3.6	-2.5±4.9	-8.2±0.8
摂取カロリー量 (Cal/kg/day)	422.5±64.8	323.5±8.5	106.4±12.1	63.3±5.5	291.3±5.6	303.5±2.4	298.7±3.1	301.6±3.3	297.8±7.5

注: 経静脈群はNP Calで表す。

の投与カロリー量と一致させるために, MF食を300Cal/kg/日に制限した群を制限摂取群(M-F 300群)とした。

各群の実測摂取カロリー量は表4のごとく, MF Control群で422.5±64.8Cal/kg/日, MF 300群で323.5±8.5Cal/kg/日, PFD群では106.4±12.1Cal/kg/日であった。

第2項 経静脈群

経静脈群としては, 表2のごとく, 基本液と

液検討会試作製剤, エーザイ), GO-80(肝不全治療用治験製剤, 大塚製薬)と, BCAA濃度はGO-80とはほぼ同じでE/N比の異なるAMIU-II(腎不全治療用治験製剤, 森下製薬)を用い, 各群を21%G+M群(M群), 21%G+E群(E群), 21%G+G群(G群), 21%G+A群(A群)とした。これらの各群に生食, 補正用電解質液を加え電解質濃度を調整し, ビタミンとしてシーバラ(塩野義製薬)2ml, 抗生剤としてセファロ

表 5 腫瘍の変化

(M±SD)

Group	MF	MF	PFD	5%G	21%G	21%G	21%G	21%G	21%G
	Control	300				M	E	G	A
n	6	5	5	5	5	5	5	5	5
腫瘍体積 (ml) および重量 (g)	7.00±2.02	7.50±1.41	3.38±1.11	4.80±0.84	4.70±1.10	8.00±1.08	8.33±1.76	7.80±2.61	6.00±1.50
腫瘍重量/体重比 (%)									
含腫瘍	2.94±0.80	3.70±0.52	2.44±1.06	3.42±0.54	2.50±0.47	3.90±0.27	3.89±0.88	4.21±1.18	2.94±0.80
除腫瘍	3.03±0.85	3.85±0.57	2.51±1.13	3.55±0.58	2.57±0.50	4.07±0.30	4.05±0.93	4.40±1.29	3.03±0.85
腫瘍増大率 ($\frac{a' \times b' \times c' \text{ at sacrifice}}{a \times b \times c \text{ at start}}$)	10.66±3.22	7.55±1.51	2.70±1.39	3.80±0.40	4.09±1.83	8.01±0.89	8.88±2.58	5.72±1.51	5.51±3.86

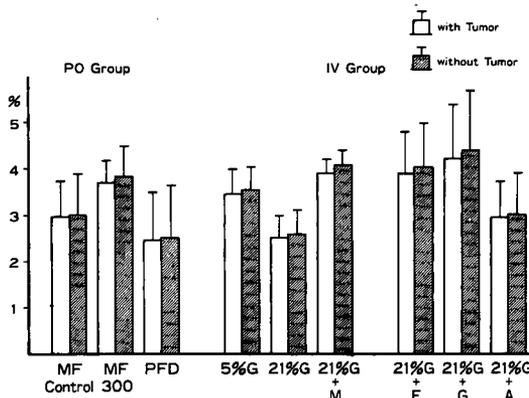


図 2 Tumor Weight/Body weight Ratio

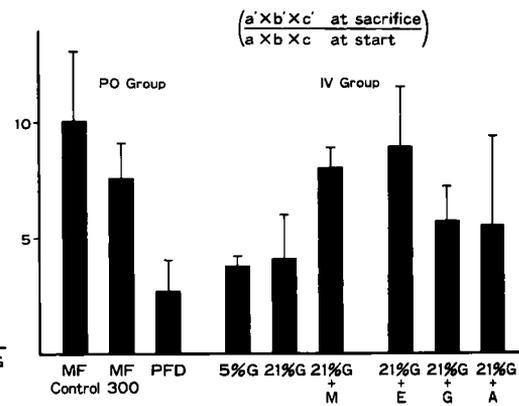


図 3 Tumor Growth Rate

ポリリン系抗生物質 1g, ヘパリン 1ml (1000単位) を各ボトル(500~600ml) に加えた。

輸液剤の投与法は, 総輸液量を各群ともに 360ml/kg/日と一定にし, 投与カロリー量は 5%G 群で 72 Cal/kg/日, 21%G 群で 300 Cal/kg/日, TPN 群では非蛋白カロリー (Non Protein Calory, NP Cal) として同様に 300 Cal/kg/日とし, アミノ酸量は組成濃度の差により 8.9~12.0g/kg/日であった。輸液カテーテルの留置当日は全量の 70%, 術後第 1 日目よりは全量投与とし, 定量輸液セット (テルモ社, テルフュージョン) および自動輸液ポンプ (Atom AIP-2H 型, または Holter 903 型) を使用し, 室温を 22°C 前後に調節して 24 時間持続注入を行った。

表 4 に実測投与カロリー量を示す。

第 5 節 犠死

アミノ酸分析に際して輸液中のアミノ酸組成

が直接的に影響をおよぼす可能性があるため, 実験終了時の採血時期について, 直後, 30分後, 60分後, 120分後の予備実験の検討を行い, 血漿アミノ酸濃度は 60分以後に安定するとの結論を得た。又, 1950年 Borsook ら¹¹⁾は, 「マウスの尾静脈より ¹⁴C-アミノ酸を静注すると, 10分以内にほとんど血中より組織内に移行し, 30分以内に 18~47% のアミノ酸が組織蛋白に取り込まれ, 2 時間で組織蛋白と血漿蛋白の比放射能が平衡に達する。」と報告していることより, 著者の実験においても, 輸液終了後および経口摂取後 2 時間後に, エーテル全身麻酔下に開腹し腹部大動脈よりヘパリン加採血にて全量を採取し屠殺した。

第 6 節 測定事項

第 1 項 体重

実験開始時の総体重 (Body Weight at start)

表6 窒素出納 (経静脈群)

(M±SD)

Group	5%G	21%G	21%G M	21%G E	21%G G	21%G A
n	11	5	6	5	6	8
第1日 (mgN)	-148.0±16.1	-140.1±31.6	-46.0±61.6	36.7±30.6	-19.8±23.3	-17.4±15.9
2	-158.2±27.1	-93.7±7.2	71.5±73.0	130.5±31.9	59.7±23.8	67.3±39.8
3	-154.9±49.1	-99.6±7.4	38.5±27.0	102.0±87.2	31.9±28.7	46.9±38.1
4	-177.2±64.1	-113.4±13.0	75.0±31.6	91.7±72.7	23.8±43.2	53.4±36.0
5	-192.2±70.7	-84.4±4.4	61.7±45.4	43.1±80.0	31.8±22.3	50.4±32.2
6	-246.9±73.0	-91.4±23.3	62.1±25.6	55.0±65.7	16.2±30.2	60.0±11.6
7	-188.4±51.5	-63.2±12.3	56.9±43.2	122.5±95.7	28.5±14.2	4.0±31.5
累積窒素出納 1~7日 (mgN)	-1265.7	-685.6	319.7	581.6	172.0	264.6
(gN/kg)	-7.18	-3.25	1.57	2.78	0.86	1.26

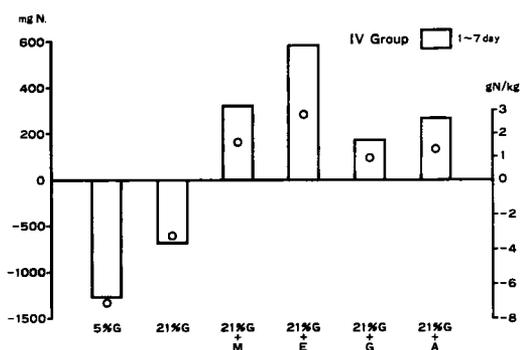


図4 Accumulative Nitrogen Balance

と1週間の実験終了時の総体重(含腫瘍体重, Total Body Weight)を天秤(OHAUS社, Dial-O-Gram)にて測定し, 実験前後の体重変化(Δ BW)および体重変化率(Δ BW/BW at start)を求めた。更に腫瘍摘出後の体重(除腫瘍体重, Partial Body Weight)を算出した。

第2項 腫瘍

実験開始時および終了時に腫瘍の大きさ(長径, 短径, 高さ)をノギスにて体外計測し, 更に摘出腫瘍の大きさと体積を測定し, これより比重を約1.0として重量を定めた。

腫瘍重量/体重比は, 終了時の含腫瘍体重および除腫瘍体重に対する腫瘍重量で求め, 更に腫瘍増大率(Tumor Growth Rate)を長谷川ら¹²⁾

の方法に準じて開始時の長径×短径×高さに対する終了時の長径×短径×高さで表わした。

第3項 窒素出納

経静脈群において, 毎日の投与輸液量および尿量測定を行い, 投与窒素量の算出と, Microkjeldahl法による尿中窒素総排出量を測定し, 毎日の窒素出納および1週間の累積窒素出納を求めた。更に開始時と終了時の平均体重当りの累積窒素出納を求めた。

第4項 血液生化学検査

血清総蛋白量(TP), アルブミン値(Alb), GOT, GPT, Al-Pを日立706-D型自動分析器にて測定した。

第5項 腫瘍の病理組織学的検査

摘出時に肉眼的に出血, 壊死巣の有無, 程度を観察し, 次いで腫瘍の半分を10%ホルマリン固定後H-E染色にてプレパラートを作製し, 腫瘍組織の被膜直下で約0.5~1.0mmの部を400倍にて観察し, 次の点につき計測した。

(1) 腫瘍細胞および核の大きさ

各々, 2~3個所で写真撮影を行い, 各画面より20~50個, 合計50~100個の細胞について長径, 短径を計測し, 細胞, 核を(長径+短径)×1/2の円と見なして面積(μ^2)で表わした。

(2) 細胞/核比

前記の細胞および核の大きさの割合

表7 生化学的検査

Group	MF	MF	MF	PFD	5%G	21%G	21%G	21%G	21%G	21%G
	normal	Control	300				M	E	G	A
n	8	5	5	5	5	5	6	5	5	6
T.P (g/dl)	6.7±1.3	5.6±1.1	5.7±1.0	3.8±0.5	4.5±0.7	3.9±0.6	5.3±0.8	4.0±0.4	4.1±0.6	5.8±0.5
Alb (g/dl)	1.9±0.3	1.7±0.3	2.1±0.2	1.7±0.5	1.6±0.2	1.4±0.1	1.5±0.3	1.5±0.1	1.3±0.2	1.4±0.1
GOT (IU)	107.3±30.6	136.6±36.4	221.5±81.9	67.5±12.2	301.6±89.6	162.6±36.2	156.3±78.0	360.3±113.3	238.3±16.2	176.0±31.4
GPT (IU)	16.9±5.2	8.6±1.3	8.8±4.9	9.5±2.4	13.2±3.6	16.8±2.2	4.2±2.5	13.5±1.7	3.3±1.2	12.7±4.0
Al-P (KAu)	28.6±10.2	19.4±4.1	23.2±6.4	9.9±5.8	8.4±2.9	10.9±2.1	8.0±3.3	10.7±2.7	10.4±3.0	12.0±0.7

(M±SD)

