

報 告

[報告]

血清ALT高値による献血不適者は若年層で増加している：
山梨県における解析

山梨県赤十字血液センター

石川美佐子，赤井洋美，手塚美紀，荻原多加子，伊藤直文，中村 弘，田中 均，杉田完爾

The detracton rate of donated blood due to high serum levels of
ALT has been increased in young generations: analysis from
Yamanashi Red Cross Blood Center*Yamanashi Red Cross Blood Center*Misako Ishikawa, Hiromi Akai, Miki Tezuka, Takako Ogihara, Naofumi Ito,
Hiroshi Nakamura, Hitoshi Tanaka and Kanji Sugita

抄 録

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) は肝障害に伴って血清に流出してくる肝細胞産生酵素で，献血血液の適格性を判定する肝炎代用マーカーとして使用されているが，平成28年度以降，不適基準が血清ALT 61 IU/L以上から101 IU/L以上に変更され，ALT高値による製品化除外率は全国的に低下してきている。平成28年度と平成29年度に山梨県内でALT高値から不適と判定された献血者 (ALT不適者) の実態調査を行ったところ，ALT不適率は平成29年度に若年層 (30歳未満) で有意に増加していた。若年層ALT不適者は，BMIが30以上，血清ALT値が200 IU/L以上の頻度が高い傾向があり，大部分の献血者の血清ALT値が血清 γ -GTP値と弱い正の相関を示し，非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) が疑われた。若年層でNAFLDの頻度が高まってきている可能性が山梨県で初めて示されたが，今後はNAFLDを確定診断するための追加検査やより広域的調査の実施が必要である。

Key words: detracton of donated blood, high serum ALT levels,

NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease), young generations

【緒 言】

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) は，肝障害に伴って血清に流出してくる肝細胞産生酵素で，その血清レベルが肝障害の重症度に相関しているため，広範囲に臨床応用されている。日本赤十字社の血液事業においては，ALTレベルが

36カルメン単位 (現在の61 IU/Lに相当) 以上の血液を『不適』として製品から除外する輸血後肝炎予防対策 (非A非B型肝炎の代用マーカー) が1981年から導入された。その後，B型肝炎ウイルス (HBV)，C型肝炎ウイルス (HCV) に対する血清学的検査法や核酸増幅法 (NAT) を用いた特異的

で高感度な検査法の導入に伴って、ALT高値の肝炎代用マーカーとしての意義が薄れてきたため、平成26年に『ALT検査の必要性または出荷判定基準の見直しにかかる検討委員会』が設置され、平成28年4月1日検査分から製品除外基準がALT 61 IU/L以上から101 IU/L以上に変更された¹⁾。平成27年度における献血血液の不合格率は日本全体で3.2%、その内ALT高値による不合格率が2.4%と検査不合格数の75%を占めていたが、ALT基準値変更によって、製品化率は平成27年度の96.8%から平成28年度の98.6%まで向上した²⁾。

山梨県赤十字血液センター（以下、山梨センター）においても基準値変更によって平成27年度の96.9%から平成28年度の98.9%まで製品化率の向上が認められている²⁾。県内でALT不適と判定された献血者（ALT不適者）において、ALT不適となった原因を探索し、ALT不適率をさらに低下させるための方策を検討するために、平成28年度と平成29年度のALT不適者に関する実態調査を行ったので報告する。

【方 法】

1. ALT不適者の解析

- 1) 山梨センターにおけるALT不適者を、年代別、Body Mass Index (BMI) 別、血清ALT値別に解析し、平成28年度と29年度で比較検討を行った。
- 2) 高校生の献血（高校献血）におけるALT不適者については、別個に検討した。
- 3) 献血者の血液生化学データベースから取得可能な肝・胆道系障害マーカーとしてγグルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）を選別し、若年層ALT不適者の血清ALT値と血清γ-GTP値との相関性を検討した。同時に、若年層ALT不適者の血清ALT値とBMIとの相関性も検討した。

2. 統計解析

二群間における相連の検定は、カイ二乗検定でp値を算定し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありと判定した。

