한국인 결핵환자에서 비타민 D 대사물의 혈청농도

경희대학교 의과대학 내과학교실

이 석 훈 · 정 호 연 · 최 철 준
유 지 홍 · 강 홍 모 · 김 원 동

= Abstract =

Serum Concentrations of Vitamine D Metabolites in Patients
with Untreated Tuberculosis

Suk Hoon Lee, M.D., Ho Yeon Jung, M.D., Chul Jun Choi, M.D.

Jee Hong Yoo, M.D., Hong Mo Kang, M.D. and Won Dong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University, School of Medicine, Seoul, Korea

To evaluate the status of serum vitamin D metabolites in patients with untreated tuberculosis, the serum levels of 25-OHD₃ and 1.25-(OH)₂D₃ in 20 patients with untreated pulmonary tuberculosis and tuberculous pleurisy were compared with those in age and sex matched 20 healthy controls.

The results were as follows;

- 1) Mean serum 25-OHD₃ concentrations in tuberculosis and control group were 14.6 ± 7.5 ng/ml and 15.0 ± 5.0 ng/ml respectively, and there was no significant difference ($P > 1.0$).
- 2) Mean serum 1.25-(OH)₂D₃ concentrations in tuberculosis and control group were 28.5 ± 9.8 pg/ml and 30.2 ± 10.3 pg/ml respectively, and there was no significant difference ($P > 1.0$).
- 3) Mean serum 25-OHD₃ concentration in patients with tuberculous pleurisy was significantly lower than that in control subjects ($P < 0.05$).

This study suggested that there was no significant association between tuberculosis and serum vitamin D metabolites in Korean patients, but vitamin D might be associated with tuberculous pleurisy.

서 론

18세기중엽 Cod-liver oil의 형태로 비타민 D가 처음 결핵치료에 시도되었으며, 칼슘 또한 병소의 회복에 기여하는 석회화 과정에 소비되므로 치료약제로 사용되었다. 그러나 1950년대 중반에 효과적인 항 결핵화학요법제가 도입된 이후 비타민 D나 칼슘치료의 관심은 쇠퇴하였다. 1960년대와 70년대에 영국에서의 결핵 실태 조사 결과¹⁻³⁾ 백인보다 영국내 동남아의 인도계 사람들에게 결핵 유병률이 현저히 높고, 또한 많은 인도계의

사람들이 영국에 이민온지 수 개월만에 활동성 결핵으로 변화되고 혈중 비타민 D 농도가 감소되는 것이 관찰되어⁴⁾, 결핵 발현에 있어서 비타민 D의 역할에 대해 관심을 갖게 되었다.

비타민 D는 세포면역기능을 항진시키고 단핵세포의 인형 결핵균 성장 억제 능력을 항진시킨다고 보고되었으며⁵⁾ 비타민 D 결핍시 세포면역기전에 장애가 초래되므로 비타민 D 결핍과 인형 결핵균에 대한 숙주의 방어기능장애사이에 연관성이 있을 것이라고 제시되었으며⁶⁾ 최근 치료받기전 결핵환자의 혈청 25(OH)D₃ 농도가 정상인에 비해 유의하게 감소되어 있다는 보고⁷⁾가 있는가

하면, 차이가 없었다는 보고⁸⁾도 있어 저자들은 한국인 결핵 환자에서의 비타민 D의 결핍여부를 알기 위하여 치료받지 않은 결핵환자에서 혈청 비타민 D 대사물의 농도를 측정하고 정상대조군과 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

대상 환자는 1987년 7월부터 9월까지 경희의료원 내과로 방문하여 폐결핵으로 진단 받은 환자중 객담도말검사상 항산균이 양성인 활동성 폐결핵환자와 조직검사로 확인된 결핵성 늑막염 환자를 대상으로 하였으며 항결핵제, 비타민 제제 및 비타민 D의 대사에 영향을 주는 약제를 복용했거나 간 질환 및 신장 질환이 있는 환자는 대상에서 제외시켰다. 대상환자 20명(남자 11명, 여자 9명, 평균연령 39세) 중 활동성 폐결핵 환자는 15명이었으며 이중 경증이 7명, 중등도 폐결핵 환자가 8명이었으며 결핵성 늑막염 환자는 5명이었다. 정상대조군은 폐질환, 간 질환 및 신장 질환이 없고 비타민 D 대사에 영향을 주는 약제를 복용하고 있지 않은 정상인으로서 환자군과 성별 및 나이가 대조된 남녀 20명이었다.

