

原 著

肺 結 核 と Ca 代 謝

白 井 正 浩 ・ 佐 藤 篤 彦 ・ 須 田 隆 文
 志 知 泉 ・ 安 田 和 雅 ・ 岩 田 政 敏
 岡 野 昌 彦 ・ 源 馬 均 ・ 千 田 金 吾

浜松医科大学第2内科

受付 平成元年11月2日

CALCIUM METABOLISM IN TUBERCULOSIS

Masahiro SHIRAI*, Atsuhiko SATO, Takafumi SUDA,
 Izumi SHICHI, Kazumasa YASUDA, masatoshi IWATA,
 Akihiko OKANO, Hitoshi GENMA and Kingo CHIDA

(Received for publication November 2, 1989)

To investigate the role of Ca metabolism in granulomatous lung diseases, 187 patients with pulmonary tuberculosis 42 patients with sarcoidosis, and 47 patients with pneumonia were examined.

The mean value of serum Ca on admission in tuberculosis patients was significantly lower than in patients with sarcoidosis. Of 183 patients with tuberculosis, 69 patients (38%) showed Ca level lower than normal range.

The longitudinal observation of serum Ca level in 33 drug-responsive patients with tuberculosis disclosed that mean Ca level raised significantly at the third month of treatment, and maintain similar level up to the sixth month.

These findings suggest that the dynamics of Ca metabolism seen in tuberculosis was similar to that in pneumonia and differed from that in sarcoidosis, although both tuberculosis and sarcoidosis are characterized histologically by granuloma formation induced by cell-mediated immunity. To explain changes in Ca level, the chronological analysis of serum Vitamin D level was done, and it showed no correlation with serum Ca level.

The lower serum Ca level on admission and their normalization according to the improvement of clinical course in tuberculosis have not been reported yet. It seems that there are responsible factors other than Vit D for Ca level fluctuation, and further studies are needed.

Key words : Ca metabolism, Tuberculosis,
 Sarcoidosis, Pneumonia, Vit D

キーワードズ : Ca 代謝, 結核, サルコイドーシス,
 肺炎, ビタミンD

* From the Second Division, Department of Internal Medicine Hamamatsu University School of Medicine, 3600 Handa-cho, Hamamatsu, Shizuoka 431-31 Japan.

はじめに

サルコイドーシス患者における高Ca血症の存在は古くから知られており¹⁾²⁾、最近はその機序についても検討が加えられつつある^{3)~5)}。一方、同様な病理形態象として肉芽腫形成を呈する結核症においては、高Ca血症^{6)~13)}あるいは低Ca血症¹⁴⁾¹⁵⁾の報告が相反するものがみられ、一定の見解は未だ得られておらず、肉芽腫形成反応の多面性を推定させる。今回、肉芽腫性肺疾患でありかつ慢性炎症性肺疾患としての肺結核症のCa代謝を検討するにあたって、肉芽腫性疾患のdisease controlとしてサルコイドーシスを対照とし、急性炎症性肺疾患として肺炎を対照としてとりあげた。

対 象

1983~88年の間に、当院および関連施設に入院した活動性肺結核187名、サルコイドーシス42名および肺炎47名を対象とした。腎機能障害によるCa代謝の影響を避けるため、入院時血清BUN値および血清クレアチニン値に異常を認めなかった症例のみを選択した。原発あるいは転移性の腫瘍、副甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症等は、Ca代謝の影響が考えられる疾患であることから除外した。

全例ガフキー陽性例である結核患者では、男性125人、女性62人で平均年齢63±18.5歳、サルコイドーシス患者では、男性15人、女性27人で平均年齢は40±15.5歳、肺炎患者では、男性29人、女性18人、平均年齢

58±18.6歳であった。

肺結核ではサルコイドーシスに比して、男性が多く、年齢が高い傾向にあったが、血清Ca値において著明な年齢差・性差は認めない¹⁶⁾とされており検討をすすめた。結核患者の学会分類の内訳は、I型8人、II型116人、III型62人であった。また肺炎症例で熱は、47人中40人(85.1%)に認められ、原因菌としては、*H. parainfluenzae*が7人と最も多く、次に*S. pneumoniae*と*S. aureus*が多く検出された。

