

検査値の読み方

胆道系酵素

はじめに

胆道系酵素とは、肝細胞の毛細胆管膜に局在傾向をもつ酵素群で、毛細胆管の障害による肝内胆汁うっ滞や閉塞性黄疸時に血中に上昇する。一般臨床検査では、Alkaline phosphatase (ALP)、 γ -Glutamyltranspeptidase (γ -GTP)、Leucine aminopeptidase (LAP)が主に用いられている。

1、アルカリフォスファターゼ (ALP)

ALP は亜鉛を活性中心に含む金属酵素であり、リン酸モノエステルを加水分解し、糖・脂肪の吸収、リン酸やカルシウムイオンの吸収と輸送、核酸合成の調節、骨の破壊と化骨に関与する。

(1) 正常値

血清 ALP の測定法は多数存在し、使用基準、測定条件の違いから正常値が異なる。代表的な測定法は Kind-King 変法、あるいは自動分析に応用しやすい Bessey-Lowry 法である。

基準値：成人	90 ~ 335 IU/l	(Bessey-Lowry 法)
成人	3 ~ 10 IU/l	(Kind-Kin 法)
小児	11 ~ 30 IU/l	(Kind-Kin 法)

ALP 値は骨の成長と関係があるため、小児では成人の 2 ~ 3 倍の値となる。成人では性差が見られ、男性が女性より 10 ~ 20% 高値となる。血液型が B 型、O 型の人では食事により、とくに脂肪摂取後に小腸 ALP の分だけ (1.5 ~ 2 倍) 高値となる。また、妊娠後期になると胎盤 ALP が母体血中に出現するため、ALP 値は妊娠前の 2 ~ 3 倍の値となる。

(2) 異常値の解釈

肝胆道疾患では、肝細胞での ALP の生成亢進と胆汁への排泄障害により、骨疾患では骨性 ALP の生成亢進により、また、癌患者の一部では胎盤 ALP の生成

亢進を反映し、血清 ALP 値は上昇する。慢性肝炎や肝硬変症では正常～軽度上昇にとどまる場合が多いが、ウイルス性や薬剤性肝内胆汁うっ滞症、慢性肝内胆汁うっ滞を呈する原発性胆汁性肝硬変症、膵癌や胆管癌による閉塞性黄疸時には、高度の上昇を認めることが多い。ビリルビン上昇が無い場合は、肝癌や肝膿瘍などの限局性肝疾患や胆管炎などが考えられる。ALP の上昇が認められるが後述する γ -GTP、LAP などの他の胆道系酵素に異常がない場合は、骨疾患を考える。その際、ALP アイソザイムの測定が鑑別診断上有用である。一方、血清 ALP 値が低値の場合は、甲状腺機能低下症や悪性貧血などが考えられる。異常低値の場合は先天性 hypophosphatasia が考えられ、重症例では新生児期までに死亡するか、ビタミン D 抵抗性くる病となるが、軽症例では無症状で成人となる。

(3) ALP アイソザイム

血清 ALP アイソザイムの分析法には電気泳動法、阻害剤あるいは特異抗体を用いる方法、ゲル濾過法などがあるが、通常は電気泳動法が用いられる。支持体により cellulose acetate 膜 (agar gel)を用いる方法と polyacrylamide gel (starch gel)を用いる方法とがあり、それぞれ一長一短がある(表 1)。ALP アイソザイム分析ではその泳動パターンが重要である。

a. ALP-1

高分子 ALP で、胆道閉塞による胆管内圧の上昇時に胆汁成分が類洞へ逆流することにより、ALP-2 とともに血中に増加する。

b. ALP-2 (ALP-II)

肝性 ALP で、成人血清 ALP の主成分である。胆管に何らかの障害が起こった時に肝での合成が亢進し、血中に増加する。

c. ALP-3 (ALP-III)

骨性 ALP で、小児血清 ALP の主成分である。骨の新生にともない血中に増加する。

d. ALP-4 (ALP-IV)

胎盤性 ALP で、妊娠後期の妊婦血中に増加する。また、悪性腫瘍患者血清中に腫瘍細胞から産生された本 ALP が検出されることがある。

e. ALP-5 (ALP-V)

小腸 ALP で、脂肪の吸収にともなって小腸粘膜から合成され、血中に増加す

る。血液型 A、AB 型の人では血中には検出されない。B、O 型の人では正常者であっても血中に出現し、肝硬変症、慢性腎不全、糖尿病などで増加する。また、小腸 ALP 増量による家族性高 ALP 血症が存在する。

f. ALP-6 (ALP-VI)

免疫グロブリン結合性 ALP で、潰瘍性大腸炎患者血中に出現することが多い。

g. ALP-I

肝癌性 ALP (variant ALP)で、肝癌細胞から合成され、肝細胞癌の腫瘍マーカーとなる。

2、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -GTP)

γ -GTP は γ -カルボキシル基で結合している N 末端のグルタミン酸を切り、他のアミノ酸あるいはペプチド N 端に置換させる酵素である。また、肝の解毒、抱合、排泄機能に重要なグルタチオン(γ -glutamyl-L-cystinyl-glycine)の分解、再合成にも関与する。肝細胞ではミクロソーム分画や毛細胆管膜に局在する。

