

難治性小児特発性ネフローゼ症候群における腎組織石灰沈着

弘前大学小児科 永田紀四郎 千葉喜代志 柿崎 良樹 高橋 義博
和賀 忍
国立療養所岩木病院小児科 黒沼忠由樹

<はじめに>

小児特発性ネフローゼ症候群（以下INS）の中で、副腎皮質ステロイド剤（以下ス剤）に抵抗性であり、難治性の症例は少なくなく、その病態、病因については、不明の点が多い。最近我々は、難治性INSの3例の腎組織像において、間質および尿細管への石灰沈着を認めた。その石灰沈着の原因および難治性INSとの関連を明らかにするため、12例のINS患児を対象とし、尿中Ca排泄について尿中Ca/cr比（以下UCa/cr）、カルシウムクリアランス（以下CCa）、定時Ca排泄率（以下FECa）を中心に検討したので報告する。

<対象および方法>

I) 対象

症例は、昭和54年4月以降弘前大学附属病院小児科に入院したINS12例で、男児10例女児2例、発症時年齢は1才9ヶ月から13才8ヶ月で平均6才3ヶ月である。全例に腎生検は施行され、腎組織への石灰沈着を認めるものをGroup I、そうでないものをGroup IIとした。なお、腎生検時年齢は、2才から13才8ヶ月であった。

Group Iは、1才9ヶ月から3才5ヶ月（平均2才5ヶ月）に発症した男児3例で、その腎組織像は、微小変化型（以下MC）1名、巣状糸球体硬化症（以下FSGS）2名であり、全例ス剤に対し抵抗性の難治性INSであった。Group IIは、男児7例、女児2例の9例で、初発4例と再発5例、発症年齢は2才11ヶ月から13才8ヶ月（平均7才6ヶ月）、腎組織像は、MC8例、FSGS1例で、すべてス剤反応性

の症例であった。なお、Group I、IIとも全例腎機能は正除であった（表1）。

II) 方法

腎組織への石灰沈着はvon Kossa染色により確認した。

尿中のCa排泄を検討するため、24時間尿Ca・クレアチニン比（UCa/cr mg/mg）、24時間尿中Ca排泄量（24hr UCa mg/kg/24hr）、Caクリアランス（CCa ml/min）、Ca定時排泄率（FFCa %）についてGroup IとIIで比較し、またNaクリアランス（CNa）、Pクリアランス（CP）、24時間尿NaおよびP定時排泄率（FENaおよびFEP）についても検討した。なお、ス剤の影響をみるため、Group IIの初発例でス剤未投与期間についてもGroup IIIとして別個に比較検討した。

検討した病期は、初発ないし再発時の、浮腫を認め、1日1g以上の蛋白尿が排泄され、血清アルブミン3.0g/dl未満の時期とした。

ただし、Ca摂取量については、free dietであり、またCa製剤、Vit D製剤は全例とも投与を受けていない。

<成績>

I) von Kossa染色

Group Iの症例の腎組織像において、von Kossa染色陽性の石灰沈着を認めた。沈着は、主に髄質の尿細管および間質にみられ（図1）、中には尿細管内に結晶構造を示すものもあった。しかし、糸球体や腎血管への石灰沈着は認めなかった。

II) 生化学的検査

1) 24時間尿Ca・クレアチニン比（表2）

free diet下でのUCa/crは、Group I が 0.114 ± 0.716 (M $\pm$ SD)、Group II は 0.104 ± 0.552 であり、ともに正常範囲内で、両者間に統計学的に有意差は認めなかった。Group III では 0.021 ± 0.011 で、Group I、II に比し統計学的に低値を示した ($P < 0.01$)。

2) 24時間尿中Ca排泄量 (表2)

free diet下での24hrUCaは、Group I で 0.929 ± 0.674 、Group II で 1.267 ± 0.852 と、Group II が高値を示したが統計学的に有意差はなく、両者ともに正常域であった。Group III は、 0.354 ± 0.255 と明らかに低値で、Group I、II と有意差を認めた ($p < 0.01$)。

3) Caクリアランス (表2)

CCaは、Group I が 0.554 ± 0.353 、Group II が 0.326 ± 0.231 、Group III が 0.158 ± 0.120 であり、Group I が他の2群に比し統計学的に有意の高値をみ、またGroup II も III に比し有意に高値であった。

4) Ca定時排泄率 (表2)

FECaは、Group I が 0.679 ± 0.805 と、Group II の 0.444 ± 0.225 に比して $P < 0.05$ で有意に高値を示した。Group III は、 0.208 ± 0.165 と両群に比し $P < 0.01$ で低値であった。

5) クリアランス、Na定期排泄率 (表3)

CNaは、Group I が 0.628 ± 0.383 、Group II が 0.497 ± 0.304 と両者間に有意差は認めず、Group III が 0.391 ± 0.357 と、Group I に対してのみ $P < 0.01$ と有意に低値であった。

