

献血者における鉄欠乏指標としての網赤血球ヘモグロビン等量 (RET-He) の有用性

岩崎 潤子¹⁾ 中村 仁美²⁾ 相良 康子²⁾ 白上 篤³⁾ 折田 茂³⁾
熊川みどり¹⁾ 松崎 浩史²⁾

血液事業では献血前にヘモグロビン (Hb) 値を測定するが、Hb 値が低下する前に潜在性鉄欠乏を把握できれば、献血者の Hb 低値による不採血を防止できる。網赤血球ヘモグロビン等量 (RET-He) は、網赤血球のヘモグロビン量を反映し、直近 2 日程度の鉄利用を示すとともに、鉄補充にも速やかに反応する鋭敏な鉄指標である。我々は、1 年以内に全血献血歴のない成分献血希望者 523 名を対象に、献血会場の血球分析装置で測定可能な新たな鉄指標である RET-He の有用性を検討した。RET-He は鉄欠乏の進行に伴い有意に低下した。RET-He の血清フェリチン (sFer) <12ng/ml の検出能は AUC0.85、カットオフ値 31.6pg、感度 71.6%、特異度 86.5% と良好であった。RET-He ≤31.6 pg は、Hb は採血基準内だが sFer <12ng/ml の献血者の 67.3% を検出できた。男性では RET-He 値により献血回数に有意差を認めたが、女性では献血回数に差は無く、月経など献血以外の要因による鉄欠乏が示唆された。RET-He は献血会場で測定可能なため、頻回成分献血者や女性献血者の鉄欠乏防止対策に有用と思われる。

キーワード：RET-He, 頻回献血, 鉄欠乏, 血清フェリチン

背景

血液事業では貧血のある献血希望者からの採血を避けるため、採血基準により献血前のヘモグロビン (Hb) 下限値が定められている¹⁾。しかし、Hb 値だけでは潜在性鉄欠乏の献血希望者を識別することはできない。

体内の鉄貯蔵状態を最も鋭敏に反映するマーカーは血清フェリチン (以下、sFer) であり、一般に sFer <12ng/ml は鉄欠乏と判断される²⁾。我々は、1 年間に 13 回以上の成分献血を行う頻回成分献血者では、男性の 33.3%、女性の 61.1% が sFer <12ng/ml であることを報告した³⁾。献血者の減少が現実のものとなっている今、献血者の安定確保と健康維持を実現するために、献血者の潜在性鉄欠乏を早期に発見し、鉄欠乏への対策を行うことが喫緊の課題である⁴⁾。

網赤血球ヘモグロビン等量 (Reticulocyte hemoglobin equivalent : 以下、RET-He) は網赤血球内のヘモグロビン値を反映する指標 (図 1) で、直近 2 日程度の生体の鉄利用状態を反映するため、鉄欠乏を Hb 値が低下する前に検出できるだけでなく鉄補充にも鋭敏に反応する^{5)~9)}。

今回の検討では、献血者における RET-He, sFer, および血液学的指標 (Hb, MCV, MCH) を測定し、RET-He の鉄欠乏検出能を評価するとともに頻回成分献血者における RET-He を解析して鉄欠乏指標としての有用性を検討した。

対象および方法

1. 対象

2019 年 12 月 23 日から 2020 年 1 月 30 日の期間に福岡市内の 3 つの献血ルームにおいて、本研究への参加に同意を得られた 1 年以内に全血献血歴のない成分献血希望者 523 人 (男性 332 人、女性 191 人) を対象とした。

2. 検体の採取と検査

対象者からの検体採取は、献血実施例では成分採血回路の初流血ポーチに残る検査残余血を血算用試験管に、また、Hb 低値のために献血ができなかった献血未実施例では血算検体を確保した。RET-He と血液学的指標 (Hb, MCV, MCH) は、当日中に多項目自動血球分析装置 XN-1000 (シスメックス株式会社, 日本) で

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

3) シスメックス株式会社

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

〔受付日：2025 年 7 月 31 日, 受理日：2025 年 11 月 1 日〕

測定した。sFer は、検査検体から遠心にて血漿を分離して-40℃で凍結保存し、31日以内にアーキテクト・フェリチン(アボットジャパン, 日本)を用いて 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。

