

原 著

活動性肺結核患者における末梢血単球の Interleukin-1 (IL-1) および  
Tumor necrosis factor (TNF) 産生能と栄養障害との関連性

塚 口 勝 彦 ・ 米 田 尚 弘  
吉 川 雅 則 ・ 成 田 亘 啓

奈良県立医科大学第2内科

榎 泰 義

同 生 理

宮 崎 隆 治 ・ 白 井 史 朗  
北 村 曠 ・ 塚 口 真 理 子

国立療養所西奈良病院内科

受付 平成2年10月12日

INTERACTION BETWEEN INTERLEUKIN-1 AND TUMOR NECROSIS FACTOR  
PRODUCTIONS BY PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES AND NUTRITIONAL  
DISTURBANCE IN ACTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

Katsuhiko TSUKAGUCHI\*, Takahiro YONEDA, Masanori YOSHIKAWA,  
Nobuhiro NARITA, Yasunori ENOKI, Ryuji MIYAZAKI, Fumio SHIRAI,  
Hiroshi KITAMURA and Mariko TSUKAGUCHI

(Received for publication October 12, 1990)

Malnutrition is frequently observed in patients with pulmonary tuberculosis. We have already reported the nutritional disturbance in those patients by comprehensive nutritional assessment. But the mechanism of this nutritional disturbance remains unclear. We anticipated that cytokines contributed to the nutritional disturbance. To elucidate this mechanism we measured the productions of interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) by peripheral blood monocytes, and correlated them with nutritional parameters in those patients. These cytokines had been reported to mediate metabolic alterations in inflammatory process. Subjects were 45 patients with bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis and their controls matched by age and sex. Adherent monocyte at  $0.5 \times 10^6/ml$  were stimulated by lipopolysaccharide (LPS), and the culture supernatant was measured by ELISA for IL-1 and TNF. In order to assess nutritional status we measured serum albumin, transferrin, prealbumin, retinol binding protein, branched chain amino acid

\* From the Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University, 840, Shijocho, Kashiharashi, Nara 634 Japan.

(BCAA)/ aromatic amino acid (AAA) ratio as amino acid imbalance index, % ideal body weight (% IBW), % arm muscle circumference (% AMC) as muscle mass index, % triceps skin fold thickness (% TSF), as fat store index.

The results were as follows :

- (1) Patients with active pulmonary tuberculosis were confirmed to be malnourished in visceral proteins, plasma amino acid, and anthropometric indices.
- (2) In patients with moderate or mild nutritional depletion the production of IL-1 and TNF was higher than that in healthy controls, and significantly correlated inversely with the nutritional parameters.
- (3) In patients with severe nutritional depletion the production of IL-1 and TNF was lower than that in healthy controls.

The present study suggested the interaction between nutritional status and these cytokines ; the hypermetabolic effects of IL-1 and TNF might induce the nutritional disturbance in patients with pulmonary tuberculosis, and severe nutritional disturbance might in turn diminish the production of these cytokines.

**Key words :** Pulmonary tuberculosis, Peripheral blood monocyte, Interleukin-1, Tumor necrosis factor, Nutritional assessment, Hypermetabolism

**キーワード :** 肺結核, 末梢血単球, Interleukin-1, 腫瘍壊死性因子, 栄養評価, 代謝亢進

## 1. はじめに

肺結核患者に“やせ”の患者が多いことは、以前からよく知られており、われわれも詳細な栄養評価によりこれらの患者における栄養障害の存在を証明してきた<sup>1)2)</sup>。また近年、各種免疫機能を司り結核の免疫反応にも関与しているとされるサイトカインが炎症および代謝の面でも重要な役割を果たしていることが報告されて来た。今回われわれは多くのサイトカインの中でも特に蛋白、脂質代謝に大きな影響を持つとされる Interleukin-1 (IL-1) と Tumor necrosis factor (TNF) がこれらの患者の“やせ”に関係している可能性を想定し、その末梢血単球による産生能を測定し、興味ある結果を得たので報告する。

## 2. 対象および方法

### A. 対象

対象は明らかな合併症がなく、喀痰中結核菌の排菌が確認された活動性肺結核患者 45 例 (男 30 例, 女 15 例, 平均年齢 47.7 歳) で、抗結核治療開始前の症例である。コントロールとして年齢、性を合致させた健康人も同時に検討した。