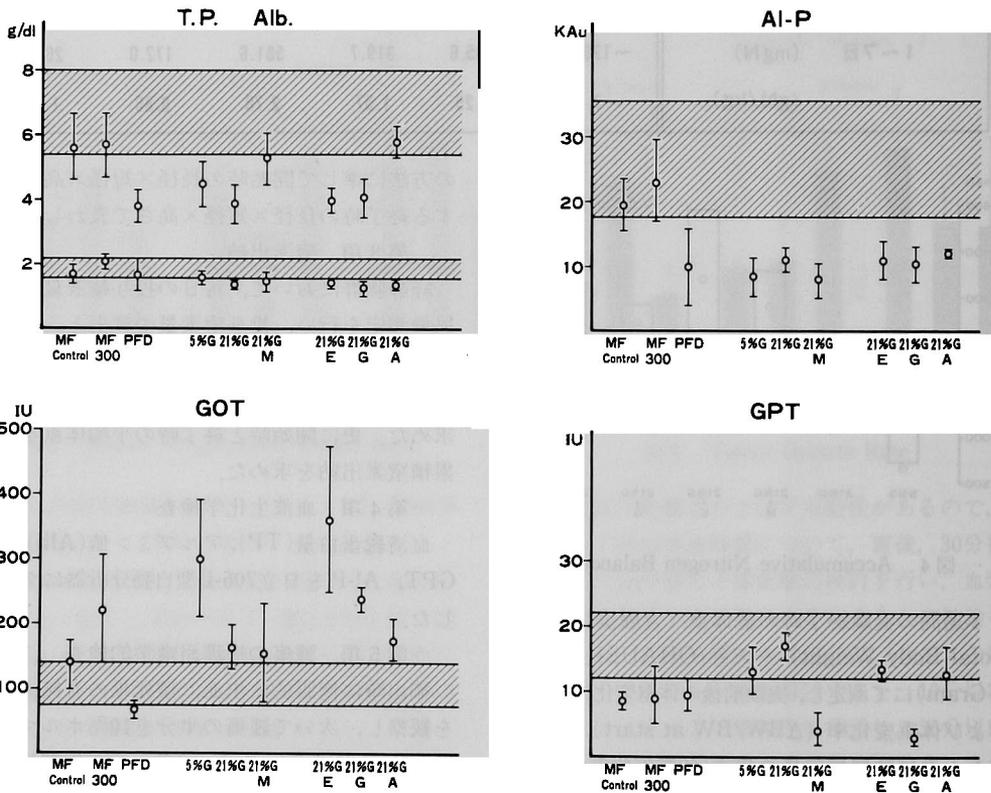


図5

(3) 核分裂指数 (Mitotic Index)

顕微鏡下に、10視野に含まれる約2000個の細胞につき核分裂像細胞数を計測し、核1000個当りの分裂数 (%) で表わした。

第6項 血漿遊離アミノ酸分析

血漿2~3mlを2倍量の6%ズルホサリチル酸にて除蛋白を行い、日立835-50型高速アミノ

酸分析器にてアミノ酸分析を行い、Ile, Leu, Val, Lys, Phe, Met, Thr, Trpの8種類の必須アミノ酸(Essential Amino Acid, EAA)と、Cys, Tyr, His, Arg, Ala, Glu, Pro, Asp, Ser, Glyの10種類の非必須アミノ酸(Non-essential Amino Acid, NEAA)について検討した。

第7項 腫瘍組織遊離アミノ酸分析

表8 腫瘍組織検査

(M±SD)

Group	MF	MF	PFD	5%G	21%G	21%G	21%G	21%G	21%G
	Control	300				M	E	G	A
n	8	5	5	8	5	6	5	5	5
Cell size (μ ²)	179.4±17.2	153.8±5.6	167.2±4.4	146.4±9.2	168.4±1.0	151.5±7.4	188.7±8.8	153.8±12.2	166.4±9.6
Nuclear size (μ ²)	67.1±5.1	59.8±1.1	64.5±5.4	57.3±8.1	71.5±2.4	58.8±7.1	72.4±8.0	55.9±7.2	62.8±2.0
C/N Ratio	2.67	2.57	2.60	2.59	2.36	2.60	2.64	2.77	2.65
Mitotic Index (%)	5.61±1.93	5.38±1.51	2.98±0.87	1.36±1.07	2.40±1.35	4.58±1.19	5.76±0.89	3.06±1.22	1.23±2.01

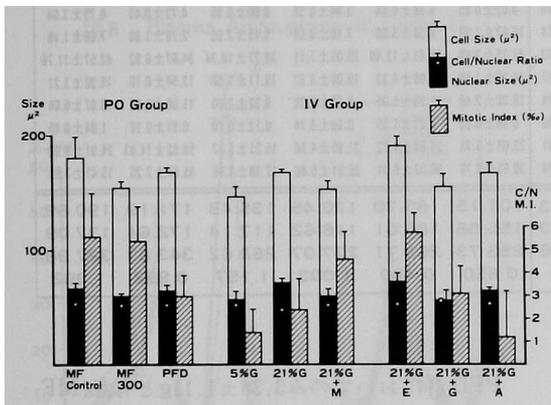


図6 Histology

唐土¹³⁾の方法に準じて、腫瘍組織1gを計測し、20°C、pH7.3、0.01モル、リン酸塩緩衝液を加えて5mlとなし、ホモジナイザー(Polytron スイス製)にて10,000rpm 1分間のホモジナイズ後、3,000rpm 10分間遠沈し上清を分離採取した。以下、血漿の場合と同様に除蛋白を行い、アミノ酸分析を行った。

以上の各測定項目につき Student-t 検定を行い、 $p < 0.05$ 以下で有意差ありとした。

実験結果

第1節 体重変化(表4, 図1)

第1項 経口群

1週間の体重変化および変化率は、MF Control群で $+35.0 \pm 15.5g$ ($+17.3 \pm 7.4\%$)、MF 300群で $+23.3 \pm 10.1g$ ($+12.7 \pm 5.7\%$)と摂取カロリー量の多少により体重増加への影響が考えられるが、両群間には有意差は認められず、PFD群では $-63.8 \pm 8.8g$ ($-30.8 \pm 1.1\%$)と両

群に比べ著明($p < 0.001$)に減少した。

第2項 経静脈群

5%G群では、実測摂取カロリーは 63.3 ± 5.5 Cal/kg/日で、 $-69.0 \pm 4.6g$ ($-32.8 \pm 1.9\%$)とPFD群と同程度の体重減少を認め、21%G群では、 291.3 ± 5.6 Cal/kg/日で $-21.8 \pm 6.9g$ ($-10.5 \pm 3.3\%$)と5%G群に比べ有意($p < 0.001$)に改善したが、糖のみによる高カロリー投与では開始時体重を維持することは出来なかった。M群では、 303.5 ± 2.4 Cal/kg/日で $+2.8 \pm 18.5g$ ($+1.3 \pm 9.1\%$)とアミノ酸の追加により体重増加に転ずることが可能で、21%G群に比べ増加($p < 0.05$)するも、MF Control群に比べては低値($p < 0.05$)であった。

更に他のTPN群についてはE群では、 $+11.3 \pm 7.1g$ ($+5.7 \pm 3.6\%$)と更に増加が得られた(21%G群に $p < 0.001$, M群にn.s.)が、MF Control群に対しては依然低値($p < 0.02$)であった。

一方G群では、 $-5.0 \pm 10.4g$ ($-2.5 \pm 4.9\%$)と21%G群に比べ改善($p < 0.05$)はみられたが体重増加には到らず、A群においても、 $-18.0 \pm 1.4g$ ($-8.2 \pm 0.8\%$)と体重減少が著明で21%G群との間に差は認めず、E群に比べても有意($p < 0.001$)に減少した。

第3項 小括

(1) 経口MF食群では、摂取カロリー量を制限することにより体重増加も抑制される傾向であるが、約75%摂取の300Cal/kg/日程度の制限では有意差はなかった。

(2) 無蛋白、低カロリーでは、PFD群も5%G群も同程度に体重減少が著明であるが、高カロリーにすることにより減少を著明に軽減する

表9 血漿中遊離アミノ酸濃度

(M±SD, μmol/dl)

Group	MF normal	MF Control	MF 300	PFD	5%G	21%G	21%G M	21%G E	21%G G	21%G A
n	9	11	5	5	6	5	6	5	5	5
Ile	6.11±1.98	7.20±1.28	3.78±1.37	4.76±0.39	5.47±0.86	4.31±1.24	7.28±2.08	10.21±2.36	6.42±1.37	7.20±1.57
Leu	10.78±3.54	12.26±2.53	5.42±1.86	9.19±0.71	9.73±2.25	7.73±1.47	12.38±4.30	15.79±3.98	10.59±2.08	11.29±2.63
Val	13.59±4.39	16.03±2.82	7.47±2.50	11.18±1.10	12.39±4.09	8.65±1.01	15.01±4.72	22.57±5.73	16.28±3.23	14.67±2.81
Lys	26.86±11.35	28.86±7.42	24.69±6.82	48.02±6.07	36.87±3.32	38.18±12.20	31.31±9.08	40.68±11.07	31.36±7.85	37.12±6.06
Phe	5.37±1.36	7.42±1.84	4.41±1.47	7.37±0.24	7.08±0.58	6.14±1.76	6.19±1.28	9.18±0.81	6.66±1.14	7.77±2.16
Met	3.59±0.97	3.67±1.01	2.18±0.77	4.48±0.37	4.85±0.80	3.07±1.26	2.17±0.58	4.60±0.95	2.94±0.28	4.99±1.59
Thr	15.52±7.11	15.88±6.88	11.66±3.22	47.45±6.56	21.05±2.94	13.33±6.72	42.87±12.72	27.44±14.29	92.64±19.11	102.97±20.16
Trp	4.61±1.85	4.13±1.52	3.09±1.21	2.68±0.36	3.71±0.50	2.29±0.67	3.23±0.60	5.01±1.04	4.30±0.64	4.88±0.93
Cys	2.94±0.87	2.99±1.08	2.00±0.33	1.97±0.37	3.13±0.64	1.89±0.42	2.04±0.51	4.15±1.07	2.87±0.45	3.97±0.74
Tyr	4.30±1.40	5.49±1.43	3.10±0.81	4.54±0.39	6.22±0.65	3.86±2.16	4.69±1.32	5.72±1.00	3.37±0.35	3.51±0.84
His	4.53±1.28	5.07±1.02	2.70±1.11	8.08±1.78	6.02±0.85	6.66±0.64	3.94±0.55	6.00±0.85	4.73±0.43	8.75±3.04
Arg	10.16±4.72	9.44±3.25	6.94±2.51	12.85±1.14	10.62±1.39	6.68±3.00	7.19±0.59	9.45±2.69	7.76±1.03	7.66±1.88
Ala	26.88±8.35	36.11±13.29	22.21±10.23	57.50±8.83	41.75±3.69	51.43±12.40	26.05±7.31	30.27±10.34	34.67±6.92	42.57±11.76
Glu	14.50±4.84	14.84±2.40	8.10±3.32	16.82±1.57	14.38±1.50	35.06±4.33	15.06±3.32	19.11±5.50	12.54±0.76	19.20±3.21
Pro	11.03±3.76	12.79±4.91	7.23±3.50	18.48±5.74	10.26±2.48	11.26±1.05	8.23±2.38	9.32±2.80	11.00±1.39	10.07±0.66
Asp	0.85±0.28	0.85±0.26	0.74±0.29	0.95±0.08	0.86±0.25	4.21±1.55	0.96±0.74	8.72±0.18	0.51±0.16	1.04±0.45
Ser	14.50±8.93	10.73±2.78	10.58±2.69	46.61±5.41	22.69±5.26	28.64±4.52	21.95±4.60	15.21±5.57	59.52±14.83	24.91±8.39
Gly	15.89±4.13	21.65±7.33	21.48±11.43	73.23±8.24	39.65±8.76	36.32±6.41	26.51±6.86	17.19±3.98	35.67±7.26	15.41±3.68
EAA	88.43	95.45	62.70	135.13	101.15	83.70	120.45	135.48	171.19	190.89
NEAA	105.58	119.96	85.08	241.03	155.58	186.01	116.62	117.14	172.64	137.09
Total	194.01	215.41	147.78	376.16	256.73	269.71	237.07	252.62	343.83	327.98
E/N	0.838	0.796	0.740	0.561	0.650	0.450	1.033	1.157	0.992	1.392

