

原著論文

成分献血の生体に及ぼす影響—採血時の副作用および頻回献血者における各種検査データの検討—

中瀬 俊枝・安保智枝子・小玉 久江・金井ひろみ・小島 聡・関口 定美

北海道赤十字血液センター

Effect of Apheresis Donations on Donors—Investigation of Adverse Reactions and Laboratory Data of Repeat Donors—

Toshie Nakase, Chieko Anpo, Hisae Kodama, Hiromi Kanai, Satoshi Kojima and Sadayoshi Sekiguchi

Hokkaido Red Cross Blood Center

Summary Eleven years have passed since the adoption of apheresis donation in Japan. The main target of apheresis has become platelets, and the time needed for the donation has increased. The number of repeat donors has increased as well, leading us to examine the effect of apheresis on donors. The incidence of adverse reactions was examined in apheresis donors. Biochemical and hematological test data were compared between repeat donors and recently non-bled, matched (age and sex) donors.

The incidence of vaso-vagal reactions was 0.69% (male 0.20%, female 1.57%). The incidence was high in first-time donors, young donors and donors with low body weight. Citrate reaction was only seen in plateletpheresis, and the incidence was 0.17% (male 0.06%, female 0.40%).

Significant differences between repeat donors and recently non-bled donors were observed in serum ferritin, Hb, Ht, MCV, leukocyte count and lymphocyte count in males, and serum ferritin, Hb, Ht and albumin in females. The cause of the decrease of those figures in repeat donors is blood used for laboratory tests or blood lost in devices rather than the blood drawn into the product itself. The improvement of devices and follow-up of repeat donors is necessary.

Key words: apheresis, adverse reaction, repeat donor, serum ferritin

要旨 成分献血が導入されて11年が経過し、採取される対象は血漿から血小板に移行して採取時間も延長する傾向にあり、長期頻回献血者も増加している。そこで献血者に与える影響として採血時の副作用発生と、頻回成分献血者の検査成績について検討した。成分献血での血管迷走神経反応の発生率は0.69%で、初回、低年齢、低体重の者に高率であった。クエン酸反応は血小板献血者にのみみられ、その発生率は0.17% (男0.06%, 女0.40%) であった。頻回成分献血群 (平均献血回数: 男84.9回, 女49.4回) はコントロール群 (献血未経験者か、あるいは少なくとも2年7カ月間未実施者で、性、年齢が頻回群の一人一人と同等の者) と比較して、男性では血清フェリチン値、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCV、白血球数、リンパ球数に、女性では血清フェリチン値、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、アルブミンに有意な低下を認めた。低下を示したのは主として血球成分に関係する項目であり、その原因は献血のたび毎に採血される検査用血液と献血終了後採血装置内に残留する血球成分による影響が大きいと考えられた。装置の改良と頻回献血者の今後の追跡調査が必要である。

1. はじめに

わが国の成分献血は1986年に400ml献血とともに

導入され、当初より11年間で延べ830万件を越えているが、幸いなことに今まで重篤な副作用や死亡例は報告されていない。しかし採血に伴う一過性の副作用は発生しており、また成分献血が長期間頻回に及んでいる献血者も増加しているのでその影響を検討する必

1997年8月18日受付, 1998年3月9日受理.

要がある。今回は成分献血の献血者に及ぼす影響として、採血時に起こる主な副作用である血管迷走神経反応とクエン酸反応について、また頻回の成分献血者における生化学および血液学的検査成績についてコントロールと比較検討したので報告する。

2. 方 法

採血時の副作用についての検討対象は、1996年1月から1997年12月の2年間に北海道赤十字血液センターで実施した成分献血者延べ57,225例(男36,817例,女20,408例)である。この対象群における血管迷走神経反応およびクエン酸反応の発生と、献血回数、性、年齢、体重等との関連について検討した。

