

令和4年度 厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業  
「我が国における公衆衛生学的観点からの健康診査の評価と課題」

日本人間ドック学会における ALP 基準範囲設定に向けた基礎的検討

川野 伶緒（広島大学病院 広島臨床研究開発支援センター）

加藤 公則（新潟大学大学院 医歯学総合研究科）

研究概要

ALP の測定法として国内で広く採用されていた JSCC 法は、血液型が B もしくは O 型において、病態に関係なく高値になることが知られている。これに関連した諸問題を解消するべく IFCC 法への一斉変更が 2020 年中に実施された。IFCC 法においても同様の傾向が認められるがその程度は低いとされていることから、血液型依存性の問題は改善したとされる。日本人間ドック学会では、JSCC 法における問題点を考慮して判定区分を設定していなかったが、IFCC 法への変更に伴い改めて判定区分策定を検討する必要があると考えられる。そこで本検討では 2017 年から 2021 年の人間ドック受診者データベースを用い、血液型依存性の問題点を含め測定法変更に伴う影響を調査した。

肝機能検査に異常が認められない者を対象に、ALP 測定値が基準範囲上限を超える割合を JSCC 法と IFCC 法の別で集計した結果、B もしくは O 型ではそれぞれ 4.6%、2.4%であった。測定法変更による効果を時系列分割デザインによって解析した結果、B もしくは O 型の群で-1.8%(95%信頼区間 -3.1 to -0.48,  $p=0.008$ )減少したことを明らかとした。この結果より、IFCC 法においては血液型依存性の問題は解消されたと考えられた。また閉経による測定値への影響は依然として存在することを明らかとした。

## A 研究背景と目的

血清アルカリフォスファターゼ (alkaline phosphatase; ALP) は、リン酸モノエステルを加水分解する酵素のうち、アルカリ側に至適 pH をもつものである。肝・胆道・骨疾患をはじめ各種病態で上昇を示すため臨床検査として広く用いられている。ALP は身体各臓器組織に広く分布しているが、その中でも肝、骨、小腸粘膜上皮、胎盤などに多く含まれ、それぞれの臓器に由来する特異的なアイソザイムが存在する。胎盤型は妊婦や一部の悪性腫瘍の場合のみ血中に現れるため、通常血清に含まれる ALP アイソザイムは肝型、骨型、小腸型が主である。

ALP の測定法には JSCC 標準化対応法 (以下、JSCC 法) と IFCC 標準化対応法 (以下、IFCC 法) が存在する。JSCC 法は日本国内の 9 割を超える施設で採用されていたが、以下に示す問題を解消すべく、2020 年 4 月より 1 年かけて、現行の JSCC 法から順次、IFCC 法へ切り替えが実施されることとなった。

測定値に与える影響における両者の違いは、使用する緩衝液にある。緩衝液が変わると検体中の各アイソザイムの反応性が変化し、ALP 全体の測定値の違いとして検出される。ここで問題となるのが小腸型及び胎盤型 ALP である。JSCC 法において血液型 O 及び B 型の Lewis 分泌型の人では、病態とは無関係に ALP 測定値が高値化する場合がある。IFCC 法も小腸型 ALP に反応するため、B 及び O 型では高値傾向になるが、その影響度は JSCC 法よりも少ない。この傾向は高脂肪食後に大きく現れるとされているが、近年の調査結果から、朝食を取らずに来院した健診者の空腹時検体でも、B 及び O 型では小腸型 ALP の出現に起因した JSCC 法と IFCC 法の乖離が認められている [1]。また、胎盤型 ALP は小腸型とは逆に IFCC 法に比べて JSCC 法では反応性が低い特徴がある [2]。これらの理由により、日本の ALP 測定値は、国際的な治療指針を利用する場合や治験データとしての

利用に支障をきたしていた。そのため JSCC 法から IFCC 法へ切り替えたことで、海外との測定値の共有化や利便性の向上を図るとともに、病態と無関係な上昇が軽減し、測定 of 臨床的意義が向上したとされている。

