

In order to prevent male high school students from collapsing, we prepared a refreshment table next to the donation area and let them sit for at least 30 minutes. These procedures resulted in the decrease in the number of collapsing donors.

Key words: collapse of blood donors, vasovagal reaction, blood donation

はじめに

献血後の副作用は献血者の約1%に起こることが知られている¹⁾。その主なものは血管迷走神経反応(vasovagal reaction, VVR)、神経損傷と皮下出血である。VVRは全副作用のうち約75%を占める。VVRは転倒の原因となり、重篤な副作用に繋がる可能性がある。全国で年間約540万人の献血者がいるが、そのうちVVRによる転倒は100~150人の献血者に起こり、大きな問題と考える^{2)~4)}。転倒事故を少なくするためにはVVRの発生率を下げる努力と転倒の直接的な予防策を立てる必要があると考える。

全血献血でVVRを起こしやすい人々は、①初回、②低体重、③若年、④白人、⑤若年初回の献血者では女性と報告されている^{5)~7)}。一方、成分献血では①循環血液量の少ない人、②中高年の女性、③サイクル数の多い人等が上げられる⁸⁾。埼玉県赤十字血液センターの予備的な調査でも同様の傾向がみられ、中高年の女性の成分献血では1時間以上にVVRが持続する例が多い。

これらのVVRのハイリスクの献血者に2004年5月から①少なくとも30分以上休憩をとること、②水分を摂取することを勧めるパンフレットを渡している⁹⁾。その結果、VVRを起こす献血者は有意に減少したが、それによる転倒者の数は大きな変

動を示さなかった。

そこで、VVRによる転倒者を減らす目的で2003年度から2005年度の3年間に埼玉県赤十字血液センターで発生したVVRに伴う転倒例16人についてその要因を解析し、その対策について検討したので報告する。

方 法

検討した献血者は2003年4月から2006年3月までの3年間に埼玉県赤十字血液センターに来訪した献血者722,768人(男性442,449人、女性280,319人、全血献血479,898人、成分献血242,870人)である(表1、表2)。それらの献血者のうち転倒した例は16人である(表3)。それらについて、性別、年齢、献血種別などについて検討した。

初回の若い男女の全血献血ではVVRが多いとされる。その献血者に転倒事故が起こる可能性が高い。とくにその中でも10歳代と20歳代の初回の男性を多く含む高校生献血あるいは専門学校生の集団献血では、転倒事故が起こりやすいと考えられる。埼玉県赤十字血液センターでは、そのような集団献血では多くの場合バスにおいて採血する。その場合に、図1に示すように、接遇の部屋をバスから離れたところに設営するのではなく、バスのすぐそばにテントで仮の接遇の場を造り、そこ

表1 2003年度から2005年度の献血種別による献血者数

献血種別	2003年度		2004年度		2005年度		合 計		総合計
	男	女	男	女	男	女	男	女	
200mL	14,248	36,428	13,751	37,329	12,522	37,517	40,521	111,274	151,795
400mL	84,593	24,897	85,229	23,197	85,992	24,195	255,814	72,289	328,103
血小板	19,678	7,966	20,743	8,169	21,647	7,879	62,068	24,014	86,082
血漿	31,051	26,597	29,414	25,441	23,581	20,704	84,046	72,742	156,788
計	149,570	95,888	149,137	94,136	143,742	90,295	442,449	280,319	722,768

200mL: 200mL献血 400mL: 400mL献血 血小板: 血小板献血 血漿: 血漿献血

表2 2003年度から2005年度の年代別の献血者数

年代	2003年度		2004年度		2005年度		合計		総合計
	男	女	男	女	男	女	男	女	
10歳代	14,106	13,109	14,026	13,529	12,682	12,371	40,814	39,009	79,823
20歳代	31,227	26,761	30,167	25,541	28,279	24,045	89,673	76,347	166,020
30歳代	42,020	22,118	42,179	22,086	40,445	21,398	124,644	65,602	190,246
40歳代	30,753	13,477	31,277	13,636	31,224	13,847	93,254	40,960	134,214
50歳代	22,782	14,491	22,773	13,377	22,481	12,940	68,036	40,808	108,844
60歳代	8,682	5,932	8,715	5,967	8,631	5,694	26,028	17,593	43,621
計	149,570	95,888	149,137	94,136	143,742	90,295	442,449	280,319	722,768

表3 転倒者の年齢, 性, 献血種別および献血回数

年齢	性別	献血種別	献血回数
10歳代	男	200mL	初回
10歳代	男	200mL	2回目
10歳代	男	400mL	初回
10歳代	男	400mL	2回目
10歳代	男	400mL	2回目
10歳代	男	血漿	2回目
20歳代	男	400mL	3回目
20歳代	女	血漿	4回目
20歳代	女	200mL	3回目
20歳代	男	400mL	初回
30歳代	男	血漿	2回目
30歳代	男	400mL	13回目
30歳代	男	400mL	9回目
60歳代	女	400mL	13回目
60歳代	男	400mL	初回
60歳代	女	血漿	50回目

200mL: 200mL献血 400mL: 400mL献血
血漿: 血漿献血

に1台のバスあたり約5脚の椅子を置き, さらに専門の職員を1人配置し, 椅子に座ることと水分摂取を勧め, 約30分後に献血手帳を渡すようにした。それによって, 転倒事故が減少するか否かを検討した。

結果

埼玉県赤十字血液センターにおいて, 2003年度から2005年度の3年間にVVRに伴う転倒者は16人であった(表3)。その頻度は0.002%である。16

表4 献血者の性別と転倒者数および転倒率

	転倒者数	献血者数	転倒率
男性	12	442,449	0.0027%
女性	4	280,319	0.0014%

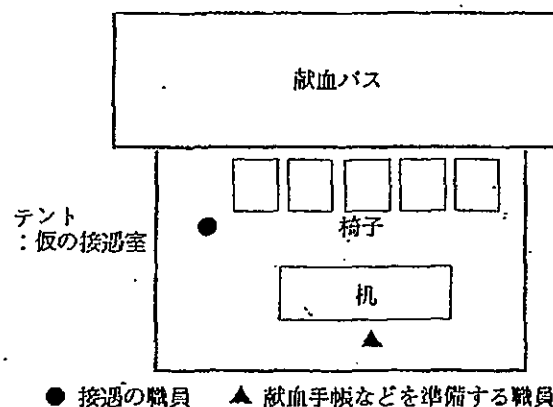


図1 高校生の集団献血の設営法

人全員が治療のために医療機関を受診しているが, 受診回数は1回受診が7人と多く, 2回受診が3人, 3回受診が2人, 4回受診が1人, 6回受診が1人, 18回受診が1人, 入院を要した献血者が1人であった。

