

200838016B

平成 18-20 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：H18-医薬一般-029

献血者の安全確保対策に配慮した採血基準の拡大に関する研究

平成 20 年度 総合総括・分担研究報告書

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 21 (2009) 年 3 月

平成 18-20 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：H18-医薬一般-029

献血者の安全確保対策に配慮した採血基準の拡大に関する研究

平成 20 年度 総合総括・分担研究報告書

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 21 (2009) 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）

分担研究者

清水 勝（元杏林大学臨床検査医学 客員教授）
中島 一格（東京都赤十字血液センター 所長）
佐竹 正博（東京都西赤十字血液センター 所長）
金光 公浩（日本赤十字社血液事業本部 副本部長）
田山 達也（日本赤十字社血液事業本部 副本部長）
松崎 道男（元虎の門病院輸血部 部長）
比留間 潔（元東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科 部長）

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）
伊藤 孝（宮城県赤十字血液センター 所長）
高橋 美代子（宮城県赤十字血液センター研究課）
溝口 秀昭（埼玉県赤十字血液センター 所長）
石島 あや子（埼玉県赤十字血液センター 検査部長）
神谷 忠（愛知県赤十字血液センター 所長）
井上 千加子（愛知県赤十字血液センター 技術副部長）
柴田 弘俊（大阪府赤十字血液センター 所長）
神前 昌敏（大阪府北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）
村上 文一（岡山県赤十字血液センター 管理係長）
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（元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 所長）
首藤 加奈子（日本赤十字社 血液事業本部製造管理課）
奥山 美樹（東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科 医員）

中川	美子	(東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科 看護師)
清水	基弘	(東京医科歯科大学大学院 政策科学分野 大学院生)
藤谷	克己	(東京医科歯科大学大学院 政策科学分野 大学院生)
池田	大輔	(東京医科歯科大学大学院 政策科学分野 大学院生)
青島	耕平	(東京医科歯科大学大学院 政策科学分野 大学院生)

目 次

ページ

I. 総合総括研究報告

献血者の安全確保対策に配慮した採血基準の拡大に関する研究	6
------------------------------------	---

II. 総合分担研究報告

1. 血液比重による適否判定と Hb 簡易測定値の検討	29
2. 若年献血者の全血採血における VVR 反応の発生頻度に関する検討 ...	35
3. 献血者の年齢基準見直しに関する基礎的検討	42
4. 自己血採血時における有害事象の解析	50
5. 血液比重による適否判定と Hb 簡易測定値の検討	56
－ Hb 基準値を引き上げた場合の献血者数への影響 －	
6. NAT が受血者に及ぼす社会経済的影響について	66
7. 55 歳から 59 歳までの献血者からの血小板採血のリスクの推定	76
－ 現行の成分採血から得られたデータをもとに －	

I . 総合総括研究報告

平成18－20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)
総合総括研究報告書

献血者の安全確保対策に配慮した採血基準の拡大に関する研究

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)

研究要旨

2002年に成立した「安全な血液の安定供給に関する法律」においても、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同法の理念にもなっている。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。いわば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訳だが、こうした献血者の善意で現代医療は支えられているが、献血者の安全性をさらに向上するとともに医療現場に安定して血液製剤を供給するためには、最近の状況を踏まえて、科学的観点から改めて採血基準を再検討する必要がある。

採血基準に関しては現在、献血者の健康面への配慮と受血者にヘモグロビン量の多い血液供給をめざす観点から、内部基準の設定や検討が一部の血液センターにて実施されている。ヘモグロビン簡易測定法への全国的な切り替えに際し、適切な採血基準または内部基準を統一することが検討課題となっている。そこで、血液比重による採血適否判定とヘモグロビン簡易測定値の比較を行い、統一的な基準策定のための調査を実施した。

約2万人のデータを得た結果から、従来からの血液比重による採血適否判定とヘモグロビン簡易測定値では、血液比重では採血可能との判定にあるもののヘモグロビン簡易測定値では、採血ができないほど低値にある採血者も確認された。逆に、血液比重は1.052未満であるにもかかわらずヘモグロビン簡易測定値では、採血が十分可能な高値の献血者が存在することも明らかとなった。

この両者の差異を解消できる採血基準の策定が今後必要になる。

一方、献血に伴う血管迷走神経反応 (VVR) 等の副作用は、献血者に健康被害を及ぼすなどの負の側面があり極力その防止に努めるべき課題である。

本研究ではさらに、若年者に多いと言われている献血時の副作用の一つである血管迷走神経反応 (VVR) に関して、現行採血基準における若年者の「初回献血の年齢別・献血方法別VVR反応発生状況」について調査するとともに、「初回献血は200ml献血を行ない2回目に400ml献血を行なった場合と、初回・2回目とも400ml献血を行なった場合の両者における、2回目400ml献血時のVVR発生率」についての比較を行った。

また、待機的な手術に用いられる貯血式自己血では、その採血基準は一般献血の採血基準より厳格ではないことから自己血の採血時の有害事象を調査した。その結果、年齢、体重に関する献血基準の範囲外の症例でVVRを有意に発症しやすいということはなかったが、VVR発症例で1回の採血量の循環血液量に対する割合は有意に高かった。採血基準の改定を検討する場合、採血量の循環血液量に対する割合を考慮すれば、現行の年齢、体重に関する規定を緩和できる可能性が示唆された。

少子高齢社会が急速に進展している今日、科学的根拠に基づく採血基準を設定するとともに、献血者の健康保護に十分配慮した血液事業の推進が求められている。

また、本研究班では献血年齢基準の見直しの観点から、1) 17歳への400ml全血採血の導入、2) 全血献血の上限年齢(現行69歳)の見直し、3) 血小板成分献血の上限年齢(現行54歳)の見直しの可能性について導入効果(献血者の増加率)と安全上の問題を平成18年度の全国献血者のデータの基づき検討した。加えて「血小板の上限年齢の見直しに関するアンケート調査」を50～54歳の血小板献血者を対象として実施した。

