

厚生労働科学研究費補助金 医薬品等医療技術リスク評価研究事業
研究課題番号：H15-リスク-036

献血により生じる健康被害の発生防止 に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 河原 和夫

(東京医科歯科大学大学院 医療管理学分野)

平成16(2004)年3月

班員名簿

主任研究者

河原 和夫 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医療管理学分野 教授)

分担研究者

中村 榮一 (東京都赤十字血液センター 所長)
佐竹 正博 (東京都赤十字血液センター 副所長)
山中 烈次 (日本赤十字社 血液事業部 次長)
松崎 道男 (虎の門病院輸血部 部長)
矢島 新子 (東京医科歯科大学大学院医療管理学分野
ヘルスケアシステム開発研究所 研究員)

研究協力者

池田 久實 (北海道赤十字血液センター 所長)
山本 定光 (北海道赤十字血液センター 製剤部長)
山本 哲 (北海道函館赤十字血液センター 所長)
船山 完一 (宮城県赤十字血液センター 所長)
菊地 正輝 (宮城県赤十字血液センター 献血推進課長)
小澤 和郎 (愛知県赤十字血液センター 所長)
柴田 弘俊 (大阪府赤十字血液センター 所長)
神前 昌敏 (大阪府南大阪赤十字血液センター 所長)
土岐 博信 (岡山県赤十字血液センター 所長)
宮原 正行 (岡山県赤十字血液センター 技術部長)
柏木 征三郎 (福岡県赤十字血液センター 所長)
佐藤 博行 (福岡県赤十字血液センター 副所長)
清水 勝 (杏林大学 客員教授)

目次

ページ

I. 総括研究報告

- 献血により生じる健康被害の発生防止に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 6
河原 和夫 (東京医科歯科大学大学院 医療管理学分野)

II. 分担研究報告

1. 献血者のアルカリホスファターゼ値の年齢別分布に関する調査・・・・・・ 11
池田久實 (北海道赤十字血液センター 研究協力者)
山本定光 (北海道赤十字血液センター 研究協力者)
2. 献血者のCRP値の年齢別分布に関する調査・・・・・・ 19
池田久實 (北海道赤十字血液センター 研究協力者)
山本定光 (北海道赤十字血液センター 研究協力者)
3. 献血者の健康保護のための救済制度の創設の必要性と解決すべき課題・・・・ 28
河原 和夫 (東京医科歯科大学大学院 医療管理学分野)
矢島 新子 (東京医科歯科大学大学院 医療管理学分野
ヘルスケアシステム開発研究所)
4. 採血により献血者に起こる副作用・合併症の解析・・・・・・ 40
佐竹 正博 (東京都赤十字血液センター)
中村 榮一 (東京都赤十字血液センター)
5. 献血に伴う安全管理・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 47
山中 烈次 (日本赤十字社 血液事業部)
6. 自己血を中心とした採血時の副反応に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 53
松崎 道男 (虎の門病院 輸血部)

I . 総括研究報告

献血により生じる健康被害の発生防止に関する研究

主任研究者 河原 和夫（東京医科歯科大学大学院 医療管理学分野）

研究概要

わが国の献血者数は過去に800万人前後に達していたものの年々減少を続け、平成12年は588万人であった。

一方、平成14年7月には血液製剤の安全性の向上及び国内自給を達成することによる安定供給等を目指して実に46年ぶりに採血及び供血あっせん業取締法が改正された。

この新たな法律は、安全な血液の安定供給に関する法律（以下、血液法と称する）という名称が付与されているように、血液製剤の安全性確保と国内自給によるその安定供給は至上命題となっている。

そこで本研究では、採血基準の見直しのために、身体の成長に相関するとされている検査指標である未成年者の血中ALP（アルカリフォスファターゼ）ならびに高齢者の循環器系副反応の防止のために有用な指標であるCRP値について、日本赤十字社の基幹センターを中心として大規模なデータ収集をおこなった。

また、日本赤十字社が行っている献血事業や医療機関で自己血輸血のために採血を行った際にどのような頻度や状況下でVVR（血管迷走神経反応）等の副反応が発生しているかに関する検証もおこなった。

さらに、献血者の健康に対する有害事象は避け得ざるものであるが、それらが発生した場合の救済制度に関する研究も実施した。

今回の研究で、現在200mL採血しか認められていない未成年献血者の採血基準を見直すに当たっての基礎資料を得ることができた。

また、善意の献血者の健康被害に対する無過失救済制度をめぐる法的な問題についての整理を行なった。国内自給の推進という政策目的からも早急に無過失救済制度の創設が望まれる。

A. 研究目的

わが国の献血者数は過去に800万人前後に達していたものの年々減少を続け、平成12年は588万人であった。

一方、昨年7月には血液製剤の安全性の向上及び国内自給を達成することによる安定供給等を目指して実に46年ぶりに採血及び供血あっせん業取締法が改正された。

この新たな法律は、安全な血液の安定供給に関する法律（以下、血液法と称する）という名称が付与されているように、血液製剤の安全性確保と国内自給によるその安定供給は至上命題となっている。さらに同法の国会審議において、献血者に生じた健康被害の救済の在り方について検討することが附帯決議の中でも求められている。

献血者は病に苦しむ人を救うという人類普遍の善意に基づいて献血という行為を行っている。しかし、残念ながらこれらの献血者の幾人かは、上記の健康被害を受けることになる。献血行為と健康被害との間の科学的因果関係の解明や健康被害を起ささないための科学的根拠に基づいた献血者層の抽出等の課題の解決は、救済制度の

創出のためには不可欠な前提条件でもある。

現在、献血者をめぐっては、献血者の安全性向上という「質的」な問題だけではなく、自給のための原料血漿の確保という「量的」な問題が交錯している。

本研究では、献血者の安全性を向上するとともに高校生等における現在の採血基準の見直しに向けた検討をおこなうこととしている。加えて、献血に伴う健康被害者の救済制度のあり方についても検討することにより、献血人口を安定的に確保し、来るべき本格的な少子高齢社会で献血システムを安全にかつ安定的に機能させることを研究目的としている。

B. 方法

まず、研究遂行方法であるが、研究内容自体が日本赤十字社の血液事業に直結したものであり、その成果は日赤の血液事業に大きな影響を及ぼすことから、研究協力者として全国の基幹血液センターの職員にも研究協力者として参加いただき行った。

現在、200mL 採血のみ行われている。将来の献血血液の確保量を増加させるためには未成年者の採血基準を見直し、この年齢層からの採血量を増やすことも一法である。

未成年者の採血基準を見直すに当たっては、どの年齢層を選び、また、どのような採血方法を選択すべきかを決定する必要がある。今回の研究では未成年者の採血量を 400mL とすることを視野に入れている。そのために必要となるデータを収集することが本研究の目標である。

まず、安全性に関する医学データを十分に収集する必要があることから、医療機関で行われている同年齢の自己血 400mL 採血時の副反応の発生状況とその態様を分析した。同じく現行の採血基準で行われたケースの中から日本赤十字社により収集された献血者の採血に伴う副反応の発生頻度や状況等に関するデータの分析を実施した。また、未成年者の ALP 値や高齢者の CRP 値を測定した。特に、未成年者の ALP 値については、その値が身体の成長と相関しているとの報告があることから、成人に許容されている 400mL 採血を今後、16、17 歳の献血者に対して 400mL 採血を新たに導入する際に、採血可能グループとそうでないグループを峻別するときのメルクマールとなるものである。

