

高ALP血症

昭和大学医学教育推進室教授

高木 康

(聞き手 山内俊一)

高ALP血症についてご教示ください。

75歳、女性、胃潰瘍（H₂ブロッカー、粘膜制御因子増強薬にて治療中）、高血圧症（ARBにて治療中）は安定しております。2年前にALPが800~1,000V/L（基準値104~338）と高値です。最近はいソザイムはALP1,031で、2型：16%、3型：43%、5型：41%です。ほかの血液検査で異常を認めません。画像診断でも、甲状腺、胸部、腹部、骨盤に異常を認めず、自他覚的所見にも異常を認めません。今後の検査についてご教示ください。

<秋田県開業医>

山内 高木先生、アルカリホスファターゼの異常高値についてですが、まずアルカリホスファターゼについて、一般論からご解説願えますか。

高木 アルカリホスファターゼはリン酸モノエステルを加水分解する酵素で、アルカリ側、だいたいpHが9.8ぐらいに活性をもつ酵素です。物資のエネルギーの輸送、それから無機リンの供給、骨の石灰化などに役割を果たしています。ヒトでは、同一の分子2つからなる二量体で、遺伝学的には3つのアイソザイムが知られています。一つは小腸型、一つは胎盤型、もう一つ

は組織非特異型でこれには肝臓や骨由来があります。

ただ、一般の臨床の先生方がよくご存じなのは、アルカリホスファターゼのアイソザイムは6つで、これは電気泳動法で分離されるアイソザイムです。

このアルカリホスファターゼの6つのアイソザイムのうちアルカリホスファターゼ1型は肝由来で、これは胆管上皮の膜と結合していて、閉塞性肝疾患で上昇します。健常人では存在しません。

2型も肝由来で、こちらは健常人で出現しています。特に肝細胞疾患、胆

道疾患では上昇します。

3型は骨芽細胞由来で、健常人でも出現しますが、骨形成性疾患、骨肉腫、悪性腫瘍の骨への転移あるいは甲状腺機能亢進症などで上昇します。

4型は胎盤由来で、妊娠の後期になると上昇します。それから、しばらく以前に注目されていたのが、悪性腫瘍の一部で耐熱性のこの4型が上昇することでした。

5型は小腸由来で、肝硬変で上昇しますが、血液型のABO式のB型、O型の分泌型で、特に脂肪食の摂取のときに上昇します。

そして、6型は通常は認められませんが、免疫グロブリンと結合したもので、潰瘍性大腸炎などで出現します。これら6つがよく知られているアルカリホスファターゼのアイソザイムです。

山内 実質的には、6つのうち、妊娠に関係する4型は別にして、2型、3型、5型、これが中心ということで、このケースは5型が相対的に多そうですが、健常成人ですと、アイソザイムの割合などはどういったあたりなのでしょう。

高木 健常成人では2型が50%前後で、36~74%という基準範囲も提案されています。3型の骨芽細胞由来が40%ぐらい、基準範囲は25~60%、そして5型については血液型のB型とO型は出現しますが、A型とAB型の方は出現しません。基準範囲は0~15%です。

それから、特徴的なのが小児です。小児では成長のために骨芽細胞が活発に活動します。このため、小児では3型が60~80%で、残りが2型となります。

山内 その割合から見まして、この症例ですが、アイソザイムの割合が出ていますが、これの特徴はどう解釈したらよろしいでしょう。

高木 通常のアルカリホスファターゼアイソザイムの特徴から解釈しますと、3型が上昇していることから甲状腺機能亢進症も含めた骨疾患が疑われます。それから5型が上昇していますので肝硬変や腎不全、それから糖尿病も考えられます。しかし、今、山内先生からのご紹介のように、他の臨床検査成績や画像診断は異常がないということです、これらとは異なる疾患といえますか、病態を考えなくてはいけません。

山内 具体的には何を考えたらよろしいのでしょうか。

高木 現在報告されている1つに、家族性の高アルカリホスファターゼ血症があります。これは特に小腸型、すなわち5型が増加する特有なパターンを示します。5型は小腸由来で、血液型がB型とO型の分泌型では、特に脂肪食の摂取後に上昇します。通常では10~20U/Lですが、脂肪食を摂取すると20~40U/Lぐらいに上昇します。