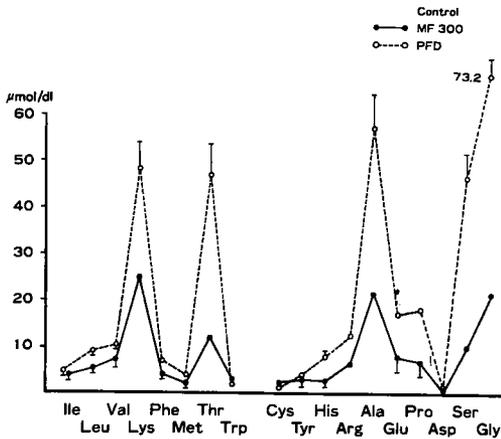


図7 Plasma Aminogram (PO Group)

ことが可能である。

(3) 更にアミノ酸の追加により体重増加に転ずることが出来るが、アミノ酸組成により増加程度に差を生じ、減少をきたす場合 (G 群, A 群) もある。

第2節 腫瘍変化(表5, 図2, 3)

第1項 経口群

(1) 腫瘍重量は、MF Control 群で 7.00±2.02g, MF 300群で7.50±1.41g と差はなく、

PFD 群においてのみ3.38±1.11gと有意(MF-Control 群に p<0.02, MF300群に p<0.01)に小であった。

(2) 腫瘍重量/体重比は、各々対含腫瘍(対除腫瘍)で2.94±0.80%(3.03±0.85%), 3.70±0.52%(3.85±0.57%), 2.44±1.06%(2.51±1.13%)であるが、いずれも3者間に有意差は認めなかった。

(3) 腫瘍増大率は、MF Control群で10.06±3.22, MF300群で7.55±1.51と前者にやや大きい傾向であるが有意差はなく、PFD群では2.70±1.39と両者に対し有意 (p<0.01)に低値であった。

第2項 経静脈群

(1) 腫瘍重量は、5%G 群で4.80±0.84 g, 21%G 群で4.70±1.10g と差はなく、M群では8.00±1.08g と有意 (p<0.01) に増加するもMF Control 群, MF 300群との間には差はなかった。更にE群で8.33±1.76g, G 群で7.80±2.61g, A 群で6.00±1.50g とA 群で低い傾向であるが、これら3群間およびM群, MF Control 群, MF 300群間にはいずれも有意差はなかつた。

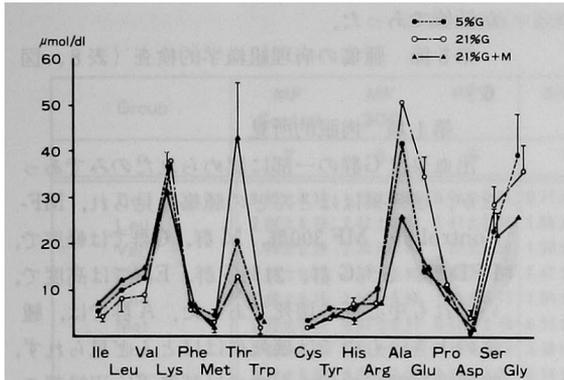


図8 Plasma Aminogram (IV Group-1)

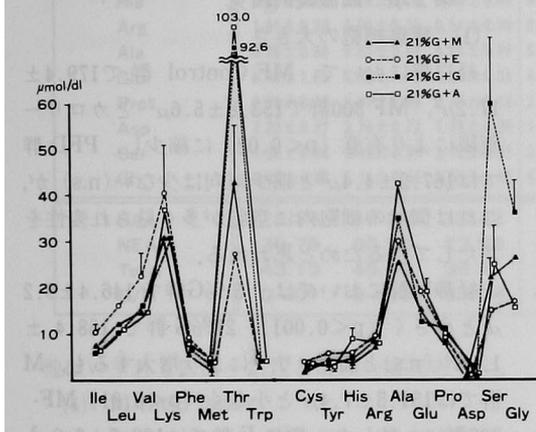


図9 Plasma Aminogram (IV Group-2)

った。

(2) 腫瘍重量/体重比は、対含腫瘍(対除腫瘍)で、5%G群では $3.42 \pm 0.54\%$ ($3.55 \pm 0.58\%$)であるが、21%G群では $2.50 \pm 0.47\%$ ($2.57 \pm 0.50\%$)と前者に比べ小さく ($p < 0.05$)、MF-Control群とは差がないがMF 300群に比べても小さい ($p < 0.01$)。M群では $3.90 \pm 0.27\%$ ($4.07 \pm 0.30\%$)とMF Control群に比べ有意 ($p < 0.05$) に大であった。更にE群で $3.89 \pm 0.88\%$ ($4.05 \pm 0.93\%$)、G群で $4.21 \pm 1.18\%$ ($4.40 \pm 1.29\%$)、A群で $2.94 \pm 0.80\%$ ($3.03 \pm 0.85\%$)とA群でやや低い傾向であるが、これら3群間およびM群、MF Control群、MF 300群にはいずれも有意差はなかった。

(3) 腫瘍増大率は、5%G群で 3.80 ± 0.40 、21%G群で 4.09 ± 1.83 と差はなく、M群では 8.01 ± 0.89 と両群に比べ有意 ($p < 0.001$) に大で

あるが、MF Control群、MF300群には差はなかった。更にE群では 8.88 ± 2.58 とM群と同程度で、G群では 5.72 ± 1.51 とやや低値であるが差はなく (MF Control群に $p < 0.05$ で小)、A群では 5.51 ± 3.86 とバラツキが大きく、一部には著明に腫瘍増殖の抑制されるものがあった。

第3項 小括

(1) 腫瘍重量は、MF Control群、MF 300群、TPN群でいずれも差はなく、PFD群、5%G群、21%G群では前者群に比べいずれも低値であった。

(2) 腫瘍重量/体重比は、21%G群のみ有意に低値で、M群ではMF Control群に比べ高値 ($p < 0.05$) を示したが、MF群およびTPN群においては2.9~4.2%の範囲内の変動であり、カロリー量、アミノ酸組成による著明な差はなかった。

(3) 腫瘍増大率は、無蛋白、低カロリー群および糖のみの高カロリー群では低値で、TPN群において増大するが、経口自由摂取群との間には差はなく、各アミノ酸群間にも差はなかった。

第3節 経静脈群における窒素出納 (表6, 図4)

(1) 日々窒素出納

TPN群ではいずれも第1日か第2日以降は正の窒素出納を示した。

(2) 累積窒素出納

5%G群で -1265.7mg 、21%G群で -685.6mg 、M群で $+319.7\text{mg}$ であり、体重増加と同様に糖のみではカロリーを上げて窒素出納は負のままであるが、アミノ酸を追加することにより正に転ずることが可能である。更にE群では $+581.6\text{mg}$ 、G群で $+172.0\text{mg}$ 、A群で $+264.6\text{mg}$ といずれも正に保たれているが、アミノ酸によりかなりのバラツキを生じており、体重増加を得るためには $+300\text{mg/週}$ ($+1.5\text{g/kg/週}$)以上が必要と思われた。

第4節 血液生化学検査(表7, 図5)

第1項 血清総蛋白量 (TP)、アルブミン値 (Alb)

経口群におけるTPは、非担癌MF食自由摂取群の $6.7 \pm 1.3\text{g/dl}$ に比較し、MF Control群で $5.6 \pm 1.1\text{g/dl}$ 、MF 300群で $5.7 \pm 1.0\text{g/dl}$ とともに低下傾向であるが有意差はなく、PFD群

では $3.8 \pm 0.5 \text{g/dl}$ と著明 ($p < 0.01$)に低下した。Albは、各々 $1.7 \pm 0.3 \text{g/dl}$, $2.1 \pm 0.2 \text{g/dl}$, $1.7 \pm 0.5 \text{g/dl}$ で差はなく、非担癌群の $1.9 \pm 0.3 \text{g/dl}$ との間にも差はなかった。

経静脈群におけるTPは、5%G群で $4.5 \pm 0.7 \text{g/dl}$ と低下するもMF Control群との間には差はなく、21%G群では $3.9 \pm 0.6 \text{g/dl}$ と差を認め($p < 0.01$)、M群では $5.3 \pm 0.8 \text{g/dl}$ とアミノ酸の追加により改善が認められた。一方、E群では $4.0 \pm 0.4 \text{g/dl}$ ($p < 0.01$)、G群では $4.1 \pm 0.6 \text{g/dl}$ ($p < 0.02$)とMF Control群に比べ低下したが、A群では $5.8 \pm 0.5 \text{g/dl}$ と高値を示した。

Albは、TPの高低によらず $1.3 \sim 1.6 \text{g/dl}$ の低値でほぼ一定であった。

第2項 GOT, GPT, Al-P

(1) GOTは、非担癌群で 107.3 ± 30.6 MF-Control群では 136.6 ± 36.4 で両群に差はなかった。MF Control群に比較し、MF 300群で 221.5 ± 81.9 (n.s.), 5%G群で 301.6 ± 89.6 ($p < 0.01$)、E群で 360.3 ± 113.3 ($p < 0.01$)、G群で 238.3 ± 16.2 ($p < 0.001$)と高値で、PFD群のみ 67.5 ± 12.2 ($p < 0.01$)と低下した。

(2) GPTは、MF Control群において 8.6 ± 1.3 で、非担癌群の 16.9 ± 5.2 より有意($p < 0.01$)に低下した。MF Control群に比較し、21%G群で 16.8 ± 2.2 ($p < 0.001$)、E群で 13.5 ± 1.7 ($p < 0.001$)と高値で、M群で 4.2 ± 2.5 ($p < 0.02$)、G群で 3.3 ± 1.2 ($p < 0.001$)と低下した。

(3) Al-Pは、MF Control群において 19.4 ± 4.1 と非担癌群の 28.6 ± 10.2 に比べ低い傾向であったが有意差はなかった。MF Control群に比較しMF 300群の 23.2 ± 6.4 以外は $8.0 \sim 12.0$ と有意 (PFD群で $p < 0.05$, その他 $p < 0.01$)に低値だった。

第3項 小括

(1) TPは、PFD群、5%G群、21%G群で低下し、TPN群においても改善する群 (M群, A群)と、しない群 (E群, G群)に分かれた。Albは、全ての経静脈群で低下し、TPNによる改善は認められなかった。

(2) GOTは、PFD群で低下した以外は高値で、GPT, Al-Pは、いずれも非担癌群の範囲内

か低値であった。

第5節 腫瘍の病理組織学的検査 (表8, 図6)