대상환자는 항결핵제 투약 개시전에 검사를 시행하였다. 환자는 아침 공복시 정맥혈을 채취하여, 일부는 비타민 D 농도 측정을 위해 혈청을 분리하여 -20°C 온도에서 보관하였으며 일부는 혈청 단백, 간기능검사, BUN, creatinine, 칼슘, 인등을 측정하였다. 정상대조군의 정맥혈 채취는 비타민 D 농도의 계절적 변동을 배제하기 위하여 대조환자의 혈청 채취후 1개월안에 시행

하였다. 혈청 25(OH)D₃의 측정은 혈청을 acetonitrile로 신속히 extraction하여 비타민 D의 hydroxylated metabolites를 얻은 후 이를 Immunonuclear corporation의 25(OH)D₃ RIA kit를 이용하여 방사면역 측정법으로 측정하였으며 혈청 1.25(OH)₂D₃의 측정은 혈청의 신속한 extraction후 purification 과정을 거친 다음 동일사의 1.25(OH)₂D₃ RRA kit로 방사 수용체 측정법으로 측정하였다. 정상 분포된 결과는 Student t test로 분석하였고 평균±표준편차로 표시하였으며, 정상 분포되지 않은 결과는 Non-parameter test인 Wilcoxon rank sum test로 비교 분석하였다.

결 과

혈청 생화학 검사상 혈청 총 단백치는 환자군과 정상대조군 사이에 차이가 없었으나 혈청 알부민치는 환자군에서 유의하게 낮았으며($p < 0.05$), 혈청 칼슘치와 phosphorus치도 환자군에서 유의하게 낮았으나 알부민과 글로불린으로 교정한 유리 칼슘 농도는 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

혈청 25(OH)D₃의 농도는 환자군이 $14.6 \pm 7.5 \text{ ng/ml}$ 로 정상대조군의 $15.0 \pm 5.0 \text{ ng/ml}$ 과 유의한 차이가 없었으며 혈청 1.25(OH)₂D₃의 농도도 환자군이 28.5 ± 9.8

Table 1. Result of Measurements of Serum Vitamin D Metabolites and Blood Chemistry in Subjects

		Tuberculosis (n=20)	Control (n=20)
Protein (d/dl)	(g/dl)	7.2 ± 0.4	7.1 ± 0.4
Albumin	(g/dl)	$3.7 \pm 0.4^*$	4.4 ± 0.2
Calcium	(mg/dl)	$8.7 \pm 0.6^*$	9.0 ± 0.4
Corrected calcium	(mg/dl)	5.2 ± 0.4	5.1 ± 0.3
Phosphorus	(mg/dl)	$3.7 \pm 0.4^*$	4.2 ± 0.4
25-OH D ₃	(ng/ml)	14.6 ± 7.5	15.0 ± 5.0
1.25-(OH) ₂ D ₃	(pg/ml)	28.5 ± 9.8	30.2 ± 10.3

Data are expressed as mean $\pm$ S.D.

* $P < 0.05$

Fig. 1. Serum 25-OH D₃ levels in patients with tuberculosis and control subjects.

* Mean

pg/ml, 정상대조군이 36.2 ± 10.3 pg/ml로 두군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1, Fig. 1, 2).

환자군을 폐결핵 환자와 결핵성 늑막염 환자로 구별하여 정상대조군과 비교하였을 때 혈청 $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 농도는 세 군간에 유의한 차이가 없었으나(Table 2, Fig. 4) 혈청 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 농도는 결핵성 늑막염 환자군이 9.6 ± 3.6 ng/ml로서 폐결핵 환자군과는 유의한 차이가 없었으나 정상대조군의 15.0 ± 5.0 ng/ml에 비해 유의하게 낮았다($p < 0.05$, Table 2, Fig. 3).

폐결핵 환자를 진행 정도에 따라 경증과 중등도 폐결핵 환자로 구별하여 혈청 비타민 D 대사물의 농도를 비교하였을 때 중등도 폐결핵 환자에서 경증 환자에서 보다 감

소되어 있었으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

Fig. 2. Serum $1.25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ levels in patients with tuberculosis and control subjects.
* Mean

Table 2. Comparison of Serum Concentration of Vitamin D Metabolites Between Pulmonary Tuberculosis and Tuberculous Pleurisy

	No. of subject	$25-\text{OH D}_3$ (ng/ml)	$1.25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ (pg/ml)
Tuberculous pleurisy	5	$9.6 \pm 3.6^*$	22.8 ± 8.7
Pulmonary tuberculosis	15	16.2 ± 7.8	30.4 ± 10.0
Minimal	7	18.9 ± 8.4	28.7 ± 12.5
Moderately advanced	8	13.9 ± 7.0	31.7 ± 9.2
Control subjects	20	15.0 ± 5.0	30.2 ± 10.3

Data are expressed as mean $\pm$ S.D.