これまで日本人間ドック学会では、前述の JSCC 法の問題点を考慮して ALP の判定区分を策定していなかった [3]。IFCC 法への切り替えから約 1 年が経過したため、実データをもとに学会として判定区分が策定できるかを検討する必要があると考えられる。そこで本検討では前述の問題点がどの程度解消されたかを測定法の切り替え前後で比較することで、判断に必要なエビデンスを構築することを主たる目的とする。

## B 研究方法

### 【使用したデータ】

本解析では以下に示すデータを使用した。

#### 1. 人間ドック受診者データ

本データは、新潟県労働衛生医学協会で実施・保管されている、2017 年から 2021 年の人間ドック受診者データ (299,799 人) のデータである。本報告では主たる解析項目である ALP 測定値及び血液型が測定されており、かつ胎盤型 ALP へ影響する妊娠者ではない者 (289,283 名) を解析に使用した。なお、本データにおける ALP 測定法の JSCC 法から IFCC 法への変更日は、2021 年 4 月 1 日である。

### 【方法】

以下に示す検討を行った。なお、本検討における基準範囲には、一般社団法人 日本臨床検査医学会の共用基準範囲を用いた。

AST(U/L): 13 to 30

ALT(U/L): 女性 7 to 23, 男性 10 to 42

GGT(U/L): 女性 9 to 32, 男性 13 to 64

JSCC ALP(U/L): 106 to 322

IFCC ALP(U/L): 38 to 113

### 1. 研究対象者の背景情報の集計

本検討の対象者背景情報を測定法別（JSCC 法、IFCC 法）に集計した。対象とした項目は、性別、年齢、年代別、BMI、及び肝機能関連検査項目である AST、ALT、 $\gamma$ -GT とした。また、同様の集計を年別（2013 から 2017 年）で行った。

### 2. 病態と無関係に ALP 測定値が基準範囲上限を超える割合の比較

病態とは無関係の ALP 測定高値化を検討するため、本検討における「病態とは無関係である」は以下のように定義して検討した。

「肝機能異常なし」の定義：ALP 検査は肝機能検査の 1 つであるため、肝機能検査である  $\gamma$ -GT の測定値が基準範囲内である者を肝機能に異常がない者と定義する。

この定義に該当する者を対象に、ALP 基準範囲上限を超えた者の割合を対象者全体、B もしくは O 型のみ、A もしくは AB 型のみについて算出した。

### 3. 測定法の切り替えにより、病態と無関係に ALP 測定値が基準範囲上限を超える割合はどう変化したか

測定法の切り替えが病態と無関係に ALP 測定値が基準範囲上限を超える割合に与えた効果を明らかにするべく、準実験デザインである時系列分割デザインの枠組みである、Controlled Interrupted time-series (Controlled-ITS) 解析を実施した。病態と無関係に ALP 測定値が基準範囲上限を超える割合をアウトカムとして、B もしくは O 型群におけるその割合が、IFCC 法への切り替えによってどの程度減少したのかを、A もしくは AB 型群をコントロールとした。これにより、切り替えによる効果 (level difference) と傾きへ与える効果 (trend difference) を評価できる。

### 4. 閉経による影響の検討

ALP 測定値は加齢によって、特に閉経後の女性ではわずかに増加することが知られている。これは骨型 ALP の増加に起因する。JSCC 法から IFCC 法への切り替えによる影響は、使用する緩衝液の違いによる反応性の違いによる。骨型アイソザイムにおける両者の差は少ないため、切り替えによる影響は少ないと考えられるが、性別に加齢の影響を評価した。

## C 研究結果

### 1. 研究対象者の背景情報の集計

測定法別の背景情報（別紙 1a 参照）と、年別の背景情報の集計（別紙 1b 参照）から、性別・年齢・BMI・AST・ALT・ $\gamma$ -GT・肝機能異常なしの分布に時間依存性の変化は認められず、対象集団が経年で安定していることが確認された。

### 2. 病態と無関係に ALP 測定値が基準範囲上限を超える割合の集計

肝機能異常なしの者における ALP 基準範囲上限を超えた者の割合を、測定法別、血液型別に算出した。その結果を別紙 2 に示す。JSCC 法は全体で 3.2% (5,920/183,290)、B/O 型で 4.6% (4,410/95,741、A/AB 型で 1.7% (1,510/87,549) であった。IFCC 法は全体で 1.9% (883/45,875)、B/O 型で 2.4% (583/23,911、A/AB 型で 1.4% (300/21,964) であった。

