

ALT 検査による製品除外の見直しについて

日本赤十字社では現在、ALT61IU/L 以上の献血血液は、他の病原体検査が陰性であっても製品検査「不適」として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 11 万～14 万献血が廃棄されている。

我が国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 検査は、肝炎ウイルスをはじめとする病原因子の代用マーカーとしての機能が乏しいため、製品検査としての必要性について検討した。

1. スクリーニングの現状

日本赤十字社では、1989 年に HCV 抗体検査と HBc 抗体検査を開始し、1999 年にプール検体による HBV、HCV 及び HIV の核酸増幅検査 (NAT) を導入した。その後、プールサイズの縮小を経て、2014 年 8 月より個別検体によるスクリーニング NAT (以下、「個別 NAT」という。) を導入した。また、2012 年より、HBs 抗体価 200mIU/mL 以下の HBc 抗体陽性血液をすべて排除した。

ALT 検査は、non-A non-B 型肝炎の代用マーカーとして 1981 年より開始し、36 カルメン単位を上回る血液を製品から除外した。現在は、旧カルメン単位との同等性から 61IU/L 以上を製品検査「不適」としている。

2. ALT 値と血液の安全性について

(1) HEV (別紙 1)

北海道血液センターにおいて、2005 年 1 月から 2006 年 2 月 (20 本プール) までの間の献血 341, 174 本中、HEV 陽性件数は 45 件 (0. 013%) であった。このうち ALT61IU/L 以上は 6 件 (HEV 陽性例 45 件中の 13%) で、全体の 0. 0018%、ALT61 以上 (7, 169 件) の中でも 0. 08%と、極めて低い頻度であった。2014 年 8 月の個別 NAT 導入により、ALT が 61IU/L 以上の HEV 陽性血の比率はさらに低くなっている。

また、ALT (61IU/L 以上) の HEV 捕捉率は、HBc 抗体陽性全排除による HBV 捕捉率をはるかに下回る。すなわち、両スクリーニングによる陽性率のオッズ比、リスク比はともに 8. 2 (95%CI ; 3. 6-18. 7) で、ALT 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。また、検査法としての的中率 (positive predictive value) を比較すると、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。

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 捕捉率に有意差は認められなかった (それぞれ 0. 0135%、0. 0117%)。

一方、食品衛生法に基づく規格基準の改正により、2015 年 6 月 12 日より HEV 感染の主たる原因である豚の食肉を生食用として販売することが禁止されたことから、HEV 陽性者の献血は少なくなることが予想される。

(2) CMV・EBV

CMV・EBV とともに、その初回感染時にはしばしば肝機能障害を伴い、異常 ALT 値から CMV・EBV ウイルス陽性の献血を除外できる可能性があるが、日本の輸血用血液製剤はすべて保存前白血球除去が施されている。CMV・EBV は、血中では通常白血球に結合しており、保存前白血球除去によってほとんどが除去され、白血球除去後の血液による CMV の感染性が極めて低いことは既に多くのスタディによって示されている。

さらに、CMV 感染のリスクのある受血者には、CMV 抗体陰性血を供給する体制ができています。また、輸血による EBV の感染が問題となった例はこれまで世界でも報告されていない。

(3) ウイルスの網羅的解析

ALT60IU/L 以下 (n=100) と 61IU/L 以上 (n=200) の献血血液について、次世代シーケンサーを用いて核酸塩基配列を網羅的に解析した。ウイルスの中で最も高頻度で検出されるのは Anellovirus 科のもので、そのほか HHV-6 と GBV-C がともに約 1% の頻度で検出された。いずれも病原性はないとされている。ALT 高値群献血者から病原性ウイルスは検出されず、総じて、ウイルスや細菌の塩基配列の検出率と多様性に関して、ALT 値との関連は認められなかった。

(4) 献血者における ALT 上昇の原因について

2011 年から 2013 年に採血された血液 15,909,375 本を対象に、クラスタリング手法と決定木手法によりデータマイニングを行った。ALT が 60IU/L 以下または 61IU/L 以上であることと強い正の相関を示したのは BMI、 γ -GTP、及び年齢であり、肝炎関連検査項目はまったく関連性を示さなかった。