転倒者と性別との関係を見ると表4に示すように女性より男性に転倒率が有意ではないが高い傾向にある。このことはVVRが女性に多いことと対照的である^{2)-4), 9)}。さらに, 性別と献血の種類を組み合わせると男性における全血献血におい

て転倒率が高い傾向がみられる(表5, 表6)。また、その男性の全血献血の転倒者10人のうち初回の献血者が4人、2回目の献血者が3人とそれらで大半を占める(表3)。女性では成分献血の方が全血献血より転倒率が有意ではないが高い傾向がある(表5, 表6)。

献血種別と転倒率の関係を調べると血小板献血で転倒した献血者は1人もいないので転倒率は0%となるが、それ以外で一番転倒率の低いのが200mL献血である。その値を1として、他の献血種別の転倒率を調べると、400mL献血が1.35倍と一番高く、ついで血漿献血が1.30倍と高い(表7)。

一方、転倒者を年齢別に同様の検討をすると40歳代と50歳代には転倒者がいない(表8)。転倒者がいた年代で一番転倒率の低いのは30歳代で、その値を1とすると、10歳代と60歳代がほぼ同じ転倒率を示し、それぞれ4.7と4.3と高い。20歳代

は次に転倒率が高く1.5倍となる。

10歳代男性の全血献血の献血者に転倒者が多かったが、その多くが男性の高校生か専門学校生の集団献血で起こっている。そこで、10歳代の初回の男性を多く含む男性の高校生献血あるいは専門学校生の集団献血の場合に、転倒者を減らす目的でバスのすぐそばにテントで仮の接遇の場を造り、そこに1台のバスあたり約5脚の椅子を置き、さらに専門の職員を1人配置し、椅子に座ることと水分摂取を勧め、約30分後に献血手帳を渡すようにした(図1)。その結果、表9に示すように、その方法を開始後の3カ月間には約5,000人の高校生ならびに専門学校生の献血を行ったが、1人も転倒することはなかった。それ以前の3カ月間には約1,000人の献血者がいたが2人転倒した。さらに、2004年度の同時期の3カ月間にやはり約5,000人の献血をしたが、2人の転倒者がいた。

表5 男性献血者の転倒者数と転倒率

男性	転倒者数	献血者数	転倒率
全血	10	296,335	0.0034%
成分献血	2	146,114	0.0014%

表6 女性献血者の転倒者数と転倒率

女性	転倒者数	献血者数	転倒率
全血	2	183,563	0.0011%
成分献血	2	96,756	0.0021%

表7 献血種別と転倒者数および転倒率

献血種別	転倒者数	献血者数	転倒率	比率
200mL	3	151,795	0.0020%	1
400mL	9	328,103	0.0027%	1.35
血漿	4	156,788	0.0026%	1.30
血小板	0	86,082	0.0000%	0

200mL: 200mL献血 400mL: 400mL献血
血漿: 血漿献血 血小板: 血小板献血

表8 献血者の年代と転倒者数および転倒率

年代	転倒者数	献血者数	転倒率	比率
10歳代	6	79,823	0.0075%	4.7
20歳代	4	166,020	0.0024%	1.5
30歳代	3	190,246	0.0016%	1
40歳代	0	134,214	0.0000%	0
50歳代	0	108,844	0.0000%	0
60歳代	3	43,621	0.0069%	4.3

表9 高校生および専門学校生の集団献血における献血者数および転倒者数

1. 椅子をバスのそばに置く前の3カ月間(2005年7月27日~2005年10月26日)
献血者数 1,142人 転倒者数 2人
2. 椅子を置いてからの3カ月間(2005年10月27日~2005年1月23日)
献血者数 4,988人 転倒者数 0人
3. 前年同時期の3カ月間(2004年10月27日~2005年1月23日)
献血者数 5,125人 転倒者数 2人

考 察

転倒・転落は病院における医療でも医療事故の一つとして問題とされている。それを防ぐために、患者のリスクを分析し、それを点数化し、対策を検討する試みもなされている¹⁰⁾。一方、献血者におけるVVRに伴う転倒はその頻度も少なく、その解析は十分行われてはいない。今回埼玉県赤十字血液センターにおいて2003年度から2005年度の3年間においてVVRに伴う転倒例の解析を行いその要因を調べた。

3年間の転倒者は16人で、献血者総数722,768人で除するとその頻度は0.002%である。埼玉県赤十字血液センターにおいて5秒以上の失神を伴う重症のVVRを起こした献血者の率は男性で0.03%で、女性で0.06%である。転倒率が0.002%であることは重症VVRを起こした献血者の約1/30~1/15に転倒が起こることを示している⁹⁾。この転倒率は2003年度、2004年度、2005年度上半期の全国の統計の結果がいずれも約0.002%であることとも一致している^{9)~11)}。米国においては、失神を起こしたVVRの頻度が0.09%であり、その14%が転倒するとのことであり、この値は埼玉県赤十字血液センターおよびわが国の全国統計の値とほぼ同じである¹¹⁾。

性別と転倒との関係を見ると、転倒者は男性に多い傾向がある。とくに埼玉県赤十字血液センターでは男性の全血献血での転倒者が多いのでその対策が必要であると考えた。しかし、全国統計では女性の転倒率の方が男性のそれより高い^{9)~11)}。その理由は明らかでない。埼玉県赤十字血液センターにおける転倒者16人のうち10歳代の全血の献血者が一番多いことから10歳代の男性を多く含む高校生の集団献血で起こっている可能性があり、その解析と対策が今後必要であると考えた。

年齢と転倒率との関係を見ると、10歳代と60歳代が転倒のリスクが高いという結果であった。また逆に40歳代と50歳代は転倒のリスクが低いという結果であった。

一つのセンターの結果では転倒者の数も少なく、地域的な偏りもあることも考えられる。そこで、2003年度の日本赤十字社の全国統計をみるとやはり40歳代と50歳代は転倒率は0人ではないが

他の年代より著しく低く、一番低い40歳代の転倒率を1とすると、10歳代が6.3、60歳代が3.6と高く、我々の結果と傾向は類似している。ただし、20歳代の転倒率が40歳代の3.7倍と我々の結果より高い値を示している⁹⁾。この傾向は、2004年度、2005年度の結果もほぼ同様である^{9)~11)}。

我々の結果から10歳代の男性の場合は初回の全血献血が転倒のリスクが高いと思われ(表3)、それは男性の高校生あるいは専門学校生の集団献血の場で起こっている可能性が高い。

