

結核患者のカルシウム代謝に関する研究

第2報 病状の経過ならびにカルシウム添

加によるカルシウム平衡の変動

沼 田 至

国立東京療養所

受付 昭和31年7月7日

緒 言

前編においては、普通給食を摂取し、特に Ca 補給を規定せざる結核患者について、その一定時期における Ca 出納を測定観察した結果、結核の進行期においては一般に Ca 欠損が著明であり、これに対して、回復期では、Ca 蓄積の傾向が大であることを確認し、かつ回復期の段階を経て、おおむね茫癒の状態に達したものは、Ca 出納はほぼ平衡に近づくものであることを報告した。

このような事実を再確認するためには、個々の結核患者につき、その症状経過を追って Ca 出納を観察することが必要であり、また主として進行期にある結核患者等の場合、Ca の積極的補給がその Ca 平衡に対して如何なる影響を及ぼすものであるかを検討することは、臨床的にも極めて重要な問題であると考えられる。これらの問題に関し、一部患者について実験観察し、いささか知見を得たので、ここに報告する。

検 査 方 法

1. 検査対象

国立東京療養所に入所中の結核患者で、ある時期に何らかの進行性症状を呈し、Ca 平衡も負であった6例については適宜治療を施しつつ経過を追って Ca 出納の推移を観察し、また、9例（そのうち6例の試験前 Ca 平衡は負）については炭酸カルシウム、乳酸カルシウムないしグルコン酸カルシウムの経口投与、あるいはグルコン酸カルシウム溶液の静脈内注射を行って、Ca 出納に及ぼす影響を観察した。

ただし治療に際しては P A S カルシウム塩の如き Ca 含有の薬剤は使用していない。

2. Ca 出納測定方法

前編に述べたとおりであつて、糞便 Ca の定量は著者自身の方法により¹⁾尿中 Ca の定量は須藤氏法により²⁾、食餌による摂取 Ca 量は、一部を給食サンプルの Ca 定量により、他の大部分は食品成分表を用いて算定、その値に対しては一定の補正を加えた³⁾。

試 験 成 績

1. 病状の経過による Ca 出納の推移

観察の始め、胸部レ線所見、赤血球沈降速度、体温、その他の臨床所見により、結核の活動性を確認し、Ca 平衡も多くは負であった6例について、6カ月以上2年間におよび症状の経過を追って、それぞれ2回ないし9回にわたり、Ca 出納を測定した。

その成績を一覧表に示せば表1のごとくである。

各症例については以下に臨床経過の概要を記述する。

症例1

両側肺に広汎なる壊死病巣を持つ重症肺結核患者であつて、2カ年間の経過中、適当な時期を選んで9回にわたり Ca 出納を測定した。すなわち最初 S M - P A S 併用は不成功に終り、一時却つてレ線所見も悪化、赤沈も促進したが、その時期の Ca 平衡は顕著なる負を示した。その後 I N H - P A S 併用と、人工気腹術により、一時レ線陰影は多分に増殖性に移行、赤沈値も正常に近づくとともに、Ca 平衡は明らかな正を示したが、その後薬剤耐性出現に伴つて症状やや悪化するとともに、Ca 平衡も再び負となつた。

症例2

両側肺に主滲出性陰影、殊に左肺に高度の壊死病巣を有する重症肺結核患者、すでに各種抗結核剤に耐性を示し、化学療法はほとんど奏功せず。2年間の経過を追つて7回にわたり、Ca 出納を測定するに、最初 Ca 平衡は軽度ながら正となつていたが、爾後の測定ではすべて -200mg 以上の著明な負値を示した。

症例3

両側に空洞を有し、特に左側には広汎なる滲出性陰影が認められる。I N H - P A S 併用によつて治療したが、患者の療養態度が不良であつて、十分な治療効果は収めえなかつた。8カ月の間に7回 Ca 出納を検査したが、後半に至つて Ca 欠損の程度を減じ、ほぼ平衡状態に達したけれども、明らかな Ca 蓄積を見るには至らなかつた。

