

	男性			女性			各施設合計
	400mL 採血	200mL 採血	不採血	400mL 採血	200mL 採血	不採血	
福岡ブロック	2,980	0	39	1,045	2	417	4,483
岡山ブロック	2,511 (739)*	81(25)*	49	847(182)*	440(224)*	514	4,442
愛知県 BC	4,366	489	157	965	1,510	1,099	8,586
埼玉県 BC	689	37	7	180	210	92	1,215
合計	10,546	607	252	3,037	2,162	2,122	18,726

表1. Hb 簡易測定 施設別集計数

*: ()内は Hb 簡易測定値にて適否判定し、同時に比重測定実施した内数

	男性	女性
人数	48	307
Hb(平均±SD)g/dL	12.6±0.8	12.4±0.6

表2. 比重 1.052 以上 1.053 未満の Hb 簡易測定値

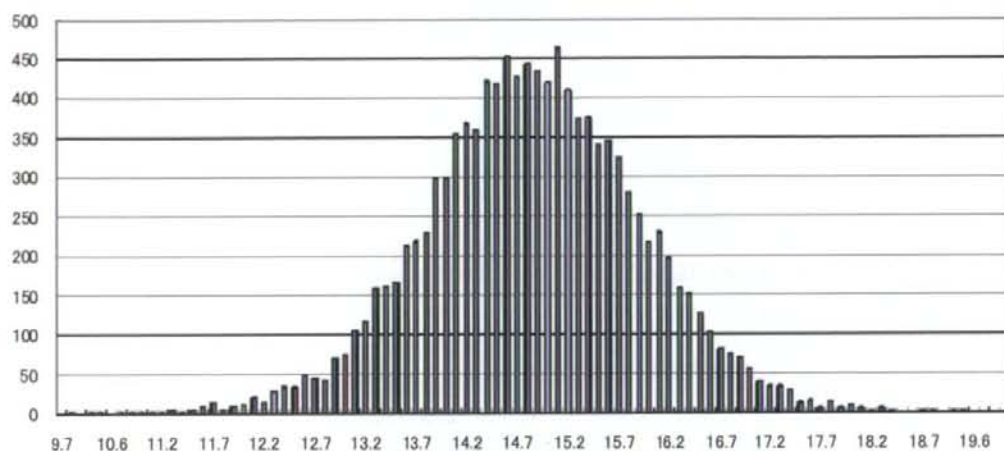
	男性		女性	
	Hb 簡易測定値	検査課(XE-2100)	Hb 簡易測定値	検査課(XE-2100)
data 数	4044		1128	
最小値 g/dL	11.5	11.8	10.2	11.8
最大値 g/dL	19.5	18.9	16.3	16.2
平均±SD g/dL	14.8±1.0	15.2±1.0	13.1±0.7	13.4±0.7
相関係数	0.923		0.877	

表3. 参考 Hb 簡易測定値と検査課測定値の相関係数

愛知県 BC において、Hb 簡易測定と検査課での測定値が存在する献血者について集計。

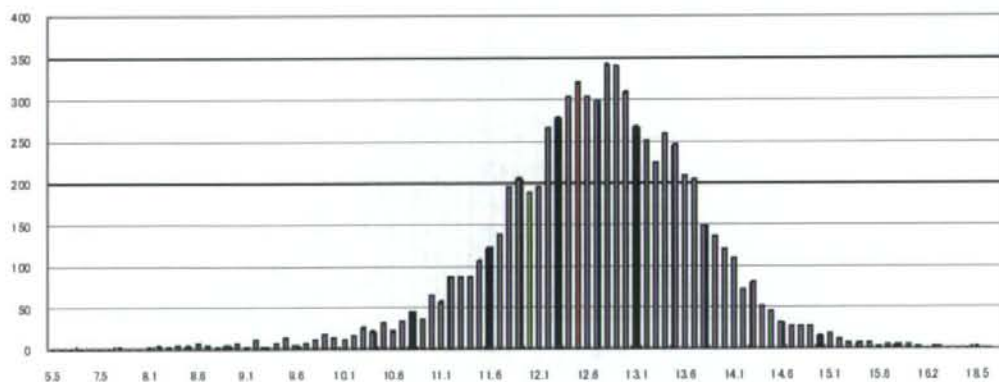
Hb 簡易測定は検診時に、検査課での測定は翌日に実施しているため、相関係数は参考値。

図1-1 男性献血申込者 簡易Hb値分布



総数	11,405
平均±SD	14.9±1.1
Max.Hb	20
Min.Hb	9.7
Hb<13.0	416(3.6%)

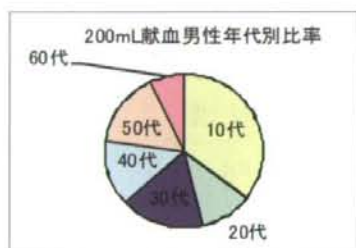
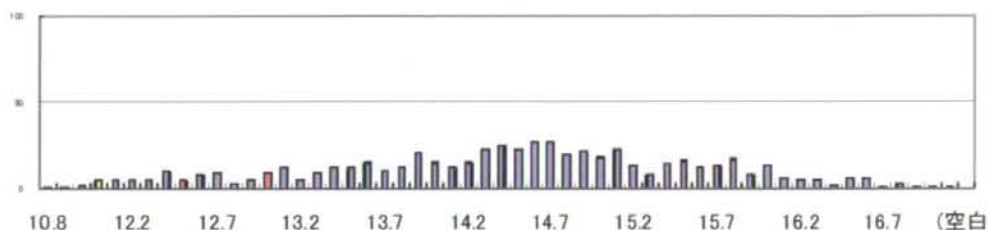
図1-2 女性献血申込者 簡易Hb値分布



