

# 小児特発性高カルシウム尿症

## —スクリーニング基準および診断基準について—

赤 司 俊 二、 太 原 博 史、 望 月 弘

埼玉県立小児医療センター 腎臓科

### 1. 序 言

特発性高カルシウム尿症 (Idiopathic hypercalcaemia: 以下IH)とは副甲状腺機能亢進症、尿細管性アシドーシス、副腎皮質機能亢進、悪性腫瘍、特発性高カルシウム血症、ビタミンD中毒等の明らかな高カルシウム(以下Ca)尿を呈する原因がなく、尿中Ca排泄の亢進している病態である。1953年にAlbrightが始めて報告して以来、成人の尿路結石症の原因として注目を集めている。

近年の欧米の報告を見ると、小児の無症候性血尿症の中に尿路結石を証明できない高Ca尿症に起因する血尿症がかなりの割合で存在することが報告されている。我々も同様の報告を行ってきた。<sup>1) 2)</sup>しかし、一方では高Ca尿症と血尿症との関連について否定的な報告も見られているが、その大きな原因は高Ca尿症のスクリーニングのための基準値あるいは確定診断基準が確定しないためと思われる。

今回我々は、無症候性血尿、出血性膀胱炎、肉眼的血尿発作など血尿を主訴に当科を受診し高Ca尿症が疑われる児について、その尿スクリーニング値および診断基準について検討を加えたので報告する。

### 2. 対象および方法

対象は顕微鏡的あるいは肉眼的血尿を主訴に当科を受診し、尿所見および血液所見より明らかな腎炎所見のない児である。

Pakらの基準<sup>3)</sup>を参考に1週間の平均早朝起床時尿中カルシウム/クレアチニン(Ca/Cr)比0.21以上を1Hの疑いとして入院精査した。

入院後Ca摂取量200~250mg1日のCa制限を4~7日間行ない、その後Ca負荷試験を行なった。Ca負荷試験はPakらの変法<sup>3)</sup>であり、CaCl<sub>2</sub> 0.08 g/kg (Caとして20mg/kg)を経口投与し、負荷前2時間尿および負荷後2時間目さらに4時間目に採尿し、尿中Ca/Cr比を測定した。1H患児とはほぼ同年令の対照児10例(腎機能障害がなく、腎生検上minor lesionもしくはFocal glomerulonephritisの腎炎児)のCa負荷試験後の尿中Ca/Cr比は0.10から0.30までで平均0.22、標準偏差0.05であった。Ca負荷試験後尿中Ca/Cr比が対照児の平均+1標準偏差値以上すなわち0.28以上に上昇し、尿中Ca/Cr比の低下とともに血尿の軽快ないし消失の認められたものを1Hと診断した。

1Hは一般に吸収性(A1H)、腎性(R1H)の2型に分類される。また、小児の高Ca尿症には1Hの他に食事性高Ca尿症(DH)が多いことが知られている。この病型分類はPak等の基準<sup>3)</sup>に準じ、7日間の平均早朝起床時尿中Ca/Cr比が0.21以上でCa制限により0.20以下となり、Ca負荷試験が正常のものをDHとし、Ca制限で0.20以下となり、Ca負荷により0.28以上となるものをA1H、Ca制限で0.2以下とならないものをR1Hとした。現在までの当センターにおいて以上の基準で確定されている症例は1H18例(全例A1H)、DH7例である。今回の検討では上記25例を対象とした。(表1)  
次に、血尿も尿路結石もみられない児の早朝起床時尿中Ca/Cr比として、夜尿を主訴に外来を受診した181例(6~12才)7日間の平均値を求めた。

### 3. 成績

夜尿症児を対象とした早朝起床時尿Ca/Cr比は平均0.15、標準偏差0.08であり(図1)これを正常児とすると、尿Ca/Crの正常値の上限は+1標準偏差で0.23、+2標準偏差で0.31となる。

IH、DHの症例をもとにIHのスクリーニングのための尿中Ca/Cr比の基準値について検討してみると、図2に示すように、0.21をIHのスクリーニング値とした場合、7例のDHが含まれてしまうが、当科にてIHと確定診断し得た18例はすべて含まれており、IHのスクリーニング値として0.21は決して低値であるとは考えられなかった。

