

# 小児特発性高カルシウム尿症の病態とスクリーニング基準について

## 小児慢性腎疾患の予防、管理に関する研究 小児慢性腎疾患の早期発見に関する研究

赤司俊二、望月弘、片山章、村松康男

特発性高カルシウム尿症のスクリーニング基準としては正常児、特発性高カルシウム尿症児および24時間カルシウム排泄量の検討より、起床時尿7日間平均で0.21以上とするのが適当である。また特発性高カルシウム尿症での結石形成、血尿出現にはカルシウム結晶化の阻害、促進物質も関与し、促進物質として尿へのオステオカルシンの排泄が影響している可能性が示唆された。

### 特発性高カルシウム尿症、Osteocalcin

#### (序言)

我々は昭和60年度および昭和61年度の本研究班で小児の特発性高カルシウム尿症の病態およびスクリーニング基準、診断基準について報告した。1)、2) すなわち小児の特発性高カルシウム尿症の病態の特徴として以下の点が考えられた。(1)良性血尿症、特発性腎出血、出血性膀胱炎と考えられているものの中に、結石形成の見られない特発性高カルシウム尿症が比較的高頻度に存在する。(2)血尿の見られない健常児の中にも特発性高カルシウム尿症のスクリーニング基準(起床時尿Ca/Cr.0.21以上)を満たす者が約10%存在する。(3)低年齢の者に特発性高カルシウム尿症の基準を満たす者が多い。(4)特発性高カルシウム尿症は、1)食事性(Dietary) 2)吸収性(Absorptive) 3)腎性(Renal) 4)骨性(Osseous)の4型に分けられるが、吸収性高カルシウム尿症の頻度が高い。(5)吸収性高カルシウム尿症では腎臓でのP喪失による血清 $1-25(OH)_2D_3$ の高値の者が多い。

また特発性高カルシウム尿症のスクリーニングの基準としては起床時尿7日間のCa/Cr.の平均が0.21とするのが適当であり、特発性

高カルシウム尿症の確定診断には、1)カルシウム制限(200~250mg/日、4~7日)後にカルシウム負荷試験(カルシウムとして20mg/kg経口負荷)を行ない2時間尿、4時間尿のいずれかのCa/Cr.が0.28以上となるもの。2)抗カルシウム治療により血尿の消失が見られるもの。の2条件が適当であると考えられた。しかし特発性高カルシウム尿症のスクリーニングに用いる尿カルシウムの基準値は報告者によりまちまちであり、我々が正常児の起床時尿および臨床的に特発性高カルシウム尿症と診断した症例の起床時尿Ca/Cr.の検討より推定した基準値が特発性高カルシウム尿症のスクリーニング基準として適当であるとするには問題点も残されている。そこで今回慢性腎疾患で入院中の患児を対象として24時間蓄尿によるカルシウムの体重あたりの1日排泄量とCa/Cr.との相関について検討し、特発性高カルシウム尿症のスクリーニングに用いる尿Ca/Cr.の基準値の再検討を行った。また吸収性高カルシウム尿症における尿カルシウム結晶化阻害物質、促進物質についても検討した。

#### (対象、方法)

特発性高カルシウム尿症のスクリーニング

埼玉県立小児医療センター 腎臓科

Shunji Akashi, Hiroshi Motizuki, Akira Katayama, Yasuo Muramatsu

Division of Nephrology, Saitama Children Medical Center

に用いる尿Ca/Crの基準値の検討には腎疾患で入院中の患児29例(6-15才)を対象として、24時間蓄尿によるカルシウムの体重あたりの1日排泄量(mg/kg/日)と24時間蓄尿のCa/Crおよび起床時尿、第2尿(朝食前)、第3尿(朝食後)、第4尿(昼食前)Ca/Crとの関連について検討した。対象児は生活制限はせず午前中は登校した状態で尿の採取を行なった。また吸収性高カルシウム尿症における尿カルシウム結晶化阻害物質、促進物質についての検討は吸収性高カルシウム尿症で結石の認められたもの5例、吸収性高カルシウム尿症で血尿のみのもの17例、吸収性高カルシウム尿症で結石も血尿もみられないもの13例と同年例の正常児105例の4群を対象とした。尿カルシウム結晶化阻害物質としてはマグネシウム、クエン酸、促進物質としてはオステオカルシンを起床時尿について検討した。