結核患者187人中、血清Ca値を検討しえた患者は183人、尿沈渣を検討しえた患者は、186人であった。また、肺炎患者47人中、血清Ca値を検討しえた患者は47人、尿沈渣を検討しえた患者は43人であった。

方 法

研究方法は、肺結核・サルコイドーシス・肺炎の各疾患において、入院時の血清Ca値、血清P値および尿中尿酸Ca結晶の有無を検討した。さらに経時的に血清Ca値を測定できた肺結核治療有効の33例について血清Ca値の推移を観察した。さらに、肺結核5例に対してはVit Dの経時的推移を検討した。Vit Dの測定には、CPBA法およびRRA法¹⁷⁾を用いた。Ca補正式は以下のとおりである。

$$\text{補正 Ca 値} = \frac{\text{血清 Ca 値}}{0.6 + \frac{T \cdot P}{18.5}} \quad 18)$$

統計上の分析は、t検定および χ^2 検定を使用した。

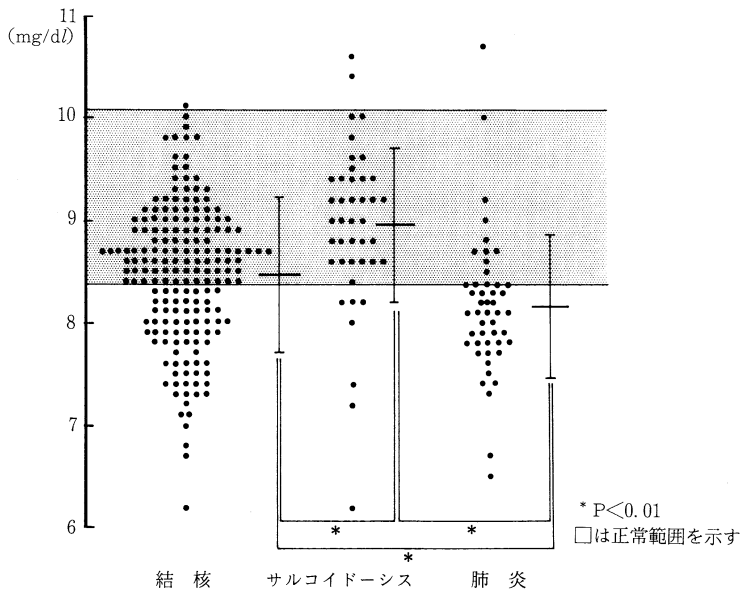


図1 未補正Ca値

表1 血清Ca値 補正Ca値 血清P値の比較

	肺結核	サルコイドーシス	肺炎
入院時血清Ca (mg/dl)	8.48 ± 0.72 ^{a)}	8.87 ± 0.82 ^{b)}	8.15 ± 0.7 ^{c)}
補正Ca (mg/dl)	8.81 ± 0.61 ^{d)}	8.93 ± 0.76 ^{e)}	8.37 ± 0.62 ^{f)}
血清P (mg/dl)	3.24 ± 0.54 ^{g)}	3.48 ± 0.58 ^{h)}	3.24 ± 0.6 ⁱ⁾

a) vs b) P<0.01 d) vs f) P<0.01
 a) vs c) P<0.01 g) vs h) P<0.05
 d) vs e) N.S g) vs i) N.S

表2 入院時血清Ca低値症例尿中尿酸Ca結晶検出率の比較

	肺結核	サルコイドーシス	肺炎
入院時血清Ca 低値症例	69 / 183人 (37.7%) ^{a)}	7 / 42人 (16.7%) ^{b)}	32 / 47人 (68.1%) ^{c)}
尿中尿酸Ca結晶 検出率	41 / 186人 (22.0%) ^{d)}	23 / 42人 (54.8%) ^{e)}	2 / 43人 (4.7%) ^{f)}