IHのスクリーニング基準を早朝起床時尿Ca/Cr比0.21以上とした場合、それが1回尿でよいか何回かの平均をとった方がよいかを検討した。図3はIHと診断した4例の7日間の早朝起床時尿Ca/Cr比をすべてプロットしたものである。たとえば、case M Kのように7日間のすべての早朝尿のCa/Cr比が0.21以上であれば1回の早朝起床時尿のCa/Cr比で検討してもよいと思われるが、Case J Sのように7日間の平均早朝起床時尿のCa/Cr比が0.50と高値であっても1日は0.20以下のこともある。その他の14例でも同様の傾向が認められ、IHのスクリーニング基準としては何回かの早朝起床時尿の平均の尿中Ca/Cr比で検討した方がよいと思われた。

次に、IHのスクリーニング基準として、早朝起床時尿の代わりに来院時尿を用いることはできないかどうかを検討した。図5は無症候性血尿症82例の早朝起床時尿と来院時尿のCa/Cr比を比較したものである。早朝起床時尿のCa/Cr比は $0.13 \pm 0.11$ 、来院時尿のCa/Cr比は $0.07 \pm 0.07$ と尿中Ca/Cr比は早朝起床時尿に比べ来院時尿では低下していた。

また、個人個人でみてもほぼ全例早朝起床時尿に比べ来院時尿ではCa/Cr比は低下していた。このように来院時尿は早朝起床時尿に比べ

低値なので、早朝起床時尿の基準をそのまま来院時尿に用いることはできないと思われた。

### 4. 考察

小児におけるIHがひとつの疾患単位として確立されつつも、その頻度が報告者によって異なっているのはIHのスクリーニング基準値および診断基準に関してまだ確立したものがいないためと考えられる。

一般に小児IHの診断のための基準としては1日Ca排泄量と早朝ないし随時尿のCa/Cr比が広く用いられている。1日Ca排泄量の基準値はPak等<sup>3)</sup>の提唱した $4 \text{ mg/kg/日}$ が用いられるのが一般的であるが、外来児あるいは年少児では誤差の生じやすい蓄尿を行なう必要があり、また、基準値の $4 \text{ mg/kg/日}$ も必ずしも絶対的なものとは考えにくい。一方、早朝ないし随時尿のCa/Cr比は蓄尿による誤差を除外できるため、測定値として信頼できるので繁用されているが、その基準値は報告者によりバラツキがあり、0.18~0.25の幅がみられる。<sup>1) 3) 4) 5)</sup>1回尿でのCa/Cr比には食事や運動の影響で日差が生じるため、採尿時間を一定にしたものを用いる必要があり、一般的には早朝起床時尿あるいは第2尿が用いられている。

そこで我々は外来でのIHのスクリーニングには蓄尿の必要がなく、食事や運動の影響が最も少なく、就寝により尿中Ca排泄が高くなると思われる早朝起床時尿のCa/Cr比を用いるのが妥当であろうと考え、IHのスクリーニングに用いる早朝起床時尿Ca/Cr比の基準値について検討した。早朝起床時尿中Ca/Crの正常値を求める目的で夜尿症児181例について7日間の平均値をもとにその181例の尿中Ca/Cr比を測定したところ、平均値は0.15、標準偏差は0.08となったが、その分布は最小値0.02、最大値0.44に分布し、正規分布はしておらず、尿中Ca/Cr比の大きい方に末広がり分布が見られた。このことは尿中Ca排泄については正常と考えられる夜尿症児の中にも尿中Ca/Cr比の高いも

のが存在することを意味するものと思われ、血尿や結石の認められない高Ca尿症の存在が示唆された。一般的に求められている尿中Ca/Cr比の基準値はこのように正常児と思われるものの平均値および標準偏差をもとに決められているが、成人の高Ca尿症に起因する尿路結石症の頻度が数%あるとすると小児でも血尿および結石の見られない高Ca尿症もほぼ同程度存在することとなり、正常と思われる小児からの基準値の設定は絶対的なものとは考えにくい。