総数	7321
平均±SD	12.7±1.1
Max.Hb	18.7
Min.Hb	5.5
Hb<12.5	2774(37.9%)

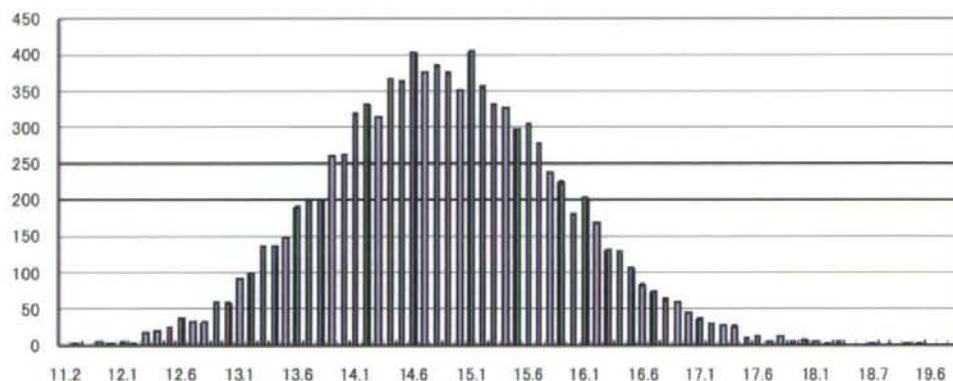
血液比重判定における簡易Hb測定値

図2-1 男性200mL献血者 簡易Hb値分布
血液比重 ≥ 1.052



比重判定200mL採血数	582人
比重1.052以上Hb<13.0	64人
比重にて400→200、Hb13.0以上	127人
200mL希望比重1.051&Hb13.0以上	0

図2-2 男性400mL献血者 簡易Hb値分布
血液比重 ≥ 1.053



比重判定400mL採血数	9,789人
比重1.053以上Hb<13.0	241人
Hb測定にて400mL献血可能数	139人
400希望不採血 比重1.051Hb13.0以上	2
400希望不採血 比重1.052Hb13.0以上	10
400→200 比重1.052Hb13.0以上	127
Hb測定導入(Hb13.0以上設定)による減少	1.04%