* $P < 0.05$ as compared with control subjects

Fig. 3. Comparison of serum $25-\text{OH D}_3$ levels between control subjects, pulmonary tuberculosis and tuberculous pleurisy.
* Mean
N.S.: Not significant (By Wilcoxon rank sum test)

Fig. 4. Serum $1.25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ levels in control subjects, pulmonary tuberculosis, and tuberculous pleurisy.
* Mean

고 안

18세기 중엽에 Cod liver oil 형태로서의 비타민 D 투여가 결핵 치료에 유익하다고 보고되었으며, 결핵 환자들에서 저 칼슘 혈증이 많이 관찰되고 또한 석회화과정이 결핵 병소를 치유시킨다는 가정하에 칼슘과 비타민 D가 단독 또는 병합 요법으로 결핵 치료에 시행되어 왔으나 1950년대에 항 결핵 화학요법제가 도입되면서 vitamine D에 대한 관심이 쇠퇴하였다.

1960년대에 영국에서는 백인에서 보다 인도계 사람에게서 비타민 D 결핍증이 많아 구루병과 골연화증이 호발함이 알려졌으며^{9,10)} 또한 이들에서 결핵의 유병률이 높다는 것이 보고되어^{1~3)} 결핵의 발병과 비타민 D 결핍의 관계에 대해 관심을 갖게 되었다.

비타민 D는 일종의 호르몬으로서 피부가 태양 빛에 충분히 노출되면 비타민 D의 섭취도 필요없을 정도로 충분한 양의 비타민 D가 생성되며 이는 간과 신장에서 hydroxylation 과정을 거쳐 활성화되어 인체의 칼슘 조절에 중요한 역할을 한다는 것은 잘 알려져 있다.

비타민 D 결핍성 구루병 환자에서 빈혈, myelofibrosis 등이 관찰되었고 또한 비정상적으로 감염이 잘되며¹¹⁾ 탐식작용의 감소¹²⁾, 중형구의 motility의 감소등¹³⁾이 보고되어 최근 비타민 D와 조혈계사이에 밀접한 관계가 있음이 알려지고 있다. 또한 어떤 항원에 감각된 임파구와 대식세포 사이의 상호작용을 항진시키고, 세포를 분화, 활성화시키는데 비타민 D가 중요한 역할을 한다고 한다¹⁴⁾. 동물과 사람의 백혈구와 대식세포를 이용한 실험에서 비타민 D 결핍은 세포면역기전의 장애를 초래한다고 보고 되었으며 이러한 세포면역기전의 장애가 초래되는 기전은 비타민 D 결핍시 단핵세포나 대식세포 성장의 분화가 방해받으며, 대식세포의 fusion과 활성화가 감소되고 B림파구와 T림파구의 분화에 장애가 초래되기 때문이라고 한다⁶⁾. 그러므로 비타민 D 결핍시 세포 면역에 의해 방어되는 결핵과 같은 질환이 더욱 잘 발생할 수 있을 것으로 생각된다.

영국에 이민한 인도계 사람이 이민간지 수개월만에 결핵의 발생율이 높은 이유는 일조량이 충분한 곳에서 일조량이 현저히 적은 영국으로 이주함으로써 인해서 비타민 D의 결핍이 초래되고 따라서 세포면역이 감소하기 때문이라고 설명하고 있다. 또한 인도계 여자들은 관습에 따

라 외출시 피부를 노출시키지 않기 때문에 영국에 거주하는 인도계 사람중 남자보다 여자의 혈중 비타민 D치가 더 낮으며¹⁰⁾ 여자에서 결핵의 발생, 특히 폐외 결핵의 발생이 현저히 높은 것으로 보고³⁾되었으며 이에 대한 설명으로서 면역기능이 정상인 사람은 비교적 적은 수의 결핵균 침범에 대해 저항할 수가 있어 폐외 결핵이 잘 발생하지 않고 많은 수의 균이 침범할 수 있는 호흡기의 감염시에만 폐 결핵을 일으키는 반면 비타민 D 결핍이 있는 경우에는 면역기능 장애가 초래되므로 적은수의 결핵균 침범에 의해 발생할 수 있는 폐외 결핵이 호발한다고 설명할 수 있어 비타민 D 결핍과 결핵 발생의 양상사이에도 관계가 있을 것이라고 제시되었다⁶⁾.

