

201427035A

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

研究課題番号：H24-医薬-指定-035

採血基準の見直しに関する研究

平成 26 年度 総括・研究分担報告書

研究代表者 河原 和 夫

(東京医科歯科大学大学院 政策科学分野)

平成 27 (2015) 年 3 月

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

研究課題番号：H24-医薬-指定-035

採血基準の見直しに関する研究

平成 26 年度 総括・研究分担報告書

研究代表者 河原 和夫

(東京医科歯科大学大学院 政策科学分野)

平成 27 (2015) 年 3 月

班員名簿

研究代表者

河原 和夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 政策科学分野 教授

研究分担者

中島 一格 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター 所長
松崎 浩史 東京都赤十字血液センター 副所長

研究協力者

高本 滋 日本赤十字社北海道ブロック血液センター 所長
伊藤 孝 日本赤十字社東北ブロック血液センター 所長
高松 純樹 日本赤十字社東海北陸ブロック血液センター 所長
河 敬世 日本赤十字社近畿ブロック血液センター 所長
土肥 博雄 日本赤十字社中四国ブロック血液センター 所長
清川 博之 日本赤十字社九州ブロック血液センター 所長
平 力造 日本赤十字社血液事業本部 検査管理課 課長
石丸 健 日本赤十字社血液事業本部 検査管理課 検査一係長
坂本 賢一 日本赤十字社 血液事業本部検査管理課
菅河 真紀子 東京医科歯科大学大学院 政策科学分野 特任助教

目次

ページ

総括研究報告書

採血基準の見直しに関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3

河原 和夫

研究分担報告書（1）

ALT 値の現行基準の合理性に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11

河原 和夫、 中島 一格、 松崎 浩史、 高本 滋、
伊藤 孝、 高松 純樹、 河 敬世、 土肥 博雄、
清川 博之、 平 力造、 石丸 健、 坂本 賢一、
菅河 真紀子

研究分担報告書（2）

献血回数とヘモグロビン値との関係・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 95

河原 和夫、 中島 一格、 松崎 浩史、 高本 滋、
伊藤 孝、 高松 純樹、 河 敬世、 土肥 博雄、
清川 博之、 菅河 真紀子

総括研究報告書

総括研究報告書

採血基準の見直しに関する研究

研究代表者 河原 和夫 東京医科歯科大学大学院 政策科学分野

研究要旨

本格的な少子高齢化社会の到来により、血液製剤の需要は増大しているが、それを支える献血者は、少子化の影響等によりその確保が年々むずかしくなっている。献血者を増加させるためには、新たな献血者を見つけ出すことが重要である。しかし、少子化や人口自体の減少などの社会の流れから限界がある。貴重な献血血液を奉仕の精神で提供していただく献血者の中には、現在の採血基準によると献血ができない、あるいは献血した血液が利用できない献血者も散見される。せっかくの善意を生かす機会が失われているのである。

血液製剤の安全性の一層の向上を目指して、平成26年8月から個別 NAT が導入された。このような中、献血者に対する各種検査の意義や有効性、経済性などを総合的に見直す時期が来ている。

本研究では、個別 NAT が導入された現在、献血者のうち肝機能の評価指標の1つである ALT の基準設定の合理性、有効性などを検討した。昨年度の研究で、ALT 値に影響を与える因子として肥満や飲酒が重要であることが示された。また、個別 NAT 導入前においても ALT 値が HBV と HCV の surrogate marker (代用マーカー) として機能していないこと。ALT に頼らなくとも、HBV や HCV の免疫学的スクリーニング検査や 20 プールサイズの NAT で感染者を排除していること等、surrogate marker としての ALT 検査を実施する意義が希薄であることを明らかにした。

平成26年度は8月より個別の NAT 検査が行なわれることになった。この NAT 検査結果をもとに ALT 検査の意義について評価した。

その結果、現行の ALT 検査の cut off 値である 61IU/L を 100 IU/L に変更しても真の HBV および HCV 肝炎感染者を大量に見逃すなど、これら肝炎ウイルスに対する surrogate marker (代用マーカー) としての ALT 検査の意義は極めて低いことが判明した。

個別 NAT 免疫学的なウイルス検査を施行していることを考えると、少なくとも現行の ALT の cut off 値の 61IU/L は撤廃等を含めて見直すことが妥当である。

加えて平成26年度は、献血回数がヘモグロビン値 (以下 Hb 値とする) に及ぼす影響について検討した。

その結果、献血回数が増加するほど、それぞれの群の献血者の平均 Hb 値が低下していく。

これは、献血回数が増加することは、加齢の影響が献血者に及んでいることと思われる。少なからず献血者は、献血回数を競いがちである。しかし、献血者の健康保護を考えると中高年以上で献血回数が多い献血者には注意を払う必要がある。