頻回成分献血の献血者に及ぼす影響についての検討対象は、日赤の「献血者の安全確保に関する特定研究班」において北海道赤十字血液センターが1994年9月から1年7カ月間継続して検討してきた頻回成分献血者で、これを頻回群とし、コントロール群としてはこの研究開始時までに献血の経験がないか寡少で、過去1年間献血をしていない者から、性と年齢が頻回群の一人一人と同等のペアを選択した。コントロール群には検討期間中の献血を禁じ、6カ月毎に検体のみ採取して頻回群と同じ検査を実施した。

検討検査項目は、通常の成分献血時に行う生化学検査のうち総蛋白、アルブミン、コレステロールと、血液検査(赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、白血球数、リンパ球数、および血小板数)、それにIgG、IgA、IgM、血清フ

ェリチン値とした。生化学検査はオリンパス社のACA-5200、血液検査はコールター社のSTKSを使用した。免疫グロブリンはラテックス凝集免疫法、血清フェリチン値はRIA法にて行った。今回は、頻回群、コントロール群とも1年7カ月の検討期間中における各個人の最終検査時の値を用いて、男女別にその差が有意であるか否かを検討した。

統計学的分析は、統計解析プログラム(Stat View)を用い、F検定を行ってそれぞれ対応する検定方法により p 値を求めた。

3. 結 果

3.1 採血時の副作用について

3.1.1 血管迷走神経反応 (Vaso-Vagal Reaction, VVR)

成分献血におけるVVR発生率は0.69%で、同期間における400ml、200ml献血に比して低く、血漿、血小板献血では、それぞれ0.59%および0.73%で、血小板献血にやや高率であったが、有意差はなかった(カイ自乗検定)。性別では男性0.20%に対し女性は1.57%と女性にかなり高率であった(表1)。日赤業

表1 献血方法別VVR発生率(1995~1996年)

献血方法	発生率	人数	
200 ml 献血	0.90%	(1,206/133,788)	
400 ml 献血	1.29%	(2,397/186,254)	
成分献血	0.69%	(395/57,225)	
	男	女	計
血漿献血	0.14%	1.19%	0.59%
血小板献血	0.22%	1.76%	0.73%
計	0.20%	1.57%	0.69%

