

自己血採血後の遅発性副作用の発生率と危険因子

鈴木啓二郎¹⁾ 小田原 聖²⁾ 高館 潤子²⁾ 佐々木さき子²⁾ 後藤 健治²⁾

木村美代子³⁾ 村松 協子³⁾ 諏訪部 章¹⁾

自己血採血後の遅発性副作用 (delayed reactions, DRs) は、採血室外での失神や転倒につながる採血後副作用として認識されているが、その詳細は明らかではない。本研究は当院で自己血採血を行った患者 (294 名) の DRs の発生率と危険因子を後方視的に調査した。DRs は、採血から 1 週間以内に採血室外で発生し、原病と合併症以外の症状と定義した。初回自己血採血後の DRs 発生患者群と非発生患者群を比較し、また多変量によるロジスティック回帰分析により、DRs の発生率と危険因子を解析した。初回自己血採血後の DRs 発生率は 33.7% で、症状は採血当日に最も多くみられた (26.9%)。DRs を発生した患者の多くは、頭重感・頭痛、ふらつき、倦怠感、眩暈を訴えたが、ほとんどの症状は採血後 4 日目までに軽快した。DRs の有意な危険因子は、女性、低推定循環血液量 (<3,900 ml)、および軽度な頻拍 (75~89/分) であった。本研究は、当院の自己血採血後 DRs は決して頻度の少ない副作用ではなく、その発生には自己血採血による循環動態の変化および自律神経系の変調が関与している可能性を示した。

キーワード：自己血輸血、性差、推定循環血液量、脈拍数

はじめに

貯血式自己血輸血は患者から前もって採血 (自己血採血) する必要があるが、その際の副作用は安全上の問題となっている。自己血採血直後に発生する血管迷走神経反応 (vasovagal reactions, VVRs) は、急激な血圧低下と徐脈による体調不良を呈し、時に失神、失禁、および痙攣に至ることがある。採血からしばらく経過した後に採血室外で発生する体調不良も遅発性副作用 (delayed reactions, DRs) として知られている。献血では、採血室外での転倒や外傷につながる採血後の副作用として DRs の発生率、危険因子、および予防方法が調査されている^{1)~9)}。一方、自己血採血後に発生する DRs の報告は少なく^{10)~12)}、その発生率は施設毎に異なり、危険因子も明らかではない。

本研究は、当院における初回自己血採血後の DRs の発生率と危険因子を後方視的に調査した。その結果、当院の自己血採血後 DRs は決して頻度の低い合併症ではなく、その症状は多彩であった。また、女性、低循環血液量、および採血前の軽度な頻拍が当院の DRs に関連することを統計学的に示した。

対象と方法

対象

平成 25 年 1 月 1 日から平成 27 年 7 月 31 日まで岩手医科大学附属病院自己血成分採取室 (採血室) で自己血採血が行われた患者 316 名を対象とした。本研究は岩手医科大学医学部倫理委員会で承認されている (承認番号 H27-81)。

自己血採血について

貯血式自己血輸血の適応、目標採血量、採血間隔、および事前の経口鉄剤の投与は日本自己血輸血学会の貯血式自己血輸血実施指針¹³⁾に従った。1 回採血量の上限は患者推定循環血液量 (EBV) の 10%、または 400 ml とした。自己血採血は、採血の 1 週間前から当日までの体調と自覚症状を問診し、体温、血圧と脈拍数 (臥位で安静後 5~10 分後に測定)、およびヘモグロビン (Hb) 値を確認後に行った。採血後に採血量相当の生理食塩水を輸液した。骨髄ドナーは輸液に代えて約 500 ml の水分補給を行った。

DRs の定義と患者臨床情報の収集方法

今回我々は、自己血採血から 1 週間以内に採血室外で発生し、原疾患および合併症に起因しないと考えられる体調変化を DRs と定義した。当院では、以前から

1) 岩手医科大学医学部臨床検査医学講座

2) 岩手医科大学附属病院中央臨床検査部

3) 岩手医科大学附属病院看護部

[受付日：2016 年 12 月 22 日、受理日：2017 年 7 月 12 日]

受付番号 _____

自己血採血を受けられた患者さまへお願い



今日自己血採血を受けられお疲れさまでした。
 自己血採血後の体調について教えてください。
 1週間以内に下記の表にある<症状>がありましたら番号で記入して下さい。
 下記の表以外に症状がある場合は、その他に記入してください。

※この用紙は治療の参考資料となりますので、症状のなかった方もお持ち下さい。
 ・次回の自己血採血の時に自己血室にお持ち下さい。
 ・自己血採血がすべて終了した方は、次回の外来受診の時に（入院の方は病棟へ）担当看護師にお渡し下さい。

月/日	/	/	/	/	/	/	/
採血後	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
症状 (番号)							

