

## ●原 著

慢性閉塞性肺疾患患者における体脂肪量減少と  
血清 TNF- $\alpha$  値との関連性

山本 智生 米田 尚弘 吉川 雅則 夫 彰啓  
竹中 英昭 小林 厚 岡村 英生 岡本 行功  
塚口 勝彦 成田 亘啓

要旨：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に高率に認められる栄養障害と、悪液質に關与するサイトカインである tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) との関連を検討した。対象は安定期の COPD 患者54名で%標準体重 (%IBW) で体重非減少群 (A 群; %IBW  $\geq$  90), 軽度減少群 (B 群; 90 > %IBW  $\geq$  80), 中等度以上減少群 (C 群; %IBW < 80) の3群に分けて血清 TNF- $\alpha$  濃度を測定した。C 群の COPD 患者の血清 TNF- $\alpha$  濃度は A 群, B 群より有意に高値であり ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.001$ ), 年齢, 体重を合致させた健常対照より有意に高値を呈した ( $p < 0.001$ )。さらに16名の COPD 患者を Dual energy x-ray absorptiometry (DXA) で体成分分析を施行したところ, 血清 TNF- $\alpha$  値は体脂肪量と有意に負の相関関係を呈した ( $r = -0.67$ ,  $p < 0.001$ )。以上の結果から, COPD 患者の栄養障害, とりわけ体脂肪量の減少には TNF- $\alpha$  の関与が示唆された。

キーワード：慢性閉塞性肺疾患, 栄養障害, 腫瘍壊死因子- $\alpha$ , 体成分分析, 体脂肪量減少

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Malnutrition, Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Body composition analysis, Decrease in fat mass

## 緒 言

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者には高率に栄養障害が存在し, 体重減少が独立した予後因子となることが報告されている<sup>1)2)</sup>。この栄養障害の原因はエネルギー消費量増大による代謝亢進などが考えられている<sup>3)~5)</sup>。TNF- $\alpha$  は多彩な免疫調節作用をもつサイトカインで, 実験動物に悪液質を惹起し<sup>6)</sup>, ヒトでも癌や慢性感染症患者の体重減少への関与が注目されている<sup>7)~9)</sup>。また TNF- $\alpha$  は脂肪細胞内における脂肪酸合成の抑制や蓄積脂肪の分解亢進により脂肪細胞の異化作用を亢進する作用を有していると報告されている<sup>10)</sup>。

我々は COPD 患者に認められる栄養障害の病態にも TNF- $\alpha$  の関与を推定し, COPD 患者の血清中より TNF- $\alpha$  を測定, 体重減少との関連を検討した。さらに COPD 患者の身体構成成分を Dual energy x-ray ab-

sorptiometry (DXA)<sup>12)</sup>を用いて測定し, 各成分値と血清 TNF- $\alpha$  値との関連について検討した。

## 対象と方法

## 1) 対象症例

当科外来通院中の, 胸部 X 線と臨床検査とで感染徴候を認めない安定期で合併症のない COPD 患者54名 (男性51名, 女性3名, 平均年齢70.2歳) を対象とした。COPD の診断は ATS の診断基準<sup>13)</sup>に基づいた。実測体重の標準体重に対する比率である %ideal body weight (%IBW) を算出し, Blackburn ら<sup>14)</sup>の重症度分類に従い, 90%以上の体重非減少群 (A 群) 17名, 80%以上90%未満の軽度減少群 (B 群) 17名および80%未満の中等度以上減少群 (C 群) 20名の3群に分けて検討した。また年齢を合致させ, 明かな基礎疾患がなく健診にて異常所見を有しない健常対照群23名 (男性15名, 女性8名, 平均年齢72.5歳) も同様に %IBW 90%以上の a 群, 80%以上90%未満の b 群および80%未満の c 群に分けて比較検討した (Table 1)。標準体重は松木<sup>14)</sup>の標準体重表から求めた。肺機能はスパイロメー