3. 鉄欠乏と評価項目

鉄欠乏は、進行度に応じて赤血球生成が制限された IDE(iron deficient erythropoiesis)¹⁰⁾、貯蔵鉄が枯渇した AIS(absent iron stores)¹¹⁾、鉄欠乏性貧血 IDA(iron deficient anemia)に分類できる。鉄欠乏の各段階を検出する sFer および Hb のカットオフ値を表1に示す³⁾¹²⁾。

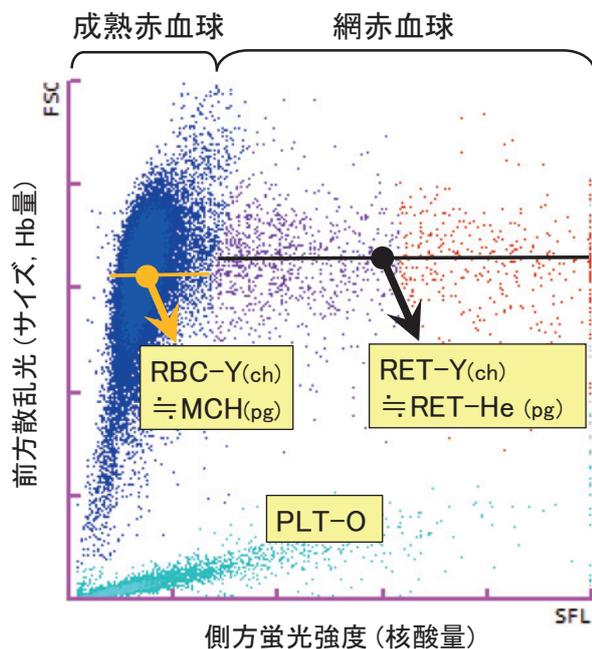


図1 RET スキャットグラムと RET-He
 XN-1000 の RET チャンネルで描出されるスキャットグラム。polymethine dye で染色された網赤血球が、成熟赤血球の右側(紫色～赤色領域)に描出される。RET-He は、網赤血球の前方散乱光強度の平均値(RET-Y*)から算出される網赤血球中のHb量を示す。
 RBC-Y*: 成熟赤血球の前方散乱光強度の平均値
 PLT-O*: RET チャンネルから算出される血小板数
 RET-He: reticulocyte hemoglobin equivalent
 MCH: mean corpuscular hemoglobin
 *: 研究用項目。

Hb 低値例をより多く得るため、成分献血ができなかった献血希望者 11 人の検体も対象とした。

評価項目は性別、年齢、総献血回数、1年以内の献血回数(以下、年間献血回数)、sFer および RET-He、Hb、MCV、MCHとした。

4. 献血による血液喪失

日本赤十字社ではすべての献血で初流血除去(規定量 25ml)を行っている。また、検討の時点で使用されていた成分採血装置は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)、テルシス S およびトリマアクセル(以下、トリマ)(テルモ BCT 社, 東京)の3機種である。採血装置による回路内残血量の詳細を表2に示す¹³⁾。

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対象者の献血日(検体確保日)、性別、年齢、総献血回数を抽出し、検査データと紐づけた後に個人識別情報を切り離した。

6. 統計解析

ROC 解析には JMP[®]バージョン 18 (SAS Institute Japan 株式会社, 東京)を使用し、感度と特異度のバランスを最大化する Youden Index に基づき、最適なカットオフ値を決定した。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

対象者のうち、normal, IDE, AIS, IDA に該当するのはそれぞれ 312 人、94 人、101 人、16 人であった(表1)。

対象者の背景と検査結果を示す(表3)。平均年齢は男性 47.7 ± 11.2 歳、女性 45.2 ± 10.8 歳であった。

RET-He と血液学的指標について $sFer < 12ng/ml$ の鉄欠乏検出能を調査するために ROC 解析を行った(図2)。RET-He、Hb、MCV、MCH の AUC はそれぞれ 0.85、0.83、0.76、0.83 であり、RET-He がわずかながら最も高い識別精度を示した(図2)。Youden Index に基づき算出された RET-He のカットオフ値は 31.6pg で、感度 71.6%、特異度 86.5% であった。

normal, IDE, AIS, IDA の各群の RET-He 値を比

表1 鉄欠乏の判定基準

	normal	IDE	AIS	IDA
Hb (g/dl)	Hb ≥ 12	Hb ≥ 12	Hb ≥ 12	Hb < 12
sFer (ng/ml)	sFer > 26	$12 \leq sFer \leq 26$	sFer < 12	sFer < 12
人数 (人)	312	94	101	16

