

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：H17-医薬-077

# 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15-17年度 総合総括・分担総合研究報告書

主任研究者 河原 和夫

(東京医科歯科大学大学院 政策科学分野)

平成18(2006)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 政策科学分野 教授)

## 分担研究者

清水 勝 (杏林大学臨床検査医学 客員教授)  
中村 榮一 (東京都赤十字血液センター 所長)  
中島 一格 (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)  
金光 公浩 (日本赤十字社 血液事業本部 副本部長)  
松崎 道男 (虎の門病院 輸血部 部長)  
比留間 潔 (東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科 部長)  
矢島 新子 (東京医科歯科大学大学院政策科学分野/厚生戦略研究所 研究主幹)

## 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)  
神谷 忠 (愛知県赤十字血液センター 所長)  
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)  
奥山 美樹 (東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科 医員)  
小林 武 (東京都立駒込病院 シニアレジデント)  
藤谷 克己 (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 大学院生)  
金田 伸一 (テルモ株式会社 研究開発センター)

# 目次

ページ

## I. 総合総括研究報告

- 献血により生じる健康被害の発生防止に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 8  
河原 和夫 (東京医科歯科大学大学院 政策科学分野)

## II. 総合分担研究報告

1. 献血者のアルカリフォスファターゼ値の年齢別分布に関する調査・・・・・・・・ 18  
清水 勝 (杏林大学臨床検査医学)  
中村 榮一 (東京都赤十字血液センター)  
佐竹 正博 (東京都赤十字血液センター)  
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)  
船山 完一 (宮城県赤十字血液センター)  
神谷 忠 (愛知県赤十字血液センター)  
土岐 博信 (岡山県赤十字血液センター)
2. 献血者のCRP値の年齢別分布に関する調査・・・・・・・・・・・・・・・・ 31  
清水 勝 (杏林大学臨床検査医学)  
中村 榮一 (東京都赤十字血液センター)  
佐竹 正博 (東京都赤十字血液センター)  
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)  
船山 完一 (宮城県赤十字血液センター)  
神谷 忠 (愛知県赤十字血液センター)  
土岐 博信 (岡山県赤十字血液センター)

3. 17歳男性の400ml全血採血に関する検討・・・・・・・・・・・・・・・・	42
清水 勝 (杏林大学臨床検査医学)	
中島 一格 (東京都赤十字血液センター)	
佐竹 正博 (東京都赤十字血液センター)	
金光 公浩 (日本赤十字社血液事業本部)	
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)	
山本 哲 (北海道函館赤十字血液センター)	
船山 完一 (宮城県赤十字血液センター)	
神谷 忠 (愛知県赤十字血液センター)	
柴田 弘俊 (大阪府赤十字血液センター)	
神前 昌敏 (大阪府南大阪赤十字血液センター)	
土岐 博信 (岡山県赤十字血液センター)	
佐藤 博行 (福岡県赤十字血液センター)	
金田 伸一 (テルモ株式会社研究開発センター)	
4. 献血による健康被害の救済制度に関する研究・・・・・・・・・・・・	67
河原 和夫 (東京医科歯科大学大学院 政策科学分野)	
矢島 新子 (東京医科歯科大学大学院政策科学分野/厚生戦略研究所)	
藤谷 克己 (東京医科歯科大学大学院 政策科学分野)	
5. 血液関連産業の行為者を巻き込む医療事故の補償・・・・・・・・・・	85
矢島 新子 (東京医科歯科大学大学院政策科学分野/厚生戦略研究所)	
6. 採血により献血者に起こる副作用・合併症の解析・・・・・・・・・・	96
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)	
7. 自己血採血時における有害事象の解析・・・・・・・・・・・・・・・・	103
比留間 潔 (東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科)	
奥山 美樹 (東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科)	
小林 武 (東京都立駒込病院 シニアレジデント)	
8. 自己血を中心とした採血時の副反応に関する研究・・・・・・・・・・	106
松崎 道男 (国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 輸血部)	

9. 献血に伴う安全管理・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 108  
    山中 烈次（日本赤十字社 事業局血液事業部）

参考資料・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 115  
    LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades  
    et à la qualité du système de santé  
    （血液関連産業の行為者を巻き込む医療事故の補償）

