

ALPアイソザイム測定が診断の決め手となった成人の一過性高ALP血症の1例

洛和会丸太町病院 救急・総合診療科

米本 仁史・上田 剛士

【要旨】

一過性高アルカリホスファターゼ（ALP）血症（transient hyperphosphatasemia）は肝疾患や骨疾患のない小児に好発し、数カ月以内に自然軽快する異常な高ALP血症であり、ウイルス感染に伴う肝型ALPの過剰なシアル化が原因と考えられている。電気泳動では肝型ALPの陽極寄り（fast α_2 位）に異常なバンドを認め、これはデンシトグラムでは肝型ALPが陽極寄りに偏倚した所見となる。高ALP血症の鑑別においては、本疾患を念頭にALPアイソザイム検査を行うことで、過剰な検査や診療を避けることが期待できる。

Key words : 一過性高ALP血症、ALPアイソザイム、fast α_2 アイソザイム

【症 例】

患 者 : 20歳女性

主 訴 : ALP高値

現病歴 :

4日前から咽頭痛、頭痛、関節痛が出現し、3日前には悪寒を伴う38度台の発熱も出現したため同日前医を受診した。採血を受け、セフカペンピボキシル300mg/日、トラネキサム酸、ロキソプロフェンナトリウムを処方され2日間内服した。症状は速やかに改善したが、採血結果でALPが1701 U/mlと異常高値であることが判明したため、当科外来を紹介受診した。なお、1年4カ月前に前医で行われた採血ではALPは171 U/lと正常であった。外傷歴はない。血液型はO型。

既往歴 : 特記すべき既往なし

内服薬 : なし

生活歴 : 職業は保育士、喫煙歴なし、機会飲酒、最終月経は18日前から3日間

来院時現症 :

全身状態良好、体温 36.1℃、血圧 94/61mmHg、脈拍 81回/分、整、呼吸数 12回/分、SpO₂ 98%（室内気）。標準的

な体格。結膜に貧血・黄染なし、扁桃腫大なし、甲状腺腫大なし、両顎下・左後頸部に軽度の圧痛を伴うリンパ節腫大あり、胸部に特記所見なし、腹部は平坦、軟で腫瘤を触れず、肝叩打痛なし、肝脾腫なし、四肢の関節に熱感・腫脹なし、下腿浮腫なし、皮疹なし。

3日前の前医での血液検査所見 :

WBC 7400/ μ l、Hb 13.1g/dl、Plt 27.6万/ μ l、AST 17U/l、ALT 10U/l、ALP 1701U/l、CRP 1.37mg/dl

来院時血液検査所見 :

WBC 5400/ μ l、Hb 14.1g/dl、Plt 27.1万/ μ l、AST 18U/l、ALT 10U/l、ALP 1276U/l、 γ GTP 9U/l、T-Bil 0.3mg/dl、LDH 183U/l、CK 110U/l、TP 7.2g/dl、Alb 4.2g/dl、BUN 10.6mg/dl、Cre 0.58mg/dl、Na 144mEq/l、K 4.5mEq/l、Cl 107mEq/l、Ca 9.5mg/dl、IP 4.2mg/dl、CRP 0.67mg/dl、TSH 3.444 μ IU/ml、fT4 0.83ng/dl

ALPアイソザイム :

表1および図1に示す

腹部超音波検査 :

肝臓・胆嚢・胆管に異常所見を認めない

表1 ALPアイソザイム

分画番号	分画名	結果 (%)	基準値 (%)
①	ALP2	46	36~74
②	ALP3	51	25~59
③	ALP5	3	0~16

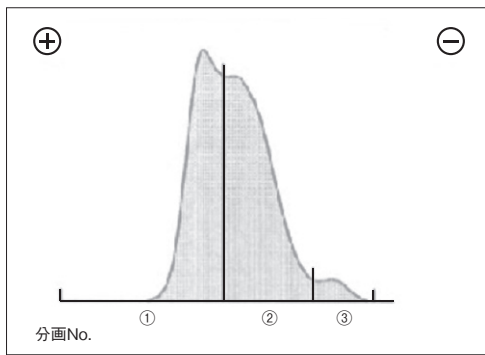


図1 ALPアイソザイム (デンシトグラム)

