

原 著

Colon 26担癌マウスに対する成長ホルモン投与の効果

—癌悪液質の改善を目的として—

東京女子医科大学 第二外科学教室 (主任: 浜野恭一教授)

キ ヤマ サトシ
木 山 智

(受付 平成7年7月18日)

**Effect of Growth Hormone on Cancerous Cachexia
in Mice Bearing Colon 26 Tumor****Satoshi KIYAMA**Department of Surgery II (Director: Prof. Kyoichi HAMANO),
Tokyo Women's Medical College

Various metabolic abnormalities, such as body weight decrease and lack of appetite, are observed in cancerous cachexia due to the acceleration of catabolism. I administered growth hormone (GH) to mice bearing Colon 26 tumor and examined its effects on cancerous cachexia by comparing them with untreated mice (control group). The results showed no acceleration of cancer growth in mice administered growth hormone. The decrease in host body weight was significantly suppressed 18 days after the cancer implant; the decrease was 6.72 ± 1.66 g in the control group and 4.35 ± 2.58 g in the GH-treated group. The decreases in total liver protein content, muscle protein content and lipid weight of the epididymis were also significantly suppressed in GH-treated group. The serum level of retinol-bound protein (RBP) was 1.73 ± 1.01 mg/dl in the control group and 2.99 ± 1.26 mg/dl in GH-treated group, indicating the preventive effect on the decrease in RBP, and hence the improvement of protein metabolism in GH-treated group. The 50% survival period was about 30 days in the control group and about 37 days in GH-treated group, showing a significant difference. These results suggest that GH improved protein metabolism and inhibited cancerous cachexia in mice bearing Colon 26 tumor to some extent.

緒 言

癌悪液質については以前より多くの研究がなされてきたが、いまだに不明な点が多く、明確な定義や診断基準も現在のところ存在しない。癌悪液質の特徴としては宿主体重の減少、食欲低下、異化亢進に伴う体蛋白の減少、窒素排泄量の増加等があり、これらは癌末期患者の quality of life を低下させるばかりではなく、その生命予後をも短縮させる。癌悪液質の成因、増悪因子についてはこれまで多くの報告¹⁾²⁾があり、癌腫による栄養奪

取、宿主の生体恒常性の失調、サイトカインによる悪液質の誘導、免疫能低下による重症感染症、癌の進展、転移による圧迫、破壊、出血等³⁾が一般的に述べられている。その治療として体重減少、食欲低下に対して高カロリー輸液、経腸栄養等が行われているが、その効果は十分とはいえない。栄養奪取、生体恒常性の失調、サイトカインによる悪液質の誘導に対してペントキシフィリン、ステロイドを始めとして、様々な薬剤が試みられているが、その有効性は確立されていない⁴⁾。

一方成長ホルモンは生体侵襲下において、蛋白合成、分解ともに促進するが、合成が分解を上まわり、結果として窒素バランスを改善する作用、カテコールアミン、グルカゴンと同様に糖新生を促進する作用、またこれらを助けて脂肪酸の利用をはかる作用等が知られている。近年になり食道癌等の術後侵襲時、あるいは重症感染症時などに、蛋白代謝、栄養状態、免疫能を改善し、予後をも改善することが報告されている⁵⁾⁻¹⁰⁾。

そこで著者は成長ホルモンのこれらの作用に着目し、癌悪液質となる担癌マウスに対して成長ホルモンを投与し、その作用について宿主体重、食餌摂取量、体蛋白、生命予後等を中心に検討したところ、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1. 対象

6週齢CDF1系雄マウス(平均体重 24.7 ± 1.2 g, 一日食餌摂取量約5g)に、結腸癌26を皮下移植し、癌悪液質の状態となった131匹を対象とした。

なお本実験は、東京女子医科大学の動物実験に関する指針に準拠して実施した。

2. 方法

癌悪液質モデルの作製：移植腫瘍は結腸原発の未分化癌で、癌悪液質モデルとして広く用いられているマウス結腸癌26 (Colon 26) を用いた。6週齢CDF1系雄マウスの脇腹皮下に、結腸癌26を、 1×10^6 cells 移植した。宿主体重と食餌摂取量の減少を10日目前後より著明に認め、これを癌悪液質モデルとした。

1) 成長ホルモン投与の効果

成長ホルモンはノボ・ノルディスク社のノルディトロピン注射用(遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤ソマトロピン)を使用した。成長ホルモン投与は移植後9日目から開始し、連日皮下注射した。またその投与量別に20mU/body (GH20群)、50mU/body (GH50群)、100mU/body (GH100群)の3群に分けた。さらに同様に結腸癌26を移植し、生理食塩水0.1mlを移植後9日目から連日皮下注射した対照群を作製した。

GH20群 (n=18)、GH50群 (n=18)、GH100群 (n=17)、対照群 (n=15) に同週齢の正常群 (n=

10) を加え、合計5群にて検討した。食餌は市販のマウス、ラット、ハムスター用固形飼料(日本クレア株式会社)CE-2を自由に、また水も自由に摂取させた。

腫瘍体積、宿主体重、食餌摂取量は連日測定した。18日目に犠死せしめ腫瘍重量、組織蛋白含有量、肝湿重量、レチノール結合蛋白、血清アルブミン値、血糖値を測定した。またGH100群、対照群にて副睪丸脂肪重量の測定、肝および小腸の病理学的検討を行った。