### B. 方法

#### 1) IL-1, TNF 産生能の測定

##### (1) 末梢血単球の分離

患者および健康人からヘパリン加採血、同量のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を加え混和、Ficoll-Hypaque 比重遠心法 (400 g, 30 分間) にて単核球画分採取、PBS で 3 回洗浄後、10 % Fetal calf serum (FCS) (Sigma 社) 加 RPMI1640 培養液 (GIBCO 社) に浮遊、あらかじめ FCS にてコーティングしたプラスチックペトリディッシュ (CORNING 社 25020) に添加し、37°C, 5 % CO<sub>2</sub> 下で 1 時間孵置した。孵置後上清を除き PBS で 3 回洗浄、非付着細胞を除去した。0.2 % EDTA, 5 % FCS 加 PBS を 5 ml を加え、4°C, 15 分間孵置、ピペティング操作にて付着細胞を回収し、10 % FCS 加 RPMI1640 培養液で  $0.5 \times 10^6 / \text{ml}$  に調整した。なお、回収細胞の 97 % 以上がペルオキシダーゼ染色陽性であった。

##### (2) 培養上清の回収

$0.5 \times 10^6 / \text{ml}$  に調整した単球  $100 \mu\text{l}$  を 96 穴平底プレート (CORNING 社 24860) に分注、 $10 \mu\text{g} / \text{ml}$  (最終濃度) の Lipopolysaccharide (LPS, W, E. Coli 0127 : B8 DIFCO 社) を添加、非添加にて、37°C, 5 % CO<sub>2</sub> 下で 24 時間培養、上清を回収、-80°C で測定まで保存した。この上清中に含まれる IL-1, TNF 活性を単球のそれぞれの産生能とした。

##### (3) IL-1 活性の測定

すでに報告されている Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 法によった<sup>3)-5)</sup>。簡単に述べ

ると、IL-1 $\beta$ に対するモノクローナル抗体 (CISTRON社) をプレートに固定、サンプル、スタンダードを100  $\mu$ l ずつ注入、37°C、2時間孵置、IL-1 $\beta$ に対するウサギ抗血清 (2次抗体) を添加、さらに37°C、2時間孵置後 Horseradish Peroxidase 結合抗ウサギ IgG (3次抗体) を添加、室温で静置後、基質 (o-phenylenediamine, OPD) を添加し、発色を比色計にて測定、標準曲線から IL-1 活性を算定した。

#### (4) TNF 活性の測定

TNF 活性も IL-1 と同様に ELISA 法によった。TNF に対するモノクローナル抗体 (旭化成 (株) から供与) をプレートに固定、サンプル、スタンダードを注入後 Peroxidase 標識抗 TNF モノクローナル抗体を添加、基質 (OPD) を添加、発色を比色計にて測定した。

#### 2) 栄養評価の指標としては以下のものを測定した。

##### 1. 身体計測

(1) %標準体重 (% Ideal body weight, % IBW) 同一身長 of 標準体重に対する体重比。

(2) 上腕三頭筋部皮下脂肪厚 (triceps skin fold thickness, TSF) Harpenden skinfold calipers を用いて測定、脂肪量の指標とされている。

(3) 上腕囲 (arm circumference, AC) 上腕中点の周囲径。

(4) 上腕筋囲 (arm muscle circumference, AMC)  $AMC = AC - 3.14 \times TSF$ , 筋肉量の指標とされている。ただし TSF と AMC とは金ら<sup>6)</sup> の標準値に対する比率 % TSF, % AMC で表した。

#### 2. 生化学的検査

##### (1) 内臓蛋白

① 血清アルブミン (Alb)

② Rapid turnover protein

a) 血清トランスフェリン (Tf)

b) 血清プレアルブミン (PreAlb)

c) 血清レチノール結合蛋白 (RBP)

##### (2) 血漿アミノ酸分析

除蛋白後日立 835 型アミノ酸自動分析計にて測定した。

① 分枝鎖アミノ酸 (branched chain amino acids BCAA) (Val+Leu+Ile)

② 芳香族アミノ酸 (aromatic amino acid AA A) (Tyr+Phe)