3. ALT 値による献血血液の排除の状況 (別紙 2)

1997 年には、18 万あまりの献血血液が ALT の製品検査により不適とされた。その後、不適数は減少しているが、現在でも年間約 11 万人 (全献血者の 2.2%) が不適となっている。

4. 海外の状況 (別紙 3)

WHO は、ALT 検査を血液の安全性を高める意義はないと結論付けている。米国 FDA は、精度の高い HCV 検査が導入されたことにより、1995 年に ALT 検査を廃止した。欧州 46 カ国中、ALT 検査を施行しているとは記載されているのは、ロシアとルーマニアのみである。スイスは 2010 年に ALT 検査を中止したが、ALT 検査を中止したことによる輸血後感染症の状況は変わらなかった (2008 年と 2012 年のヘモビジランスデータの比較)。アジアでは台湾が ALT 検査を継続している。

5. 献血者の確保対策

わが国では本格的な少子高齢化社会の到来により、献血可能人口の減少と血液製剤の需要増加が予想されている。種々のデータから、2027 年には 545 万の献血数 (延べ

数)が必要と推測される一方で、期待される献血数は459万と試算され、献血数が約85万不足することが予想される。

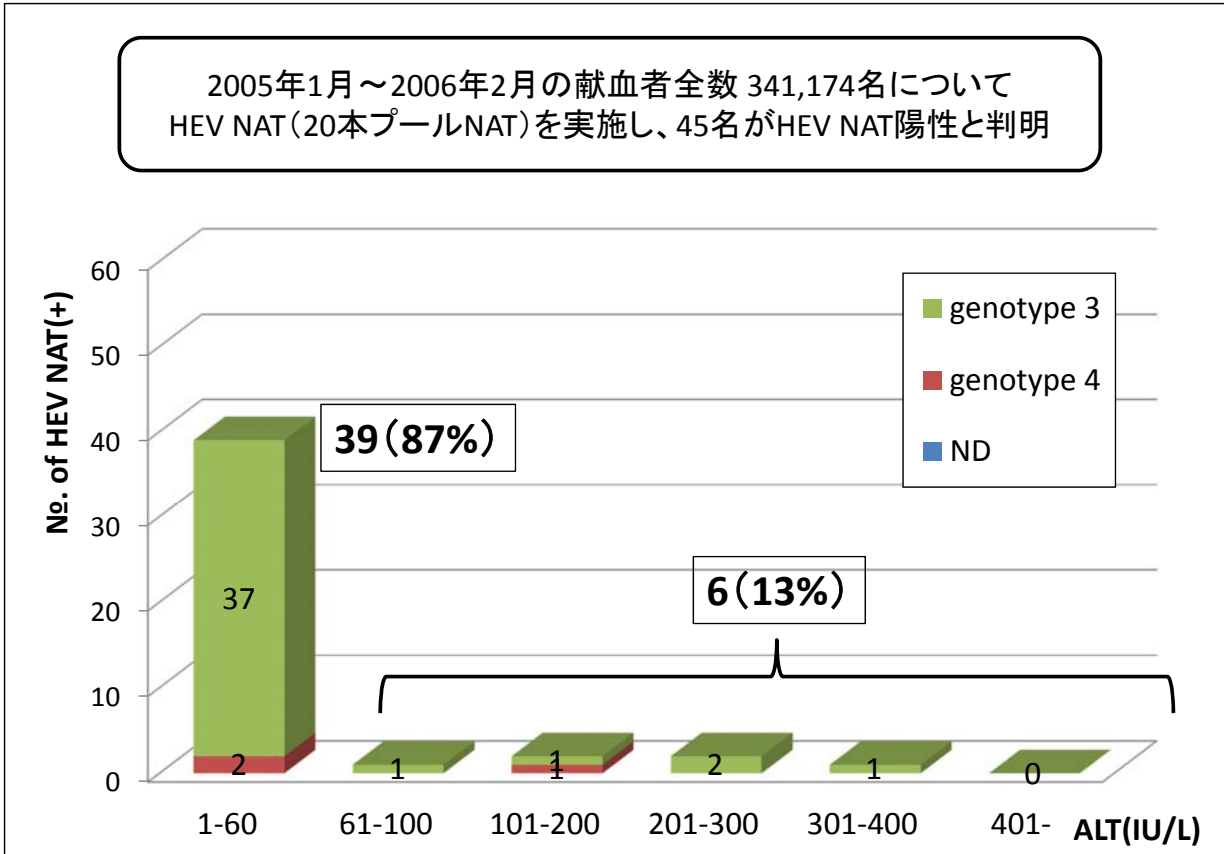
献血可能人口が減少するばかりの今後、85万の献血を新たに得ることは極めて困難である。現在の採血状況はすでに、何らかのより効果的で直接的な戦略の導入が必須な段階にある。現在、ALT値により製品から除外している12万の献血血液を有効に活用することは、将来予想される不足分を相当の割合まで充足させるとともに、献血者の善意に応えることともなる。

