

ALT 検査による製品除外の見直しについて

日本赤十字社血液センターでは現在、ALT 61 IU/L 以上の献血血液は輸血用血液製剤や原料血漿に使用していない。これにより、年間約 500 万献血中 12 万～15 万の献血血液が廃棄されている。

日赤のスクリーニング検査体制は、感度及び特異性の高い検査法を導入しており、ALT 値は、肝炎ウイルスをはじめとする病原因子の代替マーカーとしての意義がなくなったと考えられるため、ALT 値による製品化除外の自主基準を廃止したい。なお、献血者への生化学検査サービスとしての ALT 検査は、継続する。

平成 27 年度第 1 回血液事業部会安全技術調査会（平成 27 年 9 月 4 日開催）において、なお一層のデータや資料の集積、段階的な廃止が可能かどうかの検討等を求められた。日赤内部で検討した結果、最終的には ALT 値による製品化除外の全廃を目指すものの、まず除外基準を 101 IU/L に設定し、その安全性に対する影響を見ながら段階的に廃止に移行していくのが適切であろうという考えに至った。この件に関連する過去の研究論文や資料を整理して、ALT 検査に対する考え方をまとめた。

1. 献血者と血液の選択の基本的な考え方について

血液センターにおいて、献血で得られた血液を取捨選択する際の基本的な考え方は、医薬品としての血液製剤の原料として適格である血液を選ぶことである。すなわち患者へ感染症の伝播や免疫反応などが起こらないこと、また十分な品質を保っていること（Hb 濃度、血小板数など）を確認することである。この目的のために、ALT の基準がどの程度寄与しているかを検討することが重要である。

原料となる血液は献血者からの採血によって得られる。検診医師による採血可否判断の際の基本的な考え方は、感染因子を持つ可能性のある人を排除することと、採血によって健康上の被害ができるだけ起こらないような人を選択することである。これは、「健康」な人からのみ採血を行うという考え方とは異なる。献血での検診が一般の健診センターのような機能を備えて「健康」な人からの血液のみを選択することは、血液センターの業務の範囲を超えるものである。「健康」の定義もあいまいであるが、ALT のみによって「健康」を保証できるものではなく、ALT が「健康」を表す最適な検査法でもないと思われる。

2. スクリーニング検査と ALT 検査の現状

日赤の血液センターでは血清学的検査に加えて、2014 年 8 月に個別検体による NAT スクリーニングを導入し、また 2012 年より HBs 抗体価 200 mIU/mL 以下の HBc 抗体陽性血液をすべて排除した。これらの措置により、2016 年 1 月現在、2014～2015 年

の2年間で、輸血によるHBV、HCV、HIVの感染例は1例も確認されていない。

ALT検査は、現在は61 IU/Lを除外値に設定している。検査結果の通知を拒否しなかった献血者へは、ALT値を8~49 IU/Lを基準値として通知している。また、101 IU/L以上を示した献血者へは、「基準値からはずれていますので医療機関での受診をお勧めします」との文言を添えて受診勧奨を行っている。この受診勧奨は、その血液に問題があるとして行うのではなく、献血者の健康管理のために行うものである。

3. ALT値と肝炎ウイルスについて

ALT値は肝細胞の障害の程度を表すものであり、ALTと輸血感染症の関連の考察は、病原因子のなかでも肝炎・肝障害を惹起するものについて重点が置かれるべきである。

① HCV、HBVその他

ALT検査は、当時不明であったnonA nonB肝炎ウイルス(HCV)の代替マーカーとして1980年代に日本をはじめ各国で導入された。その後HCV抗体検査の導入によりその意義はなくなるとされ、米国FDAは1995年にALT検査を中止した。その後、多くの国でもALT検査は中止され、WHOも「安全性に関してALT検査を推奨しない」としている。現在ALTを検査項目に入れていることが確認されるのは、欧州46カ国中ではロシアとルーマニア、アジアでは台湾と韓国である。

- Donor levels of serum alanine aminotransferase activity and antibody to hepatitis B core antigen associated with recipient hepatitis C and non-B, non-C outcomes. Mosley JW et al. *Transfusion*. 1996;36:776-81.