③  $BCAA/AAA = \text{Fischer ratio}$

**Table 1.** Nutritional Assessment in Patients and Healthy Controls

| Nutritional parameters | Patients         | Controls         |
|------------------------|------------------|------------------|
| (1) Biochemical        | N=40             | N=40             |
| Alb (g/dl)             | 3.50 $\pm$ 0.51  | 4.46 $\pm$ 0.60  |
| PreAlb (mg/dl)         | 24.3 $\pm$ 12.7  | 36.3 $\pm$ 7.30  |
| RBP (mg/dl)            | 2.70 $\pm$ 1.46  | 4.37 $\pm$ 1.22  |
| Tf (mg/dl)             | 232.2 $\pm$ 50.2 | 314.0 $\pm$ 43.0 |
| BCAA/AA                | 3.15 $\pm$ 0.35  | 3.68 $\pm$ 0.41  |
| (2) Anthropometrics    | N=45             | N=45             |
| % IBW                  | 86.2 $\pm$ 11.7  | 100.5 $\pm$ 11.9 |
| % AMC                  | 86.0 $\pm$ 12.6  | 100.9 $\pm$ 9.0  |
| % TSF                  | 82.4 $\pm$ 26.4  | 115.1 $\pm$ 58.4 |

Each value represents the mean $\pm$ SE (all  $p < 0.01$ )

**Table 2.** The Production of Cytokines in Patients and Healthy Controls

| Cytokines        | Patients          | Controls        |
|------------------|-------------------|-----------------|
| (1) IL-1 (ng/ml) | N=30              | N=30            |
| LPS              | 7.60 $\pm$ 2.80 * | 5.51 $\pm$ 1.31 |
| (-)              | 2.23 $\pm$ 1.54   | 1.78 $\pm$ 0.69 |
| (2) TNF (ng/ml)  | N=35              | N=35            |
| LPS              | 3.40 $\pm$ 2.07 * | 1.46 $\pm$ 0.40 |
| (-)              | 0.68 $\pm$ 0.51#  | 0.37 $\pm$ 0.18 |

Each value represents the mean $\pm$ SE (\*  $p < 0.01$  #  $p < 0.05$ )

### 3. 成績

栄養評価では、すべての生化学的パラメータとすべての身体計測値とで、患者群全体で健常人に比して有意の低下を認めた ( $p < 0.01$ ) (Table 1)。Blackburn や Bistrian らは、栄養パラメータの値で栄養障害の程度を、(1) 高度 (健常人の 60% 以下)、(2) 中等度 (60~80%)、(3) 軽度 (80~90%) の 3 群に分類した<sup>7-9)</sup>。今回の肺結核患者群の栄養パラメータの平均は、BCAA/AAA が軽度に分類される以外、他の項目はすべて健常人の平均の 60~80% に当たり中等度の栄養障害に相当した。

サイトカイン産生能では LPS 刺激時の IL-1 産生能、TNF 産生能で ( $p < 0.01$ )、非刺激時の TNF 産生能で ( $p < 0.05$ ) 患者群全体において健常人に比して有意の高値を示した (Table 2)。

次に患者群全体で、内臓蛋白の血清アルブミン値と TNF、IL-1 産生能との関係、および身体計測値の % TSF と TNF 産生能との関係を検討した。栄養パラメータが健常人の 60~80% (血清アルブミン値では 2.7~3.6 g/dl) の中等度の栄養障害の存在する患者群の TNF、IL-1 産生能は栄養障害高度群、60% 以下 (血清アルブミン 2.7 以下)、軽度あるいは栄養障害の認めない群、80% 以上 (血清アルブミン 3.6 以上) のいずれと比較しても高値を示す傾向を認めた (Fig. 1)。極度の栄養障害の存在する肺結核患者は重症で予後も不良のことが多いとする報告がある<sup>10)</sup>。そこで栄養障害の程度を血清アルブミン値で a) 高度 ( $\text{Alb} \leq 2.7$ )、b) 中等度から軽度の患者群および栄養障害の存在しない患者群 ( $\text{Alb} > 2.7$ ) (以下中等度以下栄養障害患者群) の 2 群に分け、それぞれの LPS 刺激時の TNF、IL-1 産生能を検討した。アルブミン値 2.7 g/dl 以下の高度栄養障害患者群では、TNF 産生能は  $0.81 \pm 0.42$  ng/ml で健常人  $1.45 \pm 0.40$  ng/ml に比し有意の低下を認め、アルブミン値が 2.7 g/dl より高値の中等度以下栄養障害患者群では  $3.68 \pm 2.01$  ng/ml と健常人に比して有意の上昇を認めた。

IL-1 産生能は高度栄養障害患者群  $4.03 \pm 1.61$  ng/ml、中等度以下栄養障害患者群  $7.83 \pm 2.63$  ng/ml であり健常人  $5.51 \pm 1.31$  ng/ml に比しそれぞれ有意の低下および上昇を認めた (Fig. 2)。