6. 結論

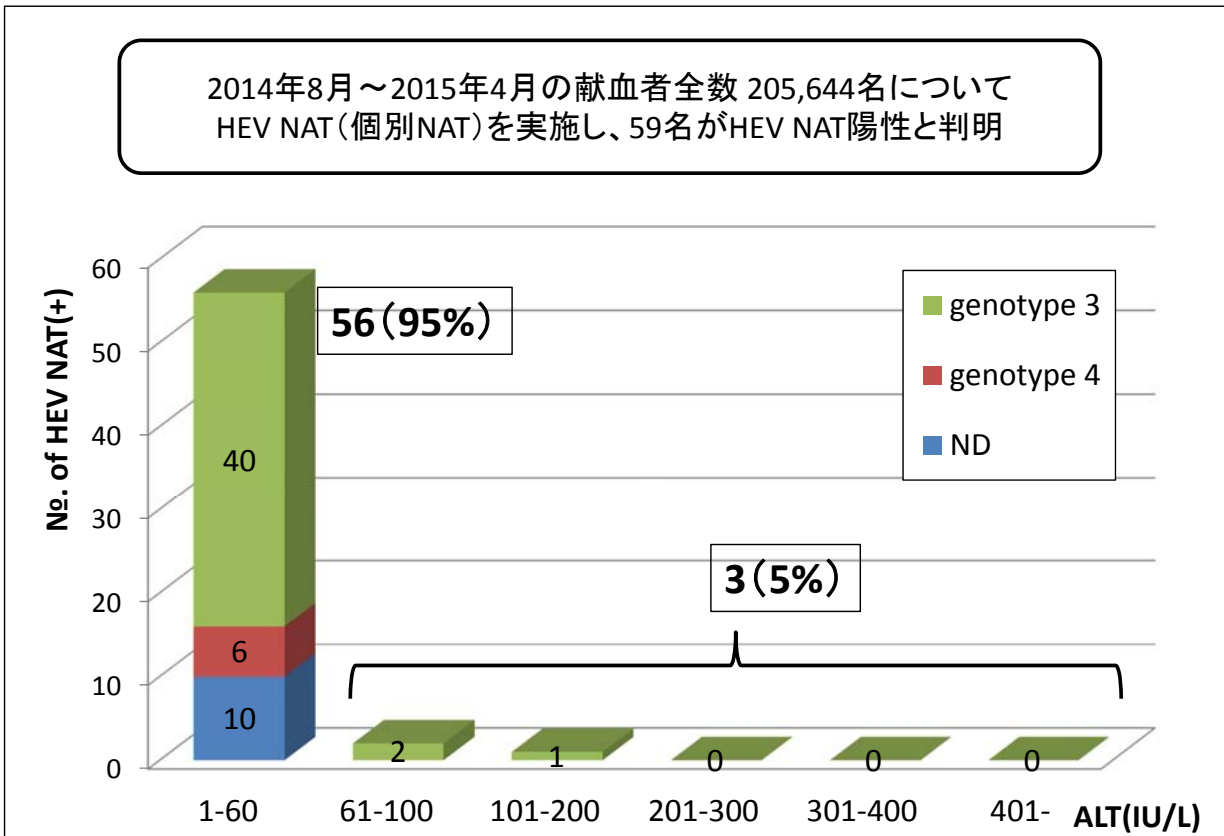
特異的な高感度検査法が導入された今日、HBV、HCVの代用マーカーとしてのALT検査の意義はすででない。また肝障害を起こすその他のウイルスを検出するマーカーとしてのALT検査の意義もほとんどなくかつ非効率的であり、献血血液の安全性向上には寄与していない。これらのことから、ALT検査を製品検査から除外することとしたい。