(1) 腫瘍体積

計測可能となる10日目以降、連日に腫瘍径を計測し(長径×短径)²/2の式より腫瘍体積を算出した。

(2) 宿主体重の変化

連日に体重測定を行い、腫瘍径の計測が可能になってからは、測定体重-腫瘍重量にて宿主体重を計算し、腫瘍移植日との差を算出した。

(3) 食餌摂取量

各飼育箱の餌箱の重量を測定し、1匹あたりの食餌摂取量を算出した。

(4) 蛋白含有量

蛋白含有量は、摘出された腓腹筋、肝臓を速やかに液体窒素にて凍結保存後、ホモジェネート処理しLowry法(分光光度計CL-750)にて測定した。

(5) 肝湿重量

犠死施行時に各群の新鮮標本から測定した。

(6) 血液検査

犠死施行の18日目に採血し、レチノール結合蛋白、血清アルブミン値、血糖値の測定を行った。

(7) 副睪丸脂肪重量

犠死施行時に各群の新鮮標本から測定した。

(8) 病理組織学的検討

摘出した肝臓、小腸、について検討した。

2-1) 癌悪液質パラメーターの測定

GH20群、GH50群、GH100群の中で、最も効果のあったGH100群 (n=15) と対照群 (n=15) の2群にて、肝カタラーゼ活性、免疫抑制酸性蛋白(IAP)を測定した。

(1) 肝カタラーゼ活性

摘出した肝組織を脱血処理後、ホモジェネート処理し、分光光度計にて測定した。

(2) IAP

マウス免疫抑制酸性蛋白測定キット（三光純薬株式会社）を用いて一元放射免疫拡散法（SRID）にて測定した。

2-2) 生存率の検討

同様の癌悪液質モデルの対照群（n=17）とGH100群（n=16）にて、その生存率を検討した。成長ホルモンは腫瘍移植後9日目より、死亡まで連日100mU/bodyを皮下注射した。対照群には同様に生理食塩水0.1mlを連日皮下注射した。また宿主体重、腫瘍体積、食餌摂取量も同様に測定した。

3) 統計処理

結果は各々の実験において、特に記載のない限り平均値±標準偏差で表示し、統計学的検討はt検定で行い、危険率5%未満を有意水準とした。生存期間は累積生存率をKaplan-Meier法で算出し、Log rank法にて検定した。

結 果

1. 成長ホルモン投与の効果

1) 腫瘍体積（図1）、真腫瘍重量（表1）

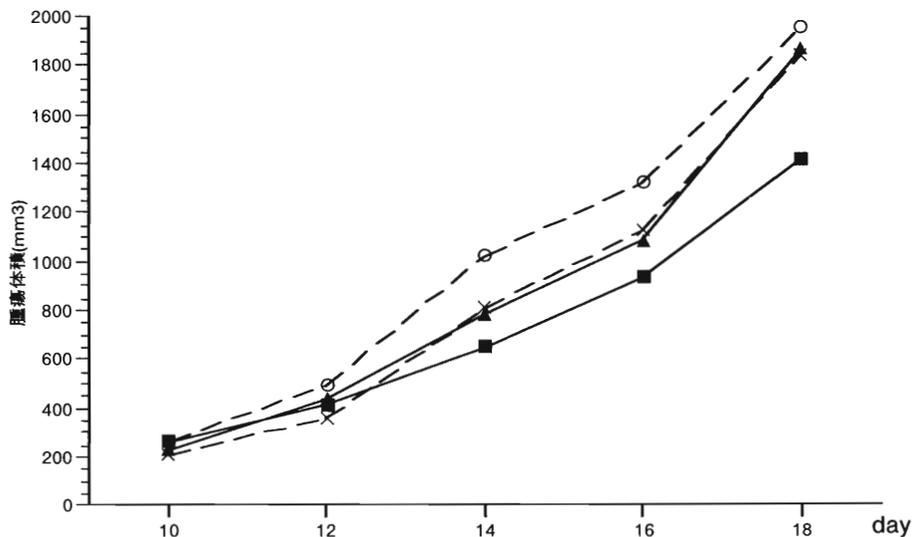


図1 腫瘍体積

○：対照群（n=15），×：GH20群（n=18），▲：GH50群（n=18），■：GH100群（n=17），p：not significance.

表1 真腫瘍重量

対照群（n=15）	2.3±0.5g
GH 20 群（n=18）	2.2±0.9g
GH 50 群（n=18）	2.4±1.0g
GH 100 群（n=17）	1.9±1.0g

p: not significance.