次に中等度以下栄養障害患者群における栄養障害の程度と TNF、IL-1 産生能との関係を検討した。生化学的パラメータと TNF 産生能との関係については、これらの患者群では血清アルブミン値が TNF 産生能と有意の負の相関を示した。また、血清プレアルブミン値、血清トランスフェリン値、BCAA/AAA も同様に TNF 産生能と有意の負の相関を示した (Fig. 3)。

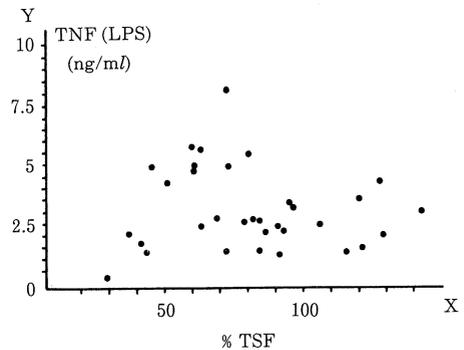
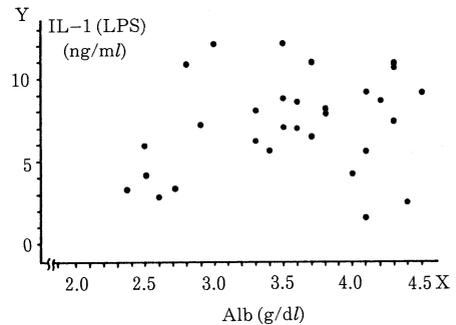
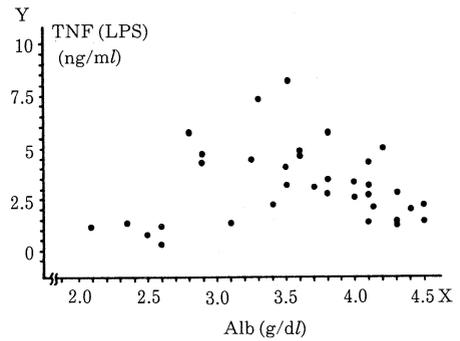


Fig. 1. Correlation between Nutritional Parameters and Cytokines in Patients with Pulmonary Tuberculosis

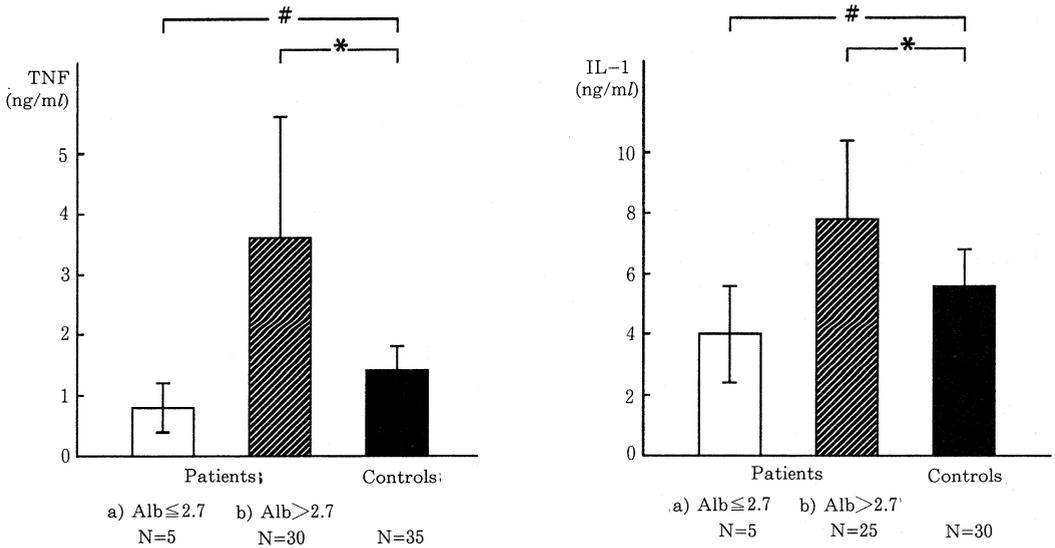
Cytokine production in patients with moderate nutritional depletion is higher than that in those with mild or severe nutritional depletion

身体計測値と TNF 産生能との関係では生化学的パラメータとの関係と同様に % IBW、% AMC、% TSF と TNF 産生能間に有意の負の相関を認めた (Fig. 4)。