(1) 正常値

γ -GTP の生理的な基質はグルタチオンであるが、日常検査では合成基質として γ -glutamyl- β -naphthyl amide あるいは γ -glutamyl-p-nitroanilide が用いられ、感度の高い安定した測定が可能となっている。

基準値：成人 男性	0 ~ 50 IU/l
成人 女性	0 ~ 30 IU/l
新生児	50 ~ 150 IU/l
小児、若年者	0 ~ 20 IU/l

γ -GTP は個体差が大きく、年齢、性、飲酒歴、常用薬剤の有無などにより血中濃度が大幅に異なる。男性では非飲酒者でも女性よりやや高値を呈し、新生児期では高く、思春期には成人値に至る。妊婦では週数とともに低下し、分娩直前には妊娠前の 1/2 の値まで減少する。一方、 γ -GTP は日内変動、日差変動、運動、食事などの生理的変動はほとんど認めない。

(2) 異常値の解釈

γ -GTP の上昇は肝胆道疾患に特異的で、他の疾患で上昇することは稀である。特にアルコール性肝疾患、肝内胆汁うっ滞症、閉塞性黄疸時には高度の上昇を認めることが多い。

a. アルコール性肝疾患

飲酒により血清 γ -GTP 値は特異的に上昇し、禁酒により正常化する。ALP、LAP などの他の胆道系酵素が正常で、血清 γ -GTP 値が高値の際は、アルコール性あるいは後述する薬剤性肝障害と考えられる。とくに、アルコール性肝炎では著増し、時に 1000 IU/l を越える。経過観察および治癒の指標に有用で、禁酒が守られていれば通常約 2 週間で血清 γ -GTP 値は前値の 1/2 の値まで減少し、非アルコール性肝障害との鑑別上重要な所見である（表 2）。

b. 胆汁うっ滞

胆汁うっ滞時には、ALP、LAP などの他の胆道系酵素と平行して異常高値を示し、診断的意義が高い。とくに、膵頭部癌、 Vater 乳頭部癌、胆管癌による閉塞性黄疸時には著明な高値を呈する。一方、閉塞性黄疸をきたさない総胆管結石、無症候性原発性胆汁性肝硬変症、ウイルス性あるいは薬剤性肝内胆汁うっ滞症でも高値を呈する。

c. 肝炎、肝硬変症

急性肝炎では一般に血清 γ -GTP 値の上昇は軽度であるが、経過中に肝内胆汁うっ滞を合併した場合には高値となる。慢性肝炎、肝硬変症においては、血清 γ -GTP の上昇は軽度であるが、活動期にはやや高値となる。末期の肝不全では極端に低値を示すことがある。

d. 薬剤

副腎皮質ホルモン、抗てんかん薬、向精神薬などの長期使用時には、血清 γ -GTP の上昇が見られる。この際、胆汁うっ滞をきたさなければ ALP、LAP は正常値にとどまる。一方、経口避妊薬による肝障害では、ALP、LAP の上昇を認めても、血清 γ -GTP 値は正常値にとどまる。これは、エストロゲンが γ -GTP の生成を抑制するためと考えられている。

(3) γ -GTP アイソザイム

澤武らの polyacrylamide gradient gel slab 電気泳動法では、血清 γ -GTP は陽極から陰極に向かって I、I'、II、II'、III、IV、V、VI、VIIa-c、VIIIa-b に分画され、そのうち、I'、II、II'分画は肝細胞癌に特異的で、hepatoma specific novel γ -GTP と呼ばれている。肝細胞癌で約 30～60%の陽性率であるが、他の腫瘍マーカー

の出現とは並行しないため、AFP や PIVKA-II などの他の腫瘍マーカーとあわせて検査することにより、診断率は向上する。

3. ロイシンアミノペプチダーゼ ()

はN末端にロイシンを有するペプチドからロイシンを特異的に除去する酵素で、亜鉛を活性中心に含む金属酵素である。 は γ -GTP あるいは他のペプチダーゼと同様に腎、小腸、膵、胆汁中に広く分布する。肝ではミクロソーム膜や毛細胆管膜に分布し、ALP、 γ -GTP とともに胆汁うっ滞時に血中に増加し、黄疸の鑑別、肝胆道疾患の診断および経過観察に用いられている。

(1) 正常値

LAP の生理的な基質はペプチド、アミノ酸、アミドであるが、日常検査では合成基質として L-leucyl-p-nitroanilide が用いられ、感度の高い安定した測定が可能となっている。しかし、本法で測定される LAP は本来の意味の LAP ではなく、arylamidase が主成分として測定されている。

基準値：成人 30 ~ 70 IU/l

血中 LAP 値には日内変動、日差変動、運動、食事による影響はほとんどなく、男性では女性に比べ若干高いが、 γ -GTP ほどの差はない。LAP は種々のペプチドホルモンの分泌、代謝に関連があり、とくに副甲状腺ホルモンの活性の高い成長期には若干高値となる。しかし、成人では年齢による差はほとんど見られない。

