
 原 著

肺気腫患者のエネルギー代謝と 体成分・呼吸筋力・血清サイトカインとの関連性に関する研究

奈良県立医科大学第2内科学教室

生野 雅史

STUDY ON RELATION OF BODY COMPOSITION, RESPIRATORY MUSCLE STRENGTH, AND SERUM CYTOKINES TO ENERGY METABOLISM IN PULMONARY EMPHYSEMA

MASASHI IKUNO

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received October 1, 1999

Abstract: Increased resting energy expenditure (REE) in underweight patients with pulmonary emphysema has been previously reported. However, the determinants of REE have not been clearly demonstrated. The purpose of this study was to investigate the relations of pulmonary function, respiratory muscle strength ($P_{I\max}$, $P_{E\max}$), body composition (FM/IBW, FFM/IBW), and serum cytokines (tumor necrosis factor α (TNF- α), soluble tumor necrosis receptor type I, II (sTNF-R I, II)) to REE in 37 male clinically stable outpatients with pulmonary emphysema (age: 69.0 ± 6.5 , % IBW: 84.7 ± 15.2 , FEV_{1.0}: 1.26 ± 0.57). Also, I compared them with those in 17 age- and sex-matched healthy controls (age: 70.0 ± 6.9 , % IBW: 98.9 ± 16.3), malnourished patients (% IBW < 90; 75.2 ± 8.8 , N=22, group A), and normonourished patients (% IBW ≥ 90 ; 99.4 ± 8.8 , N=15, group B). REE was expressed as percentage predicted (% REE), REE/FFM and $\dot{V}O_2$ /FFM. FFM/IBW, FM/IBW, $P_{I\max}$, $P_{E\max}$ were significantly lower and % REE, REE/FFM, $\dot{V}O_2$ /FFM, all cytokines were significantly higher in group A than group B and controls. By stepwise regression analysis, variables significantly contributing to % REE were FFM/IBW, TLC, and FEV_{1.0} in group A. These data may suggest that increase in REE in underweight patients with pulmonary emphysema is associated with a decrease in FFM which is accompanied by decrease in respiratory muscle strength, airway obstruction, and hyperinflation. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 50, 479~496, 1999)

Key words: pulmonary emphysema, malnutrition, body composition, serum cytokine, resting energy expenditure (REE)

結 言

慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary

disease: COPD), 特に肺気腫患者に体重減少がしばしば認められ, 病態の進行にともなう体重減少を経験することが多い. 体重と肺機能, 呼吸筋力, 運動能などの生

理学的指標との関連が報告されている¹⁻⁵⁾一方、体重減少のある患者は呼吸不全化や累積死亡率が有意に高く⁶⁾、体重が肺機能とは独立した予後決定因子の一つとして報告され^{1,2,7)}、COPDでの栄養障害の重要性が認識されつつある。Goldsteinら⁸⁾や夫ら⁹⁾は、体重減少の原因として安静時エネルギー消費量(resting energy expenditure: REE)の亢進を報告し、米田ら^{10,11)}はアミノ酸インバランスを伴う蛋白・エネルギー栄養障害(pulmonary cachexia)が高率に合併し、さらに気道閉塞、呼吸筋力低下、肺の過膨張に基づくmechanical work loadによるREEの亢進がその原因としている^{12,13)}。Franciaら¹⁴⁾、山本ら¹⁵⁾は、COPD患者の体重減少にTNF- α (tumor necrosis factor- α)の関与を報告している。Scholsら¹⁶⁾は、COPD患者の炎症性サイトカインとREEとを測定し、代謝亢進・栄養障害を炎症・異化亢進に起因するとしている。しかし、COPD患者のREEと肺機能、呼吸筋力、体成分、血清サイトカインとの相互の関連性について総合的に評価した報告はなく、どの因子がREEの亢進に関与するかは十分に解明されていない。

今回、著者は肺気腫患者の体重減少の原因を栄養状態、エネルギー代謝状態の両観点から検討するため、肺気腫患者でREE、体成分、呼吸筋力の測定をおこない、さらに、栄養・代謝状態に関与するとされる血清TNF- α 、その可溶性レセプターsTNF-R I(soluble tumor necrosis receptor type I)とsTNF-R II(soluble tumor necrosis receptor type II)濃度とを測定した。また、体重減少のある患者で多変量解析に基づいて%REEの回帰式を肺機能検査値、体成分、呼吸筋力、血清サイトカインから検討した。

今回の検討から、体重減少のある肺気腫患者のエネルギー代謝の主な原因に関し、新しい知見を得たので報告する。

対象と方法

(1)対象(Table 1)

奈良県立医科大学第2内科外来通院中の感染徴候、心不全を認めない安定した男性肺気腫患者37例、平均年齢69.0 \pm 6.5歳、%標準体重(% ideal body weight: % IBW)85.0 \pm 14.8、一秒量(forced expiratory volume in one second: FEV_{1.0})1.26 \pm 0.57 Lを対象とした。肺気腫の診断は、日本呼吸器学会の肺気腫の診断基準¹⁷⁾により、胸部レントゲン写真で肺野透過性の亢進を有し、HR-CTでlow attenuation areaを認め一秒率(FEV_{1.0}/FVC)が70%未満のものとした。基礎疾患がなく理学的所見と胸部レントゲン写真とで異常を認めない、患者群

と年齢、性を一致させた男性17例、平均年齢70.0 \pm 6.9歳、%IBW98.9 \pm 16.3を健常対照群とした。なお、この研究の患者は糖尿病、甲状腺機能異常等の代謝・内分泌疾患など基礎代謝量に影響をおよぼす合併症を持つ例、在宅酸素療法(home oxygen therapy; HOT)施行例は除外した。また、肺気腫患者での体重減少の有無による代謝状態の比較は、患者群を体重減少群22例(%IBW<90%, %IBW75.2 \pm 8.8; A群)と体重非減少群15例(%IBW \geq 90, %IBW99.4 \pm 8.8; B群)との二群に分けて比較検討した。また、二群間には、年齢、身長、肺機能検査に有意差を認めなかった。

(2)方法

①身体計測

患者群と健常対照群とは、松木¹⁸⁾の標準体重表で実測体重(body weight: BW)と標準体重(ideal body weight: IBW)との比である%IBWを求め、さらにbody mass index (BMI; kg/m²)を算出し栄養状態を評価した。

②肺機能検査

肺機能検査は、総合肺機能自動解析システム(FUDAC-50: フクダ電子社製、東京、日本)を用いて患者群のみ測定した。肺気量分画は肺活量(volume capacity: VC)、%肺活量(% volume capacity: % VC)、予備呼気量(expiratory reserve volume: ERV)、機能的残気量(functional residual volume: FRC)、残気量(residual volume: RV)、全肺気量(total lung capacity: TLC)、残気率(RV/TLC)、換気機能検査として努力性肺活量(forced vital capacity: FVC)、一秒量(FEV_{1.0})、一秒率(FEV_{1.0}%)、また、肺拡散能として肺拡散量(pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide: DL_{CO})と単位容積あたりの肺拡散量(DL_{CO}/alveolar volume: DL_{CO}/V_A)との12項目を用いた。残気量の測定には、測定範囲が0-10 Lの乾式ローリングシール型ボックスパイロメーターを用い、機能的残気量は、恒量式He閉鎖回路法でおこない、残気量RVはFRCとERVとの差から算出した。換気機能の測定は一秒率はGaensler¹⁹⁾の方法で、肺拡散能はForster²⁰⁾の一回呼吸法でおこなった。なお、肺機能検査の測定は、被験者は3時間以上非喫煙・絶食の状態、ノーズクリップとマウスピースとを装着、安静換気を確認し座位でおこなった。肺拡散能の予測値には、西田ら^{21,22)}の予測式を用いた。

③体成分分析

体成分分析は、BIA(BIA-106: RJL社製、Detroit, USA)を使用し、安静仰臥位で右第3中手骨遠位端と右第3中足骨遠位端との間に50 kHz, 800 μ Aの定常流を

Table 1. Characteristics of patients and control groups

	Patients with emphysema			Healthy controls
	Total data	Group A (%IBW < 90)	Group B (%IBW ≥ 90)	
Number (male)	37	22	15	17
Age (yr)	69.0±6.5	69.0±7.0	68.0±5.8	70.0±6.9
Height (cm)	162.0±6.1	160.0±5.7	164.0±6.4	162.0±7.7
Body weight (kg)	49.0±10.0 ^{§§§}	42.0±6.1 ^{#§}	59.0±7.9	62.0±12.0
%IBW (%)	85.0±14.8 ^{§§}	75.2±8.8 ^{#§}	99.4±8.8	99.0±16.3
VC (L)	2.87±0.82	2.73±0.79	3.09±0.84	N.D.
%VC (%)	87.9±18.6	86.6±19.1	89.6±18.4	N.D.
FEV _{1.0} (L)	1.26±0.57	1.19±0.37	1.47±0.73	N.D.
FEV _{1.0} %	50.2±9.8	46.8±7.0	53.2±11.4	N.D.
RV/TLC (%)	54.0±8.6	55.1±6.7	52.4±10.9	N.D.
%D _{Lco} /V _A	45.3±12.2	43.7±10.6	48.2±14.6	N.D.
PaO ₂ (mmHg)	69.8±10.1	69.3±10.9	70.6±8.9	N.D.
PaCO ₂ (mmHg)	45.8±6.9	47.0±7.4	43.7±5.4	N.D.

Values are means±S.D.

: p < 0.0001 for the difference between group A and healthy controls.

§ : p < 0.0001 for the difference between groups A and B.

§§ : p < 0.001 for the difference between total patients and healthy controls.

§§§ : p < 0.0001 for the difference between total patients and healthy controls. (unpaired t-test)

N.D. : not detected.