我々はVVRを防ぐためにVVRのハイリスクと考えられる①全血献血の初回の男女と、②中高年の成分献血の女性に対し、①30分間の休憩と②水分摂取を勧めるパンフレットを渡した⁹⁾。それによって男女とも軽症のVVRの頻度は減少した。しかし、重症のVVRは女性の400mL献血と血漿献血で著明に減少したが、男性では、いずれの献血種別でも減少しなかった。とくに、200mL献血を行った献血者に重症のVVRの頻度が高かったが、それらの献血者にパンフレットを渡してもその減少がみられなかった⁹⁾。200mL献血を行う男性は、高校生あるいは専門学校生の集団献血が多いことから、このパンフレットを渡す方策は男性の高校生あるいは専門学校生の集団献血では有効でないと考えられた。そこで、方法で述べたようなバスの周辺への椅子の設置、職員配置、30分たつてから献血手帳を渡す方策を考えた。その結果、表9に示すように転倒者を減少させるのに有用と考えられた。今後、さらに継続して、その効果をみていきたいと考える。

埼玉県赤十字血液センターにおいては10歳代の転倒者の割合は全転倒者の約40%であるが、2003年度の全国の統計を見ても10歳代の転倒者は約20人で全転倒者約100人の約20%を占めている。いずれにしても全国で10歳代の転倒者が多いが、これらの献血者に対し、我々の行った方策が全国で試され、有用であれば年間20~40人の転倒者が救われることになる。なお、全国の統計では20歳代の転倒率が60歳代と同程度に高く、10歳代と20歳代を合わせると全転倒者の40%を占めるので、20歳代の転倒者の要因を解析し、その転倒の対策を講じる必要がある。

埼玉県赤十字血液センターのデータからは60歳代の転倒率が10歳代と同程度に高い結果であった。このように60歳代の転倒率が高いことは全国の統計からも明らかである^{2)~4)}。VVRの頻度は60歳代で必ずしも高くはないが、転倒率は高い。60歳代の転倒者に性差あるいは献血種別に差があるかを検討する必要がある。当センターにおいて60歳代で転倒したのは全血献血と血漿献血で、血小板献血の献血者はいない。とくに、入院が必要であった献血者は64歳の女性で、血漿献血のリピーターであり、60歳代の血漿献血のリピーターの女性はとくに注意が必要であると考え。いずれにしても60歳代の献血者に対しては座るまで、看護師が付き添い、座らせ、必要な飲み物を取ってあげるなどの配慮が必要であろう。

成分献血では、転倒者は男女それぞれ2名ずつであるが、それらはすべて血漿献血のリピーターである。血小板献血は埼玉県赤十字血液センターでは初回の献血者には行っていないが、再来の血小板献血者でも転倒した献血者は1人もいない。血漿献血をした献血者では400mLの献血者と同程度の転倒率を認めている。転倒した献血者はいずれもリピーターであり、リピーターといえども十分な配慮をする必要がある。全国の統計でも血漿献血の方が血小板献血より転倒率は約4倍高い²⁾。

VVRの頻度は血小板献血と血漿献血のそれと大きな違いはないが、転倒率でこのような差が起こる理由が何によるものか問題である。血小板献血と血漿献血の差異を調べてみると、血漿献血の方が献血者の条件がやや悪い。つまり、年齢制限については血小板献血は54歳以下であるが、血漿献血は69歳以下である。ヘモグロビン濃度は血小板献血では12g/dL以上であるが、血漿献血では女性では11.5g/dL以上である。また、ほぼ同程度の採液量であるが、それにかかる時間が血漿献血の方が血小板献血より短いことが多い。このようなことが、血漿献血の方が血小板献血より転倒率が高くなる要因である可能性がある。英国における年齢制限は血小板献血と血漿献血に差がなく、いずれも65歳以下である。ヘモグロビン濃度も血小板献血と血漿献血でその条件に差がなく、男性で13g/dL以上で、女性では12.5g/dL以上である¹²⁾。つまり、英国では、血小板献血と血漿献血の献血者の選択基準を同じにしている¹²⁾。また、成分献血は過去2年以内に全血献血を行い、大きな副作用のなかった献血者を受け入れている。さらに、成分献血の初回の献血者の年齢は60歳以下である。このような英国の基準の根拠は明らかでないが、わが国の基準を国際的な基準と比較し検討し直す必要がある。

文 献

- 1) 佐竹正博ほか：採血により献血者に起こる副作用・合併症の解析—平成14年度の全国データから—、平成15年度厚生労働科学研究費補助金(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)分担研究報告書、2004年3月、40頁。
- 2) 日本赤十字社：採血にかかる副作用報告(平成15年度のまとめ) 2004年9月。
- 3) 日本赤十字血液事業本部：採血にかかる副作用報告(平成16年度のまとめ) 2005年9月。
- 4) 日本赤十字血液事業本部：採血にかかる副作用報告(平成17年度上半期のまとめ) 2005年12月。
- 5) Trouern-Trend J. J., *et al.*: A case-controlled multi-center study of vasovagal reactions in blood donors: influence of sex, age, donation status, weight, blood pressure, and pulse. *Transfusion*, 39: 316-320, 1999.
- 6) Newman B.H.: Vasovagal reactions in high school students; findings relative to race, risk factor synergism, female sex, and non-high school participants. *Transfusion*, 42: 1557-1560, 2002.
- 7) Newman B.H., *et al.*: Donor reactions in high-school donors: the effects of sex, weight, and collection volume. *Transfusion*, 46: 284-288, 2006.
- 8) Tomita T., *et al.*: Vasovagal reactions in apheresis donors. *Transfusion*, 42: 1561-1566, 2002.
- 9) 加賀幸子ほか：血管迷走神経反応の予防法—高リスクドナーに休憩と水分摂取を勧めるパンフレットの予防効果。血液事業(投稿中)。
- 10) 日本看護協会：組織でとりくむ医療事故防止—看護管理のためのリスクマネジメントガイドライン。

看護, 51 : 29-56, 1999.

11) Newman B.H., *et al.*: A study of 178 consecutive vasovagal syncopal reactions from the perspective of safety. *Transfusion*, 41: 1475-1479, 2001.

