

201427035B

平成 24-26 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 24-26 年度 総合総括・総合研究分担報告書

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 24-26 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 24-26 年度 総合総括・総合研究分担報告書

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

南 陸彦 元日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター 所長
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 臨床検査技師
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
竹中 英仁 東京医科歯科大学大学院 政策科学分野 大学院生
二井矢 峻 東京医科歯科大学医学部 医学科 4年生

目次

ページ

I. 総合総括研究報告書

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

河原 和夫 (東京医科歯科大学大学院 政策科学分野)

II. 総合研究分担報告書

総合研究分担報告書 (1)

ALT と肥満、飲酒習慣との関連についての予備的研究・・・・・・・・ 29

河原 和夫 (東京医科歯科大学大学院 政策科学分野)
南 陸彦 (元日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター)
中島 一格 (東京都赤十字血液センター)
松崎 浩史 (東京都赤十字血液センター)
高本 滋 (日本赤十字社北海道ブロック血液センター)
伊藤 孝 (日本赤十字社東北ブロック血液センター)
南 陸彦 (日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター)
高松 純樹 (日本赤十字社東海北陸ブロック血液センター)
河 敬世 (日本赤十字社近畿ブロック血液センター)
土肥 博雄 (日本赤十字社中四国ブロック血液センター)
清川 博之 (日本赤十字社九州ブロック血液センター)
平 力造 (日本赤十字社血液事業本部)

総合研究分担報告書 (2)

献血不適格理由に該当する献血者の特性とこれら・・・・・・・・ 41
不適格献血者減少のための方策について

河原 和夫 (東京医科歯科大学大学院 政策科学分野)
南 陸彦 (元日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター)
中島 一格 (東京都赤十字血液センター)
松崎 浩史 (東京都赤十字血液センター)

高本 滋	(日本赤十字社北海道ブロック血液センター)
伊藤 孝	(日本赤十字社東北ブロック血液センター)
南 陸彦	(日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター)
高松 純樹	(日本赤十字社東海北陸ブロック血液センター)
河 敬世	(日本赤十字社近畿ブロック血液センター)
土肥 博雄	(日本赤十字社中四国ブロック血液センター)
清川 博之	(日本赤十字社九州ブロック血液センター)
平 力造	(日本赤十字社血液事業本部)
菅河 真紀子	(東京医科歯科大学大学院 政策科学分野)
竹中 英仁	(東京医科歯科大学大学院 政策科学分野)

総合研究分担報告書 (3)

ALT 値の現行基準の合理性に関する研究 1 57
------------------------	----------

河原 和夫	(東京医科歯科大学大学院政策科学分野)
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)
松崎 浩史	(東京都赤十字血液センター)
高本 滋	(日本赤十字社北海道ブロック血液センター)
伊藤 孝	(日本赤十字社東北ブロック血液センター)
南 陸彦	(元日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター)
高松 純樹	(日本赤十字社東海北陸ブロック血液センター)
河 敬世	(日本赤十字社近畿ブロック血液センター)
土肥 博雄	(日本赤十字社中四国ブロック血液センター)
清川 博之	(日本赤十字社九州ブロック血液センター)
平 力造	(日本赤十字社血液事業本部)
坂本 賢一	(日本赤十字社 血液事業本部)
菅河 真紀子	(東京医科歯科大学大学院政策科学分野)
二井矢 峻	(東京医科歯科大学医学部医学科)

総合研究分担報告書 (4)

ALT 値の現行基準の合理性に関する研究 2 72
------------------------	----------

河原 和夫	(東京医科歯科大学大学院 政策科学分野)
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)

松崎 浩史	(東京都赤十字血液センター)
高本 滋	(日本赤十字社北海道ブロック血液センター)
伊藤 孝	(日本赤十字社東北ブロック血液センター)
高松 純樹	(日本赤十字社東海北陸ブロック血液センター)
河 敬世	(日本赤十字社近畿ブロック血液センター)
土肥 博雄	(日本赤十字社中四国ブロック血液センター)
清川 博之	(日本赤十字社九州ブロック血液センター)
平 力造	(日本赤十字社血液事業本部)
石丸 健	(日本赤十字社血液事業本部)
坂本 賢一	(日本赤十字社血液事業本部)
菅河 真紀子	(東京医科歯科大学大学院政策科学分野)

総合研究分担報告書 (5)