# I. 総合総括研究報告

## 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 政策科学分野 教授）

### 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、平成15年度に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。

平成16年度は、内外の医療行為による健康被害の救済制度に関する資料を入手し（今回はフランスの資料）、その文献的考察を行うとともに、医療現場での低年齢者を対象とした自己血採血に伴う副反応について、その態様や発生状況、ならびに誘因等の分析をおこない、16、17歳を対象とした400mL導入研究を進める際の基礎資料とするものである。さらに、実際の献血者の身体成長指標でもあるアルカリフォスファターゼ（ALP）値を年齢階級別に分析し、これらの低年齢献血者に400mL全血採血を導入する際にALPと採血の可否等の指標としての有効性も検討した。また、高齢献血者の献血時の心疾患予防の観点から、高感度化したCRP（high-sensitive CRP、h-CRP）検査が献血者における心血管疾患の発症の予測因子となりうるかを評価した。

この2つの検査指標については昨年度も検討したが、本年度は5血液センターからデータを収集するなど、規模を拡大して調査をおこなった。

その結果では、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。また、献血者の安全性を高めるには心血管疾患の頻度が高くなる傾向が認められる40歳以上の献血者に心電図検査を行うことに加えて、h-CRP検査を実施することは意味があるとの指摘もされていることからh-CRPを測定した。この検査の臨床的意義は大きいことが予測されるが、高年齢の全献血者のスクリーニング法として本検査を導入することの意義を明確にするには、心血管疾患の罹患率を考慮した上で検討例数を設定し、最低でも2～3年にわたる追跡調査を行うことが必要である。

献血者等の救済制度については、フランスでも法律の施行に先立つ時期に、輸血もしくは血液由来製剤の投与によってC型肝炎ウイルスに感染した被害については、特殊な証拠制度が創設されていたが、2002年3月4日に「不測の医療事故が発生した場合の示談と補償の制度に関する法律」が誕生し、立法措置により根本的な

解決を見るに至った。この法律には患者の権利の重視という思想も読み取れると同時にフランスではこの問題について積極的な国家の関与が見られた。無過失救済を念頭に置いた同制度をさらに調査し、わが国の無過失救済制度構築に生かしていく発揚がある。

平成 17 年度は、わが国での無過失救済制度を創設するに当たり、諸外国の制度面および献血健康被害の実態につき、フランス、ドイツ、イギリス 3 カ国について調査を行った。補償に関しては、3 か国いずれも献血で生じた健康被害に関しては被害者に対し、見舞金ないしは償還払いなど、法令に拠る場合または法令に拠らない場合の別はあるにしろ、何らかの形式で補償を支払っていたが、いずれの国でも補償に関し直接政府が関与するという法律の規定はなかった。

一方、16、17 歳男性の採血基準を見直すために現在 200mL に限定されているこれら年齢層の採血量に関して 17 歳男性を対象として 400ml 全血採血を試み、その安全性について評価した。その結果、17 歳男性における 400ml 全血採血は、18、19 歳群と比較して副作用の発生率に差がないこと、Hb 値の回復には両群差がなく、血清フェリチン値は採血前値でやや低い傾向は認めしたが、回復はより速やかであることから、安全に施行可能であるという結論が得られた。

同時に臨床現場での自己血輸血における採血時の有害事象を調査し、現行の献血採血基準の範囲外における安全性を検討したところ、これらの有害事象は体重が平均値未満の症例に発症しやすいことや女性に多く見られ、循環血液量が少ない患者に多く認められることが確認された。診療科別の副反応発生率は産婦人科、循環器外科、整形外科、脳外科領域の疾患で自己血採血時の副反応が起こりやすいことがわかった。

無過失救済制度の創設と併せて今後、採血に伴う VVR の発生予防手法を確立することにより、より安全な献血液体制を確立していく必要がある。

この 3 年間の研究で、400mL 採血を 17 歳男性に拡大しても問題がない結論が得られ諸外国の救済制度を詳細に分析することによりわが国が制度構築する際の貴重な知見が得られた。今後、更なる献血者の健康保護のために無過失救済制度の創設と併せて採血に伴う VVR 等の副反応発生予防手法を確立することにより、より安全な献血液体制を確立していく必要がある。

## 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こ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

### 1. 平成 15 年度

日本赤十字社の基幹血液センター等の協力を得て未成年者の採血基準の見直しに着手した。事前のデータ収集を目的として医療機関で行われている同年齢層の自己血 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。