### 3. 測定法の切り替えにより、病態と無関係に ALP 測定値が基準範囲上限を超える割合はどう変化したか

肝機能異常なしの者を対象に、月別の ALP 測定値が基準範囲上限を超えた割合、すなわち疾患と関連しない ALP 高値化の割合が、測定法の切り替えによりどのように変化したかを図示した（別紙 3a 参照）。横軸を時間（単位：月）、縦軸を月別の ALP 測定値が基準範囲上限を超えた割合とした分布図であり、B/O 型群を赤、A/AB 型群を黒、

IFCC法の期間をグレイで示している。IFCC法への切り替えによって、両群の差が小さくなっていることが分かる。

これらを統計的に検討するべく、肝機能異常なしの者を対象に、月別のALP測定値が基準範囲上限を超えた割合をアウトカムとしたControlled-ITS解析を実施した。その結果を別紙3bに示す。結果より、測定法変更による効果は、BもしくはO型の群で-1.8%(95%信頼区間 -3.1 to -0.48,  $p=0.008$ )減少したことを明らかとした。なお、傾きの変化の差は-0.03%(95%信頼区間 -0.27 to 0.22,  $p=0.8$ )であり、有意な差は認められなかった。

#### 4. 閉経による影響の検討

閉経による影響を確認するため、35-59歳の者を対象に測定法別、性別、年代別の分布を図示した(別紙4a参照)。男性が年齢によらず一定であることに對し、女性では45-49歳群から上昇が認められた。この変化が測定法によって異なるかについて、45歳をしきい値とした45歳未満群と45歳以上群に分類し、それぞれの中央値・95%区間の上限・下限の差を基準範囲幅に対する比(基準範囲比)によって比較した(別紙4b参照)。その結果、両群ともに基準範囲比に違いは認められなかった。

## D 考察

本検討ではALPの測定法がJSCC法からIFCCへ変更されたことに伴う測定値への影響について実データを用いて評価した。ALPを構成するアイソザイムは、由来する臓器によって分布が異なっており、大きく肝型・骨型・胎盤型・小腸型に分類される。胎盤型は妊婦や一部の悪性腫瘍の場合に血中に現れることから、本検討の対象である人間ドックのALP測定値では、肝型・骨型・小腸型が主な構成である。ALP測定値に与える両測定法の大きな違いは、使用する緩衝液にある。各アイ

ソザイムの反応速度は、使用する緩衝液に依存して変化するため、結果としてALP全体の測定値が変化する。両測定法で使用する緩衝液の各アイソザイムによる反応性の違いに着目すると、胎盤型及び小腸型で反応速度が比較的大きく異なることが知られている[2]。そのため、測定法変更による影響を主に受けるのは、小腸型であると考えられる。したがって、小腸型アイソザイムに起因する血液型依存性を主たる解析目的とし、IFCC法への変更に伴い解消されたかを調査した。また、骨型アイソザイムにおける反応速度に測定法間で大きな差はないため、変更による影響も少ないことが想定されたが併せて調査を行った。

対象者の背景情報の集計結果より、研究対象期間中の集団としての特定に大きな変化はなく、安定していることが確認された。特に本検討のアウトカムである肝機能検査に異常が認められない者の割合はいずれにおいても約80%と安定していた。

次に、肝機能検査に異常が認められない者を対象に、ALP測定値がALP基準範囲上限を超えた者の割合を測定法間で比較した。その結果、JSCC法とIFCC法はそれぞれ、全体で3.2%と1.9%、B/O型群で4.6%と2.4%存在することが明らかとなった。この結果から測定法の変更により、病態と無関係に異常値を示す者の割合は減少したことが明らかとなった。人間ドックでは絶食状態条件下での測定であるため、食事(特に高脂肪食)の影響が比較的少ない状態での検討であったが一定数存在することを明らかとした。そして血液型BもしくはO型において、その傾向は顕著であった。血液型AもしくはAB型において、IFCC法への変更に伴うアウトカムの変化は少ないと考えられ、本検討ではコントロールに相当する。実際、JSCC法1.7%、IFCC法1.3%であり、大きな差は認められなかった。