体重基準と献血者の健康保護に関する研究	85
---------------------	----

河原 和夫	(東京医科歯科大学大学院政策科学分野)
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)
松崎 浩史	(東京都赤十字血液センター)
高本 滋	(日本赤十字社北海道ブロック血液センター)
伊藤 孝	(日本赤十字社東北ブロック血液センター)
南 陸彦	(元日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター)
高松 純樹	(日本赤十字社東海北陸ブロック血液センター)
河 敬世	(日本赤十字社近畿ブロック血液センター)
土肥 博雄	(日本赤十字社中四国ブロック血液センター)
清川 博之	(日本赤十字社九州ブロック血液センター)
平 力造	(日本赤十字社血液事業本部)
坂本 賢一	(日本赤十字社 血液事業本部)
菅河 真紀子	(東京医科歯科大学大学院政策科学分野)
二井矢 峻	(東京医科歯科大学医学部医学科)

I . 総合総括研究報告

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 教授)

平成 24 年度研究要旨

少子高齢化により輸血を必要とする者は増加するが、この需要に応えるべき献血者の減少が危惧されている。必要な献血量を確保するとともに献血者の健康保護をなお一層図っていくことが血液事業には課せられている。これには採血基準の変更を考慮しなければならないが、検討する上での基礎資料が不足している。本研究は、将来想起される血液需給の不均衡を防止すべく献血者の一層の確保のための採血基準を見直すとともに献血者の健康保護の観点からも現行の採血基準の妥当性を検証するものである。研究自体は研究分担者をはじめとして全国のプロック血液センター等の関係者も研究協力者に加え、全国規模で研究を遂行したものである。

平成 24 年度は血液生化学データから肝機能に関する採血基準を変更した際の影響や献血確保量の増減を推計した。そして種々の理由による献血不適格者の地理的分布と献血確保量への影響、そして公衆衛生的な観点から献血不適格者に健康教育等を行うことによる献血者確保対策を検討した。

平成 21 年 7 月 12 日～18 日の 1 週間の全国の献血者データの分析では、現在の基準では製品化できない ALT 高値群 (>60U/L) は、1,897 名 (男性 1,742 名、女性 155 名) いた。この値は調査期間の全献血者 102,307 人のうちの 1.85% を占めていた。ALT 高値の原因としては、肝炎ウイルス等への感染や何らかの肝障害の可能性と肥満や飲酒が肝指標へ影響したことも考えられる。もし、これら不適格者の大部分が飲酒や肥満に起因しているのであれば、ALT と γ -GTP、BMI との関係免疫学的検査や NAT の結果などの病原微生物検査指標と併せて検討して ALT 基準の見直しを行うことにより献血可能者を増加させる方策を採ることも重要である。

研究成果として ALT と飲酒や肥満により影響される γ -GTP、ALT と肥満の指標である BMI との関係については、ALT と γ -GTP の相関係数は 0.478 で中程度の相関性が、ALT と BMI の相関係数は 0.373 でやや相関があることがわかった。これらの値は、ALT 異常が肥満や飲酒に起因する可能性が示された。

次いで基準変更を考える前に、あるいは並行して検討すべき事項である既存の問診該当事

項にどのような属性を有する献血者が該当し、採血基準の変更前に献血者の増加につながる対策について検討した。

その結果、性・年齢階級により献血不適格理由該当者に差があることがわかった。血色素不適格者は、各年齢階級で女性が大部分を占めており、しかも年齢層が若い。加えて女性は10歳代後半から20歳代、30歳代後半から40歳代前半にかけて不適格者が多くみられる二峰性分布を示していた。一方、男性は中年以降に血色素不適格者が多くみられた。

これらの結果は、血色素対策は若い女性で40歳代の女性にも配慮して鉄欠乏性貧血や血色素に絡む食生活などの日常生活指導を行う必要がある。さらに九州の献血者を対象とした調査ではあるが、都市部の女性の献血指向は非都市部居住者より高いことから、特に大都市暴徒その周辺の女性に「血色素」に関する健康教育を実施する意義は大きいと考える。男性については、中年以降の教育が重要であることを示している。

問診該当②の該当者は、男女ともに10歳代の献血者に不適格者が多い。少なくとも「ピアス関連事項」「刺青」「海外渡航のこと」「献血後の過ごし方（運動、作業、飲酒など）」に関する正しい知識を普及啓発することは、該当者を減らして献血者を増加させることに寄与すると思われる。また、こうした正しい知識は友人や家族に伝播していく仕組みを作ることも重要である。

採血基準の変更に加えて、献血と献血者の健康保護に関する正しい知識の普及啓発が献血者確保には重要であることが示唆された。

これら本年度の予備的研究の成果を踏まえて、平成25年度の研究は、採血基準の変更により需給バランスを失することなく効果的に血液を確保できると同定した領域について、肝機能等の現行基準で検査落ちした献血者のその後の所見や感染性等の有害因子の発現状況について追跡調査し、基準変更の妥当性を検討する予定である。