IDE: iron deficient erythropoiesis, AIS: absent iron stores, IDA: iron deficient anemia
 Hb: hemoglobin, sFer: serum ferritin

表2 成分採血装置における採血種類別回路内残血量

成分採血装置	採血方法	回路内残血量 (ml)
		Ht 42% 換算
トリマアクセル	血小板採血 (通常)	71.4
	血小板採血 (血漿リンスバック)*	31.0
	血漿採血 (通常)	59.5
CCS	血小板採血	11.2
	血漿採血	17.8
テルシス S	血小板採血	14.2
	血漿採血	17.4

* : 2019年3月29日付血採第26号以降, 血小板採血時の血漿リンスバックが導入された。

表3 対象者の背景および検査データ

	男性 n=332	女性 n=191
	平均値±SD	平均値±SD
年齢	47.7±11.2	45.2±10.8
総献血回数	105.7±112.5	59.1±60.5
年間献血回数	7.3±5.4	5.3±4.7
Hb (g/dl)	15.5±1.2	13.6±1.0
MCV (fl)	90.7±4.1	90.5±4.2
MCH (pg)	30.3±1.8	29.6±1.7
RET-He (pg)	32.8±1.7	31.9±1.8
sFer (ng/ml)	61.5±50.3	27.8±31.8

MCV : mean corpuscular volume, SD : standard deviation

本表の対象はコントロールされた母集団ではないため, 有意差の検定は実施していない。

較した (図3)。献血者の鉄欠乏の進行に伴って RET-He 値が低下し, AIS と IDA 間以外のすべての群間で有意差を認めた。IDA の 100%, AIS の 67.3%, IDE の 20.2% が RET-He \leq 31.6pg であった (図3)。

対象者を RET-He \leq 31.6pg 群, RET-He $>$ 31.6pg 群に分け, 男女別に解析を行った (図4)。男性の平均年齢は, RET-He \leq 31.6pg 群で 46.5 \pm 11.6 歳, RET-He $>$ 31.6pg 群で 48.0 \pm 11.1 歳であり, 両群間に有意差は認められなかった。女性においては, 平均年齢は RET-He \leq 31.6pg 群で 42.6 \pm 11.3 歳, RET-He $>$ 31.6pg 群で 47.1 \pm 10.0 歳であり, RET-He \leq 31.6pg 群の方が年齢が低い傾向がみられた ($p=0.05$)。献血回数, 年間血液喪失量について, 男性では, 総献血回数は RET-He \leq 31.6pg 群で 154.4 \pm 141.2 回, RET-He $>$ 31.6pg 群で 95.4 \pm 102.9 回, 年間献血回数は 10.2 \pm 6.0 回, 6.7 \pm 5.1 回, 年間血液喪失量は 574.0 \pm 295.0ml, 405.1 \pm 308.2ml であり, RET-He \leq 31.6pg 群の方がいずれも有意に多かった。女性では, 総献血回数が 53.8 \pm 56.3 回, 62.9 \pm 63.3 回, 年間献血回数が 5.8 \pm 4.8 回, 4.9 \pm 4.7 回, 年間血液喪失量は 285.3 \pm 244.3 ml, 235.1 \pm 219.5ml であり, 両群間に有意差は認められなかった。

さらに, 成分採血装置の回路内残血量の違いによる

影響を検討するため, 男性献血者を CCS またはテルシス S のみ使用群 (C), トリマのみ使用群 (T) に分けて解析した。C 群では, RET-He \leq 31.6pg 群で年間血液喪失量が有意に多かったが, T 群では有意差を認めなかった (図5)。