まず、ALP 値測定の対象者は、北海道赤十字血液センターで平成 16 年 1 月～3 月までの間に献血者のうち、年齢 16 歳～20 歳について年齢別、男女別に各 100 例、計 1000 例で、年齢別の ALP の分布等について分析した。一方、CRP 値測定の対象者についても同じく北海道赤十字血液センターで、平成 16 年 1 月～3 月までの間に献血した 40 歳から 69 歳までの献血者を 5 歳年齢階級別に男女に各 30 例、総数 360 例である。また、h-CRP 値と動脈硬化の危険因子と考えられている年齢、BMI、総コレステロール(Tcol)、白血球数(WBC)および肝機能関連の検査である ALT、AST、 γ -GTP 値との関係等についても分析した。

献血者の安全性を考える際に重要なものとして、VVR（血管迷走神経反応）等の副反応の発生がある。日本赤十字社では、献血時の採血によって献血者に起こる副作用や合併症のデータを集積しているが、ここでは全国の血液センターから集められた平成 14 年のデータをもとに、VVR、神経損傷等の副反応の発生状況についての解析を試みた。

現行の採血基準では、未成年者に対する 400mL 等の 200mL を超える採血は行われていない。献血をおこなうことができる健康な者未成年者とは基礎疾患を有しているという違いがあるものの、200mL を超えた採血量に伴う副反応に関する基礎資料を得る目的から、未成年者の自己血輸血患者に対する副反応の発生状況に関する調査もおこなった。

全国の日本輸血学認定施設 98 病院を対象に 2003 年 1 月から 12 月の 1 年間の貯血式自己血輸血の実態調査を日本輸血学会で実施し、16 歳あるいは 17 歳の患者 VVR などの発生状況を調査した。

採血行為に伴う副反応は十分に安全性確保に配慮しても、献血者本人の体調や体質等の要因により生じることがある。献血事業に従事する日本赤十字社職員の過失がない場合に、献血者に生じる健康被害に対処する救済制度が今は設けられていない。そこで、献血者の健康被害については、献血や採血にともなう有害事象の争訟で、無過失責任あるいはそれに近い責任形態が問われた判例の有無を確認するとともに、そうした事例が存在した場合の内容についてのレビューを行い、その構造や特徴を分析した。

また、現在実施されている無過失救済制度の種類、内容、特徴等についての分析をおこなった。特にこれら制度を調べるに当たっては、インターネット等を積極的に活用した。

C. 結果

ALP (成人標準値[IU/l] : 115-359) の年齢別の平均値は、男性で 16 歳 423.3 ± 140.1 であり、加齢により低下し、19 歳、20 歳では各々 259.2 ± 65.1 、 252.9 ± 67.8 (IU/l) とほぼ一定になったが、標準値内の割合は 16 歳で 36%、20 歳では 94% であった。女性では 16 歳で 261.8 ± 70.0 で、加齢により漸減し、20 歳では 196.9 ± 49.4 と比較的緩やかであったが、標準値内の割合は 16 歳で 94%、20 歳では 97% であった。

今回の結果では、16 歳から 20 歳では、加齢と ALP の平均値とは逆相関し、その傾向は男性で顕著であり、16 歳、17 歳の一部は成長期の過程にあると考えられたが、この年代層での標準値内の割合は男性で 50%、女性で 95% であった。

h-CRP 値 (ng/ml) は男性で平均 952 ± 1985 、女性で平均 806 ± 2001 、中央値は各々 416、392 と低値に偏った幅の広い分布を示した。男女の各々の年齢階級別の各群間、及び各年齢階級間の平均値と分布との比較では、いずれも有意差は認めなかった。(P<0.05)

h-CRP 値を中央値である 400 ng/ml 以上、未満の 2 群に分けて男女別に、動脈硬化の危険因子と考えられている年齢、Body mass index (BMI)、総コレステロール (TCol)、および白血球数 (WBC)、ALT、AST、 γ -GTP 等の値に差があるかを検討したところ、男性では BMI、WBC、ALT 値に、女性では BMI、ALT、AST、 γ -GTP との間に差を認めた (P<0.05) が、各年齢層での違いや TCol の値に差は認めなかった。

全国の血液センターから集められた平成 14 年のデータの解析結果は、全献血者の約 1% に何らかの副作用が起っており、その 73% は VVR (vasovagal reaction、血管迷走神経反応)、次いで皮下出血が 22% をであった。また、長期にわたる愁訴・運動障害などを起こす可能性のある神経損傷が 1 万人に 1.1 人の確率で生じていた。

自己血輸血に伴う副反応に関するアンケートには 69 施設から回答が寄せられた。その結果、16 歳あるいは 17 歳の自己血採血は 34 施設で 115 人、214 件が実施されていた。採血時の副作用事例は 5 例でいずれも軽微な血管迷走神経反射 (VVR) であり、副作用発生頻度は 115 人あたり 4.3%、採血回数 214 回あたり 2.3% であった。これは成人健常者の 400ml 献血における副作用発生頻度 0.81% より高率であった。

善意の献血者の健康被害の救済制度については、無過失救済制度が制度上むずかしいことなどが判明した。

D. 考察

十分に検討された現行の基準で採血を行っても全献血者の約 1% に何らかの副作用・合併症が起こる。その 73% は VVR であり、皮下出血が 22% である。女性は男性の 1.87 倍合併症が起こりやすい。採血種別では、PC 採血において最も頻度が高く、PPP、400ml と続く。これは女性にのみ認められる現象で、男性ではどの採血種別でも同じ頻度である。女性でこの頻度を高くしているのが VVR、次いで皮下出血であることがわかった。

また、16 歳あるいは 17 歳の自己血採血患者については、69 施設から回答が得られた。その結果、16 歳あるいは 17 歳の自己血採血は 34 施設で 115 人、214 件が実施されていた。採血時の副作用事例は 5 例でいずれも軽微な血管迷走神経反射 (VVR) であり、副作用発生頻度は 115 人あたり 4.3%、採血回数 214 回あたり 2.3% であった。

これは成人健常者の 400ml 献血における副作用発生頻度 0.81%より高率ではあった。

加えて、これら未成年者の ALP（アルカリフォスファターゼ）や高齢者の CRP 値について大規模なデータを収集することができた。

これらの研究成果は、日本赤十字社では全国の血液センターから採血前、採血中、採血後に起きた採血副作用の情報収集の在り方、事故防止や再発防止のためのガイドラインの充実や体制整備、加えて献血者に有害事象が発生した際の救済制度を検討するに際しても有益なデータを提供するものと思われる。

また、今回のデータは、16 歳あるいは 17 歳の健常者の採血基準を見直し 400ml 採血を導入する際、献血者および親、社会に対して判断するための貴重な資料となると思われる。

献血により健康被害を受けた献血者に対する無過失救済制度については、献血という行為が日本赤十字社と献血者との間の私的な無償の提供行為であり、民法上の指導理念が適用される。この下では有効な救済制度を確立することが困難であり、システムとしておこなわれていない日本赤十字社の見舞い金制度に頼らざるを得ない。はなはだ法的安定性を欠くと言えるであろう。医療を支える献血という人間愛に満ちた善意に対しては公的な使命や目的も内在していることから、国が主導的に何らかの無過失救済制度の確立を行っていくべきである。