【結 果】

1. ALT不適者の概要（表1）

平成28年度の献血者33,745人中180人がALT 101 IU/L以上で、ALT不適率は0.53%であった。平成29年度のALT不適率は、献血者32,679人中230人の0.70%で、平成28年度より有意 ($p < 0.01$) に高率化していた。性別に関しては、平成28年度は男性164人(91.1%)、女性16人(8.9%)、平成29年度は男性210人(91.3%)、女性20人(8.7%)で、両年度とも男性が90%以上を占めた。感染症に関しては、B型肝炎やC型肝炎関連の検査データ（HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBV-DNA、HCV抗体、HCV-RNA）はすべて陰性であった。

2. ALT不適者の年代別検討（表1、図1）

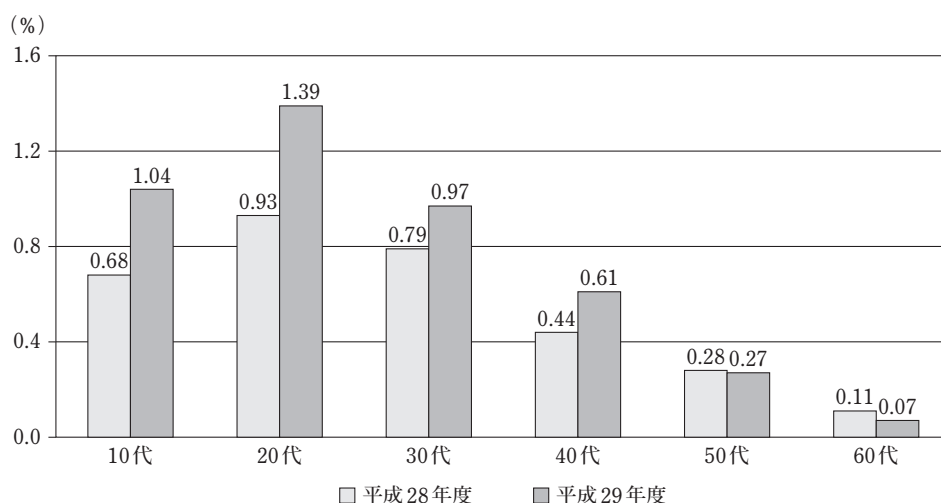
平成28年度と平成29年度で献血者の年代別実数を比較すると、10代、20代、30代、40代がやや減少、50代と60代がやや増加していた。しかし、ALT不適者の年代別実数は、10代、20代、30代、40代が増加し、50代と60代は変化が認められなかった。ALT不適者の年代別不適率（図1）を平成28年度と平成29年度で比較すると、10代は0.68% (25/3,668) から1.04% (35/3,368) に、20代は0.93% (46/4,937) から1.39% (68/4,894) に増加していた。10代では有意差が認められなかったが、20代では有意差 ($p < 0.05$) が認められ、30歳未満（10代と20代を合算）を若年層と定義すると、その不適率は、0.83% (71/8,605) から1.25% (103/8,262) へ有意 ($p < 0.01$) に増加していた。30代、40代も平成29年度が平成28年度より高率であったが、有意差は認められなかった。女性に限定して検討すると、すべての年代で有意な増加は認められなかった。

3. ALT不適者のBMI別検討（図2A）

ALT不適者における肥満の影響を解析するために、BMI 25以上（肥満1度、2度、3度）とBMI 30以上（肥満2度、3度）に分け、30歳未満と30歳以上で年度別に比較検討を行った（図2A）。BMI 25以上（約半数が肥満1度）の割合は、30歳未満では平成28年度78.9% (56/71)、平成

表 1 山梨県における年代別献血者数とALT不適者数

	平成28年度	平成29年度
総献血者数(女性数)	33,745 (9,897)	32,679 (9,198)
10代	3,668 (1,459)	3,368 (1,380)
20代	4,937 (1,792)	4,894 (1,637)
30代	5,600 (1,566)	5,267 (1,404)
40代	9,334 (2,413)	8,675 (2,238)
50代	7,542 (1,902)	7,743 (1,830)
60代	2,664 (765)	2,732 (709)
総ALT不適者数(女性数)	180 (16)	230 (20)
10代	25 (0)	35 (3)
20代	46 (2)	68 (3)
30代	44 (5)	51 (3)
40代	41 (4)	53 (4)
50代	21 (4)	21 (6)
60代	3 (1)	2 (1)