a) vs b) P<0.01 d) vs e) P<0.01
 a) vs c) P<0.01 d) vs f) P<0.01

成績

入院時の未補正血清Ca値は、図1に示すように、結核患者群では平均8.48±0.72 mg/dl、そしてサルコイドーシス患者群では8.87±0.82 mg/dlであった。一方、肺炎患者群では、8.15±0.7 mg/dlと低値をとり、各疾患群間において有意差を認めた。未補正血清Ca平均値は、肺結核・サルコイドーシスとも正常範囲内であったが、肺結核において血清Ca低値症例は、183人中69人(37.7%)と多い傾向を示した。入院時未補正血清Ca値、補正Ca値、血清P値の結果を表1に示すごとく、補正Ca値は、結核患者群で8.81±0.61 mg/dl、サルコイドーシス患者群で8.93±0.76 mg/dlであったが、両者間に有意差を認めなかった。肺炎患者群では、8.37±0.62 mg/dlと低値であり(P<0.01)、逆に、血清P値においては、結核患者群で平均3.24±0.54 mg/dl、サルコイドーシス患者群で3.48±0.58 mg/dlを示し、有意差(P<0.05)を認めたが、肺炎患者群は、3.24±0.6 mg/dlで有意差を認めなかった。

入院時における血清Ca低値をとった症例の頻度および尿沈渣中の尿酸Ca結晶検出率を表2に示した。血清Ca低値症例は、結核では前述のごとく、183例中69例(37.7%)、サルコイドーシス42例中7例(16.7%)および肺炎47例中32例(68.1%)と肺炎・結核・サルコイドーシスの順に血清Ca低値症例が多く認められた。

また、尿沈渣中の尿酸Ca結晶検出率は、サルコイドーシス患者で42例中23例(54.8%)と高率であり、結核患者では186例中41例(22.0%)であったが肺炎患者は43例中2例(4.7%)にとどまった。