E. まとめ

献血時の副反応は VVR をはじめ種々のものがあるが、研究面でこれらの発生経緯を解明し、予防に役立て被害者を激減させていくことが重要であることは言を待たない。しかし、予防に徹していても死亡に至る重大事象の発生をゼロにすることは不可能である。

やはり、善意の献血者を保護し、そのボランティアで精神に報いるためのも体系化した献血者の健康保護のための救済制度の創設は必要であろう。今後、外国の実情も加味しながら、さらに研究を継続していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

予定あり

2. 学会発表

予定あり

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

1. 献血者のアルカリホスファターゼ値の年齢別分布に関する調査

研究協力者 池田久實（北海道赤十字血液センター）
山本定光（北海道赤十字血液センター）

研究要旨

わが国では少子高齢化社会の到来による献血者の減少と、高齢化による疾患構造の変化及び医療の高度化による血液需要量の増加が予測され、近い将来において血液の供給不足が懸念されてきている。その対応策の一つとして、現在は全血200mlの献血しか行ってない若年者（16歳、17歳）から全血400mlあるいは成分献血を採血実施することが考えられる。しかし、これらの若年者は未だ成長期にあり、特に400mlの採血を行った場合の影響を懸念する意見も聞かれる。そこで今回、これら成長期と密接な関係にあるアルカリホスファターゼ（ALP）について検討した。

対象は北海道赤十字血液センターで平成16年1月～3月までの間に献血した16歳から20歳の献血者のうち、年齢・男女別に各100例づつとした。

ALP（成人標準値[IU/l]：115-359）の年齢別の平均値は、男性で16歳 423.3 ± 140.1 であり、加齢により低下し、19歳、20歳では各々 259.2 ± 65.1 、 252.9 ± 67.8 (IU/l) とほぼ一定になったが、標準値内の割合は16歳で36%、20歳では94%であった。女性では16歳で 261.8 ± 70.0 で、加齢により漸減し、20歳では 196.9 ± 49.4 と比較的緩やかであったが、標準値内の割合は16歳で94%、20歳では97%であった。

今回の結果では、16歳から20歳では、加齢とALPの平均値とは逆相関し、その傾向は男性で顕著であり、16歳、17歳の一部は成長期の過程にあると考えられたが、この年代層での標準値内の割合は男性で50%、女性で95%であった。

成長に伴う鉄需要の増加を考慮すると、200mlと400ml全血採血後の赤血球成分の回復と貯蔵鉄への影響をALP値の高値例と標準値内の例とで比較し、明確にしていく必要があるであろう。

A. 研究目的

今後の少子高齢化を考慮すると、現行の採血基準の下限年齢を17歳あるいは16歳まで引き下げることが考えられる。しかし、これらの年代は成長期の過程にあることが考えられるため、骨成長を反映すると考えられるALP値の年齢別分布について調査を行った。

B. 研究方法

北海道赤十字血液センターで平成16年1月～3月までの間に献血者のうち、年齢16歳～20歳について年齢別、男女別に各100例、計1,000例についてALP検査を実施し、年齢別のALPの分布等について調査した。ALPの測定は日本臨床化学学会の示す方法を用いた。¹⁾ ALPの成人標準値は115-359 (IU/l)であった。

C. 研究結果

性別・年齢別のALP値の分布

表1に年齢別、性別のALPの平均値を示す。

男性の ALP の平均値は 16 歳 423.3 (IU/1)、17 歳 347.3 (IU/1) 18 歳 275.3 (IU/1)、19 歳 259.2 (IU/1)、20 歳 252.9 (IU/1) と、16 歳が最も高く年齢を増すごとに低下する傾向にあった。

男性の ALP 値の年齢別分布を図 1-1~1-5 に示す。16 歳男性の ALP 値の分布は、200 (IU/1) から 800 (IU/1) までの広い幅に分布し、その中央値は 395.0 (IU/1) であった。17 歳ではその分布は 200 (IU/1) から 600 (IU/1) の幅までに縮小し、中央値は 316.5 (IU/1) であった。18 歳以上での分布幅は 200 (IU/1) から 400 (IU/1) の幅までに更に縮小し、中央値は 18 歳 274.0 (IU/1)、19 歳 256.0 (IU/1)、20 歳 246.0 (IU/1) であった。

女性の ALP の平均値は 16 歳 261.8 (IU/1)、17 歳 224.5 (IU/1)、18 歳 214.9 (IU/1)、19 歳 203.6 (IU/1)、20 歳 196.9 (IU/1) であり、16 歳が最も高値で年齢を増す毎に低下する傾向を示したが、その値は男性と比較して全般に低い結果であった。なお、16 歳は 17 歳以上との間に ($P < 0.001$)、17 歳は 18 歳以上とに ($P < 0.001$) 統計学的有意差を認めたが、18 歳は 19 歳及び 20 歳との間で差は認めなかった。

女性の ALP 値の分布を年齢別に図 2-1~2-5 に示す。

女性供血者の ALP 値の分布幅は 16 歳から 18 歳までは概ね 100 (IU/1) から 400 (IU/1) の幅の間に分布しており、その中央値は 16 歳 254.5 (IU/1)、17 歳 218.0 (IU/1)、18 歳 207.0 (IU/1) であった。19 歳、20 歳では、分布幅は概ね 100 (IU/1) から 300 (IU/1) の幅の間までに縮小し、その中央値は 19 歳 195.5 (IU/1)、20 歳 187.5 (IU/1) であった。

D. 考察

ALP 値の年齢別の推移に関して、大場らは²⁾、ALP 値は成長期には高値を示し、男性では 13~14 歳頃には最高値を示し、18 歳頃には成人の標準範囲上限程度まで低下するとし、また女性では 10 歳~12 歳頃に最高値を示し、14 歳~15 歳頃には成人の標準範囲上限程度まで低下するとしている。

また、小島らは³⁾1 歳から 9 歳までは成人 ALP 値の 3~4 倍の値であり、その後思春期まで上昇し、ピーク時には成人値の 4~6 倍に達し、ALP 値の変化は骨成長と相関し、男性では 11~13 歳、女性では 10~12 歳でそのピークに達するが、その後、男性は 20 歳頃、女性では 18 歳頃に成人値になると報告している。

今回の、我々の検討は 16 歳~20 歳までの間ではあるが、16 歳、17 歳男性で 18 歳以上と比較して有意に高値を示し、年齢を増すごとに減少傾向を示した。すなわち 16 歳、17 歳男性の 50% はまだ骨成長の過程にあることを考えさせる結果であった。これに対して、女性では年齢の増加に伴い、ALP が低下する傾向は認めたものの、その変化はほぼ標準範囲内であり、減少幅も少ないことから、成長期の骨成長の影響はこれらの年代では少ないと考えられる。

一方、赤血球数、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC 等の赤血球系の検査成績が 15 歳男性 (中学校 3 年生) では成人男性と違いがないとの報告がある⁴⁾。また、若年者の赤血球成分の採血後の回復については、自己血輸血症例の検討では大きな違いは無いと報告されているが⁵⁾、採血後に鉄剤やエリスロポイエチンが赤血球成分の回復のために投与されている。

16 歳、17 歳の男性献血者の半数は ALP 値が高値を示し未だ成長の過程にあると考えられるため、200ml あるいは 400ml 全血採血を ALP 値が高値を示す例と標準値範囲内の例とにおいて、赤血球成分の回復と貯蔵鉄の動向に差があるか否かを明確にする必要があると考える。

