血液透析患者高アルカリフォスファターゼ血症の 小腸型、骨型、肝型の分析

今 中 俊 爾 柴 崎 泰 延
しばさきクリニック

キーワード：血液透析，アルカリフォスファターゼ，小腸型，骨型，肝型

〈要旨〉

血液透析患者の血清アルカリフォスファターゼ（ALP）アイソザイム（ノイラミニダーゼ，プロテアーゼ処理）の測定により，小腸型の占める割合が多いことを認識し，骨型，肝型とともに分析した．78 例の総 ALP の経年的変動（12～65 か月）では，高 ALP 血症は 52.6% を占めた．小腸型は，血液型による検出の違いや食後の変化があるが，血液透析例では 2～50% を占めた．小腸型は，検討した 23 例では B 型，O 型の 16 例中 15 例の高頻度に出現した．小腸型の臨床的意義はないが，小腸型のみによる高 ALP 血症が存在した．骨型は高齢女性に多く存在した．肝型と思われた症例も，骨型，小腸型を含む症例がみられた．同一症例の同等な高 ALP 血症でも，時期により異なった分画により構成された．また，非小腸分画が基準範囲でも，肝型，骨型の検討を要する症例がみられた．今後，ALP は小腸型の検出性の問題から測定法が変更されるが，3 分画の評価は重要である．

Analysis of the intestinal, bone, and liver types of hyperalkaline phosphatemia in hemodialysis patients

Shunji Imanaka, Yasunobu Shibasaki
Shibasaki Clinic

Keywords: hemodialysis, alkaline phosphatase, intestinal type, bone type, liver type

〈Abstract〉

By measuring the serum levels of alkaline phosphatase isozymes (ALP isozymes) in hemodialysis patients using agarose electrophoresis, we found that the intestinal type accounted for a large proportion of the ALP in the patients' blood. Among the 78 examined cases (observation period: 12–65 months), hyper-ALPemia was detected in 52.6%. The serum levels of the intestinal type varied with blood group and secreted blood type and also changed after food consumption. The intestinal-type fraction accounted for 2–50% of ALP among the hemodialysis patients. Twenty-three patients exhibited high frequencies of the intestinal type, including 15 of the 16 cases involving B-type or O-type blood. Intestinal ALP has no clinical significance, but some cases of hyper-ALPemia due to the intestinal type alone were encountered. Hyper-ALPemia due to the bone type was often found in elderly women. Among the cases involving the liver type, some cases also involved the bone and intestinal types. Cases involving similar ALP were composed of different fractions, depending on the time at which the measurements were taken. In addition, there were cases in which the non-intestinal fraction contained reference-range levels of the liver and bone types; therefore, it was necessary to examine each case in detail. In future, the method for measuring ALP will change due to increases in the detectability of the intestinal type, although evaluating all three types of ALP is important.

緒 言

慢性腎臓病では、「慢性腎臓病における骨ミネラル代謝異常 (chronic kidney disease-mineral and bone disorder: CKD-MBD)」の概念が唱えられ、患者の予後に心血管病および骨代謝異常が大きく関与している。そして、その改善のため生化学的検査異常の是正が求められている。血清アルカリフォスファターゼ (alkaline phosphatase: ALP) は、CKD の領域では特に骨代謝における骨形成マーカーとして日常診療の重要な指標になっている。二次性副甲状腺機能亢進症をはじめとして、骨分画の評価が重要である。一方、ALP には血液型によって出現が異なる小腸分画の存在が知られている。そして、小腸分画は腎不全、糖尿病、肝硬変で増加し、さらに食事 (特に脂肪食) による影響をうける¹⁾。したがって、小腸型 (ALP5)、骨型 (ALP3)、肝型 (ALP1 と ALP2) を正確に評価することが求められる。

今回、われわれは血液透析患者の血清 ALP アイソザイムの結果から、小腸型 ALP が占める割合が多いことを認識した。そこで、検討した症例の小腸、骨、肝の 3 分画 (以下、3 分画)、また総 ALP の最長 5 年 5 か月間の変動を後方視的に分析した。