ガフキー号数が減少改善し、かつ経時的に血清Ca値を測定しえた33症例の血清Ca値の推移は図2に示す。

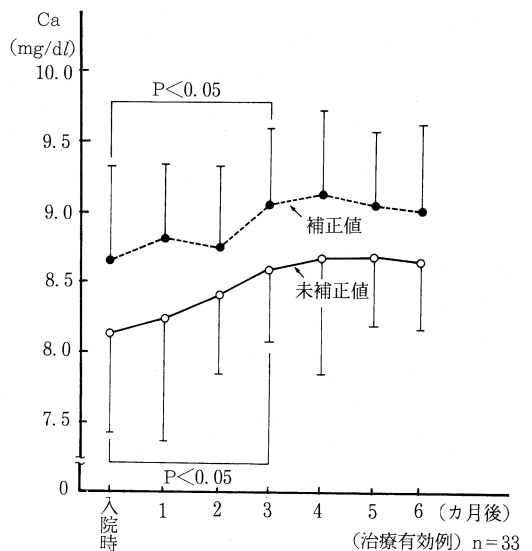


図2 肺結核症例の入院治療に伴う血清Ca値の推移

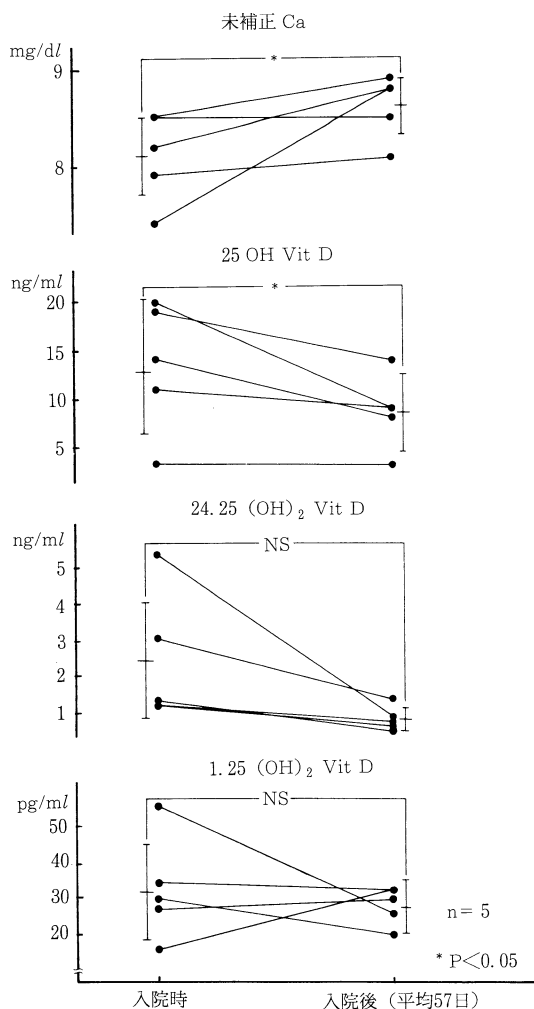


図3 肺結核症例の入院治療に伴う血清 Vit D 値の推移

入院時未補正血清 Ca 値は、平均 8.12 ± 0.67 mg/dl (補正 Ca 値 8.64 ± 0.68 mg/dl) であったが、入院後 3 カ月を経た時点で未補正血清 Ca 値は 8.56 ± 0.48 mg/dl (補正 Ca 値 9.04 ± 0.53 mg/dl) と有意の上昇 ($P < 0.05$) をみた。入院 4 カ月後には、さらに上昇し、その後 6 カ月にいたるまでほぼ同じレベルを保つことが観察された。

肺結核症例の入院治療に伴う Vit D 値の推移を示す図 3 は、測定時期が、入院時と入院治療開始後 44~88 日 (平均 57 日) 後である。未補正血清 Ca 値の入院時 8.1 ± 0.41 mg/dl (補正血清 Ca 値 8.36 ± 0.39 mg/dl, および血清 P 値 3.54 ± 0.32 mg/dl) は入院後、 8.62 ± 0.29 mg/dl (補正血清 Ca 値 8.93 ± 0.50 mg/dl, および血清 P 値 4.46 ± 0.40 mg/dl) と上昇していた。し

かし、25 (OH) Vit D (正常 $10 \sim 55$ ng/ml) は、 13.4 ± 6.88 ng/ml から 8.6 ± 3.9 ng/ml に低下 ($P < 0.05$) を示し、24,25 (OH)₂ Vit D (正常 $1.8 \sim 3.8$ ng/ml) は、 2.42 ± 1.64 ng/ml から 0.78 ± 0.28 ng/ml と有意差は認められないものの低下傾向を示した。1,25 (OH)₂ Vit D (正常 $20 \sim 76$ pg/ml) については、 32.6 ± 13.1 pg/ml から 28.0 ± 4.56 pg/ml と一定の傾向は認めなかった。また、カルシトニン (正常 184 pg/ml 未満) は、 44.4 ± 15.4 pg/ml から 38.4 ± 17.2 pg/ml と低下傾向を示すにとどまった。

考 案

高 Ca 血症の病態は、サルコイドーシス症^{3)~5)}・肺結核症^{6)~13)19)~22)} コクシジオイデス症⁶⁾ などの肉芽腫性疾患に合併することが知られているが、その意義は明らかでない。近年、Ca イオンあるいは高 Ca 血症の原因となる Vit D 活性と細胞増殖や分化に関する知見が集積されている。これらの知見としては、細胞外 Ca イオン濃度の低下に伴うリンパ球増殖の減少²³⁾ や Ca イオンフォア (A 23187) がその増殖を引き起こしたり²⁴⁾、また、活性型ビタミン D [1,25 (OH)₂ Vit D] がリンパ球の増殖に関与するばかりでなく、単球・Mφ の分化融合に影響を与えること²⁵⁾ などが報告されており、Ca イオン代謝は、肉芽腫形成反応と間接的な因果関係があるものと推定される。

今回、肺結核症における Ca 代謝の病態への関与を明らかにするため、肉芽腫性疾患であるサルコイドーシスと炎症性疾患として細菌性肺炎を disease control とし、入院時の血清 Ca 値・補正 Ca 値・血清 P 値および尿沈渣中の尿酸 Ca 結晶検出率について検討を加えた。各パラメータにおいて肺結核は、サルコイドーシスと比べて低値がみられた。

従来肺結核における血清 Ca レベルについての報告は、高 Ca 血症を呈する例あるいは低 Ca 血症を呈する例があり、一定の見解がみられない。高 Ca 血症をみる肺結核では、抗結核剤治療開始時期から数カ月で血清 Ca 値の上昇が発現し、治療とともに正常化すると報告が多数を占めている⁶⁾⁸⁾⁹⁾²²⁾。