考 察

RET-He は体内の鉄利用状態をリアルタイムに反映する鋭敏な鉄欠乏指標である。その測定原理は, 網赤血球中の RNA を polymethine dye で染色し, フローサイトメトリーの原理を用いて網赤血球を選択的に同定し, 網赤血球中の Hb 量 (網赤血球 Hb 等量: RET-He) を網赤血球の前方散乱光強度の平均値 (RET-Y) と成熟赤血球前方散乱光の平均値 (RBC-Y; MCH と高い相関を示す) との関係から算出する¹⁴⁾ (図1)。

本検討における sFer $<$ 12ng/ml を検出する RET-He の AUC は 0.85 であり, カットオフ値 31.6pg では, 感度 71.6%, 特異度 86.5% と, 優れた検出能を示した。

臨床検体を用いた検討では, RET-He \leq 30pg により IDA を感度 96%, 特異度 97.4% で検出可能¹⁵⁾, あるいは RET-He $<$ 30.9pg により sFer $<$ 12ng/ml を感度 92%, 特異度 81%, RET-He $<$ 28.5pg により感度 68%, 特異度 90% 以上で検出可能とする報告¹⁶⁾がある。本検討より精度が高いのは母集団に IDA を多く含むためと考えられる。

献血者を対象とした解析では, RET-He $<$ 28pg は全血献血者における可溶性トランスフェリン受容体 (sTfR) \geq 3 μ g/ml の潜在性鉄欠乏を感度 91.2%, 特異度 97.2% と MCV や MCH より高精度に検出できたとの報告¹⁷⁾があり, また初回および複数回全血献血者における sFer $<$ 15ng/ml の検出能については, RET-He $<$ 32.1pg により感度はそれぞれ 66.2%, 74.4%, 特異度は 92%, 90.6% と, 複数回献血者の方が高い精度を示した報告¹⁸⁾がある。これらの報告では, RET-He が血球計数と同時に測定可能で sFer や sTfR と比較して低コストであることから, 献血者の潜在性鉄欠乏を早期に検出するスクリーニン

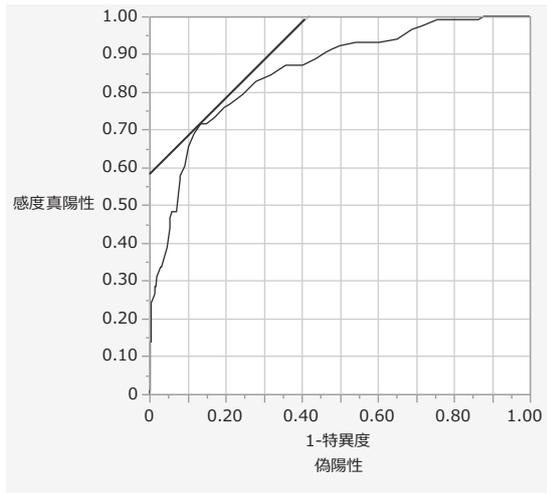
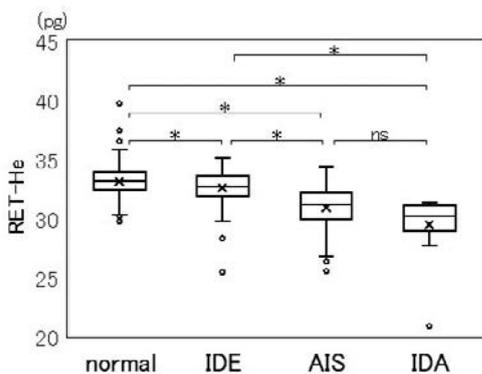


図2 鉄欠乏 (sFer<12ng/ml) に対するRET-HeのROC解析

RET-He, Hb, MCV, MCHについてROC解析を行い、感度と特異度のバランスが最大となる Youden Index に基づいてカットオフ値を決定した。図にはRET-HeのROC曲線を示す。

ROC : receiver operating characteristic, AUC : area under the curve

	RET-He	Hb	MCV	MCH
AUC	0.854	0.832	0.756	0.829
カットオフ値	31.6	14.4	89.1	29.8
感度	71.6%	82.8%	65.5%	85.3%
特異度	86.5%	71.5%	74.2%	67.1%
陽性的中率	60.1%	45.3%	42.0%	42.5%
陰性的中率	91.4%	93.6%	88.3%	94.1%