2020 年 4 月から、ALP 測定の小腸型の問題点を踏まえ、測定法が国際臨床化学連合 (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: IFCC) 法に徐々に変更されることになっている。しかし、小腸型 ALP の活性は残存し、3 分画の詳細な評価が求められる²⁾。

I. 対象と方法

対象は、当院へ通院する血液透析患者である。対象の年齢、性、原疾患 (糖尿病、非糖尿病)、透析期間、ALP アイソザイム、骨型 ALP (以下、BAP)、また小腸型 ALP の検討のため血液型を調査した。なお、当院の透析液カルシウム濃度は 3.0 mEq/L である。

当院では、ALP を毎月初旬に随時採血として 1 回行っている。ALP の経年的変動を検討するため、過去の ALP の測定値が利用でき、測定方法の変更がない平成 24 年 11 月から平成 30 年 3 月まで [最長 5 年 5 か月間 (65 か月)] の ALP を使用した。さらに、その対象期間内で最低 1 年以上のデータを観察でき、また令和元年末にカルテにより臨床状況を把握できることを登録条件とした。なお、ALP アイソザイム (同一測定

法) と血液型の検討のため、登録期間を含む平成 24 年 11 月から令和 2 年 3 月までのデータを採用した。

ALP は、L タイプワコー ALP J (2-エチルアミノエタノール (EAE) を緩衝液として使用、富士フィルム和光純薬株式会社)、基準値は腎機能正常者と同様に 110~340 U/L である。ALP アイソザイムは、クイックジェル ALP (株式会社ヘレナ研究所) を使用した。アガロース電気泳動によりノイラミニダーゼおよびプロテアーゼ処理をすることにより各分画を分離する。ALP アイソザイムは、ALP1 から ALP5 の 5 分画 (%) で表されるが、ALP3 分画 (骨分画) 活性値および ALP5 分画 (小腸分画) 活性値は、ALP 活性値 (U/L) にそれぞれの分画 (%) を掛けて算出した。また、ALP 活性値から ALP5 分画活性値を除いた値を非小腸分画とした。ALP の 3 分画の分析のため、AST (IU/L)、ALT (IU/L)、 γ GT (IU/L)、また血清補正カルシウム (Ca, mg/dL) [=測定 Ca(mg/dL) + 4-血清アルブミン(g/dL)], リン (iP, mg/dL)、副甲状腺ホルモン (intact PTH (iPTH), pg/mL)、中性脂肪 (TG, mg/dL)、BAP (μ g/L) を調査した。iPTH は、ECLIA 法で基準値 (透析症例) は 60~240 pg/dL である³⁾。BAP は、腎機能による影響を受けないが、臨床状況に応じて CLEIA 法 (試薬アクセス オスターゼ) で測定した。基準値は男性 3.7~20.9 μ g/L、閉経後 3.8~22.6 μ g/L である。BAP と ALP アイソザイムは、保険算定上併せて実施はできず、同時に採血したデータはない。ALP3 分画 (骨分画) 活性値は、一般に明確な基準範囲は示されていない。今回は、同じ測定法の BAP (x)、ALP アイソザイムの ALP3 分画活性値 (y) の相関が報告されており [$y = 8.6288x - 44.923$ ($r = 0.8859$)]⁴⁾、これを参考値とした。BAP の基準値上限の男性 20.9 μ g/L、閉経後女性 22.6 μ g/L から求められるそれぞれ 135 U/L、150 U/L を使用した。

肝機能の異常の判定には、AST 24 IU/L、ALT 20 IU/L、 γ GT 71 IU/L 以上を使用した⁵⁾。ALP は、その高値の程度を疾患の鑑別に利用することがあるが⁶⁾、今回は便宜的に 500 U/L を一度でも超えた症例を A1 群、それ以外の高値群を A2 群とした (高値群 A 群)。常時基準範囲を呈した症例を B 群とした。