これらの高 Ca 血症の機序としては、正常人では血清 Ca 値の上昇を引き起こさない程度の少量の Vit D であっても、肺結核症患者において血清 Ca 値の有意な上昇を惹起する事実から考察すると、サルコイドーシスと同様に慢性肉芽腫症をきたす肺結核でも Vit D の代謝へ関与が推測される^{6)~11)}。

一方、Davies らは、イギリスの肺結核 50 症例について検討したところ、入院時血清 Ca および 25 (OH) Vit D が健康人に比較して低く、この血清 Vit D 低値が、Vit D の持つリンパ球の分化促進および肺胞マク

ロファージの融合作用に影響を与えることによって、細胞性免疫が低下し結核菌への易罹患性をもたらすと推察をしている¹⁴⁾¹⁵⁾。

今回の成績も肺結核症例では、血清Ca低値例が多く、サルコイドーシスと異なり、肺炎に近似したCa代謝の病態を示した。しかしながら本邦のサルコイドーシスに高Ca血症が少なく、日本人の人種的・民族のおよび生活習慣の違いに基づくものという可能性も考えられる。

さらに入院から治療に至る経過の中での、血清Ca値の変動の原因を明らかにするため肺結核5例において、血清Ca値・補正Ca値・血清P値・カルシトニン・25(OH) Vit D・24.25(OH)₂ Vit Dおよび1.25(OH)₂ Vit Dを測定した。その結果は、入院時平均血清Ca低値は認められたのに対し、カルシトニンおよびVit Dの3分画とも正常範囲内であった。また、治療後血清Ca値は正常範囲に上昇したが、25(OH) Vit D・24.25(OH)₂ Vit Dは低下し、1.25(OH)₂ Vit Dは一定の傾向を示さなかった。

1988年Jacquesらは、治療開始後9カ月目に1.25(OH)₂ Vit Dのpeakを示した症例を報告しているが、Ca値のpeakとは一致していない。肺結核においては、1.25(OH)₂ Vit Dの腎臓以外での産生は起こっているが、Ca代謝異常の大きな要因でないとして述べている²⁶⁾。

Grahamらは、Vit Dが全身的にCaのホメオスタシスのためにPTHや腎臓の酵素によって制御されているが、リンパ組織や肉芽腫組織におけるVit Dの作用は、局所反応であって全身的なCaのバランスには直接的には関連しないと述べている²⁷⁾。

今回、われわれの検討でも、肺結核におけるCa代謝は、血清Ca Vit Dともに高くなく、その動きも一致しないことが示された。肺結核における血清Ca低値および経過における血清Ca値の正常化については、本邦において報告はなく、その機序については、肺結核の病勢に基づくCa摂取量・吸収量の変動も示唆され、今後の検討を要すると思われた。