本検討では準実験デザインにおける分割時系列デザイン(Interrupted time-series design;

ITS) を用いて、測定法の変更による疾患とは関連しない ALP 高値化の改善効果を解析した。ITS は集団に対する処置の平均因果効果を推定することができ、処置前後の傾きや処置による変化を評価できる。解析における大きな強みとして、集団内の年齢の分布や背景状況の分布などは同じ集団を縦断的に追跡するため無視でき、集団レベルの特徴の変化は、時間を解析モデルに含めることによって制御できる点と、未知・未測定の原因から生じる交絡が無視できる点が挙げられる。また、その結果をグラフィカルに提示できる強みもあるため、本検討の主解析として採用した。さらに本検討では、測定法の変更とは関係のない要因によるアウトカムの変化をより厳密に評価するため、A/AB 型をコントロールとした、Controlled ITS モデルによって解析を行った。その結果、IFCC 法への移行に伴い、病態に無関係の ALP 測定値の基準範囲上限を超える割合は、 $-1.8\%$  (95% 信頼区間  $-3.1$  to  $-0.48$ ,  $p=0.008$ ) 減少したことが明らかとなった。A/AB 型をコントロール群とすることで、より厳密に測定法の変更による影響が評価できていると考えられる。以上から、JSCC 法から IFCC 法への変更に伴い、血液型依存性の病態とは無関係の ALP 高値化は確かに減少していることを実データから明らかとした。一方で IFCC 法においても血液型依存性の傾向は存在するため、測定結果の解釈には注意が必要である。

骨型アイソザイムは加齢にともなって、特に閉経後にわずかに高値化することが知られている。閉経による影響について、測定法別、性別、年代別に分布を確認した結果、女性では 45 歳頃から加齢に伴い高値化しており、閉経の影響と考えられた。性別、年齢による違いを測定法別に検討した結果、その傾向に違いはないことも明らかとした。

## E 結論

ALP 測定における JSCC 法から IFCC 法への変更

に伴う影響を人間ドックデータで検討した。IFCC 法においても血液型依存性の傾向は認められるものの、JSCC 法に比べ有意に解消された。閉経による影響は依然として存在することを明らかとした。日本人間ドック学会として判定区分が策定できるかを検討する際に有用なエビデンス構築ができたと考える。

## F 健康危険情報

なし

## G 研究発表

- 1) 川野伶緒, 加藤公則, 和田高士. 疾患と関連しない ALP 高値化に対する測定法変更による因果効果の分割時系列デザインを用いた評価. 第 19 回合同地方会(第 68 回日本臨床検査医学会中国・四国支部総会). 2023-02-05

## H 知的財産権の出願・登録状況

なし

## I 引用・参考文献

- 1) 日本臨床化学会 酵素・試薬専門委員会 ALP プロジェクト・LD プロジェクト. ALP・LD 測定法変更について—医療従事者向け—. [Available from: <https://jsc.jp.gr.jp/file/2019/alpld2.pdf>]
- 2) 関知次郎. アイソザイム. 臨床検査. 1975;19(2):209-227.
- 3) Japan Society of Ningen Dock. Basic Test Items / Criteria category [Available from: <https://www.ningen-dock.jp/wp/wp-content/uploads/2013/09/2023hantei-kubun-2.pdf>]

別紙

1. 研究対象者の背景情報の集計

Characteristic	JSCC 法, N = 231,849 <sup>1</sup>	IFCC 法, N = 57,434 <sup>1</sup>
女性	88,978 (38.4%)	22,086 (38.5%)
年齢	55 ± 11	55 ± 11
年代別		
-39	16,628 (7.2%)	3,722 (6.5%)
40-64	170,385 (73.5%)	41,820 (72.8%)
65-	44,836 (19.3%)	11,892 (20.7%)
血液型		
A	87,964 (37.9%)	21,802 (38.0%)
B	52,059 (22.5%)	12,851 (22.4%)
O	68,254 (29.4%)	16,888 (29.4%)
AB	23,572 (10.2%)	5,893 (10.3%)
<b>Body Mass Index</b>	23.0 ± 3.6	23.1 ± 3.6
<b>AST, U/L</b>	21 (18, 25)	21 (18, 25)
<b>ALT, U/L</b>	18 (14, 26)	19 (14, 27)
<b>γ-GT, U/L</b>	28 (19, 47)	27 (18, 45)
<b>ALP, U/L</b>	202 (168, 242)	67 (56, 80)
肝機能異常なし	183,290 (79.1%)	45,875 (79.9%)