<症状>

(1) めまい	(2) ふらつき	(3) 冷汗
(4) どうき	(5) 血の気がひく感じ・立ちくらみ	(6) 頭が痛い
(7) 頭が重い感じ	(8) はきけ	(9) 胃やお腹の調子が悪い
(10) 食欲がない	(11) 全身がだるい	(12) 採血部位の出血や内出血
(13) その他 ()	

※自己血採血について気がついた事がありましたらご記入下さい。

ご協力ありがとうございました。
 岩手医科大学附属病院 自己血採取室

Fig. 1 Questionnaire regarding delayed reactions after autologous blood donation

Patients were asked to record any symptoms occurring within seven days after blood donation in the questionnaire. Subjective symptoms that may occur after blood donation are numbered and are as follows: (1) dizziness, (2) lightheadedness, (3) diaphoresis, (4) palpitation, (5) pallor or orthostatic faint, (6) headache, (7) dull headache, (8) nausea, (9) abdominal discomfort, (10) loss of appetite, (11) unusual tiredness, (12) puncture site bleeding or hematoma, and (13) others. If patients had no symptoms, the field for that day was left blank.

自己血採血後の患者の体調を把握する目的でアンケートを行っている。アンケート用紙には採血日から7日間のカレンダーと起こり得る症状を予め配置し、採血後の自覚症状の記入をお願いしている (Fig. 1)。初回採血後のアンケート用紙は、1回のみ採血を行う場合には患者の申請により病棟看護師が、2回以上の場合には再来時に採血室の看護師が回収した。看護師と自己血採血担当医は記入された症状の発生状況と経過を問診し

た。症状と自己血採血（または原病と合併症）との関連は、問診を考慮した上で自己血採血担当医により臨床的に判断され、診療録に記録された。診療録から、患者背景（性別、年齢、身長、体重、原疾患、合併症）、初回採血前のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、Hb値、採血量、輸液量、および上記の定義に当てはまる症状と発生日を収集した。EBVは小川・藤田の予測式¹⁴⁾で計算された。合併症は手術の対象

Table 1 Characteristics of the patients

	Overall	Male	Female
Number of patients subjected to this study	316	96	220
Number of patients that responded to the questionnaire ^{a)}	294 (93.0%)	90 (93.8%)	204 (92.7%)
Age	54.0 (34.3–71.0)	49.0 (31.5–67.0)	56.5 (35.0–73.0) *
Body weight (kg)	57.4 (50.0–65.0)	65.0 (59.2–71.0)	54.0 (49.0–60.0) **
Estimated blood volume (ml)	3,974 (3,374–4,459)	4,491 (4,177–4,877)	3,686 (3,253–4,090) **
Donation volume (ml) ^{b)}	300 (200–323)	300 (300–400)	300 (200–300) **
Predonation systolic pressure (mmHg)	127 (115–142)	127 (117–138)	127 (114–143)
Predonation diastolic pressure (mmHg)	73 (65–81)	74 (64–84)	72 (65–89)
Predonation pulse (beats/min)	74 (60–85)	74 (67–82)	75 (68–85)
Hemoglobin (g/dl)	13.1 ± 1.5	14.6 ± 1.2	12.6 ± 1.2 **
Percentage of donation volume to estimated blood volume (%)	7.3 (5.9–8.6)	7.9 (6.5–8.8)	7.0 (6.0–8.4) **
Infusion volume after blood donation (ml)	300 (200–300)	300 (300–300)	200 (200–300) ^{c)} **
Number of patients who continued iron preparations after the first donation ^{d)}	257 (87.4%)	74 (82.2%)	183 (89.7%)

Hemoglobin (Hb) is represented as mean and standard deviation, and other values are represented as median and 25 ~ 75 percentiles.

^{a)}We conducted statistical analyses of the patients who responded to the questionnaire. Patients who donated only once showed a significantly lower response rate than those who donated twice or more (65.2%, 15/23 patients vs. 95.2%, 279/293 patients, respectively, $p < 0.01$). ^{b)}Percentage of patients who donated a small volume (200ml) was significantly higher in females than males (female 48.0%, 98/204 vs. male 10.0%, 9/90, $p < 0.01$). ^{c)}Infusion volume of female patients without bone marrow donors was similar to their donation volume (200ml [200–300 ml]). ^{d)}Two hundred seventy-six patients (93.9%) were prescribed oral iron preparations before the first donation. Nineteen patients (6.9%) discontinued oral iron therapy resulting from gastrointestinal side effects. Fifteen of 19 patients were administered intravenous iron preparations (Fesin[®] 40mg). Eighteen bone marrow donors were not prescribed oral iron preparations because of their small donation volume (200ml) or Hb (Hb \geq 13g/dl). Thirty-seven patients were not administered oral iron preparations after the first donation. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

