良性血尿症と高カルシュウム尿症

赤司俊二．望月　弘．太原博史
埼玉県立小児医療センター

（1）**序言**．学校検尿異常者のうち、血尿単独陽性者の総数は蛋白尿単独陽性者あるいは血尿＋蛋白尿陽性者より多く、この血尿単独陽性者の中では急性糸球体腎炎、Ig A 腎症、紫斑病性腎炎と言った明らかに腎炎であるもの以外のいわゆる良性血尿症の頻度が高い。近年の欧米の報告を見るとこの良性血尿症と言われるものの中に尿路結石の証明できない高カルシュウム尿症のための血尿症がかなりの割合で存在することが指摘されている。今回われわれは学校検尿異常者のうち、良性血尿症における高カルシュウム尿症の頻度および、高カルシュウム尿症の診断基準、病型、病態について検討を加えたので報告する。

（2）**対象・方法**．学校検尿にて血尿を指摘され、当科を受診した児のうち検尿で沈渣赤血球数が毎視野5個以上見られた患児 110例、(男児53例、女児57例)(平均年令8.9±3.2才)で、その臨床診断は紫斑病性腎炎7例、急性糸球体腎炎6例、IgA 腎症13例、非IgA 慢性腎炎13例、良性血尿症71例、(うち肉眼的血尿が認められたもの14例)である。早朝起床時尿について尿中カルシュウム／クレアチニン比(Uca ／cr)を測定し、0.21以上のもの を高カルシュウム尿症の疑いとし、その内14例については入院精査し、カルシュウム摂取量200～250mg／日のカルシュウム制限を7日間行い、その後カルシュウム負荷試験を行った。カルシュウム負荷試験はPaK の方法[2]に準じ $CaCl_2$ 0.08g／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、4時間尿を採取し、Uca ／cr を測定した。またカルシュウム制限前、制限後、負荷後について血清Ca，P，Mg，Al－P，cr，c－PTH，$25(OH)_2D$，$1-25(OH)_2D$，オステオカルシンおよび尿中Na，Ca，P，Mg cr，cyclie AMP について測定した。カルシュウム負荷試験の対照児は腎機能障害がなく、薬剤投与を行っていない腎炎児で早朝起時尿のUca／cr が0.20以下のもの11例である。また血尿、尿路感染症、尿路結石症の認められない健康小児の早朝起尿時尿のUca／cr の分布を見る目的で7～15才の 機能的夜尿症児 181例について早朝起床時尿を7日間連日採取し、Uca／cr の平均値を求めた。

（3）**成績**．血尿が主体の各種腎疾患における早朝起床時尿のUca／cr が0.21以上のものの頻度は、紫斑病性腎炎では7例中1例、急性糸球体腎炎では6例中0、IgA 腎症では13例中1例、IgA 腎症以外の慢性腎炎では13例中2例といずれも15%以下であるが、肉眼的血尿を伴った良性血尿症では14例中9例(64.0%)、肉眼的血尿を伴わない血尿症では57例中17例(29.8%)といずれも高頻度に高カルシュウム尿症の疑いのものが存在し、特に肉眼的血尿を伴った症例にその傾向が著しかった。　対照児11例に対してカルシュウム制限およびカルシュウム負荷を行った所、カルシュウム制限後のUca／cr は0.07±0.03であり、カルシュウム負荷後4時間目のUca／cr は0.22±0.05となり、カルシュウム負荷後のUca／cr の上昇は対照児の平均の1SDすなわち0.28以上が異常値と考えら