各年代の平成28年データは薄グレーカラム、平成29年データは濃グレーカラムで示した。若年層(30歳未満)のALT不適率は、平成29年度が平成28年度より有意に高率であった。

図 1 山梨県におけるALT不適者の年代別不適率の検討

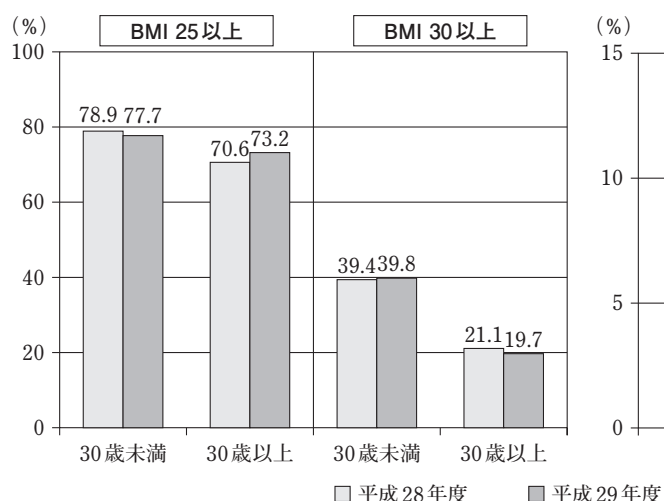
29年度77.7% (80/103)、30歳以上では平成28年度70.6% (77/109)、平成29年度73.2% (93/127)で、ほぼ同等であった。一方、BMI 30以上(肥満2度以上)の割合は、30歳未満が平成28年39.4% (28/71)、平成29年度39.8% (41/103)を示し、30歳以上の平成28年度21.1% (23/109)、平成29年度19.7% (25/127)より高率であったが、有

意差は認められなかった。

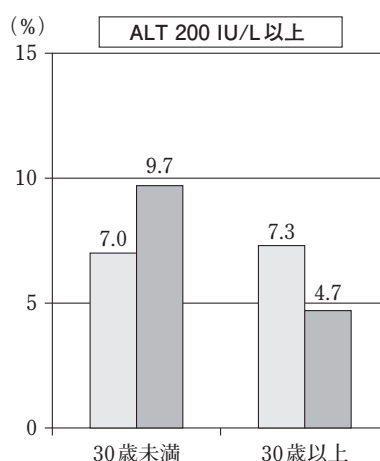
4. ALT不適者の血清ALT値別検討(図2B)

ALT不適者の中で血清ALT値が200 IU/L以上の割合を、30歳未満と30歳以上に分け、年度別に比較検討を行った(図2B)ところ、30歳未満では、平成28年度7.0% (5/71)から平成29年度

A. ALT不適者のBMI別(25以上, 30以上)割合



B. ALT不適者の血清ALT値200 IU/L以上の割合



30歳未満と30歳以上で比較検討した。各項目において、平成28年データは薄グレーカラム、平成29年データは濃グレーカラムで示した。

図2 山梨県におけるALT不適者のBMI別、血清ALT値別検討

9.7% (10/103) へ増加していた。一方、30歳以上では、平成28年度7.3% (8/109) から平成29年度4.7% (6/127) へ低下していた。しかし、両年齢層とも変化に有意差は認められなかった。

5. 高校献血における検討 (図3)