となった原疾患の他に治療を要する併存疾患とした。

統計学的解析

自己血採血後に DRs を発生した患者群 (DR 群) と非発生患者群 (NDR 群) に分け, DRs 発生率と症状別発生件数の推移を調査した。さらに, DR 群と NDR 群の患者背景, 採血前のバイタルサイン, Hb 値, 採血量, および輸液量を比較した。2 群間の名義変数の比較は Fisher の正確確率検定を用いた。Hb 値の比較は Student の t 検定を用い, その他の連続変数の 2 群間の比較は Mann-Whitney の U 検定, および 3 群間の比較は Kruskal-Wallis 検定と Steel-Dwass の多重比較法を用いた。Hb 値は平均値 ± 標準偏差で, その他の連続変数値は中央値 (25% 値 ~ 75% 値) で表した。

DRs の発生を従属変数とし, 調査した各因子を説明変数とするロジスティック回帰分析を行った。連続変数は Table 6 のようにカテゴリー化した。単変量解析で各因子の未調整オッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (95% CI) を求めた。体重と身長は EBV の計算に用いる因子であり, また輸液量は多くの患者で採血量と同等で両群に有意差がないため, 説明変数から除外した。単変量解析で有意であった因子, ならびに献血で危険因子として報告されている採血量³⁾と年齢⁵⁾⁶⁾⁸⁾の調整済み OR と 95%CI を強制投入法による多変量解析で求めた。多変量解析のモデル適合性は, モデル χ^2 検定および Hosmer-Lemeshow 検定で確認した。Receiver operating characteristic (ROC) 解析によりモデルの area under the

curve (AUC) を求めた。各統計処理は, 統計ソフトウェア EZR¹⁵⁾で行った。いずれの解析も有意水準 5% 未満を統計学的に有意とした。

結 果

患者背景

解析した患者の背景を Table 1 に示す。アンケートは 93.0% (294/316 名) の患者から回収された。回収率に男女差はなかったが, 1 回のみ採血が行われた患者で有意に低かった。以降の解析は, アンケートにより DRs の有無が確認できた 294 名 (男性 90 名, 女性 204 名)で行った。アンケートが未回収であった患者の追跡調査は行わなかった。

解析した患者は女性に多く, 年齢, 体重, EBV, Hb 値, 採血量, 輸液量, および EBV に対する採血量の比率に有意な男女差があった。事前に経口鉄剤を投与された患者の 6.9% (19/276 名) は, 消化器症状によりその投与が中止された。初回の採血以降も経口鉄剤が投与された患者は 87.4% (257/294 名) であった。EBV に対する採血量の比率は, EBV が少ない患者で高くなる傾向にあった (Table 2)。

診療科別の患者数, 原疾患, および合併症の内訳を Table 3 に示す。患者は整形外科が最も多かった (60.5%, 178/294 名)。血液内科と小児科の患者は骨髄ドナーであった。心血管外科の患者は, 心疾患に由来する自覚症状を採血時に示さなかった。合併症は 43.5% (128/

Table 2 Percentage of donation volume by estimated blood volume

Estimated blood volume (ml)	<3,300	3,300-3,899	3,900-4,399	≥4,400
Number of patients	58	78	80	78
Percentage of donation volume to estimated blood volume (%) **	7.3 (6.4-9.5) † †	7.8 (5.6-8.4)	7.3 (5.1-9.3)	6.5 (5.7-8.2)

Values are represented as median and 25~75 percentiles. **Kruskal-Wallis test: $p < 0.01$. † †Steel-Dwass test: $\geq 4,400\text{ml}$ vs. $< 3,300\text{ml}$, $p < 0.01$.