そこで、今回我々は外来での7日間の平均早朝起床時尿のCa/Cr比が0.21以上をIHの疑いとしてスクリーニングし、確定診断にはCa負荷試験後の尿中Ca/Cr比と尿中Ca/Cr比の低下に伴う血尿の軽快ないし消失の2つの基準を満たすものをIHと確定し、この確定診断した18例とDHと考えられる7例をもとにIHスクリーニングのための早朝起床時尿Ca/Cr比について検討を加えた。DHの早朝起床時尿Ca/Cr比は0.21から0.28に分布し、0.29以上では全例IHであったが、IHでも0.21から0.28のものが9例存在し、両側性尿管結石を起こし急性腎不全をきたしたIHも0.26であった。すなわち、今回スクリーニング値として用いた0.21はIHのスクリーニングとして決して低い値でないことが明らかであり、場合によってはもっと低い値を基準値として設定する必要があるかもしれないことが予測された。また、早朝起床時尿Ca/Cr比は変動が多いため1日みの結果ではあてにならず、何日かの平均でみる必要があるであり、早朝起床時尿以外を用いる時には改めてその基準値について検討することが必要と思われた。

次に確定診断のために行なうCa負荷試験は、Pakらが考案したものであり、IHの確定診断とIHのうちのAIHとRIHを鑑別するために用いられたものである。我々は7日間の平均早朝起床時尿Ca/Cr比0.21以上でスクリーニングした患児についてCa負荷試験を行ない、Ca負荷後尿中Ca/Cr比が対照児の平均+1標準

偏差以上に上昇する場合、IHと確定診断することとした。ここで、問題となるのはCa負荷試験の際に用いるCa製剤の種類である。Pakらの原法およびそれを小児用に改良したStapletonらの方法ではCalcium gluconogalactogluconateを用いている。一方我々はCaCl<sub>2</sub>を用いた。Caの吸収は胃および腸内のCaのイオン化の状態によって大きく左右されると言われており、それはCa製剤の種類によって大きく異なると考えられる。また、年齢、人種によっても当然Caの吸収は異なるであろうから、Ca負荷試験に使用するCa製剤および年齢を一致させたControlをとる必要があると考えられる。小児のIHの場合血尿が主たる症状であるが、なぜIHで結石の見られない時点で血尿がみられるのかその本当の原因は不明であり、結晶尿や微小結石による尿管粘膜の障害などが考えられているが、今後の検索が必要である。また、Caの尿中での結晶化、結石化には尿中のCa濃度あるいは排泄量ばかりでなく、Caと結合する物質（シュウ酸、リン酸等）あるいは結晶化の阻止因子、促進因子などが複雑にからみあって起きることが考えられており、小児の高Ca尿症の病態に尿中Ca量の絶対値ばかりでなく、その他の因子との相互作用についての検索が必要と思われる。

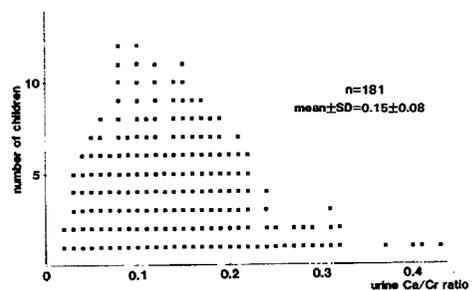


図1 Urine Ca/Cr ratio in control children

表 Absorptive Hypercalciuria

case	age	c.c.	fa.h.	hema.	urine u.Ca/cr.	Ca loading test			
						pre.	2h.	4h.	6h.
1.KY f	4.4	UTI	st.	✓	0.32	0.06	0.33	0.68	
2.RO m	8.4	UTI		✓	0.28	0.08	0.56	0.64	
3.MK f	6.2	CH	st.	✓	0.33	0.03	0.30	0.60	
4.JS m	2.3	M	st.	st.	0.50	0.17	0.25	0.53	
5.MI f	7.9	M		✓	0.27	0.13	0.38	0.48	
6.TK f	7.4	CH	st.	✓	0.29	0.20	0.25	0.47	
7.DE m	8.9	CH		✓	0.43	0.12	0.37	0.47	
8.IS f	6.5	CH		✓	0.29	0.18	0.34	0.43	
9.DS m	8.8	CH	st.	✓	0.22	0.16	0.32	0.42	
10.SO f	7.10	UTI		✓	0.33	0.09	0.23	0.41	
11.YY m	9.9	UTI	st.	✓	0.22	0.14	0.29	0.39	
12.RK m	7.11	M	st.	✓	0.21	0.05	0.24	0.38	
13.ANm	9.7	M	st.	st.	0.30	0.06	0.21	0.37	
14.RK m	6.1	UTI		✓	0.31	0.15	0.35	0.33	
15.MK m	9.10	CH		✓	0.26	0.17	0.27	0.32	
16.HI m	7.1	M	st.	✓	0.28	0.04	0.37	0.29	
17.JI m	7.8	M		✓	0.23	0.12	0.21	0.29	
18.YK f	9.7	ARF	st.	✓	0.26	0.11	0.23	0.28	