Table 1 Characteristics of subjects

	COPD			Controls		
	Group A	Group B	Group C	Group a	Group b	Group c
n	17	17	20	12	7	4
Age(yr)	68.1±6.0	70.6±8.6	71.2±6.4	67.6±10.1	72.7±6.9	73.2±14.8
%IBW(%)	95.6±7.6	84.9±2.4	74.6±5.4	102.5±10.1	84.2±2.7	77.4±2.5
FEV <sub>1</sub> /FVC(%)	49.7±10.1	49.4±10.6	41.1±10.6*	ND	ND	ND

Values are means±S.D ND: Not done

\*p<0.05 for the difference between groups A and C

COPD(A: %IBW≥90, B: 90>%IBW≥80, C: %IBW<80)

Controls(a: %IBW≥90, b: 90>%IBW≥80, c: %IBW<80)

ター (CHEST 製 HI-298) を用いて標準的方法で測定した。

#### 2) 血清 TNF- $\alpha$ 濃度の測定

外来で午前中に採血し、速やかに血清を分離し80°Cで凍結保存した。TNF- $\alpha$  の測定は R&D 社 (Minneapolis, USA) の高感度 enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) キットを用いて能書に従って行った。測定限界は0.18pg/mlであった。

#### 3) 体成分分析

COPD 患者54名から無作為抽出法で選ばれた20名のうちインフォームドコンセントの得られた16名 (全例男性, 平均年齢67.7歳, 平均%IBW84.6%, A 群6名, B 群4名, C 群6名) について DXA による体成分分析を施行した。方法は骨塩定量装置 LUNAR DPX (LUNAR 社, Madison, USA) を用いて脂肪量 (fat mass) と除脂肪体重 (lean mass) を測定した。

#### 4) 統計的処理

測定値は平均値±標準偏差で示し、統計的解析は Mann-Whitney's U test, Spearman 順位相関を用い、p<0.05を有意とした。

## 結 果

#### 1) 患者の特徴

COPD 患者は全例 FEV<sub>1</sub>/FVC 70%未満, 平均46.1%の閉塞性換気障害を認めた。C 群の一秒率は A 群より有意に低値であった (p<0.05, Table 1)。腎機能は全例正常範囲であった。また感染症や悪性腫瘍などの TNF- $\alpha$  の上昇をもたらす要因は認めなかった。

#### 2) 血清 TNF- $\alpha$ 濃度の結果

対象全例で TNF- $\alpha$  は検出可能であった。COPD 患者の血清 TNF- $\alpha$  濃度 (2.62±0.62pg/ml) は健常者 (2.32±0.43pg/ml) より有意に高値を呈した (p<

0.05)。

#### 3) %IBW と血清 TNF- $\alpha$ 値との関係

COPD 患者の%IBW 80%未満の C 群の血清 TNF- $\alpha$  濃度 (3.00±0.43pg/ml) は80%以上90%未満の B 群 (2.41±0.47pg/ml) と90%以上の A 群 (2.25±0.29 pg/ml) とに比べて有意に高値を呈した (p<0.001, p<0.0001)。B 群と A 群とには有意差を認めなかった。また C 群の血清 TNF- $\alpha$  濃度は年齢と体重を合致させた健常者 c 群 (2.33±0.30pg/ml) より有意に高値を呈した (p<0.001)。A 群, B 群では健常者と有意差を認めなかった。健常者では3群間に有意差を認めなかった (Fig. 1)。

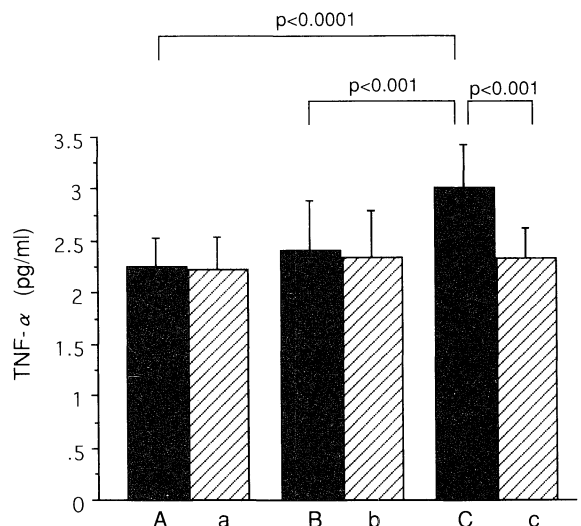


Fig. 1 The concentration of TNF- $\alpha$  in serum in patients with COPD and healthy controls

