

特発性高カルシウム尿症の2例

県立奈良病院小児科

島 正 幸, 森 本 広 之

箕 輪 秀 樹, 山 下 隆 司, 上 辻 秀 和

TWO CASES OF IDIOPATHIC HYPERCALCIURIA

MASAYUKI SHIMA, HIROYUKI MORIMOTO,
HIDEKI MINOWA, RYUJI YAMASHITA and HIDEKAZU KAMITSUJI

Department of Pediatrics, Nara Prefectural Nara Hospital

Received March 30, 1993

Summary: Idiopathic hypercalciuria (IH) is defined as an abnormally high urine calcium excretion rate without original diseases that cause hypercalciuria such as hyperparathyroidism, renal tubular acidosis, vitamin D intoxication, or Cushing syndrome. IH is well-known as one of the causes of urolithiasis in adults. IH has been made much account of as the cause of hematuria in childhood, since Stapleton and his colleague reported hypercalciuria in children with hematuria in 1984.

Two girls who had asymptomatic hematuria were diagnosed as IH by the measurement of 24-hour urinary calcium excretion after the screening of measuring the calcium/creatinine concentration ratio in early morning urine. Both cases were judged as absorptive idiopathic hypercalciuria by means of calcium-loading test. They were treated by only mild restriction of salt or calcium and have had no gross hematuria episode after treatment.

Index Terms

idiopathic hypercalciuria, hematuria

はじめに

特発性高カルシウム尿症 (Idiopathic Hypercalciuria, 以下 IH と略す) とは明らかな高カルシウム尿症を呈する原因がなく, 尿中カルシウムの排泄の亢進している病態である。以前より成人の尿路結石の主たる原因の一つとして IH が知られているが, 1984年 Stapleton ら¹⁾によって小児の血尿症のなかに IH に起因するものが少なからず存在することが報告され, その後無症候性血尿, 微小血尿の原因として IH が重視されるようになってきた。今回我々は肉眼的血尿を主訴とした2例の IH を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

[症例1]

患者: ○原○子 10 Y ♀

主 訴: 肉眼的血尿

家族歴: 父; 頻回の腎盂腎炎から腎不全となる。

尿路結石 (一)

既往歴: 特記事項なし。

尿路感染症や腹痛をしばしば起こすという既往もない。

現病歴: H. 4. 6. 10 肉眼的血尿あり。翌日近医を受診し, H. 4. 6. 12 当科紹介となった。尚, 経過中腹痛や排尿時痛, 残尿感や頻尿等の症状は認めなかった。

初診時現症: 身長 137 cm, 体重 27 kg, 血圧 100/50 mmHg, 咽頭: 発赤なし, 呼吸音: 清, 心音: 純, 腹部: 平坦, 腹膜刺激症状なし, 圧痛なし, 腫瘤なし, 肝, 胆, 脾いづれも触知せず, 浮腫: なし。

初診時検査所見: 血液一般, 凝固学的検査にて異常は

認めず、生化学的検査では尿素窒素、クレアチニン等は正常、電解質はP, 4.9 mg/dlと正常上限であるほか、Caも含めて正常であった。免疫血清学的検査では免疫グロブリン、補体、自己抗体、ASO、ASKに異常はなく、腎炎を示唆する所見は認めなかった。カルシトニン、PTHも正常であった。腎機能検査ではクレアチニンクリアランス、フィッシュバーグ濃縮テスト、PSPテスト等に異常はなく、DIPも異常はなかったが、腹部エコーにてNutcracker現象を認めた。初診時の尿所見は尿タンパク陰性、沈渣にて赤血球5~10個/1視野を認めたが白血球や円柱は認めなかった。早期尿のカルシウム/クレアチニン比(以下Ca/Crと略す)は0.265とやや上昇、尿中カルシウムは4.71 mg/kg/dayと上昇していた。

経過: H. 4. 6. 12以降血尿は速やかに改善していた。早期尿のCa/Crの高値および尿中カルシウムの排泄増加よりIHを疑い、H 4. 8. 5にカルシウムの制限後にカルシウム負荷テストを行なった。本患者ではカルシウム制限にて尿中Ca/Crは0.2以下に低下し、カルシウム負荷にてCa/Crは負荷前0.16から2時間後0.28、4時間後0.31と上昇を示し、腸管吸収型高カルシウム尿症の診断に至った。