その後 P A S に耐性を生じたので、左側成形術を行つ

表1 症状経過による Ca 出納の推移

症 例	測 定 時 期 (測 定 日 数)	症 状				Ca 出 納 (mg)					
		X 線 所 見	体温	赤沈	結核菌	尿	糞便	排泄計	摂取量	平衡	
No. 1 25~27才男 肺結核	年月										
	28. 1. 10-13 (4)	} 両側に広き主渗出性陰影 空洞あり	37.8	28	VI	290	410	700	690	-10	
	28. 2. 2-4 (3)		37.0	29	III	430	810	1240	710	-530	
	28. 3. 18-20 (3)		38.2	63	II	210	750	960	660	-300	
	28. 9. 18-20 (3)		36.8	7	V	280	250	530	780	+250	
	28. 11. 2-4 (3)	} 陰影増殖性に移行 空洞あり	36.8	7	V	200	330	530	810	+280	
	29. 6. 18-20 (3)		36.7	13	(-)	140	120	260	630	+370	
	29. 6. 30-7. 5 (6)		36.8	16	0	160	100	260	550	+290	
	29. 12. 2-6 (5)	} 左側の陰影は再び渗出性と なる 空洞あり	36.9	79	(+)	190	550	740	630	-110	
	30. 1. 29-2. 3 (6)		37.0	90	0	240	470	710	610	-100	
2. 39~41才男 肺結核	28. 3. 14-16 (3)	} 右側硬化性陰影 左側全体に乾酪 性、渗出性陰影 空洞あり 全期間を通じて軽快の微 なし	36.8	32	0	260	480	740	780	+40	
	28. 3. 23-25 (3)		37.0			250	440	690	460	-230	
	28. 9. 18-20 (3)		39.0	69	VII	90	680	770	490	-280	
	28. 10. 22-24 (3)		39.2	56	IV	190	710	900	620	-280	
	28. 11. 17-19 (3)		39.0	67	VI	210	480	690	220	-480	
	28. 12. 18-21 (4)		38.5	68	VII	250	510	740	460	-280	
	30. 3. 11-16 (6)		37.6	62	V	220	510	730	470	-260	
3. 27~28才男 肺結核	28. 4. 20-22 (3)	} 左側広汎なる主渗出性陰影 空洞あり 右上部増殖性陰影 左側陰影はやや吸収された がなお充分 空洞あり	38.0	76	VIII	260	370	630	420	-210	
	28. 5. 4-6 (3)		38.4	70	VI	250	400	630	520	-110	
	28. 5. 16-19 (4)		37.5			220	330	550	410	-140	
	28. 9. 15-17 (3)		37.0	62	IV	180	280	460	490	+30	
	28. 10. 4-7 (4)		36.8	51	I	250	250	500	520	+20	
	28. 11. 9-11 (3)		36.8	43		230	340	570	550	-20	
	28. 12. 18-21 (4)		36.8	31	III	240	250	490	480	-10	
4. 21~22才男 肺結核	27. 12. 8-10 (3)	} 左中央渗出性陰影 肋膜渗出液あり 陰影かなりよく吸収	38.5	60	(+)	200	670	870	670	-200	
	28. 9. 22-24 (3)		37.1	13	(-)	160	220	380	500	+120	
	28. 11. 13-15 (3)		37.2	20	(-)	260	370	630	690	+30	
5. 26~27才男 結核性脳膜炎兼肺結核	28. 10. 22-24 (3)	} 両側肺尖部に軽度の増殖性 陰影あるのみ、この期間中 特に変化は認められない	39.0	13	(-)	310	560	870	460	-410	
	28. 12. 6-8 (3)		36.8	2	(-)	220	740	960	980	+20	
	29. 11. 8-13 (6)		36.7	3	(-)	170	520	690	890	+200	
6. 28才男 肺結核兼右湿性肋膜炎	28. 3. 7-10 (4)	} 左側渗出液腔 左上部渗出性陰影 渗出液なし 陰影増殖性	37.3	16	II	250	620	870	570	-300	
	28. 9. 29-10. 1 (3)		37.0	2	(+)	150	170	320	530	+210	

