

2018年10月29日

各位

一般社団法人 日本臨床化学会
代表理事 前川 真人

血清アルカリホスファターゼ（ALP）常用基準法改定に関する 意見の募集について

現在、血清アルカリホスファターゼ（ALP）活性測定には、日本臨床化学会（JSCC）が提示した JSCC 常用基準法にトレーサブルな測定法が国内の 99%以上の施設で採用されています。JSCC 常用基準法は供与体基質である 4-ニトロフェニルリン酸（4-NPP）と受容体基質で緩衝液成分でもある 2-エチルアミノエタノール（EAE）を用いた測定法で、肝、骨、小腸、胎盤の各アイソザイムに対する反応性がほぼ均一となっています。すなわち、1980 年代に JSCC 常用基準法を設定する段階で、肝硬変などで上昇する小腸型を感度良く測定するために EAE 緩衝液を選択した経緯があるためです。しかし、血液型が B、O 型で Se（Fut2）が分泌型の場合は、疾患とは無関係に食事（特に高脂肪食）の後に小腸型 ALP が上昇し、健常人でも外来採血で高値を示す一因となり（別紙参考資料）好ましくないとの声もあります。また、近年 JSCC 常用基準法の緩衝液の原料である EAE の純度が向上したことから、亜鉛（Zn）が添加されていない JSCC 常用基準法は試薬組成の再検討が必要になってきました。

一方、国際臨床化学連合（IFCC）では、臨床的意義を高めるには小腸型 ALP の反応性を低く抑えて肝・骨型優位な条件で測定すべきとして、受容体基質である緩衝液に 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール（AMP）を用いた測定法を IFCC 基準測定操作法として提示しました¹⁾。現在は、わが国を除く全ての国において IFCC 基準測定操作法に準じた試薬で測定されているのが現状です。

これらの事情から国際的な治験では、わが国の JSCC 標準化対応試薬による測定は避けられ、IFCC 基準測定操作法に準じた試薬で測定されています。このため治験の一部は測定のために海外に搬送されている事例もあります。

このような状況から、JSCC で検討を重ねた結果²⁾、国際的に通用する測定法に改めるべきとの結論に至りました。これを踏まえて、現行の ALP 常用基準法を IFCC 基準測定操作法と同一の測定条件とした新たな JSCC 常用基準法（改定 JSCC 常用基準法）に変更するのが適切と考えております。変更後は活性値が約 1/3 になることから、混乱を避けるため、日時を定めて全国一斉に変更できるよう計画する予定です。

つきましてはこの変更に際して、関係団体からご意見を頂戴致したく、ご協力を宜しくお願い致します。

記

1. 募集期間 2018年11月1日（木）～平成30年12月7日（金）
2. 対象 わが国の血清アルカリホスファターゼ（ALP）測定法の変更について
3. 提出方法 関連団体に発送した書類に記載（その団体経由で提出頂きます）
4. 参考資料 現行および改定 JSCC 常用基準法と国際臨床化学連合（IFCC）基準測定操作法の両者の測定値の関係について
5. 文献 参考資料にまとめて記載

以上

現行および改定 JSCC 常用基準法と国際臨床化学連合（IFCC）基準測定
操作法の関係について

一般社団法人日本臨床化学会
酵素・試薬専門委員会

1. 改定 JSCC 常用基準法について

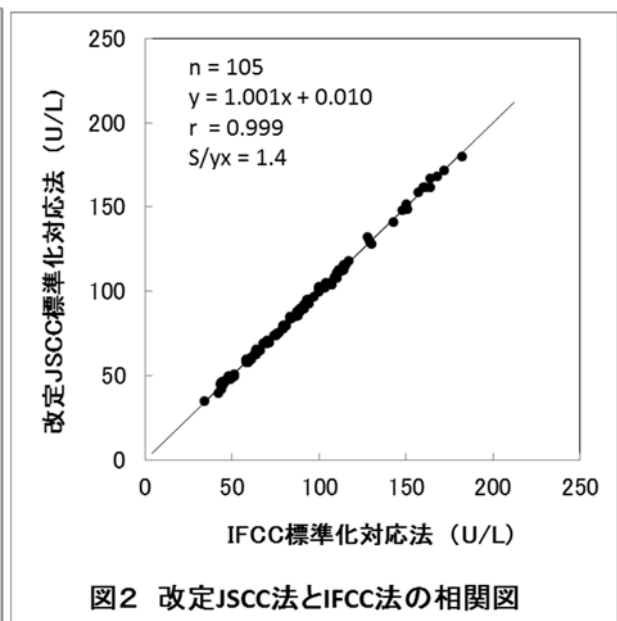
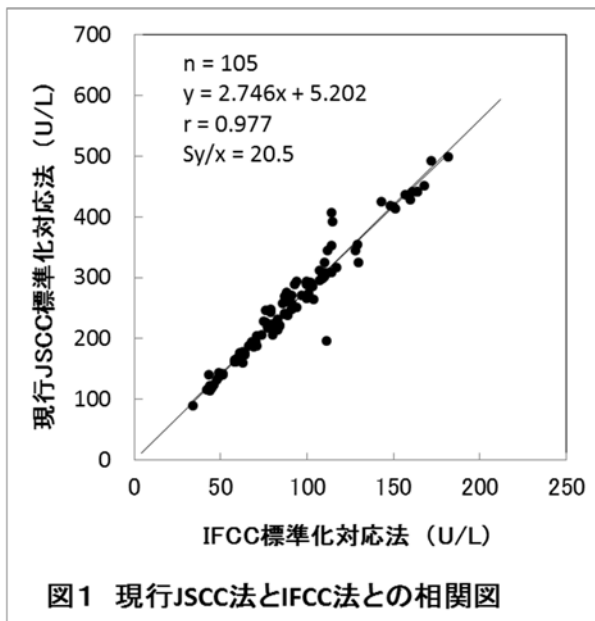
改定 JSCC 常用基準法は、IFCC 基準測定操作法¹⁾の試薬条件および測定操作法に沿った内容で文書化とその測定操作の確認作業を進めており、測定値が IFCC 基準測定操作法と同等であることを確認したうえで移行します。

