

頻回成分献血者における貯蔵鉄欠乏：採血頻度・採血機種とフェリチン値の關係の検討

岩崎 潤子¹⁾ 中村 仁美²⁾ 相良 康子²⁾ 熊川みどり¹⁾ 松崎 浩史²⁾

成分献血では、献血ごとに検査採血および採血装置の回路内残血により血液が失われるため、頻回献血や回路内残血の多い採血機種の使用は鉄欠乏のリスクになり得る。我々は、1年以内に全血献血歴のない523名の成分献血希望者のフェリチン値を1年以内の成分献血回数別、採血機種別に検討した。成分献血を13~24回/年行った男性の33.3%、女性の61.1%がフェリチン値12ng/ml未満であった。1年以内に回路内残血の少ない採血機種のみを使用したC群41名、回路内残血の多い採血機種のみを使用したT群61名の男性献血者の検討では、12回/年以内の成分献血であれば採血機種の違いによるフェリチン値の差はなかった。13~24回/年献血を行ったC群と、7~12回/年のT群では年間血液喪失量は同等であったが、平均フェリチン値はC群がT群の約1/2であった。C群では総献血回数がT群の2倍であったことから、鉄欠乏には生涯献血回数の多さも影響していると考えられた。頻回成分献血は鉄欠乏を来すことが示唆され、フェリチン値の測定や鉄補充、献血回数の制限、採血回路の生理食塩水リンスバックの導入等の対策が必要と思われる。

キーワード：成分献血，鉄欠乏，フェリチン値，頻回献血

背 景

現行の400ml献血の採血基準¹⁾は、昭和59年度厚生省血液事業研究事業「供血者保護のための採血基準設定に関する研究」において3~4カ月ごとに400ml採血を行って血液学的指標の変動を検討し、ヘモグロビン値およびフェリチン値の回復状況を参考に最短採血間隔は男性3カ月、女性4カ月、最大採血回数は各々年に3回、2回と定められた²⁾。また、成分献血では、フェリチン値の検討は行われなかったが、頻回献血時の注意として年間の採取赤血球量が全血採血基準の採血量を超えないことが推奨された²⁾。

定期的に献血を行う献血者においては、見かけ上ヘモグロビン値が正常であってもフェリチン値が低下することが全血献血³⁾⁴⁾だけでなく成分献血^{5)~7)}でも報告され、Association for the Advancement of Blood & Biotherapies (以下、AABB)は採血事業者に①フェリチン値の測定、②フェリチン値を測定しない場合は鉄補充、③エビデンスに基づく献血間隔・回数の検討のいずれかを行うべきだと勧告している⁸⁾。

成分献血による鉄喪失は、主に初流血除去(検査採血)と回路内残血に起因すると考えられる。日本赤十

字社では、回路内残血量の異なる複数の採血機種を使用している。日本赤十字社は成分献血による赤血球の喪失を減少させるため、平成31年3月29日付血採第26号⁹⁾により、トリマアクセル(以下、トリマ)(テルモBCT社、東京)の血小板採血に血漿リンスバックを導入、採血回数の基準内上限である年間12回の血小板献血を行った場合、検査採血を含む年間の平均血液喪失量は1,157mlから671mlに減少した。トリマの血漿採血では血漿リンスバックは導入されていないが、年間24回から12回以内に回数を制限したため、検査採血を含む年間の平均血液喪失量は2,028mlから1,014mlに減少した。今回我々は、福岡市内の成分献血者を対象に1年以内の献血回数や採血機種の違いがフェリチン値に与える影響について解析を行ったので報告する。

対象および方法

1. 対象

2019年12月23日から2020年1月30日までの期間に福岡市内の3つの献血ルームにおいて本研究の同意が得られた成分献血希望者528名のうち、1年以内に全血献血歴のある5名を除いた男性332名、女性191名

1) 福岡県赤十字血液センター

2) 日本赤十字社九州ブロック血液センター

連絡責任者：岩崎 潤子，E-mail：j-iwasaki@qc.bbc.jrc.or.jp

〔受付日：2023年9月6日，受理日：2023年12月13日〕

表1 対象者と成分献血回数階層別年齢

	男性		女性		
	人数	年齢	人数	年齢	
Cont	39 (0)	40.2±13.9	38 (5)	42.8±13.2] ns] ns] ns
Reg	245 (1)	48.7±10.3	135 (1)	45.5±9.8	
Freq	48 (2)	48.5±10.7	18 (2)	48.5±11.7	
Total	332		191		