対照群では徐々に腫瘍は増殖し、18日目には $1953.6 \pm 723.8 \text{ mm}^3$ となった。対照群と比較して成長ホルモン投与の各群に有意差を認めなかった。また18日目に測定した実際の腫瘍重量（真腫瘍重量）も対照群の $2.3 \pm 0.5 \text{ g}$ に対して各群とも有意差はなく、成長ホルモン投与による腫瘍増殖の促進作用は認めなかった。また著明な遠隔転移は認めなかった。

2) 宿主体重の変化（図2）

18日目に正常群で $+1.90 \pm 0.57 \text{ g}$ であったのに対し、対照群は腫瘍移植後10日目より減少が始まり、18日目には $-6.72 \pm 1.66 \text{ g}$ と著明な減少を認めた。一方成長ホルモン投与群は、腫瘍移植後13日目よりいずれも対照群に比して宿主体重減少が有意（ $p < 0.05$ ）に抑制された。また成長ホルモン投与には容量依存性がみられ、18日目の宿主体重

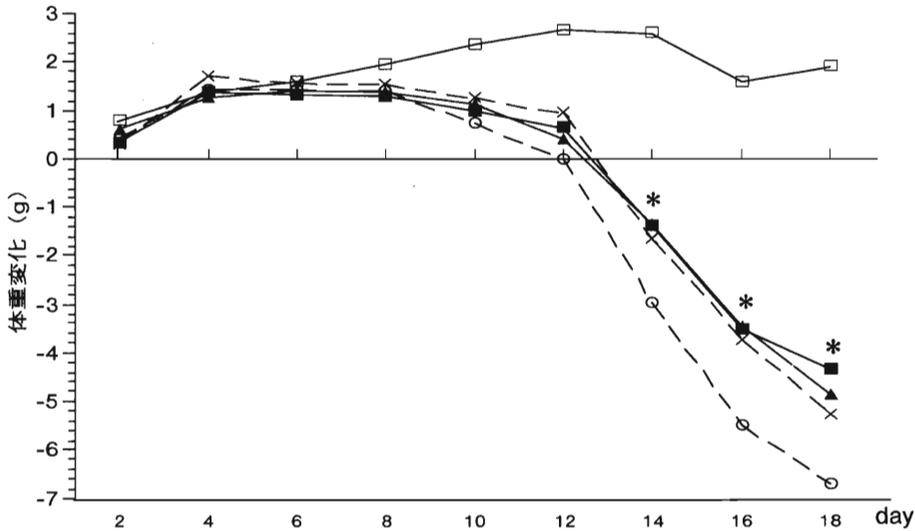


図2 宿主体重の変化

○：対照群 (n=15), ×：GH20群 (n=18), ▲：GH50群 (n=18), ■：GH100群 (n=17), □：正常群 (n=10), *: p<0.05: GH20, GH50, GH100群 vs 対照群.

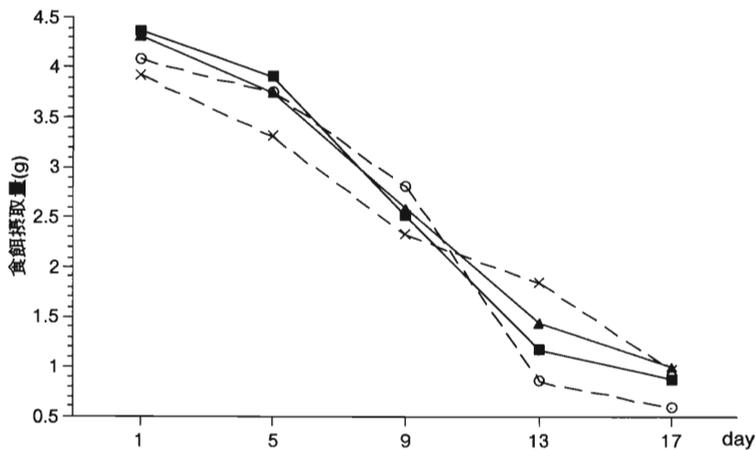


図3 食餌摂取量

○：対照群 (n=15), ×：GH20群 (n=18), ▲：GH50群 (n=18), ■：GH100群 (n=17), p: not significance.

の変化はGH20群が $-5.26 \pm 1.93\text{g}$, GH50群が $-4.86 \pm 1.69\text{g}$, GH100群が $-4.35 \pm 2.58\text{g}$ であった。

3) 食餌摂取量 (図3)

対照群, 成長ホルモン投与群いずれも癌悪液質の進行に伴い食餌摂取量は徐々に減少した。成長ホルモン投与群では, 食餌摂取量の減少を抑制す

る傾向にあったが有意差は認めなかった。

4) 蛋白含有量 (図4, 5)

筋蛋白含有量は正常マウス $157.5 \pm 5.8\text{mg/dl}$ に対して, 対照群では $137.6 \pm 15.2\text{mg/dl}$ と有意 ($p < 0.05$) に低値を示した。対照群に比して成長ホルモン投与群はGH20群 $153.6 \pm 19.9\text{mg/dl}$, GH50群 $148.1 \pm 14.3\text{mg/dl}$, GH100群 $148.9 \pm$