IL-1 産生能に関しては BCAA/AAA と IL-1 産生能間に有意の負の相関を認めた (Fig. 5)。

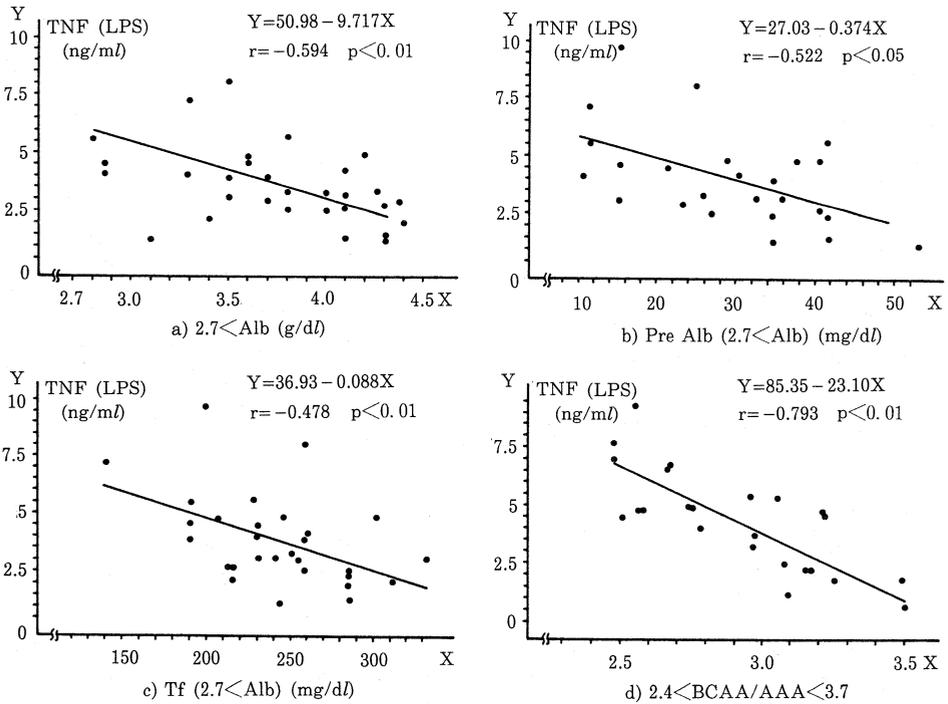
### 4. 考察

外傷や敗血症などの侵襲時に食物摂取量は低下してい



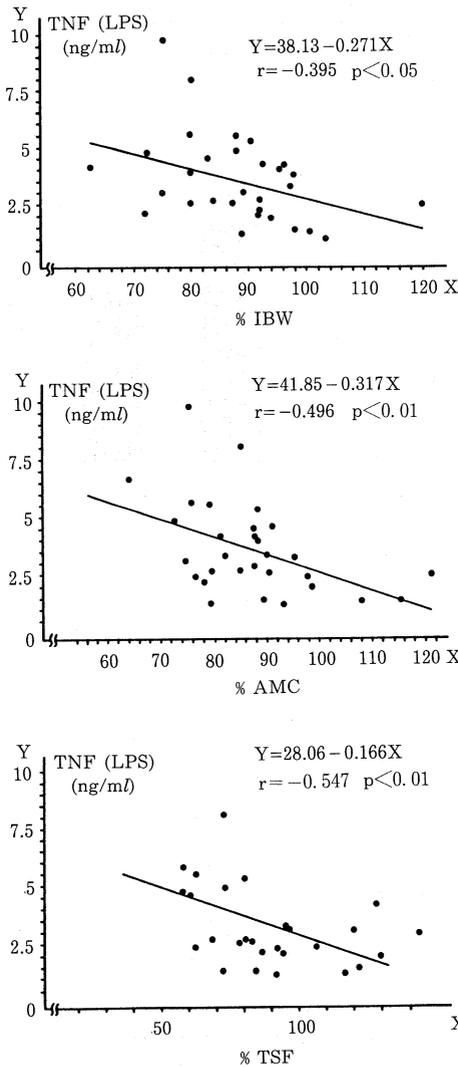
**Fig. 2.** Comparison of Cytokine Production Classified by the Grade of Nutritional Depletion

Cytokine production in patients with serum albumin  $\leq 2.7$ ;  $\square$ , serum albumin  $> 2.7$ ;  $\text{▨}$ , and in healthy controls;  $\blacksquare$ . Each value represents the mean  $\pm$  SE  
Student's t test \*  $p < 0.01$  #  $p < 0.05$



**Fig. 3.** Correlation between Biochemical Parameters and TNF Production in Patients from Normal to Mild/Moderate Nutritional Depletion