その後、血尿発作もなく、また腹痛等の症状も認めないため塩分制限以外には特に投薬等行わず順調な経過である。

[症例2]

患者: 加○絵○子 7 Y ♀

主訴: 血尿

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 特記事項なし。

腹痛や排尿時痛、頻尿等のエピソードもない。現病歴: S. 62. 6. 27肉眼的血尿あり。その後も血尿が続くため、S. 63. 3月N医大を受診し、高カルシウム尿症の診断を受けた。その後カルシウム制限を行なうも、血尿が持続していた。S. 63. 12月転居にて当科紹介となった。

初診時現症: 身長121 cm, 体重26.5 kg, 血圧110/48 mmHg, 咽頭: 発赤なし, 呼吸音: 清, 心音: 純, 腹部: 平担, 腹膜刺激症状なし, 圧痛なし, 腫瘍なし, 肝, 胆, 脾いずれも触知せず, 浮腫: なし。

初診時検査所見: 白血球6700/mm³, 貧血もなく、凝固検査にても特に異常は認めなかった。生化学的検査では尿素窒素、クレアチニンとも異常を認めず、電解質では無機リンが5.2 mg/dlとやや高値以外にはカルシウム10.0 mg/dlと異常を認めなかった。免疫グロブリン、自己抗体、補体等も異常を認めず、またPTH、カルシトニン等のホルモンにも異常を認めなかった。腎機能検査ではクレアチニンクリアランス、PSPテスト、フィッシュバーグ濃縮テストはいずれも正常で、DIP、腹部エコーにても特に異常を認めなかった。初診時の尿所見で

Table 1. Laboratory findings in case 1

[peripheral blood]		[Biological Findings]		[Serological Findings]	
WBC	5400/mm ³	T-Prot	7.0 g/dl	CRP	0.1 mg/dl
stab	1%	Alb	4.7 g/dl	IgG	1250 mg/dl
seg	29%	BUN	13 mg/dl	IgA	143 mg/dl
eosino	1%	Cr	0.4 mg/dl	IgM	189 mg/dl
baso	1%	Uric Acid	3.5 mg/dl	C ₃	65 mg/dl
lymph	62%	ALP	562 IU/l	C ₄	19 mg/dl
mono	4%	GOT	25 IU/l	CH 50	33.3 CH ₅₀ U/ml
atypical lymph	2%	GPT	3 IU/l	anti-nuclear Ab	(-)
RBC	4.8×10 ⁶ /mm ³	LDH	356 IU/l	LE	(-)
Hb	13.2 g/dl	Na	138 mEq/l	anti-DNA Ab	(-)
Hct	40.1%	K	3.8 mEq/l	ASO	<49 IU/ml
Plt	232×10 ³ /mm ³	Cl	102 mEq/l	ASK	<40 IU/ml
		Ca	9.3 mg/dl	[calcitonin]	32 pg/ml
		P	4.9 mg/dl	[PTH]	180 pg/ml
[coagulation system]		[renal function]		[DIP]	
Bleeding Time	2'30"	CCr	217.4 ml/min	no remarkable findings	
PT	14.3 sec	PSP(15min)	42%	[Abdominal Echo]	
APTT	48.8 sec	Fishberg	1.025	Nutcracker phenomenon susp	
Fibrinogen	260 mg/dl	β ₂ -microglobulin	1.0 mg/l		
FDP-S	5.0 μg/dl	U-NAG	5.0 IU/l		
FDP-u	0.1 μg/dl	U-Ca	4.71 mg/kg/day		