この研究班では免疫・生化学的な採血基準のほかに体重・身長と言った理学所見や献血量や献血回数などの量的・時間的基準の妥当性についても平成26年度に検証する予定である。そこで過去に行われた「男性400mL献血の年間4回実施の可能性に関する研究」をレビューした。

その結果、この研究は本邦において男性献血者の400mL献血の年間可能献血回数を現行の3回以内を4回に引き上げることを視野に入れた初めての予備的研究であったが、血液生化学検査の指標としてはHb値のみしか検討していなかったが、400mLの献血可能回数を年4回に変更する場合は、大幅にHb値が減少する献血者が出てくることがうかがえた。したがって、Hb値が採血可能ラインである12.5g/dLを僅かに超えている献血者には注意を払う必要があることなどの成果が得られた。

また、この研究の問題としては血液生化学検査の指標としてHb値のみしか検討していないことである。

今後、Hb値と体重や身長、循環血液量などの身体所見を併せて研究を進めていく必要がある。

平成25年度研究要旨

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。せっきくの善意を生かす機会が失われているのである。

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献血者の体重と健康指標との関連を検討したものである。一方、経済的観点から本事象を眺めると、ALT が高値であった献血者に要した材料費などの物品費や人件費が無駄になっている。また、献血者の立場からすると、善意で献血した血液が用いられることがなかったことになる。献血者は自己の業務時間や趣味、娯楽、その他の公私の事に費やすべき時間を献血と言う行動に振り向けたのである。いわば、献血者の機会費用が発生しているのである。善意の献血の趣旨からすると、自己が所有する貴重な時間を奉仕の精神から提供していることから、経済計算に馴染まないとも言えよう。しかし、本研究においては、ALT 値が 61IU/L を超えて製剤化できない血液の経済影響を見るために経済計算も併せて行っている。また、体重と HB 等の血液生化学指標との関連を調べた。なお、これらの研究は、2012 年 1 月 1 日から同年 12 月 31 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を用いて行った。

その結果、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、少なくとも 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 NAT で感染者を排除していること等、ALT 検査を実施する意義はますます希薄になっていることが明らかとなった。

経済分析では、ALT 値 60IU/L 以上の献血者から採血した血液は製剤化できないとする現行基準下では、ALT 高値献血者に要した日本赤十字社の費用は、2012 年に生じた経済的不利益は、31 億 4,347 万 9,200 円となった。ALT 高値であった献血者の機会費用は、2 億 8,877 万 7,828 円となった。併せて現行基準では、34 億 3,225 万 7,028 円の経済的損失が生じていた。

次に体重と HB 等の健康指標との関連を分析した。男性の体重“45.0kg～49.9kg”と“50.0～54.9kg”の 2 群を比較すると、前者では約 1 割が HB13.0g/dL 未満であるが、後者では 5.6%が HB13.0g/dL 未満であった。また、この 2 群で CHOL (Cholesterol ; コレステロール)、HB (Hemoglobin ; 血色素量)、HT (Hematocrit)、MCV (Mean Corpuscular Volume ; 平均赤血球容積)、MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin ; 平均赤血球血色素量)、MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration ; 平均赤血球ヘモグロビン濃度)値に有意差が見られた。これらは主として貧血の状況などの造血能等を見る指標であることから、体重が比較的軽い男性献血者に対する影響を考慮する必要があることがわかった。体重が増加するにつれて、HB 値は上昇するので、どこで線引きするかを検討していかなければならない。

女性では、体重“40.0kg～44.9kg”と“45.0kg～49.9kg”の 2 群については、HB (Hemoglobin ; 血色素量) の平均値に差はなかった。しかし、体重“45.0kg～49.9kg”と

“50.0～54.9kg”の2群の女性献血者の血液生化学データを比較すると、HB (Hemoglobin ; 血色素量) の平均値に有意差が認められた。つまり、女性も男性と同様に体重が増加すると HB 値も増加している。現在、女性では 40.0kg 以上か 45.0kg 以上であればいずれかの献血が可能である。しかし、HB 値から考えると、体重“40.0kg～44.9kg”と“45.0kg～49.9kg”両群は HB 値に差はないことから、女性の献血可能体重を 50.0kg 以上に改めることが、更なる安全性の確保につながるものと思われる。ただ、体重 50.0kg 以上の献血者がどれくらい確保できるか、そして女性献血者が何%減少するかを試算することが、今後の課題である。