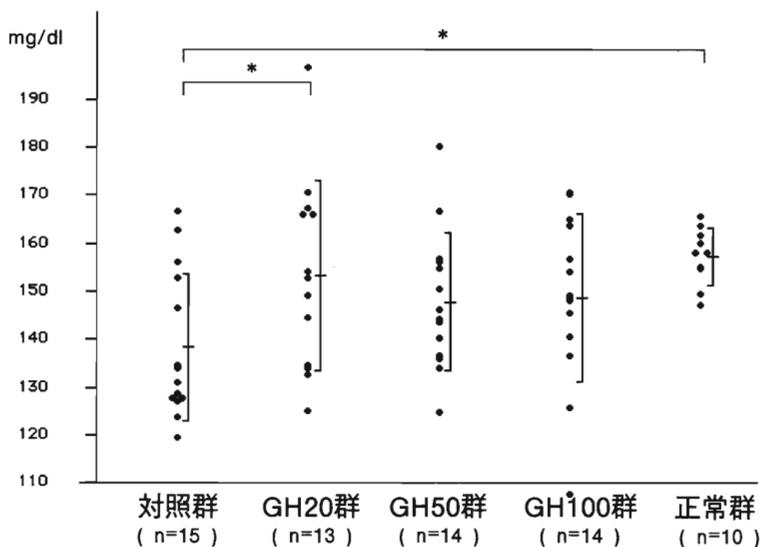


図4 筋蛋白含有量

*: $p < 0.05$ vs 対照群.

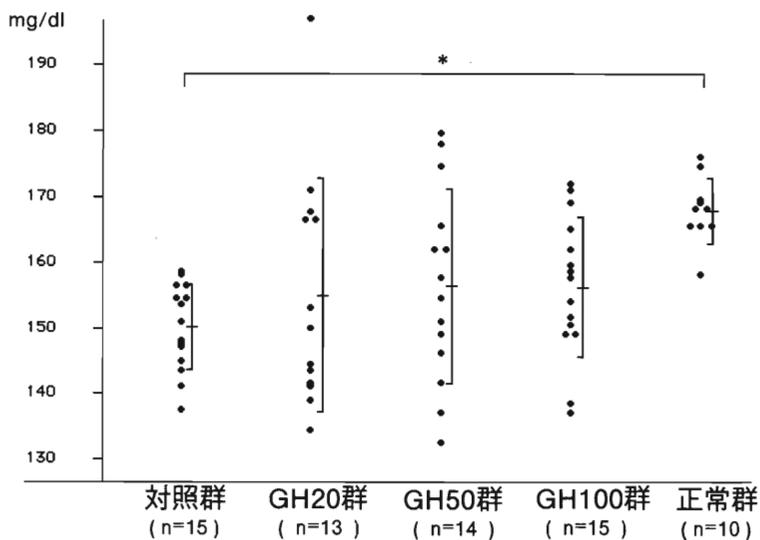


図5 肝蛋白含有量

*: $p < 0.05$ vs 対照群.

17.5mg/dl となり、いずれの群も筋蛋白含有量は保たれていたが、有意差はGH20群のみに認められた ($p < 0.05$)。

肝蛋白含有量は正常マウス 167.8 ± 5.0 mg/dl に対して、対照群では 150.1 ± 6.5 mg/dl と有意 ($p < 0.05$) に低値を示した。成長ホルモン群はい

ずれも対照群より高値であったが有意差は認めなかった。

5) 肝湿重量 (図6)

正常マウス 1.36 ± 0.07 g に対して、対照群では 0.90 ± 0.10 g と有意 ($p < 0.05$) に低値を示した。またGH50群が 1.03 ± 0.15 g, GH100群が $1.09 \pm$

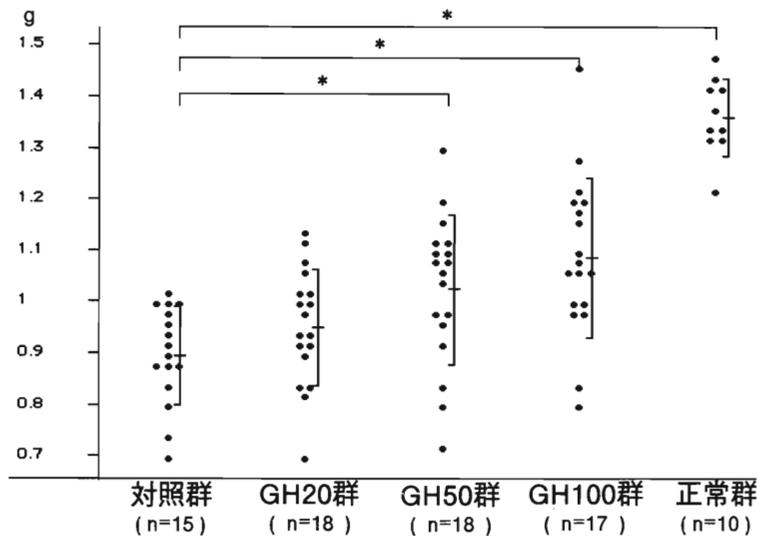


図6 肝湿重量

*: $p < 0.05$ vs 対照群.

表2 血液検査

	対照群	GH20群	GH50群	GH100群
アルブミン(g/dl)	2.94 ± 0.39 (n=14)	2.96 ± 0.23 (n=13)	2.85 ± 0.34 (n=15)	2.91 ± 0.24 (n=17)
レチノール 結合蛋白(mg/dl)	1.73 ± 1.01 (n=8)	2.64 ± 1.82 (n=7)	3.28 ± 2.21 (n=8)	* 2.99 ± 1.26 (n=8)
血糖値(mg/dl)	105.3 ± 9.93 (n=7)	* 120 ± 7.46 (n=8)	* 72.43 ± 25.32 (n=7)	122.8 ± 22.37 (n=8)

*: $p < 0.05$ vs 対照群.