#### (結果)

24時間蓄尿によるカルシウムの体重あたりの1日排泄量と24時間蓄尿のCa/Crは(図1)に示すように有意な相関が認められた。24時間蓄尿によるカルシウムの体重あたりの1日排泄量と起床時尿、第2尿(朝食前)、第2尿(朝食後)、第4尿(昼食前)のCa/Crとの相関は図2~5に示すようにいずれも有意な相関が認められているが起床時尿Ca/Crとの間にもっとも有意な相関が認められた。

尿カルシウム結晶化に関与すると考えられている阻害物質、促進物質との相互作用についてみると、尿カルシウム結晶化阻害物質であるマグネシウム、クエン酸の尿中排泄は吸収性高カルシウム尿症と正常群との間に有意さは認められなかった(図6、7)。カルシウム結合蛋白として知られているオステオカルシンの尿中排泄を見ると、吸収性高カルシウム尿症のうち結石群、血尿群に有意な排泄の亢進が認められた(図8)。

#### (考察)

小児における特発性高カルシウム尿症が1つの疾患単位として確立されつつも、その頻度あるいは病態が報告者によって様々であるのは特発性高カルシウム尿症のスクリーニング基準および診断基準が確立されていないためと考えられる。我々は昨年の本研究班で特発性高カルシウム尿症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少ない起床時尿Ca/Crを用いるのが適当であることを、正常児および確定診断しえた特発性高カルシウム尿症の起床時尿Ca/Crの検討より報告し、その基準値として0.21以上を設定した<sup>2)</sup>。尿中へのカルシウム排泄量の基準値は24時間蓄尿を用いたものではPakらの提唱した4mg/kg/日が一般的であり<sup>3)</sup>、随時尿ではCa/Crで0.18~0.25が正常の上限とされている<sup>4),5)</sup>。随時尿の場合には尿を採取する時間も問題となり、早朝尿、あるいは早朝第2尿を用いるのが一般的である。24時間蓄尿は外来通院児に行なうのは煩雑であり、現在行なわれている集団検尿は一般的に起床時尿を用いてことを考えると、起床時尿を用いて尿中へのカルシウム排泄量が推定できれば検査の煩雑性が少なくなる。今回我々が検討した結果を見ると、24時間蓄尿によるカルシウムの体重あたりの1日排泄量と24時間蓄尿のCa/Crは密接な相関が認められ、24時間蓄尿によるカルシウムの体重あたりの1日排泄量と起床時尿、第2尿(朝食前)、第3尿(朝食後)、第4尿(昼食前)のCa/Crとの間にいずれも有意な相関が認められ、特に起床時尿Ca/Crとの間にもっとも強い相関が認められた。このことは尿へのカルシウム排泄を見る場合必ずしも24時間蓄尿を行なう必要はなく、起床時尿Ca/Crを見ることにより1日の尿へのカルシウム排泄を判定できると考えられ、特発性高カルシウム尿症のスクリーニングに起床時尿のUCa/Crを用いることは問題ないと思われた。24時間蓄尿によるカルシウムの体重あたりの1日排泄量と起床時尿の回帰直線(Y=