Table 3 Underlying diseases and comorbidities of the patients

Clinical Department	Male (n = 90)				Female (n = 204)			
	Disease		Comorbidity ^{a)} 38/90 (42.2%)		Disease		Comorbidity ^{a)} 90/204 (44.1%)	
Orthopedics (n = 178)	43 patients		26/43 (60.4%)		135 patients		85/135 (63.0%)	
	Knee osteoarthritis	13	HTN	14	Knee osteoarthritis	52	HTN	61
	Hip osteoarthritis	9	CHF	2	Hip osteoarthritis	50	HL	27
	Femur head necrosis	9	DM	1	Idiopathic scoliosis	16	DM	10
	Degenerative lumbar scoliosis	5	HL	1	Degenerative lumbar scoliosis	10	Angina	3
	Idiopathic scoliosis	2	Others ¹	8	Femur head necrosis	2	Others ²	16
	Femoral condyle necrosis	1			Bone tumor	1		
	Kyphosis	1			Shoulder osteoarthritis	1		
	Kyphoscoliosis	1			Thoracic compression fracture	1		
	Lumbar canal stenosis	1			Revision total hip arthroplasty	1		
Spondylolisthesis	1			Revision total knee arthroplasty	1			
Obstetrics & gynecology (n = 28)	0		0		28 patients		1/28 (3.6%)	
					Placenta praevia	16	HTN	1
					Low lying placenta	4		
					Repeated cesarean section	4		
					Placenta accreta	2		
					Multiple pregnancy	1		
					Pregnancy with fibroids	1		
Hematology (n = 27)	14 patients		0		13 patients		0	
	Bone marrow donor	14			Bone marrow donor	13		
Cardiovascular surgery (n = 25) ^{b)}	18 patients		12/18 (66.7%)		7 patients		2/7 (28.6%)	
	Aortic regurgitation	12	CHF	11	Mitral regurgitation	5	CHF	4
	Mitral stenosis	2	HTN	9	Aortic regurgitation	1	HTN	2
	Angina	1	HL	5	Atrial septal defect	1	Af	1
	Mitral regurgitation	1	DM	1				
	Mitral stenosis and regurgitation	1	Hyperuricemia	1				
	Thoracic aortic aneurysm	1						
Oral surgery (n = 19)	5 patients		0		14 patients		2/19 (10.5%)	
	Jaw deformity	5			Jaw deformity	14	HL	1
						Others	1	
Plastic surgery (n = 15)	9 patients		0		6 patients		0	
	Cleft palate	5			Cleft palate	5		
	Jaw deformity	4			Jaw deformity	1		
Neurosurgery (n = 1)	0		0		1 patient		0	
					Facial spasm	1		
Pediatrics (n = 1)	1 patient		0		0		0	
	Bone marrow donor	1						

Af, atrial fibrillation; CHF, congestive heart failure; DM, diabetes mellitus; HL, hyperlipidemia; HTN, hypertension. ^{a)}Some patients have multiple comorbidities (55 patients, male: 17/38 patients, female: 38/90 patients). ^{b)}NYHA Functional Classification of cardiovascular surgery patients: class I, 20 patients; class II, 5 patients. Others¹: aplastic anemia (post-bone marrow transplantation) 2, bronchial asthma 2, hyperuricemia 2, rheumatoid arthritis 2, angina 1, benign prostate hyperplasia 1, chronic kidney disease 1, Hashimoto's disease 1, obstructive sleep apnea 1, Sjögren syndrome 1. Others²: Hashimoto's disease 2, rheumatoid arthritis 2, breast cancer (postoperative) 1, bronchial asthma 1, cerebral infarction 1, chronic kidney disease 1, colon cancer (postoperative) 1, chronic hepatitis B 1, narcolepsy 1, neurogenic bladder 1, progressive supranuclear palsy 1, Sjögren disease 1, thyroid cancer (postoperative) 1, Wilson's disease 1.

Table 4 Characteristics of patients with delayed reactions (DRs) compared to patients without DRs

	Overall	DRs within one week after blood donation	
		Patients with DRs (DR)	Patients without DRs (NDR)
Total number	294	99 (33.7%)	195 (66.3%)
Patients donated only once/more than twice donation (s)	15/279	7/92 ^{a)}	8/187
Sex (male/female)	90/204	17/82**	73/122
Age	54 (34.3-71.0)	57 (34.5-71.0)	51 (34.5-71.5)
Body weight (kg)	57.4 (50.0-65.0)	55.0 (50.0-60.8)**	59.8 (51.0-67.9)
Estimated blood volume (ml)	3,974 (3,374-4,459)	3,739 (3,291-4,163)**	4,085 (3,478-4,604)
Donation volume (ml)	300 (200-323)	300 (200-300)*	300 (200-340)
Predonation systolic pressure (mmHg)	127 (115-142)	127 (113-139)	127 (116-142)
Predonation diastolic pressure (mmHg)	73 (65-81)	73 (65-78)	72 (65-83)
Predonation pulse (beats/min)	74 (60-85)	76 (68-86)	73 (68-84)
Hemoglobin (g/dl)	13.1 ± 1.5	12.8 ± 1.3*	13.4 ± 1.6
Percentage of donation volume to estimated blood volume (%)	7.3 (5.9-8.6)	7.3 (5.8-8.8)	7.2 (6.0-8.6)
Infusion volume after donation (ml)	300 (200-300)	200 (200-300)	300 (200-300)
Patients with/without comorbidity	128/166	48/51	80/115
Hypertension	88/206	28/71	60/135
Hyperlipidemia	34/260	15/84	19/176
Congestive heart failure	17/277	6/93	11/184
Patients of bone marrow donor/other diseases	28/266	6/93 ^{b)}	22/173

DRs, delayed reactions. Hemoglobin is represented as mean and standard deviation, and other values are represented as median and 25 ~ 75 percentiles. ^{a)}Patients who donated only once showed a higher DRs rate than those who donated twice or more (46.6%, 7/15 patients vs. 32.9%, 92/279 patients; $p=0.28$). ^{b)}DRs rate of bone marrow donors was not different from patients with other diseases (21.4%, 6/28 patients vs. 34.9%, 92/266 patients; $p=0.21$). * $p<0.05$, ** $p<0.01$.