Davies등⁷⁾은 치료 받지 않은 영국에 거주하는 백인 결핵 환자에서 혈청 비타민 D 대사물을 측정한 결과 혈청 25(OH)D₃가 감소되어 있는 것을 보고하였으며 감소된 원인을 결핵 감염에 의한 전신 쇠약으로 인하여 태양 빛에 노출되는 기회가 적어지고 또한 음식물 섭취 부족 때문이라고 설명하여 비타민 D의 감소가 결핵으로 인한 결과일 것이라고 설명하였다. Grange등⁸⁾은 인도네시아에 거주하는 치료받지 않은 폐결핵 환자에서 측정된 결과 혈청 25(OH)D₃치가 정상이었으나 혈청 25(OH)D₃치가 높은 군과 낮은 군으로 나누어 비교한 결과 높은 군에서는 낮은 군에 비해 중증의 폐결핵 환자가 유의하게 적은 것이 관찰되어 비타민 D가 결핵의 진행에 어느 정도의 방어적 기능이 있을 것이라고 하였다.

저자들의 경우 치료받지 않은 결핵 환자에서 혈청 비타민 D 대사물치는 정상대조군과 차이가 없었으며 폐결핵의 진행 정도에 따라서도 유의한 차이가 없어 한국과 같이 일조량이 풍부한 나라에서 특히 하절기에 측정할 경우 충분한 혈중 비타민 D치를 유지하고 있다고 생각되며 폐결핵의 발생과는 유의한 관계가 없을 것으로 생각된다. 그러나 적은 수의 환자이기는 하나 결핵성 늑막염 환자에서는 혈청 25(OH)D₃치가 정상대조군에 비해 현저히 감소되어 있었으며 1.25(OH)₂D₃치는 유의한 차이가 없었다. 혈청 25(OH)D₃치의 감소와 결핵성 늑막염 사이의 관련성을 잘 알 수는 없지만 비교적 적은 수의 결핵균 침범에 의해 발병하는 결핵성 늑막염같은 폐외 결핵의 발생에 비타민 D 결핍에 의한 면역성의 저하가 중요한 영향을 미쳤을 것이라고 추정할 수 있으며, 반대로 결핵성 늑막염의 발병으로 인한 흉통, 호흡곤란, 발열등의 급성 증상으로 인하여 활동이 제한되어 일광에

노출되는 기회가 적어져 혈청 비타민 D치가 감소되었을 것이라고 설명할 수도 있겠다.

비타민 D 대사물 중에서 $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 가 가장 활동성인 대사물이며 또한 인체의 백혈구에는 이에 대한 수용체가 있음이 알려져 있어¹⁵⁾ 세포면역을 조절하는 중요한 호르몬으로 생각되므로 비타민 D 대사물과 결핵과의 관계를 연구하는데 $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 가 이용되어야 할 것으로 생각되나 실제 혈청 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 만 측정할 경우도 있으며 또한 측정 결과도 저자들의 결핵성 늑막염 환자의 경우와 같이 $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 는 정상이며 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 만 감소됨이 보고되고 있다^{7,8,10)}. 또한 $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 는 혈중 반감기가 짧고 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 가 혈중 비타민 D 대사물의 대부분을 차지하고 있어 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 가 체내 비타민 D 저장의 좋은 지표가 되며 $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 보다 비타민 D의 상태를 더 잘 나타내는 지표로 알려져 있어¹⁶⁾ $25(\text{OH})\text{D}_3$ 가 활동성 호르몬은 아니지만 비타민 D의 감소 여부를 나타내는 데에는 문제가 없을 것으로 생각된다.

저자들의 환자에서 혈청 비타민 D의 감소가 원인인지 결과인지 설명할 수가 없으며 이러한 관계를 좀 더 명확히 밝히기 위해서는 앞으로 보다 많은 폐외 결핵 환자에서의 비타민 D 대사물 측정의 연구가 필요하겠다. 또한 현재 가장 많이 사용하는 항 결핵제인 isoniazid와 rifampin은 모두 혈중 비타민 D치를 감소시킬 수 있으므로¹⁷⁾ 결핵 치료전 혈중 비타민 D치가 감소되어 있는 환자에서는 결핵 치료 시작후 혈중 비타민 D치가 더욱 감소할 수 있으므로 비타민 D 결핍으로 인한 골 질환을 야기시킬 뿐만 아니라 세포성 면역의 장애를 초래하여 결국 감염을 극복할 능력을 감소시킬 수 있으므로 치료전 결핵 환자에서의 혈청 비타민 D의 상태를 정확히 인지하는 것이 중요하겠다.