2. 現行の JSCC 常用基準法と IFCC 基準測定操作法の測定値について

JSCC 常用基準法と IFCC 基準測定操作法の両試薬を用いた自動分析装置による測定を仮に標準化対応法とすると両標準化対応法で測定した値の相関は図 1 のようになります。この図 1 の回帰直線の上方向に乖離している検体が小腸型 ALP 出現血清で、B、O 型で Se (FUT2) が分泌型のヒトに頻発します。これにより、治験、健診や外来診察時に基準範囲を超える値が出現する場合があります。回帰直線の下方向に乖離している検体は胎盤型 ALP の出現によるものです。

3. 改定 JSCC 常用基準法と IFCC 基準測定操作法の測定値について

改定 JSCC 常用基準法は IFCC 基準測定操作法と同一の測定条件であることから、改定 JSCC 標準化対応法と IFCC 標準化対応法は図 2 に示すように良好な相関となります。これは図 1 と同一の検体を用いて測定した結果です。



4. 改定 JSCC 常用基準法に対応する市販試薬の正確さ確認について

日本臨床検査標準協議会(JCCLS)より本年9月に頒布開始された「常用参照標準物質・JSCC 常用酵素」の新ロット CRM-001d に IFCC 基準測定操作法 (IFCC 法) による ALP 値が認証値として追加されました。これにより各施設が JSCC 常用基準法に対応した ALP 市販試薬に変更した際、その日常測定値の正確さの確認が可能になりました。

5. 基準範囲について

IFCC 基準測定操作法に示されている基準範囲 43~115 U/L を改定 JSCC 常用基準法の暫定基準範囲とする予定です。これは下記の根拠によるものです。

小腸・胎盤型 ALP の出現している検体を排除して現行の JSCC 標準化対応法による測定値 (x) と改定 JSCC 標準化対応法 (y) との回帰式を求め、その傾きを用いて現行のわが国の共用基準範囲³⁾を換算すると、IFCC 基準測定操作法に示されている上限値 (115 U/L) に一致する結果が得られています。なお、この暫定基準範囲の実際の検体における妥当性確認は現在計画中です。

6. 従来法への暫定換算式について

基準範囲の項に記しましたように小腸・胎盤型 ALP の出現した検体を極力排除して、改定 JSCC 常用基準法での測定値 (x) と現行の JSCC 常用基準法での測定値 (y) から求めた暫定の回帰式を示します。

$$y = 2.794x + 3.627$$

$$x = 0.357y - 1.103$$

7. 改定による長所・短所について

1) 長所

- ① 健常者において基準範囲上限を超える値の出現が大幅に低下し、偽陽性が減少する。
- ② 診断・治療の指針、症例報告、研究発表等において海外との相互利用が容易となる。
- ③ 治験と一般診療で二重の測定が不要となる。

2) 短所

- ① 測定値が 1/3 程度になり、基準範囲も大きく変わる。
- ② 従来の国内データとの比較には換算が必要となる。
- ③ コンピュータシステムのマスタ変更が必要となる。

文 献

- 1) International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) : IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37°C. Part 9: reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alkaline phosphatase. Clin Chem Lab Med 49:1139 -1146, 2011.
- 2) 日本臨床化学会酵素・試薬専門委員会：血清アルカリホスファターゼ (ALP) 活性測定の JSCC 勧告法を IFCC 標準測定法にトレーサブルな方法への変更に関する提案. 臨床化学 46 : 138-145, 2017.
- 3) 日本臨床検査標準協議会 基準範囲共用化委員会 編：日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲案一解説と利用の手引き一. <http://jccls.org/techreport/05.html>.