A.目的

本研究は、献血者のうち肝機能の評価指標の1つである ALT の基準設定の合理性ならびに有効性について、個別 NAT 結果をもとに分析したものである。

個別 NAT の導入により、献血血液およびそれから製造される血液製剤の安全性は飛躍的に向上したと考えられることから、ALT 値の扱いも含めて検査体系を見直す時期を迎えている。

その際の基礎的データを収集し、基準見直しに寄与することを目的として研究を実施するものである。

また、献血回数を競う献血者が少なからず存在する。献血回数が増加するにつれて献血者自身も年を重ねていく。本研究は、献血回数が Hb 値に及ぼす影響を試行的に行なう目的で実施した。

B.方法

surrogate marker としての ALT 検査の意義を調べるために、2014 年 8 月 1 日から同年 9 月 30 日の期間に献血を行なった献血者を日本赤十字社の献血者データ統一システムのデータから抽出した。そして個別 NAT 結果と対比して ALT 検査の意義を統計解析等により評価した。

加えて、2012 年 8 月 1 日から同年 9 月 30 日の期間に献血を行なった献血者を日本赤十字社の献血者データ統一システムのデータから抽出し、献血者の属性と献血回数、そして Hb 値との関係を分

析した。

(倫理的配慮)

研究を始めるにあたっては、東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会および日本赤十字社血液事業研究倫理審査委員会の審査を受け承認を得ている。

C.結果

個別 NAT が導入された現在、献血者のうち肝機能の評価指標の1つである ALT の基準設定の合理性、有効性などを検討した。昨年度の研究で、ALT 値に影響を与える因子として肥満や飲酒が重要であることが示された。また、個別 NAT 導入前においても ALT 値が HBV と HCV の surrogate marker (代用マーカー) として機能していないこと。ALT に頼らなくとも、HBV や HCV の免疫学的スクリーニング検査や 20 プールサイズの NAT で感染者を排除していること等、surrogate marker としての ALT 検査を実施する意義が希薄であることを明らかにした。

平成 26 年度は、8 月より個別の NAT 検査が行なわれることになった。この NAT 検査結果をもとに ALT 検査の意義について評価した。

その結果、現行の ALT 検査の cut off 値である 61IU/L を 100 IU/L に変更しても真の HBV および HCV 肝炎感染者を大量に見逃すなど、これら肝炎ウイルスに対する surrogate marker (代用マーカー)

としての ALT 検査の意義は極めて低いことが判明した。

次に、献血回数が Hb 値に及ぼす影響である。献血回数と献血者数は、0-3 回、4-12 回、13-34 回、そして 35 回以上にほぼ均等に 4 区分される。この 4 群に属する献血者と Hb 値との関係を分析したところ、男性献血者の平均 Hb 値の推移は、献血回数の増加とともに減少していく。一元配置分散分析の結果、4 群間には相互に Hb 値に有意差があることが確認された。

女性の平均 Hb 値も献血回数の増加とともに減少していく。一元配置分散分析の結果、0-3 回群と 4-12 回群には差がないが、その他の群間には Hb 値に有意差があることが確認された。

D. 考察

(1) HBV の surrogate marker としての ALT の評価

現行基準である ALT 値が 61IU/L を cut off 値とした場合の HBV の surrogate marker としての ALT 検査の有効性を検証したところ、感度は 0.08 と非常に低かった。これは疾病異常者を見逃す（偽陰性）確率が高くなり問題である。逆に特異度は、0.98 と非常に高い。偽陽性率（偽陽性率 = 1 - 特異度）が低い有効なスクリーニングであると言える。つまり健常者をスクリーニングで正確に陰性と判定する確率が高い検査である。

陽性反応的中度は、0.000769 と非常に低かった。この指標は、スクリーニング陽性者のうち疾病異常者（真の陽性者）が占める割合を示すものであるので、真陽性者を見逃す可能性が極めて高い。陰性反応的中度は、0.999778 と極めて高か

った。この指標は、スクリーニング陽性者のうち真陰性者が占める割合を示すものである。

ALT の cut off 値を 100IU/L とした場合の HBV の surrogate marker としての ALT であるが、cut off 値を 61IU/L としている現行検査と同様に、感度は 0.02 と非常に低い。これは疾病異常者を見逃す（偽陰性）確率が高くなるという同様の問題を抱えている。また、特異度は 1.00 と非常に高い。この点からは健常者をスクリーニングで正確に陰性と判定する確率が高い検査であると言える。陽性反応的中度は、0.000766 とこれも非常に低かった。この指標は、スクリーニング陽性者のうち疾病異常者（真の陽性者）が占める割合を示すものであるので、真陽性者を見逃す可能性が極めて高いことになる。陰性反応的中度は、0.999768 と極めて高かった。この指標は、スクリーニング陽性者のうち真陰性者が占める割合を示すものである。