群	normal	IDE	AIS	IDA
各群の人数	312人	94人	101人	16人
RET-He ≤ 31.6pg 人数(割合)	35人 (11.2%)	19人 (20.2%)	68人 (67.3%)	16人 (100%)

図3 献血者の鉄状態とRET-Heの関係

RET-He値は鉄欠乏の進行に伴い低下し、AISとIDA間を除くすべての群間で有意差を認めたと。

*p<0.05, ns : not significant

各群におけるRET-He ≤ 31.6pgの人数と割合を表に示す。

グ検査に適しているとしている。一方、タイの血小板献血者を対象とした報告では、RET-He < 30pgにおいて感度76.9%、特異度44.8%と特異度が低く、軽症サラセミアやその保因者の影響が示唆されている。このためRET-HeはsFer測定の変替とならないとされている¹⁹⁾。

このように、RET-Heについては潜在性鉄欠乏の検出に有用とする報告が複数あるが、献血者における鉄欠乏判定のカットオフ値については一定の見解が得られていない。RET-Heのカットオフ値や検出精度には、母

集団における鉄欠乏の頻度や重症度、併存疾患の有無が影響すると考えられる。貯蔵鉄量や鉄動態には男女差があるため、基準となるsFer値を明確にした上で、性別ごとにRET-Heの最適なカットオフ値を検討する必要がある。さらに、RET-Heの経時的な測定やsFer検査との併用により、判定精度の向上が期待される。

本検討では、RET-He値は、鉄欠乏の進行に伴い減少し、AISとIDA間を除くすべての群間で有意差を認めたと。さらに、Hb ≥ 12g/dlの献血者507人のうち195人(38.5%)がsFer値によりIDE(94人)またはAIS(101人)の潜在性鉄欠乏に分類され、そのうちRET-He ≤ 31.6pgであった者はIDEで20.2%、AISで67.3%であり、潜在性鉄欠乏が重症になるほどRET-Heによる検出能力が向上した。このことから、RET-He測定はHb測定のみでは把握困難な潜在性鉄欠乏の検出に有用と考えられる。

RET-He低値群は、男性では献血回数が有意に多かった一方、女性では献血回数に差がなく、献血以外の要因による鉄欠乏の存在が示唆された。RET-He ≤ 31.6pg群とRET-He > 31.6pg群の比較では、男性では、総献血回数、年間献血回数および年間血液喪失量に有意差を認めたと、女性では献血回数等に差は無く、年齢がやや低い傾向があった。これは女性の献血希望者では月経による血液喪失や食事制限など、献血以外の要因による鉄欠乏の存在を示唆する。我が国の閉経前女性は鉄欠乏率が先進国の中でも高く、20~49歳女性における鉄欠乏性貧血19.8~26.6%、鉄欠乏状態29.9~48.8%²⁰⁾²¹⁾と報告されている。閉経前女性の鉄欠乏に対する適切な検査体制や鉄補充対策は長年の課題であり²¹⁾²²⁾、献血ルームでRET-Heを測定することができれば鉄欠乏状