なお、本来 ALP は個人の生理的変動幅は少ない検査値であるが、血液型の B 型、O 型の分泌型で小腸型が検出されることにより、基準範囲が広がっている⁷⁾。つまり、基準範囲の上限側に B 型と O 型、下限側に A 型と AB 型が存在することが起こりうる。このことは、非小腸分画が基準範囲にあっても、その変動に意義があることになり⁶⁾、一部の症例で検討を加えた。

表 1 対象症例の臨床的背景

症例群	症例数	年齢	男性/女性	原疾患 (糖尿病/ 非糖尿病)	透析期間 (月) 平均 (期間)	ALP アイソザイム 症例数 (延べ回数)
A A1	15	66~90	9/6	10/5	89 (35~172)	8 (13)
A A2	26	46~85	18/8	13/13	67 (15~317)	4 (4)
B	37	39~83	23/14	12/25	82 (12~366)	1 (1)
計	78		50/28	35/43		

A: ALP が 12~65 か月間に基準値上限 (~340) を超えたことのある症例群, A1: 一度でも 500 U/L を超えたことのある症例群, A2: A1 群以外の ALP 高値群, B: 常に基準範囲内を呈した症例群

II. 結 果

1. 対象は 78 例, 各群の症例数, 年齢, 性, 原疾患 (糖尿病, 非糖尿病), 透析期間, および ALP アイソザイムを採血した症例数, その延べ回数を表 1 に示した. A 群は 52.6% (41/78) であり, A1 群 15 例 (19.2%), A2 群 26 例 (33.3%), B 群 47.4% (37/78) であった. A 群の中で, 原疾患が糖尿病は 56.1% (23/41) を占めた. 肝硬変症例はなかった. なお, 薬剤により肝ミクロソーム酵素が誘導され ALP の上昇をきたすことがある (抗てんかん剤など) が, 今回これに該当する症例はなかった⁸⁾.

A1 群 15 例の経年的変動では, 常時 500 U/L を超えるような症例群はなく, 1 峰性, 2 峰性のような一時的な上昇を呈した. また, A1 群の 15 例では, 通常時の値がほぼ 400 U/L 以下 (8 例) と 400 U/L 以上 (7 例) を呈する特徴をもつ 2 群に分けられる傾向にあった (図なし). A1 群の ALP アイソザイムを測定した 8 例 (表 1) は, この前者の群 (8 例) に一致していた.

2. ALP 高値群 (A1, A2 群) の検討

定期採血時の結果により, その後に採血を追加している場合がある. 図には, 定期採血時の結果のみを記載し, 提示した一部の測定値は図中のポイントと一致していないことがある.

1) A1 群 (15 例), A2 群 (26 例) の一部の症例で, 臨床状況に応じて ALP アイソザイムを測定した. それぞれ 8 例, 4 例の 12 例, 計 17 回測定した (表 1). 代表的な A1 群 4 例の ALP の経年的変動を示す [図 1 (症例 1), 図 2 (症例 2), 図 3 (症例 4), 図 4 (症例 7) (図中の①~⑧は ALP アイソザイムの測定を示す)]. また, この A1 群 4 例以外の 4 例, および A2 群の 4 例の結果を, 原疾患, 透析期間, 血液型, ALP 分画および臨床的特徴とともに表 2 に示した. ALP は

365~735 U/L (ALP アイソザイム測定時) に分布した.

2) 小腸分画 (ALP5) の検討 (症例 1, 2, 3, 9)

小腸分画が検出されたのは 12 例中 9 例 (症例 1~3, 5~9, 11) で, 総 ALP の 2%~50% を占めた. 血液型は B 型 1 例, O 型 7 例, AB 型 1 例, 検出されなかった 3 例は, A 型 2 例, O 型 1 例であった. AB 型の症例 11 は 5% で, 対象期間外の他の 1 回の測定でも 7% を示した.