■ COPD (A: %IBW≥90, B: 90>%IBW≥80, C: %IBW<80), ▨ Controls (a: %IBW≥90, b: 90>%IBW≥80, c: %IBW<80)

4) 肺機能と血清 TNF- $\alpha$  値との関係

COPD 患者の肺機能値と血清 TNF- $\alpha$  値とは有意な相関を認めなかった。

5) 体成分分析と血清 TNF- $\alpha$  値との関係

COPD 患者の体成分分析を DXA を用いて行った (Table 2). COPD 患者の血清 TNF- $\alpha$  値は脂肪量 (fat mass) と有意に負の相関関係を呈した ( $r=-0.67$ ,  $p<0.01$ , Fig. 2). 除脂肪体重 (lean mass) と

は相関を認めなかった。

## 考 察

COPD 患者には高率に栄養障害が存在し、体重減少は肺機能とは独立した予後因子であることが大規模な疫学調査から報告されている<sup>1)</sup>. その原因として、エネルギー消費量増大による代謝亢進<sup>3)~5)</sup>や食事摂取量低下などが考えられているが詳細は明かではない。

TNF- $\alpha$  は炎症や免疫に関与し多彩な作用を持つサイトカインで、実験動物に投与すると悪液質を来すことからカケクチンとも呼ばれている<sup>6)</sup>. ヒトでも癌<sup>7)</sup>や炎症性疾患<sup>8)</sup>, 慢性心不全<sup>9)</sup>などの痩せに TNF- $\alpha$  の関与が報告されている. Francia ら<sup>10)</sup>は COPD 患者を体重減少の有無で分け、体重減少のある COPD 患者では体重減少のない患者より血清 TNF- $\alpha$  濃度は有意に高値を呈したと報告している. 今回、我々は安定期の COPD 患者の体重をより詳細に分けて検討し、血清 TNF- $\alpha$  濃度は体重減少の著しい患者でより高値をとることを見だしている. さらに我々は、痩せの著しい COPD 患者は年齢、体重を合致させた痩せた健常者よりも血清 TNF- $\alpha$  濃度は有意に高値であることを示し、健常者間では血清 TNF- $\alpha$  濃度と体重減少との関連がないことを示している. この結果は、健常者の痩せとは異なり COPD 患者の痩せの病態には TNF- $\alpha$  がカケクチンとして関与していることを示唆している.

COPD 患者で血清 TNF- $\alpha$  が高値となる原因は、腎

Table 2 Body composition of patients with COPD

Case	Age(yr)	Sex	%IBW (%)	FAT(kg)	LEAN(kg)
1	62	M	98.9	10.85	46.91
2	66	M	95.5	8.30	42.52
3	66	M	95.3	10.32	45.01
4	70	M	95.0	10.53	42.91
5	63	M	93.1	7.66	46.01
6	67	M	92.1	7.90	46.36
7	67	M	87.7	2.54	52.89
8	74	M	85.5	4.17	43.97
9	79	M	83.0	2.78	45.62
10	58	M	80.0	4.81	38.30
11	66	M	78.6	2.07	39.53
12	74	M	78.1	1.87	37.58
13	67	M	77.8	4.55	34.17
14	64	M	77.8	6.60	40.75
15	62	M	76.6	2.34	44.69
16	80	M	58.2	1.40	28.34