12) UK Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services: Donor Selection Guidelines. (Internet) <http://www.transfusionguidelines.org.uk/index.asp?Publication=DG> (accessed at 2006-4-12)

[原著]

成分献血における血管迷走神経反応—性別、年齢、体重
および献血回数の影響

埼玉県赤十字血液センター

山崎 健一, 加賀 幸子, 貫田多恵子

荒川 町子, 柴崎 利明, 溝口 秀昭

Vasovagal reactions in apheresis donors: the effects of sex, age,
body weight and donation status

Saitama Red Cross Blood Center

Kenichi Yamazaki, Yukiko Kaga, Taeko Nukita,

Machiko Arakawa, Toshiaki Shibasaki and Hideaki Mizoguchi

抄 録

献血に関連して起こる副作用のうち血管迷走神経反応(VVR)の頻度が一番高く、全献血者の0.76%に起こる。成分献血者におけるVVRのリスク要因を明らかにするために、2004年6月から2005年4月までの11カ月間に埼玉県赤十字血液センターを訪れた成分献血者76,658人について、そのVVR発生率を性別、年齢、体重、献血回数との関係において検討し、同時期に訪れた全血献血者のそれと比較した。

その結果、女性の成分献血におけるVVR発生率は女性の全血献血および男性の全血献血と成分献血のVVR発生率より有意に高かった。初回の成分献血におけるVVR発生率は男性で4.7%、女性で7.4%であった。その頻度は、再来の成分献血のそれが男性で0.4%、女性で2.0%であるのに比べて著しく高く、初回の400mL献血のVVR発生率が男女それぞれ2.2%と2.6%であるが、これらよりも有意に高かった。初回の成分献血の是非について検討する必要があると考える。

Abstract

Among adverse events related to blood donation, the incidence of vasovagal reaction (VVR) occurs most frequently, involving around 0.76% of donors.

In order to clarify the risk factors of VVR in apheresis donors, we studied the incidence of VVR in 76,658 apheresis donors who visited Saitama Red Cross Blood Center for 11 months from June 2004 to April 2005 in relation to sex, age, body weight and donation status comparing with that of whole blood donors who visited our center during the same period.

As a result, the incidence of VVR in female apheresis donors was higher than that of female whole blood donors and that of male whole blood donors and

apheresis donors. The incidence of VVR in male and female first-time apheresis donors is 4.7% and 7.4%, respectively. This incidence was significantly higher than that of male and female repeat apheresis donors, which is 0.4% and 2.0%, respectively, and was also significantly higher than that of male and female first-time 400mL whole blood donors, which is 2.2% and 2.6%, respectively. It is necessary to reconsider the enrollment of first-time donors for apheresis.

Key words: risk factors of vasovagal reactions, apheresis

はじめに

献血後の副作用は献血者の約1%に起こることが知られている¹⁾。その主なものは血管迷走神経反応(vasovagal reactions, VVR)、神経損傷と皮下出血である。VVRは全副作用のうち72%を占めると報告されている²⁾。VVRは転倒の原因となり、重篤な副作用に繋がる可能性がある。VVRによる転倒は全国では年間100~150人の献血者に起こり、大きな問題と考える^{3)~4)}。転倒事故を少なくするためにはVVR発生率を下げる努力と転倒の直接的な予防策を立てる必要がある。

全血献血でVVRを起こしやすい要因は、①初回、②低体重、③若年、④白人、⑤若年の初回献血では女性と報告されている^{5)~10)}。一方、成分献血では①中高年の女性、②循環血液量の少ない人 ③サイクル数の多い人がVVRを起こしやすいとされている^{10), 11)}。またMcLeodらは多数の血液センターのデータを集めた結果、初回の成分献血者もVVRを起こしやすいと報告している¹²⁾。

我々は成分献血者におけるVVRのリスク要因を明らかにする目的で、献血者の性別、年齢、体重および献血回数とVVR発生率との関係を検討した。

方 法

成分献血におけるVVRのリスク要因を明らかにするために、以下の検討を行った。

対象は2004年6月から2005年4月までの11ヶ月間に埼玉赤十字血液センターに来訪した献血者223,795人(男性136,901人、女性86,894人、成分献血76,658人、全血献血147,137人)であった(表1、表2、表3)。そのうち成分献血者について性別、年齢、体重、献血回数、献血種別とVVR発生率と

の関係について調査した。また、全血献血者について同様に調査し、成分献血と比較した。なお、埼玉県赤十字血液センターでは初回献血者に対して、原則として血小板献血は行っていないので、初回の成分献血者の結果は血漿献血者の結果である。

成分献血はほとんどの場合、献血ルームで行っている。全血採血は献血ルームと移動採血車でやっている。今回は全血献血におけるVVR発生率を献血ルームと移動採血車に分けては検討しなかった。

VVRの診断は、日本赤十字社の標準作業手順書に準拠した(表4)¹³⁾。標準作業手順書では表4に示すようにVVRを重症と軽症に分けているが、今回はその両者を併せた数を調査した。なお、献血場所から離れてから遅発性のVVRが起こるとされているが、今回は遅発性のVVRの調査は行わなかった^{14), 15)}。

表1 埼玉県赤十字血液センターにおける献血者数とVVR発生率(2004年6月~2005年4月)

性別	男	女	計
献血者数	136,901	86,894	223,795
VVR発生数	696	1,086	1,782
VVR発生率	0.5%	1.2%	0.8%
初回献血者数	15,599	12,792	28,391
VVR発生数	319	260	579
VVR発生率	2.0%	2.0%	2.0%
再来献血者数	121,302	74,102	195,404
VVR発生数	376	826	1,202
VVR発生率	0.3%	1.1%	0.6%

$$\text{VVR発生率} = (\text{VVR発生数} \div \text{献血者数}) \times 100$$

成分献血に用いた採血機器の主なものは、CCS (ヘモネティクスジャパン株式会社, 東京), TERUSYS (テルモ株式会社, 東京) あるいはTERUSYS S(テ

ルモ株式会社, 東京)である。今回は採血機種とVVR発生率との関係は検討しなかった。

表2 埼玉県赤十字血液センターにおける全血献血者数とVVR発生率 (2004年6月～2005年4月)

採血種類	200mL献血			400mL献血			総計			
	性別	男	女	小計	男	女	小計	男	女	計
献血者数		12,678	34,372	47,050	78,456	21,631	100,087	91,134	56,003	147,137
VVR発生数		96	205	301	407	206	613	503	411	914
VVR発生率		0.8%	0.6%	0.6%	0.5%	1.0%	0.6%	0.6%	0.7%	0.6%
初回献血者数		5,230	8,880	14,110	9,713	3,118	12,831	14,943	11,998	26,941
VVR発生数		76	120	196	212	81	293	288	201	489
VVR発生率		1.5%	1.4%	1.4%	2.2%	2.6%	2.3%	1.9%	1.7%	1.8%
再来献血者数		7,448	25,492	32,940	68,743	18,513	87,256	76,191	44,005	120,196
VVR発生数		20	85	105	194	125	319	214	210	424
VVR発生率		0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.7%	0.4%	0.3%	0.5%	0.4%

VVR発生率=(VVR発生数÷献血者数)×100

表3 埼玉県赤十字血液センターにおける成分献血者数とVVR発生率 (2004年6月～2005年4月)