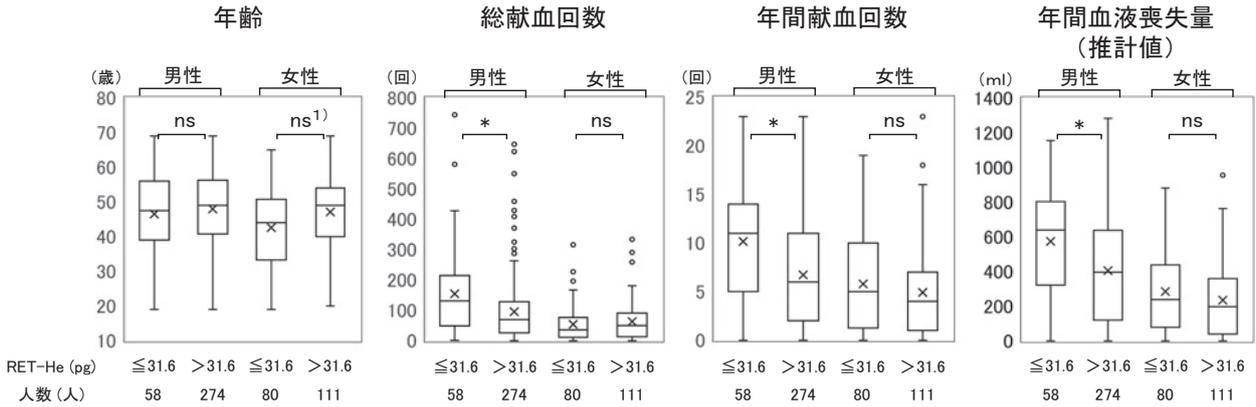


図4 RET-Heに基づく男女別群間比較：年齢、献血回数および年間血液喪失量

RET-He ≤ 31.6pg 群および RET-He > 31.6pg 群における年齢、総献血回数、年間献血回数、年間血液喪失量を男女別に比較した。
*p<0.05, ns : not significant, 1) p=0.05.

年間血液喪失量は、献血毎の採血機種による残血量の平均値と、初流血除去の規定量 25ml との合計値として求めた。
残血量の平均値は CCS 14.5ml, テルシス 15.8ml, トリマ 55.4ml とした。

年間血液喪失量 (推計値)

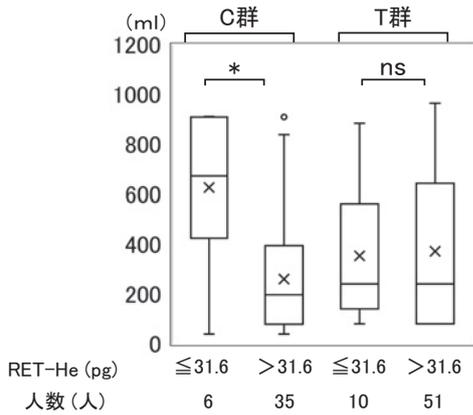


図5 RET-Heに基づく採血機種別群間比較：年間血液喪失量 (推計値)

男性献血者を CCS またはテルシスのみ使用群 (C), トリマのみ使用群 (T) に分け、RET-He ≤ 31.6pg 群および RET-He > 31.6pg 群における年間血液喪失量を比較した。

*p<0.05, ns : not significant

年間血液喪失量は、献血毎の採血機種による残血量の平均値と、初流血除去の規定量 25ml との合計値として求めた。

残血量の平均値は CCS 14.5ml, テルシス 15.8ml, トリマ 55.4ml とした。

態にある女性にも客観的な数値を示して鉄分摂取の啓発を行うことが可能となる。

さらに、成分献血装置の残血量と RET-He の関連を検討したところ、T 群では RET-He の差は認められなかった。日本赤十字社では、検討期間中にトリマによる血小板採血時の血漿リンスバックを導入、さらにトリマによる血漿献血回数を年間 12 回までに制限した。

その結果、T 群の年間血液喪失量が抑制されており、RET-He に影響を及ぼさなかった可能性がある。

現在までに RET-He 値を献血時の採血基準に導入した報告はない。一方、オランダでは 2017 年から鉄欠乏対策として全血献血者に対し sFer 値に基づく献血延期策を導入した。これにより鉄欠乏は改善し、Hb 低値による不採血は減少したが、献血回数の減少という課題が明らかになった²³⁾。また、鉄補充を併用したランダム化試験では、鉄補充群において消化器症状の増加を認めることなく sFer および Hb の低下が抑制されたことから、鉄補充は献血延期策の代替または補完となり得るとされた²⁴⁾。さらに、デンマークやフィンランドでも鉄補充が全血献血者の鉄欠乏対策として有効であることが報告されている²⁵⁾²⁶⁾。ドイツでは、閉経前女性に週 1 回の血漿献血を 24 週間実施した検討において、鉄補充群では鉄欠乏の発生率が有意に低く、鉄補充の有効性が示されている²⁷⁾。

