

成分献血における遷延性血管迷走神経反応の脈動解析

山本 哲¹⁾ 生田 克哉¹⁾ 算用子裕美¹⁾ 前田 絵美¹⁾ 小場 聡美¹⁾
 後藤 由紀¹⁾ 菊池 博也²⁾ 塚田 克史²⁾

血小板成分献血で発生した遷延性の血管迷走神経反応（以下 VVR）を対象として、脈動数の連続モニタリング記録から発症および回復過程を解析した。

隣接する脈動の差 (Δ NNI) と脈動数の VVR 前後の経時的变化の観察から、発症前に Δ NNI の規則的変動 (0ms, 8~10ms, 15~19ms) が認められた。

VVR の発症直前に脈動数の急激な減少を認め、 Δ NNI の規則性が消失し、pNN50 の増加と時期を同じくして VVR の発症が認識されていた。

発症後の回復初期には Δ NNI が 0ms となる脈動の頻度が有意に増加していた ($p < 0.01$)。その後規則的変動は回復したが、発症前にヒストグラムで観察された Δ NNI の 2 つのピークはいずれも波長差を拡大し、脈動数は低値を示すとともに臨床症状の回復を認めなかった。

治療室への移動に際して pNN50 の再増加とともに、脈動数の低下および臨床症状の悪化が認められ、回復過程における迷走神経活動の活性化が、回復遅延につながると推定された。

キーワード：レーザー・ドップラー血流計、血管迷走神経反応、血小板成分献血、心拍変動解析

はじめに

献血によって発生する血管迷走神経反応 (Vasovagal Reaction; 以下 VVR) は採血副作用のおよそ 70% を占め¹⁾、その発症によって献血者の再来意思を減退させる^{2)~4)}ばかりか、治療にたずさわる献血スタッフの時間的負荷を増加させ、血液事業における課題となっている。なかでも、発症後の回復に時間を要する事例については、帰宅途中の安全確保を図るため、回復経過が遷延する原因を調査する必要があった。

Eder⁵⁾ は、回復時間が 30 分を超えるものを Prolonged Recovery として分類し、外部医療機関受診率の 14% を占めると報告している。この遷延性血管迷走神経反応 (以下遷延性 VVR) は、長時間の経過観察を要するため、医療機関による特別な治療を要しないと判断される場合には、安全性が担保された段階で、血液センター職員が当該献血者を自宅まで送り届けたり、長時間の運転による帰宅を回避するため血液センターの負

担でホテルなどに宿泊させたという報告もあり、帰宅を許可する際の判断基準が求められている。

今回、血小板成分献血で発症した遷延性 VVR について、脈動数の連続モニタリングのデータから、発症前後の献血者の生理学的状態変化を自律神経活動に注目して解析を試みた。この解析の目的は、遷延性 VVR 発症において心拍変動にどのような変化が起きているのか、またその回復過程での心拍変動解析が献血者の回復状態を評価する指標となり得るかを検討する。

対象および方法

症例は 69 歳男性、身長 171cm、体重 80kg、循環血液量 5,284ml、献血歴は 63 回で、過去に 3 回 VVR の既往があり、VVR ハイリスクドナーとして、連続モニタリングの対象者と考えられた。調査目的などの説明を行い、同意を得てレーザー血流計 (ポケット LDF, JMS 株式会社) を耳朶に装着し、血流量と脈動数を毎秒計

1) 北海道赤十字血液センター

2) 日本赤十字社北海道ブロック血液センター

[受付日：2020 年 10 月 15 日、受理日：2021 年 1 月 29 日]