平成18年度に献血の受付をした男性3,532,404名、女性2,560,404名の計6,092,808名を対象として日本赤十字社の全国統一コンピューターシステムに入力されているデータを基に性別、献血方法別、年齢階層別に献血者数、献血不適格者数、副作用発生状況を集計し、その結果を解析の基礎データとした。血小板献血の上限年齢の見直しに関するアンケート調査は全国の7地域の血液センターで実施し、1,130名(男性739名、女性391名)からの回答が得られた。

その結果、1) 17歳に400ml全血献血を導入することでは、年間に200ml献血換算46,684名分(男性28,961名、女性17,723名)に相当する増加が見込まれ、これは平成18年度の全血総献血者数(200ml換算)の0.73%(男性0.45%、女性0.28%)に相当した。献血時の副作用の発生率は17歳では男女とも18・19歳を比較しても同等以下であった。2) 全血献血の上限年齢を69歳から74歳に延長した場合に増加する献血者数は年間に200ml換算で6,573名であり、全血総献血者数の0.11%程度の増加しか見込まないことがわかった。現行採血基準では最も高齢の60代献血者の副作用発生率を、他の年代と比較したが、同等以下の発生率であった。しかし、Hb値が基準値未満のため(Hb不足)献血不適格となった人数は男性60歳代が他の年代と比較して高いことがわかった。3) 血小板成分献血の上限年齢を現行の54歳から59歳に延長した場合には、年間45,534名の献血者の増加が見込まれた。50代の血小板献血者の副作用発生率は他の年代と比較しても発生率は同等以下の値であったが、Hb不足による献血不適格者数は男性で50代から高くなる傾向が認められた。「血小板献血の上限年齢の見直しに関するアンケート調査」の結果では、90%以上の献血者が54歳以降も継続して血小板献血に協力したいと回答し、血小板献血の上限年齢の見直しを行なうことには85%以上から賛成との回答が得られた。

このように年齢基準の見直しで比較的多数の献血者増が見込まれ、アンケート調査でも肯定的な回答が得られている血小板成分献血の上限年齢の見直しを第一優先のテーマとして検討を進めるべきとの結論が得られた。

また、Hb基準値を引き上げた場合の献血者数への影響について血液比重による適否判

定と Hb 簡易測定値をもとに検討した。

ヘモグロビン (Hb) 簡易測定装置導入に伴い、献血者の健康面への配慮と、受血者に Hb 量の多い血液供給をめざす観点から、内部基準の設定や検討が一部の血液センターにて実施されている。Hb 簡易測定法への全国的な切り替えに際し、適切な採血基準または内部基準の統一について、特に「現行基準値は健常男性の Hb 値と比較して低いため基準値引き上げの是非と値」、「200mL 採血基準を 400mL と同一基準に引き上げることの是非」、「Hb 上限値の設定」が検討課題となっている。

血液比重測定法で採血適否判定を行い、同時に Hb 簡易測定も実施して、採血基準 Hb 値を引き上げた場合の採血数への影響を検討する。適切な採血基準として、参考資料 (内田立身: 貧血と採血基準を考える～血液学的立場から～。赤十字シンポジウム 2007) をもとに、200・400mL 同一基準で男性 Hb \geq 13.0、女性 \geq 12.5g/dL を仮定し算出した。

平成 19 年 2 月中旬～3 月下旬、血液センター (福岡ブロック、岡山ブロック、埼玉、愛知) で全血献血 (200mL, 400mL) 希望者を対象とし、血液比重法にて採血適否判定を行い、同時に Hb 値簡易測定をヘモキュー Hb201 プラスとその専用資材を用いて測定した。有効集計件数、男性 11,405 人、女性 7,321 人、計 18,726 人について解析を行った。なお Hb 簡易検査値は、当該検体の検査課機器測定値と大きく異なり、問診票と照合した結果 OCR 誤判読と判明したので、その点については訂正して解析した。また比重関連解析は、Hb 簡易検査判定をすでに導入していて比重同時測定を実施した岡山ブロックの一部のデータ (山口 BC 分) を除外し、総計 17,429 件を解析した。

その結果、比重測定 1.052 以上 1.053 未満を示し、400mL から 200mL に変更した献血者の簡易 Hb 平均値と標準偏差値は、男性 12.6 \pm 0.8 g/dL、女性 12.4 \pm 0.6g/dL で、現行の 200mL 採血基準の Hb12 g/dL 以上とほぼ合致する範囲であった。簡易測定 Hb 値と検査課測定 Hb 値であるが、愛知 C では、検査課での血球計算測定は XE-2100 を使用し、4℃保存で採血翌日 (約 24～32 時間後) に測定している。簡易測定法と同時に測定したものではないため、検査課測定値は参考データにとどまるが、同一検体の簡易測定 Hb 値と検査課機器 Hb 値の平均、相関係数を算定した。簡易 Hb 値は検査課機器と比較して、平均値で男性 0.4、女性 0.3 g/dL それぞれ低い値を示していた。相関係数は、男性は 0.923 と「非常に強い相関」を示したが、女性では 0.877 と「やや強い相関」の結果であった。献血申込者の簡易 Hb 値の平均と標準偏差値は、男性 14.9 \pm 1.1g/dL、女性 12.7 \pm 1.1 g/dL であった。男性で 13.0 g/dL 未満は 3.6%、女性で Hb12.5g/dL 未満は 37.9% であった。血液比重判定による男性献血者の簡易 Hb 値分布は、男性の 200mL 献血者数は 582 人 (5.3%) で、10 代の占める比率が高い。400mL 献血は採血基準により、男女ともに比重測定法で 1.053 (Hb 測定法で 12.5g/dL) 以上と定められている。400mL 男性献血者では、Hb 簡易測定値で 13.0g/dL 未満は 241 人、逆に比重測定法で 1.053 未満と判定し Hb13.0g/dL 以上は 139 人存在した。Hb 簡易検査法に切り替え、判定基準値を 13.0g/dL 以上に設定すると、1.04% の減少が予測された。血液比重判定による女性献血者の簡易 Hb 値分布は、女性 200、400mL 献血者の Hb 値分布と年代別比率は、400mL 女性献血者では、比重測定にて 1.053 以上で、Hb 簡易測定値 12.5 g/dL 未満は 10.2% (310 人) 含まれていた。逆に比重測定では 1.053 未満で、Hb12.5g/dL 以上を示した 400mL 献血希望者は 269 人であった。Hb 簡易測定法に切り替え、判定基準値 (Hb12.5g/dL 以上)