経 過：

前医での採血にてALPは異常高値（基準値上限の4.6倍）を示していたが、他の肝胆道系酵素は正常であり、病歴と身体所見、腹部超音波検査からも肝胆道系疾患は否定的であった。血清カルシウムやリンは正常であり、骨疾患を疑う病歴や身体所見も認めなかった。甲状腺ホルモン検査も正常であった。当院初診時点でALPは既に低下傾向を示していたため、ALPアイソザイム検査を提出した上で経過観察したところ、その後もALPは順調に低下を示し、約6週間後に正常化した（図2）。ALPアイソザイム（表1）はALP2（肝型ALP）とALP3（骨型ALP）が優位であったが、分画の割合自体は基準値内に治まっていた。しかし、デンシトグラム（図1）では肝型ALPが陽極側に偏倚している所見を認めたため、一過性高ALP血症と診断した。

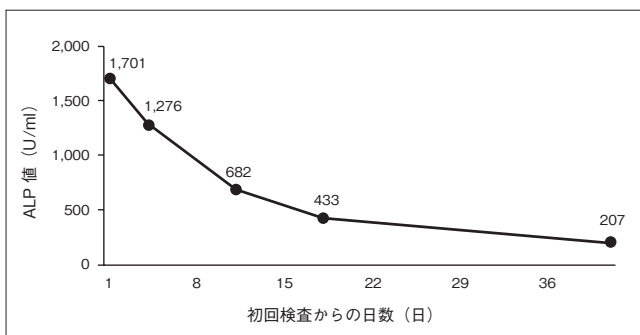


図2 ALPの推移

【考 察】

ALPには6つのアイソザイム（ALP1～ALP6）が存在し、表2に示すように各々由来する組織と出現する病態が異なる¹⁾。電気泳動では陽極側から順に a_1 位にALP1、 a_2 位にALP2（肝型ALP）、 $a_2\beta$ 位に幅広いバンドとしてALP3（骨型ALP）、細いバンドとしてALP4、 β 位にALP5、 $\beta\sim\gamma$ 位にALP6が泳動される¹⁾。

1977年にPosenらは、肝疾患や骨疾患を伴わない小児において、2カ月以内に自然軽快する異常な高ALP血症を小児一過性高ALP血症 transient hyperphosphatasemia of infancy として報告した²⁾。その後、同様の特徴を示す症例の報告が相次ぎ^{3)~5)}、1985年にはKrautらが診断的特徴として、①5歳未満、②基礎疾患はさまざまに健常児のこともある、③肝疾患や骨疾患を示唆する身体所見、検査所見がない、④肝型ALPと骨型ALPの上昇、⑤4カ月以内の正常化を挙げた⁶⁾。必ずしもinfancy（2歳未満の小児を指すことが多い）にのみ見られるわけではないため、Steinらはtransient hyperphosphatasemia of infancy and early childhoodまたはbenign transient hyperphosphatasemiaという呼称の方が適切と指摘し⁷⁾、少数ながら成人例の報告もあるため、Jassamらは一過性高ALP血症（transient hyperphosphatasemia）という呼称を提唱している⁸⁾。2013年に発表されたシステムティックレビュー⁹⁾では、18歳以下の733症例（2カ月～17歳、中央値18カ月）のうち82%が3歳未満であり、特に13～18カ月児に好発することが示された。男女差は認めなかった。ALPは基準値上限の2.0～71倍（中央値：9.2）を示し、71%が5.0倍以上を示した。高ALP血症の持続期間は2週間～4年間（中央値：10週間）であり、81%が4カ月以内に正常化した。