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(Tco1)、白血球数(WBC)および肝機能関連の検査である ALT、AST、 $\gamma$ -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。

### 2. 平成 16 年度

フランスの救済制度に関する資料をもとにその文献的考察を行うとともに、医療現場での低年齢者を対象とした自己血採血に伴う副反応について、その態様や発生状況、ならびに誘因等の分析をおこない、16、17歳を対象とした400mL導入研究を進める際の基礎資料を作成した。さらに、年齢を考慮して実際の献血者の身体成長指標でもあるアルカリフォスファターゼ（ALP）値の分析を実施した。これらの低年齢献血者に400mL全血採血を導入する際にALPと採血の可否等の指標としての有効性も検討した。

これらの研究は主として、低年齢層の400mL献血をおこなう場合の安全性確保の観点から行われているが、広く献血者の安全性確保のためには、高齢献血者の献血時の心疾患予防も考慮していかなければならない。そこで、高感度化したCRP（high-sensitive CRP、h-CRP）検査が献血者における心血管疾患の発症の予測因子となりうるかを評価した。前述の血液センターにて、40歳以上の献血者を対象として年齢別、性別のh-CRP値の分布についても調べた。この2つの検査指標については昨年度も検討したが、本年度は5血液センターからデータを収集するなど、規模を拡大して調査をおこなった。

### 3. 平成17年度

わが国での無過失救済制度を創設するに当たり、諸外国の制度面および献血健康被害の実態につき、フランス、ドイツ、イギリス3カ国について調査を行った。

それから、16、17歳男性の採血基準を見直すために現在200mLに限定されているこれら年齢層の採血量に関して17歳男性を対象として400mL全血採血を試み、その安全性について評価した。同時に臨床現場での自己血輸血における採血時の有害事象を調査し、現行の献血採血基準の範囲外における安全性についても検討した。

このように本研究は、献血者の健康保護に資する救済制度を検討するとともにVVR等の採血に伴う副反応の実態を解明し、採血基準の変更についての知見を得ることにより献血者の健康保護の方策を目的としている。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、試験プロトコール等について東京医科歯科大学「医学倫理委員会」の審査を受け、承認後に検討を開始した。

## D. 考察

### 1. 平成15年度

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。

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。

## 2. 平成16年度

フランス法の文献的考察を行った結果、フランスの保健衛生上のリスクの賠償制度は、医療事故があった場合の医療責任について原則を定義したものである。そして、医療事故・医原性の疾患・院内感染の被害者に対して、補償と示談による解決という仕組みを創出した。同時に、法律の制定だけではなく、それを受けて医療事故ならびに医原性疾患を扱う国立補償局が創設され、無過失の医療事故の補償を担当している。これは献血時の事故にも適用されるものである。

このようにフランスではわが国と同様に、薬害エイズ事件を経験しているが、現在では広範な医療分野でも不測の無過失の事故に対する法に基づく救済制度が創設されている。

わが国では医薬品等による健康被害の救済制度として、「医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構法」に基づき、被害者の救済を迅速にするため医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構という法人による救済給付の制度が設けられている（医薬救済28条）。

救済給付その他同機構の運営に要する費用は、製薬会社等の拠出金によって賄われるので、本来の国家補償とは若干性格が異なる。また、救済給付は賠償責任者が明らかになると中止される（医薬救済30条1項）など、他の法律と相当異なる点もある。対象範囲が限定されているものの、この救済給付の制度も実質的には国家補償制度と同等のものであると考えてもよい。

フランスでも法律の施行に先立つ時期に、輸血もしくは血液由来製剤の注入によってC型肝炎ウイルスに感染した被害については、特殊な証拠制度が創設されていたが、このように立法措置により根本的な解決を見るに至った。また、この法律には患者の権利の重視という思想も読み取れる。

また、平成15年度研究に引き続き、自己血輸血に伴う有害事象の検討を行った。

日本赤十字社によると、1999—2003年度の5年間の調査で、皮下出血やVVRなどの献血に伴う健康障害は0.97%に発症し、そのうちVVRがもっとも多く0.68%の発生率とされる。