血液比重判定における簡易Hb測定値

図3-1 女性200mL献血者 簡易Hb値分布
血液比重 ≥ 1.052

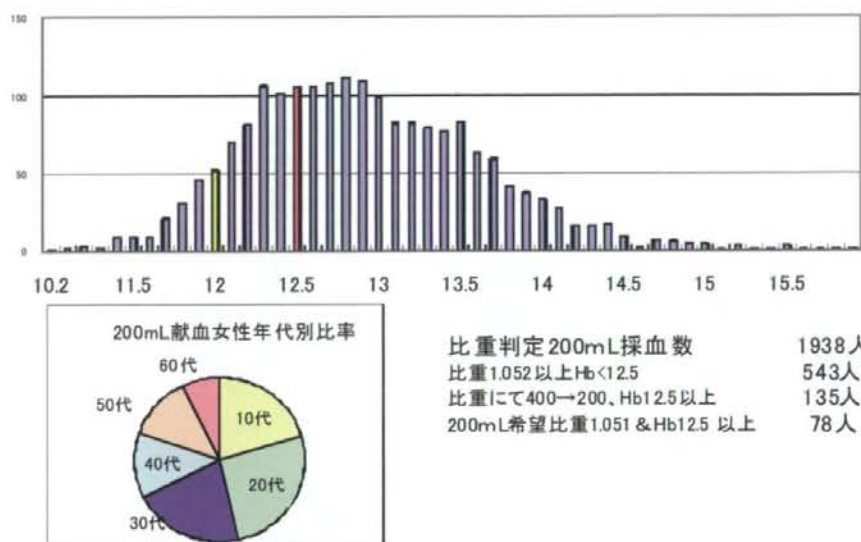


図3-2 女性400mL献血者 簡易Hb値分布
血液比重 ≥ 1.053

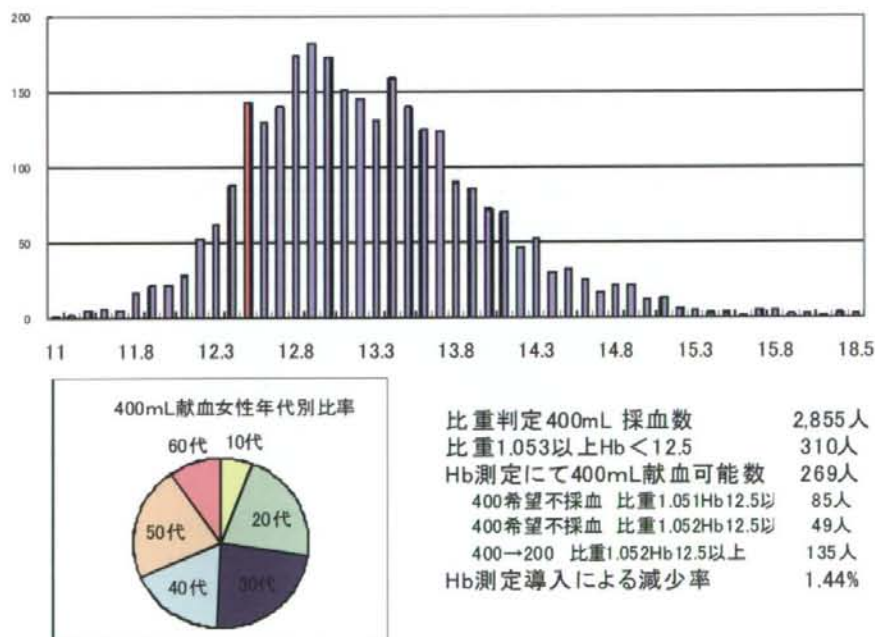
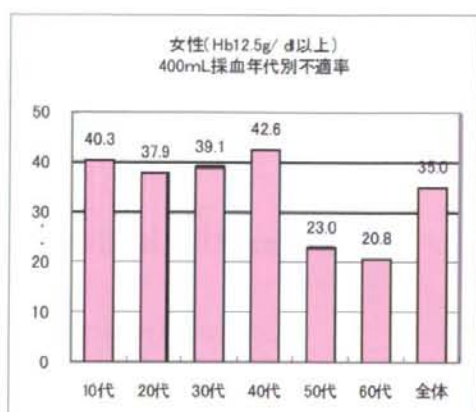
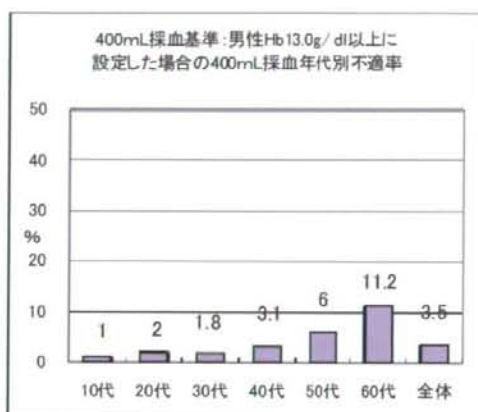
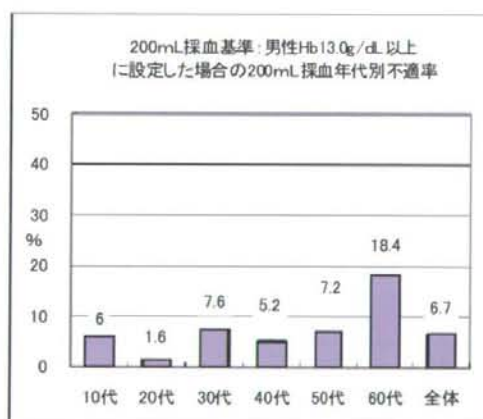


図4 男性Hb \geq 13.0,女性Hb \geq 12.5g/dL 設定時の年代別採血不適率

I. 400mL希望献血申込者



II. 200mL希望献血申込者



E. まとめ

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であり、前者は基準値を満たすかどうか限定した判定であるが、後者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を可能にするものである。したがって 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。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表
1.論文発表
予定あり
2.学会発表
予定あり

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3.その他
特になし

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)
総合分担研究報告書

6. NATが受血者に及ぼす社会経済的影響について

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)

研究要旨

医療の高度化に伴う医療費の高騰は社会問題のひとつである。特に、本邦では国民皆保険制度の破綻が懸念されており、医療分野における効率的な経済資源の運用は極めて重要な問題であると認識されているものの、医療技術等についての経済的な分析は極めて少ない。Nucleotide acid Amplification Testing (以下 NAT とする) もそのひとつである。

わが国では1999年10月からB型肝炎ウイルス(以下HBV)、C型肝炎ウイルス(以下HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(以下HIV)の3つのウイルスに対するNATが行われている。当初、プールサイズ50で始められたが年ごとにサイズが小さくなり、現在はプールサイズ20で実施されている。その間、従来のスクリーニング検査では発見できなかったこれらウイルスの陽性血を同定し、輸血による感染を防止するなど、医学面及び医療安全の観点から大きな貢献を果たしてきた。このようにNATは血液中のウイルスを高精度で検出する技術であり、血液およびその製剤の信頼性を確保するために有効な方法である。しかし、NATを導入したことにより輸血を必要とする患者に及ぼしてきた経済的影響は考慮されていない。特に近年、安全性をより向上させるための新技術の導入は多額の経費を要するなど、血液事業運営にも少なからぬ経済的影響を及ぼしている。

本研究では、現在のプールサイズかつ検出感度でNATを実施した場合の今後10年間にわたり、この技術が受血者に及ぼした経済的影響を医療費及び生産損失などの社会的費用から考察したものである。

なお、新医療技術導入等の経済効果を試算した多くの研究でQALYs (Quality Adjusted Life Years) が用いられている。しかしQALYは完全に健康な状態(1.0)と死亡(0)の間を障害の程度等に応じて生活の質を決定し生存年を算出したものである。そのため、数値自体が主観的に算出されたり海外で用いられた数値をわが国で引用した場合の妥当性が争点にもなっている。また、経済効果が一見してわかりにくいものでもある。