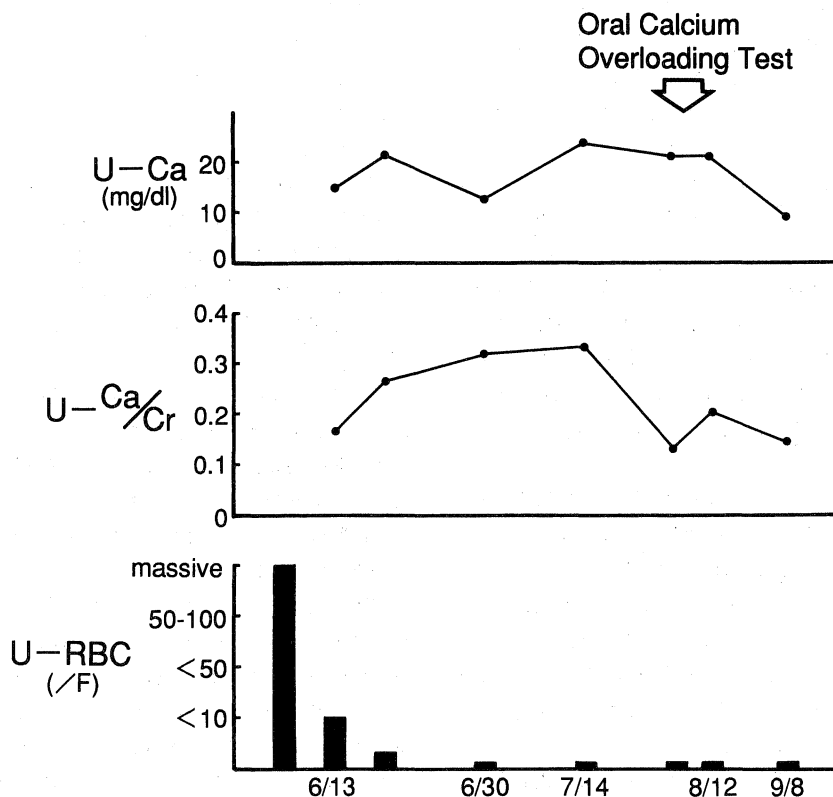


Fig. 1. The course urinary findings in case 1; the urinary calcium concentration, the urinary calcium/creatinine concentration ratio (Ca/Cr), and hematuria.

は尿タンパク陰性、沈渣にて赤血球2~3個/1視野であった。Ca/Crは0.255とやや上昇していた。尿中のカルシウムは5.67 mg/kg/dayで高カルシウム尿症の診断基準を満たしていた。カルシウム負荷テストでは負荷前Ca/Crは0.13であったが、カルシウム負荷にて2時間0.25, 4時間後0.32と上昇し、腸管吸収型の高カルシウム尿症と診断した。当初カルシウム制限を行ない、徐々にカルシウム制限を弛めたが、血尿の増悪は認めなかった。

考 案

IHとは副甲状腺機能亢進症、尿細管性アシドーシス、悪性腫瘍、ビタミンD中毒、副腎皮質機能亢進症、特異性高カルシウム血症などの明らかな高カルシウム尿症を呈する原因がなく尿中カルシウムの排泄の亢進している病態である。なぜ高カルシウム尿症において血尿が起ってくるのか、その機序に関しては、カルシウムの結晶や微小結石による尿細管、尿管粘膜の障害などが考えられている¹⁾が、まだ証明されるには至っていない。

IHはその病態生理から腸管吸収型 (Absorptive Idiopathic Hypercalciuria, 以下AIHと略す)と腎漏出型 (Renal Idiopathic Hypercalciuria, 以下RIHと略す)とに分類される²⁾。それ以外に食事性高カルシウム尿症という概念を提唱しているものもある。AIHとRIHのそれぞれの基本となる病態はAIHは腸管からのカルシウムの吸収の亢進であり、RIHでは腎尿細管でのカルシウムの再吸収の障害である。それぞれのサブタイプの診断はカルシウム負荷試験による。

IHの頻度は小児人口の約5%といわれている³⁾がその報告例は少ない。臨床の特徴は平均年齢が7歳前後、男児が女児の2倍多く、血尿としては肉眼的血尿の頻度が高く、また既往歴として反復する腹痛や尿路感染がある。さらにIHにおいてはその遺伝性も指摘されており、約半数に尿路結石の家族歴があるという。AIHとRIHの頻度についてはStapleton¹⁾やHymes⁴⁾ら海外の報告ではRIHの比率がやや多いが本邦ではAIHが大部分を占めている⁵⁾。成人のIHの検討でもAIHが圧倒的に多いと報告されており、この頻度の差は食習慣や遺伝な