(アメリカ、1970年代のサンプルの再検) 血液ドナーにおいて、非B非C肝炎でのALT検査の感度は20%と低く、非B非C肝炎の検出にほとんど役立たない。

- Declining value of alanine aminotransferase in screening of blood donors to prevent posttransfusion hepatitis B and C virus infection. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. Busch MP, Kleinman SH, AuBuchon JP, Schreiber GB et al. *Transfusion*. 1995;35:903-10.

(アメリカ) HCV抗体検査導入前は、100万当たり1800本のHCV陽性血を検出していたが、抗体検査導入後はわずかに3本であり、またALT検査の費用対効果は793万ドルQALYである。ALT検査は終了すべきである。

- Seroprevalence of known and putative hepatitis markers in United States blood donors with ALT levels at least 120 IU per L. Notari EP 4th, Dodd RY et al. *Transfusion*. 2001;41:751-5.

(アメリカ) ALTが120以上で血液センターのルーチンの感染症マーカーがすべて陰性のドナー124人を6カ月間フォローした。80~86%がその後ALTレベルが120未満になった。4%がHGV RNA (RT-PCR)陽性、10%がGBV-C E2抗体陽性、さらにCMV, parvovirus B19, EBV VCA,

HAV に対する IgM 抗体陽性率は一般健康人のそれと変わらなかった。ALT 測定は輸血用血液の安全性にほとんど寄与していない。

現在のアメリカ赤十字 (ARC) の感染症部門のチーフである Susan Stramer によれば、ARC においては、ALT 検査を中止したのち、高感度検査法の導入後は、HCV のすり抜け感染事例や、予期せぬ肝炎の伝播は一例も起きていない。

② HEV

北海道血液センターにおける 2014 年 8 月から 2015 年 12 月までの個別 NAT によれば、献血 379,421 本中、HEV RNA 陽性数は 124 件 (約 0.033%) であった。このうち ALT 61 IU/L 以上は 10 件 (HEV 陽性例 124 件中の 8.1%) であった。

前回の資料ではさらに、ALT 検査にしきい値を設定した場合としない場合で、HEV ウイルス血症献血を捉える確率に有意差は認められないこと、ALT 値による HEV 検出効率 は HBc 抗体によるオカルト HBV 検出の 8 分の 1 以下であること、検査法としての ALT による HEV 的中率 (0.0008) は HBc 抗体による 個別 NAT 陽性的中率 (0.0194) の 20 分の 1 以下であることを述べた。

③ HAV

日本を含め先進国では、国民の HAV 抗体陽性率がきわめて低くなっており、HAV 感染のアウトブレイクが危惧されている。しかしながら、輸血用血液製剤による HAV 感染確定例は日本では 1 例のみ (2010 年) であり、またその感染の原因となった血液の ALT 値は 60 以下であった。患者は感染が確認されたものの発症はしなかった。世界でも輸血による HAV 感染の報告は極めてまれである。

- Molecular and serologic tracing of a transfusion-transmitted hepatitis A virus. Gowland P et al. *Transfusion*. 2004;44:1555-61.

塩基配列の一致によって証明された初めての HAV 感染例。原因となった血液の ALT は正常域であった。

- [Hepatitis A transmission in transfusion]. Stene-Johansen K et al. 2010;130:1020-1. ノルウェーでの輸血 HAV 感染の一例。

- Prevalence of Parvovirus B19 and Hepatitis A virus in Portuguese blood donors. Henriques I et al. *Transfus Apher Sci*. 2005;33:305-9.

(ポルトガル) 血漿ドナー 5000 人余りをスクリーニング、HAV ウイルス血症陽性者は 0 であった。

- Prevalence of hepatitis A viral RNA and antibodies among Chinese blood donors. Sun P et al. *Genet Mol Res*. 2015;14:16431-7.