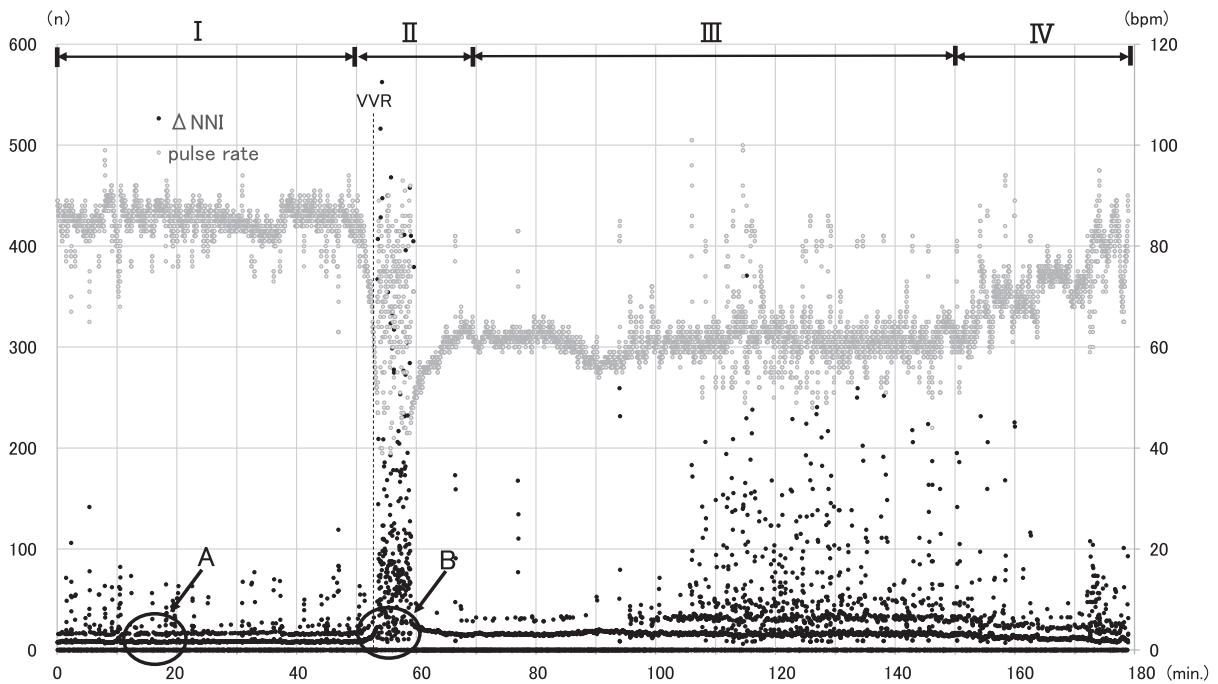


Fig. 1 Time course of Δ NNI and pulse rate.

Periods of time course are exhibited on the top (I ~ IV). Duration of periods are 50 (I), 20 (II), 80 (III) and 29 (IV) minutes. A sharp decrease in pulse rate was observed shortly before the onset of VVR. After 110 minutes from the start of apheresis, Δ NNI spread upward and pulse rate instability were observed. A: In normal period of donation, Δ NNIs were regularly concentrated in 3 layers. B: At the time of VVR onset (→), the regularity of Δ NNIs collapsed and upward diffusion were observed.

測した。この蓄積データから脈動数を抽出し、脈動解析を行った。VVRは非失神性で、採血開始からおよそ53分後、採血量が717mlに達し、目標採取が終了する間に発生した。献血者から気分不良の訴えがあり、採取を中断し、ベッドダウン、リンスバックを実施するとともに下肢挙上とした。

VVRの発症・回復過程および関連因子に関する情報は、副作用調査票に記載された発症時刻と回復経過、症候を参考にした。クエン酸反応に関連する症状の訴えはなかった。

1) レーザー血流計による脈動数の記録

レーザー血流計による計測は、献血者が採血ベッドに着座し、成分採取手順が開始される前に耳朶にプローブを装着して、穿刺直前に測定を開始した。計測はVVR発症後も継続し、ベッド上安静あるいは、献血者が副作用処置室に移動した後も途切れることなく連続性を保って実施された。信号化されたデータはベッドサイドからBluetooth[®]によって送受信が行われ、採血室に設置された受信のラップトップコンピューターに一時保管された後、解析用のコンピューターにデータ移管し、その後解析を行った。