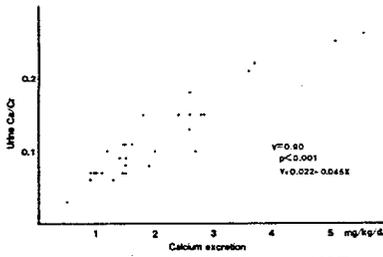
$0.017 + 0.042X$ ; Y: 起床時尿Ca/Cr, X: 1日Ca排泄量)より、 $4 \text{ mg/kg/日}$ の1日Ca排泄量に対応する起床時尿Ca/Crを求めると0.19となり、起床時尿のUCa/Crのスクリーニング基準として我々が用いてきた0.21はやや高値であるが決して低値過ぎることはないと思われた。

健常児の中にかなる頻度で特発性高カルシウム尿症の基準を満たす尿へのカルシウム排泄が見られるにもかかわらず結石形成、あるいは血尿の認められないものが存在することが従来より指摘されており、このことが特発性高カルシウム尿症の基準値の設定に混乱を招いている原因の一つともなっている。成人のカルシウム結石症の結石形成要因として、尿でのカルシウム結晶化には尿中カルシウム排泄量ばかりでなくカルシウム結晶化に関与すると考えられている阻害物質、促進物質との相互作用の関与が示唆されている。小児の特発性高カルシウム尿症の結石形成、ないし血尿出現にも同様なメカニズムの関与が推測され、本年度はそれらの阻害物質、促進物質のうち、マグネシウム、クエン酸、オステオカルシンを吸収性高カルシウム尿症(結石群、血尿群、非血尿群)および正常児について検討した。成人の尿路カルシウム結石症で臨床的にカルシウム結晶化と関連する病態として低クエン酸尿症が知られているが<sup>6)</sup>、今回検討した吸収性高カルシウム尿症では正常児と尿中排泄量に全く差は見られず、吸収性高カルシウム尿症の結石群、血尿群、非血尿群においても同程度の尿中クエン酸排泄であった。カルシウム結晶化阻害物質として考えられているマグネシウムについても正常児と吸収性高カルシウム尿症児のあいだに差は認められなかった。しかしカルシウム結合蛋白として知られているオステオカルシンの尿中排泄を見ると、吸収性高カルシウム尿症のうち結石群、血尿群に有意な排泄の亢進が認められ、結石群により排泄亢進の傾向があり、高カルシウム尿症がみられて

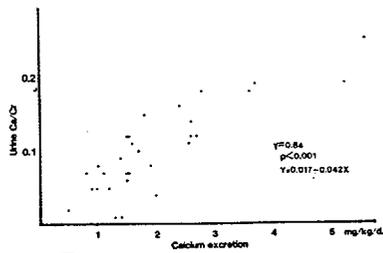
も結石形成、血尿出現の見られないものでは正常児とほぼ同程度の尿中排泄であった。即ち吸収性高カルシウム尿症での尿カルシウム結晶化にはカルシウム排泄の程度ばかりでなく、結晶化の核となるオステオカルシンの尿中排泄の程度が関与している可能性が示唆され、尿へのオステオカルシンの排泄の増加の見られない特発性高カルシウム尿症では尿カルシウム結晶化の程度が軽く血尿ないし結石形成が見られにくいことが考えられた。

#### (文献)

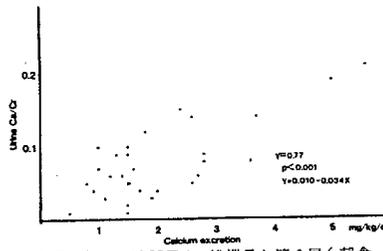
- 1) 赤司俊二、望月弘、太原博史：良性血尿症と高カルシウム尿症。厚生省心身障害研究「小児慢性腎疾患の予防、管理、治療に関する研究」昭和60年度研究業績報告書。pp. 228-231, 1986
- 2) 赤司俊二、望月弘、太原博史：小児特発性高カルシウム尿症。厚生省心身障害研究「小児慢性腎疾患の予防、管理、治療に関する研究」昭和61年度研究業績報告書。pp. 249-252, 1987
- 3) CYC. Pak, R. Kaplan and H. Bone: A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal 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: Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur. J. Pediatr.* 146; 27-33, 1986.
- 6) D. Rudman, M. H. Kutner and S. C. Redd: Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis. *J. Clin. Endocrinol. Meta.* 55; 1052-1060, 1982.



