



## Evaluation of serum bone alkaline phosphatase activity in patients with liver disease: comparison between electrophoresis and chemiluminescent enzyme immunoassay

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-11-01 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 詹, 芳潔 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/3042">http://hdl.handle.net/10271/3042</a>

博士(医学) 詹 芳潔

## 論文題目

Evaluation of serum bone alkaline phosphatase activity in patients with liver disease: comparison between electrophoresis and chemiluminescent enzyme immunoassay

(肝疾患患者における血清骨型アルカリフォスファターゼ活性の評価:電気泳動法と化学発光酵素免疫測定法の比較)

## 論文の内容の要旨

### [はじめに]

骨型アルカリフォスファターゼ(ALP)は骨形成と代謝のマーカーとして用いられている。骨型 ALP の血中レベルは骨芽細胞の機能状態(数や活動性)を反映するといわれ、骨 Paget 病、甲状腺機能亢進症、慢性腎不全に伴う腎性骨異常栄養症の診断の指標としても有用であり、骨粗鬆症、原発性骨腫瘍など、骨回転の異常を伴う疾患や骨疾患治療薬の治療効果のモニタリングとして用いられている。現在、臨床において骨型 ALP の主要な測定方法には電気泳動法と免疫学的測定法がある。前者は電気泳動によるアイソザイム分析であり、 $\alpha 2\beta$  位に幅広く泳動される活性帯(ALP-3)を骨型 ALP とする方法で、後者は骨型 ALP に対するモノクローナル抗体を用いた化学発光酵素免疫測定法である。しかしながら、両法の相関や正確性に関する詳細な検討は十分に行われてこなかった。

### [対象と方法]

127名の肝疾患患者(25~83歳;男性54人、女性73人)の血清を用いて電気泳動法によるALP3測定値と、免疫学的な骨型ALPの測定、すなわちBAP(CLEIA法)の相関について、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ( $\gamma$ -GT)、脂質分画など生化学分析とともに調べた。なお、本検討は浜松医科大学倫理委員会の承認を受けて行った。

### [結果]

電気泳動によるALP3活性(U/L)とBAP( $\mu$ g/L)の相関解析を行った結果、回帰式  $y = 8.63x - 44.9$ 、相関係数  $R = 0.886$ 、 $p < 0.001$  と有意な相関を認めた。しかしながら、電気泳動法で求めたALP3の割合(%)によって相関性が異なっていると考えられたため、ALP3(%)で5グループ [ $>80\%$  ( $n = 8$ )、 $60-80\%$  ( $n = 18$ )、 $40-60\%$  ( $n = 42$ )、 $20-40\%$  ( $n = 41$ )および  $< 20\%$  ( $n = 18$ )] に分けて相関性を調べた。その結果、各群対応の相関係数は、0.988, 0.969, 0.947, 0.892 及び 0.350 となり、ALP3 (%) が高いほど相関性が高い傾向を認めた。一方、ALP3 (%) が20%未満の群では相関係数が0.350と、他の4つのグループのR値平均よりも有意に低かった( $p < 0.001$ )。そこで、 $20 < \text{ALP3} (\%) < 40$  と  $\text{ALP3} (\%) < 20$  群の間でさらに精密な解析を行うために、 $\text{ALP3} (\%) < 27, < 26, < 25, < 24, < 23, < 22, < 21$  および  $< 20$  の8つのグループに分割して相関性を調べた。その結果ALP3 (%)  $< 23$  から、両法の相関性が大きく低下し

た( $R < 0.50$ ,  $p > 0.05$ )。また、ALP3 (%) が低く相関性が低い中でもさらに乖離している症例は、総 ALP 活性が非常に高く、肝型 ALP の顕著な上昇、高分子 1 型も増加、HDL の低下、 $\gamma$ -GT とロイシンアミノペプチダーゼの上昇も伴うという特徴を共有していた。乖離例を除いた後に再分析した結果、 $20 < \text{ALP3} (\%) < 40$  と  $\text{ALP3} (\%) < 20$  群の相関係数  $R$  は 0.920 と 0.772 になった。さらに、患者の年齢と性別についても調べた結果、総コレステロール、 $\gamma$ -GT、ALP および ALP3 (%) レベル( $p < 0.05$ )に有意差が認められた。

#### [考察]

検討対象全例では、電気泳動法による ALP-3 活性と免疫学的測定法による BAP に一定の相関が認められたが、乖離する例が認められた。骨型優位の群では、電気泳動による骨型活性値も BAP も良好な相関が得られたことは、両者の測定法での確に骨型 ALP が評価できていることを示している。しかし、ALP3 活性(%)で分類した 5 群で相関性を調べた結果、ALP3(%) が低くなるにしたがって両法の相関性が低下した。特に ALP3(%) が 20%未満の群では、相関係数  $R$  が 0.350( $p > 0.05$ )と相関性が悪かった。乖離例(5 例)を除いた後に再分析した結果、 $20 < \text{ALP3} (\%) < 40$  と  $\text{ALP3} (\%) < 20$  群の相関係数  $R$  は 0.920 と 0.772 になった。従って、両法の相関性が低い主な原因は、この 5 つの乖離例によることが判明した。また、ALP3 (%) < 23 から、両法の相関が顕著に悪くなった原因は、乖離例の ALP3 (%) が 23%未満であったからである。これらの乖離検体は、肝型 ALP(ALP2) 優位で ALP3 (%) が非常に低い検体であり、電気泳動によるデンストメトリの正確性と精度が十分でないことが大きな要因であると推察された。特に ALP3 (%) が少ない検体ではデンストグラムでショルダーを形成し肝型と骨型との判別が困難なため誤差が大きくなっていると考えられる。一方の免疫学的測定法も骨型を肝型から確実に分別定量することは抗体の性質上困難であるため、両者の誤差の大きさが原因となっていると考えられた。

乖離する方向から、電気泳動法では ALP3 (%) が低いほどより低く判定されていると推察され、そのような場合の骨型 ALP は電気泳動法では精確に判定できないことを認識しておく必要があると考えられた。

#### [結論]

全検体、および骨型 ALP 優位な検体( $\text{ALP2} \% \leq \text{ALP3} \%$ )では、電気泳動法と免疫学的測定法とは良好な相関を示した。しかし、肝内占拠性病変や胆管炎などで肝型 ALP が高度に上昇し、骨型 ALP(%) が極端に低い場合には、骨型 ALP 活性は電気泳動法では精確に判定できないことを認識する必要がある。