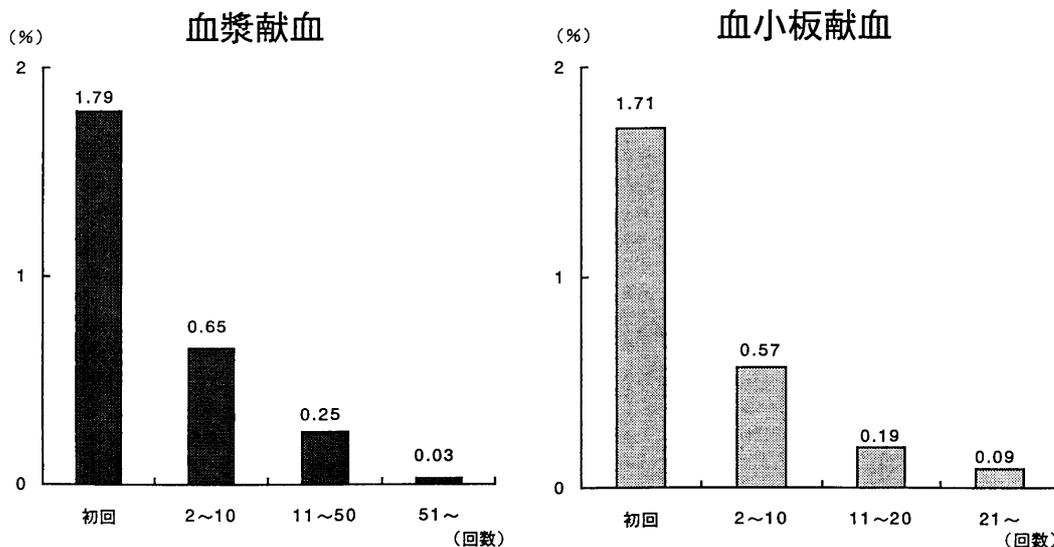


図1 献血回数別VVR発生率

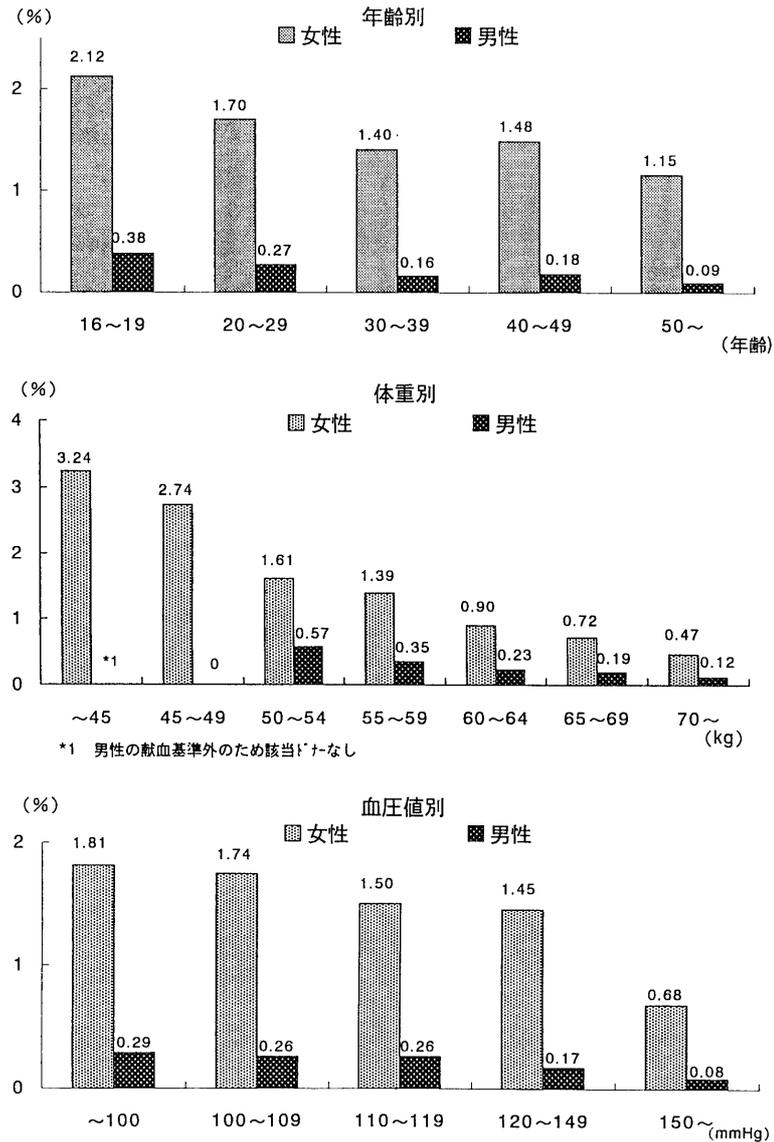


図2 年齢, 体重, 収縮期血圧値別 VVR 発生率

務標準における VVR の程度別¹⁾では疑い 71.2%, I 度 26.8%と気分不良, 顔面蒼白, あくび, 冷汗, 悪心・嘔吐等の症状に軽度の血圧低下と徐脈が見られる軽症が 98%を占め, 5 秒以上の意識喪失, 痙攣, 尿失禁などに至る II 度, III 度の発生例は 2%に過ぎなかった。

献血回数別の VVR 発生率を見ると, 血漿献血, 血小板献血共に初回者に高率で, VVR の半数以上を占め, 回数を重ねると発生率は低下していく傾向を示した (図 1)。

男女別に年齢, 体重および収縮期血圧値と VVR 発生率について検討した。いずれの項目においても男女共同様の傾向を示したが, 年齢別では若年層に高率で, 体重別でも低体重者ほど発生率が高く, 年齢, 体重が

増えるに従って低率となる傾向を示した。収縮期血圧値別でもほぼ同様の傾向は見られたが, 150 mmHg 以上でやや低率ではあるものの 150 mmHg 未満では発生率にほとんど差は見られなかった (図 2)。