採血種類	血小板献血			血漿献血			総計			
	性別	男	女	小計	男	女	小計	男	女	計
献血者数		19,360	7,618	26,978	26,407	23,273	49,680	45,767	30,891	76,658
VVR発生数		69	180	249	124	495	619	193	675	868
VVR発生率		0.4%	2.4%	0.9%	0.5%	2.1%	1.2%	0.4%	2.2%	1.1%
初回献血者数		3	0	3	653	794	1,447	656	794	1,450
VVR発生数		1	0	1	30	59	89	31	59	90
VVR発生率		33.3%	0.0%	33.3%	4.6%	7.4%	6.2%	4.7%	7.4%	6.2%
再来献血者数		19,357	7,618	26,975	25,754	22,479	48,233	45,111	30,097	75,208
VVR発生数		68	180	248	94	436	530	162	616	778
VVR発生率		0.4%	2.4%	0.9%	0.4%	1.9%	1.1%	0.4%	2.0%	1.0%

VVR発生率=(VVR発生数÷献血者数)×100

表4 VVRの重症度分類¹²⁾

分類	症状	血圧(max, mmHg)	脈拍数(/分)	呼吸数
		採血前→測定最低値	採血前→測定最低値	(/分)
軽症	気分不良, 顔面蒼白, あくび, 冷汗, 悪心, 嘔吐, 意識喪失(5秒以内), 四肢皮膚の冷汗	120以上→80以上	60以上→40以上	10以上
		119以下→70以上	59以下→30以上	
重症	軽度の症状に加え, 意識喪失(5秒以上), 痙攣, 尿失禁, 脱糞	120以上→79以下	60以上→39以下	9以下
		119以下→69以下	59以下→29以下	

結 果

1. 性別とVVR発生率との関係

男性ではVVR発生率は献血種別に関係なく、1%未満であった(表1, 表2, 表3, 図1)。女性では全血献血におけるVVR発生率が1%以下であるが、400mL献血では女性が男性より有意に高かった。女性における成分献血では全体で2.2%、血小板献血で2.4%、血漿献血で2.1%と男性のそれより有意に高く、また、女性の全血献血のそれよりも有意に高かった。なお、女性の血小板献血と血漿献血の間にVVR発生率に有意差があるとはいえなかった。

献血回数を初回と再来に分けて、VVR発生率を検討した。400mL献血における初回者のVVR発生率は、男性で2.2%、女性で2.6%と再来者(男性0.3%、女性0.7%)より有意に高かった(表2, 図2)。成分献血の初回者では男性で4.7%、女性で7.4%と、成分献血の再来者(男性0.4%、女性2.0%)や400mL献血の初回者に比べて有意に高かった(表3, 図3)。ただし、埼玉県赤十字血液センターにおいては前述のように初回の成分献血者は血漿献血者だけである。また、初回の成分献血(血漿献血)ではVVR発生率は女性が男性より有意に高かった。再来の成分献血におけるVVR発生

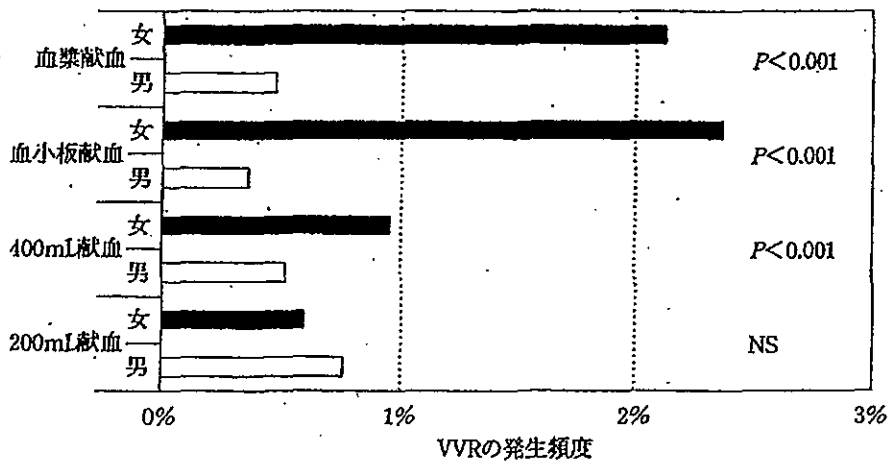


図1 性別ならびに献血種別ごとのVVR発生率

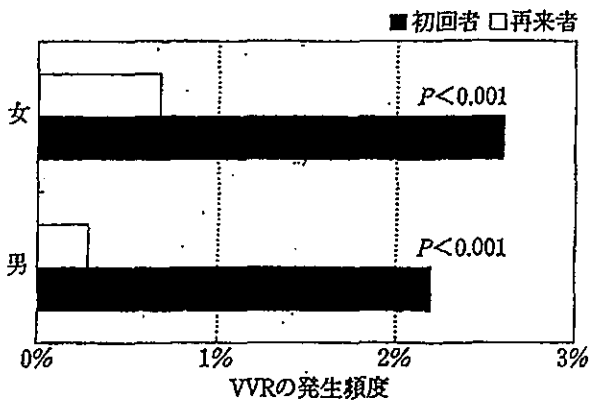


図2 400mL献血における献血回数とVVR発生率との関係

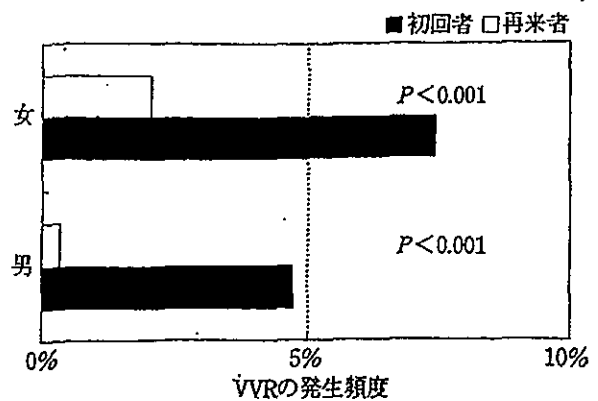


図3 成分献血における献血回数とVVR発生率との関係

率は血小板献血で1.1%，血漿献血で0.9%とほぼ同じ値であり（表3），いずれの場合もVVR発生率は女性が男性より有意に高かった。

2. 年齢とVVR発生率との関係

400mL献血においては，いずれの年齢層においても男女とも初回献血者のVVR発生率が高かった（図4，図5）。また，男女とも若年層で高く，加

齢と共に低下傾向を示した。

成分献血においても各年齢ともまた男女とも初回献血者のVVR発生率が再来のそれより高かった（図6，図7）。また，男女とも各年齢における初回の成分献血者のVVR発生率は初回の全血献血者のそれより高かった。男性においては初回も再来もVVR発生率は若年層で高い傾向がみられた。女