信号はプローブの装着位置のずれなどによりノイズを発生する事があり、脈動数 10 (beats per minutes ;

以後 bpm) 以下、300bpm 以上は、心停止が観察されない限り発生せずノイズとして除外した。

2) 脈動数および隣接する脈動間隔差の経時変化

計測された脈動数からは、その逆数によって計算される脈動間隔 (NN interval ; 以後 NNI) (ms) が得られ、隣接する脈動間隔の差 (以後 Δ NNI) は自律神経活動によって変動し、この差が 50ms を超える割合が pNN50 (%) として迷走神経活動の強度を反映する指標とされている⁶⁾。採血経過における脈動数の変化と Δ NNI の推移を VVR 前後で観察した。また、計測期間を 1 分間ごと区分して pNN50 を計算し、VVR 発症過程での迷走神経活動の関連性を調査した。

3) Δ NNI のヒストグラムとその経時変化

VVR 発症とともに脈動は徐脈化する事が知られている⁷⁾。徐脈により NN 間隔は拡大するが、この過程で Δ NNI に変化が想定される。この変動を、計測期間を脈動数の変化を基に、安定した区間 I から回復期の区間 IV までの 4 つの区間に区分し、比較した。採血開始から、脈動数が激減する直前までは区間 I (50 分間)、脈動数が減少し VVR 発症後 60bpm 近傍で小康状態となる時点までを区間 II (20 分間)、その後再び脈動数が増加を始める時点までを区間 III (80 分間)、さらに脈動数が安定区間に近づく観察終了までを区間 IV (約 30 分間)

Table 1 Mean pulse rate, Blood pressure and pNN50 in each period.

period	Mean pulse rate (bpm)	Blood pressure (mmHg)	pNN50 (%)	P value
I (stable)	85.1 ± 3.07	118/68	1.63	3.48×10^{-79} 3.89×10^{-43} 1.86×10^{-3} 1.37×10^{-4}
II (VVR)	64.0 ± 10.4	86/68	16.92	
III (unstable)	61.5 ± 4.58	77/58	5.19	
IV (recovery)	72.1 ± 6.84	113/68	3.34	

Temporally measured blood pressure were exhibited (systolic blood pressure/diastolic blood pressure)

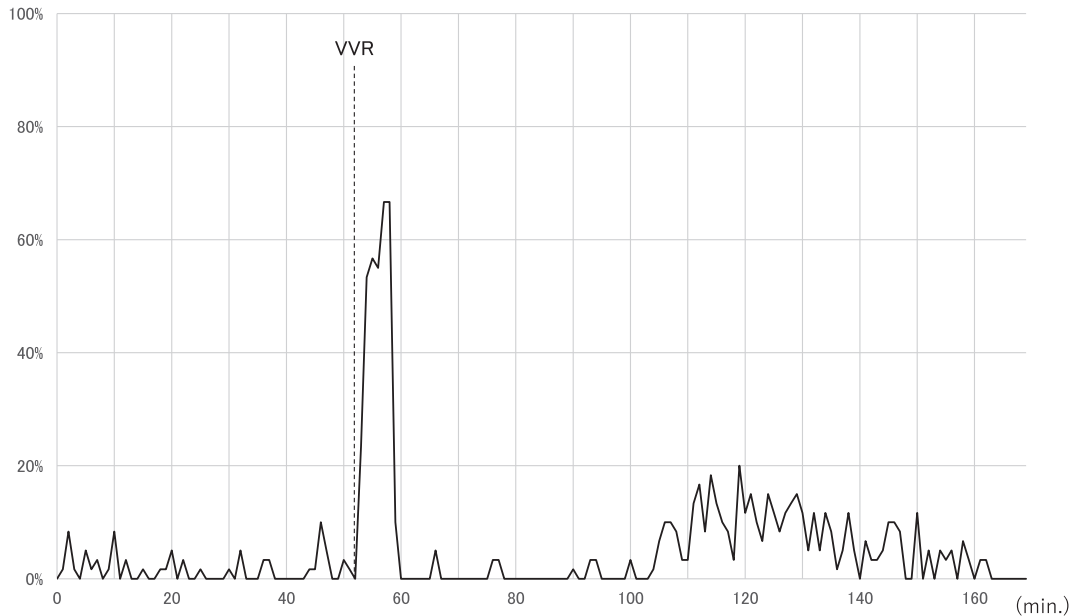


Fig. 2 Time course of pNN50.

