単球インターロイキン-1 β 産生亢進を伴う 特発性高カルシウム尿症・空腹時高カルシウム 尿型と考えられた小児例

中川喜美子・瀬戸 真澄・阪田まり子・中西 康詞
迫 正廣・小西省三郎・村田 良輔

要 旨

尿混濁を主訴として受診した4歳の男児に高カルシウム尿を認め、特発性高カルシウム尿症・空腹時高カルシウム尿型と診断した。また、末梢血単球のインターロイキン-1 β 産生の亢進、脊椎骨骨密度低下、血中酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ上昇を認め、Pacificiらの提唱する骨の turnover 亢進を特徴とする空腹時特発性高カルシウム尿症と考えられた。さらに、本症例においては、骨格などの多発小奇形、成長障害を認め、これは胎児期および小児期発症の特徴であろうと考えられた。本症は Pacifici ら以外に報告がなく、我々の報告はこの疾患単位が存在を支持するものである。

序 言

特発性高カルシウム尿症は、成人においては反復性尿路結石症を来し、小児においては無症候性血尿の原因疾患として知られる heterogeneous な疾患群である¹⁾²⁾。そして、血清カルシウム濃度が正常で、副甲状腺機能亢進症や腎尿細管性アシドーシスなどの明らかな原因疾患を認めない高カルシウム尿症と定義される。Pak³⁾は、これをカルシウム制限食、カルシウム負荷テストにより、腸管吸収型、腎漏出型、正常副甲状腺機能を示す空

腹時高カルシウム尿型 (fasting hypercalciuria, 以下空腹時高カルシウム尿型) に分類している。1990年 Pacifici ら⁴⁾は、空腹時高カルシウム尿型において、末梢血単球インターロイキン-1 (IL-1) 活性の亢進、骨吸収マーカーの増加と脊椎骨骨密度低下を認めることを報告し、骨の turnover の亢進による高カルシウム尿であることを示唆した。今回、我々は特発性高カルシウム尿症・空腹時高カルシウム尿型、末梢血単球 IL-1 β 産生亢進、脊椎骨骨密度低下を示し、さらに、成長障害、骨格などの多発小奇形を伴う小児例を経験したので報告する。

症 例

症例：4歳2カ月、男児。

主訴：尿混濁。

既往歴：在胎41週、出生体重3,080g。周産期異常を認めず。定頸4カ月、独歩1歳6カ月で運動発達は正常。生来、構音障害があり、経過観察中であつた。

家族歴：同胞3名中第3子、姉、兄は健康。母親は患児出産直後に子宮癌に気付かれ、すでに死亡していた。血縁者に尿路結石、腎疾患はない。

現病歴：3歳8カ月頃より尿が混濁、また、下着に白い石灰様の結石が付着し、時に排尿痛を訴えていた。

入院時所見：身長96cm (-1.7SD)、体重14.3kg (-1.0SD) と体格は小さく、口蓋垂裂、高口蓋、二分脊椎

大阪市立総合医療センター 小児内科
(〒534 大阪市都島区都島本通り2-13-22)

A Case of Fasting Idiopathic Hypercalciuria with Increased Spontaneous Release of Interleukin-1 β

Kimiko Nakagawa, Masumi Seto, Mariko Sakata, Koji Nakanishi, Masahiro Sako, Shozaburo Konishi, Ryosuke Murata

Department of Pediatrics, Osaka City General Hospital

Key Words：特発性高カルシウム尿症
(idiopathic hypercalciuria)
空腹時高カルシウム尿
(fasting hypercalciuria)
インターロイキン-1
(interleukin-1)
脊椎骨骨密度
(vertebral bone density)

表1 入院時検査所見

血液

Na	140 mEq/L	PTH-C	0.8 ng/ml
K	4.0 mEq/L	PTH-intact	19 pg/ml
Cl	104 mEq/L	PTH-M	347 pg/ml
Ca	4.8 mEq/L	25-OH-VD	26 ng/ml
P	4.8 mg/dl		
尿酸	4.4 mg/dl	pH	7.510
BUN	12 mg/dl	pCO ₂	25.1 mmHg
Cr	0.4 mg/dl	HCO ₃	19.6 mmol/l
ALP	12.5 KAU		
酸性フォスファターゼ (ACP)	19.4 U/l	lactic acid	18.9 mg/ml
酒石酸抵抗性 ACP	13.5 U/l	pyruvic acid	0.8 mg/ml
前立腺 ACP	1.6 U/l	NH ₃	49 μg/dl
glucose	70 mg/dl		
CRP	0.3 mg/dl		