少子高齢化により輸血を必要とする者は増加するが、この需要に応えるべき献血者の減少が危惧されている。必要な献血量を確保するとともに同時に献血者の健康保護をなお一層図っていくことが血液事業には課せられている。

平成 26 年度研究要旨

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。せつ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、ALT 値と肥満の指標である BMI(Body Mass Index; 体格指数 (体重 kg/身長 m²) と飲酒や脂肪肝などの指標である γ -GTP との関係性を調べたものである。

ALT 高値の原因を詳細に検討するには、肝機能等の現行基準で検査落ちした献血者のその後の所見や感染性等の有害因子の発現状況について追跡調査を行うとともに体重や飲酒習慣等の検査項目以外の理学的所見に関する基準を献血者の健康保護の立場から検証する必要がある。それを行う前の予備的研究として本研究を位置付けている。

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。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。

また、過去に行われた「男性400mL献血の年間4回実施の可能性に関する研究」をレビューし、免疫・生化学的な採血基準のほかに体重・身長と言った理学所見や献血量や献血回数などの量的・時間的基準の妥当性を検証するための研究デザイン確立のために資する情報を得ることが目的である。

B. 方法

ALTに関する研究は、日本赤十字社が有する平成21年7月12日～18日の1週間の全国の献血者データ102,307名のALT値、 γ -GTP値、性別、体重、身長、そして年齢について分析した。献血者不適格理由と献血者の属性については、平成22年の全国献血者データから無作為で約10%の献血者を抽出して分析した。男性400mL献血の年間4回実施の可能性については、過去の研究報告をレビューした。

さらに詳細に ALT と肥満および飲酒との関係を精査した。平成 22 年 1 月 1 日から同年 12 月 31 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を用いた。また、経済計算では厚生労働省の賃金センサス(賃金構造基本統計調査)2012を用いた。

平成 26 年 8 月から、個別 NAT が導入された。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。

C. 結果

ALT高値群 (>60U/L) は、1,897名 (男性1,742名、女性155名) いた。この値は調査期間の全献血者102,307人のうちの1.85%を占めていた。ALT値分析の対象者102,307名を見ても1.9%が60U/Lを超える高値であった。

ALTとそれぞれの因子の相関については、ALTと γ -GTPの相関係数は0.478で中程度の相関性が認められた。ALTとBMIの関係は、相関係数は0.373でやや相関がある程度であった。ALT値が製剤化可能である値とそうでない値について、 γ -GTPとBMIのオッズ比を求めたところ、60U/Lを超えて製剤化できない場合は、製剤化可能な場合に比べて γ -GTPやBMIの値が高いことがわかった。

血色素による献血不適格者は、各年齢階級で女性が不適格者の大部分を占め、しかも年齢層が若い(平均年齢: 35.5歳)。男性は平均年齢47.6歳と高い。また、女性は10歳代後半から20歳代、30歳代後半から40歳代前半にかけて不適格者が多くみられる二峰性分布を示していた。男性は中年以降に血色素不適格者が多くみられるパターンを呈していた。

問診該当①による不適格者の年齢は、男女とも平均年齢や標準偏差には差がなく各年齢階級で不適格者が認められた。

問診該当②による不適格者は、女性より男性がやや平均年齢が高かった。また男女ともに10歳代の献血者に不適格者が多かった。

献血時の問診不適格理由と年齢のオッズ比であるが、すべての献血拠点(固定施設も移動施設も含む)での、献血問診不適格理由のうち、「血色素」について

は問診非該当で献血ができた者に対して、オッズ比が0.993 (95%CI : 0.992-0.994)

($p < 0.05$) で年齢が上がるほど、この項目に該当する献血者が減少することが示された。「問診該当①」については、オッズ比1.027 (95%CI : 1.023-1.031) ($p < 0.05$) で、年齢が上がるほどこれに該当する献血者が増加することが示された。

「問診該当②」の年齢に関するオッズ比は0.988 (95%CI : 0.987-0.990) ($p < 0.05$) となり血色素と同様に年齢が上がるにつれてこの項目に該当する献血者が減少することが確認された。

九州在住の献血者の献血動向を分析し、都市部居住者と非都市部居住者の特性を解析した。その結果、都市部(福岡市と北九州市)では、これら以外の非都市部に比べて女性の献血希望者が高かった。

GISを用いた献血不適格者の地理的分布は、当然のことながら地図で示すように大都市部とその周辺部を中心に密度が高く分布していた。

「男性 400mL 献血の年間 4 回実施の可能性に関する研究」のレビューの結果、血液生化学検査の指標として Hb 値のみしか検討していないことに問題が残るものであった。