RET-He は鉄補充に対し鋭敏に反応し、MCH, MCV よりも早期に改善する⁷⁾⁹⁾。これは、RET-He が成熟赤血球を含まない網赤血球の鉄利用状況を反映するためである。献血前の Hb 検査のため、我が国の献血ルームには RET-He の測定が可能な自動血球計測装置 (XN-550) が設置されている。RET-He を検査項目に追加することで、その場で鉄欠乏を把握し、次回献血可能日の延期、鉄摂取の推奨などの対応が可能となる。頻回献血者には鉄摂取の効果を速やかにフィードバックすることもできる。特に成分献血者は、頻回の献血協力により徐々に鉄欠乏が進行すると考えられるため、献血ルームにて継続的に RET-He を測定し、鉄欠乏を早期に検出することで、鉄欠乏が進行する前に対策を講じることが可能になる。

鉄欠乏指標測定による献血延期策のみでは献血者確保に支障を来す可能性があるため、国際的知見を参考に、RET-He の活用に加え、鉄補充を含めた包括的な対応の検討が望まれる。一方、指先穿刺による簡易 Hb 検査のみが行われる献血バスでは、RET-He の測定は現時点では困難である。

貧血の自覚がない人が鉄欠乏状態を知る機会は少ない。しかしながら、血液事業では全ての献血者の Hb 値を測定し、献血者に通知しているため、Hb 値検査と同時に RET-He を測定すれば献血者が自分の鉄不足の兆候や変化に気づくことができる。このことは、献血が国民の健康に資する結果となり、将来の血液事業の好ましい姿になることが期待される。

結 語

本検討では、献血者における鉄欠乏指標としての RET-He の有用性について検討した。RET-He は鉄欠乏を高い精度で検出し、献血会場で簡便に測定可能であることから、頻回献血者や女性献血者に対する鉄対策の一助となると考えられた。

著者の COI の開示：松崎浩史：本研究は、シスメックス株式会社より XN-1000(販売名：多項目自動血球分析装置 XN シリーズ、医療機器製造販売届出番号：28B1X10014000030、製造販売業者：シスメックス株式会社)の貸与および試薬の提供を受けて、共同研究として実施した。岩崎潤子、中村仁美、相良康子、熊川みどり、松崎浩史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) Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA: A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med*, 290 (22): 1213—1216, 1974.
- 3) 岩崎潤子, 中村仁美, 相良康子, 他: 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関係の検討. *日本輸血細胞治療学会誌*, 70: 20—26, 2024.
- 4) AABB: Updated Strategies to Limit or Prevent Iron Deficiency in Blood Donor. *Association Bulletin #17-02*, 2017 (UPDATED JULY 2022).
- 5) Hinzmann R: 鉄代謝, 鉄欠乏, 貧血—診断から治療・モニタリングに至るまで—. *Sysmex Journal Web*, 5 (2): 24—36, 2004.
- 6) Thomas DW, Hincliffe RF, Briggs C, et al: British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol*, 161 (5): 639—648, 2013.

- 7) Mast AE, Blinder MA, Lu Q, et al: Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*, 99 (4): 1489—1491, 2002.
- 8) Brugnara C, Schiller B, Moran J: Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol*, 28 (5): 303—308, 2006.
- 9) Auerbach M, Staffa SJ, Brugnara C: Using Reticulocyte Hemoglobin Equivalent as a Marker for Iron Deficiency and Responsiveness to Iron Therapy. *Mayo Clin Proc*, 96 (6): 1510—1519, 2021.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Buttarello M, Temporin V, Ceravolo R: The new reticulocyte parameter (RET-Y) of the Sysmex XE 2100: its use in the diagnosis and monitoring of posttreatment sideropenic anemia. *Am J Clin Pathol*, 121 (4): 489—495, 2004.
- 15) Chinudomwong P, Binyasing A, Trongsakul R, et al: Diagnostic performance of reticulocyte hemoglobin equivalent in assessing the iron status. *J Clin Lab Anal*, 34 (6): e23225, 2020.
- 16) Toki Y, Ikuta K, Kawahara Y, et al: Reticulocyte hemoglobin equivalent as a potential marker for diagnosis of iron deficiency. *Int J Hematol*, 106 (1): 116—125, 2017.
- 17) Tiwari AK, Bhardwaj G, Arora D, et al: Applying newer parameter Ret-He (reticulocyte haemoglobin equivalent) to assess latent iron deficiency (LID) in blood donors—study at a tertiary care hospital in India. *Vox Sang*, 113 (7): 639—646, 2018.
- 18) Suria N, Kaur R, Mittal K, et al: Utility of reticulocyte haemoglobin content and immature reticulocyte fraction in early diagnosis of latent iron deficiency in whole blood donors. *Vox Sang*, 117 (4): 495—503, 2022.
- 19) Nakdee P, Warindpong T, Virat S, et al: Assessing iron depletion in regular platelet apheresis donors: A comparison of reticulocyte haemoglobin and serum ferritin. *Vox Sang*, 120 (6): 560—565, 2025.
- 20) 2009 年度国民栄養調査.
- 21) 小船雅義: 鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の疫学・症状, 編者 日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会, 鉄剤の適正使用による貧血治療指針改訂 [第 3 版], 2022, 9—13.