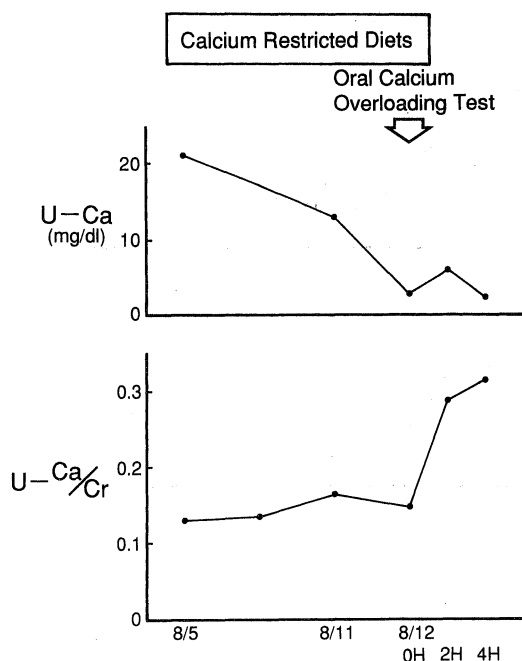


Fig. 2. Oral calcium overloading test in case 1. After the treatment of calcium restricted diets (100 mg/day) for 7 days, 20 mg/kg of calcium was given and urine was examined before overloading, 2 hours later, and 4 hours later. The values of urinary calcium concentration and urinary calcium/creatinine ratio were shown.

ど人種的な要因に基づくものと推測される。

IHの診断基準は一日尿中カルシウム排泄量が4 mg/kg/day以上とされている⁷⁾がスクリーニングとして早朝起床時尿ないし第二尿におけるCa/Cr値が用いられることが多い。高カルシウム尿症におけるCa/Crの基準値は0.18から0.26と報告者により異なり⁷⁻¹²⁾、また同一患者においても日差があるも、我々は望月ら⁵⁾の報告に従って、早朝起床時のCa/Crの数回の平均が0.21以上でかつ一日尿中カルシウム排泄量4 mg/kg/day以上のものとした。さらにPakら²⁾の方法に従ってカルシウム負荷テストを行なった結果、2例はいずれもカルシウム制限にて尿中Ca/Crは0.20以下でカルシウム負荷にてCa/Crは0.27以上となりAIHと診断した。但し、症例1に関しては腹部エコーにてNutcracker現象が認められており今回の血尿発作がNutcracker現象による可能性も否定できなかった。

高カルシウム尿症の治療としては一般的な治療は十分な水分の摂取と塩分の過剰摂取を避けることである¹³⁾。AIHにおいてはカルシウム制限も有効であるが成長期にある児にとっては必要最小限にとどめるべきであろう。またAIHではビタミンDとの関係によりリン酸バッファが有効との報告があり¹⁴⁾、腹痛や血尿などの症状が激しい症例には試みる価値がある。RIHに関してはクロサイアザイドが遠位尿細管においてカルシウムの再吸収を促進するために有効とされている¹⁵⁾。自験例では症

Table 2. Laboratory findings in case 2

[peripheral blood]	[Biological Findings]	[Serological Findings]
WBC 6700/mm ³	T-Prot 7.6 g/dl	CRP 0.0 mg/dl
stab 1%	Alb 5.2 g/dl	IgG 1161 mg/dl
seg 59%	BUN 17 mg/dl	IgA 86 mg/dl
eosino 1%	Cr 0.4 mg/dl	IgM 95 mg/dl
baso 0%	Uric Acid 3.3 mg/dl	C ₃ 103 mg/dl
lymph 38%	ALP 562 IU/l	C ₄ 26 mg/dl
mono 1%	GOT 25 IU/l	anti-nuclear Ab (-)
RBC 4.92 × 10 ⁶ /mm ³	GPT 3 IU/l	LE (-)
Hb 13.7 g/dl	LDH 356 IU/l	anti-DNA Ab < ×80
Hct 43.2%	Na 138 mEq/l	ASO 180 IU/ml
Plt 327 × 10 ³ /mm ³	K 4.3 mEq/l	ASK 640 IU/ml
	Cl 103 mEq/l	
	Ca 10.0 mg/dl	[calcitonin] 32 pg/ml
	P 5.2 mg/dl	[PTH] 180 pg/ml
[coagulation system]	[DIP]	[renal function]
Bleeding Time 4'30"	no remarkable findings	CCr 112.5 ml/min
PT 14.2 sec		PSP(30min) 45%
APTT 48.7 sec	[Abdominal Echo]	Fishberg 1.020
Fibrinogen 260 mg/dl	no remarkable findings	β ₂ -microglobulin 1.9 mg/l
FDP-S 0.5 μg/dl		U-NAG 1.9 IU/l
FDP-u 0.2 μg/dl		U-Ca 5.67 mg/kg/day