Table 5 Symptoms of delayed reactions

Symptoms	day 1	day 2	day 3	day 4	day 5	day 6	day 7
Dizziness	10	4	1	2	0	0	1
Lightheadedness	18	10	5	3	1	0	1
Diaphoresis	2	0	1	2	1	1	0
Palpitation	6	2	2	0	2	0	0
Pallor/orthostatic faint	9	2	2	0	0	0	1
Headache	31	17	10	5	4	2	2
Nausea	7	3	2	1	0	0	0
Abdominal discomfort	7	5	5	4	5	6	4
Loss of appetite	5	6	3	1	1	0	1
Unusual tiredness	16	13	9	3	3	2	2
Others	3	2	1	0	1	0	0
Total number of symptoms	114	64	41	21	18	11	12
Total number of patients with DRs	79	50	26	21	15	12	9

Others: day1, sleepiness 3; day 2, sleepiness 2; day 3, sleepiness 1; day 5, sleepiness 1. DRs, delayed reactions.

294名)にあり、男女差はなかった。

DRsの発生率と症状

DRsの発生率をTable 4に示す。自己血採血後1週間におけるDRsの発生率は33.7%(99/294名)であった。1回のみ採血を行った患者は2回以上採血を行った患者より高い発生率を示したが、有意差はなかった。骨髓ドナーとそれ以外の患者の発生率にも有意差はなかった。採血室内で発生したVVRsの発生率は0.7%であった(2/294名、両者とも重症度はI度¹⁶⁾、症状は悪心)。

症状の推移をTable 5に示す。DRsを発生した患者は採血当日に最も多かった(26.9%, 72/294名)。採血当

日の症状は、頭痛・頭重感が最も多く(27.1%)、ふらつき(15.7%)、倦怠感(14.0%)、めまい(8.8%)、および顔面蒼白・立ち眩み(7.9%)の順に多かった。症状の多くは患者による安静や水分補給などで採血4日目までに軽快した。採血当日から7日目までに4~7名の患者が胃腸不快感を訴えたが、経口鉄剤が投与されなかった患者(37名)には認めなかった。採血室外の転倒や外傷はなく、DRsにより医療機関を受診した患者、および2回目以降の自己血採血が中止された患者はいなかった。

Table 6 Odds ratio (OR) of delayed reactions within a week after autologous blood donation

Patient's or donation characteristics	Patients with DRs (%)	Patients without DRs (%)	Total number (%)	Unadjusted OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)
Overall	n = 99	n = 195	n = 294		
Age group (years)					
<30	18 (18.2)	34 (17.4)	52 (17.7)	1.40 (0.66-2.96)	1.44 (0.65-3.20)
30-49	22 (22.2)	58 (29.7)	80 (27.2)	1	1
50-69	32 (32.3)	44 (22.6)	76 (25.9)	1.92 (0.98-3.75)	1.88 (0.91-3.89)
≥70	27 (27.3)	59 (30.3)	86 (29.3)	1.21 (0.61-2.36)	1.42 (0.67-2.98)
Sex					
Male	17 (17.2)	73 (37.4)	90 (30.6)	1	1
Female	82 (82.8)	122 (62.6)	204 (69.4)	2.89 (1.59-5.25) **	2.72 (1.22-6.05) *
Estimated blood volume (ml)					
<3,300	25 (25.3)	33 (16.9)	58 (19.7)	3.18 (1.48-6.85) **	2.58 (1.01-6.58) *
3,300-3,899	34 (34.3)	44 (22.6)	78 (26.5)	3.25 (1.58-6.60) **	2.66 (1.13-6.23) *
3,900-4,399	25 (25.3)	55 (28.2)	80 (27.2)	1.91 (0.92-3.98)	1.52 (0.70-3.33)
≥4,400	15 (15.2)	63 (32.3)	78 (26.5)	1	1
Predonation systolic pressure (mmHg)					
<100	4 (4.0)	9 (4.6)	13 (4.4)	0.80 (0.24-2.70)	
100-139	71 (71.7)	128 (65.6)	199 (67.7)	1	
≥140	24 (24.2)	58 (29.7)	82 (27.9)	0.75 (0.43-1.30)	
Predonation diastolic pressure (mmHg)					
<70	39 (39.4)	74 (37.9)	113 (38.4)	0.90 (0.53-1.52)	
70-84	47 (47.5)	80 (41.0)	127 (43.2)	1	
≥85	13 (13.1)	41 (21.0)	54 (18.4)	0.54 (0.26-1.11)	
Predonation pulse (beats/min)					
<60	7 (7.1)	13 (6.7)	20 (6.8)	1.55 (0.58-4.21)	1.62 (0.56-4.67)
60-74	34 (34.3)	98 (50.3)	132 (44.9)	1	1
75-89	42 (42.4)	55 (28.2)	97 (33.0)	2.20 (1.26-3.85) **	2.08 (1.13-3.86) *
≥90	13 (16.2)	29 (14.9)	45 (15.3)	1.59 (0.78-3.28)	1.63 (0.73-3.63)
Hemoglobin					
Anemia	26 (26.3)	42 (21.5)	68 (23.1)	1.30 (0.74-2.28)	
Normal	73 (73.7)	153 (78.5)	226 (76.9)	1	
Donation volume (ml)					
<300	47 (47.5)	63 (32.3)	110 (37.4)	1	1
300-399	33 (33.3)	87 (44.6)	120 (40.8)	0.51 (0.29-0.88) *	0.71 (0.38-1.35)
≥400	19 (19.2)	45 (23.1)	64 (21.8)	0.57 (0.29-1.09)	1.86 (0.72-4.79)