今回の都立駒込病院の自己血採血におけるVVRの発生率は0.59%であるから、ほぼ同等であった。今回の検討では、一般献血の基準に年齢が外れている例が、15歳以下1例（0.5%）、70歳以上59例（28.5%）含まれていたが、これらの症例ではVVRなどの有害事象は発症していなかった。

少数例の限られた自己血貯血例の検討ではあるが、一般献血の基準を外れる例における採血に伴う有害事象の発生率を検討する上で参考となる結果が得られるものと考えられる。年齢の基準が外れても、特にVVRの発生率が高まることはなく、注意深く採血すれば70歳以上でも献血は可能と考えられる。15歳以下に関しては今回の検討では1例しかなく、結論を出すことは不可能である。

ただし、今後、15歳以下の自己血例や、17歳以下における400mL採血の自己血例を調査し、有害事象を検討すれば、一般献血の基準の変更を考慮するときには有用な情報が得られると思われる。

一方、虎の門病院での調査では、VVRに限らずすべての副反応を調べた。その結果、採血による副反応はより高率に発生していた。実際、採血時の副反応が約1%であるのに対して、若干頻度が高かったが、それは献血が健康な人を対象とするのに対して、自己血採血の対象は全て疾患を抱えている患者であるためであろう。

次に、副反応を起こした患者の循環血液量は平均より少ないことは、従来、指摘されたことを再度確認したことになる。現時点で日本赤十字社の各血液センターの400ml全血の採血基準が体重50kg以上というだけで、循環血液量を指標にしていないことを問題点として指摘できるであろう。

献血者のALPおよびCRP値の年齢別分布に関する調査であるが、従来、ALP値の年齢別の推移は、成長期には高値を示し、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されている。

今回の、我々の検討では16歳～20歳までの間での比較では、16歳、17歳男性では18歳以上と比して特に高

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られたものの、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、成長期の骨成長による影響は少ないと考えられる。

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。

なお、ALP 値の施設別比較で、男性では施設間差は認められなかったが、女性では東京都が 16 歳、17 歳で他の施設と比較して低値を示したことが生活習慣等の影響によるかを明確にするには更なる調査が必要であろう。

一方、h-CRP 値の分布は、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 882ng/ml、女性で 678ng/ml、中央値は各々 381ng/ml、293ng/ml であり、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るが、欧米からの報告等に比べると低い結果であった。

年齢階級別の分布では、男女とも従来の報告にある年齢の増加とともに平均値および中央値とも上昇する傾向が認められた

h-CRP の検査値がほぼ標準偏差値の 2 倍の 5000ng/ml 以上を示した例は 33 例で、全検討例数の 1.8% に相当したが、これらは、年齢がほぼ同等の対照群 (1000ng/ml 未満) と比較して、動脈硬化の危険因子と考えられる収縮期血圧および WBC 数が有意に高いと言う過去の報告と同様の結果が得られた。

h-CRP の検査値 5000ng/ml 以上を示した群は本検査時の収縮期血圧は以前と比較して有意を認め、本検査後 1 年以内の再度献血時 (18 例) もそのまま推移していたが、それぞれの献血時の問診票に体調は良好で問診に該当する項目は一切ないと回答していた。なお、40 歳以上の献血者が成分献血を実施する時は 1 年に 1 回は心電図検査を実施しているが、成分献血者を実施していた 6 例はその時期にあたっていなかった (他の 25 例は全血献血のため心電図検査は実施していない)。

### 3. 平成 17 年度

補償に関しては、フランス、ドイツ、イギリスのそれぞれの国では、献血で生じた健康被害に関しては被害者に対し、見舞金ないしは償還払いなど、法令に拠る場合または法令に拠らない場合の別はあるにしろ、何らかの形式で補償を支払っていた。ただし、今回の調査のいずれの国でも補償に関し直接政府が関与するという法律の規定はなかった。政府の責任としては事故の報告を受けることと健康被害の補償に関するガイドラインを示すのみである。実際の支払いや財源に対し国は直接の責任を持たない。補償の制度趣旨の背景は無過失責任を原則としており、それは善意の行為に対する個人の保護と献血制度自体の安定性確保の両面から派生した理念を根幹としている。また欧州各国では欧州指令により構成国に対し、採血時のヘモビシランスの実施と献血制度の安定的保持の具体的な政策の遂行を義務としていた。また、支払いに関してはイギリスを除き、保険によるものとされているが、保険契約における保険者も民間の機関または労災とまちまちであった。各国の特徴としてはドイツやイギリスの補償制度では、賠償の金額が労災または労災に準じたものをガイドラインとしている点が挙げられる。