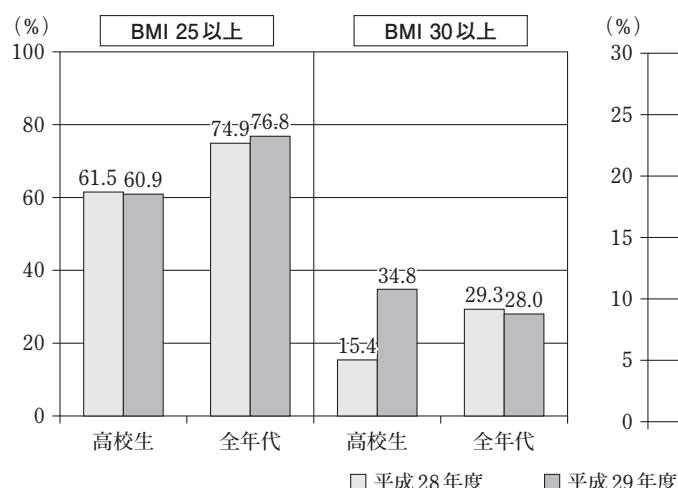
10代献血者から高校生を抽出し、高校生を除く全年代献血者と比較検討を行った。高校献血におけるALT不適率は、平成28年度0.47% (13/2,782) から平成29年度0.90% (23/2,551) に上昇していたが、有意差は認められなかった ($p = 0.053$)。BMI 25以上の割合は平成28年度61.5% (8/13)、平成29年度60.9% (14/23) で、高校生を除く全世代の平成28年度74.9%、平成29年度76.8%より低率であった。一方、BMI 30以上の割合は平成28年度15.4% (2/13) から平成29年度34.8% (8/23) へ増加していたが、有意差は認められなかった (図3A)。血清ALT値200 IU/L以上の割合は、平成28年度23.1% (3/13)、平成29年度13.0% (3/23) で、全年代より高率であったが、有意差は認められなかった (図3B)。

6. ALT不適者における血清ALT値と血清 γ -GTP値、血清ALT値とBMIとの相関の検討 (図4)

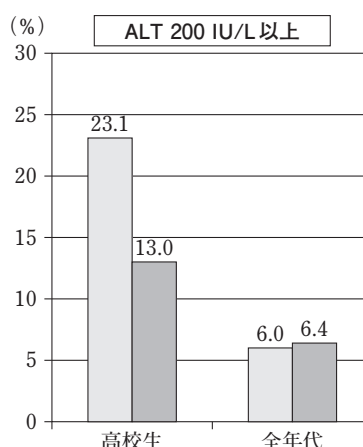
平成29年度にALT不適格と判定された若年層103人の血清ALT値と血清 γ -GTP値 (正常値：非飲酒者で50 IU/L未満、飲酒者で100 IU/L未満) の相関性を検討した。各献血者の血清ALT値 (IU/L) をX軸上、血清 γ -GTP値 (IU/L) をY軸上にプロットすると (図4)，両者は有意な相関性を示さなかった ($R^2 = 0.0124$, $p = 0.2629$)。しかし、ALT 200 IU/L以下かつ γ -GTP 200 IU/L以下を示した91例 (図4Aで破線で囲んだ集団) においては、血清ALT値と血清 γ -GTP値の間に弱い正の相関が認められ、脂肪肝による肝障害の存在が強く疑われた。診断を確定するためには、血清脂質検査や腹部エコーによる確認が必要である。

ALT値が200 IU/L未満にも関わらず γ -GTP値が250 IU/L以上を示した20代献血者が3名存在し、過度の飲酒習慣のある脂肪肝が疑われた。逆に、 γ -GTP値が150 IU/L未満にも関わらずALT値が250 IU/L以上の献血者が6名存在したが、全員が激しい練習を行うラグビー部に所属し

A. ALT不適者のBMI別(25以上, 30以上)割合



B. ALT不適者の血清ALT値200 IU/L以上の割合



高校生と高校生以外の全年代を比較検討した。各項目において、平成28年データは薄グレーカラム、平成29年データは濃グレーカラムで示した。

図3 山梨県の高校献血におけるALT不適者のBMI別、血清ALT値別検討

ていた。ALTはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) と異なり肝特異性が高く、筋肉内含有率は極めて低いと考えられているが、激しい運動後は筋肉由来ALTが血清に流出し高値を示すことが強く疑われた。確定診断のためには、血清クレアチンキナーゼやアルドラーゼなど筋肉特異的酵素の測定が必要である。

同集団において、血清ALT値とBMIの相関も検討したが、相関は認められなかった (図4B)。肥満度が増すにつれて脂肪肝の程度が高まり血清ALT値が高値を示す傾向があるが、個人差が大きいことが予想された。