そこで本研究では、NAT導入の経済効果の算定を直接医療費や休業損失、ならびに早世による遺失利益で表した。

A. 目的

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。

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。

B. 方法

NAT の効果は輸血用血液製剤による HBV、HCV および HIV の患者への感染防止による健康確保と、それを防ぎ得たことによる、不必要な医療費、外来や入院にともなう休業損益、早期死亡による予想される遺失利益を減少させるという経済効果がある。

今回、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。

(1) HCV 感染の Markov 連鎖モデル

HCV 感染後の患者は、急性肝炎→キャリア→慢性肝炎→肝硬変→肝細胞癌という自然推移をとることが多いが、必ずしもそのような推移をとるわけではなく、中には慢性肝炎から肝硬変を経ずに肝細胞癌を罹患するという症例も見られる。また、肝硬変の症例は肝細胞癌を合併する前に死亡する例も見られることから、この推移は一義的ではない。このような疾患の自然推移をモデリングするために HCV 感染者の予後データ [1]、[2]、[3]、

[4]をもとに Markov 連鎖モデルを用いて、NAT 後 10 年間の遷移確率を計算し、それぞれの状態において要する医療費を当てはめた。

Markov 連鎖は別名 Markov 過程とも呼ばれる確率過程のことである。すなわち、未来の挙動が現在の値だけで決定され、過去の挙動と無関係であるという性質を持つ確率過程である。例えば、ある慢性肝炎例が肝硬変を発症する確率が、その症例がどのように（例えばどの時点で）HCV に感染したかと無関係であるとき、この確率過程は Markov 性を有するという。

上記は数式により以下のように表すことができる。時点 i における集団の状態を、

$$S_i = (s_{i1} \quad s_{i2} \quad s_{i3} \quad s_{i4} \quad s_{i5} \quad s_{i6})$$

とする。ここでベクトルの要素は疾患の推移（HCV 非感染、キャリアー、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌、死亡）にそれぞれ対応する。次に、時点 i におけるそれぞれの状態の人数を、

$$L_i = (l_{i1} \quad l_{i2} \quad l_{i3} \quad l_{i4} \quad l_{i5} \quad l_{i6})$$

とする。時点の経過とともに、ベクトルの各要素である各状態の人数は変動する。マルコフ連鎖モデルでは、この変動を推移確率行列という行列で確率的に規定する。

$$P = \begin{pmatrix} p_{11} & p_{12} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & p_{22} & p_{23} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & p_{33} & p_{34} & p_{35} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & p_{44} & p_{45} & p_{46} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & p_{55} & p_{56} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

ここで、 p_{ij} は i 番目の状態から j 番目の状態に推移する確率（推移確率）を意味する。例えば、 p_{23} はキャリアーが次の時点で慢性肝炎を発症する確率を示している。上の推移行列では、疾患は進行するものの治癒することはない（対角成分よりも下の推移確率が全て 0）、各時点で状態が推移する確率が時点によらず一定であることを仮定している。

上記のマルコフ連鎖モデルにより、時点 i におけるそれぞれの状態の人数は、 L_0 を初期状態の人数としたとき、 $L_i = L_{i-1}P = L_0P^i$ で表すことができ、マルコフ連鎖モデルにおける推移行列を下記のように定めることができる[1]。

1 年単位の推移行列を下記のように推定した。

$$P = \begin{pmatrix} 0.99948 & 0.00052 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.977 & 0.023 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.957 & 0.03 & 0.013 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.923 & 0.043 & 0.034 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.697 & 0.303 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

この推移行列に対して、初期条件を $L_0 = (1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0)$ としたとき、年次の条件の推移は Table.1 の通りである。この L_0 に現時点での各病態の人数を代入すれば、将来における HCV の自然経過をモデル化できる。

Table.2 に示すように、20 プールでの HCV 陽性者は年間 8.5 人見つかることから、この値を Table.1 に代入して計算したものが Table.3 である。

計算の対象となる年齢層は、わが国の平均賃金を示す 40 歳とし、直接医療費、休業損失、早世による遺失利益を計算した。休業損失については、入院の場合 1 日、外来通院の場合 0.5 日の損失があったものと仮定し、その算定は、民事事件で損害額の算定に用いられるホフマン法を採用した。また、これら 3 つのウイルスに起因する疾患により期待生存年齢以前の若年で死亡した場合の早期死亡による遺失利益については、収入が得られる何らかの職業に従事している上限年齢を 65 歳に設定し、遺失利益の算定についても民事事件で損害額の算定に用いられるホフマン法を採用した。

なお、医療費、外来・入院日数、平均賃金については、厚生労働省の「患者調査」、「社会医療診療行為統計」、「賃金構造基本統計調査 2004」を用いた。ちなみに全労働者・全事業者の平均賃金は、330.2 万円（40.4 歳）であった。

C. 結果

HBV、HCV、HIV の入院・外来別医療費は表に示している。また、年間の入院期間及び外来通院期間も表に示している。これらの資料から 10 年間の経緯を見た場合、1 年目に NAT 陰性で HCV 陽性血を輸血されて感染した患者が治療に要した直接医療費は、入院 2,723,917 円、外来 1,613,650 円の合計 4,337,567 円となる。以下、2 年目、3 年目・・・に輸血を受けて HCV に感染した患者の医療費を割引率（利率）： $r=5\%$ として、現時点での貨幣価値に換算した。HBV および HIV の直接医療費についても同様に計算した。