第1項 肉眼的所見

出血巣はG群の一部に認められたのみであったが、壊死巣はほとんどの腫瘍に見られ、MF-Control群, MF 300群, M群, G群では軽度で、PFD群, 5%G群, 21%G群, E群では高度で、いずれも中心部の壊死であった。A群では、腫瘍の大きいものでは壊死巣はほとんど見られず、増殖抑制傾向の強いものでは被膜下、辺縁部の壊死であった。

第2項 顕微鏡的所見

(1) 腫瘍細胞の大きさ

経口群において、MF Control群で $179.4 \pm 17.2 \mu^2$, MF 300群で $153.8 \pm 5.6 \mu^2$ とカロリー制限により有意 ($p < 0.02$)に減少し、PFD群では $167.2 \pm 4.4 \mu^2$ と縮少傾向は少ない(n.s.)が、これは個々の細胞内に空胞が多く見られ変性をきたしているためと思われる。

経静脈群においては、5%G群で $146.4 \pm 9.2 \mu^2$ と小さく ($p < 0.001$)、21%G群で $168.4 \pm 1.0 \mu^2$ (n.s.)と高カロリーにより増大するも、M群では $151.5 \pm 7.4 \mu^2$ と小さく ($p < 0.01$) MF-300群に一致した。更にE群では $188.7 \pm 8.8 \mu^2$ と大きく (n.s., M群に $p < 0.001$)、G群では $153.8 \pm 12.2 \mu^2$ とやや小さく ($p < 0.05$)、A群では $166.4 \pm 9.6 \mu^2$ と中間であった (n.s., M群に $p < 0.05$)。

(2) 核の大きさ

経口群においては、MF Control群で $67.1 \pm 5.1 \mu^2$, MF 300群で $59.8 \pm 1.1 \mu^2$ ($p < 0.02$)、PFD群で $64.5 \pm 5.4 \mu^2$ と細胞の大きさと同様の傾向だった。

経静脈群では、5%G群で $57.3 \pm 8.1 \mu^2$, 21%G群で $71.5 \pm 2.4 \mu^2$, M群で $58.8 \pm 7.1 \mu^2$, 更にE群で $72.4 \pm 8.0 \mu^2$, G群で $55.9 \pm 7.2 \mu^2$, A群で $62.8 \pm 2.0 \mu^2$ といずれも細胞の大きさと同様の傾向を示した。

(3) 細胞/核比

前記のごとく、細胞と核の大きさがほぼ同様に变化した結果が得られたので、細胞/核比においても、21%G群のみ 2.36 の低値を示したが、

表10 腫瘍中遊離アミノ酸濃度

(M±SD. μmol/g)

Group	MF	MF	PFD	5%G	21%G	21%G	21%G	21%G	21%G
	Control	300				M	E	G	A
n	7	5	5	7	5	6	5	5	5
Ile	0.89±0.16	1.20±0.39	0.64±0.01	0.77±0.21	0.64±0.17	0.72±0.11	0.81±0.05	0.72±0.08	0.81±0.15
Leu	2.04±0.38	2.62±0.81	1.41±0.06	1.69±0.41	1.43±0.36	1.60±0.25	1.80±0.08	1.61±0.16	1.76±0.32
Val	1.79±0.28	2.20±0.63	1.22±0.07	1.50±0.38	1.25±0.30	1.44±0.23	1.73±0.15	1.52±0.18	1.58±0.31
Lys	2.46±0.31	3.23±0.80	2.06±0.14	2.47±0.56	2.11±0.46	2.11±0.38	2.31±0.27	2.18±0.15	2.25±0.42
Phe	1.40±0.16	1.53±0.36	1.03±0.17	1.04±0.16	1.14±0.22	1.09±0.12	1.29±0.07	1.00±0.11	1.03±0.23
Met	0.72±0.12	0.87±0.21	0.45±0.10	0.55±0.10	0.50±0.11	0.52±0.10	0.57±0.04	0.54±0.06	1.14±0.73
Thr	2.86±0.25	3.01±0.56	3.48±0.19	3.28±0.64	2.01±0.40	5.65±2.35	4.09±0.93	6.49±1.00	4.10±1.44
Trp	0.18±0.06	0.27±0.09	0.13±0.05	0.18±0.07	0.12±0.03	0.19±0.08	0.19±0.03	0.17±0.03	0.20±0.07
Cys	0.28±0.07	0.39±0.07	0.27±0.07	0.29±0.12	0.16±0.02	0.19±0.05	0.31±0.12	0.19±0.07	0.28±0.12
Tyr	1.04±0.16	1.18±0.29	0.82±0.12	0.97±0.16	0.78±0.18	0.78±0.14	0.90±0.07	0.75±0.15	0.78±0.18
His	0.67±0.12	0.76±0.26	0.50±0.09	0.63±0.10	0.47±0.11	0.64±0.20	0.58±0.04	0.53±0.10	0.85±0.48
Arg	1.01±0.32	0.60±0.33	0.51±0.39	0.56±0.22	0.71±0.28	0.78±0.37	1.06±0.28	1.08±0.16	0.78±0.37
Ala	6.76±0.88	5.52±0.46	4.69±0.92	6.07±2.21	5.16±0.68	4.56±0.70	5.86±0.38	4.09±0.67	3.47±1.26
Glu	6.40±1.05	6.29±1.12	3.99±0.58	4.67±0.95	4.82±0.74	5.35±0.74	5.53±1.07	4.50±0.55	3.90±0.78
Pro	3.38±0.39	3.01±0.48	2.45±0.16	2.71±0.39	2.32±0.30	2.52±0.30	3.49±0.45	2.42±0.39	1.90±0.44
Asp	2.22±0.37	2.76±0.73	1.49±0.25	1.91±0.38	1.93±0.48	1.84±0.21	2.09±0.48	1.68±0.13	1.65±0.26
Ser	3.08±0.56	3.85±0.99	2.72±0.31	2.44±0.35	2.56±0.67	2.58±0.47	2.91±0.17	3.15±0.37	2.53±0.31
Gly	5.95±0.55	6.14±0.56	6.55±1.67	6.01±2.27	5.34±0.96	8.40±1.39	5.95±0.64	8.41±1.23	3.87±0.96
EAA	12.34	14.93	10.42	11.48	9.20	13.32	12.79	14.23	12.87
NEAA	30.79	30.50	23.99	26.26	24.25	27.64	28.68	26.80	20.01
Total	43.13	45.43	34.41	37.74	33.45	40.96	41.47	41.03	32.88
E/N	0.401	0.490	0.434	0.437	0.379	0.482	0.446	0.531	0.643

他はいずれも2.57～2.77とほぼ一定であった。

(4) Mitotic Index

経口群においては、MF Control 群で5.61±1.93%、MF 300群で5.36±1.51%、PFD 群で2.98±0.87%とPFD群のみ有意(p<0.05)に低下した。

経静脈群においては、MF Control 群に比較して、5%G 群で1.36±1.07%(p<0.001)、21%G 群で2.40±1.35%(p<0.02)と有意に低下し、M 群では4.58±1.19%(n.s)であった、更にE 群で5.76±0.89%(n.s)と同程度であるが、G 群で3.06±1.22%(p<0.05)、A 群で1.23±2.01%(p<0.01)と有意に低下し、アミノ酸により差が大きく5%G群と同程度の場合もあった。

第3項 小括

(1) ほとんどの腫瘍に中心壊死巣が見られ、PFD 群、5%G 群、21%G群の低栄養群に高度であった。A群では辺縁部壊死が一部に見られた。

(2) MF 食、または糖のみの同一栄養の場合は、摂取カロリー量の多い程、細胞、核ともに腫大する。

(3) TPN群では、アミノ酸の種類により腫大するものがある(E群)。

(4) 細胞/核比は、ほぼ一定である。

(5) Mitotic Index は、PFD群、5%G 群、21%G 群の低栄養群で低下し、TPN群(M群、E群)ではMF食群と同程度に増加するが、アミノ酸の種類により(G群、A群)低下するものがある。

第6節 血漿遊離アミノ酸分析(表9、図7、8、9)

第1項 経口群

MF Control 群は、非担癌群に比較して、全てのアミノ酸において濃度の有意差は認められず、総アミノ酸濃度はやや高値で、E/N比はやや低下する傾向であるが、いずれも有意差はなかった。これを対照として以下に述べる。

MF 300群では、全体的に低濃度でEAAでは、Ile, Leu, Val, Phe (p<0.001), Met (p<0.02), NEAA では、Tyr, His, Glu(p<0.01), Pro. (p<0.05) が減少し、E/N 比は0.740 とやや低下した。

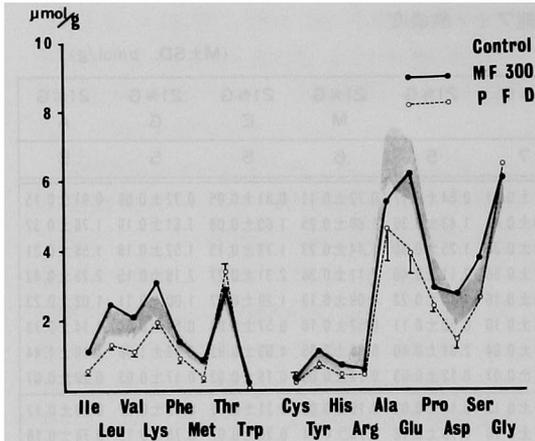


図10 Tumor Aminogram (PO Group)

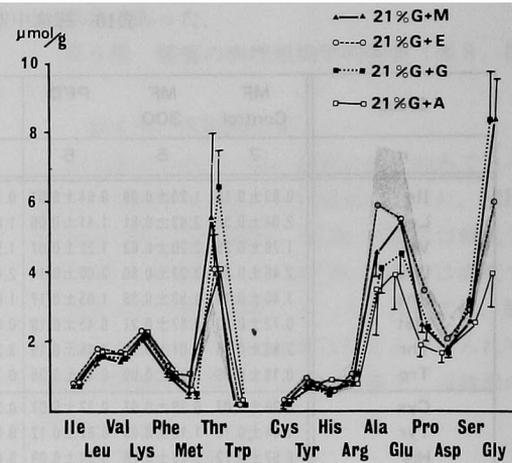


図12 Tumor Aminogram (IV Group-2)

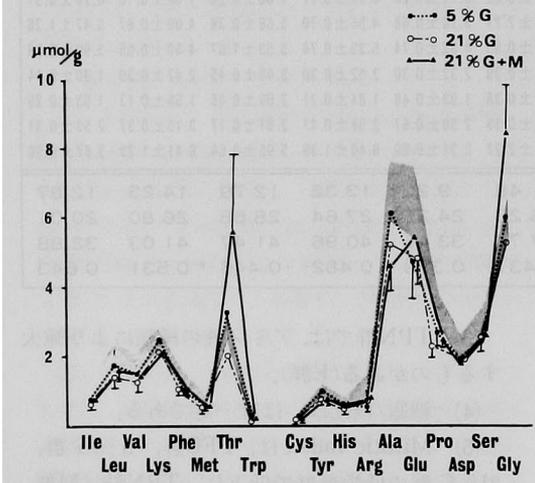


図11 Tumor Aminogram (IV Group-1)

PFD群では, Ile, Val. ($p < 0.01$), Leu. ($p < 0.05$) の側鎖アミノ酸 (BCAA) は減少したが, EAA では Lys, Thr. ($p < 0.001$), NEAA では Ser, Gly. ($p < 0.001$), His, Ala. ($p < 0.01$) が増加し, 大きくパターンの乱れを生じた. E/N 比は, 0.561 と著明に低下した.