なお、献血者への生化学検査サービスとしてのALT検査は継続することとする。

試行的HEV NAT陽性献血者のALT値の分布



試行的HEV NAT陽性献血者のALT値の分布



ALT検査「不適」本数の推移

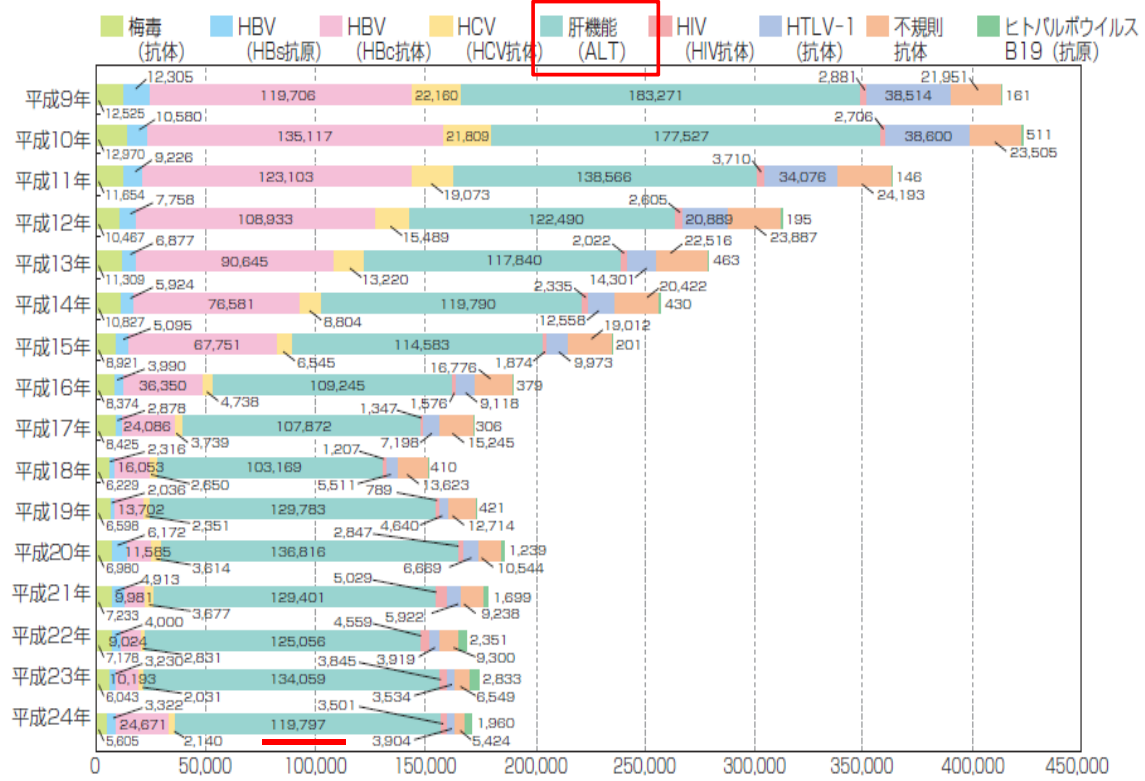
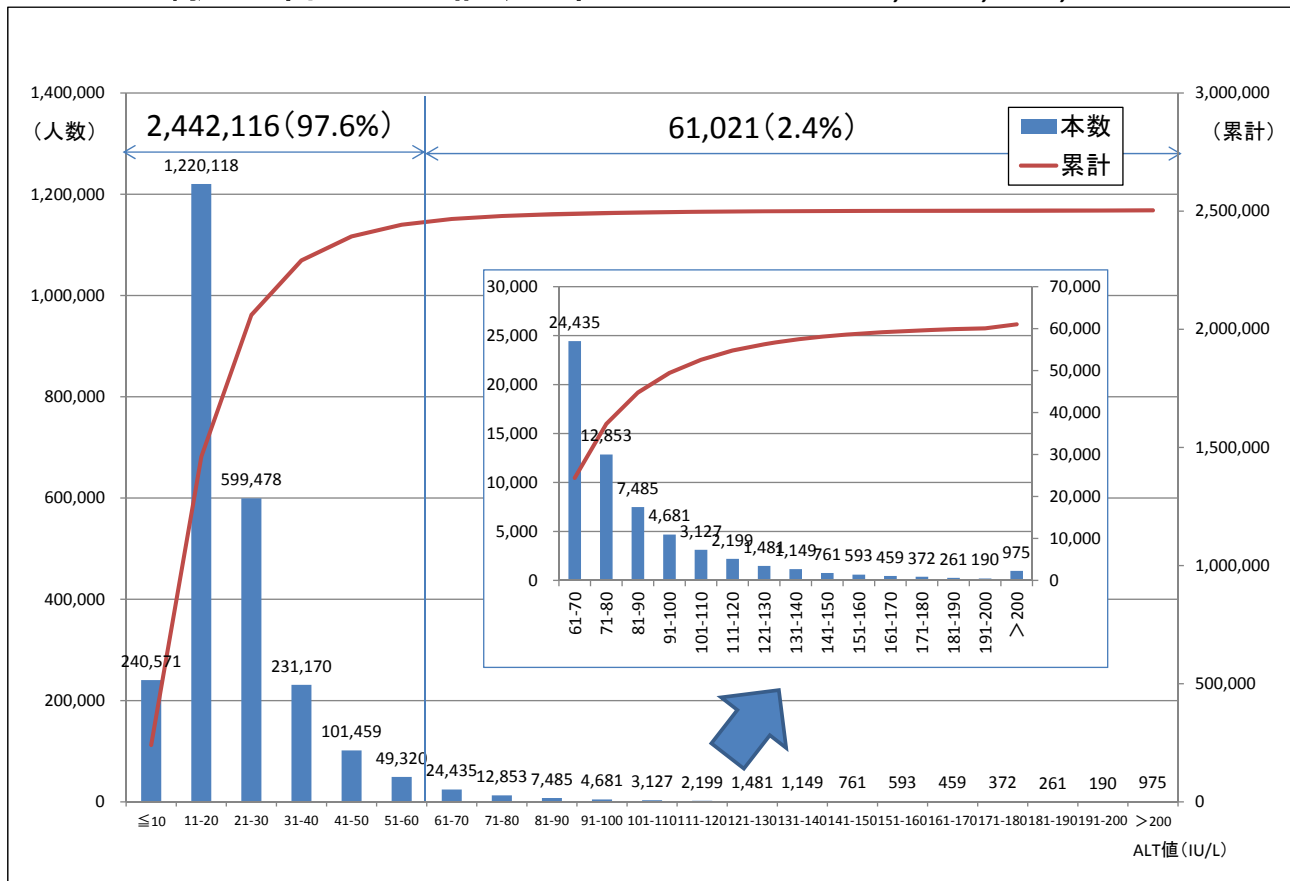