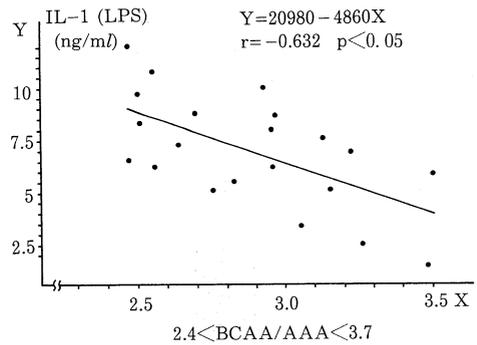
In patients with mild or moderate nutritional depletion and in those without nutritional depletion, TNF production is inversely correlated significantly with biochemical parameters



**Fig. 4.** Correlation between Anthropometrics and TNF Production in Patients from Normal to Mild/Moderate Nutritional Depletion

In patients with mild or moderate nutritional depletion and in those without nutritional depletion, TNF production is inversely correlated significantly with anthropometrics

るにもかかわらず、窒素排泄量は減少せず、Nバランスが負になることはよく観察されることである。このことは、体内での異化作用が亢進していることを示しており、実際に筋肉や脂肪が分解され、生成したアミノ酸や、脂肪酸がエネルギー源として利用されている<sup>11)~13)</sup>。このようなストレス時の筋肉分解時に生じるアミノ酸の中で、分枝鎖アミノ酸 (BCAA) はその量の多いこと、また、



**Fig. 5.** Correlation between Biochemical Parameter and IL-1 Production in Patients with Mild to Moderate Nutritional Depletion

In patients with mild or moderate nutritional depletion, IL-1 production is inversely correlated significantly with BCAA/AAA

産生エネルギー量の大きいことなどから、優先的に末梢筋組織で分解され、エネルギー源として利用される<sup>14)15)</sup>。したがって BCAA の減少は、筋蛋白異化亢進の程度を表す指標となり得る<sup>16)</sup>。

今回の患者群においてアルブミン、Rapid turnover protein, BCAA/AAA の低下 (データ未提示だが芳香族アミノ酸 AAA 濃度は患者群と対照群では差なく、この比の低下は分枝鎖アミノ酸 BCAA 濃度の低下によると考えられる)、および各身体計測値の低下を認めたことは結核という慢性感染症においても異化亢進などによる栄養障害が存在することの証明になると思われる。

近年、免疫、炎症の場において多種多彩な機能をもつサイトカインの結核免疫における役割が論じられてきた。サイトカインの中でも IL-1 と TNF は結核肉芽腫形成に関与するとされ<sup>17)~19)</sup>、また、TNF は他のサイトカインと協調しマクロファージの賦活化等により細胞内殺菌を進行させる作用があり、結核における防御免疫に深くかかわっているとされる<sup>20)21)</sup>。一方でサイトカインには炎症の場における代謝調節作用も存在し、その中でも IL-1 と TNF の作用が目目されている<sup>22)23)</sup>。

IL-1 は侵襲時に筋肉に作用し、これを分解し生成したアミノ酸の一部をエネルギー源に、一部を肝に輸送し、急性期蛋白合成に利用する反応を促進するとされる<sup>24)~27)</sup>。TNF も同様の作用を持つとされるが、TNF は脂肪代謝に対する影響も大きい。脂肪組織の血管壁に存在する lipoprotein lipase は血中 triglyceride の分解を促進し脂肪細胞が脂肪酸を取り込む際に必要な酵素であるが、TNF はこの酵素の作用を阻害し、一方、脂肪分解作用を持つホルモン感受性 lipase の活性は増

加させる。以上から TNF は脂肪細胞において、貯蔵脂肪が減少する方向に反応を進めると考えられ、この結果やせも進行すると思われる<sup>28)</sup>。

今回、患者群全体では IL-1, TNF 産生能共対照に比べて有意の高値を示した。IL-1 の結果は Fujiwara ら<sup>29)</sup> の結果と一致する。

われわれはさらに、栄養状態によって、これらのサイトカイン産生能に相違があることに注目し、患者を高度栄養障害群と中等度以下の栄養障害群の2群に分けて検討した。栄養障害が中等度以下の患者群では、IL-1, TNF 産生能と各種栄養指標との間に有意の負の相関を認め、これは肺結核という慢性感染症において、これらの高いサイトカイン産生能は少なくとも TNF に関しては感染防御という点では合目的であると考えられるが<sup>20,21)</sup>、同時にそれらの異化亢進作用は過剰になると栄養障害を惹起するという不利益な面も併せ持っていると考えられる。それに対して、高度の栄養障害患者では、“やせ”が著明で筋肉、脂肪は極度に減少しており、これらの分解エネルギーの産生が困難となった状態と考えられ、このエネルギー不足状態の長期間持続は、単球によるサイトカイン産生能を低下させ<sup>30)</sup>、NK 細胞活性低下<sup>31)</sup>、T cell 機能低下と相まって<sup>32-34)</sup>、細胞性、液性免疫能に重大な影響を与えることになりうると思われる。