現行継続とした場合、41人(1.44%)の減少が予測された。男性 ≥ 13.0 、女性 ≥ 12.5 g/dL設定時の年代別採血不適率は、男性400mL献血希望者ではHb ≥ 13.0 g/dLとした場合、年代とともに不適率が上昇し、50代(6%)、60代(11.2%)で高く、全体では3.5%が不適となった。200・400mL同一判定基準を設定すると、200mL希望男性の6.7%が不適となった。女性に対し、200・400mL同一判定基準(Hb ≥ 12.5 g/dL)を設定すると、10代~40代の不適率が高く、女性全体として400mL希望者で35%、200mL希望者で42.6%が不適となった。献血申込者の簡易Hb値最高値は男性20.0g/dL、女性18.7g/dLであった。Hb上限値の設定について、臨床的に精査が必要とされる数値を参考として男性19g/dL以上、女性17g/dL以上を設定した場合、不適率は男女ともに0.08%であった。総蛋白量については、今回の検討対象者では、血中蛋白量が血液比重による適否判定に影響したと考えられる例は認めなかった。

検討結果から、血液比重測定法と簡易Hb測定法はともに、手技を正しく行えば採血基準に従った適否判定に有用な手法と言える。H17年に実施された簡易Hb測定機器評価試験で、検査課自動血球計数装置の測定値と比較して平均値がやや低いことが確認されている。今回の検討は、同一検体を24~32時間後に検査課機器**で測定したHb値であるが、簡易Hb値は平均値で男性0.4、女性0.3g/dLそれぞれ低い値を示していた。簡易Hb測定機器の誤差は ± 0.3 g/dLとされており、採血基準を下回る献血者からの採血が防止できる設定である。

Hb測定法への切り替えに伴い、現行基準値は健常男性のHb値と比較して低いことから、基準値を12.5から13.0g/dLに引き上げた場合の採血予測を行ったところ、比重測定値1.053以上の判定時に比べ1.04%の減少が予測された。女性ではHbを現行基準と同じ12.5g/dLと設定し、比重測定による判定と比較すると1.44%の減少が予測された。女性において、簡易Hb測定機器導入で献血者予測が減少する理由として、測定機器が本来のHb値よりやや低めに表示するよう設定されていることも影響していると思われる。

200mL採血数は減少傾向(H18年:200mL26%、400mL74%)にある。受血者にとり供血者数は少ないほうが望ましく、200mL採血は小児の輸血用に限定して採血している施設もある。200mLの採血基準を400mLと同一基準に引き上げた場合、200mL採血比率の低い九州地区ではほとんど影響がないと思われる。しかし、400mL確保に苦慮している地域では、冬季の献血者減少時期など採血計画の変更が必要となる可能性がある。Hb基準値の引き上げについては、今後予期しない感染症の流行や、供血者選択に新たな制限が加わる事態発生時などの血液確保も考慮して、検討されるべきであろう。

血液比重測定法は、基準値を満たすかどうか限定した判定であるが、簡易Hb測定法では基準をはずれた献血申し込み者に対し、個々の状態に応じた健康指導が可能となる。Hb簡易測定機器導入後は、この利点を生かした健康指導体制も望まれる。

また、本研究では献血に関する医学生の意識調査を行い、医学生の献血の現状、将来の予測、献血行動の関連因子を明らかにし、医学生に献血のプロモーションを行うことが献血者確保に有効か否かを予測した。2008年1月8日から2月1日にかけて、東京医科歯科大学医学部医学科生を対象とした調査票調査を行い、299名(全学生の59%)から回答を得た。105名(35%)が献血経験者であり、45名(15%)がこの1年間に献血をしていた。今後1年以内に絶対献血すると回答したのは31名(11%)であった。今後献血

する意志と関連する因子は献血経験の有無によって異なり、経験者では献血の継続性が、未経験者では義務感や後悔の念などが献血意志と関連するという結果となった。本学医学生は献血経験者率は低い、献血率は高い。献血率の高さは、大学祭での献血バスによって初回献血者を常に確保していること、献血経験者が継続的に献血を行っていることによって維持されていると考えられる。献血未経験者の献血意志は TRA や TPB で説明可能であるが、経験者では「献血を継続しており、前回の献血で悪い印象がなく、特に阻害要因がないこと」が献血意志を高く保つ条件だと考えられる。医学生の献血に協力する気持ちは高く、プロモーション効果は十分にある。その際、未経験者では TRA や TPB に沿った戦略、経験者では毎回の献血で嫌なイメージを持たせないことに重点を置いた戦略を採る必要がある。また、献血バスの初回献血者確保に対する有効性も考慮すべきである。

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るが、その対応策の一つとして採血基準の見直しが考えられる。