ドイツについては近代国家が成立した際の社会保障体系の延長上に労災保険を利用した同国の無過失救済制度があり、イギリスについてはコモンローの国らしく事例の集積結果が現在の補償体系・補償内容に通じていると思われる。フランスの位置づけは過失責任主義から判例変更により医療事故の無過失救済を試み、最後に法令自体を無過失救済に改正するという手法を取っていた。

17 歳男性供血者 322 名に 400ml 全血採血を実施したが、17 歳採血に特異的なことは考えられず、また副反応の頻度も高いとはいえないであろう。また、供血者の赤血球系の回復状況については、3 か月後には前値にまで回復することから、全く問題はないと考えられる。一方、採血経験のない 17 歳の採血前血清フェ

リチン値は、18歳、19歳群に比しやや低く、いまだ成長の過程にあることを伺わせるが、血清フェリチン値の回復は採血前で低値を示した例の方が高値例よりも速やかなことや、3か月後にHb値が献血基準の12.5mg/dlまで回復していない例は1例(0.3%)のみであったことなどからして、17歳での採血に特有な問題はないと思われる。

医療機関における自己血採血に伴うVVRの発生率も日本赤十字社の報告に比して決して高くないことが確認されたが、体重が低い症例では有害事象の発生率が高い傾向があったので献血の際にも低体重には注意を払う必要がある。低体重による循環血液量の少なさも影響しているものと考えられる。さらに、自己血採血中の副反応は女性に多く見られ、循環血液量が少ない患者に多く認められることが再確認できた。また、診療科別の副反応発生率の検討から産婦人科、循環器外科、整形外科、脳外科領域の疾患で自己血採血時の副反応が起りやすいことがわかったが、その原因として産婦人科は主に循環血液量が少ないことや整形外科は高齢と循環血液量が少ないという2点が考えられた。循環器外科、脳外科領域で採血時の副反応が起りやすいのは、疾患の影響が強く作用していることが考えられた。高齢の場合、循環血液量が少ないことや循環器領域、脳血管領域の疾患を持っている可能性が高いと考え、採血にあたる必要がある。それから高齢でなく循環血液量が多いにもかかわらず、献血の採血時に副反応が強く起こった場合、VVRだけを原因と考えず、脳血管領域、循環器領域の健康診断を進めることが疾患の早期発見につながる可能性もあることを考えるべきである。

#### E. まとめ

この研究を通じて少子高齢化時代における輸血用血液製剤の安定供給量を確保することを目的に、医療機関での自己血輸血に伴う副反応の問題と17歳男性を対象とした400mL血採血を試みた。自己血輸血に伴う副反応の発生頻度自体は献血によるものと大差がなかったが、VVRを引き起こす要因として低体重や女性であること、診療科による多少の差異があることが確認された。また17歳男性に実施した研究では数例に軽度の副作用を認めたが、17歳に特有な問題とする程のものではなかった。また赤血球系の検査値は採血後3月で採血前値に回復したが、フェリチン値は77%とやや回復は遅延したが、その回復傾向は現行採血基準で既に採血を行っている18歳、19歳の献血者と同様であることから、17歳男性の400mL全血採血を実施しうることは安全性の問題がないものと考えられた。

一方、献血者が被る可能性がある副反応であるが、それには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が、健康被害の発生を最小限に留め、不幸にして発生したときはその被害救済の方途を講じることが重要である。

さらに、安全な採血基準の設定のために17歳男子の採血量の見直しに先立って、若年者の成長過程と関わるALPと高齢者の循環器系疾患のリスクに関係があるとされているCRPについて調べ、採血基準としての適格性を検討した。

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高値例と欠乏状態との関係をよく検討する必要があると考えられた。

献血者の安全性を高めるには心血管疾患の頻度が高くなる傾向が認められると考えられている40歳以上の献血者に心電図検査を行うことに加えて、h-CRP検査を実施することは意味があるとの指摘もあり、先行研究では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倍であると言われている。