0.16g と、対照群に比して有意 ($p < 0.05$) に高値を示し、肝湿重量の低下が、成長ホルモン投与により抑制されていた。また成長ホルモンの作用には容量依存性がみられた。

6) 血液検査 (表2)

レチノール結合蛋白は対照群 1.73 ± 1.01 mg/dl, GH20群 2.64 ± 1.82 mg/dl, GH50群 3.28 ± 2.21 mg/dl, GH100群 2.99 ± 1.26 mg/dl と対照群と比較して成長ホルモン群で増加しており, GH100群では対照群と比較して有意の増加 ($p < 0.05$) を認めた。血清アルブミン値は対照群, 成長ホルモン群の間に明らかな差は認めなかった。血糖値については一定の傾向を認めなかった。

7) 副睪丸脂肪重量 (表3)

正常マウス 662.0 ± 103.9 mg に対し、対照群は

表3 副睪丸脂肪重量

対照群(n=14)	51.28 ± 34.1 mg
GH100群(n=15)	* 98.33 ± 75.9 mg
正常群(n=10)	* 662.0 ± 103.9 mg

*: $p < 0.05$ vs 対照群.

51.3 ± 34.1 mg と著しい減少を認めた。GH100群では 98.3 ± 75.9 mg と対照群に対して有意 ($p < 0.05$) に減少が抑制されていた。

8) 病理組織診断 (図7, 8)

肝の病理所見は, GH100群では, 対照群と比較して, 細胞構成成分が密で, 空胞が少なく, より正常構造が保たれていた。また核も増大し, 核小体の増加も認められ, 蛋白合成が増加していることが示唆された。小腸の病理所見では対照群で粘

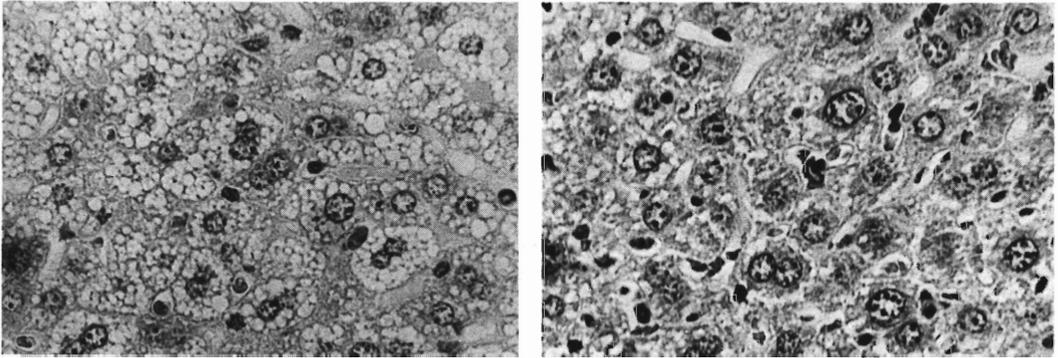


図7 肝臓 HE 染色
左：対照群，右：GH100群。

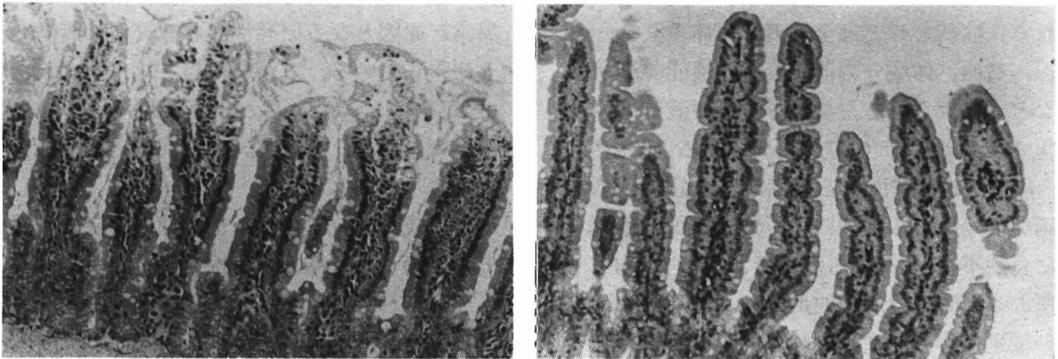


図8 小腸 HE 染色
左：対照群，右：GH100群。

膜組織の融解，萎縮がみられたが，GH100群ではこれがみられず，より正常構造に近かった。

2-1. 癌悪液質パラメーターの測定（表4）

1) 肝カタラーゼ活性

対照群は 121.6 ± 27.9 Units/mg protein，GH100群は 111.8 ± 31.5 Units/mg protein で有意差は認めなかった。

2) IAP

対照群は $430.7 \pm 95.6 \mu\text{g/ml}$ ，GH100群は $531.3 \pm 123.8 \mu\text{g/ml}$ で有意 ($p < 0.05$) に GH100群が高値を示した。