尿

pH	5.0~6.5	尿酸	78.1 mg/dl (UA/Cr 1.3)
Na	179 mEq/L (FENa 0.9%)	Cr	59.6 mg/dl
K	30.9 mEq/L (FEK 5.2%)	尿酸	17.0 mg/day (0.54mmol/1.73m ² /day)
Ca	7.9 mEq/L (Ca/Cr 0.27)	Mg	33.4 mg/day (2.3mg/kg/day)
P	91 mEq/L (% TRP 99%)	hydroxyproline	ND

ND : not detected

を伴う仙骨部皮膚陥凹を認めた。また、鼻咽腔閉鎖不全に伴う構音障害と、言語発達の遅滞を認めた。胸腹部所見には異常を認めなかった。血圧は121/57。

入院時検査所見は表1のように、高カルシウム尿 (Ca/Cr 0.27)、高尿酸尿 (UA/Cr 1.3) を認めたが、血清カルシウム、血清尿酸は正常であった。血清副甲状腺ホルモンは正常であった。酸性フォスファターゼ (総 ACP 19.4U/l、酒石酸抵抗性 ACP 13.5U/l) の上昇を認めたが、尿中 hydroxyproline の増加は検知されなかった。血液ガス分析では、重炭酸イオンの低下を認めたが、啼泣による強い呼吸性アルカローシスの適正な代償の範囲内であった。乳酸、ピルビン酸、尿中尿酸、尿 pH、ナトリウム排泄分画 (FENa)、カリウム排泄分画 (FEK)、尿細管リン酸再吸収率 (%TRP) は正常の範囲内であった。

Pak の特発性高カルシウム尿症の診断プロトコール (表2) によって鑑別診断を行った。

図1に入院中の尿中カルシウムの経過を示す。普通食でも、カルシウム制限食でも尿中カルシウムは Ca/Cr 0.25以上で高値を示し、また、allopurinol 投与によって尿中尿酸が低下しても高カルシウム尿は続いた。24時間

表2 Pak の特発性高カルシウム尿症診断プロトコール (一部改変)¹⁾³⁾

プロトコール

- (1) 普通食下の24時間尿中カルシウム
- (2) カルシウム制限食 (カルシウム 400 mg/1.73 m²/day, Na 100 mEq/1.73 m²/day, 低尿酸) 下の24時間尿中カルシウム
- (3) カルシウム負荷テスト
空腹時尿中カルシウム
カルシウム負荷後 (1g/1.73 m²) 尿中カルシウム

診断基準

腸管吸収型

普通食下で高カルシウム尿 (> 4 mg/kg/day)

カルシウム制限食下で高カルシウム尿: タイプ I

尿中カルシウム正常: タイプ II

空腹時尿中カルシウム正常 (< 0.11 mg/dl GF)

カルシウム負荷後高カルシウム尿 (> 0.25 mg/mg Cr)

腎型

空腹時高カルシウム尿、血中副甲状腺ホルモン上昇

正常副甲状腺機能を示す空腹時高カルシウム尿型

空腹時高カルシウム尿、血中副甲状腺ホルモン正常

蓄尿の実施が困難で、やや不確実であったが 4 mg/kg/day以上排泄していると考えられた。

カルシウム負荷テストの結果は表3の通りで、カルシウム制限食下の尿中カルシウム (Ca/Cr 0.37) も、空腹時尿中カルシウム (Ca/Cr 0.29) も高値を示した。カルシウム排泄分画 (FECa) はカルシウム負荷時 (5.2%) 以外は正常であった。血清副甲状腺ホルモンは正常であったが、血清 cyclic AMP は空腹時は33.2pmol/ml、カルシウム負荷後は21.9pmol/mlと高値を示した。尿中 cyclic AMP は空腹時のみ12.4μmol/g Cr と軽度上昇を示した。1,25-(OH)₂ビタミンDは、十分検索できなかったが、カルシウム負荷時には正常であった。