(2) HCV の surrogate marker としての ALT の評価

現行基準である ALT 値が 61IU/L を cut off 値とした場合の HCV に対するスクリーニング検査としての ALT 検査の有効性を検証したが、感度は HBV の場合と比べると高いものの感度は 0.36 と低かった。これは疾病異常者を見逃す（偽陰性）確率が高くなり問題である。逆に特異度は、0.98 と HBV の場合と同じく非常に高かった。偽陽性率（偽陽性率 = 1 - 特異度）が低い有効なスクリーニングであると言える。つまり健常者をスクリーニングで正確に陰性と判定する確率が高い検査である。

陽性反応的中度は、0.001384 と非常に

低かった。この指標は、スクリーニング陽性者のうち疾病異常者（真の陽性者）が占める割合を示すものであるので、真陽性者を見逃す可能性が極めて高い。

陰性反応的中度は、0.999941 と HBV の場合と同じく極めて高かった。この指標は、スクリーニング陽性者のうち真陰性者が占める割合を示している。

ALT の cut off 値を 100IU/L とした場合の HCV の surrogate marker としての ALT 値の意義であるが検査の有効性を検証した。

cut off 値を 100IU/L とした場合は、感度は 0.17 と cut off 値が 61IU/L としている現行基準のときより低下した。これは疾病異常者を見逃す（偽陰性）確率が高くなり問題である。逆に特異度は、1.00 と非常に高く 61IU/L とときと変化していなかった。偽陽性率（偽陽性率 = 1 - 特異度）が低い有効なスクリーニングであると言える。つまり健常者をスクリーニングで正確に陰性と判定する確率が高い検査である。

陽性反応的中度は、0.003321 と現行基準より低下した。この指標は、スクリーニング陽性者のうち疾病異常者（真の陽性者）が占める割合を示すものであるので、真陽性者を見逃す可能性が極めて高い。

陰性反応的中度は、0.999926 とさらに上昇した。この指標は、スクリーニング陽性者のうち真陰性者が占める割合を示している。

いずれにしても、感度と特異度がともに高いスクリーニングが望まれる。

(3)ROC 曲線による評価

AUC が、0.5~0.7 の検査は低精度の検査、0.7~0.9 は中等度の精度の検査、そ

して 0.9~1.0 は高精度の検査とされている。

今回の分析では、HBV に対する ALT 値の測定は精度が低いことから、その実施は再考する必要がある。HCV に対しても中等度の精度しか担保されていないことから、同じくその実施は他の新しい検査方法が導入されている実情から再度検討する必要がある。

3)ALT 値と HBV および HCV に対する免疫学的検査の関係

B 型および C 型肝炎検査として、HBsAg、HBcAb、HBsAb、そして HCVAAb が測定されている。いずれも検査方法は CLEIA が用いられている。

HBsAg、HCVAAb は、カットオフインデックス (COI) が「1.0 以上」の場合に陽性と判定され血液製剤の原料としては使用されない。また、HBcAb の COI が「1.0 以上」で、HBsAb が「200 mIU/mL 未満」の場合、陽性血として同じく血液製剤として用いられることはない。

平成 26 年 8~9 月に献血を行った者のうち、B 型および C 型肝炎ウイルスに対する免疫学的検査の結果、陽性と判定された献血者の ALT などの数値は、後述の表 17 に示すとおりである。

839,237 人の有効献血者のうち、B 型および C 型肝炎の前述の免疫学的検査結果が陽性だった者は、3,829 人だった。そのうち、ALT 値が現行基準の 61IU/L 以上の者は僅か 160 人であった。残りの 3,669 人の献血者は、ALT 値が 61IU/L 未満だった。

(4)献血回数と Hb 値との関係

献血回数が増加するほど、それぞれの群の献血者の平均 Hb 値が低下していくこ

とがわかった。これは、献血回数が増加することは、加齢の影響が献血者に及んでいることと思われる。

E. 結論

少子高齢化社会の到来により、若年層を中心に献血者が減少してきている。善意の献血血液は、安全性を確保しながら有効利用することが求められている。しかし、科学的に相応しくない採血基準により善意の献血が十分に活用されていないことが示唆される。