れた。外来での早朝起床時尿のUca /cr が0.21以上の高カルシュウム尿症の疑いのもの14例についてのカルシュウム負荷後4時間目のUca /cr を見ると0.28以上の異常高値のものは11例であった。早朝起床時尿Uca /cr が0.21以上でかつカルシュウム負荷試験でUca /cr が0.28以上のもの　　11例を高カルシュウム尿症診断し、高カルシュウム尿症の病態について検討を加えた。高カルシュウム尿症11例と対照児11例について血液生化学的所見を比較して見ると、高カルシュウム尿症では血清Ca値の比較的高値、血清オステオカルシン値の比較的低値、血清C-PTH 値の比較的低値、皿清25(OH)2 D、l-25(OH)2 の有意な高値が認められた（表1）。　尿中リン排泄について尿中P/Cr で比較すると高カルシュウム尿症では、カルシュウム制限前で0.65±0.18と有意に高値を示した。尿中cyclci AMP の排泄についてcyclic-AMP/cr で見ると両者に全ったく有意差は認められなかった。血尿の見られない機能的夜尿症児181例の早朝起床時のU Ca/cr　の分布は0.01～0.46で、その平均は0.15±0.08であった(図1)。

(4)考察、良性血尿症の中に結石形成の見られていない高カルシュウム尿症の頻度が高いことは1981年、Roy[3]等の報告以来 欧米で多く見られ日本でも注目されつつある[4]。Staple-ton等は蛋白尿あるいは尿路感染症の見られない肉眼的、顕微鏡的血尿症の小児83例について検討し、随時尿でU Ca/cr が0.21以上、1日カルシュウム排泄量が4mg/kg以上、ルシュウム負荷試験でUca /ca が0.28以上の高カルシュウム尿症が23例存在し、23例中20例では抗カルシュウム尿療法により血尿の軽快、消失が認められ、無症候性血尿症の中に結石形成の見られない高カルシュウム尿症が高頻度に存在していることを指摘した。今回われわれが検討した早朝起床時尿のUca /cr が0.21以上の高カルシュウム尿症の疑いのものの頻度はStaple ton 等の報告よりやや高率であるがほぼ同程度である。　カルシュウム負荷試験で確定できたものは14例中11例であり3例は早朝起床時尿のUca /cr がが0.21以上にもかかわらずカルシュウム負荷試験でUca /cr が0.28以上にならず、高カルシュウム尿症と確定できなかった。7－15才の機能的夜尿症 181例の早朝起床時尿のUca /cr の分布を見ると平均0.15±0.08であり、平均値＋1SD以上を異常値とするとUca /cr が0.24以上が早朝起床時尿の異常高値となる。早朝起床時尿(随時尿も含め)でのU a /cr の高カルシュウム尿症の基準値としては欧米では 0.2～0.23とするもの[1)2)3)5)6)]が多く、今回われわれは0.21を一応の基準値としてそれ以上のものを高カルシュウム尿症の疑いと考えたが、機能的夜尿症児のUca /cr の分布およびカルシュウム負荷試験の結果とを考えて見ると早朝起床時尿のUca /cr が0.24以上を高カルシュウム尿症の基準とすることが妥当のように思われた。成人の結石症例でカルシュウム結石の頻度は、成人の3～14%に認められとされ[7)]その多くは高カルシュウム尿症が基礎にあると言われ、また高カルシュウム尿症が遺伝的素因を有するとするならば小児期においても同程度の高カルシュウム尿症の頻度が見られる可能性が高い。早朝起床時尿のUca /cr が0.24以上を高カルシュウム尿症の疑いとすると、機能的夜尿症児の中に早朝起床時尿のUca /cr が0.24以上のものが23例(13%)存在することとなり、成人のカルシュウム結石症の頻度とほぼ符合する結果となる。しかしカルシュウム負荷試験にてUca /cr が0.28以上を示した高カルシュウム尿症の症例の中には早朝起床時尿のUca /cr が0.21～0.24の間のものもあり、高カルシュウム尿症の診断のための早朝起床時尿のUca /cr の適正な基準値についてはさらに症例を増して検討する必要がある。

