

東海大学大学院令和元年度博士論文

Screening for secondary hyperparathyroidism
in preterm infants

(早産児における二次性副甲状腺機能亢進症の
スクリーニングの方法についての研究)

道和 百合

論文の内容の要旨

論文題目

「Screening for secondary hyperparathyroidism in preterm infants」

(早産児における二次性副甲状腺機能亢進症のスクリーニングの方法についての研究)

学位申請者 道 和 百 合

キーワード: 早産児、アルカリフォスファターゼ、尿細管リン再吸収率、副甲状腺機能亢進症、未熟児代謝性骨疾患

この学位申請論文は、Pediatrics International に掲載された主要公刊論文を基に作成された。

Pediatrics International に掲載された主要公刊論文の一部を学位申請論文に用いることに加えて、学位申請論文を機関リポジトリ 電子書庫システムにオンライン上の Pediatrics International 誌へのリンクで公開することの承諾を得ている。

【総括】 在胎 37 週未満の早産児は、未熟性に起因して様々な疾患を発症する。未熟児代謝性骨疾患は、早産児が罹患する骨減少症である。その主原因は、リン摂取不足であるが、カルシウムやビタミン D の摂取不足による二次性副甲状腺機能亢進症は、未熟児代謝性骨疾患を増悪させる。今回我々は、二次性副甲状腺機能亢進症を早期発見するためのスクリーニング方法について検討した。

対象は、2011 年 1 月から 2015 年 1 月までに京都大学医学部附属病院新生児集中治療部に入院した早産または低出生体重児のうち重篤な合併症のない 95 人

である。対象者において、血清 intact 副甲状腺ホルモンとその他の生化学検査、随時尿の尿生化学検査を測定し、血清 intact 副甲状腺ホルモンとその他の検査値の関連を検討した。副甲状腺機能亢進症の診断は、成人の intact 副甲状腺ホルモンの基準値、10～65pg/ml を用いた。

今回の検討において、intact 副甲状腺ホルモンのカットオフ値を 65pg/ml として各検査値の受信者動作特性曲線を作成した結果、血清アルカリフォスファターゼと尿細管リン再吸収率が有用であることが分かった。血清アルカリフォスファターゼ 1,300IU/L 以上の感度は、78.6%、特異度は 86.4%であり、尿細管リン再吸収率 93%以下は感度 64.3%、特異度 58.0%であった。さらに、血清アルカリフォスファターゼ 1,300IU/L かつ尿細管リン再吸収率 93%以下の場合、感度 57.1%、特異度 93.8%であった。以上より、血清アルカリフォスファターゼと尿細管リン再吸収率を組み合わせることで、二次性副甲状腺機能亢進症のスクリーニングに有用であると考えられた。

【背景】 早産児では、新生児呼吸窮迫症候群や動脈管開存症など未熟性に起因する特有の疾患が認められる。未熟児代謝性骨疾患も早産児によくみられる疾患の一つであり、その主因はリン摂取不足である。早産児の栄養管理上、カルシウムやビタミン類も不足する傾向にあるため、二次性副甲状腺機能亢進症を発症しやすい状態にあると考えられる。副甲状腺ホルモンは、骨からカルシウムを動員して血清カルシウムを正常範囲内に保つように作用することから、二次性副甲状腺機能亢進症は、未熟児代謝性骨疾患の増悪因子となる。本研究の目的は、副甲状腺機能亢進症のスクリーニングに適したバイオマーカーを検索することである。

【方法】 対象は、2011 年 1 月 1 日から 2015 年 1 月 31 日までに京都大学医学部附属病院新生児集中治療部に入院し、入院期間が 15 日以上、在胎 37 週 0 日未満の早産児、または、出生体重 2,500g 未満の低出生体重児のうち、重篤な合併症のない 95 名とした。対象者において、生後 2～4 週に、血清カルシウム、リン、ク

レアチニン、アルカリフォスファターゼ、インタクト副甲状腺ホルモンと尿中カルシウム、リン、クレアチニンを測定し、尿細管リン再吸収率、尿中カルシウム/リン比を算出した。インタクト副甲状腺ホルモンの基準値は、成人の基準値（10-65pg/ml）を用いた。尿細管リン再吸収率の計算式は次のとおりである。

$$\text{尿細管リン再吸収率 (\%TRP) [\%]} = \{1 - (\text{尿中リン} \times \text{血清クレアチニン}) / (\text{血清リン} \times \text{尿中クレアチニン})\} \times 100$$