(2) 異常値の解釈

a. 胆汁うっ滞

血中 LAP 値は胆汁うっ滞の程度に応じて上昇し、肝胆道疾患では早期から上昇する。ウイルス性や薬剤性肝相胆汁うっ滞症、原発性胆汁性肝硬変症、閉塞性黄疸時には著明高値となる。限局性肝病変では転移性肝癌や胆管細胞癌で高値となる。

b. 肝炎、肝硬変症

急性肝炎で若干上昇するが、脂肪肝、慢性肝炎、肝硬変症ではほとんどの症例が正常域値にある。肝細胞癌では症例により異常高値を呈し、胆管閉塞に加

え、腫瘍細胞からの産生が示唆される。

c. その他の疾患

妊婦では 20 週以降漸増し、30~40 週で著増する。これは、*oxytocin* の分泌に関係し、シスチンを遊離する *oxytocinase* 活性の上昇を示すものであり、正常妊娠の指標になる。その他、血球貪食症候群、成人 Still 病、SLE などでも上昇するが、機序は明らかにされていない。

(3) LAP アイソザイム

cellulose acetate 膜電気泳動法により、陽極から LAP-1 から LAP-3 に分画される。正常人では LAP-1 が主体であるが、閉塞性黄疸時には LAP-2 が増加し、強い閉塞を示す時には LAP-3 の増加をともなう。LAP-2 は症例により異なり多様性を有する。妊娠後期に出現する LAP は LAP-1 より泳動度の少ない数本のバンドに分離される。

4. その他の胆道系酵素

5'-Nucleotidase は nucleotide の 5' の位置のリン酸を加水分解する酵素で、肝では毛細胆管膜に多く局在する。日常診療で胆道系酵素として定着しなかった理由は、ALP、LAP の測定が定着していたこと、基質の問題、測定の煩雑さが挙げられる。本酵素は急性肝炎、肝硬変症などで上昇するが、肝内胆汁うっ滞、原発性胆汁うっ滞性肝硬変症や閉塞性黄疸時に著明に上昇する。また、感度も ALP、LAP より優れている。

おわりに

日常診療において、ALP、 γ -GTP、LAP の全ての胆道系酵素が平行して上昇していれば肝胆道系疾患による胆汁うっ滞が考えられ、腹部超音波検査や CT 検査などの画像診断を行い、肝内胆汁うっ滞症か閉塞性黄疸かの鑑別診断を行う。ALP、 γ -GTP がそれぞれ単独で上昇している場合は、前者では骨疾患を、後者ではアルコールや薬剤の関与を考慮する。LAP の上昇は妊婦を除けば肝胆道疾患と特異性が高い。

文献

(1) 飯野四郎：アルカリフォスファターゼ (ALP). 日本臨床 43 (増刊・上巻): 222-225, 1985.

(2) 野口英郷、河合 忠：肝、胆道系疾患に関連した検査法・血液生化学検査.
日本臨床 46 (増刊・上巻): 240-271,1988.

(3) 堺 隆弘： γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(γ -GTP). 日本臨床 43(増刊・上巻): 277-281,1985.

(4) 藤澤 洵：血液化学検査項目の選択と評価. 肝疾患診断ハンドブック(藤澤 洵、水戸迪郎、編集) 南江堂：11-27,1987.

(5) 堺 隆弘：ロイシンアミノペプチダーゼ(). 日本臨床 43 (増刊・上巻): 351-355,1985.

(6) 柴田久雄：5'-ヌクレオチダーゼ. 日本臨床 43 (増刊・上巻): 313-315,1985.

表1. 血清ALPアイソザイムの臓器起源、臨床的意義および抗原性

支持体		臓器起源	臨床的意義	抗原性
セルロース アセテート膜	ポリアクリル アミドゲル			
ALP-1	-	肝(高分子)	閉塞性黄疸、限局性肝障害	肝
ALP-2	ALP-II	肝	肝、胆道疾患(成人)	肝
ALP-3	ALP-III	骨	骨生成疾患(小児)	肝
ALP-4	ALP-IV	胎盤、癌	妊娠末期、癌(0.1%以下)	胎盤
ALP-5	ALP-V	小腸	血液型B型、O型、肝硬変(約40%)	小腸
ALP-6	ALP-VI	肝、骨	潰瘍性大腸炎(活動期)	肝
-	ALP-1	肝癌細胞	肝細胞癌(約5%)	小腸

* 文献1より引用

表2. アルコール性肝障害の血清 γ -GTP値におよぼす禁酒の影響

組織学的診断	飲酒時レベル (mU/ml)	前値の1/2に達する禁酒後日数 (日)
アルコール性脂肪肝(8)	173 \pm 60	14.5 \pm 1.5
非特異的变化 (7)	313 \pm 53	16.0 \pm 6.8
アルコール性肝炎 (5)	760 \pm 571	16.6 \pm 1.4
アルコール性肝硬変(13)	309 \pm 154	17.6 \pm 6.2

()は症例数を示す

*文献4より引用