%IBW=% ideal body weight

FAT=Fat mass

LEAN=Lean mass

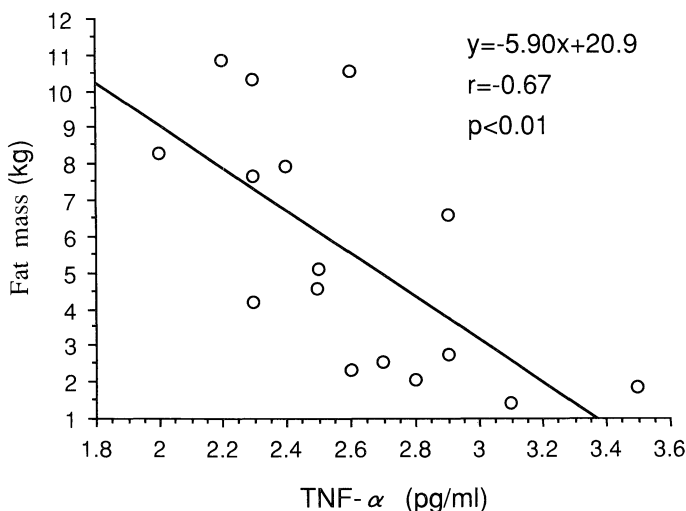


Fig. 2 Correlation between serum TNF- $\alpha$  levels and fat mass in patients with COPD

機能障害がないので排泄障害ではなく産生亢進が考えられる。Godoyら<sup>17)</sup>はCOPD患者の末梢血単球のLPS刺激によるTNF- $\alpha$ ・IL-1 $\beta$ 産生を検討し、IL-1 $\beta$ 産生には差は認めなかったが、体重減少のある患者ではTNF- $\alpha$ が有意に産生増加を呈したとしている。Keatingsら<sup>18)</sup>はCOPD患者の喀痰中のTNF- $\alpha$ が健常者より有意に高くTNF- $\alpha$ 産生亢進はCOPDの慢性気道炎症に関連していると述べている。またScholsら<sup>19)</sup>はCOPD患者で安静時エネルギー消費量が亢進している患者は血清中IL-8, TNF- $\alpha$ レセプターの増加が認められ、代謝亢進と炎症性サイトカイン増加との関連を報告している。このようにCOPD患者では慢性炎症や代謝亢進に関連してTNF- $\alpha$ 産生が亢進しており、このTNF- $\alpha$ がカケクチンとして作用し瘦せに関与しているのではないかと考えられる。しかしTNF- $\alpha$ は血清中ではごく少量しか検出できず、各対象群間での差も小さい。このようにわずかなTNF- $\alpha$ の変化が栄養障害にどのように関与するのかは難しい問題であるが、COPD患者の栄養障害は緩徐な経過で進行するものであり、わずかなTNF- $\alpha$ 産生亢進でも長期的には瘦せにつながっていくのではないかと考えられる。

さらに近年bioelectrical impedance analysis (BIA)<sup>11)</sup>やDXA<sup>12)</sup>など全身的計測からより正確な体成分評価が可能となっている。今回我々が用いたDXAはX線発生装置から特殊なセリウムフィルターを通過させて二種類のエネルギーピークを持つX線を取り出して人体に照射し、照射前後のエネルギー減衰率から骨塩量、脂肪量、除脂肪体重を分離測定する方法で、非侵襲的で再現性に優れ正確な体成分評価方法である。吉川ら<sup>20)</sup>はCOPD患者のDXAで求めた体成分の変化が肺機能と関連することを報告している。我々はDXAを用いてCOPD患者の体成分分析を行い、各成分値と血清TNF- $\alpha$ 値との関連を検討して血清TNF- $\alpha$ 値は脂肪量と有意に負の相関関係を認めている。この結果はTNF- $\alpha$ の脂肪酸合成抑制作用や脂肪分解促進作用<sup>10)</sup>をin vivoで反映している可能性、すなわちCOPD患者の体内で産生亢進されたTNF- $\alpha$ が体脂肪の減少をもたらして瘦せの一因となっている可能性を示唆しており興味深い知見である。