採血基準を合理的かつ科学的に改定することにより、献血者の増加が期待される。献血者の増加は、血液製剤の安定供給や輸血医療の安定的な発展につながるものである。しかし一方で、現在の日本赤十字社が実施している採血血液に対する検査技術は、経済効率が悪いものである。

今後、採血基準の見直しによる献血者の増大が、最新技術にいかなる経済的影響を与えるかについて、現行の NAT (Nucleic Acid Amplification Testing ; 核酸増幅検査) を例に経済モデルを構築し、費用-便益分析を行った。

その結果、NAT は輸血医療の安全性の向上に寄与した反面、費用-便益分析上は、極めて県財政が悪いという結論を得た。

今後、献血者が増大した場合も想定して、安全性のコスト面からの再評価が必要にあるであろう。

採血基準の見直しの一環として、現在 54 歳に設定されている血小板採血の上限年齢を見直すことができるか、その可能性を検討した。

その結果、男性の血小板の採血年齢の上限を引き上げることは本研究により可能であるとの結論を得た。同時に、基準の見直しにより血小板の採血量が増え、わが国の血液事業ならびに輸血医療の安定的発展に大きく寄与することになるものと考えられる。

BC ; Blood Center

C ; Center

TRA ; Theory of Reasoned Action

TPB ; Theory of Planned Behavior

A. 目的

平成 18 年度

献血人口の減少は少子高齢社会の進展により急速に進行している。自国の血液製剤需要

は国内自給により賄うことが WHO (世界保健機関) をはじめとする国際的な認識である。しかし、わが国ではこのように献血人口が減少している現実を踏まえると、採血基準を見直すことにより必要量を確保することも血液の需給バランスを考える際のひとつの手段である。

血液事業はこうした医療現場が混乱しないように必要な血液製剤を絶えず供給するという使命を有するとともに、こうした量的確保に加えて献血者や受血者の安全性を確保し、製剤の品質向上に関しても大きな使命がある。

近年、従来より用いられていた血液比重による貧血の判定に替えてヘモグロビン簡易測定法による貧血の判定へと切り替える血液センターが増えている。

そこで、従来の血液比重による判定方法とヘモグロビン簡易測定法による判定方法を比較することにより、適切な採血基準を設定し、献血者の健康面への配慮と受血者にヘモグロビン量の多い血液供給をめざすに当って、科学的な根拠を示すことが本研究の目的のひとつである。

次に、今後益々進行する少子高齢化社会における輸血用血液の安定確保を図るために若年者の献血推進、特に 400ml 全血採血の推進のために必要な献血時の副作用の発生状況を詳細に調査し、その予防対策を講じるための基礎資料とすることが本研究のもうひとつの目的である。実際の献血者データを分析するとともにその採血基準が、一般献血の採血基準より厳格ではない待機的な手術に用いられる貯血式自己血の採血時の有害事象を調査することにより、現行の献血採血基準の範囲外における採血者の安全性を検討した。

平成 19 年度

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るが、その対応策の一つとして献血年齢基準の見直しが考えられる。

そこで、本研究班では献血基準見直しの可能性が可能と考えられた 3 案、1) 17 歳への 400ml 全血採血の導入、2) 全血献血の上限年令(現行 69 歳)の見直し、3) 血小板成分献血の上限年令(現行 54 歳)の見直しについて、導入効果(献血者の増加率)と安全上の問題の有無を平成 18 年度の全国献血者のデータの解析結果に基づき推定してみた。あわせて項目 3) については、現行採血基準で血小板成分献血を行なっている 50~54 歳献血者を対象として、「血小板献血の上限年令の見直しに関するアンケート調査」を実施し、採血基準の見直しのための基礎資料を提供することが主たる目的である。

また、Hb 基準値を引き上げた場合の献血者数への影響を知るために、血液比重による適否判定と Hb 簡易測定値の比較検討を行い、Hb 簡易測定法への全国的な切り替えに際し適切な採血基準または内部基準の統一のためのデータを収集し、「現行基準値は健常男性の Hb 値と比較して低いため基準値引き上げの是非と値」、「200mL 採血基準を 400mL と同一基準に引き上げることの是非」、「Hb 上限値の設定」などの妥当性を検討することがもう一つの研究目的である。

さらに医学生集団に対して集中的にプロモーションを行うことで献血者増加につながるかどうかを考察することを目的として研究を実施した。

平成 20 年度

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るが、その対応策の一つとして採血基準の見直しがある。

採血基準を合理的かつ科学的に改定することにより、献血者の増加が期待される。献血者の増加は、血液製剤の安定供給や輸血医療の安定的な発展につながるものである。しかし一方で、現在の日本赤十字社が実施している採血血液に対する検査技術は、経済効率が悪いと考えられる。

本研究では、採血基準の見直しによる献血者の増大が、最新技術にいかなる経済的影響を与えるかについて、現行の NAT (Nucleic Acid Amplification Testing ; 核酸増幅検査) を例に経済モデルを構築し、費用－便益分析を行い、今後の採血基準の見直しの際に資する基礎資料の提供が本研究の意図である。

また、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る。

その対応策の一つとして献血年齢基準の見直しが考えられることから、本研究では、現在 54 歳が採血の上限年齢となっている血小板採血の上限年齢の見直しが可能であるか検討した。

B. 方法

平成 18 年度

B-1. 血液比重による採血適否判定とヘモグロビン簡易測定値の比較

全血採血の適否判定を現行どおり血液比重法にて行うと同時に Hb 値簡易測定を実施し、採血基準のあり方についての検討資料とするために、全血献血 (200mL、400mL) 希望者を対象にして、埼玉、愛知、福岡、岡山の 4 血液センターにて平成 19 年 2 月上旬～3 月末日の期間に実施した。

