

【主なプロブレムについて】

1. 高カルシウム血症—治療と鑑別診断

高カルシウム血症の症状は血清カルシウムの絶対値とその上昇速度に依存して出現する。

軽度 (<12mg/dl)：多くの場合無症状

中等度 (12.0-13.5mg/dl)：循環血漿量が低下、筋力低下、食欲低下、便秘、多尿、多飲等

高度 (>13.5mg/dl)：命に関わる緊急事態。脳症・けいれん・昏睡等、中枢神経系や循環器系の症状

患児は 15mg/dl 以上の高度高カルシウム血症であり、便秘・食欲低下・脱水・腹痛（・頻尿）があった。特に懸念されるのは幻聴・傾眠・うつ傾向で、これらは中枢神経系が侵されつつあることを示しており、至急、治療が必要である。当初生食が大量に点滴されたが、それは循環血漿量を増加させ、血清中のカルシウムを希釈し、腎からのカルシウム排泄を促進するためであった。循環血漿量が回復した後もカルシウム値がすぐに低下しない場合は、カルシウムの尿中排泄を促進するためフロセミド導入が考えられる。厄介な症例ではカルシトニンとビスフォスフォネートが使用されたことがあるが、小児にビスフォスフォネートを使用した症例報告はまだ少なく、副作用も懸念されている。この患児は治療開始後 24 時間以内に血清カルシウム値が改善し、意識状態やうつ傾向にも改善がみられた。

高カルシウム血症は小児には一般的でない。成人での高カルシウム血症の最大の原因は原発性副甲状腺機能亢進症と悪性腫瘍であるが、小児では原因は多岐にわたっている。鑑別には、尿中カルシウムや血中 PTH、リン、ビタミン D、PTHrP の値が有用である。

・家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症

：カルシウム感受性レセプターの変異により、尿細管でのカルシウム再吸収が亢進するが、血中 PTH は正常で多くの場合無症状。頻度は比較的高い。

×患児の尿中カルシウム/Cre 比は 1.85 と高く、高カルシウム尿症の状態であったため、除外。

・原発性副甲状腺機能亢進症

：幼児では珍しく、10 歳未満の症例は全体の 0.5% 未満。

×患児の PTH は低値だったため、除外。

・薬剤性（サイアザイド系利尿薬・リチウム・ビタミンD等）

×問診上そのようなヒストリーは無く、血中ビタミン D 値も正常なので除外。

・肉芽腫性疾患

：異所性ビタミン D 産生が起こり、高カルシウム血症につながることもある

×活性型ビタミン D 値が正常なので、除外。

・皮下脂肪壊死

：分娩時外傷や周産期仮死に伴い、ごく稀に新生児にみられる。

・甲状腺機能亢進症、長期臥床 (>2 週間)、悪性腫瘍

：骨再吸収亢進による高カルシウム血症を引き起こすことがある。

×甲状腺機能正常、臥床期間も 1 週間程度であることから、除外。

・悪性疾患

：小児ではまれ。腫瘍やその転移が直接骨を破壊したり、PTHrP・インターロイキン・プロスタグランジン等が産生されて間接的に骨が破壊されることで起こる。

△患児の PTHrP 値は診断の際にまだ報告されていなかったが、結局検知されなかった。

以上のような除外診断の後、オカルト癌または（可能性はやや低い）発見できていない椎体骨折が考えられた。

2. 小児における骨痛の鑑別診断

意外なことに腰背部痛は小児でも頻度が高いが、この症例で特殊なのは痛みがより長く続いた点である。跛行の原因としては、痛み、近位筋筋力低下、左右の脚長の違い、錐体路障害等が考えられた。しかし痛みが強く患児が歩けなかったため、歩行を評価することはできなかった。鑑別診断として、外傷、感染、骨軟骨症、炎症、悪性腫瘍が挙げられた。

・外傷

Toddler's fracture（脛骨遠位部骨折）や転位を伴わない骨端軟骨板の損傷は、ともに幼児によくみられ、痛みを避けるような歩行パターンになったり、脚に体重をかけるのを嫌がったりするようになる。この症例のように、初期には X 線写真で異常が見られないことも多く、異常は 2 週間程度後になって現れる。Toddler's fracture では、脛骨に沿って触診したり、大腿骨に対して脛骨を外転すると痛みを訴えるという特徴がある。骨端軟骨板の損傷では、損傷した成長板の上を触診すると痛みがあり、腫脹は見られることも見られないこともある。しかしこの患児の痛みは腰背部に限局しており、これらの外傷の可能性は低い。

・感染

骨髄炎、脊椎椎間板炎、感染性関節炎では発熱が特徴的で、他に ESR・CRP の上昇が見られる。これらはこの症例でも見られた。血液培養は半分以上の症例で陰性となることが知られている。感染性関節炎では炎症の起きている関節を動かすと痛みがあり、骨髄炎では荷重や触診で痛みがある。ライム病はアメリカ北東部の風土病であり、急性滑膜炎による関節痛が特徴である。Legg-Calve-Perthes 病は小児における大腿骨頭の骨軟骨症で、痛みを伴わない跛行を呈し、関節可動域テストで臀部の痛みが誘発される。初期には X 線上異常なく、後に大腿骨頭で軟骨下骨の平坦化がみられることがあるが、これは大腿骨頭壊死の初期と同じ所見である。