ALT 検査については、もはや B 型および C 型肝炎の surrogate marker としての機能を喪失していると考えべきである。

他のウイルス性肝炎の surrogate marker としての意義については、北海道血液センターの松林圭二氏が、「2005 年に北海道血液センター管内の献血者全数について HEV-NAT を実施したところ、HEV 陽性が確認された 45 名中 39 名（87%）は ALT 値の製品合格基準（60IU/L 以下）を満たし、製品合格基準を超えたものはわずか 6 名（13%）であった。製品検査合格群と不合格群とで HEV 陽性率を比較すると、それぞれ 0.012%と 0.084%となり、確かに ALT 検査不合格群における陽性率は有意に高かった。したがって ALT 検査は HEV 陽性群の排除に効果がないわけではないが、現行基準では約 9 割の HEV 陽性者を排除できないことから HEV 検査の代替検査としての意義は他の肝炎ウイルス同様小さいと考えられる。HEV 陽性献血者を効果的に排除するためには HEV-NAT を導入するのが最も効果的である。」と述べている。

本研究では HEV については言及していないし探索を試みていない。HBV と HCV に対する surrogate marker としての ALT 検査の位置づけが本研究により示されたことから、ALT 検査の位置づけを総合的に考え、改善すべき点は改めていく時期に来ている。

また、献血回数と Hb 値との関係であるが、少なからず献血者は献血回数を競いがちである。しかし、献血者の健康保護を考えると中高年以上で献血回数が多い献血者には注意を払う必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(1) 論文発表

[原著論文]

1. Towfiqua Mahfuza Islam, Md. Ismail Tareque, Makiko Sugawa, Kazuo Kawahara. Correlates of Intimate Partner Violence Against Women in Bangladesh. The Journal of Family Violence. Online Feb. 2015.
2. Takamichi Kogure, Masahiko Sumitani, Machi Suka, Hirono Ishikawa, Takeshi Odajima, Ataru Igarashi, Makiko Kusama, Masako Okamoto, Hiroki Sugimori, Kazuo Kawahara. Validity and Reliability of the Japanese Version of the Newest Vital Sign: A Preliminary Study. PLOS ONE; April 2014, Vol.9, Issue4, e94582

3. Eiko Shimizu , Kazuo Kawahara. Assessment of Medical Information Databases to Estimate Patient Numbers. 薬剤疫学. 第 18 卷・第 2 号、 25 February 2014.
4. Md. Ismail Tareque, Towfiqua Mahfuza Islam, Atsushi Koshio, Kazuo Kawahara. Economic Well-Being and Elder Abuse in Rajshahi District of Bangladesh. SAGE Journal Research on Aging, online March 27, 2014.
5. Yoshida K, Kawahara K. Impact of a fixed price system on the supply of institutional long-term care: comparative study of Japanese and German metropolitan areas. BMC Health Services Research. 2014, 14(1): 48.
6. Tareque MI, Hoque N, Islam TM, Kawahara K, Sugawa, M.: Relationships between the active aging index and disability-free life expectancy: A case study in the Rajshahi district of Bangladesh. *Canadian Journal on Aging*.
7. S. Okamoto, K. Kawahara, A. Okawa, and Y. Tanaka. Values and risks of second opinion in Japan's universal health care system. Health Policy in publication, January 2014.

特になし
 3. その他
 特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録

研究分担報告

平成26年度 厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
研究分担報告書(1)

ALT 値の現行基準の合理性に関する研究

研究代表者	河原 和夫	東京医科歯科大学大学院 政策科学分野
研究分担者	中島 一格 松崎 浩史	日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター 東京都赤十字血液センター
研究協力者	高本 滋 伊藤 孝 高松 純樹 河 敬世 土肥 博雄 清川 博之 平 力造 石丸 健 坂本 賢一 菅河 真紀子	日本赤十字社北海道ブロック血液センター 日本赤十字社東北ブロック血液センター 日本赤十字社東海北陸ブロック血液センター 日本赤十字社近畿ブロック血液センター 日本赤十字社中四国ブロック血液センター 日本赤十字社九州ブロック血液センター 日本赤十字社血液事業本部 日本赤十字社血液事業本部 日本赤十字社血液事業本部 東京医科歯科大学大学院政策科学分野

研究要旨

本格的な少子高齢化社会の到来により、血液製剤の需要は増大しているが、それを支える献血者は、少子化の影響等によりその確保が年々むずかしくなっている。献血者を増加させるためには、新たな献血者を見つけ出すことが重要である。しかし、少子化や人口自体の減少などの社会の流れから限界がある。貴重な献血血液を奉仕の精神で提供していただく献血者の中には、現在の採血基準によると献血ができない、あるいは献血した血液が利用できない献血者も散見される。せっかくの善意を生かす機会が失われているのである。

