

最近の話題

生 化 学

血清アルカリ性ホスファターゼ活性と血液型との関係

埼玉県立大学短期大学部衛生技術学科

松 下 誠

はじめに

血清中の小腸型アルカリ性ホスファターゼ (IAP) が血液型に依存して出現することは、今から約 40 年前に初めて報告され¹⁾、特に B または O 型で分泌型の人脂肪食後により多く出現することが知られている。われわれはトリトン X-100 を含むポリアクリルアミドゲル電気泳動法(トリトン-PAGE)を用いる ALP アイソザイム分析法を改良し²⁾、血清中に存在する高分子型 IAP (HIAP) とノーマル分子サイズの IAP (NIAP) の 2 種のアイソフォームを分離する方法を報告した^{3,4)}。さらに、これら 2 種のアイソフォームが B または O 型で分泌型の血液型に依存することから、アルカリ性ホスファターゼ (ALP) 活性の基準範囲が血液型の相違で異なることなどを報告した。以下にわれわれの検討結果である血液型と IAP アイソフォームとの関係、およびそれに伴う血液型と ALP 活性に関わる問題点について説明する。

1. 血液型と IAP アイソフォームとの関係

IAP アイソフォームの出現と血液型との関係について説明する(表1)。HIAP は主に B または O 型で分泌型の人に出現し、ABO 血液型に関係なく非分泌型の人では検出されない。そして HIAP の血液中での半減期は長く、空腹時(絶食 14 時間)および脂肪食後の量はほとんど変動しない³⁾。これに対して NIAP は、空腹時では B または O 型で分泌型の人のみに見られるが、脂肪食後であれば、急激に増加してすべての血液型の人で検出される。そしてその増加量は B または O 型で分泌型グループがそれ以外の血液型グループに比べ約 3 倍高値となる。なお、この NIAP の半減期は 3~4 時間程度であり、この半減期は両血液型グループで差がないものと推定されている。また分泌型・非分泌型は、ルイス式血液型と密接な関係があるが、IAP アイソフォームはルイス式血液型との関連性はないものと考えられる(表1)。

表1 HIAP, NIAP の出現と ABO 血液型, 分泌型・非分泌型, およびルイス式血液型との関係

ABO 血液型	ルイス式血液型	分泌型・非分泌型	日本人の頻度 (%)	HIAP の検出	脂肪食後の NIAP の上昇
B または O 型	Le(a-b+)	分泌型	34.9	多い	高い
	Le(a+b-)	非分泌型	10.7	—	低い
	Le(a-b-)	分泌型	4.1	多い	高い
	Le(a-b-)	非分泌型	1.3	—	低い
A または AB 型	Le(a-b+)	分泌型	33.6	—(または僅か)	低い
	Le(a+b-)	非分泌型	10.3	—	低い
	Le(a-b-)	分泌型	3.9	—(または僅か)	低い
	Le(a-b-)	非分泌型	1.2	—	低い

2. ALP 活性の基準範囲と血液型との関係

現在の日本における ALP 活性の測定法は、日本臨床化学会 (JSCC) 勧告法である 2-エチルアミノエタノール (EAE) 法⁵⁾ が 70~80%、残りはジエタノールアミン (DEA) 法が利用されている。EAE 法の特徴は、肝、骨、胎盤、および小腸の各 ALP アイソザイムにほぼ均等に作用することから、DEA 法に比べ IAP に対する反応性が強いという特徴を有している。そのため、EAE 法を使用した場合、B または O 型で分泌型の人では空腹時血清中に HIAP および NIAP が残存することから、B または O 型で分泌型グループの ALP 活性の基準範囲はそれ以外の血液型グループに比べ約 20% 高値となる⁶⁾⁷⁾ (表2)。したがって、ALP 活性から HIAP、および NIAP 活性を差し引けば、両血液型グループにおける ALP 活性はほぼ一致する。さらに、一般的に EAE 法の基準範囲は 100~350U/l 程度とされているが、上記のことから基準範囲の上限値付近では B または O 型で分泌型の血液型の人が多く認められることになる。また、分泌型・非分泌型の患者情報は得られないことから、ALP 活性の基準範囲を B または O 型で分泌型グループ (約 39%) とそれ以外の血液型グループ (約 61%) に分けて設定し、評価を行うことは困難である。

3. 健常者高 IAP 血症と ALP 活性

健常者の HIAP、NIAP は B または O 型で分泌型の人にみられると考えてよいが、その量は個人差が大きい⁶⁾。われわれは、総 IAP 活性 (HIAP と NIAP の和) が、50 U/l 以上となる人を仮に健常者高 IAP 血症と定義付けして、健常者および健診者を対象にその出現頻度を調べたところ、健常者高 IAP 血症は B または O 型で分泌型の人のみに認められ、これらの血液型の人におけるその出現頻度は健常者で 24%、健診者で 44% と高値であった。さらに、この高 IAP 血症に伴い ALP 活性が基準範囲上限値 (350U/l) を超える割合は、両者を合計すると高 IAP 血症の人の 19% (6/31 例) であった (表3)。したがって、B または O 型で分泌型の人の ALP 活性が異常値となった場合は、健常者高 IAP 血症によるものか、疾患によるものかを判別することが重要となる。なお、高 IAP 血症は、電気泳動法を用いる ALP アイソザイム分析で容易に確認でき、IAP 分画値 20% 以上がおよその指標となる。