2-2. 生存率の検討（図9）

GH100群で有意な生存期間の延長効果がみられた。50%生存期間は対照群では約30日，GH100群では約37日であった。また腫瘍重量については観察期間中2群間に有意差は認められなかった。

表4 癌悪液質パラメーター

	対照群	GH100群
肝カタラーゼ活性 U/mg pr	121.6 ± 27.9 (n=14)	111.8 ± 31.5 (n=15)
免疫抑制酸性蛋白 $\mu\text{g/ml}$ (IAP)	430.7 ± 95.6 (n=14)	* 531.3 ± 123.8 (n=15)

*: $p < 0.05$ vs 対照群。

宿主体重の変化，食餌摂取量は成長ホルモンの投与効果をみた前実験と同様の結果であり，GH100群に体重減少の有意な抑制を認め，食餌摂取量は有意差を認めなかった。

考 察

悪液質 (cachexia) は病的状態に陥った生体が次第に悪化した状態を指すものであって，明確な定義はない。悪液質を呈する疾患は慢性の消耗性疾患で，悪性腫瘍，結核，糖尿病，血液疾患等が

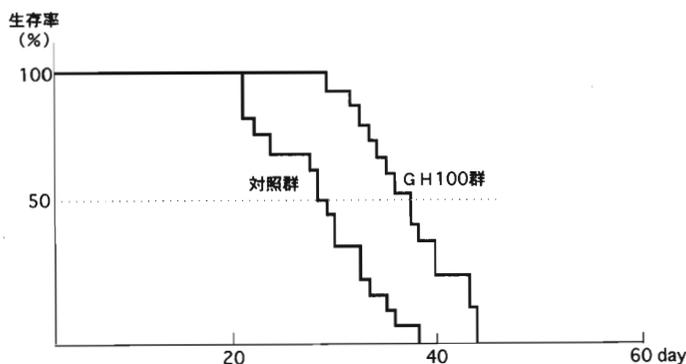


図9 対照群 (n=17), GH 群 (n=16) の累積生存率 (Kaplan-Meier 法)
 $p=0.0038$.

含まれる。症状としては全身衰弱、体重減少、食欲不振、貧血、体成分の消耗、代謝機能の異常や低下などが挙げられる。なかでも癌悪液質は悪液質を呈する疾患のうちで最も典型的なものである¹¹⁾。癌悪液質の成因を石川は三点に分類している。第一に癌による生体に不可欠な物質の奪取、第二に食欲不振、癌による消化管の狭窄等により、経口摂取不能時の食餌摂取量（熱源）不足、第三は癌の増殖に伴って産生される物質（サイトカイン）による代謝異常である¹⁾。癌悪液質に特徴的な、代謝異常の病態は存在しないが、糖代謝、蛋白代謝、脂質代謝のいずれも障害される。糖代謝異常として、耐糖能の低下、肝グリコーゲンの減少、血中乳酸値の上昇などがある。蛋白代謝異常としては、筋肉における異化の亢進、腫瘍に蛋白が取り込まれるために起こる低アルブミン血症、血漿アミノ酸の異常、また癌による nitrogen trap (癌の担癌宿主からの窒素奪取) により負の窒素平衡がみられる。脂質代謝異常としては、リポプロテインリパーゼ (LPL) 活性の減少、脂肪蓄積の減少と脂肪組織異化の亢進、高脂血症と体内脂肪量の著しい減少がみられる³⁾。

このような癌悪液質に対する治療としては、中心静脈栄養、経腸栄養等が行われていることが多い。しかしながらその効果は限られた症例でしか認めない。Ottery⁴⁾らも栄養摂取不良が原因である続発性癌悪液質ではこのような栄養療法は有効であるが、癌の誘導するサイトカインによる代謝

異常が原因となる原発性癌悪液質には無効であると報告している。これに対してステロイド、ペントキシフィリン、megestrol acetate (MA)⁴⁾¹²⁾など様々な薬剤、療法が試みられているが十分な効果はみられていない。

一方成長ホルモンは下垂体性小人症、成長ホルモン分泌不全を伴う Turner 症候群の特効薬として用いられてきた。1979年 Goeddel らにより GH 製剤 methionyl-hGH が作製され、その後遺伝子工学技術の進歩により天然型 hGH が開発され臨床的に多方面で使用されるようになった¹³⁾。その作用は糖代謝では初期作用としてのインスリン様作用と、生理的濃度でみられる糖利用の低下、脂肪合成の抑制、インスリン作用の抑制などの抗インスリン作用が知られている。蛋白代謝に対しては肝での各種蛋白（血清蛋白、酵素、ホルモン、ホルモンレセプター）の合成促進、骨組織での細胞増殖および蛋白合成の促進、筋組織に直接作用して蛋白合成促進などの作用がある。脂質代謝では脂肪を FFA とグリセロールに分解し基礎代謝率を上昇、リポプロテインリパーゼ活性を亢進させ血中 TG を低下させる作用¹⁴⁾などがある。免疫系では PHA 刺激リンパ球からのサイトカイン (IL-1 α や IL-2) の産生を亢進¹⁵⁾、NK 活性、LAK 活性の亢進、末梢リンパ球の増殖作用¹⁶⁾などが報告されている。また最近では成長ホルモンを用いた動物実験や、臨床的検討の報告^{5)~10)}が多くみられる。実験ではマウス敗血症モデル、ラット熱傷