わが国での40歳以上の男性3,274名の調査では、h-CRP値が1000ng/ml未満では心血管疾患の発生は皆無で

あったが、1000ng/ml では年間 1000 人当たり 5.35 人と報告されていることなどから、h-CRP 検査の臨床的意義は大きいと考えられる。高齢者の全献血者のスクリーニング法として本検査を導入することの意義を明確にするには、心血管疾患の罹患率を考慮した上で検討例数を設定し、最低でも 2~3 年にわたる追跡調査を行うことが必要である。

研究のもう一つの柱である献血者の健康被害の救済制度であるが、フランス法に基づく無過失救済制度は、今後わが国で健康被害を生じた献血者の救済制度を創設する際に、大いに参考になるものと文献考察の段階でも考えられた。実際に平成 17 年度研究で、諸外国の制度面および献血健康被害の実態につき、フランス、ドイツ、イギリス 3 カ国について調査を行ったが、補償に関しては、3 か国いずれも献血で生じた健康被害に関しては被害者に対し、見舞金ないしは償還払いを行うなどの制度を整備していた。

献血による健康被害救済制度としては、原則採血業者が責任を持つとしても、その補償制度の裏づけには救済の指針や財政的担保を国が指導する必要がある。第一義的には血液製剤等の安定的供給のためである。わが国でもこれらの事実を踏まえて、政府が指導的に補償のガイドラインを作成する等の作業が急務であろう。

今回、400mL 採血を 17 歳男性に拡大しても問題がない結論が得られたが、更なる献血者の健康保護のために無過失救済制度の創設と併せて今後、採血に伴う VVR の発生予防手法を確立することにより、より安全な献血体制を確立していく必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) 瞿 麗偉、河原 和夫. 中国、上海と日本の輸血後感染者の健康被害救済制度について (Compensation systems for patients infected following blood transfusion in Shanghai, China and Japan.). 日本輸血学会雑誌: Vol152 (3): 2006. 掲載予定
- (2) 藤谷 克己、河原 和夫. フランス、ドイツ、イギリスにおける献血者の健康被害に対する補償制度について. 日本輸血学会雑誌投稿中.

### 2. 学会発表

- (1) 藤谷 克己、河原 和夫、関 英一、中村真紀、山内和志、有馬秀晃. フランス、ドイツ、イギリスにおける献血者の健康被害に対する補償制度について. 第 54 回日本輸血学会総会. 大阪市. 平成 18 年 6 月. 発表予定.
- (2) 河原 和夫、関 英一、藤谷 克己、中村真紀、山内和志、有馬秀晃. フランス、ドイツ、イギリスでの献血者に生じた健康被害実態について. 第 54 回日本輸血学会総会. 大阪市. 平成 18 年 6 月. 発表予定.

## 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. 総合分担研究報告



## 1. 献血者のアルカリフォスファターゼ値の年齢別分布に関する調査

分担研究者	清水 勝 (杏林大学臨床検査医学)
	中村 榮一 (東京都赤十字血液センター)
	佐竹 正博 (東京都赤十字血液センター)
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)
	船山 完一 (宮城県赤十字血液センター)
	神谷 忠 (愛知県赤十字血液センター)
	土岐 博信 (岡山県赤十字血液センター)

### 研究要旨

少子高齢化社会の到来において献血可能人口の減少と高齢化による疾患構造の変化などにより血液需要量の増加が予測されるため、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 献血のみ行っている若年者（16 歳、17 歳）にも全血 400ml あるいは成分献血を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ことから、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）について検討を行った。

対象は北海道、宮城県、東京都、愛知県、岡山県赤十字血液センターで平成 16 年 10 月～17 年 5 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 500 例ずつを目標とした。

ALP（成人標準値[IU/l]：115-359）の年齢別の平均値は、男性で 16 歳  $424.6 \pm 144.7$  であり、加齢と共に低下し、19 歳、20 歳では各々  $257.6 \pm 64.4$ 、 $248.7 \pm 69.0$  (IU/l) とほぼ一定になったが、標準値内の割合は 16 歳で 38.6%、20 歳では 92.8% であった。女性では 16 歳で  $248.6 \pm 71.6$  で、加齢により漸減し、20 歳では  $197.1 \pm 57.0$  と男性と比し緩やかであったが、標準値内の割合は 16 歳で 93.2%、20 歳では 96.0% 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、この年代層であっても標準値内の割合は男性で 51.1%、女性で 95.5% 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、宮城県、東京都、愛知県、岡山県赤十字血液センターで平成 16 年 10 月～17 年 5 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 500 例、計 5000 例を目標として 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<sup>1)</sup>。ALP の成人標準値は男女とも 115-359 (IU/l) であった。