血液製剤の安全性の一層の向上を目指して、平成26年8月から個別 NAT が導入された。このような中、献血者に対する各種検査の意義や有効性、経済性などを総合的に見直す時期が来ている。

本研究では、個別 NAT が導入された現在、献血者のうち肝機能の評価指標の1つである ALT の基準設定の合理性、有効性などを検討した。昨年度の研究で、ALT 値に影響を与える因子として肥満や飲酒が重要であることが示された。また、個別 NAT 導入前においても ALT 値が HBV と HCV の surrogate marker (代用マーカー) として機能していないこと。

ALT に頼らなくとも、HBV や HCV の免疫学的スクリーニング検査や 20 プールサイズの NAT で感染者を排除していること等、surrogate marker としての ALT 検査を実施する意義が希薄であることを明らかにした。

平成 26 年度は、8 月より個別の NAT 検査が行なわれることになった。この NAT 検査結果をもとに ALT 検査の意義について評価した。

現行の ALT 検査の cut off 値である 61IU/L を 100 IU/L に変更しても真の HBV および HCV 肝炎感染者を大量に見逃すなど、これら肝炎ウイルスに対する surrogate marker (代用マーカー) としての ALT 検査の意義は極めて低いことが判明した。

個別 NAT 免疫学的なウイルス検査を施行していることを考えると、少なくとも現行の ALT の cut off 値の 61IU/L は撤廃等を含めて見直すことが妥当である。

A. 目的

本格的な少子高齢化社会の到来により、血液製剤の需要は増大しているが、それを支える献血者は、少子化の影響等によりその確保が年々むずかしくなっている。献血者を増加させるためには、新たな献血者を見つけ出すことが重要である。しかし、少子化や人口自体の減少などの社会の流れから限界がある。貴重な献血血液を奉仕の精神で提供していただく献血者の中には、現在の採血基準によると献血ができない献血者も散見される。せっかくの善意を生かす機会が失われているのである。

こうした献血者が献血できるか否かを判定する採血基準は、科学的根拠に基づいて設定され、根拠となる採血基準により献血者の健康を保護する必要がある。

本研究は、献血者のうち肝機能の評価指標の 1 つである ALT の基準設定の合理性ならびに有効性について、個別 NAT 結果をもとに分析したものである。

個別 NAT の導入により、献血血液およびそれから製造される血液製剤の安全性は飛躍的に向上したと考えられることから、ALT 値の扱いも含めて検査体系を見直す時期を迎えている。

本研究は、その際の基礎的データを収集し、基準見直しに寄与することを目的として実施するものである。

B. 方法

surrogate marker としての ALT 検査の意義を調べるために、2014 年 8 月 1 日から同年 9 月 30 日の期間に献血を行なった献血者を日本赤十字社の献血者データ統一システムのデータから抽出した。そして個別 NAT 結果と対比して ALT 検査の意義を統計解析等により評価した。

(倫理的配慮)

研究を始めるにあたっては、東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会および日本赤十字社血液事業研究倫理審査委員会の審査を受け承認を得ている(東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会承認番号:2007 番、日本赤十字社血液事業研究倫理審査委員会承認番号 2014-017)。

C. 結果

1) 概要

平成 26 年 8 月と 9 月の 2 か月間に献血を行なった者は、839,401 人であった。

そのうち検査結果が判定できなかつたり、身長が 50cm などと矛盾するデータは除外している。

標準偏差	12.6
最小値	16
最大値	69

(1)性・年齢について

表 1 に示すようにこの期間の献血者の平均年齢は 41.2 歳であった。また、図 1 のように年齢分布は 40 歳代の献血者が多くなっていた。

男女別に見た献血者の構成は、表 2 のように男性が 592,940 人 (70.6%)、女性が 246,436 人 (29.4%) と、男性が 7 割を占めていた。年齢階級は、図 2 に示すように男女ともに 40 歳代の献血者が多かった。