モデルを用いて、臨床では食道癌術後患者等に対し、成長ホルモンの投与による蛋白代謝改善作用、脂肪利用の亢進作用、細胞性免疫の低下抑制作用などが検討されている。Liljedahlらは成長ホルモン投与による熱傷患者の食欲の亢進を、TrosianらはWistar ratsで成長ホルモン投与によりPA-III腫瘍の肺転移の抑制¹⁷⁾を報告している。

今回著者は、主に蛋白代謝の改善を期待して、結腸癌26移植マウスに成長ホルモンを投与し、癌悪液質に対する効果について検討した。6週齢マウスに腫瘍移植後、体重の推移を検討すると10日目頃より体重減少が始まり18日目には正常群と比較すると約6gの差を認めた。また食餌摂取量も著しい低下を認め、癌悪液質の状態と考えられた。この群を癌悪液質モデル(対照群)として成長ホルモン投与群との比較を行った。

腫瘍体積は、成長ホルモンの投与により増加せず、実際の腫瘍重量でも有意な差は認めなかった。このことより成長ホルモンはマウス結腸癌26腫瘍に対して、増殖促進作用を持たないと考えられた。

宿主体重の減少は成長ホルモン投与により有意に抑制されていた。宿主体重減少は癌悪液質の総合的指標と考えられ、生存期間延長の結果もあわせると、成長ホルモン投与は癌悪液質に対して、何らかの改善効果があることが示唆された。その機序について主に蛋白代謝を中心に検討した。

蛋白代謝の評価を臓器蛋白の指標である筋蛋白、肝蛋白、肝湿重量より判断すると、成長ホルモン投与群ではその減少が抑制されていた。血清アルブミン値に有意差は認めなかったが、レチノール結合蛋白では有意差を認めた。これは血清アルブミン値の半減期が17~23日と比較的長く、短期間の栄養障害では血管外プールより動員され、比較的変動が少ないのに対し、レチノール結合蛋白は半減期が約10時間とrapid turnover proteinの中でも最も短く、蛋白量の変動に関してはより鋭敏な指標の一つ¹⁸⁾であるためと考えられた。筋肉内含有蛋白量も成長ホルモン投与群が多い傾向にあった。骨格筋は成長ホルモンの標的組織の一つで、成長ホルモンによりDNA合成が促進され、筋細胞数が増加する¹⁹⁾。ラット熱傷モデル

への成長ホルモン投与により横隔膜(横紋筋)のmRNAの発現率が増加することから蛋白合成が亢進、呼吸機能に対し好影響を与える可能性²⁰⁾が示唆されている。また成長ホルモン投与により術後の筋力低下の防止²¹⁾等が報告されているが、筋蛋白の保持は、呼吸機能はもちろん、活動性の低下を防ぎ、癌悪液質の改善に際して重要な要因である。

脂質代謝では副腎丸脂肪重量を指標として検討した。正常マウスに対し、癌悪液質となったマウスでは副腎丸脂肪重量の著しい減少を認めた。成長ホルモン投与によりその減少は有意に抑制された。一般に癌悪液質の状態では、脂肪消費が著しい。このため成長ホルモン投与により通常脂肪分解を促進する作用よりも、成長ホルモンによる栄養状態改善の作用が勝り、結果として脂肪重量減少の抑制として現れていることが推測される。

糖代謝では血糖値を指標として検討した。癌悪液質では一般に、低血糖となる傾向にあるが、成長ホルモンは血糖値の上昇作用がある。しかし我々の実験では血糖値の変動に一定の傾向がみられなかった。

担癌生体に共通してみられる特徴的变化として、肝カタラーゼ活性の低下がGreensteinにより報告され、癌の切除によってその低下が回復する事実²²⁾等より、肝カタラーゼ活性値は癌悪液質のパラメーターといわれている。今回の実験では、成長ホルモン投与による有意な変化は認めなかった。またIAPは対照群と比較してGH群で有意に増加していた。これは成長ホルモンの蛋白合成促進作用の影響によるものと推測されるが明らかではない。

近年侵襲時の敗血症、臓器不全の原因としてbacterial translocation(BT)が注目されている。BTの要因として腸管粘膜のintegrityの低下、宿主immunityの低下、腸管ecologyの変化²³⁾が報告されている。癌の末期に敗血症、臓器不全を併発することが多く、癌死の一因としてBTが関与している可能性も考えられる。今回の実験の小腸病理所見にて対照群では粘膜組織の萎縮、融解を認めた。50%小腸切除後のラットに対する、成長

ホルモン投与による小腸粘膜細胞数の増加の報告²⁴⁾がみられるが、著者の実験でも、成長ホルモン群では、小腸の粘膜構造の萎縮、融解が軽度であった。従って成長ホルモンがBTの抑制に好影響を与えた可能性が示唆された。