1年以内に全血献血歴のない献血希望者を対象とした。

1年以内の成分献血回数：Cont 0回，Reg 1～12回，Freq 13～24回。

*：p<0.05，ns：not significant

() はHb低値により成分献血ができなかった人数

を対象とし、1年以内に献血歴のない群をコントロール (Cont)、1年以内の成分献血1～12回群を regular donors (Reg)、同じく13～24回群を frequent donors (Freq) としてフェリチン値を解析した。また、採血機種別の検討においては1年を通して同一採血機種のみを使用した男性102名を対象とした。なお、検査データの収集には採血前検査でHb低値のため献血できなかった献血希望者の検体も対象とした。成分献血におけるヘモグロビン値の採血基準は、男女ともに12.0g/dl以上、女性の血漿成分献血に限り赤血球指数が標準域であれば11.5g/dl以上¹⁾である。

2. 採血機種と回路内残血量

日本赤十字社で使用される成分採血装置における採血種類別回路内残血量 (Ht 値42%換算値) は以下の通りである⁹⁾。コンポーネントコレクションシステム (以下、CCS) (ヘモネティクス社、米国) は血小板採血で11.2ml、血漿採血で17.8ml。テルシスS (以下、テルシス) (テルモBCT社、東京) は血小板採血で14.2ml、血漿採血で17.4ml。トリマは、血小板採血で31.0ml (2019年3月29日に血漿リンスバックを導入する以前は71.4ml)、血漿採血では59.5ml。採血機種別の検討においては、回路内残血量が少ないCCSまたはテルシスのみを使用した (C群)、回路内残血量の多いトリマのみを使用した (T群) に分け、C群、T群を1年以内の成分献血回数により、C1：1～6回、C2：7～12回、C3：13～24回、T1：1～6回、T2：7～12回と区分化し、それぞれの平均フェリチン値をContと比較検討した。

3. 検体の採取と検査

献血実施例は採血回路初流血ポーチの検査残余血を血算用試験管に採取し、Hb低値による献血未実施例は血算検体を確保した。当日中にXN1000 (シスメックス株式会社、日本) で血球計数 (Hb, MCV, MCH) を測定した。フェリチン値の測定は血漿を分離して-40℃で保存し、その後フェリチン測定キットであるアーキテクト・フェリチン (アボットジャパン、日本) を用い、ARCHITECT i1000 (アボットジャパン、日本) にて2重測定し、平均値を求めた。

4. 鉄欠乏の定義と評価項目

鉄欠乏状態が続くとまず貯蔵鉄が減少し、次に血清鉄、ヘモグロビン鉄が減少し、貧血が明らかになる。骨髄に可染鉄を認めないAIS (absent iron stores) はフェリチン値12ng/ml未満で検出できる (感度71%、特異度100%) と報告されており¹⁰⁾、また、貯蔵鉄の減少により利用可能な鉄量が低下し、赤血球生成に影響が及んだIDE (iron deficient erythropoiesis)^{11)~13)}では、そのカットオフ値としてフェリチン値26.7ng/ml以下が有用であると報告されている¹³⁾。そこで本検討では、鉄欠乏をAIS、IDEに分け、それぞれに相当するフェリチン値12ng/ml未満、26ng/ml以下を用いて解析を行った。

評価項目は、性別、年齢、1年以内の成分献血の回数、採血機種、初回献血からの献血回数 (以下、総献血回数)、フェリチン値およびヘモグロビン値とした。

5. 献血者情報の抽出と検査値との紐づけ

血液事業情報システムから献血者の献血日、性別、年齢、総献血回数を抽出し、検査データおよび対象者の献血履歴から調査した採血機種と紐付けた後に個人識別情報を切り離れた。

6. 統計解析

統計学的有意差の検定にはKruskal-Wallis検定の後、2群間の比較についてはDunnの多重比較検定を行い、p<0.05を有意差ありとした。

結 果

対象とした男性332名、女性191名の献血者の献血回数階層別人数と年齢を示す (表1)。男性ではContはRegおよびFreqに比べて平均年齢が有意に低かったが、女性では各群間に有意差を認めなかった。また、Hb低値のために成分献血ができなかったのは男女計11名で、その内訳は男性でReg 1名、Freq 2名、女性ではCont 5名、Reg 1名、Freq 2名で、これら11名のフェリチン値は12.9ng/mlの1名を除き、全て12ng/ml未満であった。