第2項 経静脈群

5%G群では, 全体的にはほぼ等濃度であるが, Ile. ($p < 0.02$) のみ減少し, Ser, Gly. ($p < 0.001$), Lys, Met. ($p < 0.05$) が増加し, E/N 比は0.650 と低下した.

21%G群では, EAA で Val. ($p < 0.001$), Ile, Leu. ($p < 0.01$) のBCAA と, Trp. ($p < 0.05$) が減少しやや低濃度, NEAA で Glu, Asp, Ser. ($p < 0.001$), His, Gly. ($p < 0.01$) が

増加し, 全体的には高濃度であるが, E/N比は0.450 と著明に低下し, 乱れが大きい.

M群では, 全体的には等濃度であるが, EAA で Thr. ($p < 0.001$) の増加と Met. ($p < 0.01$) の減少, NEAA で Ser. ($p < 0.001$) の増加と His ($p < 0.05$) の減少があり, E/N 比は1.033 と高値で, 乱れは比較的軽度だった.

E群では, EAA で Ile. ($p < 0.01$), Val. ($p < 0.02$), Lys. ($p < 0.05$) の増加をはじめ全体的にやや高濃度であるが, NEAA はほぼ等しく, E/N 比は1.157 と上昇し, 乱れは軽度だった.

G群では, EAA で Thr. ($p < 0.001$) が著明に増加している他は等しく, NEAA で Ser. ($p < 0.001$), Gly. ($p < 0.01$) が増加, Tyr. ($p < 0.01$), Asp. ($p < 0.05$) の減少以外は等しく, E/N 比は0.992 と高値であるが, Thr, Ser, Gly. の乱れが大きい.

A群では, EAA で Thr. ($p < 0.001$) が著明に増加している他は等しく, NEAA で Ser. ($p < 0.001$), His. ($p < 0.01$), Glu. ($p < 0.02$) が増加, Tyr. ($p < 0.02$) が減少し, E/N 比は Thr. の増加により1.392 と高値であるが, パターンの乱れが大きい.

第3項 小括

(1) 経口群では, 軽度のカロリー制限でアミノ酸濃度はBCAAをはじめ全体に減少するが, E/N比はほとんど変化しない. 高度の蛋白, カロリー制限でBCAAの減少と, Lys, Thr, Ser.

Gly. His. Ala. の増加で、E/N比は低下する。

(2) 経静脈群でも、糖のみの高カロリーでは同様の傾向で、E/N比も低下する。

(3) TPN群では、M群とE群でEAAの増加とNEAAの正常化が見られ、E/N比は上昇し、アミノ酸パターンの乱れは少ない。G群とA群では、E/N比は上昇するが、パターンの乱れが大きい。

第7節 腫瘍組織遊離アミノ酸分析(表10, 図10, 11, 12)

MF Control群において、佐藤肺癌組織中の遊離アミノ酸濃度を、血漿中の遊離アミノ酸濃度と比較すれば、Aspが著明に高濃度で、その他Glu, Ser, Gly, Pro等のNEAAが高濃度に含まれており、E/N比は0.401である。これを対照として以下に述べる。

第1項 経口群

MF 300群では、EAAは有意差はないが全体的にやや高濃度で、NEAAはCys. ($p < 0.05$)が高値の他は等濃度で、E/N比は0.490と高値であった。これは血漿アミノ酸濃度が全体的に低下したのと対照的で、腫瘍組織へのアミノ酸の取り込みが増加しているものと考えられる。

PFD群では、Thr. ($p < 0.01$)が血漿中と同様に増加した以外は、Pro. ($p < 0.001$), BCAA, Phe. Met. Ala. Glu. Asp. ($p < 0.01$), Lys. Tyr. His. ($p < 0.05$)と全体的に減少し、血漿中の傾向と対照的で、E/N比は0.434と軽度上昇した。

第2項 経静脈群

5%G群では、Phe. ($p < 0.01$), Met. Arg. Glu. Pro. ($p < 0.02$), Ser. ($p < 0.05$)の減少により、EAAの軽度低下とNEAAの低下で、E/N比は0.437と軽度上昇した。

21%G群では、EAAでThr. ($p < 0.01$), Val. Met. ($p < 0.02$), Ile. Leu. Phe. ($p < 0.05$)の減少、NEAAでPro. ($p < 0.001$), Cys. ($p < 0.01$), Tyr. His. Glu. ($p < 0.05$)の減少と全体的に低下傾向で、E/N比も0.379と軽度低下した。

M群では、EAAでThr. ($p < 0.02$)の増加と、Phe. ($p < 0.01$), Met. ($p < 0.02$), Leu. ($p < 0.05$)の減少で全体的にはやや高濃度、NEAAでGly. ($p < 0.01$)の増加と、Ala. ($p < 0.001$), Pro. ($p < 0.01$), Tyr. ($p < 0.02$), Cys. ($p <$

0.05)の減少により全体的に低下するために、E/N比は0.482と上昇した。

E群では、Thr. ($p < 0.02$)の増加とMet. ($p < 0.05$)の減少の他は等濃度で、E/N比は0.446と軽度上昇し、MF Control群との間にパターンの乱れはほとんどなかった。

G群では、EAAで血漿中の高濃度を反映していると思われるThr. ($p < 0.001$)の増加と、Phe. ($p < 0.01$), Met. ($p < 0.02$)の減少、NEAAで同様にGly. ($p < 0.01$)の上昇とAla. ($p < 0.001$), Glu. Pro. ($p < 0.01$), Tyr. Asp. ($p < 0.02$)の減少が見られ、E/N比は0.531と上昇した。

A群では、EAAでPhe. ($p < 0.02$)の減少の他は等濃度で、NEAAでAla. Pro. ($p < 0.001$), Glu. Gly. ($p < 0.01$), Tyr. Asp. ($p < 0.05$)の全体的な減少が見られたが、これは輸液中のアミノ酸組成を反映しているためと思われる。E/N比は0.643と著明に上昇した。

第3項 小括

(1) 血漿アミノ酸濃度に比較して、各群間での濃度差およびE/N比のパラツキは小さく、腫瘍組織は宿主の栄養状態に依らず、安定したアミノ酸の奪取を行っていると思われる。

(2) TPNにより、Thr. Gly.の増加と、Ala. Pro. Glu. Tyr. Phe. Met.の減少傾向が見られた。

考 察

第1節 佐藤肺癌

佐藤肺癌(Sato Lung Cancer)は、佐藤、下里により雄性呑竜ラットに4-nitroquinoline-1-oxideで誘発された移植可能な肺癌で、その移植担癌ラットの生存期間は移植方法により異なり、尾静脈よりの経静脈移植では、10～15日で肺転移により死に到り、下肢の筋肉内移植では、15～40日で死に到る¹⁴⁾。

著者の実験では、背部皮下移植2～3週前後では、宿主の体重増加は非担癌ラットに比較し、やや低下傾向であるが有意差はなく、腫瘍増殖と体重増加の共存する時期で、Mider¹⁵⁾のいうI期に相当する。3～4週では、腫瘍の増大とともに食餌摂取量は減少し、体重減少に転じ、4～6週で腫瘍死に到る。局所皮膚に癌性潰瘍

を生じた例では、生存期間が軽度延長する傾向であった。

第2節 腫瘍増殖

第1項 経口栄養

経口栄養による発癌および腫瘍増殖に関しては、1909年 Moreschi²⁾の「移植腫瘍は過度の低栄養下では生長の遅延か阻止が見られ、適当な栄養制限では、腫瘍の生長遅延と宿主の生命延長が生ずる。」との報告に初まり、Rous³⁾、Bischoffら⁴⁾等は、「カロリー制限自体でも、蛋白のような特殊栄養素の欠乏でもともに、腫瘍増殖は遅延される。」とし、更に1940年からはTannenbaum⁵⁾の報告が多く見られ、「カロリー制限により全ての型のマウス腫瘍の発生が阻害され、阻害効果はカロリー制限の程度、腫瘍の型、発癌物質の量と発癌力に依り、腫瘍増殖もカロリー制限で阻害されるが、担癌生体の体重減少も起こる。」との報告につづいて1953年に総括として⁶⁾、「蛋白、カロリー栄養障害は、腫瘍の発生および増殖を妨げるが、癌患者の栄養制限により腫瘍の発育を抑制しようとする試みは、反面生体の著明な体重減少をきたすので、有効な治療手段とは成り得ない。」と強調している。最近では、Joseら¹⁶⁾による「蛋白、カロリー欠乏により、ビールス感染および悪性腫瘍に対する抵抗力が増強して、腫瘍増殖を阻害する」との免疫学的観点よりの報告、更に、Tucker¹⁷⁾の「ラットにおいて2～3年間の長期の20%摂取制限で、腫瘍発生および増殖が影響を受けた。」等の報告が見られている。

著者の1週間の約25%の蛋白、カロリー制限であるMF 300群においては、MF Control群に比較して体重増加は軽度減少し、腫瘍増大率も軽度減少し、腫瘍重量/体重比は軽度増加するも、いずれも有意差は認められなかった。しかし、PFD群のごとく蛋白欠乏と約75%の高度のカロリー制限では、腫瘍重量/体重比には差が見られなかったが、著明な体重減少と腫瘍増殖の抑制が見られ、Tannenbaumの指摘するように癌治療法としては不適当であることが確認された。

第2項 経静脈栄養

1972年、Steigerら⁹⁾によるラットのTPNモデルの作成以後、経静脈栄養による腫瘍増殖に

関する報告は、1975年に彼ら¹⁸⁾が mammary adenocarcinoma 移植 Lewis-Wistar ラットにおいて、5%糖群と比較して30%糖+5%アミノ酸による10日間のTPNでは、体重増加と腫瘍増殖が見られ、「TPNにより栄養状態の維持と腫瘍増殖を起し、アミノ酸が腫瘍増殖に影響するが、腫瘍重量/体重比は不変である。」として、臨床的にも同様の傾向を示唆しているのが最初である。次いで1976年、Cameron and Pavlat¹⁹⁾は、「Morris Hepatoma No. 7777 移植 BUF ラットの2週間のTPNでは、Regular Dietの経口自由摂取群に比較し、1週目、2週目ともに腫瘍重量の増加と、腫瘍重量/体重比の有意な増大を認めた。」と報告し、更に1977年に同じく²⁰⁾、「Regular Diet 自由摂取群では、摂取量の減少に伴い体重減少が起り、TPN群では、体重減少が避けられるが腫瘍増殖を刺激する。生存期間は両群で差がなく、死因はTPN群では過剰輸液、経口群では飢餓による。」と報告し、TPNによる栄養の維持改善とともに腫瘍増殖を刺激することを強調した。

これに対し、1977年 Otaら²¹⁾は、「Morris Hepatoma 移植 BUFラットにおいて、蛋白欠乏状態後に Regular Diet および TPNによる蛋白栄養改善を行い、宿主肝およびHepatomaの肝酵素、蛋白含有量の測定結果では、両群による栄養改善は不釣合な腫瘍増殖を起さない。」と述べ、更に1978年 Dalyら²²⁾も、「Morris Hepatoma 5123 移植 BUF ラットの蛋白欠乏食による低栄養ラットの1週間のTPNによる蛋白カロリー改善においては、Regular Diet群に比較して体重増加では有意に増加するが、腫瘍重量は有意差はないがやや大であり、腫瘍重量/体重比は不変であるので、TPNもRegular Dietも宿主の栄養改善において不釣合な腫瘍増殖の刺激はない。」とした。