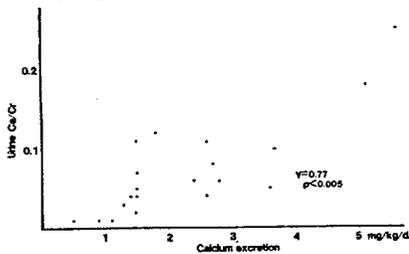
(図1) 24時間尿Ca排泄量と24時間尿Ca/Cr



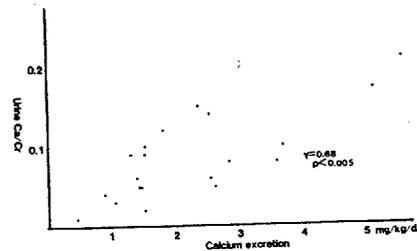
(図2) 24時間尿Ca排泄量と起床時尿Ca/Cr



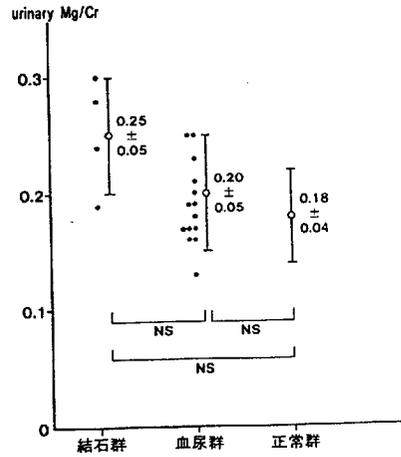
(図3) 24時間尿Ca排泄量と第2尿(朝食前)Ca/Cr



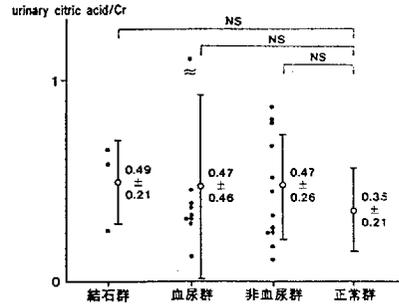
(図4) 24時間尿Ca排泄量と第2尿(朝食後)Ca/Cr



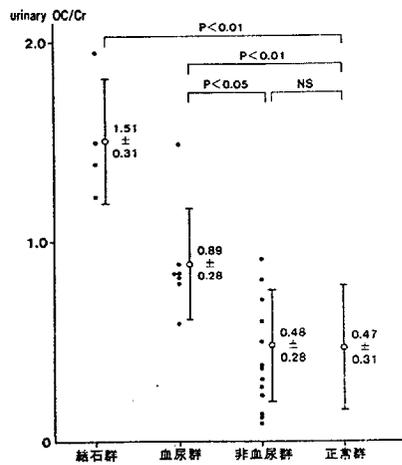
(図5) 24時間尿Ca排泄量と第4尿(昼食前)Ca/Cr



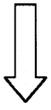
(図6) 特発性高カルシウム尿症の尿Mg排泄



(図7) 特発性高カルシウム尿症の尿クエン酸排泄



(図8) 特発性高カルシウム尿症の尿オステオカルシン排泄



## 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



特発性高カルシウム尿症のスクリーニング基準としては正常児、特発性高カルシウム尿症児および24時間カルシウム排泄量の検討よサ、起床時尿7日間平均で0.21以上とするのが適当である。また特発性高カルシウム尿症での結石形成、血尿出現にはカルシウム結晶化の阻害、促進物質も関与し、促進物質として尿へのオステオカルシンの排泄が影響している可能性が示唆された。