流し、右手関節伸側と右足関節伸側との間の電位の低下で生体の抵抗を測定、内蔵されたプログラムで脂肪量 (fat mass : FM : kg)、除脂肪量 (fat-free mass : FFM : kg) を算出した。測定は、早朝空腹時、排尿後におこなった。さらに、各体成分量を体格の影響を考慮し IBW に対する比率、FM/IBW (%), FFM/IBW (%) で評価した。

④呼吸筋力の測定

呼吸筋力は Vitalopower KH 101 (チェスト社製) で測定し、座位で安静呼吸気位から最大吸気努力をおこなった時の口腔内圧 (最大吸気口腔内圧 : maximal inspiratory mouth pressure ; P_Imax) と最大呼気努力をおこなった時の口腔内圧 (最大呼気口腔内圧 : maximal expiratory mouth pressure ; P_Emax) とを指標とした。測定は患者群、健常対照群ともにそれぞれ 3 回おこない、平均値を算出した。

⑤間接カロリーメトリーによる代謝量測定

安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure : REE) は、患者群、健常対照群の間接カロリーメトリー (DELTA TRAC : Datex 社製 ; フィンランド) で測定した。被験者は、10 時間以上の絶食後、早朝空腹で 30 分以上安静にし、仰臥位で分時酸素消費量 ($\dot{V}O_2$) と分時二酸化炭素生成量 ($\dot{V}CO_2$) とを吸気、呼気ガスから測定

し、両者から Weir²³⁾ の式でエネルギー消費量を算出した。また、体格の影響を除外するために、Harris-Benedict²⁴⁾ の式で体重、身長、年齢から基礎代謝量 (basal metabolic rate : BMR) を求め、BMR を予測安静時エネルギー消費量 (REEpred) として、実測 REE との比 (REE/REEpred × 100 : % REE) を算出した。さらに、FFM あたりの REE (REE/FFM) をエネルギー代謝量の指標とし、患者群と健常対照群とで比較した。

また、A 群で % REE と肺機能検査値 (VC, % VC, FEV_{1.0}, FEV_{1.0}%, RV/TLC, % D_{Lco}, % D_{Lco}/V_A, PaO₂, PaCO₂)、体成分 (FFM/IBW, FM/IBW)、呼吸筋力 (P_Imax, P_Emax) との相関を検討した。

⑥除脂肪量あたりの安静時酸素消費量

間接カロリーメトリー法から測定した $\dot{V}O_2$ (ml/min) を、BIA で測定した FFM で除し除脂肪量あたりの安静時酸素消費量を求め、患者群と健常対照群とで比較した。

⑦血清 TNF- α , sTNF-R I および sTNF-R II 濃度の測定

患者群、健常対照群で早朝空腹時に採血後、速やかに血清を分離し -80°C で凍結保存、血清 TNF- α , sTNF-R I および sTNF-R II 濃度を enzyme linked immunosorbent assay (ELISA 法) で測定し、患者群と健常対照群とで比較した。また、体重減少患者群で三者と %

REE との関連を検討した。TNF- α は R & D 社製(測定限界 0.18 pg/ml, Minneapolis, USA)の高感度キット, sTNF-R I は Amersham 社製(測定限界 6.3 pg/ml), sTNF-R II は Amersham 社製(測定限界 7.8 pg/ml)の ELISA キットで測定した。

本研究の統計学的処理は, 測定値は平均値±標準偏差で示し, 患者群と健常対照群との栄養, 代謝状態, 血清サイトカイン濃度の比較には unpaired t-test を用いた。% REE と各々の体成分, 肺機能, 呼吸筋力, 血清サイトカインとの関連は, Pearson の相関係数を用い, 危険率 5%未満を有意とした。% REE の回帰式は, 変数選択重回帰分析(stepwise multiple regression analysis, 採用 F 値 \geq 4)を用いた。

結 果

1. 栄養状態の比較(Fig. 1)

身体計測で, % IBW は A 群が健常対照群より有意に低値を示したが(75.2 \pm 8.8 vs 98.9 \pm 16.3 : p<0.0001), B 群と健常対照群とは有意差を認めず, A 群は B 群より有意の低値を示した(75.2 \pm 8.8 vs 99.4 \pm 8.8, p<0.0001)。また, BMI は A 群が健常対照群より有意に低値を示したが(16.6 \pm 2.0 vs 21.7 \pm 3.5 : p<0.0001), B 群と健常対照群とは有意差を認めず, A 群は B 群より有意に低値を示した(16.6 \pm 2.0 vs 21.9 \pm 1.9 : p<0.0001)。

各体成分では, FFM/IBW は, A 群が健常対照群より有意に低値を示したが(68.6 \pm 9.1 vs 84.1 \pm 9.7 : p<0.0001), B 群と健常対照群とは有意差を認めず, A 群は B 群より有意に低値を示し(68.6 \pm 9.1 vs 80.2 \pm 7.7 : p<0.001), FM/IBW は, A 群が健常対照群より有意に低値を示したが(7.8 \pm 1.8 vs 15.6 \pm 9.4 : p<0.001), B 群と健常対照群とは有意差を認めず, A 群は B 群より有意に低値を示した(7.8 \pm 1.8 vs 18.1 \pm 6.3 : p<0.001)。

2. 呼吸筋力と代謝状態との比較

P_Imax, P_Emax は, A 群 (P_Imax : 40.4 \pm 15.0, P_Emax : 47.7 \pm 17.5), B 群 (P_Imax : 54.3 \pm 18.7, P_Emax : 69.5 \pm 27.2)とも健常対照群 (P_Imax : 103.6 \pm 11.5, P_Emax : 111.2 \pm 21.2)より有意に低値を示した(p<0.0001)。さらに, A 群では B 群よりこれらが有意に低値を示した(p<0.05, p<0.05)(Fig. 2)。

% REE は, A 群(116.7 \pm 11.7), B 群(101.6 \pm 9.6)ともに健常対照群(89.6 \pm 6.9)より有意に高値を示した(p<0.0001, p<0.001)。さらに, A 群では B 群よりこれが有意に高値を示し(p<0.001), A 群では 22 例中 15 例(68%), B 群では 15 例中 8 例(53%)に代謝亢進(%

REE \geq 110)を認めた(Fig. 2)。

REE/FFM の比較では, A 群が健常対照群より有意に高値を示したが(30.1 \pm 4.9 vs 24.6 \pm 3.2 : p<0.001), B 群と健常対照群とは有意差を認めず, A 群は B 群より有意に高値を示した(30.1 \pm 4.9 vs 26.0 \pm 3.1 : p<0.05)(Fig. 2)。

$\dot{V}O_2$ /FFM を比較すると A 群は健常対照群より有意に高値を示した(4.14 \pm 0.58 vs 3.75 \pm 0.36 : p<0.05)。一方, B 群と健常対照群とは有意差を認めなかったが, A 群は B 群より有意に高値を示した(4.14 \pm 0.58 vs 3.65 \pm 0.43 : p<0.005)(Fig. 3)。

3. 血清サイトカイン

(1)血清 TNF- α , sTNF-R I および sTNF-R II 濃度 (Fig. 4)

患者群全体では, 健常対照群より血清 TNF- α , sTNF-R I および sTNF-R II の有意な高値を認めた(TNF- α : 3.34 \pm 0.81 vs 2.19 \pm 0.79 : p<0.0001, sTNF-R I : 1033.53 \pm 246.10 vs 816.39 \pm 121.19 : p<0.005, sTNF-R II : 2022.38 \pm 321.53 vs 1675.25 \pm 320.48 : p<0.001)。

血清 TNF- α は, A 群(4.32 \pm 1.84), B 群(2.87 \pm 0.69)ともに健常対照群より有意に高値を示し(p<0.0001, p<0.05), A 群は B 群より有意に高値を示した(p<0.01)。

血清 sTNF-R I と sTNF-R II とでは, 両者とも A 群が健常対照群よりも有意に高値を示した(sTNF-R I : 1099.05 \pm 264.55 vs 816.39 \pm 121.19 : p<0.001, sTNF-R II : 2087.00 \pm 290.46 vs 1675.25 \pm 320.48 : p<0.0001)。B 群の血清 sTNF-R I (889.40 \pm 108.33)と sTNF-R II (1880.20 \pm 355.76)とは, 健常対照群といずれも有意差を認めなかった。A 群の血清 sTNF-R I と sTNF-R II とは, いずれも B 群より有意に高値を示した(p<0.05)。

(2)血清 TNF- α , sTNF-R I および sTNF-R II 濃度との関連性(Fig. 5)

患者群全体では血清 TNF- α は, 血清 sTNF-R I, sTNF-R II とそれぞれ有意な正の相関を示した(r = 0.64, p<0.0001, r = 0.50, p<0.005)。また, 血清 TNF-R I と sTNF-R II とは正の相関を示した(r = 0.49, p<0.005)。A 群では, 血清 TNF- α は, 血清 sTNF-R I と sTNF-R II とそれぞれ有意な正の相関を示し(r = 0.74, p<0.0001, r = 0.47, p<0.005), 血清 TNF-R I と sTNF-R II とは正の相関を示した(r = 0.51, p<0.05)。B 群では, 血清 TNF- α は, 血清 sTNF-R I, sTNF-R II とは相関を認めず, 血清 sTNF-R I と