HIV については CD4 数区分の生命予後は、輸血後感染初診時の CD4 は 500 以上であると考えられることから、この値に基づいた生存数を用いた [5]。

この状態で病状が推移した場合の QALY は、0.94 である [6]。この値をもとに休業損失と早世による遺失利益を算定した結果、

通院および入院による 10 年間の休業損失と早世による遺失利益についても割引率（利率）： $r=5\%$ として、現時点での貨幣価値に換算した。

その結果、20 pool NAT を 1 年実施することによる向こう 10 年間の経済的便益は、453,171,557 円であった。なお、それぞれの詳細は Table.7 に示している。

Table.2 HBV、HCV および HIV の核酸増幅検査の結果

	Test Samples	NAT Positive Cases			Total
		HBV	HCV	HIV	
Pool Size 500 99.7~ 00.1	2,140,207	19 1/110,000	8 1/270,000	0 —	27
Pool Size 50 00.2~ 04.7	24,702,784	473 1/50,000	75 1/340,000	8 1/3,090,000	556
Pool Size 20 04.8~ 06.8	10,176,852	194 1/53,000	17 1/600,000	5 1/2,040,000	216
Total	31,335,616	686 1/54,000	100 1/344,000	13 1/2,850,000	799

Revised blood transfusion information 0610-102 of JRC by author

Table.1 Markov 連鎖モデルをもとに算定した 10 年間の遷移確率

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HCV 非感染	1.00000000	0.99947950	0.99895920	0.99843920	0.99791950	0.99740000	0.99688080	0.99636190	0.99584320	0.99532490	0.99480680
キャリアー	0.00000000	0.00052050	0.00102880	0.00152510	0.00202970	0.00248290	0.00294490	0.00339590	0.00383640	0.00426640	0.00468620
慢性肝炎	0.00000000	0.00000000	0.00001199	0.00003518	0.00006882	0.00011220	0.00016460	0.00022550	0.00029410	0.00037000	0.00045250
肝硬変	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000036	0.00000137	0.00000331	0.00000639	0.00001079	0.00001665	0.00002410	0.00003323
肝細胞癌	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000015	0.00000057	0.00000134	0.00000252	0.00000414	0.00000624	0.00000884	0.00001195
死亡	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000006	0.00000028	0.00000080	0.00000178	0.00000340	0.00000585	0.00000935

Table.3 10 年間の HCV 各状態の予測数

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
急性肝炎		8.5									
キャリアー	0.00000000	0.00442425	0.00874480	0.01296335	0.01708245	0.02110465	0.02503165	0.02886515	0.03260940	0.03626440	0.03983270
慢性肝炎	0.00000000	0.00000000	0.00010192	0.00029903	0.00058497	0.00095370	0.00139910	0.00191675	0.00249985	0.00314500	0.00384625
肝硬変	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000303	0.00001168	0.00002816	0.00005432	0.00009172	0.00014153	0.00020485	0.00028246
肝細胞癌	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000130	0.00000487	0.00001139	0.00002138	0.00003518	0.00005306	0.00007516	0.00010158
死亡	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000050	0.00000237	0.00000678	0.00001510	0.00002886	0.00004973	0.00007944

Table.6 HIV 感染者の病態の遷移確率

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HIV 生存	0.99	0.99	0.99	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.71
HIV 死亡	0.01	0.01	0.01	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.29

Table 4 1日あたりの入院および外来点数

In-patient	0-69 y.o.
acute hepatitis	2159.5
chronic hepatitis	1380.3
liver cirrhosis	1971.5
hepatic cancer	2772.6
Out-patient	0-69 y.o.
acute hepatitis	684.4
chronic hepatitis	523.7
liver cirrhosis	883.5
hepatic cancer	919.8

Table 5 Average hospitalization and days of the outpatient per year

Days in the hospital	male	female	total
acute hepatitis	31.7	35.5	33.1
chronic hepatitis	38.8	73.3	49.8
liver cirrhosis	52.0	50.7	51.6
hepatic cancer	37.0	41.6	38.2
Days of outpatient	male	female	total
acute hepatitis	64.0	59.8	61.9
chronic hepatitis	52.9	51.4	52.1
liver cirrhosis	51.4	46.2	48.7
hepatic cancer	44.5	44.5	44.5

Table 7 NATによる経済的便益

1. HCV 経費	
直接医療費	9,858,106 円
生産損失	7,691,362 円
早世による遺失利益	7,062 円
2. HBV 経費	
直接医療費	152,792,856 円
生産損失	128,057,400 円
早世による遺失利益	0 円
3. HIV 経費	
生涯医療費	1,490 万円×2.5 = 29,800,000 円
生産損失	32,000,060 円
早世による遺失利益	92,964,711 円
総計	453,171,557 円

D. 考察

日本では、HBV 感染者が多いことは Table.2 に示す NAT の結果にも現れている。しかし、成人の HBV 感染の場合、その 98% くらいが急性肝炎で推移し、ほとんど慢性化しないことから、一過性の医療費等の出費に終わるために、経済的影響が少ない。