山内 それにしても、すごく高いと

いうほどでもないわけですね。

高木 そうですね。ですから、この場合にはB型とO型の分泌型による上昇ではなく、家族性高アルカリホスファターゼ血症が疑われるわけです。

山内 日本での報告例などはありますか。

高木 詳細に検討したデータがあります。発端者は総アルカリホスファターゼ活性が528U/Lです。ただし、この報告での基準値の上限が230U/Lですから、上限の2.3倍の高値ということになります。アイソザイムについては3型が61%の異常高値で、5型も14%認められています。さらに家系調査で、お姉さんとお兄さんが全く同じアイソザイムパターンで総アルカリホスファターゼ活性も異常高値でした。

また、わが国の異なる報告では家系調査はしていませんが、3症例で、総アルカリホスファターゼ活性は3倍程度で、2型と3型と5型が認められ、5型は27~34%であり、しかもこれらはすべて血液型がB型の分泌型でした。

山内 家系調査というのが一つのポイントですね。

高木 そうですね。このようなアイソザイムパターンの場合には、家系調査が一番大事と考えます。

山内 実際、このタイプの方のアルカリホスファターゼの特性といえますか、例えば何かを処理した場合に変わっていくとか、そういった特徴で知ら

れているものはあるのでしょうか。

高木 アルカリホスファターゼのアイソザイム分析は先ほどお話したように電気泳動法で行われています。しかも各アイソザイムの分離が必ずしも良好ではありません。このため、種々の処理をして、正確なアイソザイム分画の同定を行います。

1つは熱処理です。胎盤由来のアルカリホスファターゼ、4型は耐熱性ですが、他のアイソザイムは熱に弱い特徴があります。

もう1つ、非常に大事なのがノイラミニダーゼ、これはシアル酸を分解する酵素ですが、この酵素で処理すると肝由来、骨由来の易動度は変化します。ただ、小腸由来は易動度が変化しません。したがって、ノイラミニダーゼで処理して易動度が変化しない場合には小腸由来、5型であることが推測できるのです。

山内 ほかにも処理方法はあるのでしょうか。

高木 あります。あまり使用されていませんが、アミノ酸であるホモアルギニンとフェニルアラニンで処理しますと、ホモアルギニン処理では肝由来の2型や骨由来の3型は失活し、フェニルアラニン処理では胎盤由来である4型と小腸由来である5型が失活します。アイソザイムが不明な場合はこれらの処理をすると詳細が判明する場合があります。

山内 こういった家族性のもので、総アルカリホスファターゼ活性はどのぐらいまで増えることがあるのかといった調査はあるのでしょうか。

高木 文献的にいいますと、大体2.5～4倍ぐらいの症例が多く、時に10倍以上にも上昇する症例も報告されています。通常は、この症例のように2.5～4倍ぐらいの高値になります。

山内 かなり高いものもあるということですね。

高木 高い症例もあります。

山内 さて、具体的に、本症例に戻りますけれども、こういったケースがあった場合、臨床家として次のステップとしてどういう検査をやっていくべきなのか、あるいは経過観察でいいのかといったあたりはいかがでしょう。

高木 まずは血液型を調べていただきたいと思います。血液型と分泌型か非分泌型か、この2つは重要です。B型あるいはO型の分泌型では可能性が高いと考えます。次に、家系調査をしていただきたい。家系調査は諸事情により難しい面もありますけれども、家系内で同様なアルカリホスファターゼが高い方、アイソザイムが同じ方がいらっしゃるかは重要で、いらっしゃれば家族性の高アルカリホスファターゼ血症が強く疑われます。

山内 先ほどのいろいろな検体処理

ですが、こういったもので変わるかというのも大きな参考になりますか。

高木 そうですね。先ほどお話ししたノイラミニダーゼ処理は非常に大事で、この症例で易動度が変化しなければ骨由来ではなく、小腸由来、5型のアルカリホスファターゼであると推測できます。

山内 実際に非常に高い値ですので、これ自体も特徴的と見てよろしいわけでしょうか。

高木 そうですね。このような高値の症例では、今お話しした家族性がまず考えられますが、もう1つ、小児では一過性に高値となる場合がありますので、注意が必要です。

山内 その場合もかなり高いのですか。

高木 普通の小児は骨の成長のために成人値の2～4倍ですが、これが5倍以上になります。20倍以上となる小児もいます。この場合は、数カ月で、元のデータに戻りますので、3カ月後あるいは半年後に再検していただければよいと考えます。当然、他に異常がない場合ですが。

山内 やたらに細かい検査をする必要もないかなというところですね。

高木 そうです。

山内 どうもありがとうございました。