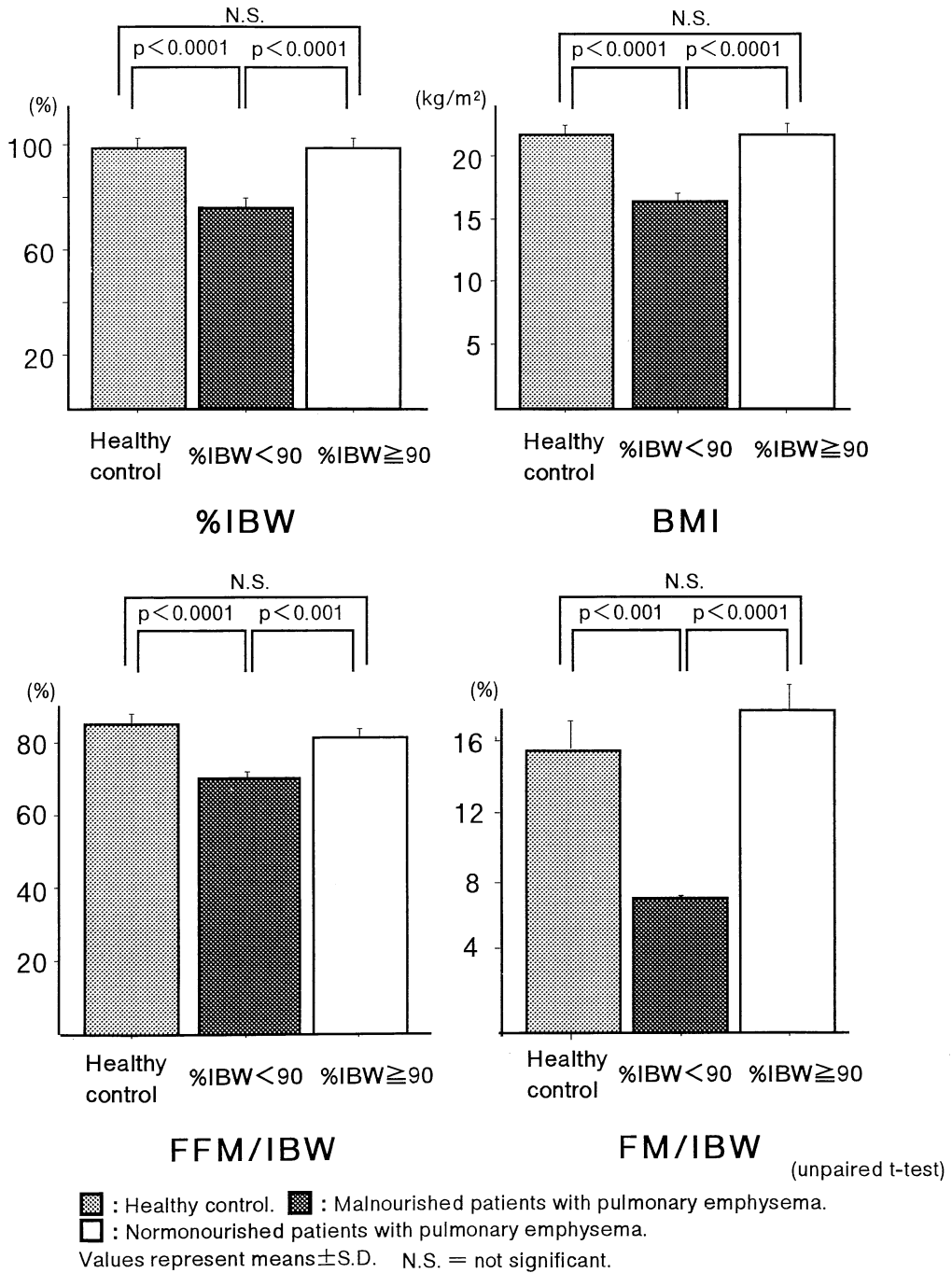


Fig. 1. Nutritional status in patients and healthy controls.

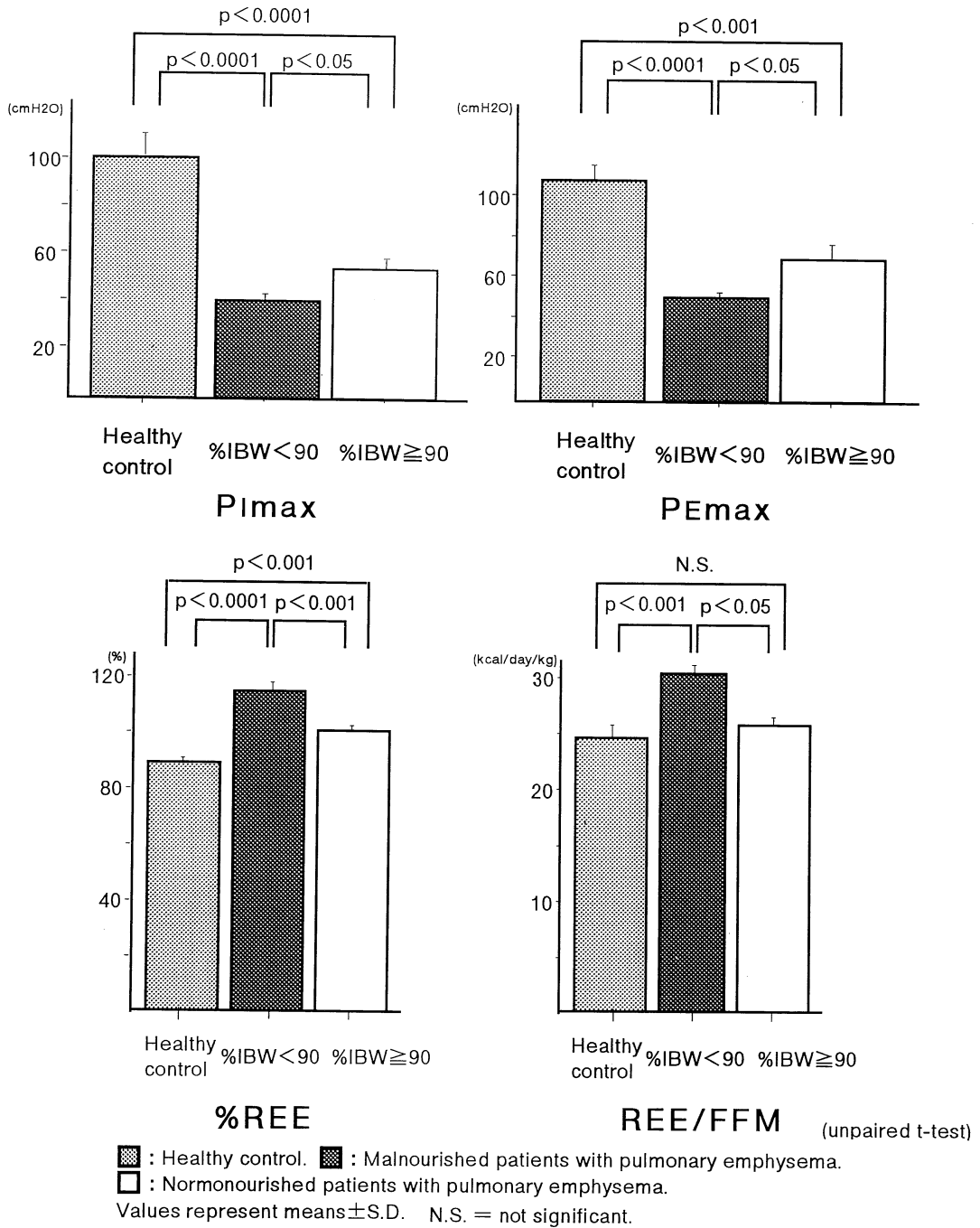


Fig. 2. Respiratory muscle strength and metabolic status in patients and healthy controls.

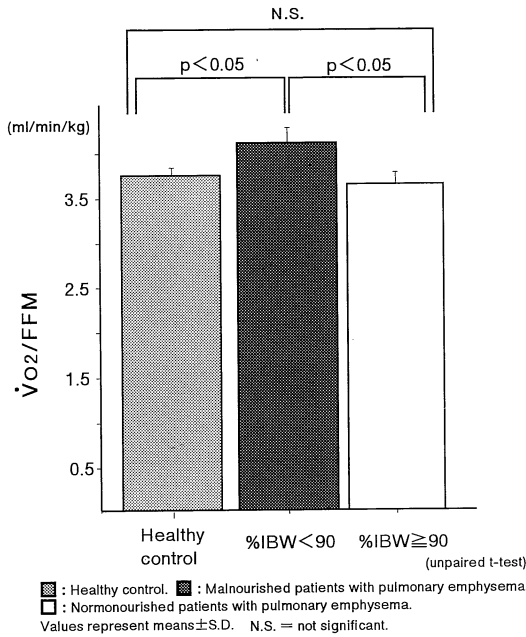


Fig. 3. Oxygen consumption of fat-free mass in patients and healthy controls.

sTNF-R II の間にも相関を認めなかった。

4. A 群の % REE と肺機能・呼吸筋力との関連性 (Table 2)

% REE と各肺機能検査値との関連では, FEV_{1.0}, FEV_{1.0}%, % D_{LCO}/V_A, % D_{LCO} の順に有意な負の相関を, PaCO₂, RV/TLC との間には有意な正の相関を認めた (p < 0.05). また, 呼吸筋力としては P_{1max} と有意な負の相関 (p < 0.05) を認めたが, P_{Emax} とは相関を認めなかった。

5. A 群の % REE と体成分, 血清サイトカインとの関連性 (Table 3)

% REE と体成分との関連は, FFM/IBW (p < 0.01) と有意な負の相関を認め, FM/IBW とは相関を認めなかった。血清サイトカインとは, いずれも相関を認めなかった。

A 群 22 例を代謝亢進群 15 例 (% REE ≥ 110), 非亢進群 7 例 (% REE < 110) とに分け比較した結果, 代謝亢進群が血清 TNF-α, R I, R II 濃度の有意な高値を認めた (3.8 ± 0.8 vs 3.1 ± 0.5, 1133.5 ± 257.9 vs 1025.3 ± 283.6, 2101.3 ± 307.1 vs 2056.3 ± 271.3, p < 0.05)。

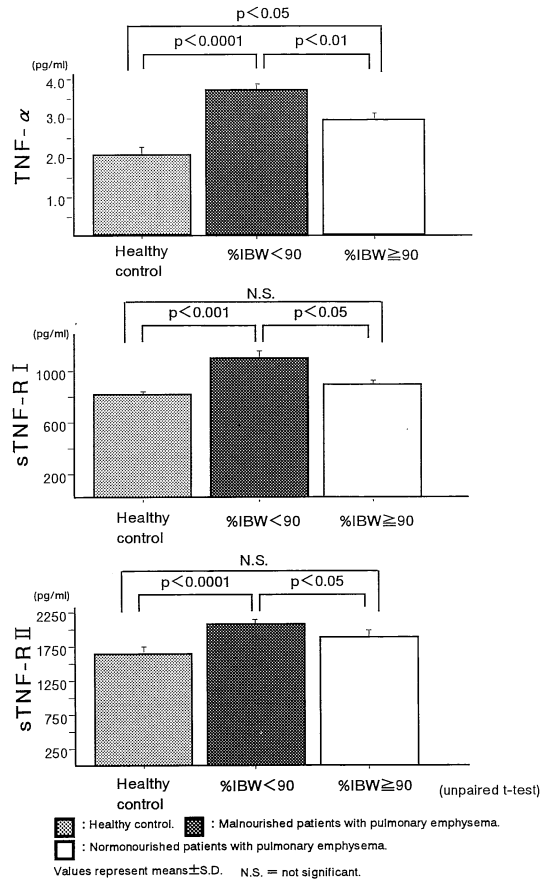


Fig. 4. The concentrations of serum cytokines in patients and healthy controls.