本邦においては、1977年長谷川ら¹²⁾により、「佐藤肺癌移植呑電ラットで、5%糖群に比較してTPNでは、体重維持と体蛋白維持に明らかな効果があり、腫瘍径の明らかな増大も認められたが、経口自由摂取群との間には差がなかった。」と最初の報告がなされ、その後同じく佐藤肺癌に関して大柳ら²³⁾により同様の報告がみら

れる。また1979年三芳ら²⁴⁾は、「DMH誘発大腸癌作成 Wistar系ラットにおいて20日間の TPN を行い、TPN と経口自由摂取群では腫瘍増殖には有意差はなく、体重変動もわずかで、絶食群では腫瘍増殖率は低下傾向で体重減少も著明であった。」と報告している。以上のごとく、本邦においては TPN と経口自由摂取群との間には、腫瘍増殖に関して差を認めないとするものが多い。

臨床的には、Copelandら²⁵⁾により「癌患者の化学、放射線、手術療法における TPN において、腫瘍増殖なしに癌患者の anabolism が維持可能で、1000人以上の患者に施行し、腫瘍増殖は認めなかった。」と報告している。しかし一方では、Reynoldsら²⁶⁾は、「Walker 256 Carcinosarcoma 移植動物実験においては、癌細胞の doubling time は“時間～日”の単位で短く、約7週で死に到るが、人間においては“週～月”の単位であり、死亡まで数年間が必要なので、短期間の栄養改善による腫瘍増殖刺激は見られない。」と述べ、Costa²⁷⁾も、「腫瘍の大きさについて、動物モデルでは腫瘍重量/体重比が30%以上となる場合もあるが、人間では5%以上は稀である。」としているごとく、腫瘍の多様性、doubling time、腫瘍重量/体重比等の点から、動物実験と臨床効果との直接的比較は一概に論ずることはできない。

著者の結果では、TPNモデルとしてのM群では、5%G群、21%G群に比較して、体重、腫瘍重量、腫瘍増大率はいずれも有意に大であるが、普通食のMF Control群に比較しては、腫瘍重量、腫瘍増大率は不変で、体重増加のみ有意 ($p < 0.05$) に低値のため腫瘍重量/体重比は逆に有意 ($p < 0.05$) に大である。しかしE群では、体重増加は低値 ($p < 0.02$) であるが、腫瘍重量、腫瘍増大率、腫瘍重量/体重比には差が認められなかった。一方、体重減少のみられたG群、A群でも、腫瘍重量、腫瘍重量/体重比には差がなく、腫瘍増大率ではG群は小 ($p < 0.05$) であるがA群ではバラツキが大きいために有意差はなかった。更にMF 300群に比較しては、G群、A群で体重減少に差が認められたが、その他の点ではいずれもTPN各群との間には差はなかった。以上のごとく、佐藤肺癌移植呑竜

ラットにおける1週間のTPNにおいては、経口自由摂取群に比較して、腫瘍重量、腫瘍増大率には差がなく、腫瘍重量/体重比で一部に差を認めるも2.9~4.2%の範囲であり、Dalyら、Otaら、長谷川ら、大柳ら、三芳ら、等の報告に一致して、TPNによる不釣合な腫瘍増殖は認められなかった。

第3節 腫瘍の組織学的変化

各種栄養状態の腫瘍の組織学的変化におよぼす報告としては、1950年Greenら²⁸⁾は、「Walker 256 Carcinosarcoma 移植ラットで、蛋白欠乏食栄養により腫瘍中の蛋白含有量の低下と壊死巣の減少」を指摘し、近年では1976年にSteinら²⁹⁾は、「AC₃₃移植 Lewis-Wistarラットの5日間のTPNでは腫瘍の肉眼的変化はなかった。」とし、1977年Cameronら²⁰⁾は、「Morris Hepatoma No. 7777 移植ラットにおいて、TPNにより宿主の水分貯留とともに腫瘍も浮腫性になる。」と報告している。本邦においては1979年三芳ら²⁴⁾は、DMH誘発大腸癌作成 Wistar系ラットにおいて、Vincristin 処理後のMitotic Indexへの影響を10日間の各栄養投与法にて観察し、「経口自由摂取群で7.9%と最も高値で、絶食群で5.1%と最低で、TPN群では6.7%、5%糖群および5%アミノ酸群で約6.0%と、低栄養による腫瘍細胞活性の抑制が認められる。」と報告している。

佐藤肺癌については、長谷川ら^{12),30)}により前項の腫瘍増殖への影響とともに、「肉眼的所見では、低カロリー輸液(5%糖群)において出血、壊死、小嚢胞形成が見られ、実質性の部分はわずかで、TPN群、Regular Diet群では実質性であり、組織学的所見では、5%糖群では広範囲な壊死巣が見られ、個々の腫瘍細胞は小さく均一で、TPN群では大型の細胞が多く、Hypertrophyの可能性を示唆。」核の大きさおよび体積の計測では、5%糖群はTPN群、Regular Diet群に比較してともに有意に小。」との報告がなされている。更に岡田ら³¹⁾は、「TPN群と経口摂取群との間には有意差はない。」とし、大柳ら²³⁾も、「100Cal/kg/日より250Cal/kg/日投与のTPN群の方が、体重増加も大きく、栄養状態も良好で、腫瘍体積は1.5倍と大きく、Mito-

tic Indexも増加する。」と同様の報告をしている。

著者の結果では、肉眼的所見においては、PFD群、5%G群、21%G群の低栄養、無蛋白質食群でいずれも壊死巣が著明で、TPN群のうちE群では壊死巣が見られたが他のTPN群およびMF群では軽度であり、Greenら²⁸⁾の報告とは異なり長谷川ら¹²⁾の報告と一致した。組織学的所見においては、個々の腫瘍細胞の大きさは、すでに述べたごとく、MF食および糖輸液による同一栄養においては、投与カロリーの多い程腫大することが判明したが、TPN群では一定の傾向を示さず、長谷川ら¹²⁾、岡田ら³¹⁾等のごとく大型細胞が多いとの報告と異なった。更に、核の大きさについても、細胞の大小の程度にはほぼ一致し、細胞/核比は21%G群で軽度低値を示した以外は、ほぼ一定であった。Mitotic Indexについては、大柳ら²³⁾の報告と同じく、低栄養状態で低下し、TPN群で増加するも、MF Control群に比較しては高値を示さず、腫瘍増殖の項と同様に、腫瘍細胞活性の著明な亢進は認められないことが確認され、逆にG群、A群のごとく低下する場合があります。アミノ酸インバランスの可能性が示唆された。

第4節 アミノ酸インバランス

諸家の報告によるアミノ酸インバランスの各種腫瘍の発生、増殖の抑制効果は、Lys.またはCys.の欠乏³²⁾、Phe. Lys.の欠乏³³⁾、Phe. Tyr.の欠乏^{34),35)}、Ile. Met. Val.の欠乏³⁶⁾、Arg.の過剰投与³⁷⁾、Phe. Cys. Trp. Glu.の欠乏とArg. Asp. His.の増量³⁸⁾等に認められている。

著者の使用アミノ酸のうちGO-80およびAMIU-II液は、MoripronおよびE-4液に比較して共通に増加しているアミノ酸はなく、AMIU-II液ではHis.以外のNEAAが全て除かれているので極端な組成のためとも解釈できるが、GO-80液ではTyr. Glu. Asp.以外は含有されていることを考慮し、更に腫瘍中アミノ酸分析において、血漿中アミノ酸濃度に比較して腫瘍中アミノ酸濃度の高いAsp. Glu. が含有されていないことと一致することから、これらTyr. Glu. Asp.の3種のアミノ酸の欠乏がアミノ酸インバランスを惹き起こし、腫瘍増殖抑制およびMitotic Indexの低下に関与している可能性が

強く疑われる。更にこれらGO-80およびAMIU-II液は、BCAA濃度が高く、このことも関与していると思われる。しかし、たとえそうであっても、これらのアミノ酸を使用したTPN群では、宿主の体重増加を得ることは出来ず、このままでは単独輸液療法のみでは療治療において有効な手段とは成り得ず、特殊アミノ酸製剤であるGO-80およびAMIU-II液よりも、一般的なMoripronおよびE-4液を使用したTPNに抗癌剤を併用する方法が更に検討されなければならない。

第5節 血漿遊離アミノ酸分析

第1項 総アミノ酸濃度とE/N比

諸家の報告による臨床における癌患者の総アミノ酸濃度は、高濃度、低濃度、不変と一定した傾向を示さず、進行癌においては、平井³⁹⁾、有地⁴⁰⁾、金子ら³⁸⁾等は増加すると述べ、安名⁴¹⁾、Fukui⁴²⁾等は減少するとしている。また、根治術可能例、切除可能癌症例では、平井³⁹⁾、東泉⁴³⁾等は不変とし、安名⁴¹⁾、Fukui⁴²⁾等は進行癌と同じく減少するとしている。

E/N比については、Swendseidら⁴⁴⁾によれば栄養状態の大略を示すとされ、癌患者では低下する。

著者の結果によれば、経口自由摂取において腫瘍増殖と体重増加の共存する時期では、非担癌群に比較し、個々のアミノ酸濃度には差が認められないが、総アミノ酸濃度は軽度に増加し、E/N比は軽度低下し、腫瘍の存在する影響がすでに現われていると考えられるが、いずれも有意差はなかった。しかし、軽度の制限食群であるMF 300群では、E/N比は更に低下し、各アミノ酸濃度の低下に伴う総アミノ酸濃度の低下がみられ、体重増加にもかかわらず栄養状態の悪化が窺われる。PFD群、5%G群、21%G群では、BCAAの減少とLys. Ser. Gly. Ala.等の増加に伴うアミノ酸パターンの乱れを生じ、総アミノ酸濃度は増加するも、E/N比は著明に低下し、低栄養状態を示している。TPN群では、総アミノ酸濃度、E/N比のいずれも増加し、特にEAA製剤のA群に著明であるが、栄養状態の改善がなされていると思われる。しかし、栄養状態の指標の1つであるTP, Albについては、担

表11

	MF normal	MF Control	MF 300	PFD	5%G	21%G	21%G M	21%G E	21%G G	21%G A
Plasma										
Total AA ($\mu\text{mol/dl}$)	194.01	215.41	147.78	376.16	256.73	269.71	237.07	252.62	343.83	327.98
E/N	0.838	0.796	0.740	0.561	0.650	0.450	1.033	1.157	0.992	1.392
BCAA (%)	15.7	16.5	11.3	6.7	10.7	7.7	14.6	19.2	9.7	10.1
AAA (%)	5.0	6.0	5.1	3.2	5.2	3.7	4.6	5.9	2.9	3.4
BCAA/AAA	3.15	2.75	2.22	2.11	2.07	2.08	3.19	3.26	3.32	2.94
Phe/Tyr	1.25	1.35	1.42	1.62	1.14	1.59	1.32	1.60	1.98	2.21
Met/Cys	1.22	1.23	1.09	2.27	1.55	1.62	1.06	1.11	1.02	1.26
Tumor										
Total AA ($\mu\text{mol/g}$)		43.13	45.43	34.41	37.74	33.45	40.96	41.47	41.03	32.88
E/N		0.401	0.490	0.434	0.437	0.379	0.482	0.446	0.531	0.643
BCAA (%)		10.9	13.3	9.5	10.5	9.9	9.2	10.5	9.4	12.6
AAA (%)		5.7	6.0	5.4	5.3	5.7	4.6	5.3	4.3	5.5
BCAA/AAA		1.93	2.22	1.77	1.97	1.73	2.01	1.98	2.20	2.29
Phe/Tyr		1.35	1.30	1.26	1.07	1.46	1.40	1.43	1.33	1.32
Met/Cys		2.57	2.23	1.67	1.90	3.13	2.74	1.84	2.84	4.07