3.1.2 クエン酸反応

2 年間の調査期間におけるクエン酸反応は, 血漿献血には見られなかったが, 血小板献血では 41,209 例中 71 例 (0.17%) に認められた。男女別では女性が 0.40% (54/13,614), 男性が 0.06% (17/27,595) と, やはり女性に高率であったが, 年齢別の差は特に見られず, 体重別では低体重ほど発生率が高い傾向にあった (図 3)。症状はごく軽度のもはとりあげていないが, 口唇や手足のしびれが 96%に見られ, その他には悪心, 気分不良, 顔や手足の強ばり感, 寒気など

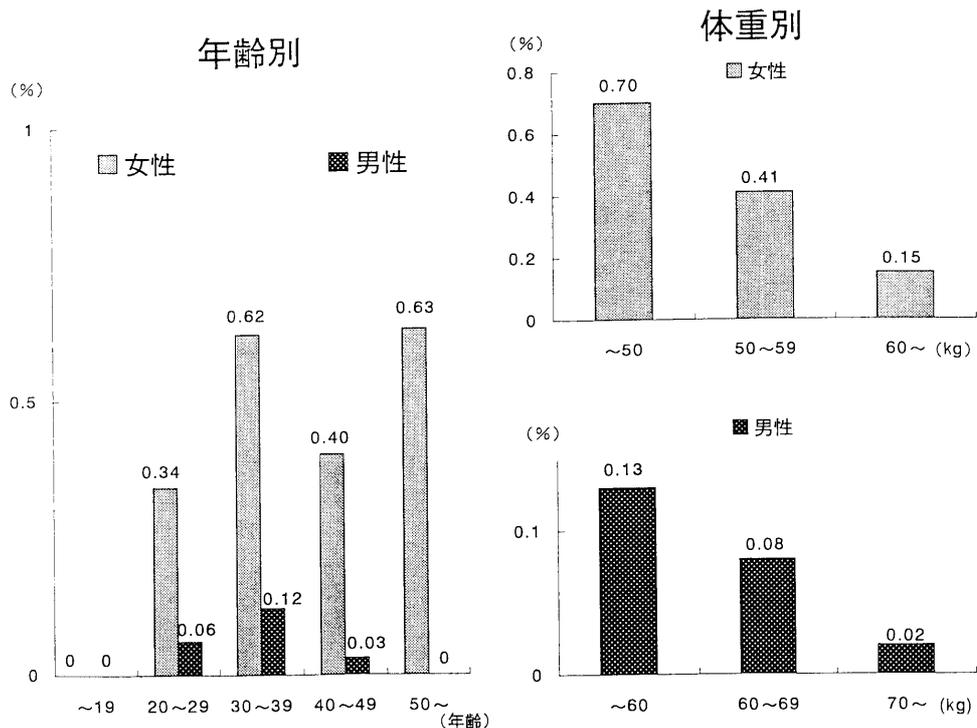


図3 年齢, 体重別クエン酸反応発生率

表2 各検査項目の頻回群, コントロール群の平均値と両群間の有意差

検査項目	男性			女性		
	頻回群	コントロール群	有意差	頻回群	コントロール群	有意差
例数	45	45		38	38	
総蛋白 (g/dl)	7.35±0.41	7.36±0.39	NS	7.28±0.33	7.39±0.49	NS
アルブミン (g/dl)	3.98±0.20	4.03±0.23	NS	3.84±0.16	3.94±0.23	p<0.05
コレステロール (mg/dl)	190±37.0	181±27.9	NS	189±34.5	183±43.9	NS
IgG (mg/dl)	1205±251.7	1265±262.4	NS	1356±257.2	1383±274.7	NS
IgA (mg/dl)	282±103.3	243±80.7	NS	256.8±90.1	262±108.0	NS
IgM (mg/dl)	144±57.1	150±89.8	NS	226±106	216±81.2	NS
血清フェリチン値 (ng/ml)	40.4±25.7	89.8±53.0	p<0.001	22.0±13.5	35.0±34.3	p<0.05
赤血球数 (×10 ⁴ /μl)	482±28.6	492±36.5	NS	426±24.8	431±35.1	NS
ヘモグロビン量 (g/dl)	14.9±1.0	15.5±0.88	p<0.01	13.2±0.72	13.5±0.84	p<0.05
ヘマトクリット値 (%)	43.7±2.84	45.4±2.55	p<0.01	38.4±2.1	39.6±2.61	p<0.05
MCV (fL)	90.6±4.55	92.4±3.81	p<0.05	90.3±3.87	91.9±4.02	NS
MCH (pg)	30.9±1.71	31.5±1.46	NS	31.0±1.50	31.7±2.46	NS
MCHC (%)	34.1±0.68	34.0±0.69	NS	34.3±0.60	34.1±0.48	NS
白血球 (/μl)	5291±1311	6327±1486	p<0.001	5311±1315	5595±1395	NS
リンパ球数 (/μl)	1719±371.2	2188±628.4	p<0.001	1731±374.8	1828±537.1	NS
血小板数 (×10 ⁴ /μl)	24.5±5.21	23.7±4.66	NS	25.1±4.57	24.7±4.78	NS