4. HIAP および NIAP 活性と疾患との関係

血清中の IAP 活性は、以前から肝硬変、腎不全、糖尿病などの疾患で上昇することが知られている。われわれは肝硬変、および糖尿病患者を対

表2 EAE および DEA 法における ALP, HIAP, NIAP 活性と血液型との関係

測定法	B または O 型で分泌型 mean ± SD (n=36)	左記以外の血液型 mean ± SD (n=44)	p
EAE 法			
ALP 活性 (U/l)	205.8 ± 61.3	168.6 ± 46.9	< 0.001
HIAP 活性 (U/l)	21.3 ± 15.3	0	< 0.001
NIAP 活性 (U/l)	10.1 ± 5.4	0	< 0.001
ALP- (HIAP+NIAP) 活性 (U/l)	174.4 ± 48.2	168.6 ± 46.9	NS
DEA 法			
ALP 活性 (U/l)	133.9 ± 37.2	120.6 ± 32.5	< 0.05
HIAP 活性 (U/l)	7.0 ± 5.1	0	< 0.001
NIAP 活性 (U/l)	3.4 ± 1.8	0	< 0.001
ALP- (HIAP+NIAP) 活性 (U/l)	123.5 ± 34.1	120.6 ± 32.5	NS

表3 健常者および健診者における高 IAP 血症の出現頻度

対象および血液型(例数)	高 IAP 血症の出現率(%)	高 IAP 血症で ALP 活性が 350U/l 以上の例数(%)
健常者		
B または O 型で分泌型(50)	12/50(24%)	1/12(8.3%)
上記以外の血液型(67)	0/67(0%)	0
健診者		
B または O 型で分泌型(44)	19/44(44%)	5/19(26.3%)
上記以外の血液型(104)	0/104(0%)	0

表4 NIAP 活性の上昇と血液型および疾患との関係

対象および血液型(例数)	NIAP の検出率(%)	NIAP 活性(U/l) mean±SD
健常者		
B または O 型の分泌型(23)	23/23(100%)	11.7±7.2
上記以外の血液型(35)	0/35(0%)	0
糖尿病患者		
B または O 型の分泌型(15)	15/15(100%)	19.6±13.3
上記以外の血液型(24)	12/24(50%)	6.8±12.0
肝硬変患者		
B または O 型の分泌型(12)	12/12(100%)	114.3±62.8
上記以外の血液型(25)	7/25(28%)	15.9±34.8

象に、2種の IAP アイソフォーム量の変動を調べたところ、半減期の短い NIAP が疾患との関わりがより強いことを報告した⁸⁾⁹⁾。興味深いことは、いずれの疾患においても B または O 型で分泌型の患者で NIAP 活性が上昇しやすく、特に、肝硬変でその傾向が強いことであった。これに対して、それ以外の血液型の患者では NIAP 活性の上昇は僅かであった(表4)。また、その上昇は個人差が大きいことから、同一血液型グループ(B または O 型で分泌型、それ以外の血液型)における健常者に存在する NIAP 活性(食事による増加などを含む)とこれらの疾患に伴う NIAP 活性の上昇とを区別することは困難と考えられた。

5. おわりに

上記のように、血清 ALP 活性と血液型との関係を記述したが、HIAP および NIAP は健常者および疾患の両者で B または O 型で分泌型の人に多く出現する。しかし、その量には個人差が大きく、健常者高 IAP 血症と疾患による高 IAP 血症

を区別することは困難である。また、前述したように、日常の臨床検査において分泌型・非分泌型の患者情報は得られないことから、基準範囲や疾患における臨床評価を B または O 型で分泌型とそれ以外の血液型グループで分けることはできない。これらの結果を総括すると、日常的な ALP 活性の測定では、HIAP および NIAP の存在は、肝や骨の ALP 活性の評価を誤らせる妨害物質的な因子として捕らえることが重要と考えられる。今後、血液型の相違で基準範囲の変動が小さい分析法(DEA 法)を選択することや、その変動が無視できる新たな分析法の確立も必要であり、同時に、現状における ALP 活性評価の問題点に対する実践的な対策が必要となるものと考えられる。

文 献

- 1) Langman MJS, et al. 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.
- 2) Matsushita M, et al. Properties of high-molecular

- mass placental alkaline phosphatases in normal pregnancy sera. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 515-21.
- 3) Matsushita M, et al. Changes in intestinal alkaline phosphatase isoforms in healthy subjects bearing the blood group secretor and non-secretor. *Clin Chim Acta* 1998; 277: 13-24.
 - 4) 松下 誠, 他. B または O 型で分泌型の血液型に依存して出現する高分子小腸型アルカリ性ホスファターゼと小腸型バリエーションとの関連性. *生物物理化学* 2000; 44: 135-8.
 - 5) 日本臨床化学会. ヒト血清中酵素活性測定法の勧告法, アルカリホスファターゼ. *臨床化学* 1990; 19: 209-27.
 - 6) Matsushita M, et al. The effect of different buffers and amounts of intestinal alkaline phosphatase isoforms on total alkaline phosphatase activity. *Clin Chim Acta* 2002; 319: 49-55.
 - 7) 松下 誠, 他. 血清アルカリ性ホスファターゼ活性と血液型との関係. *臨床化学* 2001; 30(3): 217-22.
 - 8) Matsushita M, et al. Specific gel electrophoresis method detects two isoforms of human intestinal alkaline phosphatase. *Electrophoresis* 2000; 21: 281-4.
 - 9) 松下 誠, 他. 糖尿病患者における血液型の相違と小腸型アルカリ性ホスファターゼアイソフォーム量との関係. *臨床化学* 2003; 32(補冊 2): 122.