FENaは、Group I が 0.947 ± 0.911 、Group II が 0.697 ± 0.420 、Group III が 0.447 ± 0.371 であり、Group I はII に対し $P < 0.05$ 、III に対し $P < 0.01$ で高値であった。

6) Pクリアランス、P定時排泄率 (表3)

CPiは、Group I が 15.3 ± 7.63 、Group II が 13.51 ± 6.43 、Group III が 11.68 ± 6.18 であり、Group I とIII の間でのみ $p < 0.005$ で有意差を認めた。

FEPは、Group I が 17.53 ± 8.22 、Group II が 18.19 ± 9.73 で両者間に差はなく、Group III

の 13.58 ± 4.60 とは、Group I、II とも $P < 0.01$ で有意の高値をみた。

<考 察>

一般にINSにおいて石灰沈着を認める報告は、1973年BurkeらがFamirial NSとして乳児例でのnephrocalcinosisを報告した例¹⁾などがあり、また最近ではFSGSに認められることもあるという。石灰沈着は、原因疾患の二次症状として発生し、Ca、Pの代謝障害によることが多く、血中、腎組織内、尿中のCa、P値のいずれかの上昇に、これらの溶解変化をおこす因子が加わり、Ca沈着の大きな誘因となると考えられる。中でも、高Ca尿症の存在は、一つの重要な要因でもあるとの報告は多い。しかし、一般にINSにおけるCa代謝異常は、血清アルブミン、Vit D結合蛋白の尿中喪失、あるいはキャタボリズム亢進などによるVit D代謝産物の低下、腸管からのCa吸収障害など種々の原因により、血清Caの低下、尿中Ca排泄^{4), 5)}の低下の見られるのが普通である。したがって、INSにおける石灰沈着の原因あるいは機序については、明らかでない点が多い。

今回の我々の検討では、CCaについては、石灰沈着例では正常に比しては低値であるが、他グループに比し有意に高値であり、腎糸球体よりのCa濾過の比較的增加を示すと考えられた。⁶⁾さらにFECaも他グループに比し高値で、これは濾過されたCaのうち何%が排泄されているかを示すものであるから、Caの尿細管での再吸収能力の障害を示唆していると考えられる。以上からは、尿中のCa排泄が、石灰沈着例では非沈着例に比較し、増加していると考えられた。しかし、UCa/crおよび24hrUCaの検討では、高Ca尿症を示さず (UCa/cr^{7), 8)} 0.35以上、24hrUCa 4 mg/kg/24hr以上)、正常域であり、非石灰沈着例と比較しても有意差はなかった。このことは、糸球体を濾過されるCa、つまり蛋白と結合していないイオン化CaとCa複合体が、尿中では正常に比し少ないことより、濾過率が高くなっても、尿中Ca排

泄の絶対値は高値を示さないと考えられる。以上、高Ca尿症を認めず、CCaおよびFECaより腎組織内石灰沈着を推察したが、Hautmannらは、腎組織内のCa濃度は尿中Ca濃度に比較して特に乳頭部で有意に高いと報告している。尿中Ca排泄が正常であっても組織では高Ca状態が形成される可能性がある。

一方、腎でのCa動態はNaと関連している。Na再吸収増大に伴いCa排泄が減少するとの報告、あるいはNaとCaの再吸収に解離がみられるという相反する報告などさまざまである。FENaは、正常範囲内ではあるが非石灰沈着例に比し石灰沈着例で高く、またFECaとFENaの比は1.0より小さく解離はみられるが、沈着例の方がその比が高い傾向にあった。このことは、検討症例の全例で利尿剤としてFurosemideを使用しており、その影響でNa、Caの再吸収抑制があったとも思われるが、しかしこのことより直ちに尿細管におけるCa貯留の原因となるかは推察の域を出ない。

Pに関しては、CP、FEPとも正常よりやや高い傾向はあるものの両者間に差を認めず、またPTHは測定した例では正常範囲であり、二次性副甲状腺機能亢進状態とも考えられず、尿中Pの再吸収は特に抑制されているとは言えなかった。

最後に、ス剤未投与期間での結果であるが、すべてのパラメーターにおいて有意に低値であった。尿中のCa排泄も正常以下で明らかに低Ca尿症を示し、ス剤投与により尿中Ca排泄は増大すると考えられた。またNa、Pに関しても、ス剤投与により再吸収が低下することを示した。ス剤の影響は、Vit D代謝が修飾されることによって間接的にCa代謝にも作用を及ぼすと思われるが、その詳細は明らかでない。

難治性INSにおいて腎への石灰沈着を認めたことは、大変興味深いことであった。石灰沈着の成因を、Ca代謝特に尿中Ca排泄の面から検討したが、Ca代謝を調節する因子は複雑