B 群 15 例を代謝亢進群 8 例, 非亢進群 7 例とに分け比較した結果, 血清 TNF-α, R I, R II 濃度の有意差を認めなかった。

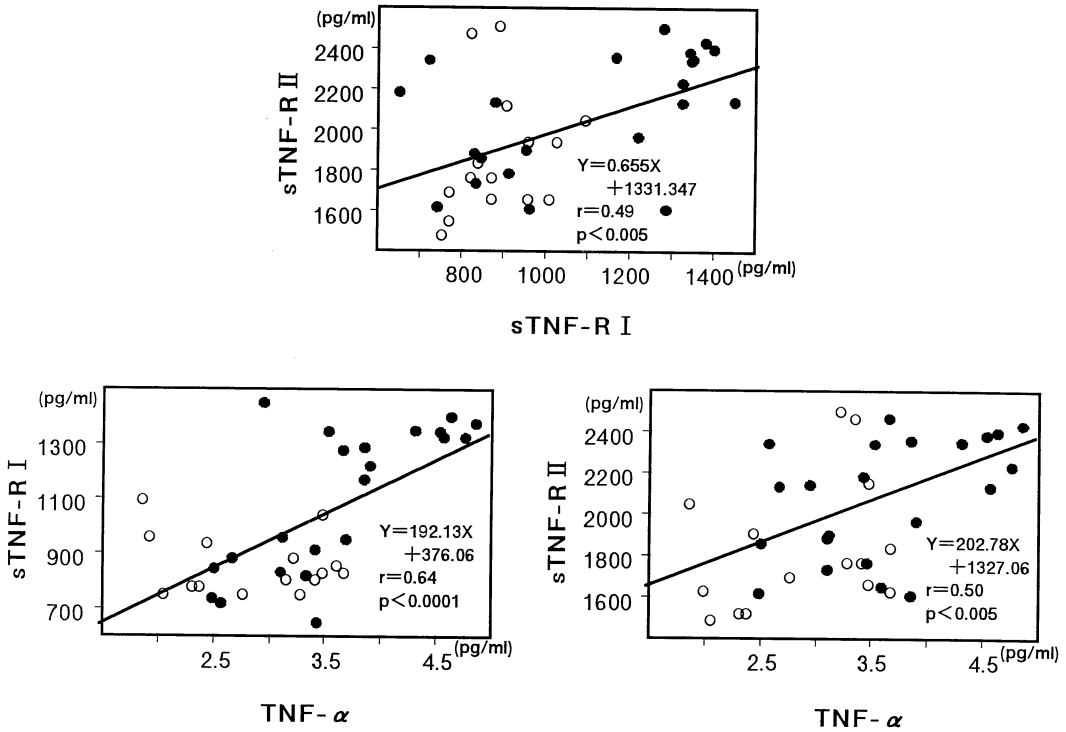
6. % REE と呼吸筋力・体成分との関連性 (Fig. 6)

% REE は, P_{1max} (r = -0.452, p < 0.05), FFM/IBW (r = -0.571, p < 0.01) と有意な負の相関を認め, P_{Emax}, FM/IBW とは相関を認めなかった。

7. A 群の体成分と肺機能・呼吸筋力との関連性

(1) 体成分と各肺機能検査値

FFM/IBW が VC, % D_{LCO} (p < 0.005), % D_{LCO}/V_A, PaO₂, % VC, FEV_{1.0}, FEV_{1.0}% (p < 0.05) の順に有意な正の相関を示した。また, FFM/IBW は PaCO₂, RV/TLC と有意な負の相関を認めた (p < 0.05) (Table 4)。



Data from malnourished patients (%IBW<90) are represented by closed circles, and from nonmalnourished patients (%IBW≥90) by opened circles.

The continuous line shows the regression line in total patients with pulmonary emphysema.

● : %IBW<90
○ : %IBW≥90

Fig. 5. Relationships between serum TNF-α, sTNF-R I and sTNF-R II in patients.

(2)体成分と呼吸筋力

FFM/IBW は P_{1max} , P_{Emax} と有意な正の相関を認めた(P_{1max} : $r=0.48$, P_{Emax} : $r=0.44$, $p<0.05$). FM/IBW と呼吸筋力との間には相関を認めなかった (Table 4)(Fig. 7).

8. A群の体成分と血清サイトカインとの関連性 (Table 5)

体成分と血清サイトカインについては、FFM/IBW はいずれとも相関せず、FM/IBW は TNF-α, sTNF-R I, R II と有意な負の相関を示した($p<0.05$).

9. A群の血清サイトカインと肺機能・呼吸筋力との

関連性 (Table 6)

TNF-α と $FEV_{1.0}$ とのみ、有意な負の相関を示した($p<0.05$).

10. A群における% REE の回帰式 (Table 7)

A群の% REE の回帰式を肺機能, 体成分, 呼吸筋力, 血清サイトカインから変数選択重回帰分析を用い求めた結果, % REE は $(-0.495 \times FFM/IBW + 4.968 \times TLC - 11.871 \times FEV_{1.0} + 133.311)$ で求められた.

Table 2. Correlation coefficients between %REE and lung function, respiratory muscle strength in patients with body weight loss

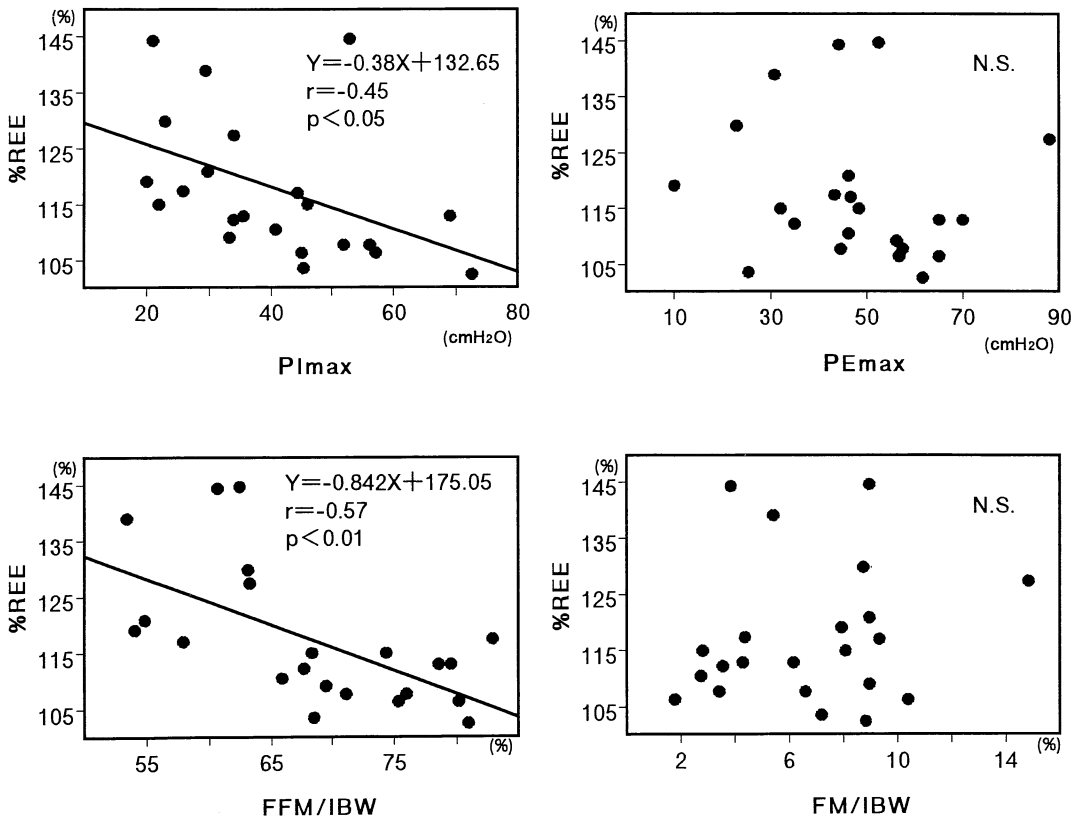
VC (L)	-.345
%VC (%)	-.324
FEV _{1.0} (L)	-.525 **
FEV _{1.0} %	-.501 *
RV/TLC (%)	.439 *
%D _{Lco}	-.462 *
%D _{Lco} /V _A	-.492 *
PaO ₂ (mmHg)	-.355
PaCO ₂ (mmHg)	.529 *
P _{1max} (cmH ₂ O)	-.452 *
P _{2max} (cmH ₂ O)	-.116

* p<0.05, ** p<0.01

Table 3. Correlation coefficients between %REE and body composition, serum cytokines in patients with body weight loss

FFM/IBW (%)	-.571 **
FM/IBW (%)	.148
TNF- α (pg/ml)	.314
sTNF-R I (pg/ml)	.143
sTNF-R II (pg/ml)	.069

* p<0.05, ** p<0.01



N.S. = not significant.

Fig. 6. Correlation between %REE and respiratory muscle strength, body composition in patients with body weight loss.

Table 4. Correlation coefficients between body composition and lung function, respiratory muscle strength in patients with body weight loss

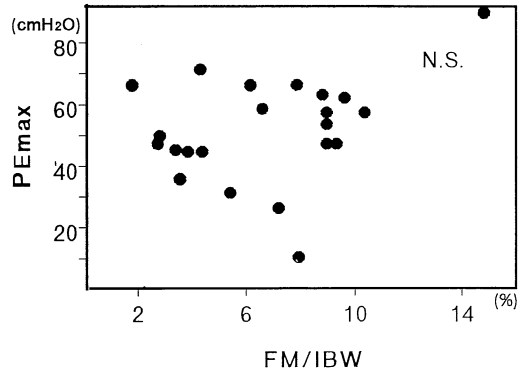
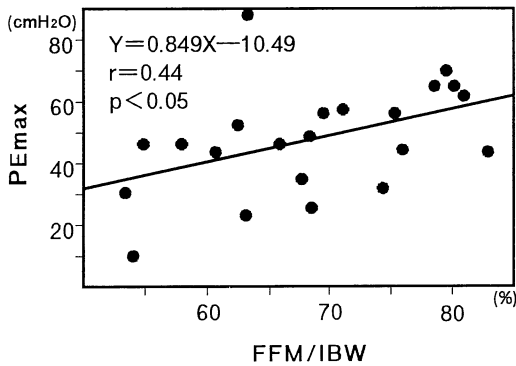
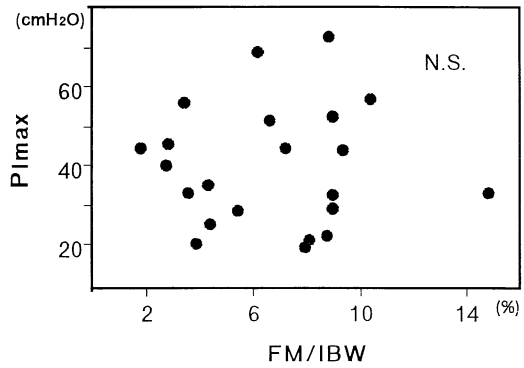
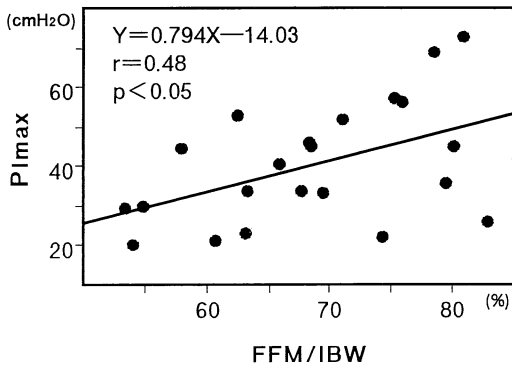
	FFM/IBW	FM/IBW
VC (L)	.573 **	.172
%VC (%)	.478 *	.090
FEV _{1.0} (L)	.475 *	.354
FEV _{1.0} %	.456 *	.231
RV/TLC (%)	-.433 *	-.452
%D _{LCO}	.531 **	.198
%D _{LCO} /V _A	.509 *	.340
PaO ₂ (mmHg)	.488 *	-.064
PaCO ₂ (mmHg)	-.440 *	-.033
P _I max (cmH ₂ O)	.480 *	.012
P _E max (cmH ₂ O)	.442 *	.289