次に、受信者動作特性曲線を作成し、副甲状腺機能亢進群と正常群をスクリーニングするのに最も適した生化学的検査指標とそのカットオフ値を求めた。

【結果】 研究対象者は、平均在胎週数 33.2±2.9 週、平均出生体重 1,705±402g、測定日は、生後 17.3±7.4 日だった。不当過小児は、38 人（40%）、経静脈栄養でカルシウム、リンの投与を受けた児は 41 人で、投与量の平均は、カルシウム 194±129mg/kg/日、リン 61.0±26mg/kg/日だった。血清インタクト副甲状腺ホルモンの平均値は、45.4±27.6pg/mL で、14 人（14.7%）が 65pg/mL より高値だった。一方、血清インタクト副甲状腺ホルモン高値と、在胎週数、出生体重、不当過小児、採血前日のカルシウム投与量、リン投与量、母乳摂取量、人工乳摂取量、母乳強化剤添加量に相関は認めなかった。

次に、血清インタクト副甲状腺ホルモンのカットオフ値を 65pg/mL として、血清アルカリフォスファターゼ、血清カルシウム、血清リン、尿中カルシウム/クレアチニン比、尿細管リン再吸収率の受信者動作特性曲線を作成した。その結果、血清アルカリフォスファターゼと尿細管リン再吸収率が最もよい指標であることがわかった。血清アルカリフォスファターゼのカットオフ値を 1,300IU/L としたときの感度は、78.6%、特異度は、86.4%であり、尿細管リン再吸収率のカットオフ値を 93%としたときの感度は、64.3%、特異度は、58.0%であった。血清アルカリフォスファターゼ 1,300IU/L 以上かつ尿細管リン再吸収率 93%以下の場合、感度は、57.1%だったが、特異度は、93.8%であり、血清アルカリフォスファターゼ 1,300IU/L 以上、または、尿細管リン再吸収率 93%以

下の場合、感度 85.7%、特異度 50.6%だった。以上より、血清アルカリフォスファターゼが 1,300IU/L 以上かつ尿細管リン再吸収率が 93%以下の場合、血清インタクト副甲状腺ホルモンが上昇している可能性が高いと考えられた。

【考察】 未熟児代謝性骨疾患は、リン、カルシウム、またはビタミン D の欠乏によって引き起こされる骨減少症である。リンは、軟骨と骨の代謝に不可欠であるため、リン不足が未熟児代謝性骨疾患の最たる原因である。さらに、カルシウムやビタミン D が欠乏すると副甲状腺ホルモン分泌が亢進し、骨から血中にカルシウムが動員されるため、未熟児代謝性骨疾患が増悪する。

副甲状腺機能亢進症の診断は、未熟児代謝性骨疾患の進行を予防するために重要であるが、血清インタクト副甲状腺ホルモンの測定に必要とされる血清検体量は、超低出生体重児や極低出生体重児にとって貧血のリスクが高い可能性がある。したがって、通常のルーチンの検査で副甲状腺機能亢進症をスクリーニングできるバイオマーカーを探す必要があった。

本研究では、出生後早期から完全静脈栄養で必要な電解質や栄養素を投与された超低出生体重児は、高頻度に高アルカリフォスファターゼ血症と未熟児代謝性骨疾患を呈するという過去の報告と同様に、副甲状腺機能亢進症のスクリーニングに血清アルカリフォスファターゼの測定は、有用であることが示された。さらに、血清アルカリフォスファターゼと尿細管リン再吸収率の組み合わせは、副甲状腺機能亢進症のスクリーニングに最も適していることが明らかとなった。

【結論】 未熟児代謝性骨疾患のスクリーニングには、血液検査で血清アルカリフォスファターゼやカルシウム、リン、クレアチニンを測定するだけではなく、随時尿検査で尿中排泄についても測定するべきであると考えられた。血清アルカリフォスファターゼと尿細管リン再吸収率を測定することは、未熟児の二次性副甲状腺機能亢進症のスクリーニング検査として有用であると考えられた。