HCV については、慢性化する割合が高いものの、HBV に比べると数が少ないことにより、同様に経済的影響は少ないものとなっている。

HIV についても HBV 及び HCV に比して感染者自体が少ないことから、NAT で発見されている絶対数が少ないため、経済的影響は同様に少ないものと考えられる。

一方、休業損失や遺失利益は就業者を対象にしたものである。しかし、輸血の過半数が 65 歳以上の患者に行われていることから、これらの社会的便益をあまり生じさせなかったものと考えられる。

一方、日本赤十字社が NAT に要している費用は年間約 85 億円とされている。それに対し NAT の経済便益は 10 年間で 453,171,557 円であることから、経済的に見ると NAT ははなはだ経済効率が低いことになる[7]。

HCV の地域住民の抗体スクリーニング事業の経済性に関するものとして石塚[8]の研究がある。直接医療費と生産損失などを盛り込んだ計算を行っているが、この場合住民の HCV 抗体陽性率が 1% 以上なら事業を実施する経済的メリットがあるとされている。全国ほとんどの地域でこの値を超えていることから、検診事業ではメリットがあることになる。しかし、献血時の NAT はもともと抗体スクリーニング検査陰性者に実施するなど、最初から極めて陽性率が低い集団に高度な検査を実施することになっている。こうしたことも NAT の非効率性を高めているものと思われる。

NAT はウイルスを検出することに主眼を置いているが、ウイルス等の病原微生物そのものの不活化が各国で行われつつある。S/D 処理による不活化の経済性については A.

Pereria[9]により行われたが、その結果は経済性が低いものであった。

E. まとめ

NATの効果は輸血用血液製剤によるB型、C型肝炎及びHIVの患者への感染防止による健康確保と、それを防ぎ得たことによる、不必要な医療費、外来や入院にともなう休業損益、早期死亡による予想される収入の減少(遺失利益)をなくすと言う経済的なメリットがある。

これらのことから、NATはcost-benefitの関係で論じるならば明らかに割りに合わないが、わが国では過去に薬害エイズ事件が起こっており、NATの導入に異を唱える者はいない。しかし中には、NATは非常に高価であり、そのコスト・ベネフィットについて疑問視する声もある。そのため、血液の検査にNATを利用すべきか、またどの程度の経済資源を投入すべきかについて、定量的な議論が必要である。

本稿では、1年間NATを施行した場合のその後の10年間の経済性を示したに過ぎない。実際に10年間を超えて見た場合のNATの経済性はさらに低下することになる。

今後とも医療技術の進歩や最新の検査機器の登場が続くことと思われるが、安いコストで検査精度等が飛躍的に向上するとは考えにくい。したがって、コストを要するのにbenefitがあまりない事例はますます増加するものと考えられる。新技術の導入にあたっては、古い技術との調整を含めて慎重に考慮する必要がある。

参考文献

- [1] Kenji Ikeda, Satoshi Saitoh, Isao Koida, Yasuji Arase, Akihito Tsubota, Kazuaki Chayama, Hiromitsu Kumada and Masahiro Kawanishi. A Multivariate Analysis of Risk Factors for Hepatocellular Carcinogenesis: A Prospective Observation of 795 Patients with Viral and Alcoholic Cirrhosis. *Hepatology*, July:47-53.
- [2] Yuji Kato, Keisuke Nakata, Katsuhisa Omagari, Ryuji Furukawa, Yukio Kusamoto, Iwao Mori, Heiichiro Tajima, Hajime Tanioka, Michitami Yano and Shigenobu Nagataki. Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis in Japan: *Cancer*, 15(74):2234-2238, 1994.
- [3] KENJI IKEDA, SATOSHI SAITOH, ISAO KOIDA, YASUJI ARASE, AKIHITO TSUBOTA, KAZUAKI CHAYAMA, HIROMITSU KUMADA AND MASAHIRO KAWANISHI. A Multivariate Analysis of Risk Factors for Hepatocellular Carcinogenesis: A Prospective Observation of 795 Patients with Viral and Alcoholic Cirrhosis. : *Hepatology*, July:47-53, 1993.
- [4] 高瀬幸次郎、中野赳、為田鞠彦、小坂義種. C型慢性肝炎の予後に関連する因子の解析: *日本臨床*, 53: 662-666, 1995.
- [5] 松本孝夫 他. わが国におけるAIDS症例およびHIV感染者の臨床疫学と追跡調査

- [6] David R. Holtgrave and Steven D. Pinkerton. Updates of Cost of Illness and Quality of Life Estimates for Use in Economic Evaluations of HIV Prevention Programs. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 16:54-62, 1997.
- [7] B.R.Jackson, M.P.Busch, S.L.Stramer, and J.P.AuBuchon. The cost-effectiveness of NAT for HIV, HCV, and HBV in whole-blood donations, *TRANSFUSION*, 43:721-729, 2003.
- [8] 石塚正敏. C型肝炎スクリーニング事業の保健経済的評価.
- [9] A. Pereria. Cost-effectiveness of transfusing virus-inactivated plasma instead of standard plasma. *Transfusion*, 39:479-487, 1999.