一過性高ALP血症では、ALPアイソザイム検査において肝型ALP（ a_2 位）と骨型ALP（ $a_2\beta$ 位）を共に認めるが、Wiemeらは肝型ALPのバンドのやや陽極寄り（fast a_2 位）に異常なバンドを認めることを指摘し³⁾、Weiberらはこれをfast a_2 アイソザイムと呼んだ¹⁰⁾（図3）。Steinらはこのfast a_2 アイソザイムの存在が本疾患に特徴的であると述べた⁷⁾。しかし、診断基準として確立した所見ではないため、先述のシステムティックレビューにはfast a_2 アイソザイムが示されていない症例も多数含まれている。

fast a_2 アイソザイムの由来は、感染症（多くはウイルス感染症）を契機に過剰にシアル化された肝型ALPとする説

が主流である⁵⁾。基礎疾患のない本疾患患者の60%でウイルス感染（そのうち呼吸器感染と下痢が30%ずつ）を伴っていたが、因果関係は証明されていない⁹⁾。本症例でも先行する上気道感染症状を認めていたことは興味深い。なお、本疾患における異常な高ALP血症は過剰なシアル化による血中からのクリアランス低下（肝細胞への取り込み低下）が原因と考えられている⁷⁾。

ALPアイソザイム検査の結果はデンストグラム（図1）として得られる。デンストグラムは電気泳動のバンドの吸光度測定をもとに描かれ、アイソザイムの割合はこの曲線から積分法を用いて求められる（表1）。その際、fast α_2 アイソザイムはALP2として計算されてしまうため、割合だけを見てはfast α_2 アイソザイムの存在を見落としてしまう。本疾患の診断には、デンストグラムにおいて通常のALP2よりピークが陽極側に偏倚した所見に着目する必要がある。

一過性高ALP血症は少数ながら成人例も報告されている。

システマティックレビュー⁹⁾では813症例中80例（9.8%）が19歳以上であったが、そのうち66例は同一の報告¹¹⁾によるものである。この報告は他の肝胆道系酵素上昇を伴う例や心不全症例が含まれるなど診断基準が非常に曖昧であり、純粋な一過性高ALP血症でない可能性が高い。それら66例を除いた上で、fast α_2 アイソザイムについての記載があるものに限ると、本疾患の成人例の報告は過去9例のみ^{8) 12)~16)}であり、本症例は10例目となる（我が国からの報告としては2例目）（表3）。

本疾患の予後は概ね良好であるが、成人で1例のみ再発例の報告がある¹⁷⁾。小児での再発例はない。ALPの正常化と共にfast α_2 アイソザイムは消失する⁷⁾が、本症例では6週後の時点でALPは正常化していたものの、デンストグラムの特徴的な曲線パターンは残存しており、急性期にALPアイソザイムの提出が出来なかった場合でも、遡って本疾患を診断できる可能性が示唆される。

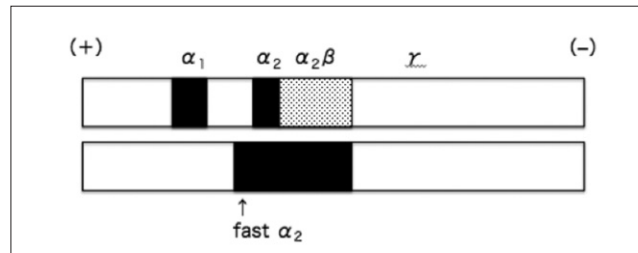


図3 ALPアイソザイム（電気泳動所見の模式図）
 上段：閉塞性黄疸の患者
 下段：一過性高ALP血症の患者

表2 ALPアイソザイムの由来と出現する病態（文献1より改編）

アイソザイム	由来	出現する病態
ALP1	肝・胆管細胞膜と結合した高分子ALP	閉塞性黄疸 転移性肝癌
ALP2	肝・毛細胆管	細胆管炎 薬剤性肝障害
ALP3	骨・骨芽細胞	悪性腫瘍の骨転移 甲状腺機能亢進症 副甲状腺機能亢進症 骨肉腫 骨折回復期 小児期
ALP4	胎盤（腫瘍）	妊娠 肺癌・卵巣癌など
ALP5	小腸粘膜	血液型B、OのLewis分泌型の食後 肝硬変
ALP6	ALP結合性免疫グロブリン	潰瘍性大腸炎