献血回数によるAIS、IDEの比率を示す (図1)。AIS

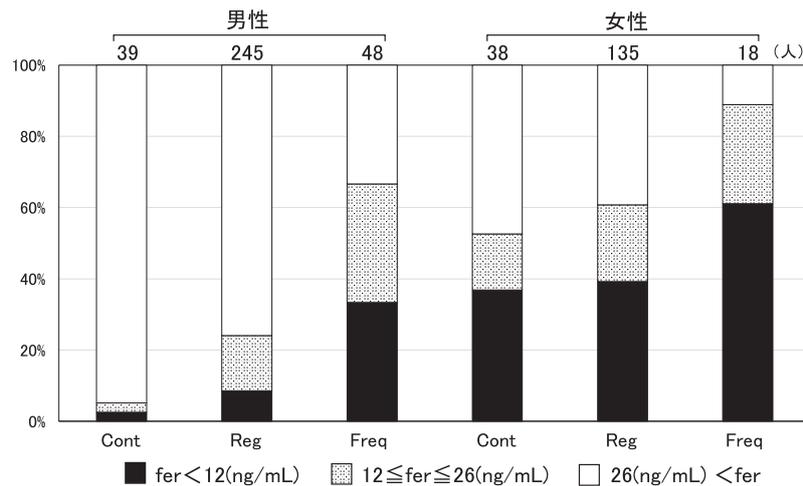


図1 成分献血回数と鉄欠乏の比率

1年以内の成分献血回数：Cont 0回，Reg 1～12回，Freq 13～24回。
fer：ferritin

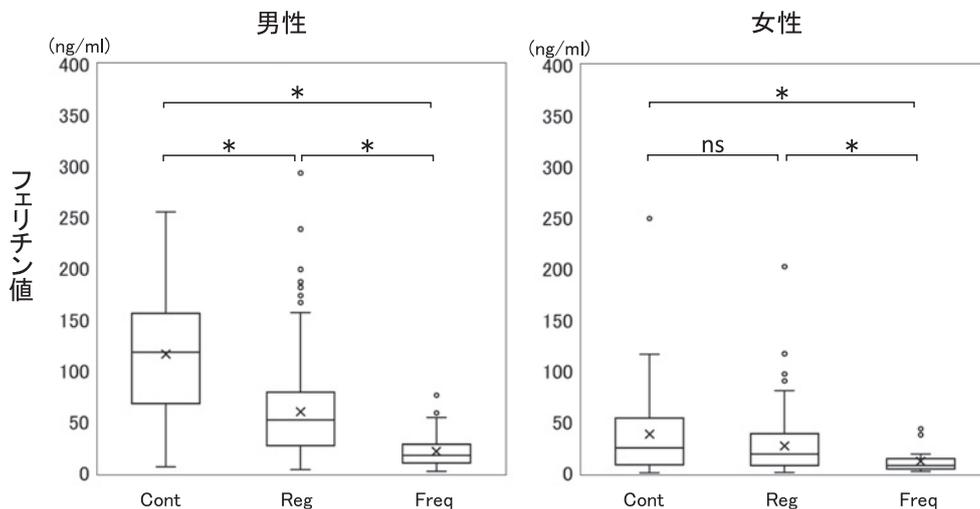


図2 成分献血の頻度とフェリチン値

1年以内の成分献血回数：Cont 0回，Reg 1～12回，Freq 13～24回。
*：p<0.05

は Cont, Reg, Freq の順に男性では 2.6%, 8.6%, 33.3%, 女性では 36.8%, 39.3%, 61.1%, IDE を合わせると同じく男性では 5.1%, 24.1%, 66.7%, 女性では 52.6%, 60.7%, 88.9% が鉄欠乏であった。成分献血の頻度によるフェリチン値は男女ともに献血回数の多い群のフェリチン値がより低値を示し(図2), Cont, Reg, Freq のフェリチンの中央値は, 男性 118.8ng/ml (6.5~255.7), 52.5ng/ml (3.6~293.7), 17.7ng/ml (2.0~76.5), 女性 25.1ng/ml (0.5~249.7), 19.1ng/ml (1.1~202.5), 7.7ng/ml (2.0~43.8) であった。また, 平均値±標準偏差は, 男性 116.9±57.5ng/ml, 60.5±45.4ng/ml, 21.5±16.2ng/ml, 女性 38.7±46.1ng/ml, 26.9±27.5ng/ml, 11.9±11.7ng/ml であった。献血回数とフェリチン