결 론

1987년 7월부터 9월까지 하절기 동안 치료하지 않은 한국인 결핵 환자에서 혈청 비타민 D 대사물의 농도를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 결핵환자군과 정상대조군의 혈청 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 농도는 평균 $14.6 \pm 7.5 \text{ ng/ml}$, $15.0 \pm 5.0 \text{ ng/ml}$ 로 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

2) 결핵환자군과 정상대조군의 혈청 $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 농도는 평균 $28.5 \pm 9.8 \text{ pg/ml}$, $30.2 \pm 10.3 \text{ pg/ml}$ 로 두 군

간에 유의한 차이가 없었다.

3) 결핵성 늑막염 환자군의 혈청 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 농도는 평균 $9.6 \pm 3.6 \text{ ng/ml}$ 로서 대조군의 $15.0 \pm 5.0 \text{ ng/ml}$ 에 비해 유의하게 감소되어 있었다($p < 0.05$).

결론적으로 일조량이 풍부한 한국의 하절기에 혈청 비타민 D치를 측정할 결과 폐결핵과 혈청 비타민 D 농도 사이에 의미있는 연관성을 발견할 수 없었으나 결핵성 늑막염과 비타민 D 결핍과의 관련성을 배제할 수 없으므로 앞으로 이에 대한 많은 연구가 필요하겠다.

REFERENCES

- 1) British Tuberculosis Association. Tuberculosis among immigrants to England and Wales: a national survey in 1965. A report from the Research Committee of the British Tuberculosis Association. *Tubercle* 47:45, 1966
- 2) British Thoracic and Tuberculosis Association. A tuberculosis survey in England and Wales 1971: the influence of immigration and country of birth upon notifications. A report from the Research Committee of the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Tubercle* 54:249, 1973
- 3) National survey of tuberculosis notifications in England and Wales 1978-9. Report from the Medical Research Council Tuberculosis and Chest Disease Unit. *Br Med J* 281:895, 1980
- 4) Grenville-mathers R, Clark JB: The development of tuberculosis in Afro-Asian immigrants. *Tubercle* 60: 25, 1979
- 5) Rook GAW, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O'Riordan J, Stanford JL: Vitamin D₃, gamma interferon, and control of proliferation of mycobacterium tuberculosis by human monocytes. *Immunology* 57:159, 1986
- 6) Davies PDO: A possible link between vitamin D deficiency and impaired host defence to mycobacterium tuberculosis. *Tubercle* 66:301, 1985
- 7) Davies PDO, Brown RC, Woodhead JS: Serum concentrations of vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. *Thorax* 40:187, 1985
- 8) Grange JM, Davies PDO, Brown RC, Woodhead JS, Kardjito T: A study of vitamin D levels in Indonesian patients with untreated pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 66:187, 1985
- 9) Ford JA, Colhoun EM, McIntosh WB: Rickets and

- osteomalacia in the Glasgow Pakistani community, 1961-71 Br Med J ii:677, 1972
- 10) Hunt DRA, O'Riordan JLH, Windo J: Vitamin D status in different subgroups of British Asians. Br Med J ii:1351, 1976
- 11) Leading Article: Vitamin D and the lymphomedullary system. Lancet i:1105, 1984
- 12) Ströder J, Kasal P: Evaluation of phagocytosis in rickets. Acta Paediatr Scand 59:288, 1970
- 13) Lorente F, Fontan G, Jara P: Defective neutrophil motility in hypovitaminosis D rickets. Acta Paediatr Scand 65:695, 1976
- 14) Leading Article: Immune reactions in tuberculosis. Lancet ii:204, 1984
- 15) Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC: *1.25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human leukocytes*. Science 221:1181, 1983
- 16) Avioli LA, Haddad JG: Editorial Retrospective. The vitamin D family revisited. N Engl J Med 311:47, 1984
- 17) Brodie MJ, Boobis AR, Carmel J, Hillyard CJ, Abeyasekera G, Stevenson JC, MacIntyre I, Park BK: Effect of rifampicin and isoniazid on vitamin D metabolism. Clin Pharmacol Ther 32:525, 1982
-