* p<0.05, ** p<0.005

Table 5. Correlation coefficients between body composition and serum cytokines in patients with body weight loss

	FFM/IBW	FM/IBW
TNF- α (pg/ml)	-.100	-.430 *
sTNF-R I (pg/ml)	-.195	-.403 *
sTNF-R II (pg/ml)	-.005	-.419 *

* p<0.05



N.S. = not significant.

Fig. 7. Correlation between body composition and respiratory muscle strength in patients with body weight loss.

Table 6. Correlation coefficients between serum cytokines, lung function and respiratory muscle strength in patients with body weight loss

	TNF- α	sTNF-R I	sTNF-R II
VC (L)	-.373	-.379	-.321
%VC (%)	-.341	-.312	-.184
FEV _{1.0} (L)	-.475 *	-.322	-.301
FEV _{1.0} %	.078	.135	.391
RV/TLC (%)	.345	.192	.014
%D _{Lco}	.020	.049	.010
%D _{Lco} /V _A	-.367	-.252	.032
PaO ₂ (mmHg)	.233	-.050	.017
PaCO ₂ (mmHg)	.060	-.018	.175
P _i max (cmH ₂ O)	.004	.065	.331
P _E max (cmH ₂ O)	.028	.179	.113

* p<0.05

Table 7. Results of stepwise multiple regression analysis for %REE in patients with body weight loss

	β
FFM/IBW (%)	-0.361
TLC (L)	0.374
FEV _{1.0} (L)	-0.356

β =standardized partial regression coefficient.

$$\%REE = -0.495 \times \text{FFM/IBW} + 4.968 \times \text{TLC} - 11.871 \times \text{FEV}_{1.0} + 133.311$$

By stepwise regression analysis, variables significantly contributing to %REE was FFM/IBW, TLC, and FEV_{1.0} in group A.

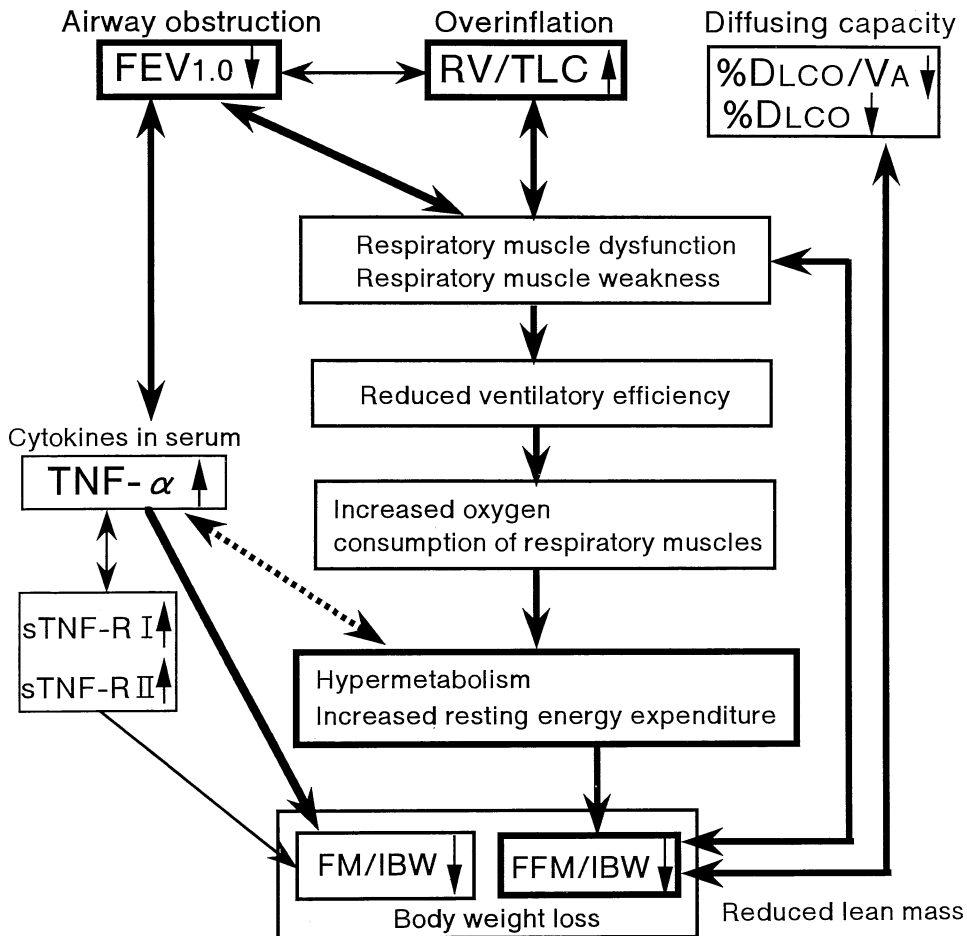


Fig. 8. Possible mechanism underlying malnutrition in pulmonary emphysema. "Pulmonary cachexia"

考 察

以前から慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease; COPD),特に肺気腫患者に,高頻度に体重減少が存在することが知られており,痩せは特徴的の身体所見の一つとされ,COPDの赤あえぎ型(A型)に分類されている¹⁾.さらに,COPD患者では体重が肺機能,呼吸筋力,運動能と関連し¹⁻⁵⁾,独立した予後因子である^{1,2,7)}ことが報告されている.

(1)肺気腫と栄養評価

COPD患者の栄養障害については,アルブミンは保たれているがrapid turnover proteinの低下や⁵⁾,身体計測で上腕三頭筋部皮下脂肪厚(triceps skinfold thickness: TSF),上腕筋囲(arm muscle circumference: AMC)の減少が指摘されている²⁵⁾.また,栄養障害のある患者では横隔膜重量の低下^{26,27)}など呼吸筋障害を介した病態との関連性が報告されている.これまで,COPDの体重減少は身体計測による栄養評価で検討されてきた^{5,9-13,24,28)}が,近年客観性,再現性に優れたBIA²⁹⁾,DXA³⁰⁾が考案されてから正確な体成分の評価が可能となり,COPD患者で上記の測定機器による栄養評価の報告³¹⁻³³⁾がある.Scholsら³¹⁾は,BIAで測定した各々の体成分が重水素を用いた測定値と強い相関を,竹中ら³³⁾は,BIAで求めた体成分測定値が身体計測やDXAによる体成分測定値と強い相関を認めたと報告し,BIAは安定期の肺気腫患者の体成分分析に有用であると述べている.また,竹中ら³³⁾は,肺気腫患者が年齢を一致させた健康人と比べFFMとFMの減少を認めたと報告し,吉川ら³²⁾は,肺気腫患者にDXAによる体成分分析をおこない,中等度以上の体重減少群(%IBW<80)が健康対照群・体重非減少群(%IBW≥90)に比してFATとLEANとの減少を認め,特にLEANの減少が中等度以上の体重減群に著しく,体重の変化の他に個々の体成分の変化を評価する必要性を述べている.今回の結果では,肺気腫患者B群は健康対照群と身体計測,体成分で有意差は認めず,体重減少のある患者A群にのみ,FFM/IBWとFM/IBWとの有意に低下を認めた.FFMには,骨格筋,血漿蛋白,臓器蛋白,体細胞などが含まれ,主として筋肉量の指標とされ,Nishimuraら³⁴⁾はDXAで求めたlean body mass(LEAN)と呼吸筋力との正の相関を報告している.今回の研究でも,A群でBIAで求めたFFM/IBWが P_{1max} , P_{E1max} と有意な正の相関を示すことから,FFMが呼吸筋量の減少を介して呼吸筋力低下と関連している可能性が示唆される.実際,FFM/IBWの低下したA群が,低下していないB群より有意

に P_{1max} , P_{E1max} が低下している.

(2)肺気腫のエネルギー代謝

今日,間接カロリーメトリーで簡便で正確な代謝量測定が可能となり,肺気腫患者で代謝状態と栄養障害との報告がされている.Goldsteinら⁸⁾,夫ら⁹⁾,米田ら¹³⁾,Sridharら³⁵⁾は肺気腫患者でREEを測定し,約10-40%の代謝亢進を報告している.今回の検討でも,患者群全体で%REEが平均 111.1 ± 13.1 と増加し,肺気腫患者が代謝亢進状態にあることが確認されている.また,A群,B群両群は健康対照群より有意な増加を示し,さらにA群がB群より有意な増加を示している.この事は,肺気腫患者で体重減少と代謝亢進状態とが同時に存在し,単なる飢餓状態が代謝低下状態にあるのとは対照的である.REEは,患者間で体格のばらつきによる影響が大きいことから,%REE以外にFFMで補正することが望ましいとされている.今回,それにしたがってREEをFFMでも補正した(REE/FFM)結果,%REEと同様の結果を得ている.Cherniackら³⁶⁾は,COPD患者で呼吸筋力のエネルギー消費量の亢進を報告し,Donahoeら³⁷⁾は,COPD患者の呼吸筋酸素消費量がREEの増大と相関し,REEの増大が換気運動に消費されるエネルギーの増大に起因すると述べている.またShindohら³⁸⁾は,COPD患者では同年齢の健康者に比較して呼吸筋酸素消費量が多く,分時換気量に対する呼吸筋酸素消費量が多いことはエネルギー効率を悪くし,容易に呼吸筋疲労を起こしやすいとしている.今回,肺気腫患者の安静時のFFM当たりの酸素消費量を検討するため,間接カロリーメトリーで測定した $\dot{V}O_2$ をBIAで測定したFFMで除した結果,A群,B群両群で健康対照群よりもFFMの酸素消費量の有意な増大を認め,さらにA群がB群よりも有意にFFMの酸素消費量の増大を認めている.この事は,体重減少のある患者でFFM/IBWが減少し,FFMが呼吸筋量を反映している事を考え合わせるとDonahoeら³⁷⁾の報告のように,栄養障害のある肺気腫患者では換気運動増大ともなう呼吸筋酸素消費量が増大しているため日常生活で健康人よりも高いエネルギー消費量を要し,エネルギー必要量に見合ったエネルギー供給がない場合に,体重減少やFFMの減少がおきる可能性が示唆される.