従来高カルシュウム尿症の病型には食事性、吸収性、腎性、骨性の4型があると言われている[8)]。この4病型の鑑別にはカルシュウム制

限後のUca /cr 、カルシュウム負荷後のUca/cr が用いられており、食事性高カルシュウム尿症では過剰なカルシュウムの摂取が主たる原因と考えられており、カルシュウム制限によりUca /cr は正常化し、カルシュウム負荷でもUca /cr の異常高値は見られない。吸収性高カルシュウム尿症ではカルシュウム摂取量が正常にもかかわらずUca /cr が高く、カルシュウム制限によりUca /cr は正常化するが、カルシュウム負荷によりUca /cr が異常高値となる。腎性高カルシュウム尿症ではカルシュウム制限によってもUca /cr の高値が是正されず、カルシュウム負荷で、よりUca /cr の上昇が認められる。骨性高カルシュウム尿症は骨代謝異常のため骨からのカルシュウムの漏出がUca /cr を上昇させるもので、小児期では長期臥床、ステロイド剤投与時、悪性腫瘍の骨転移などで見られる。Kruse 等[6]によると小児の高カルシュウム尿症36例中、吸収性高カルシュウム尿症は12例、腎性高カルシュウム尿症は8例、食事性高カルシュウム尿症は16例であったと報告している。食事性高カルシュウム尿症を除外した報告では、吸収性高カルシュウム尿症と腎性高カルシュウム尿症とはほぼ同数存在すると言われている。今回われわれが検討した11例の高カルシュウム尿症について病型を検討してみると、全例カルシュウム制限によりUca /cr は0.20以下となりカルシュウム負荷後に0.28以上を示しており、吸収性高カルシュウム尿症を診断され、カルシュウム制限後もUca /cr が0.21以上の腎性高カルシュウム尿症と1例も見られなかった。欧米の報告との病型の頻度の違いは、人類差によるものか、あるいは吸収性、腎性の病型分類そのものが病因的に明確に区別されていないためか今後の問題である。

吸収性高カルシュウム尿症の病因については[9]、血清1－25(OH)$_2$ Dが高値であることはほぼ一致した見解であるが、この活性型ビタミンDの高値の原因としては、腎臓からのリンの喪失、副甲状腺機能亢進、尿中へのMg排泄亢進、血中プロラクチンの高値などが指摘されているが、まだ議論の多い所である。われわれの吸収性高カルシュウム尿症の症例では血清25(OH)$_2$ D、1－25(OH)$_2$ Dの高値と尿中リン排泄の亢進が有意な変化であり、血清 c-PTH 値はやや低い傾向を示し、尿中cyclie AMP排泄は対照児とまったく変化が見られていない。現在の所、われわれは吸収性高カルシュウム尿症の病態としては、なんらかの機序で腎臓でのリンの喪失がまず生じ、体液中のリンの欠乏状態がビタミンDの活性化を促進し、腸管からのカルシュウムの吸収が亢進され、副甲状腺ホルモンの分泌は抑制されているにもかかわらず尿中へのカカルシュウムの排泄亢進がもたらされるものと考えている(図5)

高カルシュウム尿症で結石が形成されない時点で血尿が出現する機序については必ずしも明確ではないが、結石形成の前段階である結石成分の結晶化が尿路系に障害をもたらすと推測されている。高カルシュウム尿症があっても必ずしも全例結石形成をするものではなく、高カルシュウム尿症でカルシュウム結晶、カルシュウム結石を形成するためには、カルシュウム以外の結石構成成分であるしゅう酸、リンの濃度、あるいは結石形成抑制物質(マグネシュウム、クエン酸、Pyrophosphate, Glycosaminoglycan)の存在の程度が関係すると考えられ、今後尿中カルシュウム排泄量のみでなく、カルシュウム以外の結石構成成分、結石形成抑制物質の分析を検討することにより、高カルシュウム尿症と血尿症との関連がさらに明確になるものと思われる。

(5) 結論. 良性血尿症と言われているものの中に高頻度に結石形成の見られない高カルシュウム尿症が存在する。高カルシュウム尿症の診断に用いるUca /cr の基準値は0.24以上がより適正な値と考えられるが今後の検討が必要である。高カルシュウム尿症の病型分類では吸収性高カルシュウム尿症が大部分

であり、吸収性高カルシウム尿症の病因として腎よりのリンの喪失と、それに伴う血清1～25(OH)$_2$ Dの活性亢進が考えられる。

patients	Ca mg/dL	P mg/dL	Mg mg/dL	ALP IU/L	Cr mg/dL	OC ng/mL
Hypercalciuria n=11 age 8.7±2.0	10.4 ± 0.7	4.3 ± 0.5	2.3 ± 0.2	599 ± 181	0.6 ± 0.1	9.9 ± 3.1
Controls n=11 age 12.6±2.3	9.9 ± 0.3	4.3 ± 0.5	2.3 ± 0.1	548 ± 214	0.8 ± 0.1	11.3 ± 5.2