癌群でいずれも低下した TP は A 群では改善がみられたが, Albは他の群と同様で改善はみられなかった。このことは Albの合成能の依然としての低下と, TPNによる水分貯留²⁰⁾による稀釈の影響も考慮されなければならない。

第2項 BCAA 濃度

BCAAは、肝ではほとんど代謝されず、筋肉で代謝され、グルコース・アラニンサイクル⁴⁵⁾を経て糖新生に利用され、筋肉にエネルギーを補うのみでなく、筋蛋白の合成を促進し、崩壊を抑制し^{46), 47)}窒素出納を好転させ、栄養改善および乱れた血漿アミノ酸パターンの正常化⁴⁸⁾に関与する。

MF 300群, PFD群, 5%G群, 21%G群においては、E/N比の低下と同様に BCAA 濃度の低下がみられ(表11), TPN群においてもアミノ酸組成による BCAA含有量の差にもかかわらず、E群でのみ増加し、含有量の多いG群, A群では著明に低下した。これらの変化はThrの著明な増加をはじめとする各アミノ酸パターンの乱れが大きいことによるものと思われる、条件は異なるが、岡田ら⁴⁸⁾のいう「BCAAによるアミノ酸パターンの正常化」に一致しなかった。

また1974年 Odesseyら⁴⁷⁾は、ラット横隔膜での BCAA による Ala, Glu, Lys.産生効果を報告しているが、著者の結果でも一部に Lys, Glu.の増加と Ala.の増加傾向が認められたが、輸液

剤の BCAA 含有量の差による増加程度とは一致せず、効果は確認されなかった。しかし、これは血漿アミノ酸全体としての値であるので、筋組織の動静脈濃度較差の測定とは異なるので、判定は不可能と思われる。

更に Freundら⁴⁶⁾は、SDラットの4日間の低カロリー輸液において、「BCAA 含有量の多い程術後の負の窒素出納の改善と、体重減少の改善効果がある。」と報告しているが、著者の担癌ラットにおける TPN においては、正の窒素出納および体重増加のより以上の改善傾向は認められなかった。

第3項 その他

AAA 濃度, Phe/Tyr 比, BCAA/AAA 比, Met/Cys 比について検討する(表11)。

肝不全時には、Phe + Tyr. (aromatic amino acid, AAA)濃度の増加と、BCAA濃度の減少、更に Met.などの含硫アミノ酸の増加がみられ⁴⁹⁾、Fischerら⁵⁰⁾は、「BCAA/AAA比は肝不全の代謝偏倚が肝性脳症の重篤度と相関する指標となる。」としている。また、腎不全時には、BCAAの減少と、Phe/Tyr比の増加⁵¹⁾がアミノ酸代謝異常の1つとして特長であり、Phe/Tyr 比は、「小児の栄養失調時の catabolismの signとして、術後および外傷後の異化期と同様に⁵²⁾」、肝での Phe. から Tyr. への代謝が障害されて増加する。

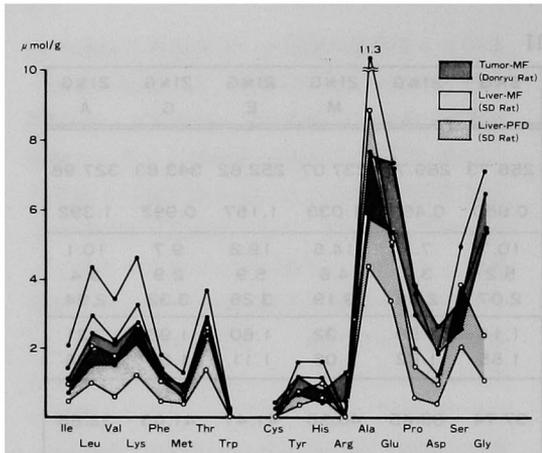


図13. Tissue Aminogram

各群においてAAA濃度は、BCAA濃度と同様に推移し、増加したものはなく、BCAA/AAA比はE/N比と同様にTPN群においていずれも増加し、特に肝不全のパターンを示したものはみられなかった。

Phe/Tyr比については、G群、A群で増加しているが、GOTの上昇にみられるごとく、肝機能障害によるPheの代謝障害が考えられるが、詳細は不明である。

Metも肝においてCysに代謝され、肝不全時には障害されてMet/Cys比の増加がみられる。5%G群ではGOTの上昇がみられ、Met/Cys比は増加しているが、PFD群、21%G群ではGOTの異常はみられないにもかかわらず、Met/Cys比は増加し、Metの代謝障害が考えられる。TPN群ではいずれも増加はなく、Met代謝は良好で、特にM群、E群では血漿アミノ酸パターンの乱れも少なく、投与されたアミノ酸よりの蛋白合成は良好に保たれていると思われる。

第6節 腫瘍組織遊離アミノ酸分析

1949年Robertsら⁵³⁾は、「全ての腫瘍はunique patternをとる」と報告し、Eagleら⁵⁴⁾は癌細胞の培養において、「癌細胞は独立した発育を営むことが特長の1つで、EAAの他にGlu. His. Cys. Arg. Tyr.の5種の準EAAが必要」とし、Greensteinは、「癌組織の生化学的性状は、共通の性質を示してくる」とし、Greensteinの第1法則⁵⁵⁾と呼ばれ、更にNakahara⁵⁵⁾は、「癌は、担癌動物の組織の生化学的性質を、漸次癌組織自身の

性質に似た方向に変化させて、「癌らしくなる」現象」をGreensteinの第2法則としている。

諸家の実際の報告をみると、1951年Zamecnikら⁵⁶⁾は、「ラットの正常肝に比較してHepatom組織には、Glu. Asp. Ala. Gly. Ser. Pro. Leu. Ile. Met. Val.等が高濃度に含まれる」とし、Dunn⁴⁰⁾は、「ラットのFibrosarcoma腫瘍には、Arg. Gly. Thr.が高濃度でHis. Met.が少ない」、Kit⁴⁰⁾は、「Lymphsarcomaにおいては、Ala. Gly. Pro.の増加とGln. その他の減少」、更に安名⁴¹⁾は、「胃癌組織ではTau. Glu. Gln. Asp.の含有量が多い」としている。更に癌を含む臓器の動静脈アミノ酸濃度較差においては、平井³⁹⁾は胃癌で、「Lys. Phe. His. Trp. Ala. Gly. Pro. Cys.の取り込み」、安名⁴¹⁾は同じく、「Gly. Ala. Gln. Ser. Pro.等の糖原性アミノ酸の取り込みが亢進し、Tau.は放出される」としている。

著者の結果では、MF Control群の腫瘍アミノ酸分析においては、Ala. Glu. Gly. Pro. Ser. Thr. Lys. Asp.の順に含有量が多く、これは安名のいう動静脈較差における取り込みの多い群に一致し、血漿アミノ酸分析における各アミノ酸の含有率と比較すると、Aspが著明に増加し、Glu. Ser. Gly. Pro.等の糖原性アミノ酸が多いのが特長であり、E/N比は0.401である。また、このアミノ酸パターンは、唐土¹³⁾のSDラットの経口自由摂取群の肝組織アミノ酸パターンにはほぼ一致し、癌組織は正常肝と同様にアミノ酸の取り込みを活発に行っていることが確認された(図13)。更に、SDラットのPFD群における肝組織アミノ酸濃度は、経口自由摂取群に比較して-30~-60%の著明な低下を認めるが、著者の腫瘍組織においては、PFD群、5%G群、21%G群の低栄養状態においても、総アミノ酸濃度は-7~-22%の軽度の低下に止まり、E/N比は-5~+9%とほぼ保たれている。TPN群においても、A群以外は総アミノ酸濃度は軽度の低下傾向であるが、E/N比はいずれも増加し、かつ、血漿での値のバラツキより小さい。更に表11のごとく、BCAA%, AAA%, BCAA/AAA比、Phe/Tyr比は、いずれも血漿での値よりバラツキが少なく(Met/Cys比のみ同程度)、腫瘍組織は宿主の栄養状態の良否によらず安定

した値を保っている。

結 語

高カロリー輸液 (TPN) の腫瘍増殖の危険性、
生体の代謝上の変化等の問題に関して、佐藤肺
癌移植ラットを用いて1週間の各種栄養投与方法
による実験を行い、次の結論を得た。

1. TPNにより窒素出納は、いずれも容易に
正に保つことが可能で、M群、E群では体重増
加が得られた。

2. 腫瘍重量、腫瘍増大率および腫瘍重量/体
重比の点より、TPNにおいては腫瘍は増大する
も、経口自由摂取群との間には著明な差は認め
られず、使用したアミノ酸群間にも差はなかった。

3. TPNによりT.Pは改善される(M群、A
群)が、Albはいずれも改善されなかった。

4. 大部分の腫瘍組織は中心壊死巣が見られ、
個々の腫瘍細胞、核は、同一栄養では摂取カロ
リーの多い程腫大するも、TPN群間では一定の
傾向は認められなかった。Mitotic Indexは、

TPNで増加(M群、E群)するも、経口自由摂
取群との間には差がなかった。

5. 血漿アミノ酸分析では、低栄養状態でE/
N比およびBCAA濃度は低下するも、TPNに
よりいずれもE/N比および総アミノ酸濃度は増
加し、M群、E群では特にアミノ酸パターンの
乱れが軽度であった。

6. 腫瘍アミノ酸分析では、血漿に比較して
各群間の濃度差およびE/N比の偏位が軽度で、
腫瘍組織のアミノ酸奪取の恒常性が示唆された。

7. Tyr. Glu. Asp. の3種のアミノ酸の欠乏、
およびBCAAの高濃度によるアミノ酸インバラ
ンスの腫瘍抑制効果が示唆された。

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師
寺本 滋教授に感謝を捧げると共に、種々の御教示
と御援助をいただいた曾田益弘博士、および赤木制
二博士に深謝致します。又、研究期間中常に御協力を
下さった大西正高学兄に感謝致します。

文 献

1. 三芳 端：癌と栄養。輸液と栄養，4，(2)，1—4，1980。
2. Moreschi, C.: Beziehungen zwischen Ernährung und Tumorwachstum. *Zeitschrift f. Immunitätsforschung Originale* Bd. II. No. 6, 651—685, 1909.
3. Rous, P.: The influence of diet on transplanted and spontaneous mouse tumors. *J. Exp. Med.* 20, 433—451, 1914.
4. Bischoff, F. and Long, M.L.: The influence of calories per se upon the growth of sarcoma 180. *Am. J. Cancer* 32, 418—421, 1938.
5. Tannenbaum, A.: Effects of varying caloric intake upon tumor incidence and tumor growth. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 49, 5—17, 1947.
6. Tannenbaum, A. and Silverstone, H.: Nutrition in relation to cancer. *Adv. Cancer Res.* 1, 451—501, 1953.
7. Dudrick, S.J., Wilmore, D.W., Vars, H.M. and Rhoads, J.E.: Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 64, 134—142, 1968.
8. Wretling, A.: Complete intravenous nutrition. *Nutr. Metab.* 14 (Suppl.) 1—57, 1972.
9. Steiger, E., Vars, H.M. and Dudrick, S.J.: A technique for long-term intravenous feeding in unrestrained rats. *Arch. Surg.* 104, 330—332, 1972.
10. 大西正高，西岡健次，氏平勝三，唐土正高，佐伯英行，古城昌義，曾我益弘，寺本 滋：ラットにおけるTPNの実験方法。外科代栄，15，156—157，1981。
11. Borsook, H., Deasy, C.L., Haagen-Smit, A.J., Keighley, G. and Lowy, P.H.: Metabolism of C¹⁴-labeled glycine, L-histidine, L-leucine and L-lysine. *J. Biol. Chem.* 187, 839—848, 1950.