OR, odds ratio; DRs, delayed reactions. Adjusted OR includes age group, sex, estimated blood volume, predonation pulse, and donation volume. Patient's age is categorized into 4-groups: young (<30 yr.), middle age (30-49 yr.), late-middle age (50-69 yr.) and older (≥70 yr.). Estimated blood volume is calculated with patient's sex, body weight, and body height using Ogawa-Fujita's formula¹⁴, and stratified by quartile. Predonation systolic pressure (SBP) and predonation diastolic pressure (DBP) are categorized into 3-groups: hypotension (SBP<100mmHg, DBP<70mmHg), normal (SBP 100-139mmHg, DBP 70-84mmHg) and hypertension (SBP≥140mmHg, DBP≥85mmHg). Predonation pulse is categorized into 4-groups: bradycardia (<60/min), normal-low (60-74/min), normal-high (75-89/min) and tachycardia (≥90/min). Hemoglobin is categorized as anemia (male<13.0g/dl, female<12.0g/dl) or normal. Donation volume is categorized into 3-groups: small (<300ml), intermediate (300-400ml) and high (400ml). *p<0.05, **p<0.01.

DR 群と NDR 群の比較

DR 群と NDR 群の比較を Table 4 に示す。DR 群は NDR 群と比較して女性が有意に多く、体重、EBV、および Hb 値が有意に少なかった。採血量の中央値は両群とも 300ml であったが、その分布に差異があった (p=0.03)。採血前脈拍数は、NDR 群に対し DR 群で多い傾向にあった (p=0.15)。患者の年齢、EBV に対する採血量の比率、輸液量、採血前血圧、および合併症の有無に有意差はなかった。

DRs の危険因子の解析

DRs の発生についてロジスティック回帰分析を行ったところ、単変量解析では、女性、EBV が 4,400ml

以上と比べ 3,300ml 未満と 3,300~3,899ml、および採血前脈拍数正常低値 (60~74/分) に比べ正常高値 (75~89/分) の未調整 OR が有意に高かった (Table 6)。多変量解析の結果、女性、EBV 3,900ml 未満、および採血前脈拍数正常高値の調整済み OR が有意に高かった (Table 6)。モデル χ^2 検定と Hosmer-Lemeshow 検定の p 値はそれぞれ <0.01 と 0.85 であり、ROC 解析による AUC は 0.70 (95%CI 0.64~0.76) であった。

考 察

自己血採血後 DRs の発生率はいくつかの報告があり、塗谷らは 8.2% (4/49 名、採血 3~6 時間後の電話によ

る聞き取り調査)¹⁰⁾、牧野は11.3% (15/151名、採血後のアンケート調査)¹¹⁾、東らは31.6% (37/117名、採血1週間後の聞き取り調査)¹²⁾としている。我々は、既報より大きいサンプルサイズでDRsを調査した。発生率は報告により異なるが、その差には調査方法や対象期間の違いが関連する可能性がある。献血ではそれらの違いにより異なる発生率が示されている (0.009~17.9%)^{1)~9)}。

今回の検討も含めDRsの発生は少ないが、では自己血採血をDRsというデメリットを冒してまで行う意義があるのかという問題が残る。我々が示したDRsの発生率はVVRsに比べ高率であった。しかしDRsのほとんどは軽症で、また初回以降の自己血採血が中止とならなかったことから、自己血輸血を選択した患者にとってDRsは大きなデメリットはなかったと考えられる。しかし、軽症ではないDRsは自己血輸血の患者満足度に影響を与える可能性があり、今後の検討を要する。

今回の検討では、性別(女性)、低循環血液量(<3,900 ml)、および採血前の軽度な頻拍(75~89/分)とDRsの有意な関連が示された。当院の患者で報告されたDRsの症状は、採血当日に発生のピークがあるVVRs様症状(めまい、ふらつき、立ち眩み、悪心・嘔吐など)とそれ以外の症状(頭痛、倦怠感、胃腸不快感など)に大別される。前者はその性状から採血による循環動態の変化と関連する可能性がある。