## C. 研究結果

### 1. 施設別・年齢別検討例数

施設別・年齢別の検討例数は表 1 に示すように、男性 1913 例、女性 1952 例であった。

表 1.施設別 APL 値検討例数

男性	北海道	宮城県	東京都	愛知県	岡山県	計
16 歳	100	104	48	27	1	280
17 歳	100	106	65	40	6	317
18 歳	100	102	99	100	41	442
19 歳	100	102	99	100	41	442
20 歳	100	99	101	100	32	432
計	500	513	412	367	121	1913

女性	北海道	宮城県	東京都	愛知県	岡山県	計
16 歳	100	104	53	50	2	309
17 歳	100	100	86	49	6	341
18 歳	100	100	102	100	27	429
19 歳	100	111	99	100	38	448
20 歳	100	107	100	100	18	425
計	500	522	440	399	91	1952

### 2. 性別・年齢別の ALP 値の分布

表 2、表 3 に年齢別性別の ALP の平均値、中央値を示す。男性の ALP の平均値は 16 歳 424.6 (IU/l)、17 歳 344.6 (IU/l) 18 歳 275.9 (IU/l)、19 歳 257.6 (IU/l)、20 歳 248.7 (IU/l) と、16 歳が最も高く年齢を増すごとに有意に低下する傾向にあり、全ての年齢階級間に有意差が認められた。

(19 歳と 20 歳間のみ :  $P < 0.05$ 、他は年齢階級間 :  $P < 0.001$ )

なお、各年齢別に標準値以上を示す割合は男性で16歳61.4%、17歳37.9%、18歳11.5%、19歳6.8%、20歳6.5%であった。

表2.男性献血者:ALP値の年齢別分布

	(IU/L)				
男性	16歳	17歳	18歳	19歳	20歳
例数	280	317	443	441	432
平均値	424.6	344.6	275.9	257.6	248.7
標準偏差	144.7	102.7	92.2	64.4	69.0
中央値	397.0	325.0	264.0	250.0	238.0
最小値	143	144	124	89	85
最大値	970	717	1431	513	595

(統計学的有意差:t-test)

男性	16歳	17歳	18歳	19歳	20歳
16歳	—	1.91.E-14	4.61.E-54	1.23.E-77	1.04.E-80
17歳	—	—	7.74.E-21	3.09.E-41	5.18.E-46
18歳	—	—	—	6.25.E-04	1.04.E-80
19歳	—	—	—	—	0.048
20歳	—	—	—	—	—

表3.女性献血者:ALP値の年齢別分布

	(IU/L)				
女性	16歳	17歳	18歳	19歳	20歳
例数	309	341	429	447	426
平均値	248.6	227.4	205.7	203.5	197.1
標準偏差	71.6	57.9	56.6	54.2	57.0
中央値	241.0	222.0	201.0	195.0	187.5
最小値	93	98	81	87	50
最大値	581	516	635	488	623

(統計学的有意差:t-test)

女性	16歳	17歳	18歳	19歳	20歳
16歳	—	3.54.E-05	8.78.E-19	1.16.E-21	1.49.E-25
17歳	—	—	1.96.E-07	3.44.E-09	8.19.E-13
18歳	—	—	—	0.556	0.027
19歳	—	—	—	—	0.090
20歳	—	—	—	—	—

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/L)から800(IU/L)までの広い幅に分布し、その中央値は397.0(IU/L)であり、17歳ではその分布は200(IU/L)から600(IU/L)の幅までに縮小し、中央値は325.0(IU/L)であった。18歳以上での分布幅は200(IU/L)から400(IU/L)の幅までに更に縮小し、中央値は18歳264.0(IU/L)、19歳250.0(IU/L)、20歳238.0(IU/L)であった。

女性のALPの平均値は16歳248.6(IU/L)、17歳227.4(IU/L)、18歳205.7(IU/L)、19歳203.5(IU/L)、20歳197.1(IU/L)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、その低下は男性と比較して全般に低い結果であった。なお、16歳、17歳はそれ以上の年齢階級と(P<0.001)、18歳は20歳とに(P<0.05)統計学的有意差を認めた。なお、各年齢別に標準値以上を示す割合は女性で16歳6.5%、17歳1.5%、18歳1.2%、19歳1.1%、20歳0.9%であった。