E. 結語

今回の検討結果では、16歳、17歳の献血者の一部はALP値から判断すると未だ骨成長の過程にあると判断された。

400ml献血の年齢の見直しを行うには、成長過程にある16歳、17歳の献血者のALP高値例を考慮に入れた献血基準の設定が必要と考える。

<参考文献>

1. 日本臨床化学学会勧告. ヒト血清中の酵素活性測定の勧告法-アルカリホスファターゼ-: 臨床化学. 19(2):209-227, 1990
1. 大場康寛、他: 日常検査としての超微量検査法. 臨床病理. 15, 105-116. 1996
2. 小島洋子、他: アルカリホスファターゼ (ALP). 小児基準値研究班編: 日本人小児の検査基準値. 日本公衆衛生協会. pp33-36, 1996
3. 横山 雄、他: 赤血球数, 形態検査, 小児の臨床検査. 小児臨床 (増刊号) 56:2-5, 1996
4. 川野彰裕、他: 若年者における自己血貯血の経験-1600ml~200ml貯血-. 自己血輸血. 11(1):136-139, 1998

表.1 性・年齢別アルカリホスファターゼ値(IU/l)

男性				
年齢	人数	平均値	標準偏差	中央値
16歳	100	423.3	140.1	395.0
17歳	100	347.3	109.5	316.5
18歳	100	275.3	61.4	274.0
19歳	100	259.2	65.1	256.0
20歳	100	252.9	67.8	246.0

女性				
年齢	人数	平均値	標準偏差	中央値
16歳	100	261.8	70.0	254.5
17歳	100	224.5	65.5	218.0
18歳	100	214.9	75.3	207.0
19歳	100	203.6	74.7	195.5
20歳	100	196.9	49.4	187.5