図3-6 日本赤十字社の血清学的検査(抗原・抗体検査)における不適本数(偽陽性を含む。)の推移

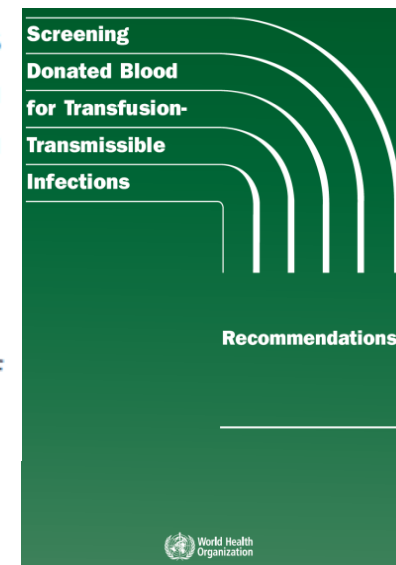
献血者のALT値分布(2014.8-2015.1, n=2,503,137)



Alanine aminotransferase

Testing for raised liver alanine aminotransferase (ALT) levels was originally introduced in some countries prior to the identification of hepatitis C and the introduction of HCV screening in an attempt to reduce the incidence of what was then called post-transfusion non-A, non-B hepatitis (PTNANBH) (34). ALT is an enzyme found predominantly in the liver. It circulates naturally at low levels in the bloodstream, but is released in high quantities as a result of liver damage; this is often, but not exclusively, due to viral infection.