Takashima ら<sup>35)</sup> は肺結核新鮮例では単球の TNF 産生能が健常人に比して高値を示すが、Chronic refractory type ではむしろ低値を示し TNF 産生能と難治化との関係を述べているが、特に後者での TNF 低値は遺伝的制御による可能性があると述べている。今回の結果より、TNF 産生能が低値の重症化、難治化している患者で、しかも極度の栄養障害の存在する場合、これらの患者の重症化、難治化の一因として栄養障害による低サイトカイン産生能も考慮する必要があると思われる。

このように、結核免疫において防御機構に関係しているとされる IL-1, TNF の過剰長期間の産生は、その異化亢進作用によって肺結核患者の栄養障害状態を惹起し、また、極度の栄養障害状態がこれらのサイトカイン産生能低下につながるという、栄養、サイトカイン間の一方方向性ではない機序が想定され、必ずしもサイトカインの作用が生体にとって有利に働くとは限らないことが示唆された。

## 5. 結 語

活動性肺結核患者 45 例について検討した。

- (1) 肺結核患者では、健常人に比し栄養状態の低下を認めた。
- (2) 中等度以下の栄養障害状態の患者では、IL-1, TNF 産生能が健常人に比し高値を示し、各種栄養学的

指標と有意の負の相関を認めた。

- (3) 高度の栄養障害状態の患者では、IL-1, TNF 産生能は低値を示した。

以上より、IL-1, TNF の異化亢進作用は、肺結核患者の栄養障害状態を惹起し、また、極度の栄養障害状態がこれらのサイトカイン産生能に影響をおよぼす一方方向性ではない機序が想定され、生体に不利に働くこともあるサイトカインの作用の一面を示していると考えられた。

なお本論文の要旨は、第 65 回日本結核病学会総会 (1990 年 3 月, 東京), World Conference on Lung Health (1990 年 5 月, ボストン) において発表した。

## 文 献

- 1) 前川純子, 三上理一郎, 吉川雅則他: 活動性肺結核患者の栄養評価, 結核, 61 : 379, 1986.
- 2) 吉川雅則: 肺結核患者における栄養・免疫学的研究, 奈良医学雑誌, 38 : 817, 1987.
- 3) K. Tanaka, E. Ishikawa, Y. Ohmoto et al. : Sandwich enzyme immunoassay for human interleukin-1 $\alpha$  produced *in vitro* by peripheral blood mononuclear cells, Clinica Chimica Acta, 170 : 97, 1987.
- 4) B. Ferrua, P. Becker, L. Schaffar : Detection of human IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$  at the subpicomolar level by colorimetric sandwich enzyme immunoassay, J Immunol Method, 114 : 41, 1988.
- 5) E. W. Gaffney, C. W. Chu, S. E. Lingenfelter : Enzyme linked immunoassay with monoclonal antibody for human interleukin-1 $\beta$ . Biotechniques, 5 : 652, 1987.
- 6) 金 昌雄: 臨床栄養の進歩—身体計測, 医学のあゆみ, 120 : 387, 1982.
- 7) G. L. Blackburn, B. R. Bistrrian, B. S. Maini, et al. : Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patients, J Parent Ent Nutr, 1 : 11, 1977.
- 8) B. R. Bistrrian, G. L. Blackburn, E. Hollowell et al. : Protein status of general surgical patients, JAMA, 230 : 858, 1974.
- 9) B. R. Bistrrian, G. L. Blackburn, J. Vitaie et al. : Prevalence of malnutrition in general medical patients, JAMA, 235 : 1567, 1976.
- 10) 米田尚弘: 肺結核での栄養障害と細胞性免疫, 結核, 64 : 633, 1989.
- 11) Freund, H. R., Ryan, J. A., Fischer, J. E.