図1-1 アルカリフォスファターゼ値の分布:16歳男性

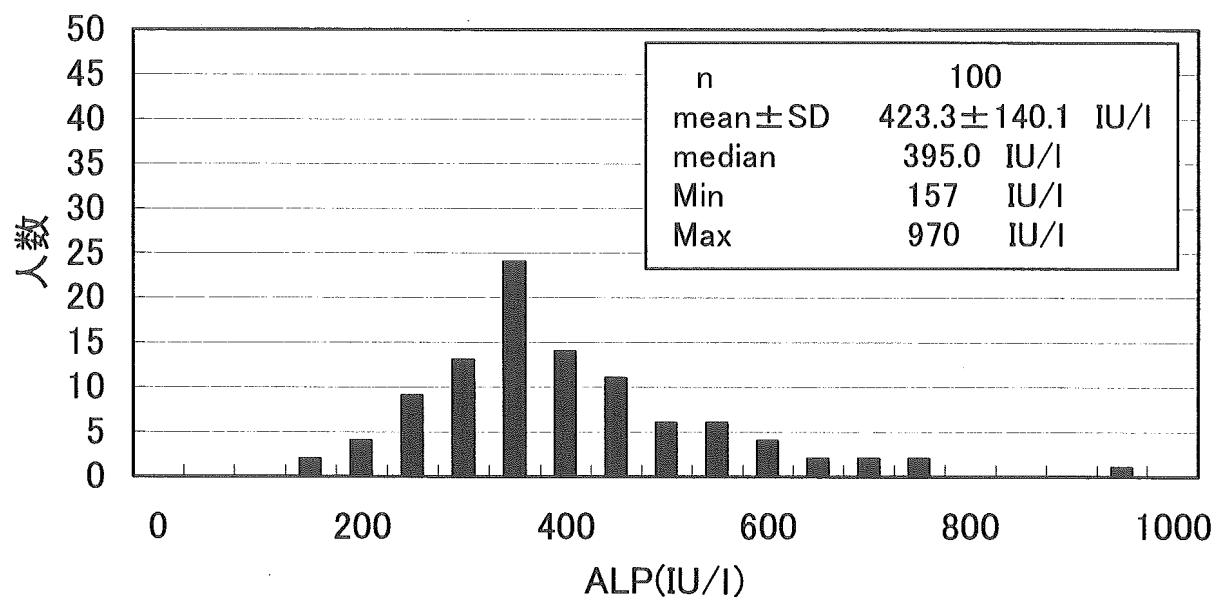


図1-2 アルカリフォスファターゼ値の分布:17歳男性

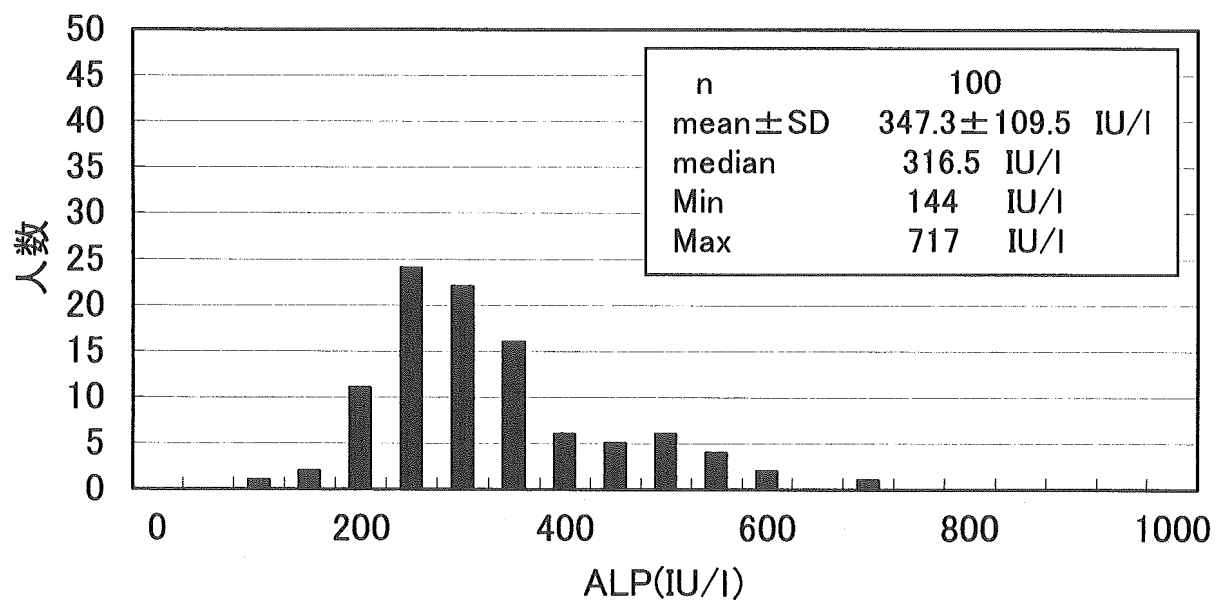


図1-3 アルカリフォスファターゼ値の分布:18歳男性

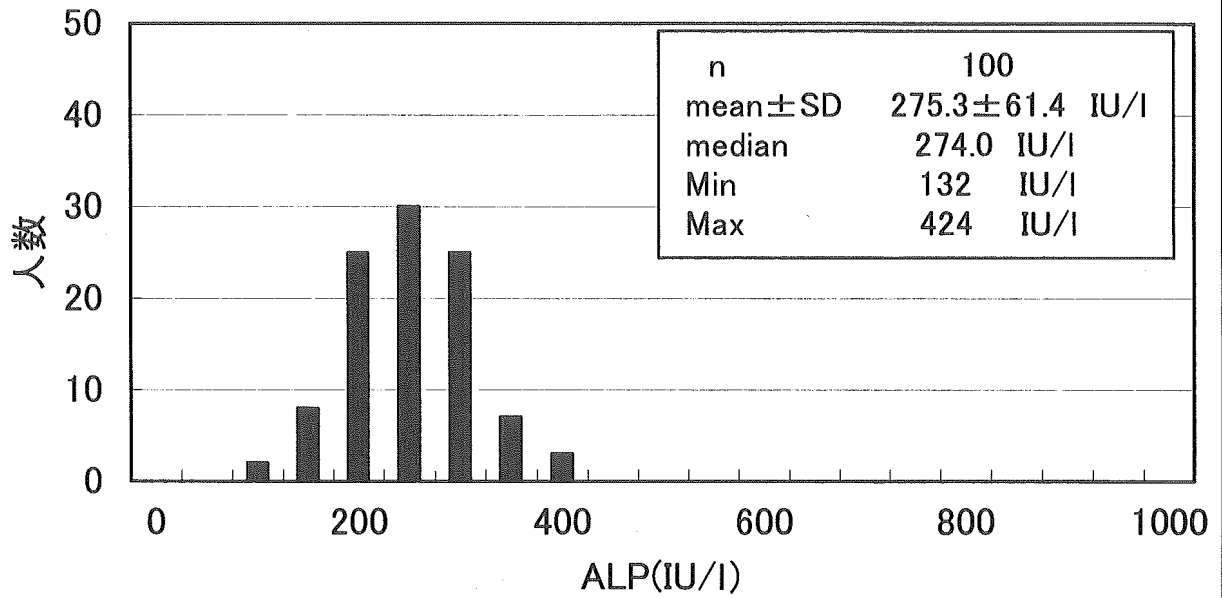


図1-4 アルカリフォスファターゼ値の分布:19歳男性

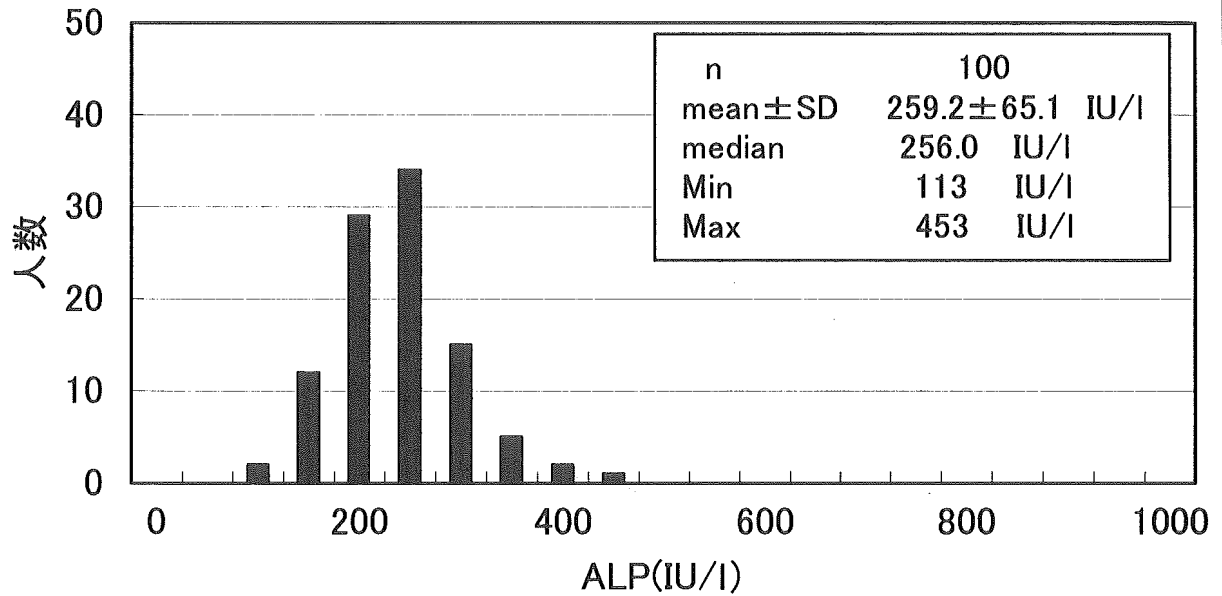


図1-5 アルカリフォスファターゼ値の分布:20歳男性

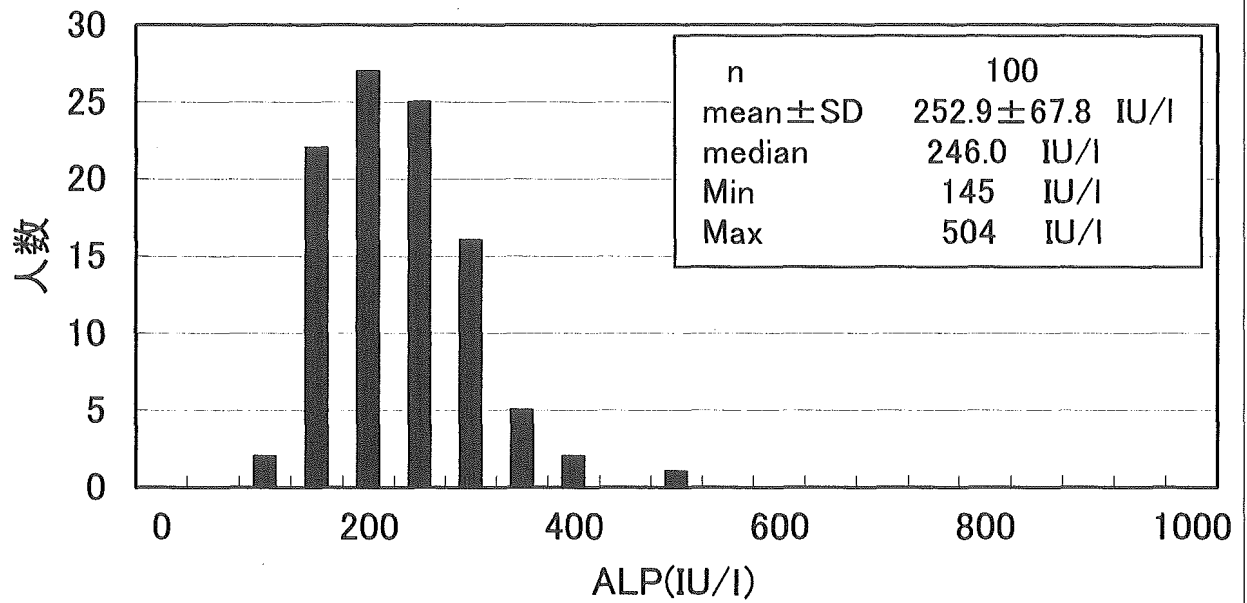


図2-1 アルカリフォスファターゼ値の分布:16歳女性

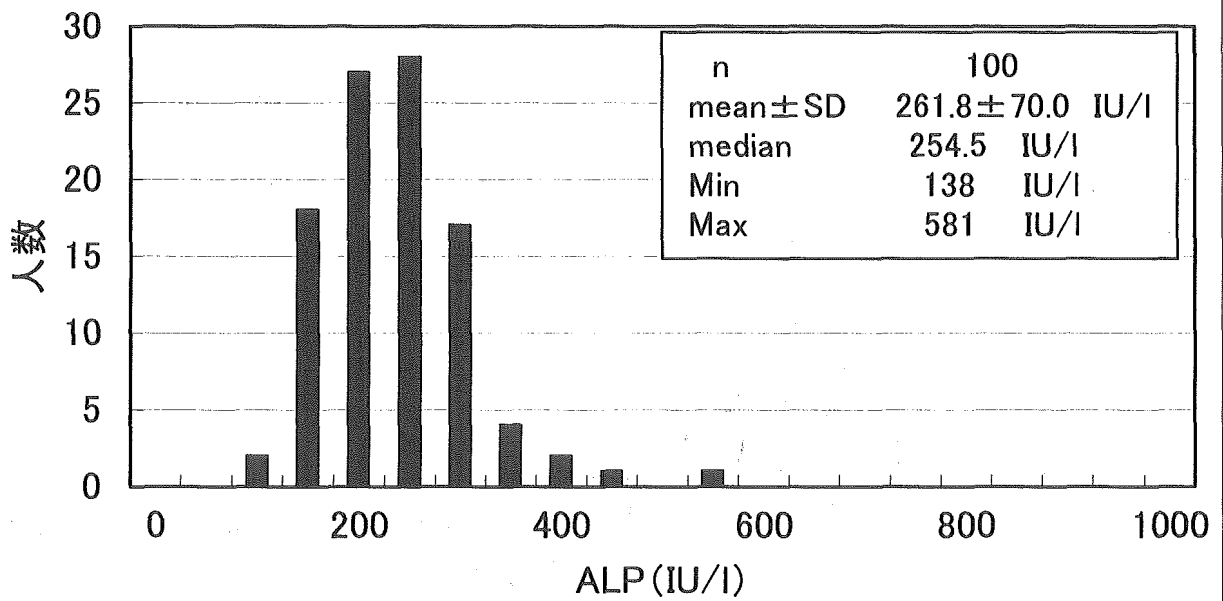


図2-2 アルカリフォスファターゼ値の分布:17歳女性

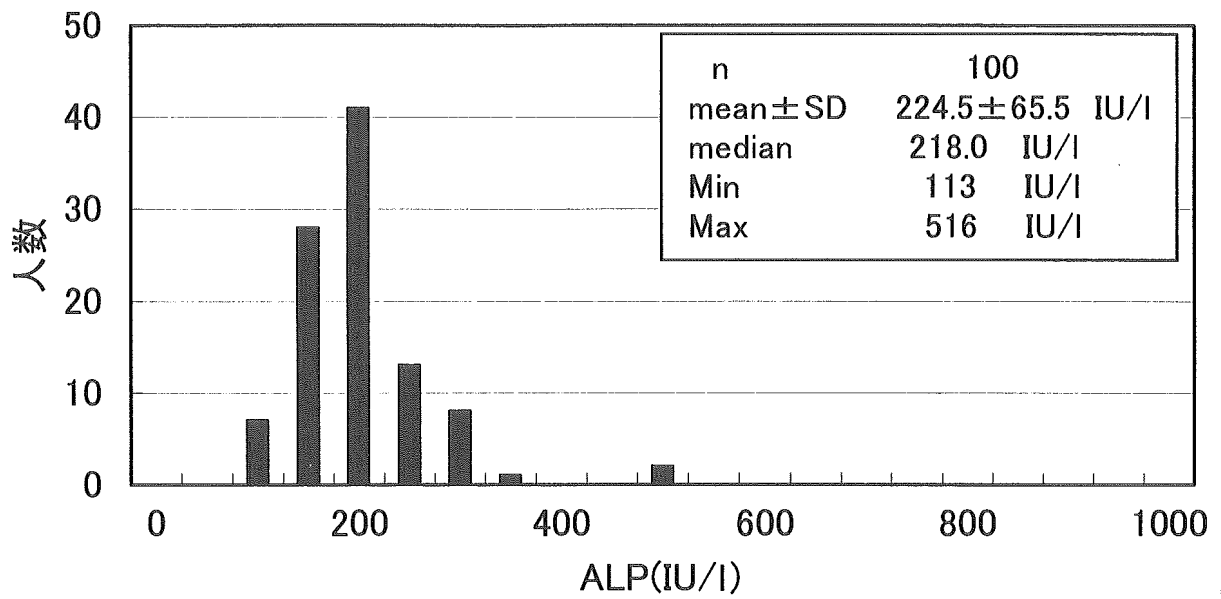


図2-3 アルカリフォスファターゼ値の分布:18歳女性

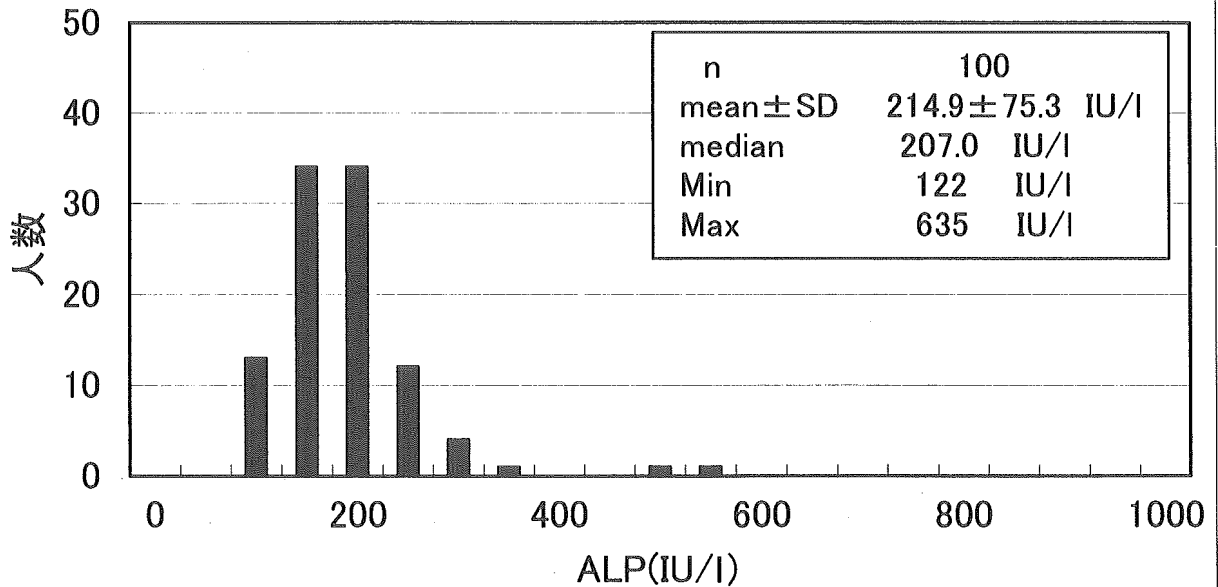


図2-4 アルカリフォスファターゼ値の分布:19歳女性

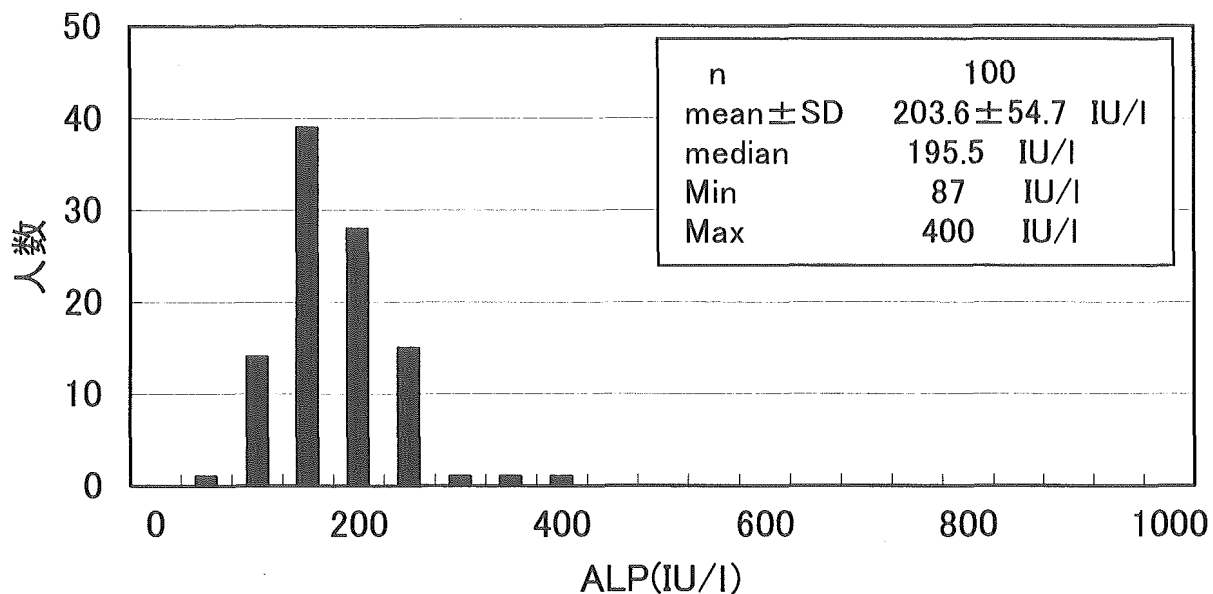