の訴えがあったが、痙攣や血圧低下、意識喪失などの重篤な例はなかった。71例中26例にカルチコール(10%グルコン酸カルシウム, 5ml)を1~2アンプル投与したが気分不良やしびれ、こわばり感などの症状は直ちに軽減した。

3.2 頻回成分献血の献血者に及ぼす影響

対象例は頻回群, コントロール群ともに男性45例, 女性38例で, 年齢は頻回群では男性37.1±11.0歳,

女性36.8±11.8歳で, コントロール群では男性37.0±11.0歳, 女性36.7±11.6歳と両群間にほとんど差がなかった。頻回群献血者の過去の成分献血回数は, 男性では平均84.9±52.8回(17~211回), 女性では49.4±41.0回(11~194回)で, 100回以上の経験者も男性18人, 女性4人と男性における回数かなり多かった。1年7カ月間の検討期間中には男性平均18.6回(6~37回), 女性14.7回(9~35回)の成

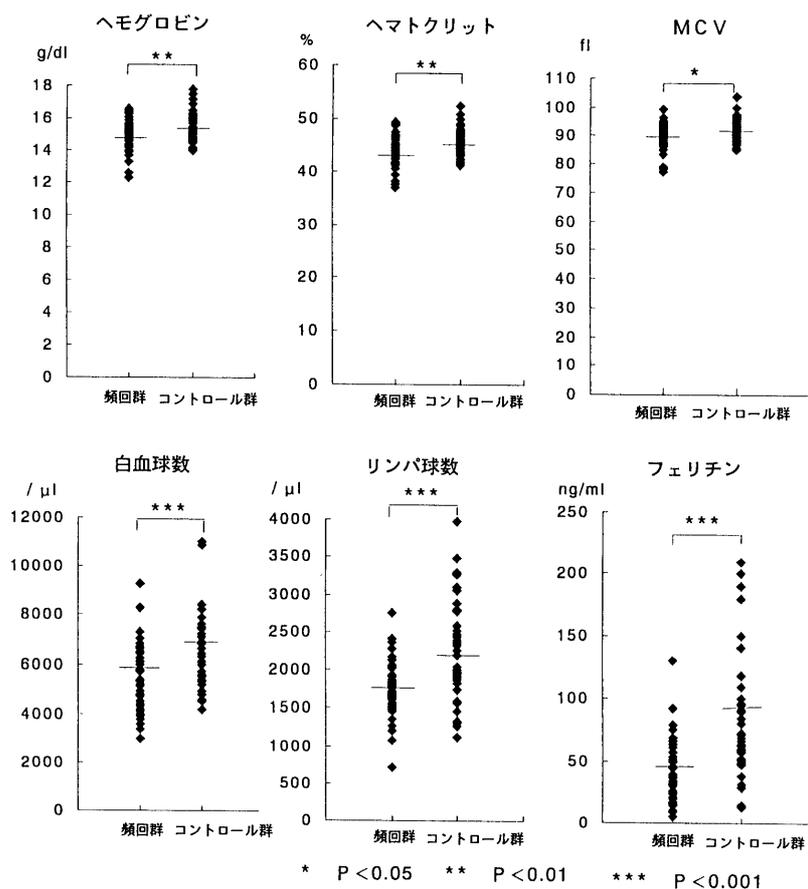


図4 有意差のあった検査項目の頻回群とコントロール群における測定値の比較 (男性)