ALT is a non-specific marker of infection. With the advent of HCV screening, screening for raised ALT levels provides no identifiable benefit in terms of improving blood safety (35).



RECOMMENDATIONS

To minimize the risk of HBV infection through the route of transfusion:

- 1 Screening should be performed using a highly sensitive and specific **HBsAg immunoassay** (EIA/CLIA).
 - 2 Screening using a highly sensitive and specific **HBsAg rapid assay** or **particle agglutination assay** may be performed in laboratories with small throughput, in remote areas or in emergency situations.
 - 3 Screening for anti-HBc is not recommended as a routine. Countries should determine the need for anti-HBc screening based on the prevalence and incidence of HBV infection.
 - 4 Screening for ALT is not recommended.
-

95-6

DATE: June 27, 1995

TO: AABB Institutional Members

FROM: Jane Mackey, MBA
President

Karen Shoos Lipton, JD
Chief Executive Officer

RE: Interim Changes to *Standards*

The AABB Board of Directors has approved the recommendation of the Standards Committee to make two changes to the 16th edition of *Standards for Blood Banks and Transfusion Services*, to become effective immediately. The text of these interim changes, which deletes the ALT testing requirement and changes the deferral period for a diagnosis of malaria to three years, is provided in Attachment I to this bulletin. It is suggested that a photocopy of the changes be attached to each copy of *Standards*.

These proposed changes to the ALT testing and malaria donor deferral standards were published in Association Bulletin 95-3 (May 9, 1995), using the AABB's accelerated comment and approval process. Following the end of the 30-day comment period, the Standards Committee reviewed member comments and developed these recommendations:

1. Change the deferral period for donors with a diagnosis of malaria from indefinite to three years (B2.650).
2. Delete the requirement for ALT testing of donor blood (B2.626 and E5.200).
3. Provide guidance for those institutions that choose to continue ALT testing.
4. Allow time for printing and distribution of labels for the *Circular of Information*, so that the *Circular* will comply with FDA requirements and the above changes to *Standards*.

ALT TESTING

- B2.620 *Viral Diseases, 12-Month Deferral*
Prospective donors shall be deferred from donating blood or blood components for transfusion who, within the preceding 12 months, have a history of:
- B2.626 An elevated alanine aminotransferase level (ALT) when:
- 1) The value is greater than 2 times the acceptable level defined by the facility;
 - 2) The value is greater than 1 time but less than 2 times the acceptable level defined by the facility on two or more occasions (deferral initiated at the time of the most recent occasion).
- E5.200 Alanine aminotransferase (ALT) testing shall be performed on a sample of blood from each donation. Blood and components shall not be used for transfusion if the results are outside established limits.

The Collection, Testing and Use of Blood and Blood Components in Europe

European Committee (Partial Agreement)
on Blood Transfusion • CD-P-TS

2011 report



edqm
European Directorate
for the Quality
of Medicines
and Health
Care

COUNCIL OF EUROPE
CONSEIL DE L'EUROPE

Screening for infectious markers and serological test methods: Table 6

In all 32 reporting MSs, all donations were tested for anti-HIV-1/2, HBsAg and anti-HCV. In 29/32 (91 %) of these MSs, all donations were tested for syphilis. In Norway, only first-time donors were tested for syphilis, whereas donors in Denmark and Iceland were not tested for syphilis. It is still debated in the literature whether syphilis testing is necessary.

Testing for anti-HTLV-I/II was performed on all donations in 7/27 (26 %) of the reporting MSs, and only on first-time donors in 3/27 (11 %) MSs.

Testing for anti-HBc was performed on all donations in 8/26 (31 %) reporting MSs, and only on first-time donors in 4/26 (15 %) MSs.