(3)TNF- α と栄養障害

TNF- α は,炎症や免疫に関与し多彩な作用を有する炎症性サイトカインで,実験動物に投与すると悪液質を来すことから元来カケクテンとも呼ばれている³⁹⁾.ヒトでも癌⁴⁰⁾や炎症性疾患⁴¹⁾,慢性心不全⁴²⁾などの痩せにTNF- α の関与が報告されている.Franciaら¹⁴⁾,山本

ら¹⁵⁾は、COPD患者を体重減少の有無で分け、体重減少のある患者では、体重減少のない患者より血清 TNF- α 濃度が有意に高値であることを示し、Godoyら⁴³⁾は、COPD患者の末梢血単球のLPS刺激によるTNF- α 、IL-1 β 産生を検討し、体重減少のある患者ではTNF- α の有意な産生増加を認め、COPD患者の痩せの病態にTNF- α がカケクチンとして関与している可能性を報告している。今回の検討でも、血清TNF- α 濃度は、肺気腫患者群全体で健常対照群より有意に高値をとり、A群がB群より有意に高値を示す。この事は以前の報告^{14,15,43)}と同様に、TNF- α がカケクチンとして肺気腫患者の体重減少に関与している可能性を示唆している。現在、TNFに対する細胞表面上のレセプターとして二種類が知られ、分子量55kDaのレセプターはTNF-R IまたはTNF-R 55⁴⁴⁾と、分子量75kDaのレセプターはTNF-R IIまたはTNF-R 75⁴⁵⁾と呼ばれている。それぞれのレセプターの細胞分布は異なりR 55は上皮系細胞としての広い分布を示すが、R 75は造血組織、特に活性化T細胞やB細胞に強く発現するとされている⁴⁶⁾。TNF- α の生物活性の多くは、細胞上に存在するレセプターを介して発現すると考えられている。今回の検討でもこれを裏づける結果として、TNF- α 濃度と同様にA群がB群・健常対照群より、TNF-R I、R II濃度の有意な高値を認め、TNF- α 濃度とそのレセプターTNF-R I、R II濃度とは有意な正の相関関係を認めている。さらに、TNF- α はTNF-R Iと特に強い相関を示す。上記の結果から、肺気腫患者の栄養障害、特に痩せに血清TNF- α とそのレセプターTNF-R I、R IIが関与する可能性を示唆する。また、肺気腫患者でTNF- α とそのレセプターがともに高値となる原因は、腎機能障害がないことから排泄障害ではなく産生亢進が考えられる。Scholsら¹⁶⁾はCOPD患者の血清IL-8、TNF- α レセプターを測定し、安静時エネルギー消費量が亢進している患者は血清IL-8、TNF- α レセプターの増加がみられ、代謝亢進に炎症性サイトカインの増加が関与していると報告している。以前に、Tredgetら⁴⁷⁾は動物実験で家兎にTNF- α を静注したところ、酸素消費量とREEとの増大を認めたと報告し、Van der Pollら⁴⁸⁾は急性炎症や敗血症でTNF- α が増加しておりTNF- α の増加とREEの増大とに関連性を認め、TNF- α 自体がREEを増加させる作用を有すると報告している。

(4)エネルギー代謝と肺機能・体成分・呼吸筋力

%REEと肺機能、体成分、呼吸筋力との関連では、%REEは、閉塞性・肺拡散能障害、FFM/IBW、 P_{1max} と有意な負の相関、肺の過膨張、高炭酸ガス血症とは有意

な正の相関を認め、さらに、FFM/IBWは P_{1max} と有意な正の相関を認めている。以前に米田ら¹³⁾は、肺気腫患者でREEとFEV_{1.0}%との有意な負の相関と、%RVが200%以上の症例は、200%未満の症例と比較して有意なREEの高値を、%REEと筋蛋白の指標である%AMCとが有意な負の相関を認めたと報告している。夫ら⁹⁾は、肺気腫患者の%REEが肺機能検査上、閉塞性障害、肺過膨張、拡散能と有意な関連を認め、Scholsら⁴⁹⁾は、80例のCOPD患者のエネルギーバランスを検討し、REE/FFMはFEV_{1.0}%, P_{1max} と正の相関を認め、FEV_{1.0}%の低下にともない%IBW、%AMC、 P_{1max} の低下を認めたと報告している。今回の結果も以前の報告と同様で、肺機能の悪化、 P_{1max} の低下にともない%REEの増大を認め、栄養障害のある肺気腫患者のREE増大と肺気腫の基本病態である閉塞性換気障害、肺過膨張、呼吸筋力低下との関連が示唆される。さらに、健常人では%IBWやFFMの増加にともないREEが増大する^{50,51)}が、肺気腫患者では、FFM/IBWや P_{1max} の低下にともない%REEが増大していることを、今回新たに示している。体重、特にFFMの減少による栄養障害と栄養障害による呼吸筋力の低下とが代謝亢進に関与する可能性が考えられ、肺気腫患者に特徴的な病態と考えられる。以前に米田ら¹³⁾が、肺気腫患者で%REEの筋蛋白量(%AMC)・アミノ酸インバランスの指標である分枝鎖アミノ酸(branched chain amino acid: BCAA)/芳香族アミノ酸(aromatic amino acid: AAA)比とが負の相関を、代謝亢進症例ほど筋蛋白量が減少し、アミノ酸インバランスの増大を認めたことから、肺気腫患者ではエネルギーバランスが負に傾くとエネルギー源として利用されやすい脂肪が動員され、さらに負のバランスが進行すると筋蛋白の異化が始まり、特に筋組織中のBCAAがエネルギー源として消費され呼吸筋力が低下し、さらに呼吸筋のmechanical work loadを増大させREEを亢進させる可能性を報告している。また、COPD患者の呼吸筋の換気効率低下には、肺過膨張による呼吸筋のmechanical disadvantageが関与しており⁵²⁾、COPD患者の代謝亢進の原因として、補助呼吸筋のエネルギー消費の増大を指摘している。今回の結果も、気道閉塞による気道抵抗の増大や呼吸筋力低下で換気仕事量の増大がおこり換気効率の低下を来しREEを増大させ、これがFFMの減少に関与している可能性を新たに示唆する結果である。%REEと血清TNF- α 濃度、そのレセプターsTNF-R I、R II濃度との関連には相関は認めなかったが、A群22例を代謝亢進群、非亢進群とに分け比較した結果、代謝亢進群にTNF- α 、R I、R IIの有意な高値を認め、こ

の結果は、TNF- α の REE 亢進作用^{47,48)} が関与している可能性が推測される。

(5) 肺機能・呼吸筋力と体成分・栄養状態との関連

今回は新たに FFM/IBW・FM/IBW と、肺機能、呼吸筋力を検討している。COPD 患者の栄養状態と肺機能、呼吸筋力との関連性では、Wilson ら³¹⁾ は体重と FEV_{1.0}、% TLC、% D_{Lco} との相関を、Openbrier ら³²⁾ は % IBW と % FEV_{1.0}、% D_{Lco} との相関を報告し、体重と air flow limitation との相関は呼吸筋量の減少、体重と肺拡散能との相関は栄養障害による肺胞壁の破壊に基づく可能性を述べている。今回の結果でも以前の報告と同様に、% IBW が P_{1max}、P_{Emax}、VC、% VC、FEV_{1.0}、D_{Lco}、D_{Lco}/V_A と有意な正の相関を、RV/TLC、PaCO₂ と有意な負の相関を認めている。各身体構成成分と肺機能との関連について、米田ら⁵³⁾ は % AMC と FEV_{1.0}/FVC との正の相関を報告し、吉川ら³²⁾ は、DXA で測定した LEAN が % VC、FEV_{1.0}、MVV、RV/TLC と相関を示し、体重減少のある COPD 患者の運動能を規定する因子となること⁵⁴⁾ を報告している。竹中ら³³⁾ は BIA で測定した FFM が、VC、FVC、FEV_{1.0}、FEV_{1.0}/FVC、D_{Lco}、D_{Lco}/V_A と正の相関を、RV/TLC と負の相関を示したと報告している。今回の結果でも、以前の報告と同様に、FFM/IBW は各肺機能指標と P_{1max}、P_{Emax} と有意な相関を認め、栄養障害とくに筋肉量の指標である FFM の減少が呼吸筋力の低下をもたらす、それが肺機能に影響をおよぼしている可能性が考えられる。動物実験で低栄養が肺コンプライアンスの増加、肺組織弾性収縮力の低下、肺胞壁破壊および気腔の拡張をきたし⁵⁵⁾、特に蛋白栄養障害が肺の気腫化の原因となる⁵⁶⁾ ことが報告されており、今回の検討で FFM/IBW が肺拡散能の指標である % D_{Lco}、% D_{Lco}/V_A と高い相関を示したことは、FFM の減少で表現された栄養障害と肺組織障害とが関連している可能性が考えられる。器質的肺疾患のない神経性食欲不振症で、軽度の % VC、FEV_{1.0} の低下と RV/TLC の増大などの肺機能異常が認められ、栄養治療で呼吸筋力や % VC が改善されたと報告^{57,58)} されている。このことは、肺気腫患者の FFM の保持と回復につとめることで、患者の病態予後を少なくとも部分的には改善できる可能性を示唆している。