症例 1 (図 1, 血液型 B 型) は, ①は ALP 値 405 U/L, 小腸分画は 50% で, 非小腸分画は 203 U/L となり基準範囲 (~340 U/L) を示した (図 1). ②は下肢閉塞性動脈硬化症による長期入院後にあたり, ALP は 643 U/L, 非小腸分画は 360 U/L でありほぼ基準範囲を示した. 小腸分画が主であるものの ALP3 分画活性値は 180 U/L の高値であった. この時の血清 Ca, iP, iPTH の変化はなかった. ①, ②のいずれも肝機能の異常はなかった. すなわち, ①は小腸分画により, ②は小腸分画と骨分画による ALP の高値と思われた. ②は, 非小腸分画および ALP 3 分画により骨型 ALP の上昇を検出できた. 退院後に ALP の上昇がみられることを臨床経験するが, 本例でもその傾向がみられた.

症例 2 (図 2, 血液型 O 型) は, しばらく ALP 500 U/L 以上を呈し, その後低下する変動を示した. ③, ④はいずれも非小腸分画は基準範囲を示した (300, 326 IU/L). ④は基準範囲である非小腸分画の中で ALP3 分画活性値は 163 U/L, 同時期の BAP は 24.9 μ g/L を呈し, 骨分画が上昇していた.

症例 3, 症例 9 の臨床的特徴は表 2 に示した. いずれも, 肝機能の異常はなく, 主に小腸分画による ALP の上昇と思われた.

なお, 小腸分画は血清中性脂肪 (TG) の変動と対比されるが, これら 4 例はその傾向はなかった (症例 1, 症例 2 の TG 値はそれぞれ図 1, 図 2 に示す).

表 2 対象 8 例 (A1 群 4 例, A2 群 4 例) の原疾患, 透析期間, 血液型, ALP, ALP アイソザイム各分画値

群	症例	性	年齢	原疾患	透析 期間 (月)	血液型	ALP (U/L)	ALP5 分画 活性値 (U/L)	ALP-ALP5 分画 活性値 (U/L)	ALP1 (%)	ALP2 (%)	ALP3 (%)	ALP5 (%)	ALP3 分画 活性値 (U/L)	臨床的特徴
A1	3	M	78	DM	35	O +	536	161	375	0	45	25	30	134	漸増する ALP の上昇時. 小腸分画が主と思われた.
	5	F	80	DM	114	O +	614	98	516	3	41	40	16	246	漸増する ALP の上昇時. その後に再び ALP は上昇, ALP 618 U/L, BAP 27.0 μ g/L の高値を示し, 骨分画 の上昇によると思われた. 明らかな契機はなかった.
	6	F	84	DM	54	O +	456	9	447	0	33	65	2	296	しばらく ALP が 400 U/L 以上を持続した時. その後, ALP はやや低下, その後恥骨骨折後に一過性に上昇, ALP 645 U/L, BAP は 55.1 μ g/L の高値. いずれも骨 分画による ALP の上昇と思われた.
	8	M	82	DM	74	O +	664	132	531	6	54	20	20	133	脂肪肝の症例. ALP は徐々に上昇, その後多峰性の上 昇をきたす変動を示した. 肝機能の悪化を認め, また 同時期の BAP は 24.6 μ g/dL の高値を示した. 肝分画, 骨分画を主にし, 小腸分画を含む 3 分画による ALP の 上昇と思われた.
A2	9	F	60	DM	129	O +	465	177	288	0	38	24	38	112	2 峰性の 2 回目の上昇時. 骨分画の上昇はみられず, 小 腸分画による ALP の上昇と思われた.
	10	F	84	DM	98	A +	401	0	401	0	39	61	0	245	小腸分画は検出されず, 2 峰性の上昇を示した 2 回目を 示す. 骨分画の上昇によると思われた.
	11	F	84	CGN	44	AB +	365	18	347	0	49	46	5	168	関節リウマチ (RA) の症例. 2 峰性の上昇, 初回は RA 診断時. 2 回目を示す. 同時期の BAP は 25.0 μ g/L, 2 峰性の上昇はいずれも骨分画の上昇と思われた.
	12	F	79	NS	36	O +	461	0	461	0	49	51	0	235	小腸分画は検出されず. 脊椎圧迫骨折約 6 か月後の結 果. 同時期の BAP 40.2 μ g/L と高値. 骨折後に ALP の 上昇がみられることがあるが, 比較的長く持続した印 象であった.