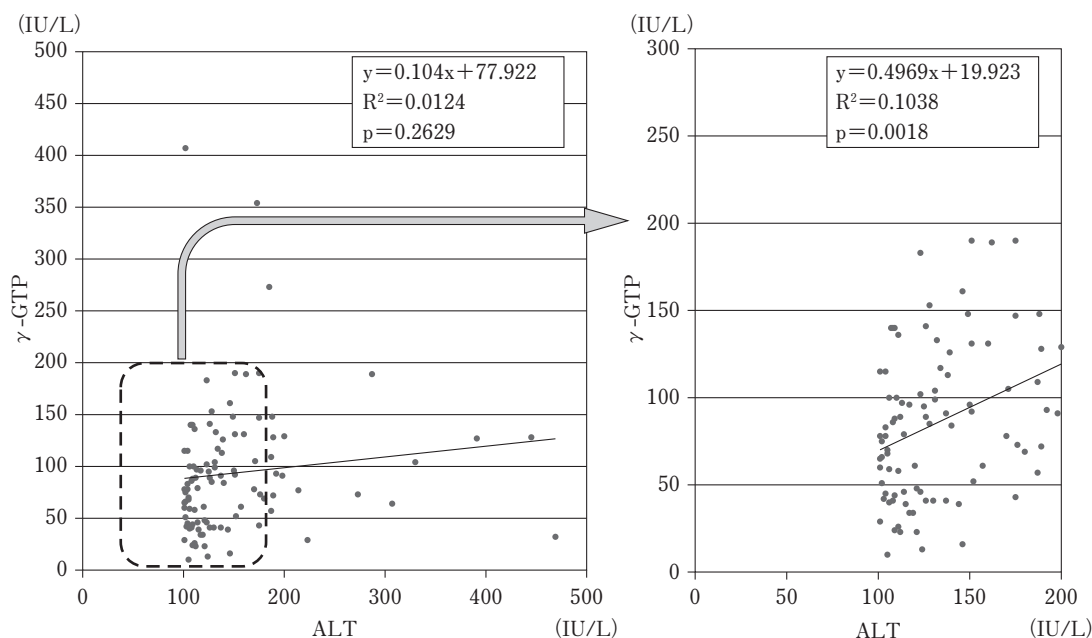
【考 察】

非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) は、組織学的に非アルコール性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFL) と非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) に分類され、アルコール性肝障害を来すほどの飲酒歴がないすべての脂肪肝の総称であり、組織診断や画像診断で脂肪肝が認められる必要がある³⁾。本邦における

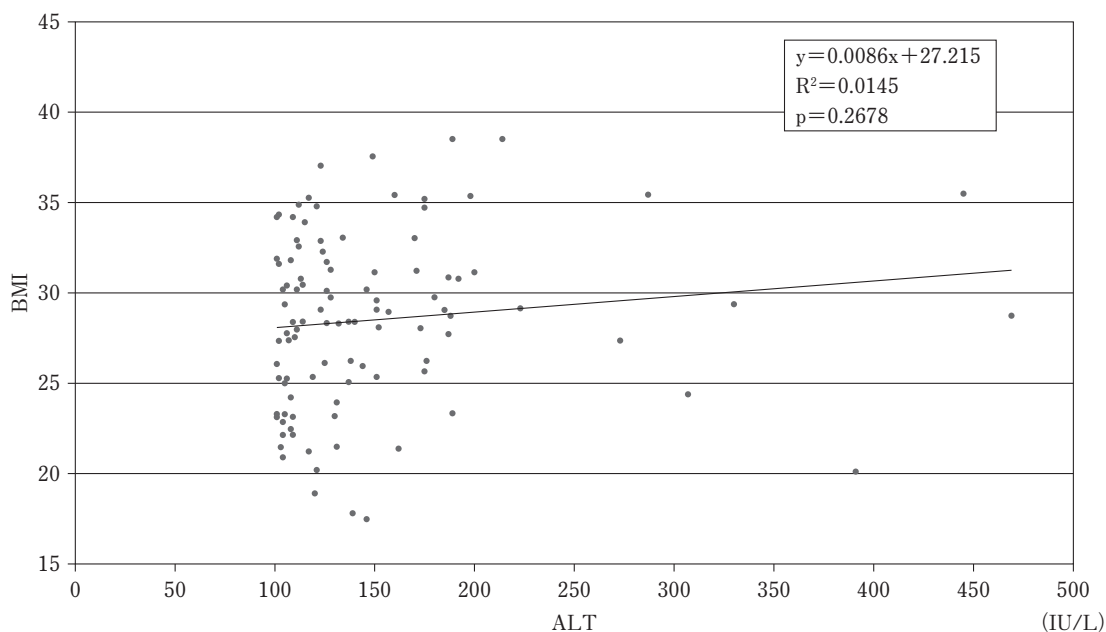
NAFLDの頻度は、健康診断 (人間ドック) を受診した20代以降のデータから成人男性の30～40%、成人女性の10～20%と推定されているが、男性では40～60代、女性では60代にピークが認められる⁴⁾。若年層のNAFLDに関しては、18～20歳大学生307例に腹部エコーを行い、BMI 25以上の119人中68人に脂肪肝を認めた岡山大学健康管理センターからの報告⁵⁾、20代ALT高値 (> 61 IU/L) 献血者12人の血清総コレステロール値、身体特性、生活習慣を調べた広島県赤十字血液センターからの報告⁶⁾などがあるが、本邦においては健常高校生がALTを含む血液生化学検査を受ける機会は献血前検査以外には存在せず、高校生を含む10代のNAFLDに関する集学的データは存在しない。