注 体温:測定期間中1日最高温度の平均値 赤沈:1時間値 mm 結核菌:ローマ数字は検疫 Gafky 番号, カッコ内は培養成績(表2,3も同様)

た。

症例4

左肺尖部に小陰影あり, 左側人工気胸術施行, 1カ年後同側に Schub を起し, 滲出液溜溜, 発熱, このときの Ca 平衡は -200mg. SM-PAS 併用2カ月にしてやや軽快したが, 赤沈値はなお軽度促進している。この時期の Ca 平衡は軽度ながら正值を示すに至った。

症例5

胸部X線所見は顕著なものなし。作業療法施行中, 昭和28年9月突然結核性脳膜炎症状を呈した。当時 Ca 平衡は -410mg, 高度の Ca 欠損を示した。化学療法により漸次軽快, Ca出納は蓄積に移行, 1年後には +290mg となる。

症例6

咯血に次いで, 左側に Schub を起しかつ滲出液溜溜した時期の Ca 平衡は -300mgであつたが, SM-PAS

併用, 症状軽快した6カ月後では +210mgとなつた。

2. Ca 添加試験

主として症状進行期にあつて, 多くは Ca 脱失の傾向にある結核患者(一部回復期に入り Ca 蓄積の微あるものをも含む)に多量の Ca 剤を経口(乳酸カルシウム, グルコン酸カルシウム, 炭酸カルシウム), あるいは経皮的(グルコン酸 Ca 溶液)に投与するとき, Ca 平衡は如何なる影響を受けるかを観察した。

A. 症例1~4はいずれもかなりの重症結核であり, 試験当時進行期症状の認められたものであるが, 症例1-3には, まず Ca 剤投与前, 普通給食のままの Ca 出納を測定し, 次に3日間乳酸カルシウム1日量 10g (Ca 約1300mg) を経口投与, 次の3日間は Ca 剤を授与せず, その後の3日間は毎日 8.5%グルコン酸カルシウム溶液40ccの静脈注射を行い, 最後に再び Ca 剤を除き, 普通給食のままの状態を観察した。ただし症例4は乳酸

表2 Ca添加試験(A)

症 例	測 定 時 期 (測 定 日 数)	症 状			Ca 出 納 (mg)						
		体温	赤沈	結核菌	尿	糞便	排泄計	食 餌	添 加	摂 取 量	平 衡
No. 1 25才男 肺結核	28. 2. 2-4 (3)	37.0	29	III	430	810	1240	710	0	710	- 530
	28. 3. 5-6 (2)	39.0	65	II	160	620	780	590	0	590	- 190
	28. 3. 9-11 (3)	39.0			150	710	860	600	1300	1900	+1040
	28. 3. 12-14 (3)	38.8			110	670	780	850	0	850	+ 70
	28. 3. 15-17 (3)	38.2			380	380	760	770	(320)	1090	+ 330
	28. 3. 18-20 (3)	37.5			210	750	960	660	0	660	- 330
2. 28才男 肺結核兼脊 椎カリエス	28. 3. 11-13 (3)	36.7	9	0	410	500	910	800	0	800	- 110
	28. 3. 14-16 (3)	36.8			490	1100	1590	800	1300	2100	+ 510
	28. 3. 17-19 (3)	36.8			370	430	800	690	0	690	- 110
	28. 3. 20-22 (3)	36.6			480	610	1090	760	(320)	1080	- 10
	28. 3. 23-24 (2)	36.6			320	570	890	700	0	700	- 190
3. 27才男 肺結核	28. 4. 20-22 (3)	38.0	76	VIII	260	370	630	420	0	420	- 210
	5. 4-6 (3)	38.3			230	400	630	520	0	520	- 110
	5. 7-9 (3)	37.6	84	VI	260	960	1220	580	1300	1880	+ 660
	5. 10-12 (3)	37.3			290	560	850	640	0	640	- 210
	5. 13-15 (3)	38.1			370	300	670	710	(320)	1030	+ 360
4. 39才男 肺結核	28. 3. 14-6 (3)	36.8	32	0	260	480	740	780	0	780	+ 40
	3. 17-19 (3)	36.8			400	1250	1650	690	1300	1990	+ 340
	3. 20-22 (3)	37.1			420	840	1260	700	(320)	1020	- 240
	3. 23-25 (3)	36.9			250	440	690	460	0	460	- 230