C-1 基準としての ALT について

(1) ALT 値が 61IU/L を超えた献血者の関連指標値

1月11日から1月20日に献血(以後この期間の献血を“1回目献血”とする)した際にALT値が61IU/Lを超えた献血者は、4,759人であった。そのうちの半数近くの44.63%の献血者は2回以上の献血を行っている。しかし、1月11日から1月20日に行った献血以降、献血を行っていない者も2,635人(55.37%)い

た。

1回目献血でHBS抗原_CLEIAが陽性であった者は、5人いた。1人はその後も2回献血していた。他の4名は平成22年に限っては、その後献血していなかった。HCVについては、1回目の献血でHCV抗体_CLEIAが陽性を呈した献血者は8人いたが、いずれも平成22年に限っては、その後献血していなかった。

HBs抗原_CLEIA試験陽性者とALT値との関係について、2012年6月1か月のデータを分析した結果、HBs抗原_CLEIA試験陽性でもALT値が低い献血者も存在していた。

HCV抗体_CLEIA試験陽性者とALT値との関係について、同様に解析した結果、同じくHCV抗体_CLEIA試験陽性でもALT値が低い献血者も存在していた。

(2)ALT値とBMI (Body Mass Index)

上記(1)に該当する献血者で2012年に3回献血した者のうち、3回続けてALT値が61IU/Lを超えた者は110人いた。110人のうち、肥満の指標であるBMIが25を超えた者は、1回目献血で82人(74.5%)、2回目の献血で84人(76.4%)、そして3回目の献血で83人(75.5%)であった。

(3)ALT値と γ -GTP

同様に、3回続けてALTが61を超えた献血者の γ -GTPは65までを正常値とした。1回目の献血で66以上であった献血者は、75人(68.2%)、2回目の献血では68人(61.8%)、3回目の献血では65人(59.1%)であった。

(4)判別分析法による分析

1月11日から20日までに献血を行った者が2回目に献血した際のALT値とBMI、 γ -GTP値との関連について、以下のケースについて判別分析法により分析した。

①ALT値を60IU/L以下の者と61IU/L以上の2群に分類(2回目献血)

2回目の献血に訪れた2,124人のALT値をBMI、 γ -GTP値との関連について判別分析法を用いて解析したところ、BMIおよび γ -GTP値は、60IU/Lを基準として差が見られた。61IU/L以上の献血者は60IU/L以下の献血者に比して、BMI、 γ -GTPともに平均値が有意に高かった。しかし、60IU/L以下の献血者でもBMIならびに γ -GTPは平均より高いことから、肥満や飲酒の影響が考えられる。

②ALT値を90IU/L以下の者と91IU/L以上の2群に分類(2回目献血)

同様にALT値を90IU/Lに引き上げた場合のBMI、 γ -GTP値を解析した。表8のようにBMIおよび γ -GTP値は90IU/Lを基準として差が見られた。91IU/L以上の献血者はBMI、 γ -GTPともに平均値が有意に高かった。同様に90IU/L以下の献血者でもBMIならびに γ -GTPは平均より高いことから、肥満や飲酒の影響が考えられる。

③ALT値を60IU/L以下の者と61IU/L以上の2群に分類(3回目献血)

次に3回目献血時のALT値とBMI、 γ -GTP値との関係を解析した。その結果、61IU/L以上の献血者は60IU/Lの献血者に比してBMI、 γ -GTPともに平均値が有意に高かった。この場合も同様に、60IU/L以下の献血者でもBMIならびに γ -GTPは平均より高いことから、肥満や飲酒の影響が考えられる。

④ALT 値を 90IU/L 以下の者と 91IU/L 以上の 2 群に分類 (3 回目献血)

同様に 3 回目の献血に訪れた献血者の ALT 値を 90IU/L に引き上げた場合の BMI、 γ -GPT 値を解析した。BMI および γ -GTP 値は 90IU/L を基準として差が見られた。91IU/L 以上の献血者は BMI、 γ -GTP とともに平均値が有意に高かった。90IU/L 以下の献血者でも BMI ならびに γ -GTP は平均より高いことから、同様に肥満や飲酒の影響が考えられる。

このように、1 回目の献血で ALT 値が高値であった献血者が、2 回目、3 回目にも ALT が再び高値を示した群は、BMI、 γ -GTP 値もかなり高いことが明らかとなった。