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

1.論文発表
予定あり

2.学会発表

最新技術の社会経済的インパクトについて. 第 15 回 日本輸血・細胞治療学会
秋季シンポジウム 日本血液事業学会・合同シンポジウム.平成 20 年 10 月 4 日.
大阪市.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3.その他
特になし

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)
分担研究報告書

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

— 現行の成分採血から得られたデータをもとに —

分担研究者 佐竹 正博 (東京都西赤十字血液センター)
中島 一格 (東京都赤十字血液センター)

研究要旨

54歳までの頻回PC献血者のデータから類推して、55～59歳の献血者から血小板採血を行うとした場合のリスクを推定した。55～59歳の献血者から頻回に血小板を採血することによって、末梢血中の白血球、血小板が減少していく可能性はないと考えられる。末梢血ヘモグロビン濃度がわずかに低下する可能性があるが、許容範囲内にとどまると予想される。採血後の血管迷走神経反応については、男性では問題とならないが、女性ではこの年代でその頻度が非常に高くなるおそれがある。献血者の安全を考えて、55～59歳からの血小板採血は男性だけに限るべきであろう。この場合、新たに得られる血小板採血は1年間に4万と推定される。

A. 目的

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

55歳から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髓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. 結果およびD. 考察

1. 頻回のPC採血による末梢血白血球数の変化

20年ほど前に成分採血を日本の血液事業に導入する際、PC採血では白血球も同時に大量に採取されるため、頻回に採血を行うことによって献血者の免疫系に何らかの変化が起きるのではないかという疑問が出された。この点については明確な回答は得られないままであったが、成分採血装置に改良が積み重ねられてきた事実を踏まえて、改めてこの点について評価してみると次のようなことがわかった。

ヘモネティクス社の成分採血装置 CCS と、テルモ社の成分採血装置テルシス（旧型）のフィルター付きキットになる前のPCバッグ中の白血球濃度（東京都赤十字血液センター）

CCS :	37±51/μL	(n=18,923)	2004年データ
テルシス :	190±123/μL	(n=413)	2002年データ

したがって、容量200mLのPC中の白血球総数は、CCSで平均 7.4×10^6 個、テルシスで 3.8×10^7 個となり、1年に12回PC採血をしても、末梢血20～200mL分の白血球をロスするに過ぎないことになる。このため、末梢白血球が同時に採取されることによる免疫系に及ぼす影響に関しては、とりあえず考慮する必要はないと思われる。ただし、ガンプロ社のトリマ採血装置は、装置内のSRLという装置によって、フィルターを用いず白血球の非常に少ないPCを採取することができるが、このLRC自身に捕捉される白血球の数は不明である。

2. 頻回のPC採血による末梢血血小板数の変化

東京都内で頻回にPC採血を受けた献血者の末梢血血小板数の変化を調べた。すなわち平成16年から19年の4年間に24回以上PC献血を行った2737人（男性2403人、女性334人）について、各採血前の血小板数を抽出した。当然この中には観察開始以前からPC献血を継続していた献血者や、24回以上PC献血を継続している献血者が含まれるが、それらについては無視し、4年間の中での最初の献血を観察の開始とし、24回までの献血を検討の対象とした。まず、2737人全員の採血前血小板数の1回目から24回目までのそれぞれの回ごとの平均値を出した。血小板数は個人により値に大きな差があるので、それらの平均値には大きな意味は認め難いが、回帰直線を求めると全体として献血を重ねるにしたがって血小板数が増え続ける傾向があることが示唆される（傾き0.01）。特に女性でこの傾向が強い（傾き：男性0.007、女性0.027）。

次に、献血者ごとに観察開始から24回までの血小板数を全てプロットして回帰直線を描いてその傾きを求め、下記の年齢と性別のグループごとに傾きの平均値と標準偏差を出

した。年齢は5歳きざみを原則として、10歳代(18、19才)、20~24歳、25~29歳、30~34歳、35~39歳、40~44歳、45~49歳、50~54歳の7区分とした。またそれぞれの年齢範囲の中で24回以上PC献血を行った場合を評価した。つまり次の年齢範囲に及んだ場合は対象外とした。こうして各年齢層で、頻回のPC献血によって血小板数が減少または増加する傾向が見られるか、またその減少・増加傾向が高年齢になるに従って増長するかどうかを見た。

その結果、傾きが負の値になったのは、男女とも40~44歳の年齢層だけで、あとは全て正の値であった。すなわち40~44歳以外では、頻回にPC献血を繰り返すことにより、末梢血中の血小板数はむしろ増えていく傾向があることがわかった。また回復力は一般に女性のほうが男性よりも高く、とくに25~39歳にかけて男性よりも回復力が目立って高いことが示唆された。回復力は40~44歳を最低にして、その後45、50歳代と加齢にしたがってまた上昇する傾向があった。

男女別各年齢層での傾きの分布であるが、55~59歳に最も近い50~54歳の年齢層の男性の傾きの分布パターンは、他の年齢層のそれと特に異なるものではない。女性は、対象数が15例で評価するには不十分であった。

以上は傾きの平均値であり、異常な傾きを持つかもしれない少数の献血者の存在は浮かび上がってこない。実際、異常に低い、または高い傾きを持つ献血者がいくつかの年齢層で散見される。このため、傾きが-0.1よりも小さい献血者の割合を求めてみた。