(中国) HAV 抗体陽性率が 50%前後の endemic area で、献血 700 本余りのサンプルで HAV RNA 陽性は一本もなかった。

④ CMV

CMV 初感染は肝炎を起こすことがある。CMV 肝炎を起こしながら無症状の人が献血した場合、その血液を ALT の基準で排除することにより予期せぬ CMV 感染を防ぐことができる可能性がある。しかしながら、平成 16 年度以降順次導入した保存前の輸血用血液製剤から白血球を除去（保存前白血球除去）することで、ほとんどの CMV が除去されることから、現体制下での CMV 感染の確率は極めて低いことを前回示した。また、輸血による CMV 感染を事前に防ぐためには、CMV 抗体陰性血を供給する体制ができています。

なお日赤の調査では、ALT60 IU/L 以下の 2400 人、ALT61 以上 100 IU/L 以下の 300 人のドナーの CMV DNA 陽性率は、それぞれ 1.71%、0.67%であった。

⑤ EBV

EBV 感染も肝炎を起こすことがある。前回、輸血による EBV の感染が問題になった例はないと報告したが、その後これに該当する論文が見いだされたので追記する。

- Epstein-Barr virus transmission from a blood donor to an organ transplant recipient with recovery of the same virus strain from the recipient's blood and oropharynx. Alfieri C et al. Blood. 1996;87:812-7.

15 カ月前に伝染性単核球症に罹患したドナーからの血液を輸血された肝移植患者において、ドナーに由来する EBV と lymphoproliferative disease が認められた。輸血血液が白除されていたかは不明。

これ以前に、輸血による EBV 感染の報告は複数あるが、詳しい解析はされていない。

- Transfusion-related infectious mononucleosis. Tattevin P et al. Scand J Infect Dis. 2002;34:777-8.

輸血による伝染性単核球症の報告。

以上の報告において、ドナー血液の ALT が異常値であったかどうかの記載はない。

- Transfusion-related Epstein-Barr virus infection among stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study in children. Trottier H et al. Transfusion. 2012 ;52:2653-63.

後方視的スタディ。EBV 未感染の患者の臍帯血移植後の EBV-viremia の率が経時的に上昇していく様子から、輸血による EBV 感染が存在することを予想した。実際には製剤は保存前白除されており、また少なくとも成人患者はほとんど既感染で抗体を持っているので、臨床的に問題となることはまれである。

- The impact of donor viral replication at transplant on recipient infections posttransplant: a prospective study. Verghese PS et al. Transplantation. 2015 Mar;99(3):602-8

臓器移植のドナー/患者 98 ペアのドナーの 22%で EBV の増殖がみられたが、患者での EBV の増殖に影響はなかった。

- Efficacy of Epstein-Barr virus removal by leukoreduction of red blood cells.

Qu L, Xu S, Rowe D, Triulzi D. *Transfusion*. 2005 Apr;45(4):591-5.

赤血球製剤 16 本について EBV を調べると、14 本が陽性であった。白血球除去をすると 13 本で PCR 陰性となった。減少率は 1 万分の 1 以上。1 本で極めて微量の EBV が白除以後も検出された。PC 製剤でも同様の報告があり、そこでは白血球除去後は EBV は検出されていない。

輸血による EBV 感染を問題とした論文は近年ほとんどなく、また CMV と同じように EBV も保存前白血球除去によってほとんど除かれており、現体制において十分安全性は保たれていると考えられる。また、日赤の調査では、ALT60 IU/L 以下の 16 人のドナーを無作為に抽出して EBV DNA を検査したところ、14 人が陽性であり、成人は ALT 値に関係なく高い割合で EBV DNA を末梢血中に有していることが示されている。

⑥ TTV

肝炎を起こすウイルスとしての TTV の臨床的意義はないとされている。

- TT virus infections among blood donors in Iceland: prevalence, genotypes, and lack of relationship to serum ALT levels. Löve A et al. *Transfusion*. 2000 ;40:306-9.

(アイスランド) 370 人の血液ドナーのうち 23 人 (6.2%) が TTV 陽性であった。すべて ALT は基準値の範囲内であった。TTV は肝障害を起こさない。

- Prevalence of TT virus infection in blood donors with elevated ALT in the absence of known hepatitis markers. Cleavinger PJ et al. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:772-6.