そして、「①400mL 献血者の男女別 Hb 分布」、「②比重測定にて 1.052 以上 1.053 未満として 400→200mL 採血に変更した献血者の Hb 分布」、「③200mL 献血者の男女別 Hb 分布」、そして「④1.052 未満で不採血の場合の Hb 分布」について分析した。

B-2. 若年献血者の全血採血における VVR 反応の発生頻度について

- 1) 若年者の初回献血時 VVR 反応発生状況の調査では、全国 7 地域 (北海道、宮城県、東京都、愛知県、大阪府、岡山県、福岡県) で平成 17 年 1 月～12 月に献血をした 16 歳～20 歳の献血者を対象とし、性別、年齢別、献血方法 (200ml、400ml)、重症度別に VVR の発生率を調査した。2) 初回 200ml 献血を行なうことの VVR 軽減効果については、当該期間に上記 7 地域で 2 回目の献血を行なった 18 歳～20 歳の献血者の VVR 発生状況を初回献血時の方法別に解析した。
- 2) 平成 18 年に東京都立駒込病院で自己血を採血した患者 215 例を対象にレトロスペクティブに解析した。患者背景、年齢、性別、体重、一回採血量、循環血液量などを調査し、

採血に伴う合併症の有無とその要因について解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、個人を特定することなく献血に伴う副作用情報を分析するとともに、献血者の貧血状況を測定するものであり、貧血検査については献血の際の同意事項であるため倫理上の問題は生じない。また、データの取り扱いについては「疫学研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省平成17年6月29日)」を遵守している。

平成19年度

B-1. 献血者の年齢基準見直しに関する基礎的検討

平成18年度(平成18年4月～19年3月)に全国赤十字血液センター献血の受付をし、日赤全国統一コンピューターシステムに入力された男性3,532,404名、女性2,560,404名の計6,092,808名を対象として性別・献血方法別・年齢階層別に献血者数(実人数・延べ人数)、献血不適格者数、副作用発生状況について集計し、以後の解析の基礎資料とした。(献血者数は、男性3,212,704名、女性1,777,305名の計4,983,009名)併せて、全国7地域の血液センター(北海道、宮城県、東京都、愛知県、大阪府、岡山県、福岡県)で50歳～54歳血小板成分献血者を対象とした血小板献血の上限年齢の見直しに関する意識調査を実施した。調査数は各施設200例(男性100例、女性100例)を目標とした。

B-2. 血液比重による採血適否判定とHb簡易測定値との関係について

平成19年2月中旬～3月下旬、血液センター(福岡ブロック、岡山ブロック、埼玉、愛知)で全血献血(200mL,400mL)希望者を対象とし、血液比重法にて採血適否判定を行い、同時にHb値簡易測定をヘモキュールHb201プラスとその専用資材を用いて測定した。有効集計件数、男性11,405人、女性7,321人、計18,726人について解析を行った。なお、上記の有効集計件数のうち当該検体の検査課機器測定値と大きく異なり、問診票と照合した結果OCR誤判読と判明したものを除外した17,429件を解析対象とした。

B-3. 医学生の献血に対する意識調査

東京医科歯科大学医学部医学科1～6年生を対象に、授業間の休憩時間に調査票を配布する方法により、自記式調査票調査を行った。調査期間は、平成20年1月8日～2月1日で調査票の内容は、年齢、性別、学年、献血行動(献血回数、献血場所、最近1年間の献血回数など)、献血に対する態度・イメージなど29項目である。

解析はSPSS 12.0J for Windowsを用いて行い、有意水準は0.05とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、個人を特定することなく献血に伴う副作用情報を分析するとともに、献血者の貧血状況を測定するものであり、貧血検査については献血の際の同意事項であるため倫理上の問題は生じない。また、データの取り扱いについては「疫学研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省平成17年6月29日)」を遵守している。

平成 20 年度

HBV、HCV、および HIV についてウイルスが存在するものの、ウインドウ期に該当し NAT 陰性である血液が輸血された場合、陽性献血者 1 人から 1 人分の輸血用血液製剤が作られ、これらを輸血されるとすべての受血者が陽性となったウイルスに感染するものと仮定して、感染後の社会的コストを分析した。

分析の対象とした因子は、①感染により各段階に病態が進行した際の直接医療費、②外来や入院に費やす時間に起因する休業損失、そして③期待寿命を待たずして死亡したことによる早期死亡による経済損益を社会的コストとして算定した。

まず、各ウイルスが感染した場合の自然推移モデルを構築しなければならない。HBV については、成人以降の感染で慢性化することはほとんどないことから急性肝炎のみを考えた。HIV は、病態として感染と死亡の 2 つの状態があることから死亡確率の経年変化をもとに遷移モデルを考えた。HCV は、急性肝炎から慢性化して肝硬変、肝がん、死亡にいたる多くの状態があることから、経年的な遷移モデルを Markov 連鎖モデルを用いて構築した。本研究ではこのモデルを利用して、HCV、HBV、HIV 感染における患者推移を推測し、結果として出てきた段階ごとの病態に応じた直接医療費、遺失利益を算定した。

血小板の採血基準の見直しについては、55 から 59 歳までの献血者から血小板採血 (PC 採血) を行う際に考慮すべきリスクとしては、次の 2 点が重要である。1) この年齢層から頻回に血小板を採血して献血者の骨髄の造血機能が疲弊することがないか、2) この年齢層から PC 採血をすることによる副作用、特に血管迷走神経反応 (vasovagal reaction, VVR) の頻度が上昇しないか。これらのリスクを推定する為に、現行の 54 歳までの頻回の PC 献血における末梢血のデータを東京都内でのデータで解析し、また、日本赤十字社血液事業本部に集められた全国の採血副作用記録をもとに、55~59 歳の献血者から PC 採血をすることとした場合の副作用のリスクを推定した。最後にこれらのデータに基づいて、55 から 59 歳の献血者から PC 採血を行った場合、どのくらいの採血の増加が期待できるかを推定した。