今回、山梨センターで行ったALT不適者に関する実態調査の結果から、ALT不適者は若年層に多く、不適率も増加してきていることが明らかになった。ALT不適者は肥満傾向がある中年以降のNAFLDを有する献血者と予想していたため、予想外の結果であったが、高校生を含む若年層にNAFLDの疑いがある集団が確実に存在し、

A. 血清ALT値(IU/L)と血清γ-GTP値との相関解析



B. 血清ALT値(IU/L)とBMI値との相関解析



若年層ALT不適者103例において、X軸上に血清ALT値(IU/L)、Y軸上に血清γ-GTP値(IU/L)をプロットし、両者の相関性を検定した。ALT 200 IU/L以下かつγ-GTP 200 IU/L以下の91例(破線内)においても同様の検討を行った。また、若年層ALT不適者103例において、血清ALT値(IU/L)とBMIの相関性も同様に検討を行った。

図4 山梨県の若年層ALT不適者における血清ALT値と血清γ-GTP値、血清ALT値とBMI値との相関解析

かつ増加傾向であることが初めて示された。その原因として、運動不足(長時間のスマートフォン使用など)や摂取カロリー過多(ジャンクフードの過剰摂取など)が関係している可能性があるため、県内高校献血の実施に連動させて生活習慣に関するアンケート調査を行うことを計画している。今回得られた結果が山梨県に特有な現象ではないことを実証し、山梨センターのデータだけでは統計学的有意差が認められなかった項目に関して結論を導き出すために、関東甲信越ブロック内で高校献血が最も盛んな栃木県血液センターと共同研究を行う計画が進行中であるが、最終的には、日本赤十字社だけが保有しているビックデータを活用して、日本赤十字社が本邦における若年層(とくに高校生)のNAFLD/NASHに関する実態を明らかにする責任がある。若年発症NAFLD/NASH

を予防するためには早期から生活習慣・栄養管理に関する指導を推進・徹底していく必要があり、その意義は非常に大きいと考えられる。

一方、日本赤十字社の血液事業の観点から考察すると、肝炎ウイルスに関する特異的な高感度検査法が導入された今日、肝炎代用マーカーとしてALT検査を行う意義は存在しない。したがって、ALT検査は献血血液の安全性を向上させる上での寄与はなく、献血者への生化学検査サービスとしての意義は残るが、将来的には製品化の可否を決定する検査項目からは除外されると予想される。

本報告の概要は、第42回日本血液事業学会総会(千葉市、平成30年)で発表した。

文 献

- 1) ALT検査による製品除外の見直しについて、血液事業部会安全技術調査会資料、薬事・食品衛生審議会(平成27年9月4日開催)。
- 2) 検査不合格数、献血状況、血液事業年度報(平成27年度)(平成28年度)、(平成29年度)、血液事業本部、日本赤十字社。
- 3) 日本肝臓学会編：NASH・NAFLDの診療ガイド2015。文光堂、2015。
- 4) 橋本悦子：脂肪肝，消化器病診療(第2版)，176-178，医学書院，2014。
- 5) 松浦一陽，他：大学生における肥満と脂肪肝。日消誌，92(10)：1743-1751，1995。
- 6) 川口泉，他：男性ALT高値献血者の身体特性・生活習慣と保健行動の特徴。血液事業，36(3)：665-672，2013。