50~54歳の年齢層において、110人中9人の傾きが-0.1よりも小さかった(8.2%)。しかしながらこれは他の年齢層にはより多く見られ、いずれも10%以上であった。頻度は低くても、その中に頻回採血による真に病的な血小板数の減少を示す個人が存在する可能性は否定し得ないが、これは他の年齢層にも同様にいえることである。50~54歳の年齢層において最も低い傾きは-0.214であるが、これ以上に低い傾きを持つ献血者は他の年齢層に30人以上見つかる。

以上から、55~59歳において頻回のPC献血により血小板数の回復が低下することを予想させる要素は見出せなかったといえる。

3. 頻回のPC採血による末梢血ヘモグロビン値と赤血球数の変化

現在使用されている成分採血装置は、種々の改良を加えられて高度に完成された機器であるが、採血処理後は最大で50mLの回路内残血がありうる。これを1年間に12回繰り返すと合計600mL、最大ヘマトクリットを考慮すると1200mLの全血のロスとなる。したがって頻回PC献血者のヘモグロビン値の変化を確認しておく必要がある。

対象としたのは前記と同じ献血者群であるが、献血回数が最少24回でも最多の48回でも献血時期は4年間の期間の中で全くばらばらに分散しているので、献血回数に関わらず観察期間中の最初の3回のヘモグロビンの平均値と、最後の3回の平均値をそれぞれ算出した。後者の前者に対する比を求め、その平均値を男女合算して各年齢層別に求めた。

どの年齢層でも、頻回PC採血後はヘモグロビン値が減少しており、特に10歳代で顕著である。ただし減少しているといっても、最も減少しても比は0.990であり、たとえば15g/dLが14.85g/dLとなるレベルであり、かなり小さいものである。50~54歳代では0.9947と他の年齢層と全く変わらない。40歳代から加齢に伴ってわずかに比が低下する

傾向があるかもしれないが、それを敷衍しても 55 歳代では依然 0.99 以上であり、予想されるヘモグロビン値の減少は極小である。

血小板の場合と同様に比が特に小さい個人の存在を比較した。比が 0.95 未満の献血者の割合は若年者ほど高く、50～54 歳代では最も低かった。さらに比が 0.9 未満の献血者の割合も、加齢に伴って増加する傾向は見られず、50～54 歳代では 3.6%であった。この年齢層での最小値は 0.88 であり、他の年齢層でこれより低い値を示す献血者は 60 人見られた。比が 0.9 の場合は、たとえば 15g/dL が 13.5g/dL となるレベルである。

次に赤血球数の変化について上述と同様に、4 年間での最初の 3 回と最後の 3 回の平均値の比を取ると、頻回の PC 採血後は、赤血球数はどの年代でもむしろ増加している。その比は 1.02 と 1.03 の間にあり、加齢に伴う一定の傾向は認められなかった。

ヘモグロビン値の減少とあわせて考えると、頻回の PC 献血により、赤血球は低色素性化する傾向が見られるが、50～54 歳代でみると MCH が 0.97 倍になる（たとえば MCH が 30 から 29.3 になる）程度であり、その減少はわずかである。ヘマトクリットの変化のデータはないが、もし低下しているならば、貯蔵鉄の減少による小球性化の方向にあると思われる。

4. 採血副作用と年齢との関連

採血副作用または採血による合併症については、平成 19 年度分として日本赤十字社血液事業本部に報告された全国の副作用報告のデータを用いた。平成 19 年度の総件数は 52,359 件であった。一般に、採血副作用のほとんどは血管迷走神経反応（vasovagal reaction、VVR、40,503 件）と皮下出血で占められ、少数の神経損傷がそのあとに続く。神経損傷はその起きる状況から考えて年齢には依存しないことが予想される。そこで総件数から VVR の件数を引いたものを年齢別に表すと、このほとんどは皮下出血であり、200mL と 400mL の全血採血では、予想通りどの年齢層でもほとんど同じ発生率であった。いっぽう成分採血では 17G 針を長時間留置するために、抜針後の皮下出血は全血の場合よりも多いことは以前より明らかであったが、若年者ほどその発生率が高いのは、若年者では成分献血を始めたばかりの献血者が多く、止血が不慣れであることによるものと思われる。いずれにしても 30 歳代以降での非 VVR 副作用の発生率はほぼ一定しており、60 歳代の血漿採血（PPP 採血）でわずかに上昇が見られるものの、55 歳以上の PC 採血で VVR 以外の採血副作用の増加を予想させる要素はない。

次に、PC 採血をはじめとする採血種別での VVR の発生率を男女別・年齢別に求めた。全体で見ると発生率の高低は目立たないが、男女で発生率のパターンに大きな違いがあることがわかる。PC 採血の 72%を占める男性においては加齢に伴う VVR の頻度の増加はほとんどなく、PPP 採血とともに若年者よりも頻度が低い。いっぽう女性の PC 採血では、成人するにしたがって減少する VVR 頻度は 40 歳代を底に再び上昇し、45 歳代から 50 歳代にかけて急峻に増加している。この割合で増加すると仮定すると、55 歳代では約 3.1% となり 10 代以外では最も高いことになる。これを裏打ちするように、同じ成分採血である PPP 採血においても 40 歳代から 55 歳代にかけて頻度が上昇しているのが見られる。重症の VVR の頻度を見ると、男性の場合は加齢につれてわずかに増加するものの 20 歳代よりは低いレベルにとどまっている。女性の場合症例数が少ないので傾向を捉えることは