(6) 肺機能・呼吸筋力と TNF- α

呼吸筋疲労と血清サイトカインとの関連は、以前に敗血症による呼吸筋疲労が発表されてから⁵⁹⁾、呼吸筋疲労がエンドトキシンやフリーラジカル、TNF、IFN(interferon)- γ などのサイトカインの様々な細胞傷害性物質で発生すると考えられている。Shindoh ら⁶⁰⁾ は、動物実

験でラットにエンドトキシンを投与し、投与後 1-2 時間後に横隔膜組織に TNF- α mRNA の発現を認め、横隔膜筋収縮力が 3-4 時間後に低下したことから TNF- α の呼吸筋疲労への関与を報告している。しかし、今回の検討では FFM/IBW と呼吸筋力とは、いずれの血清サイトカインとも有意な相関を認めていない。これは、血清レベルでのサイトカイン検出限界では細胞障害や筋疲労の程度を反映しにくかったのではないかと考えられる。今回、FM/IBW は、TNF- α とそのレセプターと有意な負の相関を認め、山本ら¹⁵⁾ の報告のように、TNF- α の脂肪酸合成抑制作用や脂肪分解促進作用によるものと考えられ、肺気腫患者での TNF- α の産生増加が体脂肪量の減少をもたらす体重減少に働いている可能性が考えられる。

体重減少のある肺気腫患者での血清サイトカインと肺機能、呼吸筋力との関連を検討した結果、血清 TNF- α が FEV_{1.0} とのみ有意な負の相関を示した。この事は、以前に Keatings ら⁶¹⁾ が COPD 患者の喀痰中の TNF- α が健常者より有意に高く、TNF- α が慢性気道炎症に関連していることから、慢性気道炎症で局所に TNF- α が過剰産生され、気道上皮・肺胞上皮細胞の粘液分泌過剰をおこし、これが気道壁の狭小化、すなわち気流閉塞をおこしている可能性が考えられた。しかし、TNF- α レセプターは FEV_{1.0} と関連性を認めず、レセプターが中枢性の気道閉塞を反映しない理由として、今回測定したレセプターが、気道上皮細胞以外の標的細胞も評価している可能性が推測された。

(7) 肺気腫の REE 決定因子

Moore ら⁶²⁾ は、臨床症状が安定した COPD 患者 67 例を対象に、間接カロリーメトリー法で REE を測定し、Harris-Benedict²⁴⁾ の式や Wilmore⁶³⁾ のノモグラムで求めた予測値と比較し、予測値は実測値より 300-400 kcal ほど低く、男性 COPD 患者の REE の予測式を、 $REE(kcal) = 11.5 \times \text{体重}(kg) + 952$ と報告した⁶²⁾。しかし、この報告は、患者を体重減少の有無に分けて検討していない点で問題があると考えられた。今回の検討では、肺気腫患者全体では、REE は体重と弱い正の相関を示したが、A 群、B 群では相関を認めなかった。今回、体重減少のある肺気腫患者の % REE を決定する因子を検討するため、肺機能、体成分、呼吸筋力、血清サイトカインから変数選択重回帰分析をおこなった結果、% REE の回帰式は、 $\% REE = -0.495 \times FFM/IBW + 4.968 \times TLC - 11.871 \times FEV_{1.0} + 133.311$ と示された。すなわち、肺気腫患者の % REE 増大には、TNF- α とそのレセプターの関与よりも、FFM/IBW の減少と肺容量増大によ

る過膨張・閉塞性障害の程度とが強く関与している可能性が示唆された。肺過膨張による呼吸筋の mechanical disadvantage が呼吸筋の酸素消費量を増加させ、これが主体となり REE が亢進し、呼吸筋の異化作用を助長し FFM を減少させ、FFM の減少がさらに REE の増大を引き起こす可能性が考えられた。また、今回の検討では、TNF- α と呼吸筋疲労・REE の増大との直接的な相関は得られなかったが、TNF- α が呼吸筋疲労や REE の増大に関与する^{47,48,59,60}) と報告されていることから、間接的に REE の増大に関与している可能性も否定できないと考えられた。

以上から、肺気腫患者の体重減少の主な原因として REE の亢進が挙げられ、REE と呼吸筋力、一秒量・残気率・拡散能との有意な相関が認められ、これは閉塞性障害・肺過膨張・拡散能低下ともなる換気効率の低下が、呼吸筋酸素消費量の増大を来し、結果的に REE の増大に結びついたと考えられた。肺気腫患者では、この亢進したエネルギー消費量に見合ったエネルギー供給がないと栄養障害(pulmonary cachexia)をきたし、それが呼吸不全の増悪に結びつく可能性が考えられた。また、栄養障害による FFM の減少がさらに呼吸筋力の低下を介して REE を増大させる悪循環が成立しているなどの新しい知見を得た。一方、血清 TNF- α 、そのレセプター TNF-R I・R II は、FM の減少に直接関与するだけではなく、REE の増大を介して肺気腫の栄養障害の進行に関わっている可能性が示唆された(Fig. 8)。

今後は、栄養障害のある慢性呼吸器疾患患者の予後は正のため、体成分 FFM を増加させるのに十分なカロリーを補う栄養療法の確立と呼吸筋力を保持増強する呼吸リハビリテーションの指導とが不可欠と考えられた。

結 語

肺気腫患者に認められる体重減少と栄養障害との機序を、エネルギー代謝の観点から解析する目的で、安定期肺気腫患者を体重減少群と非減少群とに分け、健常対照群と栄養状態、呼吸筋力、代謝状態、血清サイトカインとを比較検討した。栄養状態は BIA 法を用いた体成分分析で、代謝状態は % REE, REE/FFM, $\dot{V}O_2$ /FFM で評価し、さらに、体重減少患者群で % REE と肺機能検査値、体成分、呼吸筋力、血清サイトカインとの関連性を検討し、% REE の回帰式を求めた。

(1) 体重減少患者群では、体重非減少患者群や健常対照群に比べ、FFM/IBW, FM/IBW の有意な低下を認めた。

(2) 体重減少患者群では、体重非減少患者群や健常対照

群に比べ、呼吸筋力の有意な低下を認めた。

(3) 体重減少患者群では、体重非減少患者群や健常対照群に比べ、% REE, REE/FFM, $\dot{V}O_2$ /FFM の有意な高値を認め、代謝と除脂肪あたりの酸素消費量との亢進を認めた。

(4) 患者群全体で、健常対照群に比べ血清 TNF- α , sTNF-R I, R II 濃度の有意な高値を認め、体重減少患者群では、体重非減少患者群や健常対照群に比べ、いずれも有意な高値を認めた。

(5) 体重減少患者群では、FFM/IBW が肺機能検査値、 P_{1max} , P_{Emax} と有意な正の相関を認め、% REE は閉塞性障害・肺拡散能、 P_{1max} と有意な負の相関を認めた。

(6) 体重減少患者群では、いずれの血清サイトカインと FFM/IBW とが有意な負の相関を認めた。

(7) 体重減少患者群では、血清 TNF- α 濃度が一秒量と有意な負の相関を認めた。

(8) 体重減少患者群では、% REE の回帰式は、FFM/IBW と肺過膨張・閉塞性障害の程度により規定された。

以上から、肺気腫患者の栄養障害には TNF- α , sTNF-R I・R II が関与するという新知見を得た。さらに、肺気腫患者では主に閉塞性障害・肺過膨張による mechanical work load の増大により REE が亢進し、体重、特に FFM の減少がおり、さらに REE を亢進させることが示唆された。

(本研究の内容の一部は、平成 10 年度日本胸部疾患学会総会・熊本、平成 11 年度日本呼吸器学会総会・横浜およびアメリカ胸部疾患学会国際会議・サンディエゴで発表した。)

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導・御校閲賜りました奈良県立医科大学第 2 内科学教室成田亘啓教授に心から感謝の意を表しますとともに、御校閲・御助言賜りました第 1 内科学教室土肥和紘教授ならびに第 3 内科学教室福井博教授に深謝申し上げます。また、直接に御指導、御教示いただきました米田尚弘助教授、吉川雅則助手に感謝いたします。さらに本研究に御協力いただいた第 2 内科学教室諸兄に感謝致します。

文 献

- 1) Wilson, D. O., Rogers, R. M., Wright, E. G. and Anthonien, N. R.: Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 139: 1435-1438, 1989.