表3 これまでに報告された一過性高ALP血症の成人例（fast α_2 アイソザイムについての記載があるもの）

報告年	報告者	年齢	性別	基礎疾患・症状	ALP値*	持続時間
1976	Rosalki ¹²⁾	21	男	Crohn病	8.7	35日
1989	Maekawa ¹³⁾	55	女	悪性リンパ腫	9.0	1カ月
2006	Trower ¹⁴⁾	32	男	HIV/HCV/血友病A	10	4カ月
2008	Ilham ¹⁵⁾	47	女	腎移植後	50	12週
		34	男	腎移植後	25	6週
		45	女	腎移植後	12	4週
2009	Jassam ⁸⁾	59	女	ウイルス感染	20	11週
		52	女	ワクチン接種後	13	5週
2012	Lee ¹⁶⁾	54	女	腎移植後	7.0	5カ月
2015	Yonemoto	20	女	ウイルス感染	4.6	6週

*ピーク値の基準値上限比

高ALP血症の鑑別は多岐に渡るため、本疾患の存在を知らなければ、過剰な検査・診療につながる可能性がある。実際に、本症例でも腹部超音波検査や甲状腺ホルモン測定は結果的には不要であった。病歴や身体所見から肝疾患、骨疾患が疑われないALPの単独高値を見た際には、本疾患を念頭にALPアイソザイム検査を提出し、結果を解釈する際には分画の割合だけでなく、デンストグラムに注目することが重要である。

【参考文献】

- 1) Fukatsu T : Rinsho Byori (suppl) 116 : 27-35, 2001
- 2) Posen S, et al : Transient hyperphosphatasemia of infancy-an insufficiently recognized syndrome. Clin Chem 23 (2PT.1) : 292-4, 1977
- 3) Wieme RJ : More on transient hyperphosphatasemia in infancy-an insufficiently recognized syndrome. Clin Chem 24 (3) : 520-2, 1978
- 4) Rosalki SB, et al : Transient hyperphosphatasemia of infancy : four new cases, and a suggested etiology. Clin Chem 26 (7) : 1109-10, 1980
- 5) Rosalki SB, et al : More on transient hyperphosphatasemia of infancy. Clin Chem 29 (4) : 723, 1983
- 6) Kraut JR, et al : Isoenzyme studies in transient hyperphosphatasemia of infancy. AJDC 139 : 736-40, 1985
- 7) Stein P, et al : Transient hyperphosphatasemia of infancy and early childhood : Clinical and biochemical features of 21 cases and literature review. Clin Chem 33 (2) : 313-8, 1987
- 8) Jassam NJ, et al : Transient rise in alkaline phosphatase activity in adults. BMJ Case Rep 2009 ; 2009. pii : bcr09. 2009. 2250. doi : 10. 1136/bcr. 09. 2009. 2250. Epub 2009 Dec 3.
- 9) Gualco G, et al : Transient benign hyperphosphatasemia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 57 (2) : 167-71, 2013
- 10) Weiber H, et al : Atypical, anodally migrating alkaline phosphatase isoenzyme in children and its relation to abdominal symptoms. Clin Chem 29 (3) : 593-5, 1983
- 11) Parker SG : Transient hyperphosphatasemia in association with acute infection in adults. Postgrad Med J 67 (789) : 638-42, 1991
- 12) Rosalki SB, et al : Transient presence in serum of an atypical alkaline phosphatase. Clin Chim Acta 73 (1) : 149-55, 1976
- 13) Maekawa M, et al : Benign transient hyperphosphatasemia in an adult with malignant lymphoma. Clin Chem 35 (5) : 897, 1989
- 14) Trower K, et al : A case of transient hyperphosphatasemia of infancy and early childhood in an HIV-positive adult possibly related to atazanavir. AIDS 20 (1) : 135-6, 2006
- 15) Ilham MA, et al : Idiopathic severe elevation of serum alkaline phosphatase following adult renal transplantation : case reports. Transplant Proc 40 (6) : 2059-61, 2008
- 16) Lee HJ, et al : Isolated idiopathic transient hyperphosphatasemia in an adult patient after renal transplantation : a case report. Clin Nephrol 78 (2) : 149-53, 2012
- 17) Onica D, et al : Recurrent transient hyperphosphatasemia of infancy in an adult. Clin Chem 38 (9) : 1913-5, 1992