12. 長谷川順吉, 岡田 正: 悪性腫瘍に対する栄養輸液の意義に関する実験的研究. *J. Jap. Soc. Cancer. Ther.*, **12**, 515—521, 1977.
13. 唐土善郎: 組織 aminogram からみた, TPNにおけるアミノ酸輸液の検討. *外科代栄*, **16**, 70—78, 1982.
14. Saijo, N., Niitani, H., Irimajiri, N. and Chikama, M.: Effect of 1 (4-Amino-2-methyl-5-pyrimidinyl) methyl-3- (2-chloroethyl) -3-nitrosourea Hydrochloride (ACNU) on Sato Lung Carcinoma (SLC). *Oncology* **36**, 7—10, 1979.
15. Mider, G.B.: Some aspects of nitrogen and energy metabolism in cancerous subjects. *Cancer Res.* **11**, 821—829, 1951.
16. Jose, D.G. and Good, R.A.: Quantitative effects of nutritional protein and calorie deficiency upon immune responses to tumors in mice. *Cancer Res.* **33**, 807—812, 1973.
17. Tucker, M.J.: The effect of long-term food restriction on tumors in rodents. *Int. J. Cancer* **23**, 803—807, 1979.
18. Steiger, E., Oram-Smith, J., Miller, E., Kuo, L. and Vars, H.M.: Effects of nutrition on tumor growth and tolerance to chemotherapy. *J. Surg. Res.* **18**, 455—461, 1975.
19. Cameron, I.L. and Pavlat, W.A.: Stimulation of growth of a transplantable hepatoma in rats by parenteral nutrition. *J. Natl. Cancer Inst.* **56**, 597—601, 1976.
20. Cameron, I.L., Ackley, W.J. and Rogers, W.: Responses of hepatoma-bearing rats to total parenteral hyperalimentation and to ad libitum feeding. *J. Surg. Res.* **23**, 189—195, 1977.
21. Ota, D.M., Copeland, E.M., Strobel, H.W.Jr., Daly, J., Gum, E.T., Guinn, E. and Dudrick, S.J.: The effect of protein nutrition on host and tumor metabolism. *J. Surg. Res.* **22**, 181—188, 1977.
22. Daly, J.M., Copeland, E.M. and Dudrick, S.J.: Effects of intravenous nutrition on tumor growth and host immunocompetence in malnourished animals. *Surgery.* **84**, 655—658, 1978.
23. 大柳治正, 関田幹雄, 奥村修一, 戸嶋和彦, 村山良雄, 西嶋宗義, 宇佐美真, 平石 深, 具 英成, 原田卓郎, 齊藤洋一: 高カロリー輸液の担癌生体に及ぼす影響についての実験的, 臨床的検討. *日外会誌*, **81**, 1134—1138, 1980.
24. 三芳 端, 折田守久, 近藤芳夫: 蛋白カロリー摂取の腫瘍増殖ならびに免疫化学療法への影響. *癌と化学療法*, **6**. (Supplement II) 343—350, 1979.
25. Copeland, E.M., Daly, J.M., Ota, D.M. and Dudrick, S.J.: Nutrition, cancer, and intravenous hyperalimentation. *Cancer* **43**, 2108—2116, 1979.
26. Reynolds, H.M., Daly, J.M., Rowlands, B.J., Dudrick, S.J. and Copeland, E.M.: Effects of nutritional repletion on host and tumor response to chemotherapy. *Cancer* **45**, 3069—3074, 1980.
27. Costa, G.: Cachexia, the metabolic component of neoplastic disease. *Cancer Res.* **37**, 2327—2335, 1977.
28. Green, J.W., Benditt, E.P. and Humphreys, E.M.: The effect of protein depletion on the host response to transplantable rat tumor Walker 256. *Cancer Res.* **10**, 769—774, 1950.
29. Stein, T.P., Oram-Smith, J.C., Leskiw, M.J., Wallace, H.W. and Miller, E.E.: Tumor-caused changes in host protein synthesis under different dietary situations. *Cancer Res.* **36**, 3936—3940, 1976.
30. 長谷川順吉, 岡田 正, 川島康生, 水田一郎, 坂本幸哉, 平野英保: 高カロリー輸液が腫瘍増殖に及ぼす影響に関する実験的研究. *術後代謝研究会誌*, **14**, 405—409, 1980.
31. 岡田 正, 長谷川順吉: 担癌動物の栄養と制癌剤. *臨床外科*, **35**, 1653—1664, 1980.
32. White, F.R.: The relationship between underfeeding and tumor formation, transplantation, and growth in rats and mice. *Cancer Res.* **21**, 281—290, 1961.
33. Skipper, H.E. and Thomson, J.R.: A preliminary study of the influence of amino acid deficiencies on experimental cancer chemotherapy, in amino acids and peptides with antimetabolic activity. *Chiba*

- Foundation Symposium*. Little Brown and Co., Boston. 38—53 .1958.
34. Jensen, O.A. Egeberg, J. and Edmund, J.: The effect of a phenylalanine-tyrosine low diet on the growth and morphology of transplantable malignant melanomas of the syrian golden hamster. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* (Section A.) **81**, 559—568, 1973.
 35. 柚木一雄, 松元 実, 立川俱子, 平田睦子, 安藤瑠璃子, 中島紀子, 佐多立子, 野村浩子: 白血病の低フェニールアラニン, 低チロシン食療法(統報), 栄養学雑誌, **26**, 39—51, 1968.
 36. Sugimura, T., Birnbaum, S.M., Winitz, M. and Greenstein, J.P.: Quantitative nutritional studies with watersoluble, chemically defined diets. VII. Nitrogen balance in normal and tumor-bearing rats following forced feeding. *Arch. Biochem. Biophys.* **81**, 439—447, 1959.
 37. 中西久仁夫: アルギニン・インバランスによる腫瘍の発育抑制に関する研究. 大阪大学医学雑誌, **21**, 193—204, 1969.
 38. 金子芳夫, 川浦幸光, 佐藤日出夫, 小森吉晴, 林外史英, 深谷月泉, 岩 喬, 中野 修: 特殊アミノ酸輸液の血清蛋白, アミノ酸分析に及ぼす影響. 外科診療, **21**, 729—733, 1979.
 39. 平井慶徳: 胃癌患者のアミノ酸代謝に関する研究. 日外会誌, **66**, 983—1013, 1965.
 40. 有地道輝: 外科臨床における必須アミノ酸の研究(第1編), 日外会誌, **60**, 851—873, 1959.
 41. 安名 主: 胃癌患者のアミノ酸代謝. 外科, **37**, 381—386, 1975.
 42. Fukui, S.: Free amino acid patterns of serum of the patients with gastric cancer, especially on their control by infusions of amino acid solution. *Sapporo Med. J.* **35**, 16—38, 1969.
 43. 東京東一: 胃癌切除後の血漿遊離アミノ酸分画の変動とこれに及ぼすアミノ酸輸液の影響. 日外会誌, **67**, 1854—1880, 1966.
 44. Swendseid, M.E., Griffith, W.H. and Tuttle, S.G.: The effect of a low protein diet on the ratio of essential to nonessential amino acids in blood plasma. *Metabolism* **12**, 96—97, 1963.
 45. Goldberg, A.L. and Chang, T.W.: Regulation and significance of amino acid metabolism in skeletal muscle. *Fed. Proc.* **37** .2301—2307, 1978.
 46. Freund, H., Yoshimura, N., Lunetta, L. and Fischer, J.E.: The role of branched-chain amino acids in decreasing muscle catabolism *in vivo*. *Surgery* **83**, 611—618, 1978.
 47. Odessey, R., Khairallah, E.A. and Goldberg, A.L.: Origin and possible significance of alanine production by skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* **249**, 7623—7629, 1974.
 48. 岡田 正, 金 昌雄, 井村賢治, 山梨八十穂, 宗田滋夫, 福岡正英, 川島康生: 新組成アミノ酸輸液の術後栄養効果に関する臨床的研究. 外科代栄, **15**, 500, 1981.
 49. Munro, H.N., Fernstrom, J.D. and Wurtman, R.J.: Insulin, plasma amino acid imbalance, and hepatic coma. *Lancet* **1**, 722—724, 1975.
 50. Fischer, J.E., Rosen, H.M., Ebeid, A.M., James, J.H., Keane, J.M. and Soeters, P.B.: The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery* **80**, 77—91, 1976.
 51. Jones, M.R., Kopple, J.D. and Swendseid, M.E.: Phenylalanine metabolism in uremic and normal man. *Kidney Int.* **14**, 169—179, 1978.
 52. Vinnars, E., Bergstöm, J. and Fürst, P.: Influence of the postoperative state on the intracellular free amino acids in human muscle tissue. *Ann. Surg.* **182**, 665—671, 1975.
 53. Roberts, E. and Frankel, S.: Free amino acids in normal and neoplastic tissues of mice as studied by paper chromatography. *Cancer Res.* **9**, 645—648, 1949.
 54. Eagle, H., Oyama, V.I. and Levy, M.: Amino acid requirements of normal and malignant cell in tissue culture. *Arch. Biochem. Biophys.* **67**, 432—446, 1957.
 55. Nakahara, W.: Proceedings of the conference on biochemistry of cancer. *GANN* **48**, 109—127,

1957.

56. Zamecnik, P.C., Loftfield, R.B., Stephenson, M.L. and Steele, J.M.: Studies in the carbohydrate and protein metabolism of the rat hepatoma. *Cancer Res.* 11, 592-602, 1951.

**Effects of Total Parenteral Nutrition
on Tumor Growth, and Plasma and Tumor Free Amino Acids
in Tumor-bearing Rats**

Katsumi UJIHIRA

The 2nd Department of Surgery Okayama University School of Medicine

(Director: Prof. S. Teramoto)

This study was undertaken to reveal the effects of total parenteral nutrition (TPN) on tumor growth and plasma and tumor free amino acids in male Donryu rats having a transplanted Sato lung cancer. Animals were fed for 7 days and were divided into several groups as follows:

1. regular diet, 2. restricted regular diet, 3. protein free diet, 4. 5 % glucose, 5. 21 % glucose and 6 to 9. (TPN groups) 21 % glucose and different amino acids.

Positive nitrogen balance was gained in TPN groups and body weight gain was observed except in a few cases. There was no stimulation in tumor growth by TPN, which was similar to the regular diet group. Plasma E/N ratio and percentage of blanched chain amino acids were decreased in malnourished rats, but E/N ratio and total amino acid concentration were increased in TPN and the amino acid pattern was similar to the regular diet group. In tumor amino acids analysis, there were no evident deviations of amino acid patterns from plasma amino acids. Constant amino acid trapping was revealed in tumor tissues. Amino acid imbalance therapy was suggested to be effective in the case of deficiencies of Tyr. Glu. and Asp. and high concentration of BCAA.

Key Words:

Total parenteral nutrition

Tumor and Nutrition

Plasma free amino acid

Tumor free amino acid

Amino acid imbalance