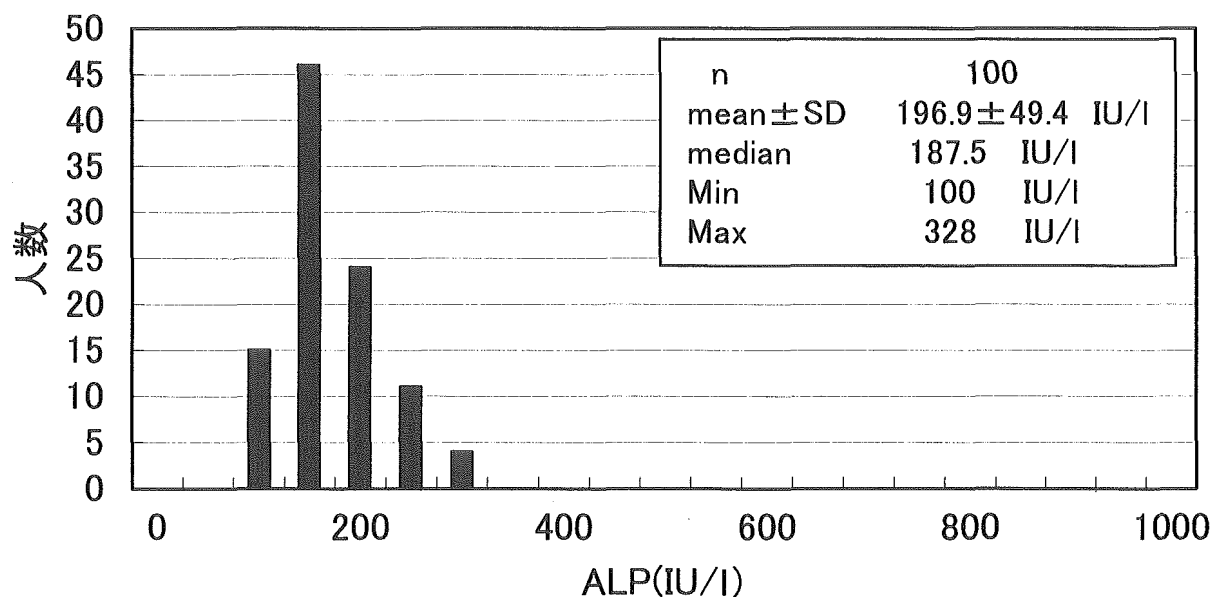


図2-5 アルカリフォスファターゼ値の分布:20歳女性



2. 献血者のCRP値の年齢別分布に関する調査

研究協力者 池田久實（北海道赤十字血液センター）
山本定光（北海道赤十字血液センター）

研究要旨

近年、動脈硬化の成立と発展に炎症反応が注目されるようになってきているが、特に従来は全身性の炎症反応のマーカーとされていたC反応性蛋白（C reactive protein, CRP）の測定を高感度化（high-sensitive CRP, h-CRP）することにより、基礎疾患を持たない集団の心血管疾患の発症の予測因子となりうるとの報告が散見されるようになってきた。^{1) 2)}

今回、h-CRP値が献血者における心臓血管疾患の発症の予測因子となりうるか評価するための基礎データ収集を目的として、40歳以上の献血者を対象として年齢別、性別のh-CRP値の分布について検討した。

対象者は北海道赤十字血液センターで平成16年1月～3月までの間に献血した40歳から69歳までの献血者を5歳年齢階級別に男女に各30例、総数360例とした。h-CRPの測定はネフロメトリー法によった。

h-CRP値（ng/ml）は男性で平均 $952 \pm 1,971$ 、女性で平均 $806 \pm 2,001$ 、中央値は各々416、392と低値に偏った幅の広い分布を示した。男女の各々の年齢階級別の各群間、及び各年齢階級間の平均値と分布との比較では、いずれも有意差を認めなかった。

h-CRP値を中央値である400 ng/ml以上、未満の2群に分けて男女別に、動脈硬化の危険因子と考えられている年齢、Body mass index (BMI)、総コレステロール(TC_{ol})、および白血球数(WBC)、ALT、AST、 γ -GTP等の値に差があるかを検討したところ、男性ではBMI、WBC、ALT値に、女性ではBMI、ALT、AST、 γ -GTPとの間に差を認めたが(P<0.05)、各年齢層での違いやTC_{ol}の値に差は認めなかった。男女でCRP値の分布に明らかな違いが無いにもかかわらず、有意差を認めた項目が男女で異なった原因についてはさらに検討が必要であろう。しかし、少数とはいえh-CRP値が5,000 ng/mlを超える例が11人おり、これらの献血者が問題になる可能性があり、注意深く経過を観察する必要があるであろう。

なお、今回の検討でのh-CRPの平均値あるいは中央値は、従来の日本人の報告とほぼ同様であった。

A. 研究目的

献血者の献血年齢が高齢化傾向を示す中で、潜在的な冠動脈疾患の予測因子として最近高感度化（high-sensitive CRP, h-CRP）の測定が注目されていることから、まず40歳以上献血者の高感度CRP検査値の分布について調査を行うことにした。