対象 12 例 (A1 群 8 例, A2 群 4 例) の中で, 図に示した 4 例 (症例 1, 2, 4, 7) 以外の 8 例を示す.

ALP5 分画 (小腸型) 活性値 = $\text{ALP} \times \text{ALP5} (\%)$

ALP-ALP5 分画活性値 = 非小腸分画

ALP3 分画 (骨分画) 活性値 = $\text{ALP} \times \text{ALP3} (\%)$

原疾患の DM は糖尿病, CGN は慢性糸球体腎炎, NS は腎硬化症を示す.

図 1 小腸分画の検討 (1)

症例 1 の経年的変動を示す。①，②は，ALP アイソザイムの採血時期（以下同様）。ALP (U/L)/ALP5 (U/L(%))/非小腸分画 (U/L)，また TG (mg/dL) (中性脂肪) を図中に示す。初回の月の結果を横軸 1 とし，以下同様に示す。

図 2 小腸分画の検討 (2)

症例 2 の経年的変動を示す。BAP (骨型 ALP (μg/L)) を図中に示す。

3) 骨分画の検討 (症例 4, 5, 6, 10, 11, 12)

活性型ビタミン D₃ およびカルシミメティクスによる治療とともに検討した。

症例 4, 症例 10 は，小腸分画は検出されなかった。

症例 4 (図 3, 血液型 A 型) は，2 峰性の ALP の上昇を示した (⑤, #1)。⑤は，肝機能の異常はみられず，ほぼ同時期の BAP は 49.9 μg/L の高値を示し，骨分画による上昇と思われた。ALP3 分画活性値は 386 U/L であり，これに合致した。iPTH のデータはなかった。明らかな契機はなかった。#1 は，iPTH は 632.9 pg/mL と高値を示し，二次性副甲状腺機能亢進

症に合致した。肝機能の異常はなかった。本症例の 2 峰性の高値はいずれも骨分画の上昇によるものと思われた。ALP は小腸分画を含まず，ALP の低下はカルシトリオールによる骨分画の低下を示すと思われた。

症例 5, 症例 10, 症例 11 の臨床経過を表 2 に示した。いずれも，肝機能の異常はなかった。

症例 5, 症例 10, 症例 11 では，アルファカルシドールを使用した ALP との関連は明らかではなかった。症例 4 を含む 4 例は，カルシミメティクスの使用はなかった。

症例 6, 症例 12 は，いずれも骨折後に ALP が上昇

図 3 骨分画の検討

症例 4 の経年的変動を治療内容とともに示す。iPTH は副甲状腺ホルモン (pg/mL), ⇔ は入院を示す。#1 は文中に説明。

図 4 肝分画の検討

症例 7 の経年的変動を治療内容とともに示す。ALP (U/L), ALT (IU/L), γGT (IU/L) を示す。#2, #3 は文中に説明。

した症例である。この 2 例の臨床的特徴を表 2 に示した。いずれも肝機能の異常はなかった。骨分画を検討した 6 例はすべて高齢女性であった。

4) 肝分画の検討 (症例 7, 8)

症例 7 (血液型 O 型) (図 4) は原発性胆汁性胆管炎の症例で、高 ALP 血症が診断の契機となった。ALP は、期間を通じてほぼ基準範囲を超えており、治療内容の変更はなかった。⑦の非小腸分画は基準範囲 (257 U/L) を示したが、⑥、⑦、⑧は肝機能の異常を伴い、肝分画が関与していた。⑥の後に、さらに ALP の上昇 (988 U/L, #2) を示したが、これは腸管感染症による肝機能の悪化であった。また、#3 は ALP 546 U/L,

BAP 22.5 μg/dL で、BAP は基準範囲を超え、骨分画が関与していると思われた。

症例 8 の臨床的特徴を表 2 に示した。2 回の ALP アイソザイム検査を行い、その中の 1 回を示した。

3. 血液型による ALP 小腸分画 (ALP5) の検討 (表 3-1)