献血では循環血液量に対する採血量の割合が男性より女性で高いこととDRsの関連が指摘されている⁸⁾。しかし、本研究ではその割合に男女差はなかった。女性は立位負荷による血圧調整反応と循環血液量が低下した状況下の立位耐性が男性に比べ低いことが報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。女性のDRsの発生しやすさには、採血後の循環動態の変化に対する調節能の性差が関連するかもしれない。また、献血による循環血液量の低下率が高くなるEBVが少ない献血者とDRsの関連も指摘されている⁵⁾⁶⁾。本研究では、EBVに対する採血量の比率はDRs群とNDR群で差はなかったが、EBVの少ない患者群では高い傾向にあった。自己血採血後の循環血液量とDRsの関連を明らかにするには、採血前後の循環血液量を非侵襲的方法¹⁹⁾などで比較する必要がある。

採血前の軽度な頻拍は、患者の緊張や不安などの心理的ストレスを反映しているかもしれない²⁰⁾。この自律神経系の変調に採血による循環動態の変化が加わることでDRsが誘発された可能性がある。しかし、今回の検討では採血前の脈拍(≥90/分)とDRsの関連を示さなかった。脈拍数は脱水やβ阻害薬などの降圧薬による影響を受ける可能性もある。脈拍数とDRsの関連を明らかにするには、平時も含む採血前後の脈拍数を比

較した上で、自律神経系の活動性、脱水の評価、および服薬歴などを検討する必要がある。

採血後の頭痛、倦怠感、および胃腸不快感などの発生には、循環動態の変動以外の病態の影響も考えられる。自己血採血後1週間までのHb値の低下²¹⁾や採血による血液の浸透圧の変化に起因する不均衡症候群が頭痛や倦怠感に関連する可能性もある。これらの検証には採血前後のHb値や血漿浸透圧等の比較が必要であるが、本研究では検討できなかった。一方、胃腸不快感は、採血後の経口鉄剤が未投与の患者でみられなかったことから、経口鉄剤との関連が考えられた。当院では、採血前に患者の原病や合併症に対する内服薬の副作用も確認しているが、胃腸不快感はそれらの副作用である可能性も否定できない。消化器症状の評価には、患者の詳細な服薬歴も考慮する必要がある。

本研究の限界として、第一に、単一施設での後方視的研究であることがあげられる。調査した患者に偏りがあり、また一定の条件で各指標を採血前後で比較できなかった。第二に、DRsの判定に自己血採血担当医の主観的要素が含まれた可能性がある。DRsに判定基準はなく、判定者により原病や合併症の症状および内服薬の副作用等がDRsとされた可能性がある。第三に、DRsの調査が定性的であったことがあげられる。今回の検討ではアンケート回収率と発生率の関連が示唆された。ごく軽症な症状はDRsとして報告されにくく、アンケートの回収が発生率に影響した可能性がある。献血では、採血室外の副作用は重症でなければ報告されにくいことが指摘されている⁵⁾。より確かな発生率と危険因子を示すには、事前にDRsの判定基準を定めた上で、偏りが少ない十分なサンプルサイズを持つ多施設による前方視的研究と軽症例も捉えられる定量的なDRsの評価方法の開発が必要である。

結 論

本研究は、当院におけるDRsの発生は高率であることを明らかにし、その発生には採血による循環動態の変化ならびに自律神経系の変調が少なからず関与することを示唆した。これらの結果は、自己血採血後DRsの予防法の確立への基礎的な知見になると考えられる。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