分献血を行った。

頻回群とコントロール群の各検査項目の平均値と両群間の統計学的検定結果を表2に示した。血清フェリチン値、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値に男性では0.1%あるいは1%以下の、女性では5%以下の有意差を認めた。女性ではアルブミンに、男性ではMCVに5%以下の有意差があり、更に男性の白血球数、リンパ球数にも0.1%以下の有意差を認めた。有意差の認められた検査項目についてその測定値の分布を図4, 5に示した。

4. 考 察

4.1 採血時の副作用

4.1.1 血管迷走神経反応 (VVR)

VVRは献血に伴う副作用として最も頻度が高いが、その判定については共通の基準は設けられてはいるものの、症状ないし所見の取り方に差があるようである。全国の血液センターにおけるVVR発生率にはかなりばらつきがあることは第18回日本血液事業学会でも討論されたところである²⁾。北海道赤十字血液センターでは、気分不良や顔面蒼白等の症状があり、数分以

内に回復したような軽症例でもできるだけ脈拍、血圧の測定によりVVRの判定を客観的な所見により行い、VVRの「疑い」の範囲に入るものもすべてとりあげてきちんと対応するようにしている。

献血の経験の有無はVVRの発生率に最も影響を与え初回者にかなり高率であること、性別では女性に、年齢別では若年者ほど高率であるのはほとんどの報告で一致している³⁻⁵⁾。体重別でも低体重者に多いのはVVR発生に循環血液量の低下も誘因となり得ることが考えられる。献血回数が増えるに従って、また年齢および体重が大きくなるに従ってVVRの発生率が段階的に低下する傾向を示しているのは、これらがVVR発生に関与しているためと言える。一方収縮期血圧値は、成分献血におけるVVR発生率とは特に相関があるとは言えず、成分献血では採血速度はポンプにより一定にコントロールされており、また女性では血小板採血機種の大部分は両腕法のため急激な脱血による影響がないためと思われる。

4.1.2 クエン酸反応

血小板採取機種の改良や抗凝固剤の注入速度がコントロールされる機種の開発などにより、クエン酸反応

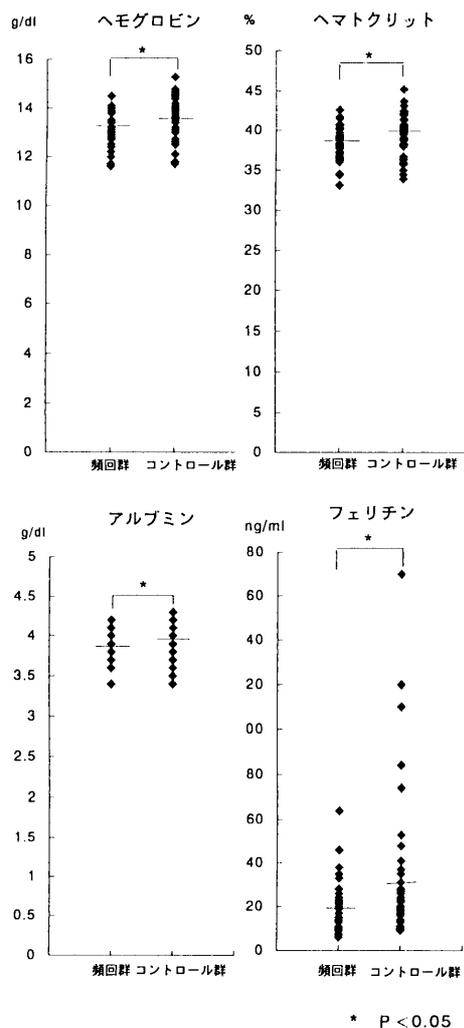


図5 有意差のあった検査項目の頻回群とコントロール群における測定値の比較 (女性)