値の相関は男性では献血回数が増えるにつれて低下し, 年間の献血回数とフェリチン値の間に負の相関 ($r = -0.60$) を認めたが, 女性では弱い負の相関 ($r = -0.28$) にとどまった(図3)。

同一採血機種のみを用いて採血した男性献血者の人数, 年齢, 1年以内の献血回数の平均値(以下, 年間献血回数), 年間血液喪失量, 総献血回数を示す(表2)。1年以内の回路内残血合計は採血機種ごとの回路内残血と年間献血回数の積, 検査採血合計は検査採血規定量 25ml と年間献血回数の積とし, 年間血液喪失量は回路内残血合計と検査採血合計の和とした。年間献血回数は C1 2.8±1.7回, T1 2.4±1.6回, C2 9.1±1.8回, T2 9.8±1.6回と, 機種間に有意差を認めなかった。年間血

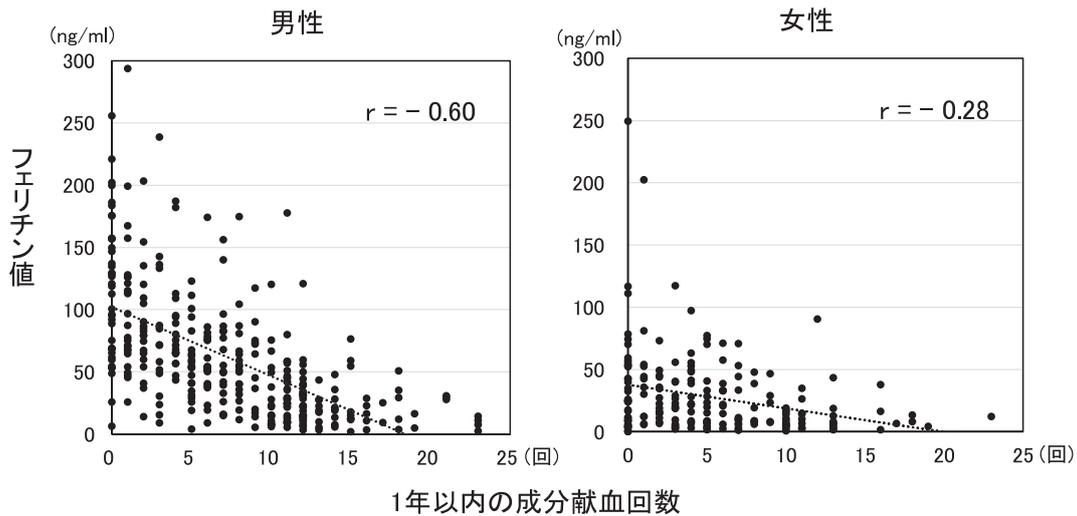


図3 成分献血回数とフェリチン値の分布
r：相関係数

表2 採血機種と年間血液喪失量（推計値）

	人数	年齢	年間献血回数	回路内残血合計 (ml)	検査採血合計 (ml)	年間血液喪失量 (ml)	総献血回数
Cont	39	40.2±13.9	0	0	0	0	11.3±13.6
C1	22	51.9±9.3	2.8±1.7	36～50	70	106～120	80.1±66.5
C2	9	50.8±10.4	9.1±1.8	118～164	228	346～392	119.1±34.4
C3	10	53.5±11.6	18.1±4.1	235～326	453	688～779	232.1±159.7
T1	43	45.3±12.6	2.4±1.6	74～144	60	134～204	47.4±55.5
T2	18	45.3±8.9	9.8±1.6	304～588	245	549～833	114.2±120.3