注 添加カルシウム中カヅコ内はグルコン酸カルシウム溶液の静脈内注射, 他は乳酸カルシウム1日10gの経口投与

表3 Ca添加試験(B)

症 例	測 定 時 期 (測 定 日 数)	症 状			Ca 出 納 (mg)						
		体温	赤沈	結核菌	尿	糞便	排泄計	食 餌	添 加	摂 取 計	平 衡
5. 36才男 肺結核	28. 9. 15-18 (4)	37.1	39	0	150	440	590	540	0	540	- 50
	9. 19-25 (7)	36.9			200	1190	1390	580	950	1510	+ 120
	10. 1-3 (3)	37.0			180	1130	1310	570	950	1500	+ 190
	10. 5-7 (3)	37.1			140	380	520	560	0	560	+ 40
6. 32才男 肺結核	28. 9. 18-20 (3)	37.4	28	II	60	380	440	290	0	290	- 150
	9. 21-27 (7)	37.3			120	920	1040	210	950	1140	+ 100
	10. 3-4 (2)	37.2			110	1140	1250	210	950	1140	- 110
	10. 6-7 (2)	37.2	21		70	370	440	280	0	280	- 160
7. 27才男 肺結核	28. 9. 15-17 (3)	37.3	62	IV	180	280	460	490	0	490	+ 30
	9. 19-24 (6)	36.8			280	940	1220	560	950	1490	+ 270
	9. 30-10. 2 (3)	37.0			230	870	1100	450	950	1380	+ 280
	10. 4-7 (4)	36.8			250	250	500	520	0	520	+ 20
8. 25才男 肺結核	28. 9. 18-20 (3)	36.8	7	V	280	250	530	780	0	780	+ 250
	9. 21-27 (7)	36.8			370	470	840	780	950	1710	+ 870
	10. 3-5 (3)	36.8			240	620	860	840	950	1770	+ 910
	10. 6-8 (3)	36.8	18	0	190	130	320	700	0	700	+ 380
9. 41才男肺結核	30. 3. 11-16 (6)	37.6	62	V	220	510	730	470	0	470	- 260
	3. 18-23 (6)	37.6			300	1220	1520	560	800	1360	- 160

注 添加カルシウム: 症例5-8はグルコン酸カルシウム1日10g, 症例9は炭酸カルシウム1日2g, いずれも経口投与

カルシウム経口投与の期間に引き続いて3日間グルコン酸カルシウムの静注を行った。その結果は表2に示すごとくである。

すなわち症例1では Caの経口, 経皮投与ともに Caの利用の程度極めて良好であつて, 添加前の Ca欠損は十分に補われ, いずれも Ca平衡は正となつたが, 添加

終了後の Ca 平衡は再び負に還元している。

症例2 (肺結核兼脊椎カリエス) は, Ca 剤の経口投与期においてのみ Ca 平衡は正となり, Ca 静注期では, Ca 脱失の程度は減じているがなお Ca 平衡は正となっていない。

症例3 はいずれの Ca 添加によつても Ca 平衡は正となつたが, Ca 注射による効果は一層顕著であつた。

症例4 は Ca 経口添加では Ca 蓄積の傾向が見られたが, Ca の静注によつては却つて, Ca 脱失の程度が増強されたかの感がある。ちなみに本患者では Ca 静注後軽度の発熱が見られた。