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/l)から400(IU/l)の幅の間に分布しており、その中央値は16歳241.0(IU/l)、17歳222.0(IU/l)であった。18歳、19歳、20歳では、分布幅は概ね100(IU/l)から300(IU/l)の幅に縮小し、その中央値は18歳201.0(IU/l)、19歳195.5(IU/l)、20歳187.5(IU/l)であった。

図1.男性献血者:ALP値の年齢別分布

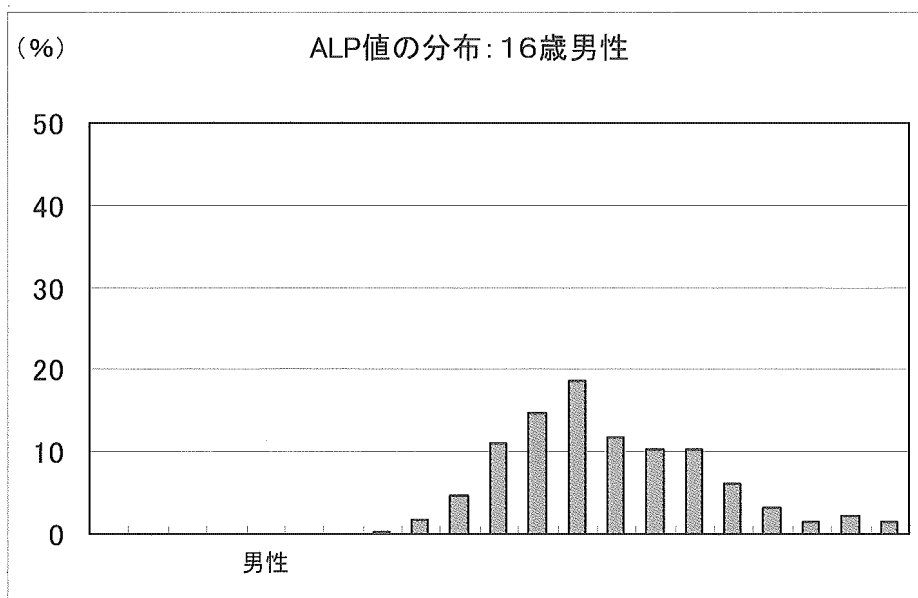


図1-1

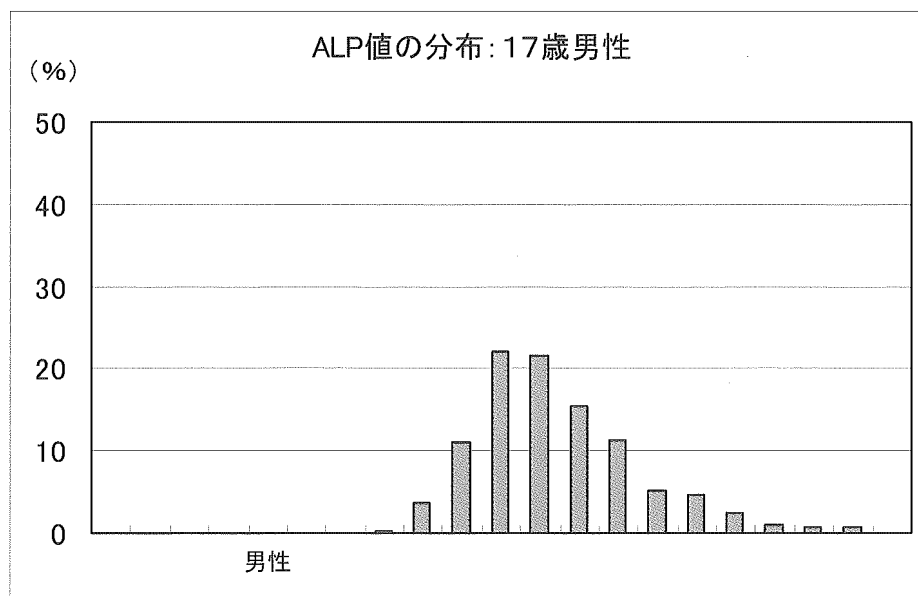


図1-2