ま と め

1) 肉芽腫性肺疾患におけるCa代謝の病態を明らかにするため肺結核症187例、サルコイドーシス症42例、肺炎47例を対象として検討した。

2) 肺結核では、入院時未補正血清Ca低値症例が多く認められ、入院加療によって改善が認められた。

3) 入院時平均血清Ca値において、結核症例は肺炎症例と同様にサルコイドーシス症例と対比して有意に低値を示した。

4) 肺結核における血清Ca低値および経過における血清Ca値の正常化については、本邦において報告はなく、その機序は、不明であるが病勢の安定化に伴い、

Ca摂取量・吸収量が変動することも考えられた。

文 献

- 1) Goldstein, R. A., Israel, H. L., Becker, K. L. : The infrequency of hypercalcemia in sarcoidosis, *Am J Med*, 51 : 21, 1971.
- 2) 岡 治道, 北村包彦 : 本邦におけるサルコイドーシスの実態, *最新医学*, 19 : 7~27, 1964.
- 3) 三上理一郎, 阿児博文 : サルコイドーシス, *臨床水電解質*, 4 : 464~468, 1986.
- 4) 土光茂治 : サルコイド結節における活性型ビタミンD合成, 5 : 700~704, 1987.
- 5) 長沢 博, 須田都三男, 堀口正晴他 : サルコイドーシスとカルシウム代謝異常, *ホルモンと臨床*, 36 : 13~19, 1988.
- 6) Ali, A. Abbasi., Joseph, K. Chemplavil., Samir Farah et al. : Hypercalcemia in Active Pulmonary Tuberculosis, *Ann Int Med*, 90 : 324~328, 1979.
- 7) Norman H. Bell, Judith Shary, Sheryl Shaw et al. : Hypercalcemia Associated with Increased Circulating 1.25 Dihydroxyvitamin D in a Patient with Pulmonary Tuberculosis, *Calcif Tissue Int*, 37 : 588~591, 1985.
- 8) A. G. Need, P. J. Phillipsal, F. T. S. Chiu, et al. : Hypercalcemia associated with tuberculosis, *Br Med J*, 831, 1980.
- 9) M. P. Kitrou, A. Phytou-Pallikari, S. E. Tzannes et al. : Hypercalcemia in Active Pulmonary Tuberculosis, *Ann Int Med* 96 : 255, 1982.
- 10) Subhash, C. Sharma : Serum calucium in pulmonary tuberculosis, *Post Med J*, 57 : 694~696, 1981.
- 11) Steven Kipnis, Linga Raju : Hypercalcemia in Tuberculosis, *New York State J Med*, 1517~1518, 1981.
- 12) Shai, F., Baker, R. K., Addrizzo, J. R. et al. : Hypercalcemia in mycobacterial infection, *J Clin Endocr Metab*, 34, 251~256, 1972.
- 13) P. J. Ojwang, F. E. Onyango, J. A. Aluoch : Hypercalcemia in pulmonary tuberculosis, *East African Med J*, 498~500, 1983.
- 14) P. D. O. Davies, R. C. Brown, J. S. Woodhead : Serum concentrations of vitamin D metabolites in untreated tuberculosis, *Thorax*, 40 : 187~190, 1985.
- 15) P. D. O. Davies : A possible link between

- vitamin D deficiency and impaired host defence to mycobacterium tuberculosis, *Tubercle*, 66 : 301-306, 1985.
- 16) 藤田拓男 : カルシウム, 日本臨床, 秋季増刊, 456~459, 1985.
 - 17) 志村二三夫, 神田 晃 : ビタミンDと活性代謝産物, 日本臨床, 秋季増刊, 423~426, 1985.
 - 18) 孫 孝義 : 血清カルシウム, リン値の読み方, 臨床医, Vol. 14, No. 3, 284~286, 1988.
 - 19) P. D. O. Davies, H. A. Church, R. C. Brown et al. : Raised serum calcium in tuberculosis patients in Africa, *EUR J Res D*, 71 : 341-344, 1987.
 - 20) 新津洋司郎, 大和田稔, 漆崎洋一他 : 高Ca血症を合併した活動性肺結核の1例, 日内会誌, 76 : 455~456, 1987.
 - 21) 滝田 節, 山田秀裕, 川合真一他 : 高カルシウム血症を伴った肺結核症患者におけるカルシウム代謝に関する研究, 日本内分泌学会雑誌, 59 : 1442, 1983.
 - 22) 滝田 節, 山田秀裕, 川合真一他 : 高カルシウム血症を合併した肺結核症の1例, ホルモンと臨床, 33 : 216~219, 1985.
 - 23) Robert, H. Alford : Metal cation requirements for phytohemagglutinin-induced transformation of human blood lymphocytes, *J Immunol*, 104 : 698-703, 1970.
 - 24) J. R. Luckasen, J. G. White, J. H. Kersey : Mitogenic Properties of a Calcium Ionophore, A23187, *Proc Nath. Acad Sci USA*, 71 : 5088-5090, 1974.
 - 25) Etsuko Abe, Chisato Miyaura, Hirofumi Tanaka, et al. : $1\alpha, 25$ -Dihydroxyvitamin D_3 promotes fusion of mouse alveolar macrophages both by a direct mechanism and by a spleen cell-mediated indirect mechanism, *Proc Nath Acad Sci USA*, 80 : 5583-5587, 1983.
 - 26) Jacques Cadranel, Allan J. Hance, Bernard Milleron et al. : Vitamin D Metabolism in Tuberculosis, *Am Rev Respir Dis*, 138 : 984-989, 1988.
 - 27) Graham A. W. Rook : The Role of Vitamin D in Tuberculosis, *Am Rev Respir Dis*, 138 : 768-770, 1988.