- 2) 夫 彰啓, 米田尚弘, 吉川雅則, 塚口勝彦, 徳山 猛, 友田恒一, 長 澄人, 成田亘啓, 前川純子: 慢性閉塞性肺疾患の予後因子としての体重, 呼吸, **12**: 216-220, 1993.
- 3) **Openbier, D. M., Irwin, M. N., Rogers, R. N., Gottlieb, G. P., Dauber, J. H., Van Thiel, D. H. and Pennock, B. E.**: Nutritional status and lung function in patients with emphysema and chronic bronchitis. *Chest*. **83**: 17-22, 1983.
- 4) **Gray-Donald, K., Gibbons, L. and Shapiro, S. H.**: Effect of nutritional status on exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* **140**: 1544-1548, 1989.
- 5) **Yoneda, T., Masanori, Y. and Shinichi, E.**: Nutritional assessment of chronic obstructive pulmonary disease in nutritional support in organ failure, by T. Tanaka and A. Okada. Elsevier Science Publishers. Amsterdam.: p165-174, 1990.
- 6) **Vandenburg, E., Van de Woestibne, K. and Gyselen, A.**: Weight change in the terminal stages of chronic obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* **96**: 556-559, 1967.
- 7) 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: 慢性閉塞性肺疾患: 診断と治療の進歩 栄養管理の意義. 日内会誌. **84**: 750-755, 1995.
- 8) **Goldstein, S. A., Thomashow, B. M., Kvetan, V., Askanazi, J., Kinney, J. M. and Elwyn, D. H.**: Nitrogen and energy relationships in malnourished patients with emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* **138**: 636-644, 1988.
- 9) 夫 彰啓, 米田尚弘, 吉川雅則, 竹中英昭, 徳山 猛, 塚口勝彦, 山本智生, 成田亘啓, 友田恒一, 長 澄人: 慢性肺気腫患者のエネルギー代謝. 日本呼吸会誌別冊. **36**: 10-17, 1998.
- 10) 米田尚弘, 三上理一郎, 吉川雅則, 成田亘啓: 呼吸器疾患と栄養評価. 第 22 回日本医学会総会誌. **2**: 248-249, 1987.
- 11) **Yoneda, T., Yoshikawa, M., Tsukaguchi, K. and Narita, N.**: The relation of plasma amino acid imbalance to airway obstruction in patients with COPD.
- 12) 米田尚弘, 吉川雅則, 塚口勝彦, 夫 彰啓, 友田恒一, 江川信一, 古西 満, 徳山 猛, 長 澄人, 濱 田 薫, 森川 暁, 春日宏友, 前川純子, 成田亘啓, 榎 泰義: 栄養の立場から 慢性肺気腫患者の臨床栄養評価と経口栄養補給療法の有用性. 日胸疾会誌. **30**: 1483-1487, 1992.
- 13) 米田尚弘, 吉川雅則, 塚口勝彦, 徳山 猛, 夫 彰啓, 友田恒一, 長 澄人, 成田亘啓: 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. **30**: 1667-1672, 1992.
- 14) **Di Francia, M., Barbier, D., Mege, J. L. and Orehek, J.**: Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **150**: 1453-1455, 1994.
- 15) 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: 慢性閉塞肺疾患患者における体脂肪量減少と血清 TNF- α 値との関連性. 日胸疾会誌. **35**: 1191-1195, 1996.
- 16) **Schols, A. M. W. J., Buurman, W. P. and Brekel, A. J. S.**: Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. **51**: 819-824, 1996.
- 17) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会: 肺気腫の診断基準. メディカルレビュー社. 東京. p31, 1999.
- 18) 松木 駿: 肥満の判定基準. 日医雑誌. **680**: 916-919, 1972.
- 19) **Gaensler, E. A.**: Analysis of the ventilatory defect by timed capacity measurements. *Am. Rev. Tuberc.* **64**: 256-259, 1951.
- 20) **Forster, R. E., Fowler, W. S., Bates, D. V. and Van Lingen, B.**: The absorption of carbon monoxide by the lungs during breath holding. *J. Clin. Invest.* **33**: 1135-1138, 1954.
- 21) 西田修実, 瀬分典雄, 神辺真之, 岡本卓三, 高野光弘, 荒谷義彦, 重藤えり子, 瀬分 裕, 西本幸男: 健康者の肺機能とその予測式. 臨床病理. **24**: 837-841, 1976.
- 22) 西田修実, 瀬分典雄, 神辺真之, 岡本卓三, 高野光弘, 川根博司, 小泊好幸, 有田健一, 那須野比早子, 西本幸男: 健康者の肺機能とその予測式. 臨床病理. **24**: 941-947, 1976.
- 23) **Weir, J. B.**: New methods for calculating meta-

- bolic rate with special reference to protein metabolism. *J. Physiol.* **109**: 1-9, 1949.
- 24) **Harris, J. A., Benedict, F. G.** : A biometric study of basal metabolism in man. Washington DC. Carnegie Institute of Washington. Publication. : p279, 1919.
- 25) **Hunter, A. M., Carey, M. A. and Larsh, H. W.** : The nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* **124** : 376-381, 1981.
- 26) **Thurlbeck, W. M.** : Diaphragm and body weight in emphysema. *Thorax.* **33** : 483-487, 1978.
- 27) **Arota, N. S. and Rochester, D. F.** : Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness, and area. *J. Appl. Physiol.* **52** : 64-70, 1982.
- 28) **Driver, A. G. and McAlevy, M. T.** : Nutritional assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest.* **82** : 568-571, 1982.
- 29) **Lukaski, H. C., Johnson, P. E. and Bolonchuk, W. W.** : Assessment of fat free mass using bioelectrical impedance measurements of human body. *Am. J. Clin. Nutr.* **41** : 810-817, 1985.
- 30) **Mazess, R. B., Barden, H. S. and Bisek, J. P.** : Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. *Am. J. Clin. Nutr.* **51** : 1106-1112, 1990.
- 31) **Schols, A. M. W., Wouters, E. F. M., Soeters, P. B. and Mostert, R.** : Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* **53** : 421-424, 1991.
- 32) 吉川雅則, 米田尚弘, 夫 彰啓, 山本智生, 竹中英昭, 仲谷宗裕, 小林 厚, 徳山 猛, 岡本行功, 成田亘啓 : 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.* **34** : 953-958, 1996.
- 33) 竹中英昭, 米田尚弘, 吉川雅則, 夫 彰啓, 小林厚, 生野雅史, 塚口勝彦, 岡本行功, 山本智生, 成田亘啓 : BIA (Bioelectrical impedance analysis) を用いた肺気腫患者の栄養評価. *日本呼吸器会誌.* **36** : 653-657, 1998.
- 34) **Nishimura, Y., Tsutsumi, M. and Nakata, H.** : Relationship between respiratory muscle strength and lean body mass in men with COPD. *Chest.* **107** : 1232-1236, 1995.
- 35) **Sridhar, M. K., Carter, R., Lean, M. E. and Banham, S. W.** : Resting energy expenditure and nutritional state of patients with increased oxygen cost of breathing due to emphysema, scoliosis and thoracoplasty. *Thorax.* **49** : 781-785, 1994.
- 36) **Cherniack, R. M.** : The oxygen consumption and efficiency of the respiratory muscles in health and emphysema. *J. Clin. Invest.* **134** : 347-352, 1959.
- 37) **Donache, M., Rogers, R. M., Wilson, D. O. and Pennock, B. E.** : Oxygen consumption of the respiratory muscles in normal and in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* **140** : 385-391, 1989.
- 38) **Shindoh, C., Hida, W., Kikuchi, Y., Taguchi, O., Miki, H., Takishima, T. and Shirato, K.** : Oxygen consumption of respiratory muscles in patients with COPD. *Chest.* **105** : 790-797, 1994.
- 39) **Tracey, K. J., Wei, H. and Manogue, K. R.** : Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J. Exp. Med.* **167** : 1211-1227, 1988.
- 40) **Balkwill, F., Osborne, R. and Burke, F.** : Evidence for tumour necrosis factor/cachectin production in cancer. *Lancet* **2** : 1211-1232, 1987.
- 41) **Brown, M., Morgan, W. J., Finley, P. R. and Scuderi, P.** : Circulating levels of TNF- α and IL-1 in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol. Immunopathol.* **10** : 86-91, 1991.
- 42) **Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., Fillit, H. M. and Packer, M.** : Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* **323** : 236-241, 1990.
- 43) **De Godoy, I., Calhoun, W. J., Donahoe, M., Mancino, J. and Rogers, R. M.** : Cytokine production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **153** : 633-637, 1996.
- 44) **Schall, T. J., Lewis, M. and Koller, K. J.** : Molecular cloning and expression of the human 55 kd tumor necrosis factor receptor. *Cell* **61** : 361

- 370, 1990.
- 45) **Smith, C. A., Davis, T. and Anderson, D.** : A receptor for tumor necrosis factor defines an usual family of cellular and viral proteins. *Science* **258** : 1019-1023, 1990.
- 46) 佐藤元信, 山崎正利 : 腫瘍壊死因子(TNF- α)による生体防御. *Biotherapy* **7** : 1-12, 1993.
- 47) **Tredget, E. E., Yu, Y. M., Zhong, S., Bunini, R., Okusawa, S., Gelfand, J. A., Dinarello, C. A., Yung, V. R. and Burker, J. F.** : Role of interleukin 1 and tumor necrosis factor on energy metabolism in rabbits. *Am. J. Physiol.* **253** : E760-768, 1988.
- 48) **Van der Poll, T. and Sauerwein, H. P.** : Tumour necrosis factor- α : its role in the metabolic response to sepsis. *Clin. Sci.* **84** : 247-256, 1993.
- 49) **Schols, A. M. W. J., Soeters, P. B. and Mostert, R.** : Energy balance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* **143** : 1248-1252, 1991.
- 50) **Keys, A., Brozek, J. and Henschel, A.** : The biology of human starvation. The University of Minnesota Press. p303-339, 1950.
- 51) **Ravussin, E., Bogardus, C.** : Relationship of genetics, age, and physical fitness to daily energy expenditure and fuel utilization. *Am. J. Clin. Nutr.* **49** : 968-975, 1989.
- 52) **Rochester, D. F. and Braum, N. M. T.** : Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* **42** : 132-137, 1985.
- 53) 米田尚弘, 夫 彰啓, 吉川雅則, 塚口勝彦, 徳山猛, 福岡和也, 友田恒一, 長 澄人, 榎 泰義, 成田亘啓 : COPD および呼吸不全の栄養障害—呼吸機能・呼吸筋力との関連性—。厚生省特定疾患呼吸不全調査班平成4年度研究報告書別冊 : p100-103, 1993.
- 54) **Yoshikawa, M., Yoneda, T., Kobayashi, A., Fu, A., Takenaka, H., Narita, N. and Nezu, K.** : Body composition analysis by dual energy X-ray absorptionmetry and exercise performance in underweight patients with COPD. *Chest.* **115** : 371-375, 1999.
- 55) **Sahebjami, H. and Vassallo, L.** : Effect of starvation and refeeding on lung mechanics and morphometry. *Am. Rev. Respir. Dis.* **119** : 443-451, 1979.
- 56) **Kerr, J. S., Riley, D. J. and Lanza-Jacoby, S.** : Nutritional emphysema in the rat. *Am. Rev. Respir. Dis.* **131** : 644-650, 1985.
- 57) 池田正人 : 栄養と呼吸筋機能. *JJPEN.* **7** : 985-989, 1986.
- 58) **Murciano, D., Rigaud, D. and Pingleton, S.** : Diaphragmatic function in severely malnourished patients with anorexia nervosa, Effect of Renutrition. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **150** : 1569-1574, 1994.
- 59) **Hussain, S. N. A., Simkus, G. and Roussos, C.** : Respiratory muscle - fatigue : a cause of ventilatory failure in septic shock. *J. Appl. Physiol.* **58** : 2033-2040, 1985.
- 60) **Shindoh, C., Hida, W., Ohkawara, Y., Yamachi, Ohno, I., Takishima, T. and Shirato, K.** : TNF- α mRNA expression in diaphragm muscle after endotoxin administration. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **152** : 1690-1696, 1995.
- 61) **Keatings, V. M., Collins, P. D. and Scott, D. M.** : Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **153** : 530-534, 1996.
- 62) **Moore, J. A. and Angelillo, V. A.** : Equations for the prediction of resting energy expenditure in chronic obstructive lung disease. *Chest.* **94** : 1260-1263, 1988.
- 63) **Wilmore, D. W.** : The metabolic management of the critically ill. New York. Plenum medical book company. p21-23, 1977.