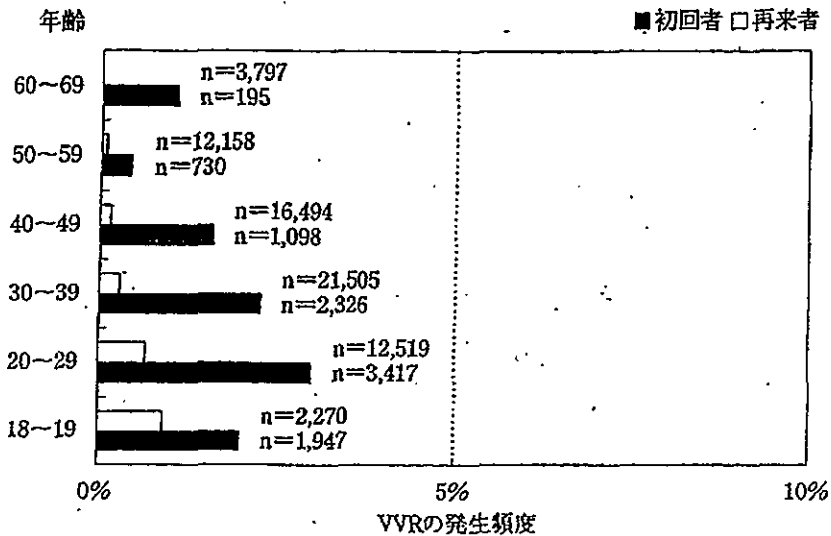


図4 男性の400mL献血におけるVVR発生率の献血回数と年齢との関係
n=献血者数

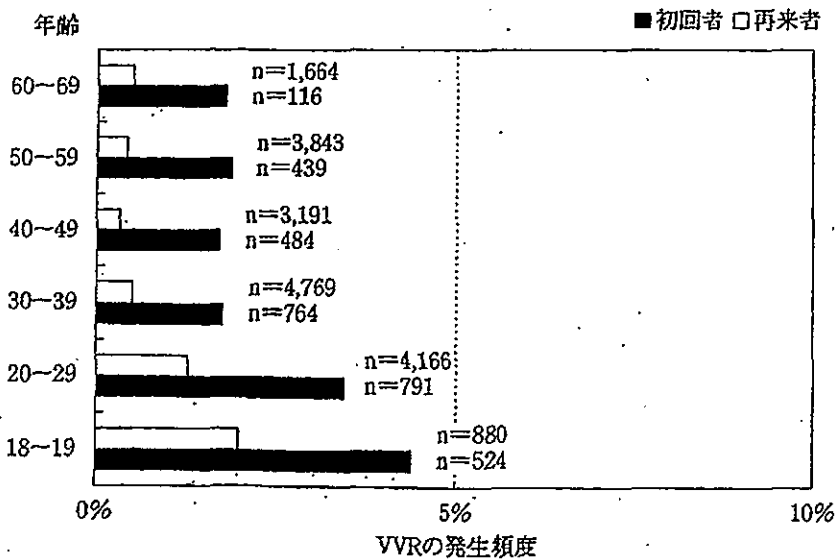


図5 女性の400mL献血におけるVVR発生率の献血回数と年齢との関係
n=献血者数

性では、初回献血者のVVR発生率は非常に高く、すべての年齢層で5%を超えており、若年層でとくに高いという傾向はみられなかった。再来の成分献血の女性では、若年層にVVR発生率が高い傾向がみられた。

3. 体重とVVR発生率との関係

(図8, 図9, 図10, 図11)

400mL献血では、男女ともすべての体重におい

て初回献血者が再来献血者よりVVR発生率が高かった(図8, 図9)。さらに、男性では初回と再来の献血者いずれでも体重の少ない献血者にVVR発生率が高い傾向がみられた。一方、女性では初回および再来の献血者いずれでも体重とVVR発生率との関係は明らかでなかった。

成分献血では、すべての体重において、男女とも再来献血者より初回献血者でVVR発生率が高い

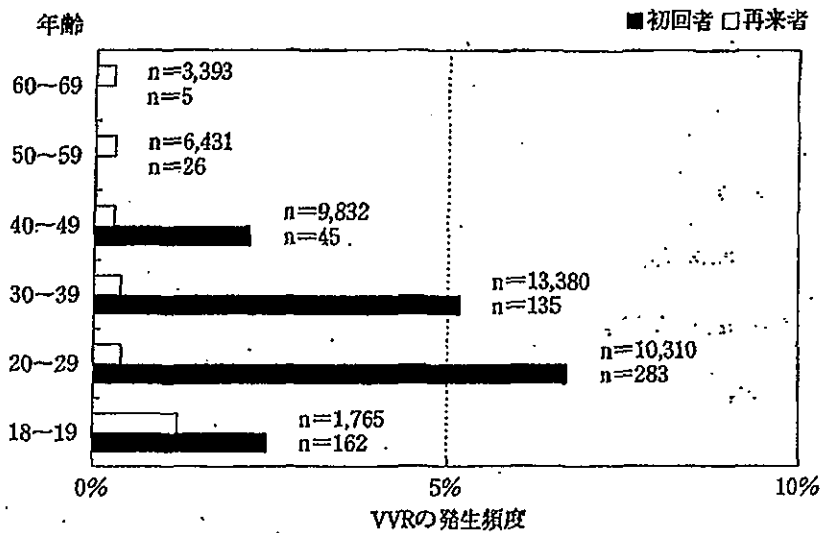


図6 男性の成分献血におけるVVR発生率の献血回数と年齢との関係
n=献血者数

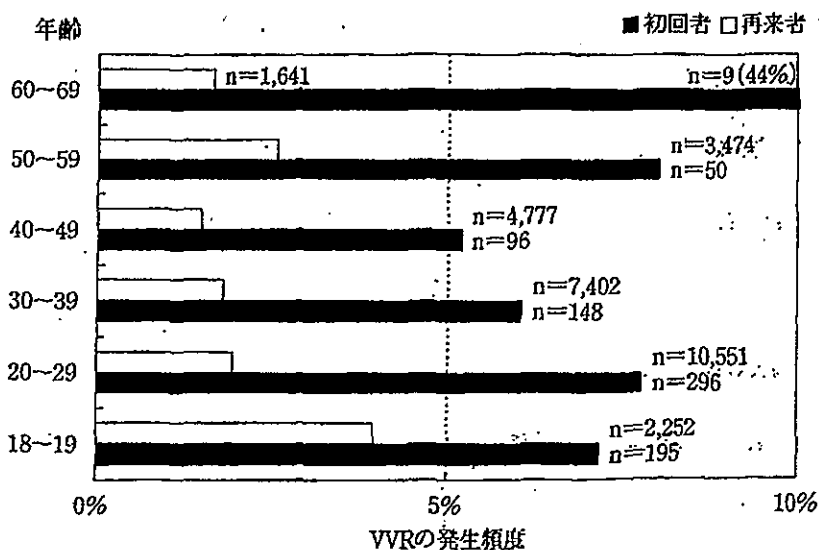


図7 女性の成分献血におけるVVR発生率の献血回数と年齢との関係
n=献血者数

傾向がみられた(図10, 図11)。また、男女ともほとんどの体重において初回の成分献血のVVR発生率は初回の全血献血のそれより高かった。初回献血者では男女ともVVR発生率と体重との間に一定の関係はみられなかった。再来の成分献血では、男性では体重が少ない献血者にVVR発生率がやや