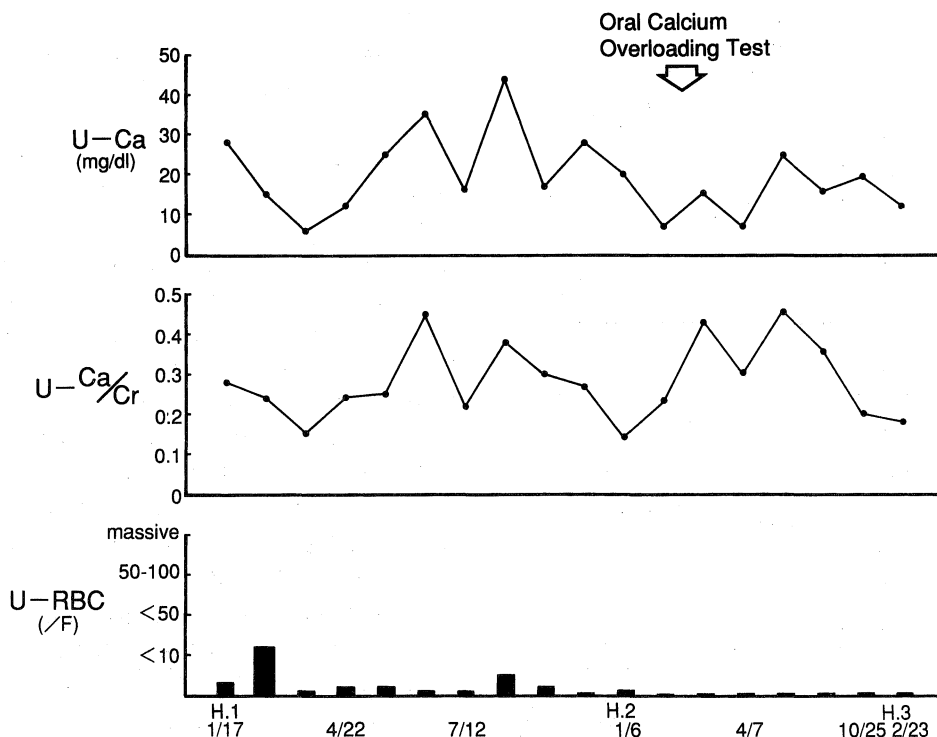


Fig. 3. The course of urinary findings in case 2; the urinary calcium concentration, the urinary calcium/creatinine concentration ratio (Ca/Cr), and hematuria.

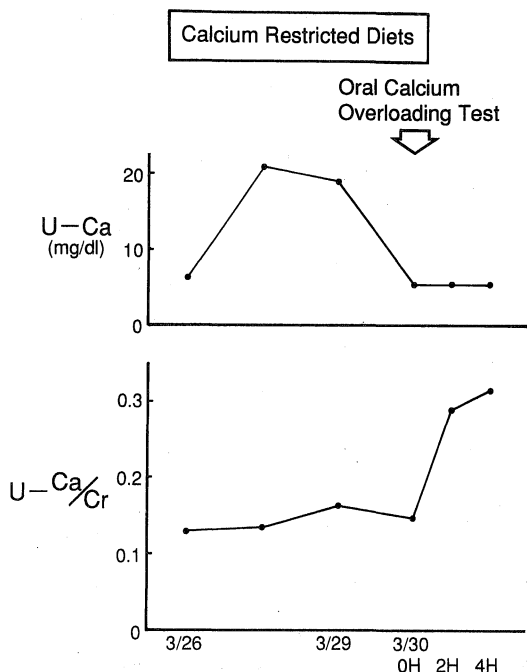


Fig. 4. Oral calcium overloading test in case 2.