対象患者の小腸分画を示す頻度が高いことから、平成 24 年 11 月から令和 2 年 3 年までの ALP アイソザイムを測定 (同一測定法) した症例を抽出した。11 例 (男性 3 例, 糖尿病 8 例) を加え計 23 例で検討した。B 型, O 型は 16 例中 15 例, 93.8%, A 型, AB 型は 7 例中 1 例, 14.3% で小腸分画を認め、B 型, O 型に高

表 3-1 各血液型の小腸分画 (ALP5) の陽性率

血液型	B 型	O 型	A 型	AB 型
症例数	2	14	6	1
小腸分画 (ALP5)				
陽性例	2	13	0	1
陽性率	93.8% (15/16)		14.3% (1/7)	

表 3-2 糖尿病の有無による小腸分画 (ALP5) の検出数

	小腸分画 (ALP5)		計
	あり	なし	
糖尿病	あり	12	3
	なし	4	2

(Fisher's exact test より有意差検定)

頻度にみられた。

4. 糖尿病による ALP 小腸分画 (ALP5) の検討 (表 3-2)

結果 3 で追加した 11 例の中の肝硬変の 2 症例を除いた 9 例を加えた計 21 例で，糖尿病と小腸分画を検討した。糖尿病 15 例では 12 例に小腸分画を認めたが，非糖尿病と有意な差はなかった (Fisher's exact test)。

Ⅲ. 考 察

血清 ALP にはパニック値はなく，明らかな肝，胆道系疾患，とくに感染症を臨床症状などから否定できれば緊急性は少ない。しかし，その高値の分析は重要である。

今回，血液透析患者の ALP 高値のため ALP アイソザイムを検討した際，小腸型が大きな分画を占めた症例を経験した。小腸分画は，腎不全や糖尿病，また食事による影響を受けるため，随時採血となる血液透析例を対象に 3 分画を分析した。さらに，総 ALP の経年的変動を検討した。なお，今回の検討では，糖尿病による小腸型の検出に差はなかった (表 3-2)。

われわれが検索した限り，これまで血液透析例を対象に総 ALP の変動や ALP 分画を分析した報告はなかった。最長 65 か月間の ALP の変動を検討したが，約 50% の症例で基準範囲 (340 U/L 以下) 以上を呈し，500 U/L を超えたことのある症例は約 20% に及んだ。また，常時基準範囲内にあった症例は約半数のみであった。

小腸分画の存在は，すでに 1960 年代には指摘されている⁹⁾。小腸分画は，血液型の相違によりその活性値が変動し，B 型または O 型の分泌型がそれ以外の血液型に比べて高値をとり，特に脂肪食後にその傾向が強いことが報告されている¹⁰⁾。その際に出現する小腸型には，脂肪食前後ではその量がほとんど変動しない高分子小腸型 ALP (HIAP) および食後に急激に上昇するノーマル分子サイズ小腸型 ALP (NIAP) の 2 種類のアイソフォームが存在する。この両者が B 型または O 型の分泌型に強く依存して出現することになる¹¹⁾。小腸型の把握には，ALP アイソザイムの測定が必要で

ある。電気泳動法では，各分画の分離のために酵素処理が必要であるが，肝型と骨型の分離のためにノイラミニダーゼによる処理を行う必要がある。この際に，骨型とはほぼ同位置に HIAP が存在するため，プロテアーゼを用いて HIAP を NIAP 型に変換する必要がある。この処理により骨型 ALP と HIAP を分離することができる¹²⁾。ノイラミニダーゼ処理にかかわらず，ALP3 が多い時に ALP2 との分離が悪くなることはあるが，分離はこの両酵素の処理により可能で，今回われわれはこの測定法を使用した。成書の一部に，健常成人 ALP の基準範囲内では ALP2 $\geq$ ALP3 とする記載があるが，ノイラミニダーゼ処理のない場合である。今回，肝分画，骨分画の鑑別に ALP2，ALP3 の分画 (%) や小腸分画に影響を受けない ALP2/ALP3 の比などを検討したが，有用な結果は得られなかった。