骨密度は二重エネルギーX線吸収測定法 (DEXA, Lunar 社 DPX-L 小児用ソフト) によって検討した。全身骨密度は0.795±0.01g/cm²でほぼ年齢相応、腰椎骨密度は0.454±0.01g/cm²でやや低下していると考えられた。

免疫学的検査を表4に示す。末梢血単球の IL-1β産生能は15,350pg/mlと著明な亢進を認めた。血清 IL-1βの上昇は認めなかったが、血清 IL-6 は軽度上昇を認めた。TNF 活性やインターフェロンα, β, γは正常であった。

図1 尿中カルシウムの経過

1日尿中カルシウム排泄は4 mg/kg/day以上、Ca/Crは常に0.25以上を示した。alloprinol投与により尿中尿酸が低下しても尿中カルシウム排泄は高値を示した。

表3 検査結果 (Pak の診断プロトコール)

	普通食	カルシウム制限食	空腹時	カルシウム負荷後
U-Ca(Ca/Cr)	0.49	0.37	0.29	0.72
S-Ca(mEq/L)	4.9	4.9	4.5	5.5
FE _{Ca} (%)	1.4	—	1.2	5.2
PTH-M(pg/ml)	348	—	—	149
S-cAMP(pmol/ml)	—	—	33.2	21.9
U-cAMP(μmol/gCr)	7.2	8.2	12.4	8.1
1,25-(OH) ₂ -VitD ₃ (pg/ml)	—	—	—	41

表4 免疫学的検査

白血球数 6200/mm ³	好中球 45%, リンパ球 47.5%, 単球 4.9%
血清総蛋白 7.8 g/dl	アルブミン 70.6%, γグロブリン 10.7%
IgA 71 mg/dl, IgG 1031 mg/dl, IgM 197 mg/dl, IgE 201 IU/ml	
単球IL-1β産生能	15350 pg/ml (1000~4000)
血清IL-1β	< 8.0 pg/ml
血清IL-6	29 pg/ml (< 25)
TNF活性	ND
インターフェロン α	< 19 IU/ml
インターフェロン β	< 10 IU/ml
インターフェロン γ	< 2 IU/ml

ND : not detected

考 案

Pak³⁾は空腹時高カルシウム尿を示す特発性高カルシウム尿症の中で、血清副甲状腺ホルモンの上昇を認めるものを腎型と定義し、正常副甲状腺機能を示す空腹時高カルシウム尿症と区別した。そして、Pacifci⁴⁾らは、空腹時高カルシウム尿症患者の末梢血単球のIL-1活性が、腸管型や対照に比べて高値を示すことを報告した。また、空腹時高カルシウム尿症の患者において骨吸収マ

ーカーである尿中 hydroxyproline が上昇し、脊椎骨骨密度が低下していることを示し、骨型とも言える特発性高カルシウム尿症の存在を提唱した。末梢血単球は種々の組織中マクロファージ系細胞と起源を同じくするものと考えられており、末梢血単球のIL-1産生亢進は、骨においては破骨細胞のIL-1産生を示唆するものと考えられる。それゆえ、空腹時高カルシウム尿症において

は、骨の remodeling が亢進しており、元来 remodeling の盛んな部位である脊椎骨に顕著に障害が現れると考えられている。

最近、特発性高カルシウム尿症を腸管型、腎型、骨型に分類する総説を散見するようになってきているが⁷⁾、実際、骨型の症例の報告はほとんどない。我々の症例は、骨吸収マーカーとして尿中 hydroxyproline 増加を検知できなかったが、骨吸収マーカーとして知られる酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼの上昇を認め、その他の点でも Pacifici らの報告にすべて一致し、この疾患単位存在を支持するものであり、また、小児例としては初めての報告である。Pacifici らは尿路結石と骨密度低下以外の合併症は報告していないが、本症例にみられる骨格などの多発小奇形、成長障害は胎生期および小児期の骨障害を反映しているものと考えられた。