B. 症例5~9 は Ca 経口添加をやや長期間行つたものであつて, 症例5~8 は予め普通給食のみ摂取時の Ca 出納測定後14~15日間毎日グルコン酸カルシウム10g (Ca 約930mg) 投与, その間の前半7日間 (1例は6日間), 後半は3日間 (1例は2日間) の Ca 出納を測定, また Ca 添加終了後も2~4日間の Ca 出納を測定観察したものである。

なお症例9 は Ca 添加前, および炭酸カルシウム毎日2g 経口投与中, 各6日間の Ca 出納を測定した。

これらの成績は表3に示すとおりである。

いずれの症例も重症肺結核に属するものであるが, 症例5~7 は治療によりやや急性期を脱したものであり, 症例8 はINH-PAS併用5ヵ月余にして著明に軽快したものであり, 症例9のみは耐性出現のため化学療法もほとんど奏効しえなかつたものである。

Ca 添加の結果は, 全例にある程度の添加 Ca の利用が認められるが, その程度は症例8に顕著であり, 症例9では極めて低く, Ca 剤投与中もなお Ca 平衡は負であり, 症例5~7 は2者の中間に属し, Ca 平衡はかなり正方向に移行している

総括ならびに考察

以上において, 症状の経過を追つて2回以上9回にわたつて Ca 出納を観察した結核患者6例と, Ca 剤を経口あるいは経皮的に投与して, その前後の Ca 出納の模様を観察した結核患者9例について, その成績を報告した。

すなわち症状経過による Ca 出納追跡では全般的に進行期においては Ca 脱失の著明なるものも, 症状の軽快とともに Ca 脱失の程度を減じ, 回復期あるいは病勢停止期に入るとともに Ca 蓄積に転じている。

特に症例1の如きは, 2年間にわたる観察期間中, 初め強度の Ca 脱失を示したものが, 化学療法によつて症状安定, X線上の滲出性陰影もかなりよく吸収, 一部硬化性に移行, 赤沈値も正常に近づいた時期においては, 著明な Ca 蓄積を証明したが, その後薬剤耐性出現等のため, X線所見も再悪化し, 赤沈値も促進するに及んで

は, Ca 平衡も再び負を示すに至つた。また観察の初めより, 各種抗結核剤に耐性出現等のため, 臨床症状の軽快を見ないものでは, 長期間にわたつて高度の Ca 脱失を持續するものもあつた。すなわち結核患者の Ca 平衡は概してその臨床症状の推移と極めて密接な関係を持つことを知るのであつて, これはまた前編に報告した進行期および回復期2群に分けた結核患者についての, Ca 平衡測定の結果に間違いのないことを確認するものであるといえるであろう。

なお Ca 出納個々の因子について特に注目されることは, 症例1において最も明らかなように, Ca 平衡の変動は食餌による摂取 Ca 量によつて, さして影響されていないことであつて (表1参照), これは結核の進行期における Ca 代謝そのものの亢進を示すものであり, 必ずしも栄養補給の不足によるものでないことを明らかにするものである。

次に結核患者の Ca 平衡, 特に進行期における Ca 欠損が Ca 添加によつてどのように影響されるかを9例について観察した。

その結果 Ca 剤の経口投与では, 程度の差はあるが全試験例において Ca 欠損の補足, あるいは Ca 蓄積の増進が見られた。

ただし添加された Ca の利用の程度は症例によつてかなり異なつており, 一部では添加 Ca の大部分が吸収蓄積されるかの如く見えるものもある一方, 利用の程度極めて低いものもあつた。

この問題については, 別にPAS-Ca投与の際のCa代謝について報告したように, ある種の結核患者におけるCa欠損は, 必ずしも外的なCa補給によつては容易に補充しえない場合のあることを示唆するものであろう。