表 2 性別の献血者構成

	度数	%
男性	592,940	70.6
女性	246,436	29.4
合計	839,376	100.0

表 1 年齢

有効数	839,376
平均値	41.2
中央値	42.0

図1 献血者の年齢分布

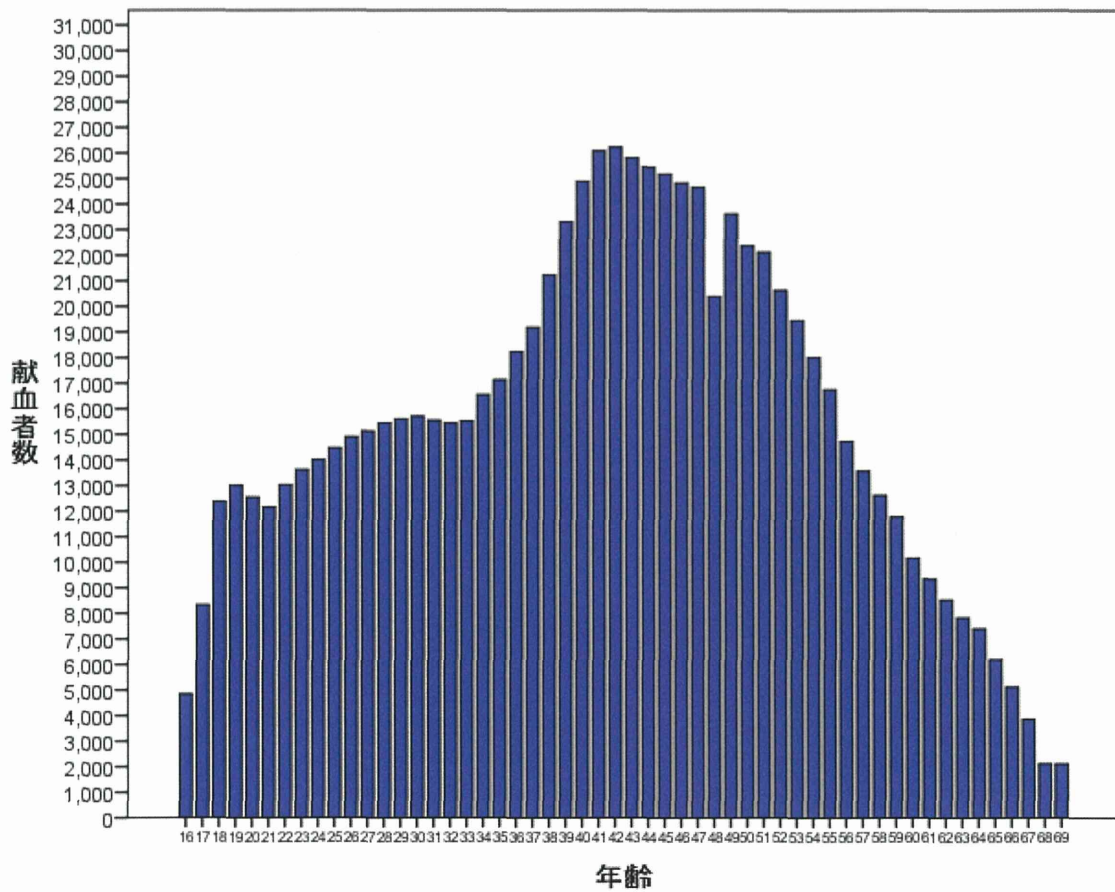
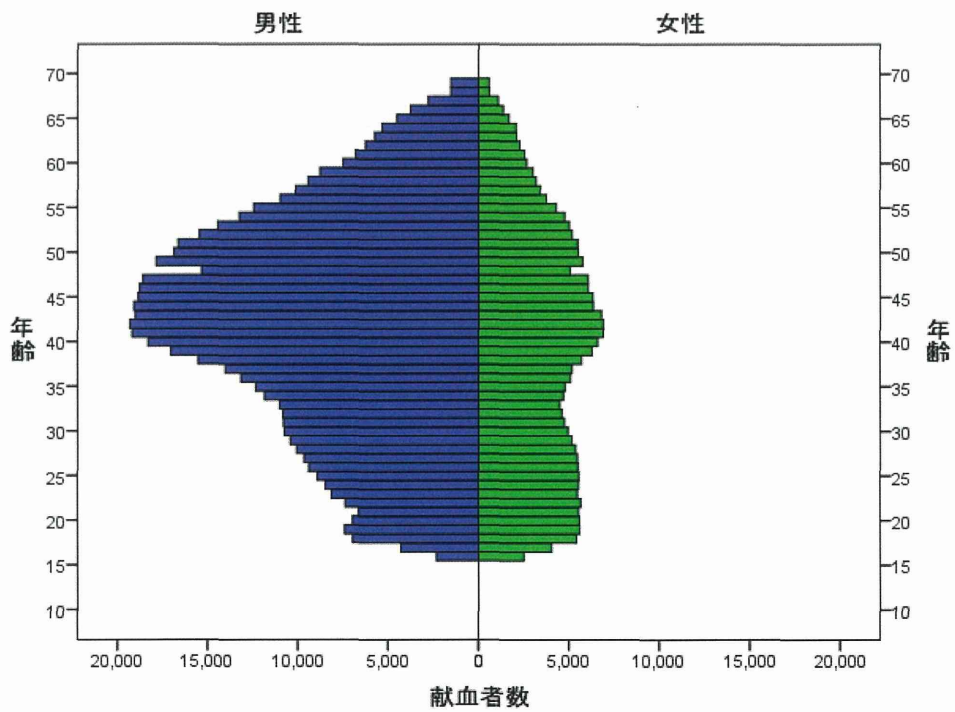