高い傾向があるが、女性ではその傾向は明らかでなかった。

考 察

Tomitaらは、全血献血におけるVVR発生率は男性で0.83%、女性で1.25%であり、成分献血では

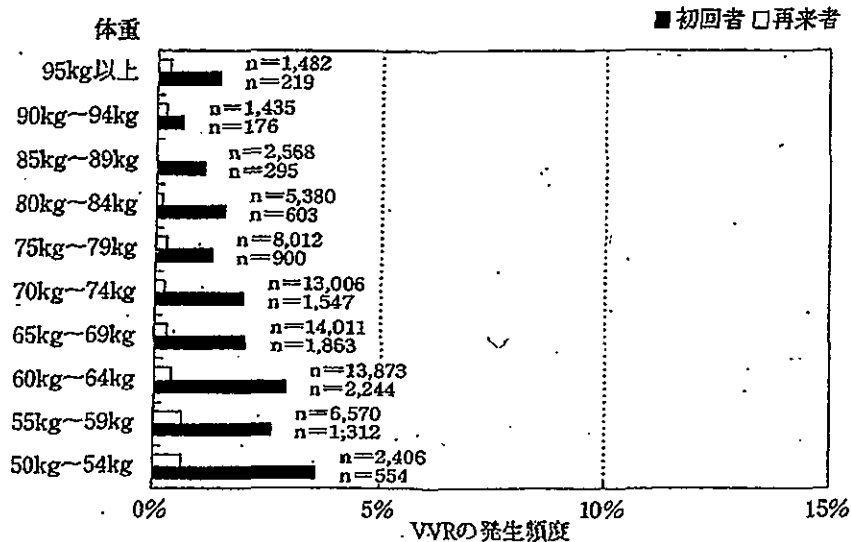


図8 男性の400mL献血におけるVVR発生率の献血回数と体重との関係
n=献血者数

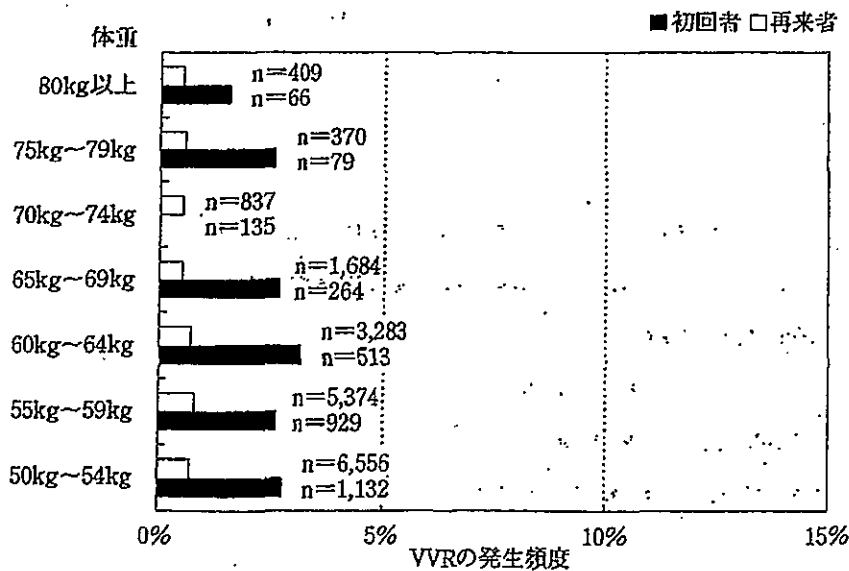


図9 女性の400mL献血におけるVVR発生率の献血回数と体重との関係
n=献血者数

男性で0.99%、女性で4.19%という結果から女性の成分献血にVVR発生率が高いことを報告した。さらにVVRの要因を解析し、成分献血においては、①45歳以上の女性、②サイクル数の多い人、③循環血液量の少ない人にVVR発生率が高いと報告している。大坂らも成分献血では女性が男性より

VVR発生率が高いと報告している。その頻度は男性における血漿献血で1.2%、血小板献血で1.3%、女性における血漿献血で3.5%、血小板献血で4.7%であり、Tomitaらの報告に近い値である。Tomitaらの報告に対し、雑誌「Transfusion」の編集者は、成分献血では全血献血に比べて、献血に