一般に，日本人では B 型または O 型で分泌型は約 39% に存在するといわれている¹⁾。ALP 分画の検討では，健常人を対象に小腸分画 (HIAP と NIAP の和) が 50 U/L 以上となる出現頻度が報告されている。血液型 B 型，O 型で分泌型の人のみに 24% に認められ，それ以外の血液型では認められなかった¹⁾。しかし，慢性腎臓病を対象とした小腸型分画の報告はみられなかった。われわれの施設のデータも数例にとどまり，血液透析例の対照となるデータは得られなかった。今回の検討では，分泌型は不明だが，小腸型は B 型または O 型で 93.8% の高頻度に出現した (表 3-1)。腎不全では，脂肪食後の吸収に伴い，小腸粘膜から胸管リンパ管を経て大循環系に入るが，その脂肪代謝の遅延により上昇するとされている⁷⁾。

小腸分画の検討 (結果 2, 2)) から，小腸型が 50% を占める症例や，ALP 500 U/L 以上のときにも小腸型を主とする上昇がみられた。また，同一症例でも 44~50% (症例 1)，26~41% (症例 2) の変化があり，また経年的にも総 ALP の大きな変動をきたした。4 例 (症例 1, 2, 3, 9)，6 回のアイソザイム分析では，4 回で非小腸分画は基準範囲になった。ほぼ基準範囲の非小腸分画のなかで，症例 1 の②，症例 2 の④では骨型が上昇していた。

なお，小腸分画活性値と中性脂肪代謝は ABO 血液

型の分泌型と強い関連を示す報告があるが¹³⁾, これに反する報告¹⁴⁾もある. 今回の検討では関連はみられなかった (図 1, 図 2).

骨分画の検討 (結果 2, 3)) の 6 例では, 非小腸分画は基準値上限以上を示した. 入院や骨折, 関節リウマチに関連すると思われる上昇以外では, 明らかな契機はみられなかった. 骨分画の評価における骨型 ALP (BAP, CLEIA) は, ALP の高値に限定されず, その臨床の評価は高い. 特に, 透析など高度腎障害例におけるマーカーとして推奨されている¹⁵⁾. BAP, ALP アイソザイムは, 保険算定上併せて実施はできず比較はできなかったが, 今回は ALP3 分画活性値を参考にした⁴⁾. 今後, 骨型の評価に利用することができると考えられた. BAP と ALP アイソザイムは, 臨床上有用性, 意義は異なっている.

肝分画の検討 (結果 2, 4)) の 2 例から, 骨, 小腸型の異常がマスクされやすい印象を受け, 一層詳細な検討が必要と思われた. 症例 7 (図 4) の原発性胆汁性胆管炎では, 肝機能異常は持続していたが ALP の非小腸分画は基準範囲になっている時期があった. また, 症例 8 (表 2) のように多峰性の ALP の変動を示す症例では, 同様な ALP の高値であっても, その構成する分画は異なることが示された.

今回, 非小腸分画が基準範囲になった症例についても検討を加えた. ALP アイソザイムの測定の 17 回のうち 6 回は非小腸分画が基準範囲に入ったが, 症例 2 (④) や症例 7 (⑦) など, 基準範囲内の検討も有意義と思われる症例を経験した.

小腸型に対する臨床的な対応は, 血液型の A 型, AB 型では基本的に考慮の必要はない. また, 小腸型の上昇は臨床上的意義はない. 腎機能正常例では, 総活性の軽度の上昇と基準範囲内を変動する例で小腸型 ALP の存在を疑うとされている⁸⁾. しかし, 今回の検討からは必ずしも軽度の上昇に留まらないことになる. 症状の乏しい高 ALP 血症で, 今回は合致しなかったが中性脂肪の増減とともに比較的変動する ALP の増減の時には注目する必要がある. 小腸型の上昇があっても, また同じ程度の総 ALP であっても, 骨型の上昇を含む場合があり, iPTH などの変動も参考に適宜骨型 ALP (BAP) の測定が必要である.