(5)2012 年 1 年間の ALT 高値 (61IU/L 以上) 延べ献血者数と献血者全体に占める割合

2012 年 1 年間の ALT 高値 (61IU/L 以上) 献血者は、延べ 117,294 人 (2.2%) であった。また、基準を 91IU/L とした場合の該当者は、延べ 30,869 人 (0.6%) であった。

(6)経済分析

①ALT 高値献血者に要した日本赤十字社の費用

ALT 値 60IU/L 以上の献血者から採血した血液は、現在製剤化していない。献血者 1 人あたりに要する献血費用は、2 万 6,800 円であることから、2012 年に生じた経済的不利益は、 $117,294 \text{ (人)} \times 2 \text{ 万 } 6,800 \text{ (円/人)} = 31 \text{ 億 } 4,347 \text{ 万 } 9,200 \text{ 円}$ となる。ALT 基準を 91IU/L に引き上げれば、経済的不利益は $30,869 \text{ (人)} \times 2 \text{ 万 } 6,800 \text{ (円/人)} = 8 \text{ 億 } 2,728 \text{ 万 } 9,200$

円へと大幅に縮小する。日本赤十字社は、23 億 1,619 万円の損失が回避される。

②ALT 高値であった献血者の機会費用

ALT 高値であった献血者の機会費用は、献血者が献血に要した時間と献血ルームへの往復の時間を合わせて 1 時間とし、前述の仮定で厚生労働省の賃金センサスをもとに 1 時間当たりの賃金を算定した。その結果、1 時間当たりの平均賃金は、2,462 円となった。ALT 値が 61IU/L 以上の献血者は、117,294 人、91IU/L 以上の者は 30,869 人であるから、これらの献血者の機会費用は、 $117,294 \text{ (人)} \times 2,462 \text{ (円/人)} = 2 \text{ 億 } 8,877 \text{ 万 } 7,828 \text{ 円}$ となる。ALT 基準を 91IU/L 以上に引き上げると、 $30,869 \text{ (人)} \times 2,462 \text{ (円/人)} = 7,599 \text{ 万 } 9,478 \text{ 円}$ となる。差額は、2 億 1,277 万 8,350 円となる。

③総合的経済評価

上記の日本赤十字社と献血者が負担した費用は、ALT 値を 61IU/L 以上に設定した現行基準のもとでは、 $31 \text{ 億 } 4,347 \text{ 万 } 9,200 \text{ 円} + 2 \text{ 億 } 8,877 \text{ 万 } 7,828 \text{ 円} = 34 \text{ 億 } 3,225 \text{ 万 } 7,028 \text{ 円}$ となる。基準を 91IU/L 以上に引き上げると、 $8 \text{ 億 } 2,728 \text{ 万 } 9,200 \text{ 円} + 7,599 \text{ 万 } 9,478 \text{ 円} = 9 \text{ 億 } 328 \text{ 万 } 8,678 \text{ 円}$ となる。25 億 2,896 万 8,350 円の大幅減額となる。

C-2 基準としての体重について

(1)男性

①体重 “45.0kg～49.9kg” と “50.0～54.9kg” の 2 群の男性献血者の血液生化学データの比較

この 2 群は CHOL (Cholesterol ; コレステロール)、HB (Hemoglobin ; 血色素量)、HT (Hematocrit)、MCV (Mean Corpuscular Volume ; 平均赤血球容積)、MCH (Mean Corpuscular

Hemoglobin ; 平均赤血球血色素量)、MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration ; 平均赤血球ヘモグロビン濃度) 値に有意差が認められた ($p < 0.05$)。コレステロール値以外は、貧血等に関する赤血球系の指標であった。

一元配置分散分析では、等分散でないことから、その後の検定は行っていない。 χ^2 検定では、2 群間に分布の有意差が認められた。男性の体重 45.0~49.9kg の群は、約 1 割が HB13.0g/dL 未満であるが、50.0~54.9kg の群では 5.6% が HB13.0g/dL 未満であった。

② 体重 “50.0~54.9kg” と “55.0kg 以上” の 2 群の男性献血者の血液生化学データの比較

CHOL (Cholesterol ; コレステロール)、HT (Hematocrit)、WBC (White Blood Cell ; 白血球) 値にのみ有意差が見られた。 χ^2 検定では、2 群間に分布の有意差が認められる ($P < 0.05$)。男性の体重 45.0~49.9kg の群は、約 1 割が HB13.0g/dL 未満であるが、50.0~54.9kg の群では 5.6% が HB13.0g/dL 未満であった。