(アメリカ) 既知の肝炎マーカー陰性で ALT 高値の 99 人中 5 人が TTV 陽性。その ALT 値は TTV 陰性群より高い傾向があるが有意ではなかった。

- Prevalence of TT viral DNA in Italian blood donors with and without elevated serum ALT levels: molecular characterization of viral DNA isolates. Pisani G et al. *Haematologica*. 2000;85:181-5.

(イタリア) 基準域 ALT 血液ドナー 500 人と、高値 ALT (平均 60.2) ドナー 95 人において TTV の陽性率は約 5% と変わらなかった。

⑦ GB virus C/hepatitis G

HGV についても現在は、肝炎を起こすウイルスとしての臨床的意義はないとされている。

- Prevalence, persistence and liver enzyme levels of HGV RNA-positive blood donors determined by large-scale screening and transmission by blood components. Hitzler WE et al. *Clin Lab*. 2004;50:25-31.

2 万 5 千人余りのドナーサンプルについて、ALT, AST, HGV-RNA (PCR による) を測定した。HGV-RNA 陽性群 (105 件) と陰性群の間に、ALT, AST の違いは全く見られなかった。継時的なサンプルで、HGV-RNA が陰性化するに際し、ALT, AST が変化した例はなかった。

- Hepatitis C virus and GB virus C/hepatitis G virus viremia in Swedish blood donors with different alanine aminotransferase levels. Björkman P et al. Transfusion. 1998;38:378-84.
ALT 高値ドナー393 人、基準域ドナー184 人で、GB virus C/HGV の頻度 (PCR) は変わらなかった (4.1vs1.6%)。

総じて、ALT 高値の血液を排除することによって肝炎・肝障害を起こす病原因子の伝播を防ぐ意義はない。

4. その他の疾患と ALT との関連について

① 既知の感染性因子と ALT

上述した肝関連の感染症と、特異的検査を施行している HIV、梅毒、伝染性紅斑 (ヒトパルボウイルス B19) 以外に、輸血感染症あるいはその可能性のあるものとしては、マラリア、デング熱、ウエストナイル熱、チクングニア熱、シャーガス病、バベシア症、感染性胃腸炎 (エルシニア菌、サルモネラ菌など) などが挙げられる。このうちマラリアとデング熱については肝障害の起こることが知られている。マラリア患者では約 4 分の 1 に肝障害がみられるが、多くは ALT または AST が 100 IU/L 以下の軽度のものである。デング熱でもしばしば肝障害が認められるが障害の程度は軽い。いずれも発症後の検査所見であり、発症前に肝機能障害がみられるか否かは不明である。しかしながら、日本ではこの 30 年間マラリアの輸血感染は報告がなく、デングウイルスの輸血感染も全世界で 10 指に満たないことから、これら感染性疾患の輸血感染の防止を ALT に期待することは現実的ではないと考える。ウエストナイルウイルス感染で肝障害が起きることを示した文献は見当たらない。チクングニアウイルスの輸血による感染はまだ報告がない。バベシア症において、軽度の ALT の上昇がみられることがあるが、これはかなり消化器症状が強い時期の所見である。また黄疸がしばしば観察されるが、これは溶血によるものである。日本で輸血によるバベシア感染が証明されたのは 1 例のみである。

シャーガス病と ALT の関連については下記の文献がある。

- Absence of serological surrogate markers for Trypanosoma-cruzi-infected blood donors. Wendel S et al. Vox Sang. 1995;69:44-9.
(ブラジル) シャーガス病の病原体である T. cruzi に対する抗体の有無と、HIV, HBsAg, ALT, HTLV-I/II, HCV, Anti-HBc, との関連は全くない。梅毒抗体と高齢であることがある程度の相関を示す。