Immediately after the onset of VVR, pNN50 increased sharply and exceeded 50% levels, and then the values normalized within 10 minutes. However, pNN50 values were increased again at the time of 110 minutes and remained at 10-20% for approximately 40 minutes.

と区分し、各区分の ΔNNI の集合からヒストグラムを作成し観察した。区分における計測個数は区間 I が 3,000、区間 II が 1,200、区間 III が 4,800、区間 IV が 1,735 で、上限を 50ms として、ΔNNI の集合を 1ms ごと分類し、各波長差ごとの個数分布を解析した。

各採血区間ごと計算される pNN50 について、計測個数中の 50ms を超える個数の多寡を χ 二乗検定により評価した。

本研究は、日本赤十字社血液事業倫理審査委員会の承認（倫理審査番号：2018-018）を受けている。

結 果

献血者の採血開始から検査終了までの脈動数と ΔNNI の経時変化を Fig. 1 に示した。脈動数と ΔNNI は、両者ともに測定開始から 50 分間安定していたが、その後脈動数は急激に減少し、5 分ほどでおよそ 90bpm から 40bpm まで低下した。一方この脈動数の減少と連動し

て、ΔNNI も 50ms を超えるものが増加すると同時に規則性が消失した。脈動数と ΔNNI の変動が大きな時期（区間 II）はおよそ 20 分間だった。その後 90 分間、脈動数は 60bpm 前後ではほぼ変化なく低迷し（区間 III）、その回復にはさらに 30 分以上の時間を要した（区間 IV）。

区間ごとの、脈動数の平均値と、その区間における pNN50 を比較すると、区間 I の状態から区間 II へは、平均脈動数と血圧が低下するのに対し、pNN50 は著増していた。区間 II から区間 III にかけては、平均脈動数には有意差がなく、血圧は低下を示したが pNN50 は有意に減少した。区間 III から区間 IV については、平均脈動数は増加し、血圧も、ほぼ区間 I の値に達していたが、pNN50 は区間 III からの減少を示したものの、区間 I より有意に高い値となっていた（Table 1）。

pNN50 を 1 分ごとの経時変化で観察すると、採血開始からいくつものスパイクが観察されたが、0% を示す期間は少なかった。VVR 発症直後 pNN50 の値は 50%