図2 性別・年齢階級別分布



(2)ALT値について

献血者のALT値は、表3のように平均21.8IU/Lであった。最小値が“-1”となっているがこれは何らかの誤りと考えられる。矛盾データはこの1件のみであった。これを除くとALTの最小値は1.0であった。

表3 ALT値

有効数	839,002
平均値	21.8
中央値	18.0
標準偏差	18.2
最小値	-1
最大値	8,430

(3)個別 NAT について

以下に HBV-NAT、HCV-NAT、HIV-NAT の結果を示している。不明・欠損値を除外すれば、HBV-NAT 陽性献血者は、839,048 人中 198 人に過ぎなかった(表4)。HCV-NAT の陽性者は、表5のように 839,047 人中 329 人であった。HIV-NAT は、839,047 人中 8 人であった(表6)。

表4 HBV-NAT の結果

	度数	%	有効%
陽性	198	0.0	0.0
陰性	838,850	99.9	100.0
合計	839,048	100.0	100.0
不明・欠損値	328	0.0	
合計	839,376	100.0	

表5 HCV-NAT の結果

	度数	%	有効%
陽性	75	0.0	0.0
陰性	838,972	100.0	100.0
合計	839,047	100.0	100.0
不明・欠損値	329	0.0	
合計	839,376	100.0	

表6 HIV-NAT の結果

	度数	%	有効%
陽性	8	0.0	0.0
陰性	839,039	100.0	100.0
合計	839,047	100.0	100.0
不明・欠損値	329	0.0	
合計	839,376	100.0	

2)HBV と HCV スクリーニング検査としての ALT 検査の有効性

有効性の評価は、「感度」「特異度」「陽性反応的中度」「陰性反応的中度」が用いられる。

「感度」は、疾病異常者をスクリーニングで正確に陽性とする確率で、この値が高いほど有効なスクリーニングである。低いと疾病異常者を見逃す(偽陰性)確率が高くなり問題であるとされている。

$$\text{感度} = \frac{\text{真陽性}}{\text{真陽性} + \text{偽陰性}}$$
の式で算定される。

「特異度」は、健常者をスクリーニングで正確に陰性と判定する確率で、この値が高いほど偽陽性率(偽陽性率=1-特異度)が低い有効なスクリーニングである。低いと精密検診にまわる人数が増加することが問題である。

$$\text{特異度} = \frac{\text{真陽性}}{\text{偽陽性} + \text{真陰性}}$$
の式で算定される。

「陽性反応的中度」は、スクリーニング陽性者のうち疾病異常者(真の陽性者)

が占める割合をいう。

$\text{陽性反応的中度} = \frac{\text{真陽性}}{\text{真陽性} + \text{偽陽性}}$ の式で求められる。

「陰性反応的中度」は、スクリーニング陽性者のうち健常者（真の陰性者）が占める割合をいう。

$\text{陰性反応的中度} = \frac{\text{真陰性}}{\text{真陰性} + \text{偽陰性}}$ の式で求められる。

(1) ALT 値 61IU/L を cut off 値 とした現行の HBV スクリーニング検査の評価

ALT と個別の HBV-NAT 結果を表 7 に示している。現行基準である ALT 値が 61IU/L を cut off 値 とした場合の HBV に対するスクリーニング検査としての ALT 検査の有効性を検証した。

表 8 に示すとおり、感度は 0.08 と非常に低い。特異度は、0.98 と非常に高い。

陽性反応的中度は、0.000769 と非常に低かった。

陰性反応的中度は、0.999778 と極めて高かった。

表 7 ALT 値と HBV-NAT 結果 (ALT 値の Cut off 値を 61IU/L とした場合)

ALT 値	HBV-NAT		
	陽性	陰性	合計
61IU/L 未満	15	19,496	19,511
61IU/L 以上	182	819,117	819,299
合計	197	838,613	838,810

表 8 ALT の Cut off 値を 61IU/L とした場合の HBV スクリーニング検査としての ALT 検査の有効性

感度	0.08
特異度	0.98
陽性反応的中度	0.000769
陰性反応的中度	0.999778

(2) ALT 値 100IU/L を cut off 値 とした場合の HBV スクリーニング検査の評価

ALT 値の cut off 値を 100IU/L をとした場合の個別 HBV-NAT との関係を表 9 に示している。ALT の cut off 値を 100IU/L とした場合のスクリーニング検査としての ALT 検査の有効性を検証した。