結 論

Colon 26担癌マウスの癌悪液質に対する成長ホルモン投与の効果を検討した。

1. 腫瘍増殖促進作用は認めなかった。
2. 宿主体重減少を抑制した。
3. 総肝蛋白量減少を抑制した。
4. 筋蛋白含有量減少を抑制した。
5. レチノール結合蛋白の減少を抑制した。
6. 副睾丸脂肪重量の減少を抑制した。
7. 小腸の萎縮、融解を抑制した。
8. 生存期間の延長を認めた。

以上の結果より成長ホルモン投与は、Colon 26移植マウスの蛋白代謝を改善し癌悪液質の進行を抑制すると考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました浜野恭一教授ならびに直接御指導頂きました瀬下明良博士に深謝いたします。ならびに御協力頂きました病院病理科河上牧夫教授、科員各位に深謝いたします。

本論文の要旨は、第4回日本癌病態治療研究会(1995年)にて発表した。

文 献

- 1) 漆崎一郎, 漆崎洋一: 癌悪液質の成因と研究の変遷。「癌悪液質」(漆崎一郎編集), pp16-27, 先端医学社, 東京(1993)
- 2) **Wesdorp RIC, Krause R, Von Meyenfeldt MF**: Cancer cachexia and its nutritional implications. *Br J Surg* 70: 352-355, 1983
- 3) 漆崎一郎, 漆崎洋一: 癌悪液質。「癌患者の栄養管理」(漆崎一郎監修), pp68-77, メディカルレビュー社, 東京(1994)
- 4) **Ottery FD**: Cancer cachexia. *Cancer Pract* 2: 123-131, 1994
- 5) **Gottardis M, Benzer A, Koller W et al**: Improvement of septic syndrome after administration of recombinant human growth hormone. *J Trauma* 31: 81-84, 1991
- 6) **Ziegler TR, Young LS, Ferrali-Baliviera E et al**: Use of human growth hormone combined with nutritional support in a critical care unit. *JJPEN* 14: 574-578, 1990

- 7) 高木一也, 田代亜彦, 真島吉也ほか: 外科侵襲下の蛋白代謝に対する成長ホルモン投与の効果. *日外会誌* 92: 1545-1551, 1991
- 8) 齋藤英昭, 福島亮治, 武藤徹一郎: SIRSのメディアータとその対策. *消外* 18: 209-217, 1995
- 9) 岡村健二: 侵襲の程度による成長ホルモンと蛋白代謝. *JJPEN* 12: 1245-1249, 1990
- 10) 谷若弘一, 齋藤英昭, 森岡恭彦ほか: 消化器術後の全身蛋白代謝における投与カロリーと成長ホルモン投与の関連. *医のあゆみ* 155: 623-624, 1990
- 11) 山村雄一, 蝶良英郎, 平尾文男ほか: 悪液質の生化学. *内科* 13: 1017-1024, 1964
- 12) 漆崎一郎: Cancer anorexiaに対する megestrol acetate. 「癌患者の栄養管理」(漆崎一郎監修), pp271-277, メディカルレビュー社, 東京(1994)
- 13) 高野加寿恵: GH製剤の薬効. 「ヒト成長ホルモン」(岡田義昭監修), pp294-316, メディカルレビュー社, 東京(1994)
- 14) 對馬敏夫: GHの代謝作用. 「ヒト成長ホルモン」pp74-97, メディカルレビュー社, 東京(1994)
- 15) **Casanova S, Repellin AM, Schimpff RM**: Production of interleukin-1 α and interleukin-2 by mononuclear cells from children with growth delay in relation to the degree of growth hormone deficiency; effect of substitutive treatment. *Horm Res* 34: 209-218, 1990
- 16) 藤枝幹也, 脇口 宏, 荒木久美子ほか: 成長ホルモン分泌不全児の成長ホルモン補充療法に伴う免疫能の推移. *日臨免疫会誌* 12: 615-618, 1989
- 17) **Trosian MH, Donoway RB**: Growth hormone inhibits tumor metastasis. *Cancer* 67: 2280-2283, 1991
- 18) 西 正晴: 栄養指標としての rapid turnover protein. 「癌患者の栄養管理」(漆崎一郎監修), pp38-43, メディカルレビュー社, 東京(1994)
- 19) 島津 章: GHと生体機能. 「ヒト成長ホルモン」(岡田義昭監修), pp100-112, メディカルレビュー社, 東京(1994)
- 20) 杉浦敏之, 田代亜彦, 高木一也ほか: 横隔膜および骨格筋における構造蛋白の mRNA 発現に対するヒト成長ホルモンの効果について. *外科と代謝* 29: 151-155, 1995
- 21) **Jiang ZM, He GZ, Zhang SY et al**: Low-dose growth hormone and hypocaloric nutrition attenuate the protein catabolic response after major operation. *Ann Surg* 210: 513-525, 1989
- 22) 田口鐵男: 癌悪液質における蛋白代謝. 癌治療と宿主 2: 27-33, 1990
- 23) 井上純雄, 石田裕一, 内田久則: 栄養管理法と Bacteril Translocation. *外科* 53: 710-718, 1991
- 24) 蛇口達造, 加藤哲夫: 50, 60%小腸切除成長期ラットでの消化管の発育と成長ホルモン補充効果. *日静脈・経腸栄養研究会誌* 7: 198-199, 1992