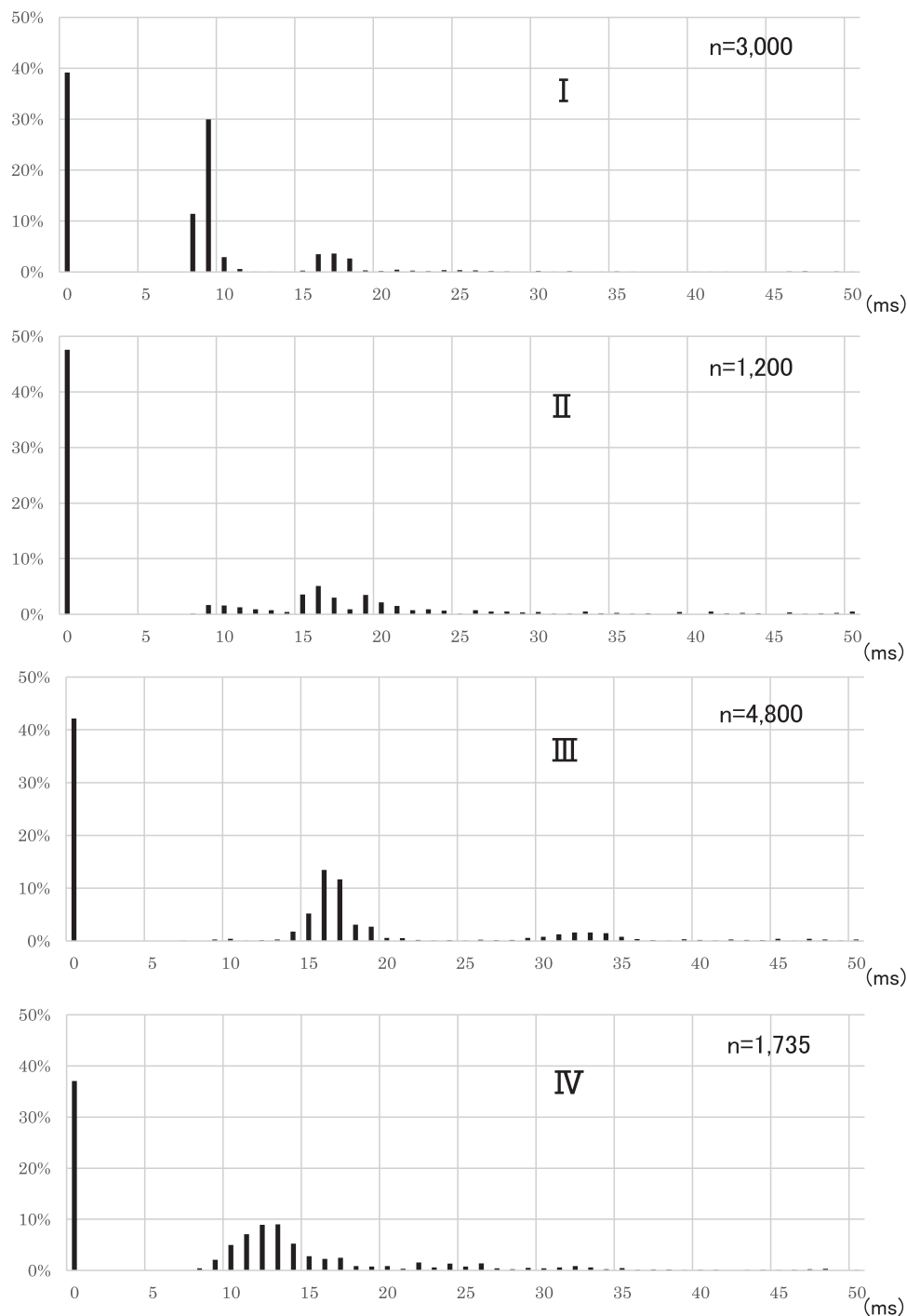


Fig. 3 Transition of Δ NNI histogram before and after VVR.

In period I, Δ NNIs were concentrated at 0ms, 8 ~ 9ms and 16 ~ 18ms. In period II, the number of 0ms Δ NNIs increased, but others decreased. In period III, the number of 0ms Δ NNIs decreased, and the first peak of Δ NNIs appeared, but shifted to the right. In period IV, the first peak moved to left and observed at 10 ~ 15ms.

以上に達したが、この増加は一過性で、7~8分後には鎮静化した。VVR発症から50分後に、献血者の回復室への移動にともない再度10~20%まで増加したが、回復期末には0%になっていた (Fig. 2)。

Fig. 1Aで Δ NNIは、基線部分を含め3本の水平ラインとして観察される。これをヒストグラムで表すと、

0ms, 9ms, 16~18msの個数集合(%)に変換され観察される (Fig. 3)。この規則的な3本のラインはFig. 1Bで見られるように、VVRの発症とともに規則性を失い、ヒストグラム上では0msを除くピークの消失として観察される (区間II)。小康状態の区間IIIでは、0ms以外の2つのピークを認めるようになるが、第1

ピークが16ms, 第二ピークは32msと, 区間1で認められたピークより Δ NNIが拡大した位置に移って観察された。区間IVでは, 第1ピークの位置は12msの位置まで移動し, 区間Iの第1ピークに近づいていた。