<sup>1</sup>n (%); Mean ± SD; Median (IQR)

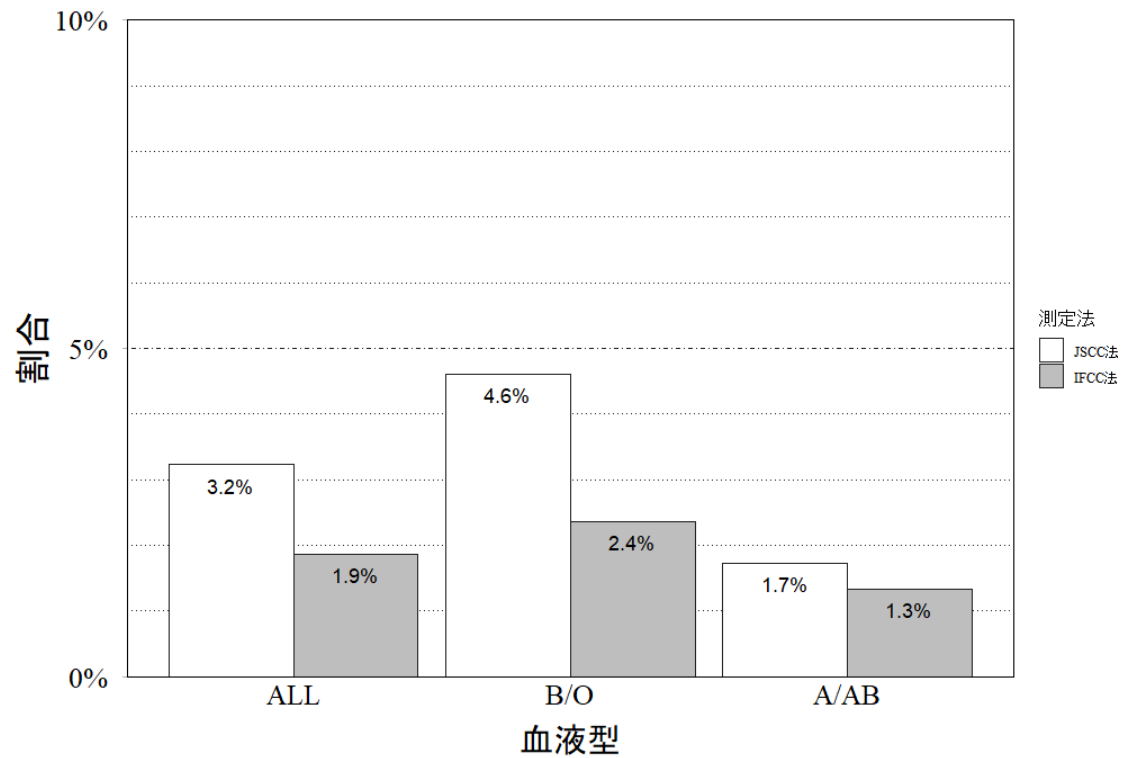
1a. 研究対象者の背景情報の集計－測定法別

<b>Characteristic</b>	<b>2017, N = 48,636<sup>1</sup></b>	<b>2018, N = 58,948<sup>1</sup></b>	<b>2019, N = 58,086<sup>1</sup></b>	<b>2020, N = 57,046<sup>1</sup></b>	<b>2021, N = 56,928<sup>1</sup></b>	<b>2022, N = 9,639<sup>1</sup></b>
女性	18,832 (38.7%)	22,551 (38.3%)	22,349 (38.5%)	21,900 (38.4%)	21,913 (38.5%)	3,519 (36.5%)
年齢	54 ± 10	55 ± 11	55 ± 11	55 ± 11	55 ± 11	56 ± 11
年代別						
-39	3,739 (7.7%)	4,330 (7.3%)	4,084 (7.0%)	3,843 (6.7%)	3,750 (6.6%)	604 (6.3%)
40-64	36,530 (75.1%)	43,321 (73.5%)	42,482 (73.1%)	41,771 (73.2%)	41,479 (72.9%)	6,622 (68.7%)
65-	8,367 (17.2%)	11,297 (19.2%)	11,520 (19.8%)	11,432 (20.0%)	11,699 (20.6%)	2,413 (25.0%)
<b>Body Mass Index</b>	22.9 ± 3.5	23.0 ± 3.5	23.0 ± 3.6	23.1 ± 3.6	23.1 ± 3.6	23.4 ± 3.7
<b>AST, U/L</b>	21 (18, 25)	21 (18, 25)	21 (18, 25)	21 (18, 26)	21 (18, 25)	22 (18, 26)
<b>ALT, U/L</b>	18 (14, 26)	18 (14, 26)	18 (14, 26)	19 (14, 27)	19 (14, 27)	20 (15, 28)
<b>γ-GT, U/L</b>	28 (19, 46)	28 (19, 47)	28 (18, 47)	27 (18, 46)	27 (18, 45)	28 (19, 48)
肝機能異常なし	38,559 (79.3%)	46,577 (79.0%)	45,788 (78.8%)	45,035 (78.9%)	45,618 (80.1%)	7,588 (78.7%)

<sup>1</sup>n (%); Mean ± SD; Median (IQR)