は比較的軽度で留まる場合が多くなったと思われる。しかし、高単位の血小板採取を目指すほど処理血液量が増加し、抗凝固剤の使用量も増えることから、比較的はっきりした症状を訴える者も増えてきたようである。体重が少ない者ほど症状の発生率が高い傾向にあるとの報告もあり^{6,7)} 今回のわれわれの検討でも同様の傾向を示した。症状の発現にはかなり個人差があり、多くは軽度の口唇や手足のしびれに止まるが、急に気分不良、悪心、嘔吐へと進む場合もある。注意深く観察して採血速度の低下や牛乳、カルシウム剤の投与など早めに対応することが大切である。

4.2 頻回成分献血の献血者に及ぼす影響

頻回成分献血者の検査データに及ぼす影響について、対象例の1年7カ月間における頻回群とコントロール群との比較検討結果の詳細は1996年度の日赤特定研究班報告書に報告した⁸⁾。

成分献血が導入された1986年からの成分献血に関する日赤特定研究班において、体重別に300~600 mlの採血漿を2週間間隔で1年間に24回実施しても、血球計数検査、生化学検査にほとんど変化を認めず、 γ グロブリン、IgG、IgM、フィブリノーゲンで初期にわずかに低下する傾向を示したが9~10回目以降は一定のレベルに推移したため問題はないとされた⁹⁾。

成分献血開始後10年を経過した今回の検討では、頻回献血者の献血回数は既述のごとくかなり多数回になっており、中には開始当時から継続している者もいる。今回の検討で検査値に有意差を認めた項目は血清フェリチン値と血球計数検査における項目に片寄っており、血清総蛋白や免疫グロブリンには有意差を認めなかった。しかし、年齢別に頻回献血者群とコントロール群の比較を1年7カ月間追跡した結果では¹⁰⁾、成分献血の回数が平均100回を越えている男性50歳以上の群で最もコントロール群との差が大きくなり、今回有意差の認められた項目以外に総蛋白、アルブミン、IgMについても他の群に比べて低下傾向が大きかったが、標準値を下回ることにはなかった。血漿献血を2ないし3週間間隔で長期間行っても総蛋白、アルブミン、免疫グロブリンは正常域を維持したとの報告がある^{10,11)} 一方、一回に585~880 mlの採血漿を週2回継続した場合、血清総蛋白や免疫グロブリンに採血漿の回数に応じて正常値の下限を下回った例の割合が多かったと言う報告¹²⁾がある。わが国の採血基準による血漿採取量では今のところ血清蛋白系に異常は来していないようであるが、今後も注意深い観察が必要である。

血清フェリチン値については、頻回群で低値を示し、コントロール群との間に男女とも有意差を認め、これに関連したヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び男性ではMCVにも有意差を認めた。成分献血では赤血球は採取しないにもかかわらず、これらの値が低下するのは、成分献血終了後に採血回路内に残る血液と毎回検査用として約20 mlが採血されることによると考えられる。残血量は機種によって異なり、CS-3000、スペクトラでは10 ml前後だが、MCSやMULTIでは20~40 mlとなり、血漿献血でもUL-PCSでフィルターやチューブ内の血液を返血しなければ30~40 mlが残る。血漿献血を年24回行くと、検査用の採血量だけで年間500 ml以上になる。従って頻回献血者では成分献血といえども赤血球をかなり採取されることになる。

白血球数, リンパ球数については特に男性で頻回群に有意な低下が見られた。採取される血小板製剤中の白血球数は輸血副作用を軽減するため機種の改良によってかなり少なくなってきたが¹³⁾, 献血者に返血されずに回路内に残留するこれら血球成分がかなり多いことが報告されており^{14,15)}, 頻回の成分献血での低下につながっていると考えられる。頻回成分献血者のリンパ球サブセットの解析では, 今のところ標準値内にあり, 直ちに献血者の健康に悪影響を及ぼすとは考えにくい¹⁶⁾, 今後長期にわたる観察が必要である。