考 察

VVRの発症経過の観察は, 主に失神患者に対するhead-up-tilt test (以下 HUT) によって行われ解析されてきた⁸⁾⁹⁾。血液事業で観察されるVVRは, 物理的負荷, 薬物負荷を伴わない自然な生理反応で, 失神患者の日常で発生する反応に近いと推定されるものの, 事業の性格から検査手法に制約を伴い, その評価には情報量と客観性に問題があった。今回用いたレーザー血流計は, 計測装置としてコンパクト¹⁰⁾で, 献血者には耳朶にプローブを装着するだけという, 心理的および肉体的な負荷を伴わないシステムであるため, 長時間のモニタリングを可能とした。

心拍変動解析は, 生理学的特徴に基づく生体反応の解析法として確立されており¹¹⁾, その消失は病的状態を示し, 急性心筋梗塞後の予後因子との報告もある¹²⁾¹³⁾。今回は時間領域 (time domain) の分析法¹⁴⁾を用いて, 血小板成分献血で発生したVVRにおける発症から回復過程を解析した。採血中の献血者の脈動には一定の規則的変動が存在し, Δ NNIの経時変化を見ると, 2層の集中像 (Fig. 2-A) が観察される (実際には0msにも集中像がある)。これを Δ NNIのヒストグラムで観察すると0ms, 8~10ms (1波), 15~19ms (2波) にピークがあり, 2波は1波の倍数となっている。この Δ NNIの集中は, VVRの発症とともに規則性が失われ (Fig. 2-B), 隣接波が50ms以上開くものが50%以上となっていた。しかし, この秩序の崩れはまず隣接波との差が0msとなる脈動の増加から回復経過を開始していた。心拍変動は, 心臓と体循環の調和によって構成されると考えられ, 回復経過は心臓の固有調律への回復から始まると推定される。その後, 末梢循環の回復に合わせ, ヒストグラムで観察されるピークのペアが波長差の短い方へシフトし, 回復が完成すると想定された。

遷延性VVRの病態はProlonged Post Faint Hypotension (以下 PPFH) として, HUTで解析されている。HUTでは傾斜を仰臥位に戻した後に, 収縮期圧が85mmHgに達しない時間が2分以上続く場合をPPFHと定義している¹⁵⁾。献血では, HUTのような負荷を与えているわけではなく, Ederらの回復時間30分以上という定義がより現実的と考えられる。回復遅延はpNN50の高値持続と関連しており, 十分な回復がない状態での献血者の移動によっても誘発されると推定された。

脈動数や血圧など, いわゆるバイタルサインは, VVRの発症とその回復に際して, 判断基準として活用され

ている。今回の遷延性VVRでは, pNN50の推移と乖離が認められた。 Δ NNIのヒストグラムによる観察から, バイタルサインによる評価では得られなかった末梢循環の回復経過が明瞭に把握された。末梢循環が十分回復していない時期に献血者を起立移動させるとpNN50が増加すると推定された。バイタルサイン計測による一点評価では, 回復経過を十分評価することは困難で, 特に遷延性VVRのような回復経過が遅延するものについては連続モニタリングが有用であり, かつ発症後から計測を開始し, その結果から献血者の状態を評価可能と考えられた。本事例については, 帰宅後の聞き取り調査で体調に著変の無いことを確認している。

結 語

レーザー血流計による献血者で発生したVVRの連続モニタリングの記録から, 脈動数の変化に焦点をおき, 心拍変動解析を行った。VVRの発症にともなって心拍変動は消失し, 一過性の病的状態を経て, 変動が戻り回復した。VVRの回復過程を遷延させる要因の一つに迷走神経活動の活性化があり, この動向を観察する事でVVRからの回復評価を行い得る可能性が示唆された。