年間献血回数：1年以内の献血回数の平均値。総献血回数：対象者の全献血回数の平均値。

回路内残血合計：機種ごとの回路内残血 (a) または (b) と年間献血回数の積。

(a) CCS/テルシス：血小板 13ml, 血漿 18ml (b) トリマ：血小板 31ml, 血漿 60ml

検査採血合計：25ml と年間献血回数の積。年間血液喪失量：回路内残血合計と検査採血合計の和。

血液喪失量は回路内残血量の差を反映して T1 が C1 の約 1.1～1.9 倍, T2 が C2 の約 1.4～2.3 倍と算出された。総献血回数は, C1 が T1 の約 2 倍であったが, C2 と T2 では差を認めず, C3 は 232.1±159.7 回で T2 の約 2 倍であった。次に, 対象者の採血機種とフェリチン値との関係を示す (図 4)。採血機種が同じであれば, C 群, T 群ともに献血回数が多いほどフェリチン値が低下する傾向があった (図 4a, 4b)。採血機種の違いに着目すると, C1 と T1, C2 と T2 のフェリチン値に有意差はなかった。C3 のフェリチン値は 13.7±9.5ng/ml とどの群よりも低かったが, 統計学的には有意差を認めなかった (図 4c)。

考 察

今回の検討では, 年間 13～24 回の成分献血を行った男性の 33.3%, 女性の 61.1% が AIS であった。この割合は, 2009 年の国民健康・栄養調査¹⁴⁾での成人におけるフェリチン値 15ng/ml 未満の割合 (男性 3.2%, 女性 26.6%) と比べ著しく高い。さらに AIS と IDE との合

計では年間 13～24 回の成分献血を行った男性の 66.7%, 女性の 88.9% が鉄欠乏であり, Reg, Freq の男女計 6 名が Hb 低値により献血ができなかった。頻回の成分献血による鉄欠乏状態から低ヘモグロビンを来たと献血不適格となり, 相当数の頻回成分献血者が献血の機会を失っている可能性があり, 頻回の成分献血により引き起こされる鉄欠乏の割合は本検討で示すよりさらに高い可能性がある。鉄欠乏状態は鉄欠乏性貧血のリスクであるだけでなく, 易疲労感, 認知機能の障害, むずむず足症候群等との関連性が報告¹⁵⁾¹⁶⁾されている。頻回成分献血者は高頻度に鉄欠乏を来すことから, 定期的なフェリチン値の測定など体内貯蔵鉄を知る方法を検討する必要がある。

採血機種間の比較ではトリマの回路内残血は CCS/テルシスのおおよそ 2 倍であることから, T 群のフェリチン値は C 群より低くなると予想された。しかし, 年間 6 回以内の C1, T1 はもちろん年間 12 回以内の C2, T2 においてもフェリチン値に採血機種間の差は見られなかった。これは, C2, T2 間の年間血液喪失量の差は

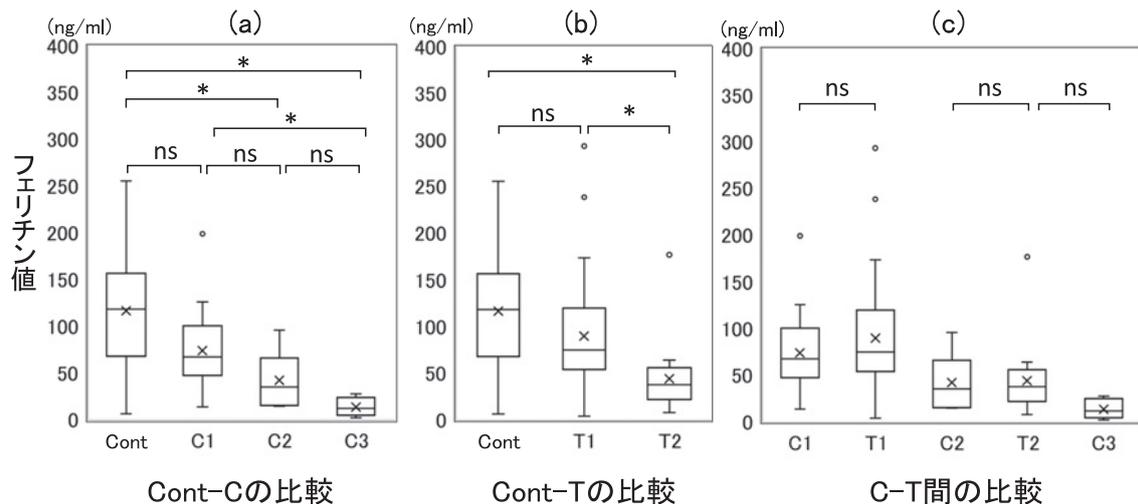


図4 採血機種別の検討：血清フェリチン濃度の比較

1年以内の成分献血回数：Cont 0回，CCSまたはテルシスのみ使用：C1 1～6回，C2 7～12回，C3 13～24回。
トリマのみ使用：T1 1～6回，T2 7～12回。