- et al. : Amino acid derangements in patients with sepsis, *Ann Surg*, 188 : 423, 1978.
- 12) 瀬戸律治 : 外科侵襲に伴う窒素代謝の変動に関する臨床的実験的研究, *日外会誌*, 70 : 380, 1969.
  - 13) Dale, G., Young, G., Latner, A. L. et al. : The effect of surgical operation on venous plasma free amino acids, *Surgery*, 81 : 295, 1977.
  - 14) 市原 明 : 分岐鎖アミノ酸の生理化学, *外科と代謝・栄養*, 22 : 288, 1988.
  - 15) 大屋敷啓司 : 高濃度分岐鎖アミノ酸製剤の術後栄養効果に関する実験的研究, *外科と代謝・栄養*, 21 : 86, 1987.
  - 16) Wannemacher, R. W. : Key role of various individual amino acids in host response to infection, *Am J Clin Nutr*, 30 : 1269, 1977.
  - 17) 吉田 彪, 小林和夫 : 結核における肉芽腫発生機序の考察, *結核*, 60 : 44, 1985.
  - 18) Montreewasuwat, N., Curtis, J., Turk, J. L. : Interleukin-1 and prostaglandin production by cells of the mononuclear phagocyte system isolated from mycobacterium granuloma, *Cellular Immunol*, 104 : 12, 1987.
  - 19) Kindler, V., A. P. Sappino, G. E. Grau et al. : The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bacterial granulomas during BCG infection, *Cell*, 56 : 731, 1989.
  - 20) Denis, M., Gregg, E. D., G. handirian, E. : Cytokine modulation of mycobacterium tuberculosis growth in human macrophage, *Int J Immunopharm*, 7 : 721, 1990.
  - 21) Flesch, I. E. A., Kaufmann, S. H. E. : Activation of tuberculostatic macrophage functions by gamma interferon, interleukin-4, and tumor necrosis factor, *Infect Immun*, 8 : 2675, 1990.
  - 22) L. L. Moldawer, S. F. Lowry et al. : CACHECTIN : Its impact on metabolic and nutritional status, *Ann Rev Nutr*, 8 : 585, 1988.
  - 23) Oppenheim, J. J., Kovacs, E. J., Matsu-shima, K. et al. : There is more than one interleukin-1, *Immunol Today*, 7 : 45, 1986.
  - 24) R. T. Bradley, M. Georgieff, C. T. Jones et al. : Changes in energy expenditure and fat metabolism in rats infused with interleukin-1, *Eur J Clin Invest*, 17 : 504, 1987.
  - 25) E. E. Tredget, Y. M. Yu, S. Zhong, et al. : Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor on energy metabolism in rabbits, *Am J Physiol*, 253 : E760, 1988.
  - 26) J. J. Pomposelli, E. A. Flores, B. R. Bistrrian : Role of biochemical mediators in clinical nutrition and surgical metabolism, *J Parenteral and Enteral Nutr*, 12 : 212, 1988.
  - 27) M. S. Roh, L. L. Moldawer, L. G. Ekman et al. : Stimulatory effect of interleukin-1 upon hepatic metabolism, *Metabolism*, 35 : 419, 1986.
  - 28) 川上正舒 : TNF (カケクチン) と脂肪酸代謝, *Med Immunol*, 14 : 187, 1987.
  - 29) H. Fujiwara, M. E. Kleinhenz, R. S. Wallis et al. : Increased interleukin production and monocyte suppressor cell activity associated with human tuberculosis, *Am Rev Respir Dis*, 133 : 73, 1986.
  - 30) Kauffman, C. A., Jones, P. G., Kluger, M. J. : Fever and malnutrition : endogenous pyrogen/ interleukin-1 in malnourished patients, *Am J Clin Nutr*, 44 : 449, 1986.
  - 31) T. Yoneda : The relationship between natural killer cell activity and delayed type hypersensitivity reaction to 2,4-dinitrochlorobenzene in the spectrum of chronic intrac-table pulmonary tuberculosis, *Tubercle*, 68 : 59, 1987.
  - 32) R. K. Chandra, S. Gupta, H. Stngh : Inducer and Suppressor T cell subsets in protein-energy malnutrition : Analysis by monoclonal antibody, *Nutr Res*, 2 : 21, 1982.
  - 33) Thomas M. Peto : Effect of reduced dietary protein intake on regulation of murine *in vitro* polyclonal T lymphocyte mitogenesis, *Nutr Res*, 5 : 263, 1985.
  - 34) R. K. Chandra : Numerical and functional deficiency in T helper cells in protein-energy malnutrition, *Clin Exp Immunol*, 51 : 126, 1983.
  - 35) T. Takashima, C. Ueta, I. Tsuyuguchi et al. : Production of tumor necrosis factor alpha by monocytes from patients with pulmonary tuberculosis, *Infect and Immunity*, 58 : 3286, 1990.