5. おわりに

成分献血が献血者に与える影響として, 採血時に起こる副作用と頻回成分献血者の検査データについて検討した。成分献血の副作用の主要なものはVVRとクエン酸反応であるが, いずれも女性, 低体重者に発生率が高いことから献血者に適した機種の選定と採血中の献血者に対する気配りが重要である。とくにVVRは成分献血の初回者に高率であることから, 不安を与えないように事前の説明などの配慮が必要である。

頻回成分献血者とコントロール群との検査データの比較において有意差のあった項目は, 血清フェリチン値, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値と, 男性ではさらにMCV, 白血球数, リンパ球数であった。成分献血が導入されて11年が経過し, 最初から継続して行っている献血者では成分献血が200回を越えている例も増えてきている。今のところ個々の検査値は標準値内にあり, 日常生活にも何ら影響はないと見られるが, 今後も追跡調査を継続していくべきである。また成分採血装置の改良や操作の工夫により, 装置内に残る血球成分を更に減少させる努力をしなければならぬと考える。

本稿の主旨は第17回日本アフェリシス学術大会にて発表した。

文 献

- 1) 赤十字血液センター 業務標準・技術部門: 日本赤十字社血液事業部: 45, 1992
- 2) Donor Reaction [採血副作用・事故対策]: 第18回日本血液事業学会第1回技術部会セミナー, 日本赤十字社血液事業学会技術部会, 1995
- 3) 中瀬俊枝: 採血に伴う副作用と事故. 臨床病理 (臨時増刊) 88: 254-266, 1991
- 4) Nakase T, Shimoyama R, Sekiguchi S: Adverse reaction of hemapheresis donation. *Jpn J Apheresis* 13 (2): 94-95, 1994
- 5) 関口定美, 中瀬俊枝: 採血基準の見直しについて—高齢者の献血状況と採血基準一部改正に関する副作用の発生について—. 厚生省血液事業平成6年度研究報告書: 310-322, 1995
- 6) Nakase T, Yamamoto S, Ikeda H, Sekiguchi S: Current status and issues of donor apheresis using a continuous flow blood separator. *Therapeutic Plasmapheresis* VII: 35-40, 1988
- 7) Morse EE, Hohnadel DC, Genco P, Katz AJ: Decreased ionized calcium during therapeutic plasma exchange pheresis and platelet pheresis. *Johns Hopkins Med J* 146: 260-263, 1980
- 8) 中瀬俊枝, 山本定光, 関口定美: 頻回献血者群 (テスト群) と非献血者群 (コントロール群) の検査値の推移について. 研究報告書「献血者の安全確保に関する特定研究班」日本赤十字社: 27-46, 1996
- 9) アフェレーシスによる適正な採血漿量に関する研究. 総括報告 1986~1988年度. 1988年度成分採血に関する特定研究報告書, 日本赤十字社: 47-161, 1988
- 10) 筒井英子, 竹村朝美, 脇野隆子, 他: 成分献血の安全性について. *血液事業* 18: 67, 1995
- 11) Wasi S, Sanotski T, Shelley A, et al: The Canadian Red Cross plasmapheresis donor safety program: changes in plasma protein after long-term plasmapheresis. *Vox Sang* 60: 82-87, 1991
- 12) Lewis SL, Kutvirt SG, Bonner PN, Simon TL: Plasma proteins and lymphocytes phenotypes in long-term plasma donors. *Transfusion* 34: 578-585, 1994
- 13) 中瀬俊枝, 関口定美: 血小板製剤供給体制の将来の方向. *日輸血会誌* 41: 548-552, 1995
- 14) 中野節子, 今井美智子, 小金丸智子, 他: 血小板採取後の装置内に残留する血液成分について. *日輸血会誌* 41: 612-616, 1995
- 15) 桑田順治, 筒井英子, 脇野隆子, 他: 血液成分採血終了後回路内に残存する血液細胞の検討. *血液事業* 19: 109-114, 1996
- 16) 池田忠明, 筒井英子, 清水和枝, 他: 頻回成分献血者のリンパ球サブセットの分析. *日輸血会誌* 43: 343-349, 1997

別刷請求先: 〒063-0002 札幌市西区山の手2条2丁目 北海道赤十字血液センター 中瀬俊枝