・炎症

若年性関節リウマチや他の炎症性関節炎では、一般に家族歴があるため、可能性は低い。

・ビタミン欠乏症

壊血病（ビタミン C 欠乏）やくる病（ビタミン D 欠乏）は幼児に見られることもあり、骨痛からやがて歩行困難をきたす。しかしこの症例では痛みが急激に起こっており、また高度の高カルシウム血症があることから、ビタミン欠乏症は否定的である。

・悪性腫瘍

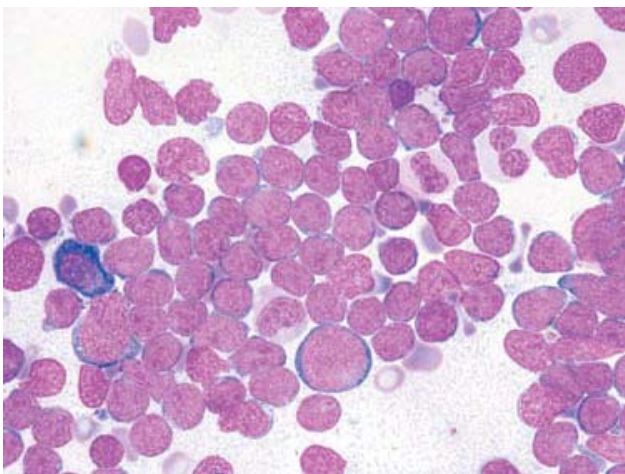
小児白血病では、20%の症例で骨痛が初発症状である。X 線上の異常所見としては、骨端線の異常（右図）と骨減少症がある。発熱、蒼白、リンパ節腫脹、肝脾腫、易出血性は白血病の特徴であるが、この症例では見られなかった。頭蓋内腫瘍や脊髄内腫瘍では頭痛や背部痛、また錐体路徴候等の神経所見が見られる。ユーイング肉腫は小児に見られる珍しい疾患で、全身症状、骨痛、長管骨骨幹部や骨盤内に X 線上異常所見が見られる。腹部等他の部位から転移した神経芽腫も考えられ、これは身体診察と画像検査で除外診断できる。ランゲルハンス細胞組織球症は椎体の圧迫骨折とその痛みが初発症状となることが多い。



【まとめ】

通常、MRI の T1 強調画像では赤色骨髄は低信号、黄色骨髄は高信号となる。4 才なら既にほとんどの場所で黄色骨髄に置換されているはずであるが、患児の骨髄は低信号を示していた。T2 強調画像では異常がなく骨髄浮腫はないと考えられること、Gd 造影でも異常が認められなかったことから、びまん性に骨髄を置換するような悪性腫瘍（白血病やリンパ腫）または、ゴーシェ病のような代謝性疾患が考えられた。

成人では悪性腫瘍患者の 20-30%が高カルシウム血症となるが、小児ではわずか 0.4-0.7%であり、横紋筋肉腫・脳腫瘍・神経芽腫・血液腫瘍に合併する。画像では、神経芽腫を示唆する腹部の腫瘤など、髄外の原因と思われるような所見はなかった。一方骨痛は、急性白血病の合併症として高カルシウム血症より一般的であり、中でも小児の ALL で多い。さらに高カルシウム血症のある患者においては、骨痛が主な症状であり、血算の異常のような ALL の診断につながる異常が見られないことが多い。そのため、たとえ血算に異常がなくても、骨痛や高カルシウム血症の鑑別診断として ALL を考えることが必要である。



入院 5 日目に血算再検査と骨髄穿刺が行われた。骨髄には写真のような芽球が多数見られ、末梢血にも少数の芽球が見られた。フローサイトメトリーでは CD19,10（汎 B 細胞マーカー）・TdT（幼弱リンパ球マーカー）陽性であり、CD45（白血球共通抗原）・CD20（成熟 B 細胞マーカー）・CD34（幹細胞マーカー）弱陽性であった。これらの結果は前駆 B 細胞の結果と一致し、B 細胞性急性リンパ性白血病と診断された。

このときの血算再検査では、WBC4300/mm³、Ht 25%であった。翌日、MTX が髄注されたが、CSF 中には白血病細胞は認められなかった。化学療法が始められ、3 日後にはカルシウム値が正常化、10 日後には独力で歩行できるようになり、退院した。その後も治療が続けられ、診断から 2 年になるが、完全寛解で安定した状態にある。

教訓：画像診断においてはサブスペシャリティーにおける経験も重要である。この症例でははじめ MRI 正常とされていたが、小児の放射線診断医が異常を発見した。症状を説明できるような異常が自分では見つけられなくても、他の誰かに確認してもらうといいかもしれない。

フロセマイドはヘンレ上行脚での塩素イオンの輸送を抑制することにより、電位差依存性のカルシウム再吸収を抑制する。一方、サイアザイドは主に遠位尿細管でのカルシウム再吸収を促進する。したがって、フロセマイドが高カルシウム尿症の高カルシウム尿症の治療薬として用いられのに対して、サイアザイドは高カルシウム血症の患者には禁忌であり、腎型の高カルシウム尿症患者の治療に使用される。