*：p<0.05，ns：not significant

最大約500mlとほぼ1回の全血献血量であり，C1，T1ではさらにその差は小さいため，機種間の差には影響しなかったと思われる。しかしながら，1年以内の献血回数が最も多いC3は，T2と同等の年間血液喪失量と考えられたが，フェリチン値はC3で顕著に低い結果となった。C3は総献血回数が 232.1 ± 159.7 回で，年齢もT2より約10歳高齢と，長期間にわたり頻回に献血を行ってきた集団と考えられ，回路内残血が少ないCCS/テルシスでも総献血回が多くなれば鉄欠乏のハイリスクグループになることが示唆された。

Schreiberらは米国の採漿施設では，採血前検査は毛細管を使用したヘマトクリット測定で行い，回路内残血は生理食塩水リンスバックにより5ml未満にしているため，供血者の血液喪失量は極めて低く抑えられており，年に70回以上採血を行っても体内貯蔵鉄量は正常範囲内に保たれていたと報告している¹⁷⁾。また，Bier-Ulrichらは，生理食塩水リンスバックを併用した血漿採血でも残留する回路内残血6.1mlと製剤バッグ中に失われる血液1.7mlをこれ以上減らすのは難しいことから，血漿製剤の一部を検査に使用し，検査採血を減らすことを提案している¹⁸⁾。このように，成分献血では献血時の血液喪失量を減らすことが肝要であると考えられることから，日本においても血漿採血時の生理食塩水リンスバック導入や検査採血量の低減化が望まれる。

鉄欠乏への対策として，鉄摂取を促す対策も有効であろう。Kissらはグルコン酸第一鉄(鉄を37.5mg含む)を24週間連日投与することにより，フェリチン値が500ml献血直前の値に回復するまでの期間を有意に短縮した一方で，鉄剤非投与群では67%が24週間を経過してもフェリチン値が回復しなかったと報告している¹⁹⁾。

また，鉄欠乏のある献血者に対して，自身に鉄不足があり鉄補充が有効であることを知らせる教育的介入を行うだけで57%が鉄サプリの摂取を開始したとする報告もあり²⁰⁾，アメリカ赤十字社では，ホームページ上で頻回献血者への一日18～38mgの鉄を含むサプリメントの摂取を推奨している²¹⁾。閉経前女性を対象に週に1回の血漿献血を24週間実施したBier-Ulrichらの検討では，鉄非投与群では37.9%(11/29)がフェリチン値12ng/ml未満となったのに対し，鉄投与群では3.4%(1/29)がフェリチン値12ng/ml未満であったと報告している¹⁸⁾。AABBは，若年者と女性は鉄欠乏のリスクが高く，頻回献血には特に注意が必要としており⁸⁾，若年者，閉経前女性が安全に継続した献血を行うためにも鉄補充は有効であると考えられる。

今回の検討で，頻回成分献血者男性の33.3%，女性の61.1%がフェリチン値12ng/ml未満のAISであり，IDEと合わせると男性の66.7%，女性の88.9%が鉄欠乏であった。頻回成分献血者のフェリチン値の評価と適切な献血回数の検討，血漿成分献血での生理食塩水リンスバックの導入や鉄補充等の対策の実施が望まれる。