(2) 女性

① 体重 “40.0kg~44.9kg” と “45.0kg~49.9kg” の 2 群の女性献血者の血液生化学データの比較

この 2 群は RBC (Red Blood Cell ; 赤血球数)、MCV (Mean Corpuscular Volume ; 平均赤血球容積)、MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin ; 平均赤血球血色素量) 値に有意差が認められた ($p < 0.05$)。

一元配置分散分析を行った結果、女性の体重 “40.0kg~44.9kg” と “45.0kg~49.9kg” の 2 群については、HB (Hemoglobin ; 血色素量) の平均値に

差はなかった。Levene の誤差分散の等質性検定で、有意確率 $0.075 > 0.05$ であることから、この 2 群は等分散である。また、2 群の平均値の差については、 $p = 0.417 > 0.05$ であり有意差は認められなかった。 χ^2 検定では、2 群間に分布の有意差は認められなかった。

② 体重 “45.0kg~49.9kg” と “50.0~54.9kg” の 2 群の女性献血者の血液生化学データの比較

この 2 群は GA (Glycoalbumin)、RBC (Red Blood Cell ; 赤血球数)、HB (Hemoglobin ; 血色素量)、HT (Hematocrit)、WBC (White Blood Cell ; 白血球) 値に有意差が認められた ($p < 0.05$)。同じく一元配置分散分析を行った結果、女性の体重 “45.0kg~49.9kg” と “50.0kg~54.9kg” の 2 群については、HB (Hemoglobin ; 血色素量) の平均値に有意差が認められた。Levene の誤差分散の等質性検定で、有意確率 $0.075 > 0.05$ であることから、この 2 群は等分散である。また、2 群の平均値の差については、 $p < 0.05$ であり有意差が認められた。一方、 χ^2 検定では、2 群間に分布についても有意差が認められた。

C-3 個別 NAT 成績をもとにした、HBV と HCV スクリーニング検査としての ALT 検査の有効性の検討

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。

感度 = 真陽性 / (真陽性 + 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。

$$\text{特異度} = \frac{\text{真陰性}}{\text{偽陽性} + \text{真陰性}}$$
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。

(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。

(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 12 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。

(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 13 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 14 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 とときと変化していなかつ