### 1b. 研究対象者の背景情報の集計—年別

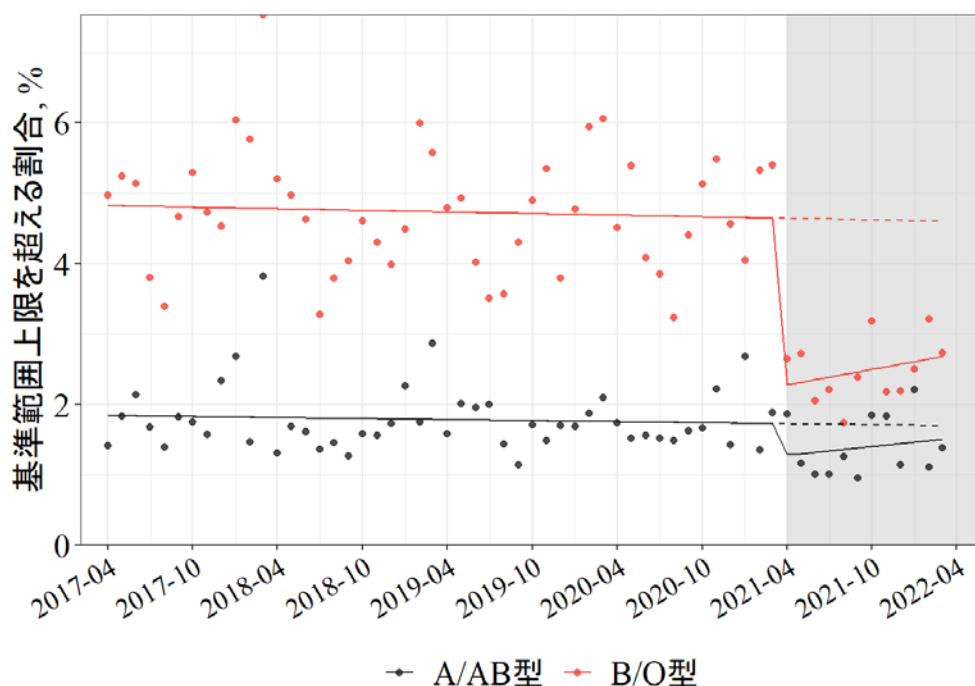
2. 病態と無関係に ALP 測定値が基準範囲上限を超える割合の比較



2. 肝機能検査異常なしの集団における ALP 基準範囲上限を超えた者の割合－測定法別、血液型別



3. 測定法の切り替えにより、病態と無関係に ALP 測定値が基準範囲上限を超える割合はどう変化したか



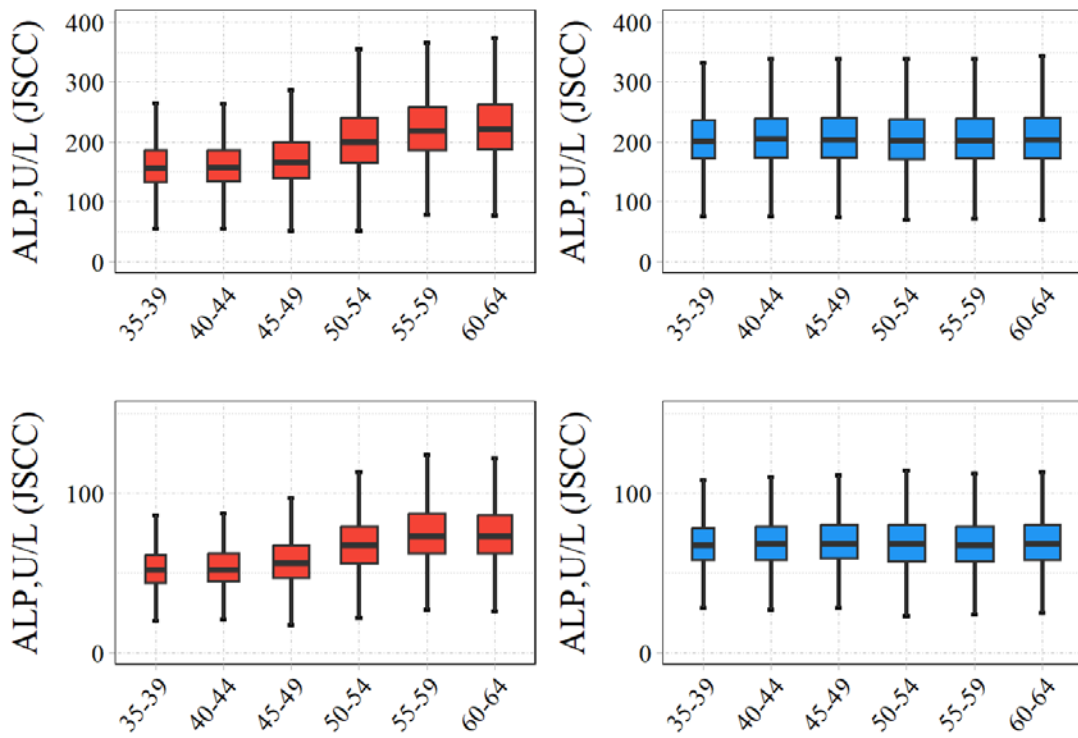
3a. 肝機能検査異常なしの者における ALP 測定値が基準範囲上限を超える割合の変化 - 血液型別

Characteristic	Beta	95% CI <sup>†</sup>	p-value
Treatment Pre- Trend	0.00	-0.02, 0.01	0.7
Treatment Post- Level Change	-0.43	-1.3, 0.48	0.3
Treatment/Control Pre- Level Difference	3.0	2.4, 3.5	<0.001
Treatment Post- Trend Change	0.01	-0.16, 0.19	0.9
Treatment/Control Pre- Trend Difference	0.00	-0.02, 0.02	0.9
Treatment/Control Post- Level Difference	-1.8	-3.1, -0.48	0.008
Treatment/Control Post- Trend Difference	-0.03	-0.27, 0.22	0.8

<sup>†</sup> CI = Confidence Interval

### 3b. Controlled ITS 解析結果

4. ALP の測定法別・性別・年代別の分布



4a. ALP 分布(性別 (赤が女性、青が男性)、測定法別、年代別)

統計量	JSCC			IFCC		
	45歳未満	45歳以上	基準範囲比 <sup>1)</sup>	45歳未満	45歳以上	基準範囲比 <sup>2)</sup>
中央値	157	208	0.24	52	69	0.23
下限	95	114	0.09	31	38	0.09
上限	272	364	0.43	89	121	0.43

<sup>1)</sup> JSCC共用基準範囲(106-322)を使用

<sup>2)</sup> IFCC共用基準範囲(38-113)を使用

4b. ALP の閉経前後の測定値の変動