C. 結果

平成 18 年度

18,726 名の献血者に対して血液比重による採血適否判定とヘモグロビン簡易測定値の比較を行った。そのうち有効数、18,705 名 (男性 11,387 名 (60.9%)、女性 7,318 名 (39.1%)) について分析を行った。

年齢は、平均 38.4 歳 (最年少 16 歳、最年長 69 歳) で、全体の血液比重値は平均値が 1.05272、ヘモグロビン値が 14.0 であった。

希望する献血の種類については、200mL 採血が 3,107 名 (16.6%)、400mL 採血が 15,598 名 (83.4%) で、400mL 採血を希望する献血者が多かった。しかし、実際の採血種類は、200mL 採血が 2,769 名 (14.8%)、400mL 採血が 13,562 名 (72.5%)、採血できなかった者が 2,370 名 (12.7%) であった。

比重測定にて 1.052 以上 1.053 未満として 400→200mL 採血に変更した献血者の Hb 分布であるが、この状況に合致した献血者は 398 名であった。そのヘモグロビン値の平均値は、

12.47g/dl (最小値 10.2g/dl、最大値 18.7g/dl) であった。

血液比重法の特長 (血液比重測定法の感度、特異度、擬陽性率、擬陰性率など) を分析するために 200mL 採血と 400mL 採血に分け、前者は比重 1.052 が血液比重法による採血基準であることから、1.052 以上と 1.052 未満に分けた。そして、もうひとつの採血基準である Hb 値 12g/dL 以上の場合真の採血可能者、未満を真の採血不可能者とした。同様に 400mL 採血については、血液比重 1.053 と Hb 値 12.5g/dL を基準数値に用いた。

そしてこれらを下記のように分類した。

200mL 採血

	Hb値12g/dL以上	Hb値12g/dL未満	合計
血液比重1.052以上	真の採血可能者(a)	擬の採血可能者(b)	a+b
血液比重1.052未満	擬の採血不可能者(c)	真の採血不可能者(d)	c+d
合計	a+c	b+d	a+b+c+d

400mL 採血

	Hb値12.5g/dL以上	Hb値12.5g/dL未満	合計
血液比重1.053以上	真の採血可能者(a)	擬の採血可能者(b)	a+b
血液比重1.053未満	擬の採血不可能者(c)	真の採血不可能者(d)	c+d
合計	a+c	b+d	a+b+c+d

その結果、以下のようになった。

200mL 採血

	Hb値12g/dL以上	Hb値12g/dL未満	合計
血液比重1.052以上	2,595	137	2,732
血液比重1.052未満	37	0	37
合計	2,632	137	2,769

感度=2,595/2,632=0.986

特異度=0/137=0

擬陰性率=37/2,632=0.014

擬陽性率=137/137=1

陽性尤度比=真陽性率/擬陽性率=感度/(1-特異度)

=0.986/1=0.986

陰性尤度比=擬陰性率/真陰性率=(1-感度)/特異度

=0.014/0・・・計算不能

400mL 採血

	Hb値12.5g/dL以上	Hb値12.5g/dL未満	合計
血液比重1.053以上	13,126	370	13,496
血液比重1.053未満	65	1	66
合計	13,191	371	13,562

献血者を対象としたデータが示すところは、若年者の血管迷走神経反応（VVR）の発症状況やその態様については、1) 若年者の初回献血時の総 VVR 反応発生率は（軽症例＋重症例）、男性 200ml 献血時で平均 1.86%、400ml 献血時で 3.75%であった。年齢別では、200ml における 18 歳、19 歳、20 歳の発生率が（各々 2.69%、2.37%、2.99%）、16 歳、17 歳（1.45%、1.62%）と比較して高い傾向が認められたが、400ml においては年齢間の発生頻度に違いはなかった。うち、重症 VVR の発生率は 200ml で 0.07%、400ml で 0.17%であった（年齢間に有意差なし）。女性の総 VVR 発生率は 200ml で平均 2.16%、400ml で 4.34%であった。年齢別の発生頻度は、200ml では男性同様に 18 歳、19 歳、20 歳の発生率が（各々 2.23%、2.42%、2.76%）、16 歳、17 歳（1.72%、1.92%）と比較し高い傾向が認められたが、400ml では年齢間の発生率に有意差は認めなかった。うち、重症 VVR の発生率は 200ml で 0.13%、400ml では 0.28%あり、年齢間の発生率に有意差は認めていない。2) 初回の献血方法別（200ml、400ml 別）に、2 回目の 400ml 時の VVR 発生率を見たところ、初回が 200ml で 2 回目に 400ml の場合（初回 200ml 群）の総 VVR の発生頻度は、平均 2.82%であり、初回献血から 400ml を行ない 2 回目も 400ml の場合（初回 400ml 群）の VVR 発生率と比較して 1.42%と有意に高い結果であった。重症 VVR の発生率も初回 200ml 群が 0.23%と、初回 400ml 群の 0.07%と比較し、有意に高かった。

女性における総 VVR の頻度は、初回 200ml 群が平均 2.95%であるのに対し、初回 400ml 群で平均 2.40%と、初回が 400ml の方にやや低い傾向は認められたが、統計的有意差はなかった。重症 VVR の頻度は初回 200ml 群（0.11%）、初回 400ml 群（0.20%）であり、両者間に統計学的有意差はなかった。

自己血採血に関するデータであるが、対象者群の総採血回数は 404 回、男性 88 例、女性 126 例、年齢は平均 59.9（19～87）歳、体重は 58.3（37.0～97.0）kg であった。基礎疾患は整形外科疾患の手術例が 42.3%ともっとも多く、次に脳外科手術例 31.2%であり、また、健常者である骨髄提供者が 11.6%を占めていた。