例1に関しては肉眼的血尿のエピソードは一回のみであり他には症状もないために塩分制限のみを行ないCa/Crの低下を認めた。症例2に関しては当初カルシウム制限を行っていたが血尿の増悪を認めなかったため徐々にカルシウム制限をゆるめていった。我々の経験した2症例はいずれも臨床症状は血尿のみであり腹痛、結石といった症状を伴わなかったために今のところ積極的な治療を必要としていないが今後成長とともに、結石の産生等が起こってこないか注意深い観察が必要と考えられる。

結 語

腸管吸収型高カルシウム尿症の2症例を経験した。いずれも血尿を主訴としており一日尿中カルシウム排泄量やカルシウム負荷試験にて診断に至った。1例は塩分制限のみで、もう1例は軽度のカルシウム制限のみで順調な経過をたどっている。

無症候性血尿のなかには高カルシウム尿症が少なからず存在すると考えられ、必ず血尿の鑑別診断に高カルシウム尿症を加えるべきであるとする。

文 献

- 1) Stapleton, F. B., Roy, S. III, Norman, H. N. and Jerkins, G. : Hypercalciuria in children with hematuria. *N. Engl. J. Med.* **310**: 1345, 1984.
- 2) Pak, C. Y. C., Kaplan, R. and Bone, H. : A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N. Engl. J. Med.* **292**: 497, 1975.
- 3) Stapleton, F. B. : Idiopathic hypercalciuria in children. *Semin. Nephrol.* **3**: 116, 1983.
- 4) Hymes, L. C. and Warshaw, B. A. : Idiopathic hypercalciuric. *Am. J. Dis. Child.* **138**: 176, 1984.
- 5) 望月 弘, 片山 章, 松村康男, 太原博史, 赤司俊二, 白井信男: 小児特発性高カルシウム尿症: 第一編 血尿, 結石の症状を呈した特発性高カルシウム尿症のスクリーニング基準について. *日児誌.* **92**: 1846, 1988.
- 6) 下村 旭, 水谷安秀, 右田清志, 田原大悟: 血尿を有する学童における特発性高カルシウム尿症の頻度. *腎と透析* **21**: 259, 1986.
- 7) Ghazali, S. and Barratt, T. M. : Urinary excretion of calcium and magnesium in childhood. *Arch. Dis. Child.* **49**: 97, 1974.
- 8) Kruse, K., Kuacht, U. and Kruse, U. : Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur. J. Pediatr.* **143**: 25, 1984.
- 9) Moore, E. S. : Hypercalciuria in children. *Contr. Nephrol.* **27**: 20, 1981.
- 10) Stapleton, F. B., Normal, H. N., Jerkins, G. and Roy, S. : III. Urinary excretion of calcium following an oral calcium loading test in healthy children. *Pediatrics* **69**: 594, 1982.
- 11) 岡田 満, 吉岡加寿夫, 坂野一美, 森本康男, 牧淳: 小児の特発性高Ca尿症スクリーニングする際の基準値について. *日児誌.* **90**: 2701, 1986.
- 12) 西岡 正, 宇田川淳子, 松村千恵子, 倉山英昭, 高柳直子, 中村文子, 西牟田敏之, 森 和夫, 安田敏行, 新美仁男: 正常小児の尿中Ca排泄の評価: 高Ca尿症スクリーニングの立場から. *日児誌.* **94**: 264, 1990.
- 13) 望月 弘, 赤司俊二: 特発性高カルシウム尿症と血尿. *小児医学* **23**: 789, 1990.
- 14) 望月 弘, 白井信男, 赤司俊二: 吸収型高カルシウム尿症の病態について. *ホルモンと臨床* **36**: 709, 1988.
- 15) 山田 節, 望月 弘, 中村弘典, 山田 恵, 白井信男, 三島 健: 小児の特発性高カルシウム尿症(腎型)の1例. *小児科診療* **54**: 1563, 1991.