に相互に影響しあい作用しあっているため、単一因子による影響を証明することは困難であり、成因の解釈も困難なことが多い。石灰沈着が、難治性の原因であるかあるいは結果であるかは不明だが、しかし石灰沈着が腎障害の進行に一役を担っていることは明らかである。今後更にその成因、進行防止などについて検討が必要と考えられる。

<まとめ>

難治性INSの腎組織に石灰沈着を認めた。そのうちの2例はFSGSであった。尿中Ca排泄について、UCa/cr、24hrUCaは正常範囲であるが、CCa、FECaは、正常域であるものの非沈着例に比して有意に高値であった。

<文 献>

- 1) Burke, E.C., et al: J. Pediat., 82 : 202, 1973.
- 2) Manz, F., et al : Eur. J. Pediat., 128:67, 1978.
- 3) Uilmann, A., et al: Nephron., 40:83, 1985.
- 4) Goldstein, D.A., et al : J. clin. Endocr. Metab., 52:116, 1981.
- 5) Alon, U., et al: Nephron., 36:1, 1984.
- 6) 酒井 糾他 : 小児科., 20:825, 1979.
- 7) Ghazali, S., et al: Arch Dis Child., 49: 97, 1974.
- 8) Kuruse, K., et al: Eur J Pediatr., 143: 25, 1984.
- 9) Hautmann, R., et al: J Urology., 123: 315, 1980.
- 10) Goldstein, D.A., et al: Ann. Int. Med., 87:664, 1977.
- 11) Jones, J.H., et al: Quart. J. Med., 36:301, 1967.
- 12) Roger, A.L. Sutton: Kidney Int., 23:665, 1983.
- 13) Edwards, B.R., et al: J. Clin. Invest., 52: 2418, 1973.

	症 例	発症年齢	性	Steroid 反応性	組織所見		生検時年齢
					LM	石灰沈着	
I	H. N.	1Y 1M	♂	No	MC	+	2Y 6M
	T. S.	1Y 9M	♂	No	FSGS	+	2Y 0M
	T. K.	3Y 5M	♂	No	FSGS	+	8Y 8M
II	K. O.	2Y 1M	♂	Yes	MC	-	3Y 10M
	T. Y.	3Y 2M	♂	Yes	MC	-	3Y 7M
	Y. O.	3Y 10M	♂	Yes	MC	-	3Y 11M
	K. N.	5Y 4M	♂	Yes	MC	-	6Y 1M
	E. M.	6Y 2M	♀	Yes	MC	-	7Y 2M
	K. N.	7Y 3M	♂	Yes	FSGS	-	8Y 3M
	S. A.	12Y 10M	♀	Yes	MC	-	13Y 2M
	T. T.	13Y 1M	♂	Yes	MC	-	13Y 2M
	K. K.	13Y 8M	♂	Yes	MC	-	13Y 8M

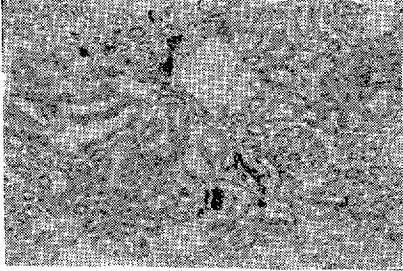


図 1

表 1

表 2

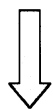
	U C a / C r (mg/mg)	24hr U C a (mg/kg/day)	C C a (mg/min)	F E C a (%)
I N = 3 (n=133)	0.114±0.716	0.929±0.674	0.554±0.353	0.679±0.805
II N = 9 (n=80)	0.104±0.552	1.267±0.858	0.326±0.233	0.444±0.225
III N = 4 (n=23)	0.021±0.021	0.354±0.252	0.158±0.120	0.208±0.165

* p<0.01 **p<0.05

表 3

	C N a (ml/min)	F E N a (%)	C P (ml/min)	F E P (%)
I N = 3 (n=133)	0.638±0.383	0.947±0.911	15.3±7.63	17.52±8.22
II N = 9 (n=80)	0.497±0.304	0.699±0.420	13.51±6.43	18.19±9.73
III N = 4 (n=23)	0.391±0.357	0.447±0.371	11.68±6.18	13.58±4.60

*p<0.01 **p<0.05



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



はじめに

小児特発性ネフローゼ症候群(以下 1NS)の中で、副腎皮質ステロイド剤(以下ス剤)に抵抗性であり、難治性の症例は少なくなく、その病態、病因については、不明の点が多い。最近我々は、難治性 1NS の 3 例の腎組織像において、間質および尿細管への石灰沈着を認めた。その石灰沈着の原因および難治性 1NS との関連を明らかにするため、12 例の INS 患児を対象とし、尿中 Ca 排泄について尿中 Ca/cr 比(以下 UCa/cr)、カルシウムクリアランス(以下 CCa)、定時 Ca 排泄率(以下 FECa)を中心に検討したので報告する。