年齢分布は、70～79 歳が 55 例（25.6%）、80 歳以上が 12 例（5.6%）で、これらは一般の献血基準の範囲外の年齢で、計 67 例（31.2%）を占めていた。

患者体重の分布と採血量については、献血の採血基準では 200ml 採血で、男性は 45kg 以上、女性は 40kg 以上、また、400ml 採血ではどちらも 50kg 以上が求められる。これらの基準を満たさない例は、男性で 3 例（1.4%）、女性で 6 例（2.8%）、全体では 9 例（4.2%）存在した。

1回の採血量は400mLがもっとも多く42.3%を占め、採血回数は平均1.9回(1~5回)で、総貯血量は平均579.3mL(200~1200mL)であった。1回の採血量の患者循環血液量に対する割合は、平均8.2%(3.7~9.4%)であった。

すべての症例のうち、採血時に有害事象が生じたのは8例(9回)であり、本年はすべてが血管迷走神経反射(vasovagal reaction: VVR)であった。VVR重症度はすべて1度であった。1例が2回VVRを起していた。VVR発生率は、実人数で男性2.3%、女性4.8%、延べ人数で男性1.4%、女性2.7%であった。いずれも女性に多い傾向があったが、統計学的な有意差は認めなかった。

VVRを発症した例と発症しない例の特徴を比較したところ、特に高齢者でVVR発症例が多いということにはなかった。体重、身長、循環血液量はVVR発症例で低値をとる傾向にあったが、有意差は認めなかった。しかし、循環血液量に対する採血量の割合はVVR発症例で有意に高かった。

平成19年度

C-1. 献血者の年齢基準見直しに関する基礎的検討

17歳献血者への400ml全血採血の導入した場合の全血献血者の採血不適格者は、17歳男性の献血受付者数34,816名中、献血不適格者数は5,050名(14.5%)であり、17歳女性も献血受付者数53,188名中、献血不適格者数は20,728名(39.0%)と他の年代と比較して高い傾向が認められた。項目別に見ても、Hb不足(Hb値が基準値未満)、血圧、服薬、問診項目1(献血の永久不適項目に該当)、問診項目2(今回の献血は不可と判断される項目に該当)、事前検査、その他の全ての項目での不適格者数が他の年代と比較して高かった。

200ml全血献血者の年齢階層別副作用発生状況では、17歳男性の副作用発生率は1.19%であり、18~29歳の2.39%と比較して低い値であった。(18歳男性の副作用発生率は1.95%、2.79%)17歳女性の副作用発生率は1.75%であり、18~29歳の1.37%と比較すると高かったが、18歳、19歳の1.75%、1.81%との比較ではほぼ同等の値であった。

17歳に400ml全血献血を導入した場合の献血人数(量)の増加の見込みであるが、平成18年度に200ml全血献血者を行なった17歳献血者のうち、どの程度が400ml全血献血の基準(体重、Hb値)を満たすかを調べた。17歳男性では29,765名中、400ml全血の献血基準(体重50Kg以上、Hb量12.5g/dl以上)を満たすのは28,961名(97.3%)であり、17歳女性では32,460名中、17,723名(54.6%)が体重・Hb量の両方の基準を満たすと推定された。

上記の献血者が全て400ml献血を行った場合には、年間に200ml献血換算で46,684名分(男性28,961名、女性17,723名)の献血量の増が見込まれるが、これは平成18年度の全血(200ml)換算総献血量6,378,490名の0.73%(男性0.45%、女性0.28%)に相当した。

全血献血の上限年齢の見直しについては全血献血の献血不適格状況を見ると、男性におけるHb不足の比率は50代が0.19%、60~64歳は0.42%、65~69歳は0.69%と年齢が増すとともに上昇する傾向があり、特に68歳・69歳のHb不足の率は0.93%、1.25%と高い値を示している。他の不適格項目の率は50代、60代で特に高い傾向はなかった。また、女性の50代、60代献血者の献血不適格者数は他の年代と比較して

同等以下であった。200ml 献血時の副作用発生状況、及び 400ml 献血時の副作用発生状況を見ると、男性では 50 代、60 代献血者の発生率は他の年代と比較して低く、女性でも同様に 50 代、60 代献血者の副作用発生率は他の年代と比較して低かった。

全血の献血者数、献血率とも 60 歳から減少傾向を示している。そこで献血率と（男女計）と年齢についての回帰直線を求めたところ、200ml 献血では、 $Y=-0.04X+2.93$ ($R^2=0.96$)、400ml 献血では、 $Y=-0.15X+10.61$ ($R^2=0.97$) の式で表される負の相関関係が認められた。この回帰直線を用いて、全血献血の年齢基準の上限を 74 歳まで引き上げた場合の献血率についてシミュレーションを行なった。200ml 献血では 70 歳で 0.13% の献血率が 73 歳までに 0.01% まで減少し、400ml 献血では 70 歳は 0.10% であるが 71 歳で 0.01% まで減少すると予測された。

血小板成分献血の上限年齢の見直しについては、成分献血の受付者における献血不適格者状況を見ると、男性では Hb 不足の率は、50～54 歳で 0.84%、54～59 歳で 1.12%、60～64 歳で 1.59%、64～69 歳で 1.69% と年齢を増すごとに不適格の率も増加する傾向が認められたが、女性では 50 代・60 代の Hb 不足の率は他の年代と比較して高くはなかった。

血小板成分献血（PC）を行なっている献血者の副作用の発生率は 50～54 歳の副作用発生率は男女とも他の年代と比較して同等以下であった。また、血漿成分献血（PPP）を行なっている献血者の副作用発生率を見ても男女とも 50～69 歳の副作用発生率は他の年代と比較して同等以下であった。