著者のCOI開示: 著者らはすべて日本赤十字社の職員である。

文 献

- 1) 日本赤十字社血液事業本部: 採血にかかる副作用報告 (令和元年度)。2020。
- 2) Newman BH, Newman DT, Ahmad R, et al: The effect of whole-blood-donor adverse events on blood donor return rates. *Transfusion*, 46: 1374—1379, 2006。
- 3) Veldhuizen I, Atsma F, Dongen A, et al: Adverse reactions, psychological factors, and their effect on donor retention in men and women. *Transfusion*, 52: 1871—1879, 2012。
- 4) France CR, France JL, Wissel ME, et al: Donor anxiety, needle pain, and syncopal reactions combine to determine retention: a path analysis of two-year donor return data. *Transfusion*, 53: 1992—2000, 2013。
- 5) Eder AE, Dy BA, Kennedy JM, et al: The American Red Cross donor Hemovigilance program: complication of blood donation reported in 2006. *Transfusion*, 48: 1809—1819, 2008。
- 6) Mietus JE, Peng CK, Henry I, et al: The pNNx files: re-examining a widely used heart rate variability measure. *Heart*, 88: 378—380, 2002。
- 7) Lewis T: Vasovagal syncope and the carotid sinus mechanism. *BMJ*, 12: 873—876, 1932。

- 8) Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, et al: Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet*, 1 (8494): 1352—1355, 1986.
- 9) Chan WL, Lu TM, Wang JJ, et al: Hemodynamic Significance of Heart Rate in Neurally Mediated Syncope. *Clin. Cardiol*, 27: 635—640, 2004.
- 10) Goma M, Kimura Y, Shimura H, et al: Orthostatic response of cephalic blood flow using a mini laser Doppler flowmeter and hemodynamics of a new active standing test. *Eur J Appl Physiol*, 115: 2167—2176, 2015.
- 11) Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*, 17: 354—381, 1996.
- 12) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 59: 256—262, 1987.
- 13) Bigger JT, Rolnitzky LM, Steinman RC, et al: Predicting Mortality After Myocardial Infarction From the Response of RR Variability to Antiarrhythmic Drug Therapy. *JACC*, 23: 733—740, 1994.
- 14) 早野順一郎, 岡田暁宣, 安間文彦: 心拍のゆらぎ: そのメカニズムと意義. *人工臓器*, 25: 870—880, 1996.
- 15) Wieling W, Rozenberg J, Schon IK, et al: Hemodynamic mechanisms underlying prolonged post-faint hypotension. *Clin Auton Res*, 21: 405—413, 2011.

PULSE RATE ANALYSIS ON PROLONGED VASOVAGAL REACTION IN AN APHERESIS DONOR

*Tetsu Yamamoto*¹⁾, *Katsuya Ikuta*¹⁾, *Hiromi Sanyoshi*¹⁾, *Emi Maeda*¹⁾, *Satomi Koba*¹⁾, *Yuki Goto*¹⁾, *Hiroya Kikuchi*²⁾ and *Katsushi Tsukada*²⁾

¹⁾Hokkaido Red Cross Blood Center

²⁾Japanese Red Cross Hokkaido Block Blood Center

Abstract:

Analysis of heart rate variability was performed by continuous monitoring of pulse rate in prolonged vasovagal reactions (VVR) occurring during platelet apheresis.

Before the onset of VVR, regular fluctuation of ΔNNI (0 ms, 8-10 ms, 15-19 ms) and a stable pulse rate were observed. Immediately before the onset of VVR, a sharp decrease in pulse rate was observed, followed by disappearance of regularity in ΔNNI . The onset of VVR was clinically recognized at the same time as the increase in pNN50.

In the early stage of recovery, the frequency of pulsation with ΔNNI of 0 ms was increased, and regular fluctuations followed. However the peak of ΔNNI observed in the histogram appeared to be expanded position. When the donor moved to the treatment room, an increase of pNN50 was observed and the pulse rate again decreased. The clinical symptoms then worsened. It is likely that the activation of vagal activity during the recovery process lead to delayed recovery.

Continuous pulse rate monitoring is thought to be useful for understanding the recovery process of blood donors. Monitoring is expected to allow a rational determination of the end of prolonged VVR.

Keywords:

Laser Doppler Flowmeter, Vasovagal Reaction, Platelet Apheresis, Analysis of Heart Rate Variability