B. 研究方法

対象者は北海道赤十字血液センターで平成16年1月～3月までの間に献血した40歳から69歳までの献血者を5歳年齢階級別に男女に各30例、総数360例である。h-CRPの測定はネフロメトリー法（NラテックスCRP IIキット、Dade behring、東京）を用いて行った。また、h-CRP値と動脈硬化の危険因子と考えられている年齢、BMI、総コレステロール(TC_{ol})、白血球数(WBC)および肝機能関連の検査であるALT、AST、 γ -GTP値との関係等に

についても調査した。

C. 研究結果

1. 高感度 CRP 値の分布

図 1-1 に今回検討した 40 歳から 69 歳までの全検討例 (360 例) の h-CRP 検査値の分布を示す。検査値の平均および標準偏差は $879 \pm 1,985 \text{ ng/ml}$ で、その中央値は 397 ng/ml と低値に偏った幅の広い分布を示した。男性 180 例 (図 1-2)、女性 180 例 (図 1-3) の分布も傾向は同じであったが、男性での平均値および標準偏差は $952 \pm 1,971 \text{ ng/ml}$ 、中央値は 416 ng/ml であり、女性の標準偏差および中央値は $806 \pm 2,001 \text{ ng/ml}$ 、 392 ng/ml であった。

2. 性別・年齢階級別高感度 CRP 値

5 歳年齢階級別に男女の CRP 値の平均値および中央値を求めたが (表 1)、男性では 50 歳から 54 歳の群で最も高く、55 歳から 59 歳の群で最も低値を示し、女性では 40~44 歳群および 65 歳以上群で高値を示すなど、年齢との関係では一定の傾向は認められなかった。

3. 動脈硬化危険因子との関係 (表 2-1~2-2)

検査値を①h-CRP 値を中央値である 400 ng/ml 以上、未満の 2 群に分類、②標準偏差の $2,000 \text{ ng/ml}$ 以上、未満の 2 群に分類して、各々について動脈硬化の危険因子と考えられている¹⁾ 年齢、Body mass index (BMI)、総コレステロール、および白血球数、ALT、AST、 γ -GTP 等の値に差があるかを検討したが、 400 ng/ml 以上、未満の 2 群に分類した場合には、男性では BMI、WBC、ALT 値に、女性では BMI、ALT、AST、 γ -GTP との間に有意差 ($p < 0.05$) を認めた。また、 $2,000 \text{ ng/ml}$ 以上、未満の 2 群に分類した場合には、男性では WBC のみに有意差を認め、女性では全ての項目で差は認めなかった。

表 4 に h-CRP が $2,000 \text{ ng/ml}$ 以上の 25 例 ($> 5,000 \text{ ng/ml}$: 11 例) の詳細データを示す。WBC は $10,000 \mu\text{L}$ 未満であり、有熱感等の訴えも問診では認めていなかった。BMI、ALT、AST、 γ -GTP、TCol も標準値を大幅に上回る例は認めなかった。なお、全例 400 ml 全血献血のため血液センターでは電図検査は実施していなかった。

D. 考察

h-CRP の測定を 40 歳から 69 歳までの献血者に 5 歳階級別に男女別各 30 例の計 360 例について実施したが、その分布は従来の報告と同様の左低値に偏った幅の広い分布を示し、その平均値は男性で 952 ng/ml 、女性で 806 ng/ml 、中央値は各々 416 ng/ml 、 392 ng/ml であった。山田らの調査³⁾ した過去の研究結果一覧を一部改変して (表 3) に示すように、今回の結果は日本人に関する他の検討結果と矛盾していないといえ、欧米等の報告等に比べると低い結果であった。

性別・年齢階級別の分布では、従来の報告にある年齢の増加とともに検査値が上昇するという傾向は認められなかった。このことは、献血者群は比較的健康な集団であるため加齢による増加が認められなかったとも考えられるが、この点を明確にするには他施設との比較、さらに検討例数を増やしての調査をする必要があるであろう。

h-CRP の検査値により 400 ng/ml 以上と未満の 2 群に分けた場合に、男性の 400 ng/ml 以上の群で動脈硬化の危険因子と考えられる BMI、白血球数が、また女性では BMI と AST、ALT、 γ -GTP 値が 400 ng/ml 未満のそれと比較して有意に高かった。BMI については過去の報告と同様であるが、その他の危険因子との相関については男女で異なっており、一定の傾向は見られなかったことはついては、更に検討する必要があるであろう。

献血者の安全性を高めるには心血管疾患の頻度が高いと考えられている 40 歳以上の献血者に心電図検査を行うことに加えて、CRP 検査を実施することは意味があるとの考がある。いままでの報告で、h-CRP が高値を示した場合の心血管疾患のリスクは 2~4.5 倍であるという^{1)、2)}。また、わが国での 40 歳以上の男性 3,274 名の調査で

は、CRP 値が 1,000ng/ml 未満では心血管疾患の発生は皆無であったが、1,000ng/ml では 5.35/1,000×年と報告されている⁴⁾。

これらの報告をみると、h-CRP 検査の臨床的意義は大きく、献血者においても心血管疾患の予測が可能と考えられることから、献血者における検査の意義については、h-CRP 高値の献血者の追跡調査などにより明らかにすべきであろう。

E. 結語

献血者における、h-CRP 値の調査を行ったが、その分布は従来の日本人結果と同じであった。しかし、今回は北海道地域のみも検討であるため全国的な規模における調査が必要と考える。

また、CRP 値を献血者の心血管疾患予測の目的に適するかについては、CRP 値が高値を示した献血者を追跡調査するなどの方法で明らかにしていく必要があると考える。

<参考文献>

1. Packard CJ, Denis S. J, O. Reilly, et al: Lipoprotein associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. *New England Journal of medicine*. 343(16): 1148-1153, 2000
2. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al: Measurement of C-reactive protein for the targeting of stein therapy in the primary prevention of acute coronary events . *New England Journal of medicine*. 344 (26) : 1959-1965, 2001
3. 山田誠史, 伊藤善久, 梶井英治: 地域一般住民を対象とした高感度 CRP 疫学調査- Jichi medical school (JMS) コホート調査. *臨床検査*. 46 (9) : 989-993, 2002
4. 中村治雄, 山下毅, 本間優: C 反応蛋白-日本人の基準範囲と動脈硬化のリスク度評価-. *臨床検査*. 46 (9) 951-957, 2002
5. Kuller LH, Tracy RP, Shaaten J, et al : Relation of C-reaction protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-colony study .*Multiple risk factor intervention trial*. *Am J Epidemiol*. 144:537-547, 1996
6. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ. et al: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men . *New England Journal of medicine*. 336 : 973-979, 1997
7. Ridker PM, Buring JE, Stampher MJ. et al: Prospective study of C-reaction protein and future cardiovascular events among apparently healthy women.*Circulation*. 98. :731-733, 1998
8. Tracy Rp, Lemaitre RN, Pasty BM, et al: Relationship of C-reaction protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. *Health study and the rural health promotion*. *Arterioscler thromb vasc boil*. 17: 1121-1127, 1997
9. Tracy Rp, Psaty BM, Macy E, et al: Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in health elderly subjects. *Arterioscler thromb vasc boil*. 17:2167-2176, 1997
10. Danesh J, Muir J, Wong YK, et al: Risk factor for coronary hearts disease and acute-phase proteins. A population-based study. *Eur Heart J*. 20: 954-959, 1999
11. Mendal MA, Patel P, Ballam L, et al:
C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factor: a population based cross sectional