血小板成分献血の上限年齢を現行の 54 歳から 59 歳迄延長した場合に献血者がどの程度増加するかをシミュレーションしてみた。年齢階層別の血小板成分献血者数は男女とも年齢を増すごとに献血者数が減少する傾向が認められている。45 歳から 54 歳の間で、血小板献血者数（男女計の延べ人数）と年齢の関係について見てみると、 $Y=-992.69X+65090.20$ ($R^2=0.98$) で示す負の相関関係が認められた。

この回帰直線を用いて、血小板献血の上限年齢を現行の 54 歳から 59 歳まで引き上げた時に増加する献血者数を推定してみると、年間に 45,534 名の献血者の増加が見込まれ、これは 18 年度の総血小板成分献血者数 775,148 名の 5.49% に相当人数であった。

また、全国 7 地域の血液センターで、現在血小板成分献血に協力をしている 50 歳～54 歳の献血者を対象として血小板献血の上限年齢の見直しに関するアンケート調査を行なった。施設別の調査例数は 北海道 188 名、宮城県 73 名、東京都 182 名、愛知県 123 名、大阪府 219 名、岡山県 177 名、福岡県 158 名であり、合計は 1130 名であった（男性 739 名、女性 391 名）。年齢分布は 50 歳 260 名、51 歳 197 名、52 歳 205 名、53 歳 231 名、54 歳 237 名であった。

満 54 歳を越えてからの血小板献血については、男性で 682 名（92.3%）、女性で 358 名（91.6%）から今後も協力したいとの回答があった。血小板献血の上限年齢は 54 歳迄です。献血年齢の上限を引き上げについては、男性で 661 名（89.4%）、女性で 337 名（86.2%）から賛成の回答が得られたが、わからないとの回答も男性で 68 名（9.2%）、女性で 47 名（12.0%）あった。さらに賛成の場合、何歳までが適当と考えるかについては、男性では 65 歳未満との回答が 225 名（30.5%）最も多く、次いで 60 歳未満が 207 名（28.0%）であり、上限なしの回答は 113 名（15.3%）あった。女性では 60 歳未満との回答が 153 名

(39.2%)と最も多く、次いで65歳未満が74名(18.9%)、上限なし41名(10.5%)の順であった。献血基準の見直しに関する意見は、「年齢に関係なく健康ならば献血可能」、「個人差があるので一律の年齢基準の設定は難しい」などの意見が多かった。献血基準の見直しに反対の意見は、3件あり、2件では(女性)血小板献血を行なった際に調子が悪くなったことを理由としていた。

C-2. 血液比重による採血適否判定とHb簡易測定値との関係について

比重測定1.052以上1.053未満を示し、400mLから200mLに変更した献血者の簡易Hb平均値と標準偏差値は、男性12.6±0.8g/dL、女性12.4±0.6g/dLで、現行の200mL採血基準のHb12g/dL以上とほぼ合致する範囲であった。

簡易測定Hb値と検査課測定Hb値との関係については、愛知Cでは、検査課での血球計算測定はXE-2100を使用し、4℃保存で採血翌日(約24~32時間後)に測定している。簡易測定法と同時に測定したものではないため、検査課測定値は参考データにとどまるが、簡易Hb値は検査課機器と比較して、平均値で男性0.4、女性0.3g/dLそれぞれ低い値を示していた。相関係数は、男性は0.923と「非常に強い相関」を示したが、女性では0.877と「やや強い相関」の結果であった。

献血申込者の簡易Hb値分布は、平均と標準偏差値は、男性14.9±1.1g/dL、女性12.7±1.1g/dLであった。男性で13.0g/dL未満は3.6%、女性でHb12.5g/dL未満は37.9%であった。

血液比重判定による男性献血者の簡易Hb値分布を求めたが、男性の200mL献血者数は582人(5.3%)で、10代の占める比率が高い。400mL献血は採血基準により、男女ともに比重測定法で1.053(Hb測定法で12.5g/dL)以上と定められている。400mL男性献血者では、Hb簡易測定値で13.0g/dL未満は241人、逆に比重測定法で1.053未満と判定しHb13.0g/dL以上は139人存在した。Hb簡易検査法に切り替え、判定基準値を13.0g/dL以上に設定すると、1.04%の減少が予測された。一方、血液比重判定による女性献血者の簡易Hb値分布であるが、400mL女性献血者では、比重測定にて1.053以上で、Hb簡易測定値12.5g/dL未満は10.2%(310人)含まれていた。逆に比重測定では1.053未満で、Hb12.5g/dL以上を示した400mL献血希望者は269人であった。Hb簡易測定法に切り替え、判定基準値(Hb12.5g/dL以上)現行継続とした場合、41人(1.44%)の減少が予測された。

男性 ≥ 13.0 、女性 ≥ 12.5 g/dL設定時の年代別採血不適率は、男性400mL献血希望者ではHb ≥ 13.0 g/dLとした場合、年代とともに不適率が上昇し、50代(6%)、60代(11.2%)で高く、全体では3.5%が不適となった。200・400mL同一判定基準を設定すると、200mL希望男性の6.7%が不適となった。女性に対し、200・400mL同一判定基準(Hb ≥ 12.5 g/dL)を設定すると、10代~40代の不適率が高く、女性全体として400mL希望者で35%、200mL希望者で42.6%が不適となった。

献血申込者の簡易Hb値最高値は男性20.0g/dL、女性18.7g/dLであった。Hb上限値の設定について、臨床的に精査が必要とされる数値*を参考として男性19g/dL以上、女性17g/dL以上を設定した場合、不適率は男女ともに0.08%であった。

総蛋白量については、今回の検討対象者では、血中蛋白量が血液比重による適否判定に