関連疾患として興味を持たれるものに高回転性骨粗鬆症^{8,9)}と閉経後骨粗鬆症¹⁰⁾がある。Pacifici らは、これらの疾患においても単球 IL-1 産生亢進、骨の remodeling 亢進、急速な骨塩の減少を報告している。そして、閉経後骨粗鬆症においては、estrogen 投与により IL-1 の過剰産生が抑制されるという。一方、空腹時高カルシウム尿症の患者に、腎では作用しない非ステロイド消炎薬 sulindac を投与して尿中カルシウム排泄を減少させたとも報告している^{11,12)}が、骨における prostaglandin と IL-1 との関係は明らかにされていない。本症例においても prostaglandin の検討、sulindac の試用も考慮しているが、本症例においては、胎児期よりの発症が考えられ、先天性免疫異常としての原発性 IL-1 産生亢進の可能性も推測している。

一方、IL-1 は骨だけではなく、種々の免疫担当細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞、肝、神経、筋にも種々の作用をもっている。患児の母親の子宮癌との関係については、母親の新生物に対する免疫反応の胎児への影響、胎児の IL-1 に誘導された活性酸素の放出などの母体への影響などが想像される。しかし、母親の子宮癌と子の本症との関連性を論ずるには、多くの小児症例の報告を待たねばならないだろう。免疫担当細胞などにおいては種々のサイトカインの相互作用があるためか、骨以外の部位での障害がほとんど認められないのは興味深い。今後、患児の免疫学的な面についても観察を続けたい。

結 語

Pacifici らが提唱した末梢血単球 IL-1 β 産生亢進を伴

う特発性高カルシウム尿症・空腹時高カルシウム尿型の 1 症例を報告した。本症例は小児例としては内外で初めての報告であるが、成長障害、多発小奇形の合併を認め、小児例の特徴とも考えられた。今後、多くの症例が報告され、本症の病態の全体像が明らかにされることを期待する。

本論文の要旨は、第29回日本小児腎臓病学会（1994年、岡山）にて発表した。

文 献

- 1) Stapleton F B, Roy S III, Noe H N, Jerkins G : Hypercalciuria in children with hematuria. *N Engl J Med* 310 : 1345-1348, 1984.
- 2) Kalia A, Travis L B, Brouhard B H : The association of idiopathic hypercalciuria and asymptomatic gross hematuria in children. *J Pediatr* 99 : 716-719, 1981.
- 3) Pak C Y C : Urolithiasis, in *Diseases of the Kidney* 5th Ed, edited by Schrier R W and Gollschalk C W, Little Brown and Company, Boston, p729-741, 1992.
- 4) Pacifici R, Rothstein M, Rifas L, Lau K W, Baylink D J, Avioli L V, Hruska K : Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 71 : 138-145, 1990.
- 5) 黒瀬浩史, 山岡完次, 石田 允, 清野佳紀 : 特発性高カルシウム尿症 小児科臨床 39 : 769-774, 1986.
- 6) Hymes L C, Warshaw B L : Idiopathic hypercalciuria. Renal and absorptive subtypes in children. *Am J Dis Child* 138 : 176-180, 1984.
- 7) 竹内靖博 : 高カルシウム尿症の鑑別診断 日内会誌 82 : 1932-1936, 1993.
- 8) Pacifici R, Rifas L, Teitelbaum S L : Spontaneous release of interleukin-1 from human blood monocytes reflects bone formation of idiopathic osteoporosis. *Proc Natl Acad Sci* 84 : 4616-4620, 1987.
- 9) Pacifici R, Rifas L, Teitelbaum S L : Spontaneous release of interleukin-1 like activity from human monocytes correlates with bone turnover rate and urinary calcium excretion in osteoporotic males [Abstract]. *Proc of the 69th Annual Meet of the Endocrine Soc.* 1986.
- 10) Pacifici R, Rifas L, McCracken R : Ovarian steroid treatment blocks a postmenopausal increase in blood monocyte interleukin-1 release. *Proc Natl Acad Sci* 86 : 2398-2402, 1989.
- 11) Filippini P, Mannarelli C, Pacifici R, Glossi E, Moretti I, Tini S, Carloni C, Blass A, Morucci P, Hruska K A, Avioli L V : Evidence for a prostaglandin-mediated bone resorptive mechanism in subjects with fasting hypercalciuria. *Calcif Tissue Int* 43 : 61-66, 1988.
- 12) Bushinsky D A, Krieger N S : Role of the skeleton in calcium homeostasis, in *The Kidney* 2nd Ed edited by Seldin D W and Giebish G. Raven Press, New York, p2395-2430, 1992.