本論文の内容の一部は第64回日本輸血・細胞治療学会総会(2016年)で発表した。

文 献

- 1) 江崎スミ子, 千代田晨, 村上和子, 他: 採血時の VVR 防止対策 九州における“いわゆる”遅発性 VVR と思われる症状の発生状況について. 血液事業, 25: 100—102, 2002.
- 2) 栢野千恵, 近藤美千代, 深井祐子, 他: 献血者の遅発性 VVR 様副作用の実態調査. 血液事業, 25: 47—54, 2002.
- 3) 後藤由紀, 一家八重子, 石川清臣, 他: アンケート調査に基づく献血後の遅発性気分不良の発生傾向の分析. 血液事業, 29: 9—16, 2006.
- 4) 小野由理子: 採血副作用 VVR 特に遅発性 VVR の実態とその対策 遅発性 VVR アンケート調査 (I) 400mL 献血後の遅発性 VVR の実態. 血液事業, 31: 37—38, 2008.
- 5) Kamel H, Tomasulo P, Bravo M, et al: Delayed adverse reactions to blood donation. *Transfusion*, 50: 556—565, 2010.
- 6) Bravo M, Kamel H, Custer B, et al: Factors associated with fainting: before, during and after whole blood donation. *Vox Sang*, 101: 303—312, 2011.
- 7) 桑野秋江, 佐藤恵子, 松田好美, 他: 献血会場外での体調不良の調査. 血液事業, 37: 611—614, 2014.
- 8) Narbey D, Fillet A, Jbilou S, et al: Case-control study of immediate and delayed vasovagal reactions in blood donors. *Vox Sang*, 111: 257—265, 2016.
- 9) Morand C, Coudurier N, Rolland C, et al: Prevention of syncope-type reactions after whole blood donation: a cluster-randomized trial assessing hydration and muscle tension exercise. *Transfusion*, 56: 2412—2421, 2016.
- 10) 塗谷智子, 立花直樹: 副作用・インシデント・合併症電話による自己血採血後遅発性副作用の実態調査. 自己血輸血, 24: S39, 2011.
- 11) 牧野茂義: 虎の門病院における自己血輸血のリスクマネジメント. 自己血輸血, 25: 19—25, 2012.
- 12) 東 牧子, 石毛京子, 宮崎木の実, 他: 当院における遅発性 VVR 発生の状況と今後の課題. 自己血輸血, 28: S47, 2015.
- 13) 日本自己血輸血学会: 貯血式自己血輸血実施指針. http://www.jsat.jp/jsat_web/kijun/index.html (2016年11月1日閲覧).
- 14) 小川 龍, 藤田達志, 福田義一: 日本人の循環血液量正常値の研究. 呼吸と循環, 18: 833—838, 1970.
- 15) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software “EZR” for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*, 48: 452—458, 2013.
- 16) 清水 勝: 供血者保護のための採血基準設定に関する研究. 厚生省血液研究事業昭和 59 年度研究報告書, 1985, 56—164.
- 17) Convertino VA: Gender differences in autonomic functions associated with blood pressure regulation. *Am J Physiol*, 275: R1909—1920, 1998.
- 18) Fu Q: Effects of gender and hypovolemia on sympathetic neural responses to orthostatic stress. *AJP Regul Integr Comp Physiol*, 289: R109—R116, 2005.
- 19) 佐藤智彦, 牧 宏彰, 池田敏之, 他: 超音波装置を用いた自己血貯血における循環血液量変化の解析. 自己血輸血, 28: 145—151, 2015.
- 20) Pramanik T, Adhikary P, Roychowdhury P, et al: Alteration of blood pressure among the donors in a blood donation camp. *Mymensingh Med J*, 14: 189—190, 2005.
- 21) 佐藤裕二, 西部俊哉, 近藤正男, 他: よりよい術前自己血貯血のためのアフエレーシス採血と全血採血の比較. 日臨外会誌, 63: 807—812, 2002.

INCIDENCE AND RISK FACTORS OF DELAYED REACTIONS AFTER AUTOLOGOUS BLOOD DONATION

Keijiro Suzuki¹⁾, Sho Odawara²⁾, Junko Takadate²⁾, Sakiko Sasaki²⁾, Kenji Goto²⁾,
Miyoko Kimura³⁾, Kyoko Muramatsu³⁾ and Akira Suwabe¹⁾

¹⁾Department of Laboratory Medicine, Iwate Medical University School of Medicine

²⁾Division of Central Clinical Laboratory, Iwate Medical University Hospital

³⁾Nursing Department, Iwate Medical University Hospital

Abstract:

Delayed reactions (DRs) occurring after autologous blood donation are recognized as off-site adverse reactions associated with fainting and severe injury, but DR incidence and risk factors remain unclear. To assess DR rates and risk factors, we retrospectively investigated 294 patients after their initial autologous donation at our hospital. We defined DRs as occurring outside the transfusion department, but within one week following autologous donation. After DR rates and patient characteristics were collated, multivariate logistic regression analyses were conducted to identify the factors associated with DRs. The DR prevalence was 33.7% (99/294 patients). Patients reported DRs most frequently on the day of blood donation (26.9%, 79/294). Many patients with DRs complained of headache, lightheadedness, fatigue, or dizziness. Most symptoms had improved by the fourth day after autologous donation. DRs were associated with the female sex (odds ratio [OR] 2.72, 95% confidence interval [CI] 1.22–6.05), low estimated blood volume (< 3,300 ml: OR 2.58, 95%CI 1.01–6.58; 3,300–3,899 ml: OR 2.66, 95%CI 1.13–6.23), and high pre-donation pulse rate (75–89 beats/min: OR 2.08, 95%CI 1.13–3.86). These results suggest that changes in circulation dynamics and modulation of autonomic nerve system components associated with autologous donation are related to DR occurrence.

Keywords:

autologous blood transfusion, donor sex, estimated blood volume, pulse rate