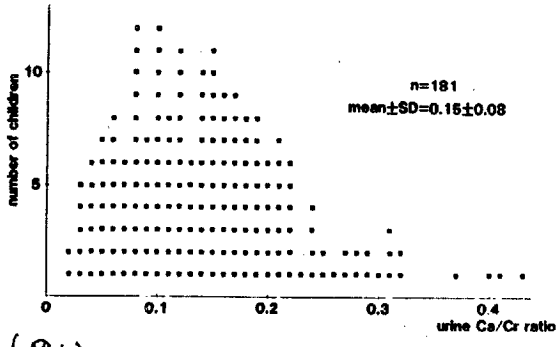
(表1) Serum Ca,P,Mg,ALP,Cr,Osteocalcin in the patients with Hypercalciuria and Controls

* p<0.05　　** p<0.01

	cPTH ng/mL			25(OH)D_3 ng/mL			1,25(OH)$_2D_3$ pg/mL		
	1	2	3	1 *	2	3	1 *	2	3
Hypercalciuria n=11 age 8.7±2.0	0.27 ± 0.13	0.24 ± 0.09	0.20 ± 0.05	34.7 ± 5.1	31.3 ± 6.4	29.4 ± 5.9	76.8 ± 37.3	49.8 ± 18.3	40.4 ± 15.9
Controls n=11 age 12.6±2.3	0.33 ± 0.08	0.30 ± 0.10	0.27 ± 0.11	22.1 ± 7.7	30.8 ± 15.2	33.3 ± 18.4	31.8 ± 6.9	33.5 ± 11.5	40.1 ± 13.1

1 during free diet
2 after Ca restriction
3 after Ca loading

(表1) Serum cPTH, 25(OH)D_3, 1,25(OH)$_2D_3$ in the patients with Hypercalciuria and Controls



(図1) Urine Ca/Cr ratio in control children

1). 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.,

2). CYC. Pak, R. Kaplan and H. Bone: A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive, and renal hypercaleiuria. N. Engl J Med. 292; 497－501, 1975.

3). S. Roy Ⅲ. F. B. Stapleton, H. N. Noe and. G. Jerkins: Hematuria preceding renal calculus formation in children with hypercalciuria. J. Pediatr. 99: 712－715, 1981.

4). 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ュウム尿症との関連, 医学のあゆみ, 133: 387－388, 1985.

5). F. B. Stapleton, H. N. Noe, G. Jerkius and S. Roy. Ⅲ: Urinary excretion of caleium following an oral calcium loading test in healthy children. Pediatr. 69: 594－597, 1982.

6). K. Kruse, U. Kracht and U. Kruse: Peference values for urinary caleium. excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. Eur. J. Pediatr. 143: 25-31, 1984.

7). W. G. Rodertson and D. B. Morgan. The distridution. of urinary calcium excretion. in normal persons and stone formers. Clin. Clinn Acta 37: 503－506, 1972.

8). F. L. Coe. Hypercalciurie states. Grune & Stratton, Inc. 1984.

9). N. D. Adoms and G. R. Mundy Clincal disorders of vitamiu D metabolism and action, in Divalent ion homeostasis, edited by. B. M. Brenner and. J. H. Stein. Chunchill Livingstone 1983.

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

(5)結論.良性血尿症と言われているものの中に高頻度に結石形成の見られない高カルシュウム尿症が存在する。高カルシュウム尿症の診断に用いるUca/crの基準値は0.24.以上がより適正な値と考えられるが今後の検討が必要である。高カルシュウム尿症の病型分類では吸収性高カルシュウム尿症が大部分であり、吸収性高カルシエウム尿症の病因として腎よりのリンの喪失と、それに伴う血清1〜25(OH)2Dの活性亢進が考えられる。