UTI : Urinary Tract Infection st. : Urinary Stone  
 CH : Chance Hematuria ✓ : hematuria is  
 M : Macrohematuria disappeared after  
 ARF : Acute Renal Failure calcium restriction

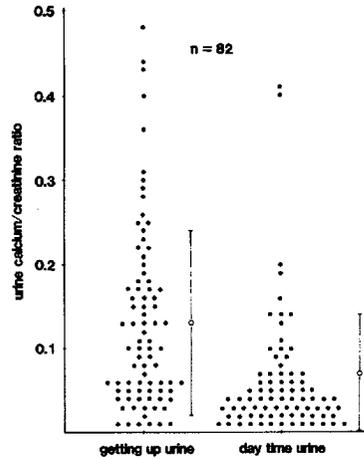


図 4 Values of Urine Ca/Cr. ratio

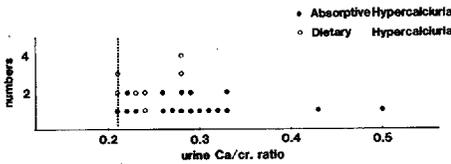


図 2 Values of Urine Ca/cr. ratio in Hypercalciuria

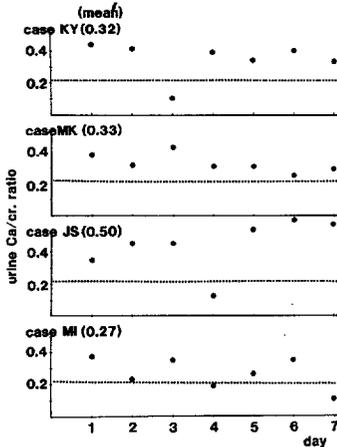


図 3 Changes of Urine Ca/cr. ratio in Absorptive Hypercalciuria

## 5. 文 献

- 1) 赤司俊二、望月弘、太原博史：良性血尿症と高カルシウム尿症、厚生省心身障害研究、小児慢性腎疾患の予防・管理・治療に関する研究、(昭和60年度業績報告書) p228-231, 1986.
- 2) 望月弘、羽鳥則夫、赤司俊二、臼井信男：小児における無症候性血尿症と高カルシウム尿症との関連、医学のあゆみ、133;387-388, 1985.
- 3) CYC. Pak, R. Kaplan and H. Bone: A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive, and renal hypercalciuria. N. Engl. J. Med. 292;497-501,1975.
- 4) F. B. Stapleton, S. Roy. III, H. N. Noe and. G. Jerkins.:Hypercalciuria in children with hematuria. N. Engl. J. Med. 143;25-31,1984.,
- 5) K. Kruse, U. Kracht and U. Kruse:Preference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. Eur. J. Pediatr. 143;25-31, 1984.



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



### 1. 序言

特発性高カルシウム尿症(Idiopathic hypercalcinuria:以下 IH)とは副甲状腺機能亢進症、尿細管性アシドーシス、副腎皮質機能亢進、悪性腫瘍、特発性高カルシウム血症、ビタミンD中毒等の明らかな高カルシウム(以下 Ca)尿を呈する原因がなく、尿中Ca排泄の亢進している病態である。1953年にAlbightが始めて報告して以来、成人の尿路結石症の原因として注目を集めている。

近年の欧米の報告を見ると、小児の無症候性血尿症の中に尿路結石を証明できない高Ca尿症に起因する血尿症がかなりの割合で存在することが報告されている。我々も同様の報告を行ってきた。しかし、一方では高Ca尿症と血尿症との関連について否定的な報告も見られているが、その大きな原因は高Ca尿症のスクリーニングのための基準値あるいは確定診断基準が確定しないためと思われる。

今回我々は、無症候性血尿、出血性膀胱炎、肉眼的血尿発作など血尿を主訴に当科を受診し高Ca尿症が疑われる児について、その尿スクリーニング値および診断基準について検討を加えたので報告する。