尚、本研究の一部は厚生省特定疾患・呼吸不全調査研究班の補助を得た。

## 文 献

- 1) Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, et al: Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1435—1438.
- 2) 夫 彰啓, 米田尚弘, 吉川雅則, 他: 慢性閉塞性肺疾患の予後因子としての体重. *呼吸* 1993; 12: 216—220.
- 3) Donahoe M, Rogers RM, Wilson DO, et al: Oxygen consumption of the respiratory muscles in normal and malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 385—391.
- 4) Schols AMWJ, Soeters PB, Mostert R, et al: Energy balance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1248—1252.
- 5) 米田尚弘, 吉川雅則, 塚口勝彦, 他: 慢性肺気腫症における気道閉塞・呼吸筋力とエネルギー代謝の関連性. *日胸疾会誌* 1992; 30: 1667—1672.
- 6) Tracey KJ, Wei H, Manogue KR, et al: Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J Exp Med* 1988; 167: 1211—1227.
- 7) Balkwill F, Osborne R, Burke F, et al: Evidence for tumour necrosis factor/cachectin production in cancer. *Lancet* 1987; 2: 1211—1232.
- 8) Brown M, Morgan WJ, Finley PR, et al: Circulating levels of TNF- $\alpha$  and IL-1 in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10: 86—91.
- 9) Levine B, Kalman J, Mayer L, et al: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Eng J Med* 1990; 323: 236—241.
- 10) Kawakami M, Murase T, Ogawa H, et al: Human recombinant TNF suppresses lipoprotein lipase-activity and stimulates lipolysis in 3T3 L1 cells. *J Biochem* 1987; 101: 331—338.
- 11) Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, et al: Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 810—817.
- 12) Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, et al: Dual-energy x-ray absorptiometry for total body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1106—1112.
- 13) American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic

- obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225–243.
- 14) Blackburn GL, Thoronton PA: Nutritional assessment of the hospitalized patients. *Med Clin North Am* 1979; 63: 1103–1115.
- 15) 松木 駿: 肥満の判定基準. *日本医師会誌* 1972; 68: 916–919.
- 16) Di Francia M, Barbier D, Mege JL, et al: Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1453–1455.
- 17) de Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, et al: Elevated TNF- $\alpha$  production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 633–637.
- 18) Keatings VM, Collins PD, Scott DM, et al: Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 530–34.
- 19) Schols AMWJ, Buurman WA, Brekel AJS, et al: Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 819–824.
- 20) 吉川雅則, 米田尚弘, 夫 彰啓, 他: DXA による肺気腫患者の体成分分析および肺機能との関連性の検討. *日胸疾会誌* 1996; 34: 953–958.

### Abstract

#### **The Relationship between a Decrease in Fat Mass and Serum Levels of TNF- $\alpha$ in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

Chinaru Yamamoto, Takahiro Yoneda, Masanori Yoshikawa, Akihiro Fu, Hideaki Takenaka, Atsushi Kobayashi, Hideo Okamura, Yukinori Okamoto, Katsuhiko Tsukaguchi and Nobuhiro Narita  
Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Nara, Japan

To investigate the relationship between malnutrition and TNF- $\alpha$  levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), we measured concentrations of TNF- $\alpha$  in serum from fifty four patients with stable COPD. The patients were divided into three groups, according to ideal body weight (IBW): group A, %IBW  $\geq$  90; group B, 90 > %IBW  $\geq$  80; group C, %IBW < 80.

Serum TNF- $\alpha$  levels in group C were significantly higher than in group A (mean  $\pm$  SD; 3.00  $\pm$  0.43 pg/ml and 2.25  $\pm$  0.29 pg/ml, respectively,  $p < 0.0001$ ), group B (2.41  $\pm$  0.47 pg/ml,  $p < 0.001$ ), and healthy controls (2.33  $\pm$  0.30 pg/ml,  $p < 0.001$ ) who were age- and %IBW-matched with patients in group C.

Sixteen patients with COPD underwent body composition analysis by dual energy X-ray absorptiometry. Serum TNF- $\alpha$  levels in patients with COPD significantly correlated with fat mass ( $r = -0.67$ ,  $p < 0.001$ ). No association was observed between lean mass and serum TNF- $\alpha$  levels.

These data suggest that TNF- $\alpha$  is involved with malnutrition in patients with COPD, and that TNF- $\alpha$  may cause a decrease in fat mass in patients with COPD.