表 10 に示すとおり、cut off 値を 61IU/L としている現行検査と同様に、感度は 0.02 と非常に低い。一方、特異度は 1.00 と非常に高い。

陽性反応的中度は、0.000766 とこれも非常に低かった。陰性反応的中度は、0.999768 と極めて高かった。

表 9 ALT 値と HBV-NAT 結果 (ALT 値の Cut off 値を 100IU/L とした場合)

ALT 値	HBV-NAT		
	陽性	陰性	合計
100IU/L 未満	3	3,913	3,916
100IU/L 以上	194	834,700	834,894
合計	197	838,613	838,810

表 10 ALT の Cut off 値を 100IU/L とした場合の HBV スクリーニング検査としての ALT 検査の有効性

感度	0.02
特異度	1.00
陽性反応的中度	0.000766
陰性反応的中度	0.999768

(3) ALT 値 61IU/L を cut off 値 とした現行の HCV スクリーニング検査の評価

ALT と個別の HCV-NAT 結果を表 11 に示している。現行基準である ALT 値が 61IU/L を cut off 値 とした場合の HCV

に対するスクリーニング検査としての ALT 検査の有効性を検証した。

表 1 2 に示すとおり、HBV の場合と比べると高いものの感度は 0.36 と低かった。逆に特異度は、0.98 と HBV の場合と同じく非常に高かった。

陽性反応的中度は、0.001384 と非常に低かった。陰性反応的中度は、0.999941 と HBV の場合と同じく極めて高かった。

表 1 1 ALT 値と HBV-NAT 結果 (ALT 値の Cut off 値を 61IU/L とした場合)

ALT 値	HCV-NAT		
	陽性	陰性	合計
61IU/L 未満	27	19,483	19,510
61IU/L 以上	48	819,251	819,299
合計	75	838,734	838,809

表 1 2 ALT の Cut off 値を 61IU/L とした場合の HCV スクリーニング検査としての ALT 検査の有効性

感度	0.36
特異度	0.98
陽性反応的中度	0.001384
陰性反応的中度	0.999941

(4) ALT 値 100IU/L を cut off 値 とした 現行の HCV スクリーニング検査の評価

ALT 値の cut off 値を 100IU/L をとした場合の個別 HCV-NAT との関係を表 1 3 に示している。ALT の cut off 値を 100IU/L とした場合のスクリーニング検査としての ALT 検査の有効性を検証した。

表 1 4 に示すとおり、cut off 値を 100IU/L とした場合は、感度は 0.17 と cut off 値が現行検査の 61IU/L のとき

より低下した。特異度は、1.00 と非常に高く 61IU/L ときと変化していなかった。

陽性反応的中度は、0.003321 と現行基準より低下した。陰性反応的中度は、0.999926 とさらに上昇した。

表 1 3 ALT 値と HCV-NAT 結果 (ALT 値の Cut off 値を 100IU/L とした場合)

ALT 値	HCV-NAT		
	陽性	陰性	合計
100IU/L 未満	13	3,902	3,915
100IU/L 以上	62	834,832	834,894
合計	75	838,734	838,809

表 1 4 ALT の Cut off 値を 100IU/L とした場合の HCV スクリーニング検査としての ALT 検査の有効性

感度	0.17
特異度	1.00
陽性反応的中度	0.003321
陰性反応的中度	0.999926

(5)ROC 曲線による評価

ROC 曲線 (Receiver Operating Characteristic curve) は、スクリーニング検査の精度の評価などに用いられ、縦軸に感度、横軸に偽陽性率 (=1-特異度) で表わされる。感度と特異度はともに高いことが理想であるが、これら 2 つは一方が高いと他方が低い関係 (トレードオフの関係) にあり、理想的な両者が高い状況はあり得ない。そこでスクリーニング検査の陽性と陰性をどこで線引きするか (カットオフ値の決定) にこの曲線は利用される。以下の表のようにカットオフ値をいろいろと変化させ、感度、特異度との関係を調べ、最も好ま

しいカットオフ値の決定などに用いられる。

①HBV に対する有効性

AUC (Area Under the Curve) は、0.629 となり、HBV のスクリーニングのためには ALT 値の測定は、検査精度が低

い検査である (図 3、表 1 5)。

②HBV に対する有効性

AUC (Area Under the Curve) は、0.864 となり、HCV のスクリーニングのためには ALT 値の測定は、中等度の精度の検査である (図 4、表 1 6)。

図 3 HBV に対する ALT 検査の ROC 曲線