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

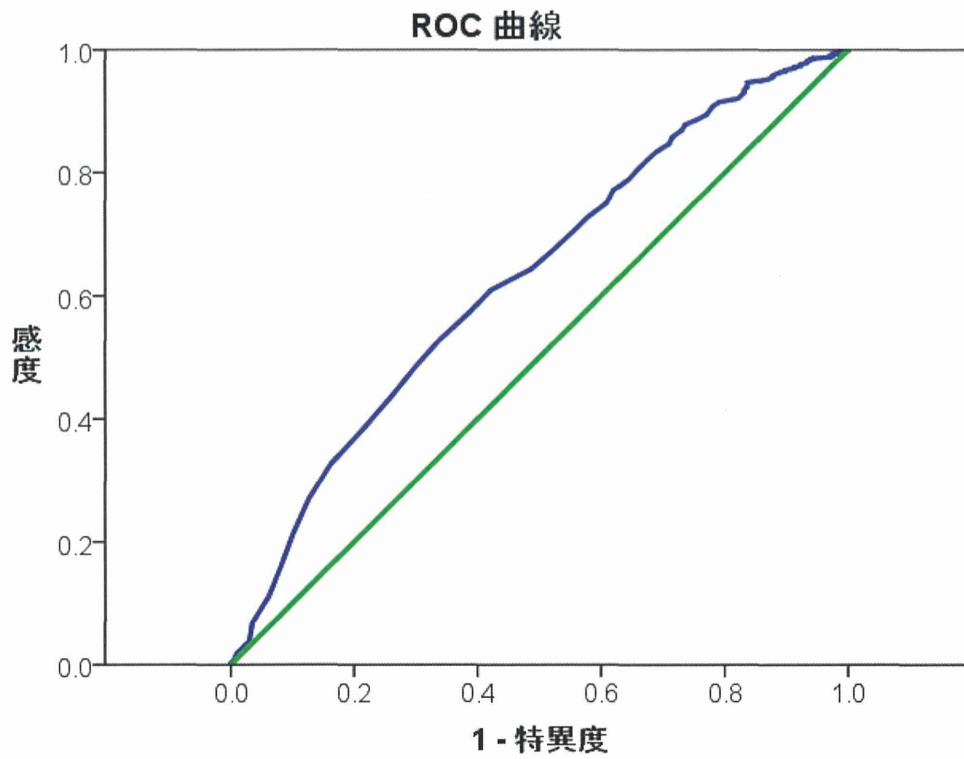


図4 HCV に対する ALT 検査の ROC 曲線

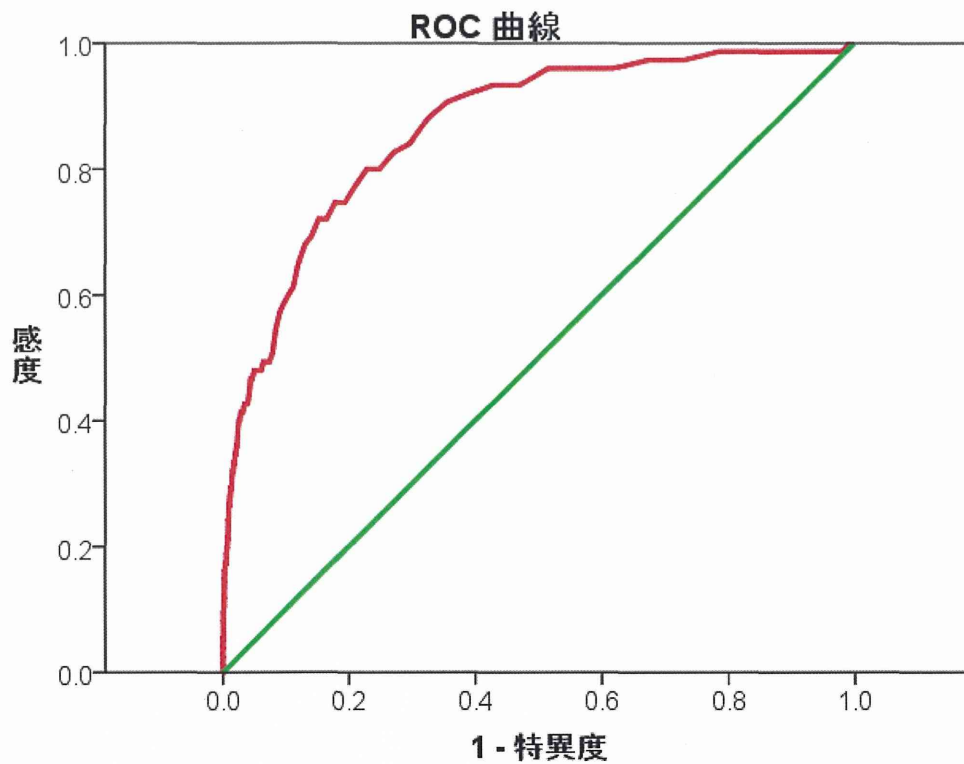


表 1 5 HBV に対する ALT スクリーニング検査の有効性指標

面積 (AUC)	標準 誤差	漸近有 意確率	95% 信頼区間	
			下限	上限
0.629	0.02	0	0.59	0.668

表 1 6 HCV に対する ALT スクリーニング検査の有効性指標

面積 (AUC)	標準 誤差	漸近有 意確率	95% 信頼区間	
			下限	上限
0.864	0.021	0	0.822	0.906

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 HCVAb 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、HCVAb 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 1 7 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。

D. 考察

今回の分析に用いた指標は、日本赤十字社の献血者データから引用した ALT 値、 γ -GTP 値、性別、体重、身長、そして年齢の 6 項目のみであるが、ALT 値と飲酒や肥満との関連の概要が把握できた。

献血不適格理由該当者は性・年齢階級の差があることがわかった。血色素不適格者は、各年齢階級で女性が大部分を占めており、しかも年齢層が若い。加えて女性は 10 歳代後半から 20 歳代、30 歳代後半から 40 歳代前半にかけて不適格者が多くみられる二峰性分布を示していた。一方、男性は中年以降に血色素不適格者が多くみられた。

これらの結果は、血色素対策は若い女性で 40 歳代の女性にも配慮して鉄欠乏性貧血や血色素に絡む食生活などの日常生活指導を行う必要がある。さらに九州の献血者を対象とした調査ではあるが、都市部の女性の献血指向は非都市部居住者より高いことから、特に大都市暴徒その周辺の女性に「血色素」に関する健康教育を実施する意義は大きいと考える。男性については、中年以降の教育が重要である。

問診該当②の該当者は、男女ともに 10 歳代の献血者に不適格者が多い。少なくとも「ピアス関連事項」「刺青」「海外渡航のこと」「献血後の過ごし方(運動、作業、飲酒など)」に関する正しい知識を普及啓発することは、該当者を減らして献血者を増加させることに寄与すると思われる。また、こうした正しい知識は友人や家族に伝播していく仕組みを作ることも重要である。

(1)ALT 値について