著者のCOI開示：岩崎 潤子；血球計数の測定はシスメックス株式会社よりXN1000の貸与と試薬の提供を受けて実施した。著者は日本赤十字社職員である。

本研究は日本赤十字社平成31年度血液事業研究課題番号採血27で行った。また，血液事業研究倫理審査委員会の承認(倫理審査番号2019-037)を得て行った。

文 献

- 1) 安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律施行規則別表第二 (令和2年9月1日施行).
- 2) 清水 勝: II. 供血者保護のための採血基準設定に関する研究, 昭和59年度厚生省血液事業研究報告集, 1984, 56—64.
- 3) Finch CA, Cook JD, Labbe RF, et al: Effect of blood donation on iron stores as evaluated by serum ferritin. *Blood*, 50 (3): 441—447, 1977.
- 4) Cable RG, Glynn SA, Kiss JE, et al: NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II. Iron deficiency in blood donors: analysis of enrollment data from the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion*, 51 (3): 511—522, 2011.
- 5) Furuta M, Shimizu T, Mizuno S, et al: Clinical evaluation of repeat apheresis donors in Japan. *Vox Sang*, 77 (1): 17—23, 1999.
- 6) Page EA, Coppock JE, Harrison JF: Study of iron stores in regular plateletpheresis donors. *Transfus Med*, 20 (1): 22—29, 2010.
- 7) Li H, Condon F, Kessler D, et al: Evidence of relative iron deficiency in platelet- and plasma-pheresis donors correlates with donation frequency. *Journal of clinical apheresis*, 31 (6): 551—558, 2016.
- 8) AABB: Updated Strategies to Limit or Prevent Iron Deficiency in Blood Donor, Association Bulletin #17-02, 2017 (UPDATED JULY 2022).
- 9) 血液事業本部: テルモ BCT 社製トリマアクセルの運用等について, 血採第26号, 2019.
- 10) Ali MA, Luxton AW, Walker WH: Serum ferritin concentration and bone marrow iron stores: a prospective study. *Can Med Assoc J*, 118 (8): 945—946, 1978.
- 11) Skikne BS, Flowers CH, Cook JD: Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood*, 75 (9): 1870—1876, 1990.
- 12) Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, et al: Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood*, 92 (8): 2934—2939, 1998.
- 13) Kiss JE, Steele WR, Wright DJ, et al: Laboratory variables for assessing iron deficiency in REDS-II Iron Status Evaluation (RISE) blood donors. *Transfusion*, 53 (11): 2766—2775, 2013.
- 14) 厚生労働省: 平成21年度国民健康・栄養調査, 2009.
- 15) Balendran S, Forsyth C: Non-anaemic iron deficiency. *Australian prescriber*, 44 (6): 193—196, 2021.
- 16) Krayenbuehl PA, Battagay E, Breyman C, et al: Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood*, 118 (12): 3222—3227, 2011.
- 17) Schreiber GB, Brinser R, Rosa-Bray M, et al: Frequent source plasma donors are not at risk of iron depletion: the Ferritin Levels in Plasma Donor (FLIPD) study. *Transfusion*, 58 (4): 951—959, 2018.
- 18) Bier-Ulrich AM, Haubelt H, Anders C, et al: The impact of intensive serial plasmapheresis and iron supplementation on iron metabolism and Hb concentration in menstruating women: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Transfusion*, 43 (3): 405—410, 2003.
- 19) Kiss JE, Brambilla D, Glynn SA, et al: Oral iron supplementation after blood donation: a randomized clinical trial. *JAMA*, 313 (6): 575—583, 2015.
- 20) Cable RG, Birch RJ, Spencer BR, et al: The operational implications of donor behaviors following enrollment in STRIDE (Strategies to Reduce Iron Deficiency in blood donors). *Transfusion*, 57 (10): 2440—2448, 2017.
- 21) アメリカ赤十字社ホームページ.
<https://www.redcrossblood.org/donate-blood/blood-donation-process/before-during-after/iron-blood-donation/iron-informationforfrequentdonors.html> (2023年7月現在).

EVALUATION OF STORED IRON DEFICIENCY IN REPEAT PLATELET AND PLASMAPHERESIS DONORS IN JAPAN

Junko Iwasaki¹⁾, Hitomi Nakamura²⁾, Yasuko Sagara²⁾, Midori Kumagawa¹⁾ and Koji Matsuzaki²⁾

¹⁾Fukuoka Red Cross Blood Center

²⁾Japanese Red Cross Kyushu Block Blood Center

Abstract:

During platelet and plasmapheresis, a significant amount of blood is lost through the initial test blood collection and the residual blood that remains in the disposable plastic sets.

To address this issue, we examined ferritin levels in 523 blood donors who had not donated whole blood within the previous year. We compared ferritin levels between two groups: those who used only machines with low residual blood (group C) and those with high residual blood (group T).

The study revealed that ferritin levels were less than 12 ng/ml in 33.3% of male donors and 61.1% of female donors who donated 13 to 24 times within the previous year. As donation frequency increased among male donors, the mean ferritin level decreased. However, there was no significant difference in ferritin levels between group C and T among those with 12 or fewer annual donations. Our findings suggest that an elevated number of lifetime blood donations also impacted iron deficiency.

These findings emphasize the importance of regularly monitoring donors' ferritin levels, iron supplementation, reducing donation frequency, and adopting the saline reinfusion procedure to prevent iron depletion.

Keywords:

platelet and plasmapheresis, iron deficiency, ferritin, frequent donor