今回の分析から, ALP は著しい肝胆道障害の合併がない条件では, 骨代謝マーカーとして機能するとされているが³⁾, 小腸分画の評価が重要である.

これまでわが国の ALP の測定は, 小腸型の反応性が高い緩衝液 (EAE) を使用した日本臨床化学会 (Japanese Society of Clinical Chemistry: JSCC) 法が

採用されてきた. 今後, 小腸型の問題点を踏まえ, IFCC の基準測定操作法と同一の測定法 (IFCC 法) に徐々に変更されることになっている. しかし, 小腸型 ALP の反応性が極度に低く抑えられているということではなく 3 分画の評価は重要である²⁾.

結 語

血液透析症例の ALP 測定では, 非腎不全症例と違って, 骨疾患や肝胆道系疾患と関連が低い小腸分画が高頻度に出現している. また, 小腸分画の存在により, 非小腸分画が基準範囲にあっても, 3 分画の分析が必要である場合がある. ALP の評価に際して, これらの問題を銘記すべきであると思われた.

利益相反自己申告: 申告すべきものなし.

文献

- 1) 松下誠. 生化学—血清アルカリ性ホスファターゼ活性と血液型の関係. Lab Clin Pract 2004; 22: 9-12.
- 2) 山館周恒, 荒木秀夫, 山崎浩和. 特集 ALP, LD の JSCC 常用基準法を IFCC 標準化対応法へ. 東京都医学検査 2019; 47: 160-8.
- 3) 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 透析会誌 2012; 45: 301-56.
- 4) 下田綾, 前川真人. 骨型 ALP. 検査と技術 2014; 42: 1382-8.
- 5) 秋澤忠男, 深川雅史. 透析患者の検査値の読み方 改訂第3版. 東京: 日本メディカルセンター, 2013: 1-460.
- 6) ALP; alkaline phosphatase. 日臨検自動化会誌 2005; 30: 87-92.
- 7) 吉田俊彦, 野村文夫. アルカリホスファターゼ (ALP) とそのアイソザイム. 野村文夫, 村上正巳, 和田隆志, 末岡榮三朗編. 日常診療のための検査値のみかた. 東京: 中外医学社, 2015: 1-758.
- 8) 深津俊明. アルカリホスファターゼ (ALP). 臨床病理レビュー 2001; 116: 27-35.
- 9) Langman MJ, Leuthold E, Robson EB, Harris J, Luffman JE, Harris H. Influence of diet on the "intestinal" component of serum alkaline phosphatase in people of different ABO blood groups and secretor status. Nature 1966; 212: 41-3.
- 10) 松下誠. ABO 血液型と小腸型. 検査と技術 2001; 9: 1114-5.
- 11) Matsushita M, Irino T, Stigbrand T, Nakajima T, Komoda T. Changes in intestinal alkaline phosphatase isoforms in healthy subjects bearing the blood group secretor and non-secretor. Clin Chim Acta 1998; 277: 13-24.

- 12) 星野忠，矢内充，土屋達行，熊坂一成，菰田二一．高分子小腸型 ALP がアガロースゲル電気泳動法における骨型 ALP 分画値に及ぼす影響．臨床化学 2008； 37： 63-7.
- 13) 菊野晃，中野貴成，松下誠，他．食後血中トリグリセリド値上昇は小腸 ALP アイソザイム活性値と関連する一分泌・非分泌 ABO 式血液型を含めた考察一．埼玉医大誌 2010； 36： 119-24.
- 14) 松下誠，原尻早苗，田端詩織，行正信康，村本良三，菰田二一．B または O 型で分泌型の人のアルカリ性ホスファターゼ活性は前夜の脂肪食摂取量によって変動する．臨床病理 2013； 61： 307-12.
- 15) 日本骨粗鬆症学会 骨代謝マーカー検討委員会．骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイド 2018 年版．東京：ライフサイエンス出版，2018； 1-144.