Table 6.1 – Donation testing strategy for infectious agents

Country	Type of test									
	Anti-HIV 1+2	HIVAg	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HCV	HCVAg	Anti-HTLV I/II	Syphilis	Malaria	Other
Albania										
Andorra										
Armenia										
Austria										
Azerbaijan										
Belgium	100	0	100	First	100	0	0	100		
Bosnia / Herzegovina										
Bulgaria	100	100	100	0	100	100	0	100	0	
Croatia	100	100	100	0	100	100	0	100	0	
Cyprus										
Czech Republic	100	100	100	2	100	30	0	100	0	
Denmark	100	66	100	0	100	0	First	0		
Estonia	100	100	100	0	100	0	0	100	0	
Finland	100	100	100	0	100	0	0	100	0	
France	100	0	100	100	100	0	100	100		
FYR Macedonia										
Georgia	100	0	100	0	100	0	0	100	0	
Germany	100		100	100	100	0	0	100	0	
Greece	100	0	100		100	0	100	100		WNV-RNA: testing 18 %.
Hungary	100	100	100	First	100	0	0	100	100	
Iceland	100	100	100	0	100	0	0	0	0	
Ireland	100	0	100	100	100	0	100	100	0	anti-CMV: testing 77 %.
Italy	100	93	100	0	100	0	0	100	0	
Latvia	100	0	100	0	100	0	0	100	0	
Liechtenstein										
Lithuania	100	0	100	0	100	0		100	0	
Luxembourg	100		100	First	100	0	First	100		
Malta	100	0	100	100	100	0	0	100	0	

Table 6.1 (continued) – Donation testing strategy for infectious agents

Country	Type of test									
	Anti-HIV 1+2	HIVAg	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HCV	HCVAg	Anti-HTLV I/II	Syphilis	Malaria	Other
Moldova	100	100	100	100	100	0	0	100	0	
Montenegro	100	100	100		100			100		
Netherlands	100	0	100	100	100	0	100	100	0	Anti-Parvovirus B19 IgG: testing 5 %. Anti-CMV IgG: testing 0 %.
Norway	100	0	100	50	100	0	0	First	2	
Poland										
Portugal	100	100	100	100	100	0	100	100	5	
Romania	100	100	100	0	100	100	100	100	0	ALT: testing every donation.
Russian Federation	100	100	100	0	100	0	0	100	0	ALT: testing every donation.
San Marino										
Serbia	100	100	100	0	100	0	0	100	0	
Slovakia	100	100	100	100	100	0	0	100	0	
Slovenia										
Spain	100	0	100	0	100	0	25	100	1	Chagas disease: testing 7 %.
Sweden	100	100	100	First	100	0	First	100	0	
Switzerland	100	0	100	0	100	0	0	100	0	Chagas screening test: testing 0 %. CMV: testing 0 %.
Turkey										
Ukraine										
United Kingdom	100	100	100	1	100	0	100	100	1	Chagas' disease: testing 1 %. Anti-CMV: testing 30 %.

2.5 Transfusion-transmitted infection (bacterial contamination of labile blood products, transmission of viral infections by blood components)

2.5.1 Reports of transfusion-transmitted infection

No cases of transfusion-transmitted bacterial infection were registered in 2012. No cases of transfusion-transmitted viral infection were reported in 2012.

2.5.2 Results of lookback studies performed by NRC

No cases of transfusion-transmitted viral infection were announced in Switzerland in 2012. A total of nine donor lookback (DLB) and three patient lookback (PLB) studies on viral infections were instigated. One of these was on HIV, seven were on HBV, and four were on HCV infection. Still ongoing are four DLB studies on HBV and one on HCV infection and two PLB studies on HBV infection. In the other cases transfusion-transmitted infection was excluded.

Haemovigilance
Annual report 2012

Haemovigilance
Annual report 2008

3.6. Transfusion-transmitted infections (TTI)

In 2008, 11 reports of suspected transfusion-transmitted infections were received. Five of them concerned viral infections, and in all of them, the look-back procedure ruled out transfusion as being the cause. For the six cases of possible transfusion-associated bacterial infections, four occurred following RBC transfusions and 2 after platelet transfusions. A relation to the transfusion was ruled out for 2 of the RBC transfusions, and was deemed unlikely for the other 2, as other possible sources of infection were present at the same time.

Coagulase-negative staphylococci were found in both platelet units. The patients' blood cultures however remained negative, so it was impossible to prove the transmission of the pathogens despite the fact that the clinical symptoms appeared imputable to a transfusion-transmitted infection.

Switzerland 2010よりALT検査終了