- 22) 小船雅義, 加藤淳二: 鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の予防指針, 編者 日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会, 鉄剤の適正使用による貧血治療指針改訂[第3版], 2022, 14—18.
- 23) Meulenbeld A, Ramondt S, Sweegers MG, et al: Effectiveness of ferritin-guided donation intervals in whole-blood donors in the Netherlands (FIND'EM): a stepped-wedge cluster-randomised trial. *Lancet*, 404 (10447): 31—43, 2024.
- 24) Karregat JHM, Meulenbeld A, Quee FA, et al: Ferritin-guided iron supplementation as an alternative or complement to prolonged blood donation intervals (FORTE): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol*, 12 (9): e694—e704, 2025.
- 25) Drechsler LØ, Boldsen JK, Hindhede L, et al: The effect of ferritin-guided iron supplementation among Danish female first-time blood donors. *Transfusion*, 63 (9): 1710—1718, 2023.
- 26) van den Hurk K, Arvas M, Roberts DJ, et al: Whole blood donor iron management across Europe: Experiences and challenges in four blood establishments. *Transfus Med Rev*, 38 (4): 150860, 2024.
- 27) 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.

UTILITY OF RETICULOCYTE HEMOGLOBIN EQUIVALENT (RET-HE) MEASUREMENT FOR DETECTING IRON DEFICIENCY IN BLOOD DONORS

*Junko Iwasaki*¹⁾, *Hitomi Nakamura*²⁾, *Yasuko Sagara*²⁾, *Atsushi Shirakami*³⁾, *Shigeru Orita*³⁾, *Midori Kumagawa*¹⁾ and *Koji Matsuzaki*²⁾

¹⁾Japanese Red Cross Fukuoka Blood Center

²⁾Japanese Red Cross Kyushu Block Blood Center

³⁾Sysmex Corporation

Abstract:

In blood services, hemoglobin (Hb) is measured prior to donation to prevent blood collection from anemic donors. However, Hb alone cannot detect latent iron deficiency. The reticulocyte hemoglobin equivalent (RET-He) reflects the hemoglobin content in reticulocytes, which indicates iron utilization over approximately the past 2 days and responds promptly to iron supplementation, making it a sensitive indicator.

We evaluated the utility of RET-He measurement among 523 apheresis donation candidates with no history of whole blood donation during the past year. RET-He demonstrated good diagnostic performance for detecting sFer < 12ng/ml (AUC 0.85; cut-off 31.6pg; sensitivity 71.6%; specificity 86.5%). RET-He significantly decreased as iron deficiency progressed. Using RET-He ≤ 31.6pg, 67% of latent iron deficiency cases, namely those meeting the hemoglobin eligibility criteria, were detected among blood donors. Frequent donors among men showed low RET-He values, while no difference was observed in women, suggesting differing underlying causes of iron deficiency between sexes.

RET-He can be measured alongside Hb at donation sites using the same sample, and therefore enables immediate identification and counseling of donors at risk of iron deficiency, particularly frequent donors, and younger females.

Keywords:

RET-He, frequent blood donation, iron deficiency, ferritin