② 未知の感染性因子と ALT

未知の感染性因子の感染リスクが ALT 基準によって減らすことができるかについて

は、その感染因子がALT上昇をもたらすかどうか不明であるので評価は困難である。

一方、ALT 高値の献血血液の中で、既知の病原因子がどのような頻度で分布しているかについては探る意義がある。この意味において前回、合計 300 本の検体についてウイルスの網羅的解析の結果を示した。その結果、検出されたものは病原性のないものばかりであり、ALT 値との関連も認められなかった。また未知の病原因子の存在を示唆するような結果も得られなかった。そこで更なる検査の追加を示唆頂いた。しかしながら、輸血感染を起こす新たな感染症は、現在は全世界で数年に一度の頻度でその候補が挙げられるような状況である。ここで数百人の健康な献血者群の中からそれを見つけるのは極めて困難である。

5. 献血者における ALT 上昇の原因について

日本の 1,590 万本あまりの献血血液を調べた結果、ALT 値 が 60 IU/L 以下または 61 IU/L 以上であることと関連したのは、 γ -GPT、BMI、及び年齢であり、特に BMI と ALT の間に強い正の相関があることを前回示した。献血者における同様の調査結果は海外においても報告されている。総じて感染性因子との関連を記述した文献はほとんどない。

- Prevalence and etiology of persistently elevated alanine aminotransferase levels in healthy Iranian blood donors. Pourshams A, Malekzadeh R, Monavvari A, Akbari MR, Mohamadkhani A, Yarahmadi S, Seddighi N, Mohamadnejad M, Sotoudeh M, Madjlessi A. J Gastroenterol Hepatol. 2005 Feb;20(2):229-33.

(イラン) ALT 高値が持続した 52 人を精査すると、88%は非アルコール性脂肪性肝炎、7.7%が HCV 感染で、いずれも健常人群での値より高い。

- Influence of body mass index, sex and age on serum alanine aminotransferase (ALT) level in healthy blood donors. Leclercq I et al. Acta Gastroenterol Belg. 1999;62:16-20.

(ベルギー) 問診適格の HBV、HCV、HIV 陰性血液ドナー 9420 人において、ALT は男女とも BMI と年齢に相関を示した。女性では ALT と BMI 共に年齢と共に上昇するが、男性ではその上昇は 50 歳代までしか見られない。

- Elevated alanine aminotransferase (ALT) in blood donors: an assessment of the main associated conditions and its relationship to the development of hepatitis C. Gonçalves Júnior FL et al. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1998;40:219-24.

(ブラジル) 166 人の初回 ALT 高値のドナーを 2 年間詳細にフォローした (全例、肝機能、甲状腺ホルモン、種々の自己抗体、肝超音波検査など施行)。116 人がフォローを完遂。87%が ALT 高値を持続。90%において肥満とアルコール摂取が ALT 高値に関連。また高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、甲状腺機能低下、糖尿病も ALT 高値と相関した。1 名が軽度の non A-G ウイルス性肝炎、3 名に非特異的反応性肝障害が認められた。

6. 新たな ALT の製品除外基準について

特異的な高感度検査法が導入された今日、HBV、HCV の代替マーカーとして、またその他の感染性因子のマーカーとしての意義もない。非感染性疾患によって ALT が高値となった血液が受血者に被害を及ぼすメカニズムは考え難い。

新たな基準をどこに置くかについて明確な指針を見出すことは困難である。従来 61 IU/L を基準にしてきたが、これも何らかの根拠に基づいたものではなかった。その意味では、基準は任意に設定せざるを得ないともいえる。ここでは、リスクを評価しつつ基準を上げていくために、一足飛びに高いレベルに設定することを避け、また現在、101 IU/L 以上を示す献血者に医療機関の受診を勧奨していることを考慮して、101 IU/L 以上の血液を不適格としたい。

現在年間約 12 万の献血血液（全献血の 2.3%）が ALT 自主基準によって不適となっている。このうち ALT が 61 以上 100 IU/L 以下の献血は 9.9 万、全体の約 2.0%と見積もられる。製品化除外基準を 101 IU/L とすると、年間約 10 万の血液が適格とされ、新たに製品化されることになる。この 10 万の血液が在庫に含められれば、献血者数が減少の一途をたどりつつある今日、極めて有効な対策となる。何よりも、これは献血者の善意にこたえる重要なステップである。