Caの経皮的添加, すなわち8.5%グルコン酸カルシウム40ccを1日量として静注した4例では, そのうち2例においてCa平衡は著明に正方向に移行, 添加前に比べて一見注射による補給量以上のCaが蓄積されたことになるのに対し, 他の2例は様相を異にし, そのうち1例は僅かに欠損を補つた程度であり, 他の1例ではCaの静注によつて却つてCa脱失を増強したように見える。特に後者ではCa注射に続いて軽度ながら体温の上昇を見ていることも注目すべきことであつて, Ca静注の場合は多分に薬物による刺激と, それに対する生体の反応が重大な意義を有するものであろうと考えられるが, これらの問題についてはなお充分なる検討を必要とするであろう。

ここにおいて少しく過去の文献に徴するに, 結核患者のCa平衡を症状の経過に従つて追跡したものはほとんど見出し難いが, Grafe⁵⁾は, 結核の活動期においては, 特に適当な食餌を多量に与えない限り, 鈣質平衡は強度

に負となるが、慢性期に入ると、鈣質脱失の程度は減弱し、漸次蓄積の傾向が出現するといっているが、何の程度の根拠に立つものかを明らかにしない。

結核の Ca 脱失は Ca の多量給与によつて補充されるとするのは、Ott⁶⁾ 以来諸家の意見のおおむね一致するところである。特に Sternberg⁷⁾ は経口および静脈内 Ca 補給によつて Ca 脱失は最も確実に防止され、組織内蓄積の目的が達せられるといっている。著者の実験においても、結核患者における多くの Ca 脱失は、経口あるいは経皮的に多量の Ca を補給することによつて防止されるものようであるが、一部の進行性重症結核では、容易にその目的を達し難きものがあり、これらの Ca 脱失防止は必ずしも単純ではないように思われる。特に Ca の静脈内注射は、一部の患者には Ca 補給上極めて有力であり、これに反して一部の患者では却つて Ca 脱失を増進するもののあることは注目すべき事実であろう。

Ca 補給の方法あるいはその治療的意義等に関してはなお多くの課題が残されているように思われる。

結 論

1. 進行期において Ca 脱失の認められる結核患者も、化学療法等により病状軽快すれば、顕著なる Ca 蓄積を見るようになる。

これに反して治療不成功例では長期にわたつて、強度の Ca 脱失を持続するものもある。

2. すなわち同一患者においては、Ca 平衡はその病状経過と極めて密接なる関係をもつて推移する。

3. 症状の経過による Ca 平衡の変動は、必ずしも摂取 Ca 量の増減によつて支配されたものではなく、主として体内における Ca 代謝そのものの変化に起因するも

のである。

4. Ca 脱失の見られたものにも多量の Ca 剤を経口投与すれば、多くは Ca 欠損が補足されるが、その添加 Ca の体内蓄積の程度には個人差が著しい。

5. 多量の Ca 剤を静脈内注射するとき、一部患者では Ca 蓄積の程度極めて大である反面、一部結核患者ではそのため却つて Ca 脱失が増強せしめられることがある。

稿を終るに臨み御懇切なる御指導御鞭撻を賜つた恩師故柿沼教授ならびに御指導御校閲を頂いた東大島菌、田坂両教授、砂原東京療養所長に深甚の謝意を表し、併せて本研究に御協力下さつた当療養所千葉技官外諸氏に厚く感謝するものである。

なお本論文の要旨ないし一部は昭和28年4月第50回日本内科学会総会、同年10月第8回厚生省医務局研究発表会において報告した。

文 献

- 1) 沼田 至：日新医学，42：224，昭30.
- 2) 須藤憲三：医化学微量測定法，59頁，昭12. 南江堂書店.
- 3) 沼田 至：綜合医学，13：45，昭31.
- 4) 沼田 至：日新医学，42：283，昭30.
- 5) Bacmeister, A. et al.: Ernährung und Diät bei Tuberk., S. 23, 1932より引用.
- 6) Ott, A.: Chem. Pathol. Tuberk., S. 357, 1903.
- 7) Sternberg, T.: Beitr. klin. Tbk., 82：122, 1933.