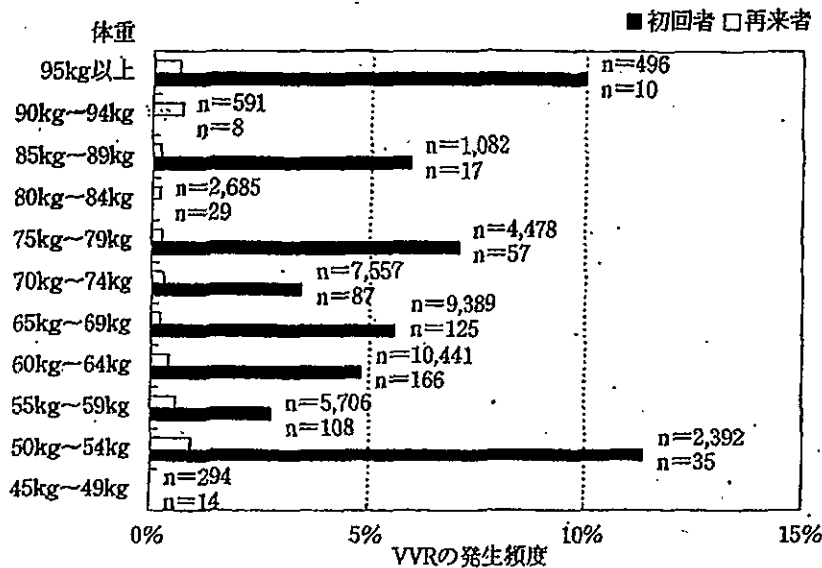


図10 男性の成分献血におけるVVR発生率の献血回数と体重との関係
n=献血者数

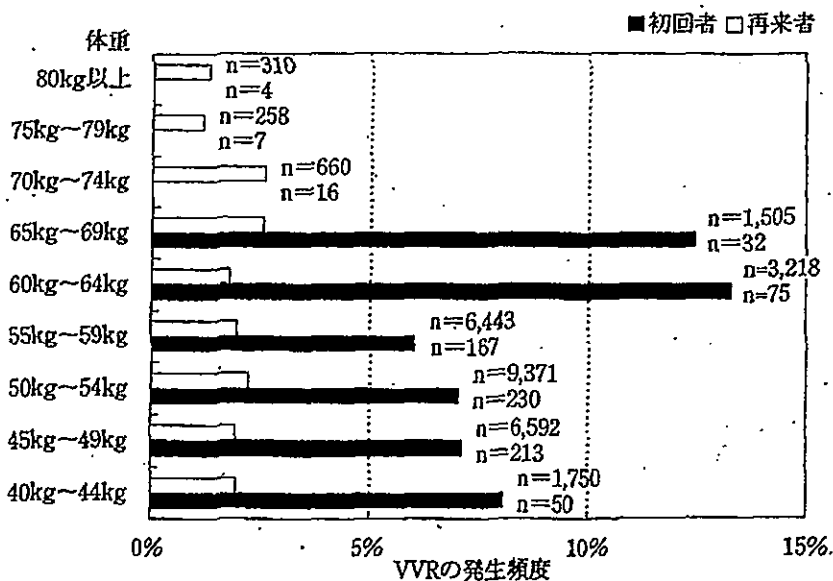


図11 女性の成分献血におけるVVR発生率の献血回数と体重との関係
n=献血者数

要する時間が長いので、循環血液のバランスを回復するのに有利であり、成分採血装置の進歩により体外循環血液量も減少しているため、成分献血におけるVVR発生率は0.5%未満で低いと述べている^{10,17)}。

われわれの検討では、成分献血において血小板献血および血漿献血で女性の方が男性よりVVR発生率が有意に高かった。この点はTomitaらあるいは大坂らの報告と一致する(図1)^{10,11)}。つまり、女性であることが成分献血におけるリスク要因と考えられる。しかし、われわれの検討では女性の成分献血におけるVVR発生率は2.2%であり、Tomitaらの報告や大坂らの報告より低かった。Tomitaらは女性では中高年層でVVR発生率が高いと報告しているが、われわれの検討では再来の成分献血者では逆に若年層で高い傾向がみられた。また、Tomitaらは循環血液量が少ない女性でVVR発生率が高いと報告しているが、われわれの検討では再来献血者では循環血液量が少ないと考えられる低体重の献血者でとくにVVR発生率が高いことはなかった。Tomitaらの報告とわれわれの結果との差が何によるかが問題である。

今回のわれわれの検討で一番顕著な所見は、男女とも初回のVVR発生率が非常に高いことであった。つまり、初回の成分献血のVVR発生率が、男性で4.7%、女性で7.4%であり、再来の成分献血より有意に高く、さらに初回の400mL献血のそれよりも有意に高かった。Tomitaらはとくに初回者と再来者を分けたデータを示していないので、彼らの検討例にどの程度の初回献血者が含まれているのか、またそれが結果にどの程度影響しているのかが明らかでない。Tomitaらは45歳以上の女性の成分献血にVVR発生率が高いのは初回献血者が多いためではなく、多くは再来献血者であると述べているが、やはりVVR発生率を初回と再来に分けたデータは示されていない。大坂らの報告においても、初回および再来の成分献血のVVR発生率は示されていない。

McLeodらは米国の17の血液センターにおける成分献血の副作用を集めて報告した¹²⁾。各センターにおける献血者数は171人~2,519人と比較的少なく、総数は19,566人であった。その成分献血の

80%を血小板献血が占め、7%が血漿献血、3%が顆粒球献血であった。彼らは副作用を静脈穿刺性(venipuncture)と非静脈穿刺性(nonvenipuncture)に分け、静脈穿刺性の副作用は神経損傷と血腫としている。一方、非静脈穿刺性の副作用にVVRとクエン酸中毒を含んでいる。非静脈穿刺性の副作用発生率は初回献血者が2.92%で、これは再来献血者が0.77%であるのに比べて有意に高いと報告している。また、採血機種によって副作用発生率が異なり、初回献血者ではHaemonetics(Haemonetics社)で5.08%と非常に高く、ついでSpectra(Gambro社)で3.04%、CS3000(Baxter社)では0.84%である。このHaemoneticsによる初回献血者の非静脈穿刺性の副作用発生率はわれわれの初回献血者のVVR発生率と同程度に高い。一方、再来献血者ではこれらの機種ごとのVVR発生率がそれぞれ0.80%、0.85%、0.64%とほぼ同じ値である。われわれの再来の成分献血者におけるVVR発生率が血小板献血で0.9%、血漿献血で1.1%であるが、これはMcLeodらの報告とほぼ一致する。McLeodは採血機器の違いによる初回献血者のVVR発生率の差異は、多数のセンターのデータを集めているので、センターの違いが大きく影響していると述べている。つまり、各センターで成分献血の初回としている献血者が以前に全血献血をしているかどうかを調査していないので、この点が影響している可能性を示唆している。成分採血機器には循環方式と間歇方式があり、現在のSpectraは2針法の循環方式であるが、McLeodらの報告した時のSpectraは単針法で採血するので間歇方式と思われる。Haemoneticsは現在も単針法の間歇方式で、体外循環血液量が305mLであるが、現在のSpectraとCS3000は2針法の循環方式でそれぞれ260mLと250mLとやや少ない。Haemoneticsではこの体外循環血液量が間歇的に体外に出るのに比べて、CS3000では献血者の循環血液量が減少することはない。今回われわれは採血機種とVVR発生率との関係を検討していない。しかし、われわれが用いた採血機器はすべて間歇方式であるので、McLeodらの報告したHaemoneticsと同じく循環血液量の減少が間歇的に起こるため、そのことが初回献血者にVVRが高頻度に起こったことと関係している

可能性がある。なお、Tomitaらの用いた採血機種はいずれもHaemonetics社のMCS-3PあるいはCCSであるので間歇方式であると思われる。今後、成分献血におけるVVR発生率を論ずるときに採血機種種の差も調べる必要があると考える。

成分献血におけるVVR発生率と年齢との関係を見ると、いずれの年齢においても男女とも初回献血者のVVR発生率が再来献血者のそれより高く、また初回の全血献血のそれよりも高かった。とくに、60歳以上の女性で初回献血者9人のうち4人(44%)がVVRを起こしており、60歳代で献血が初めての女性に成分献血を適用することについて、至急検討する必要があると考える。Tomitaらは45歳以上の女性の成分献血にVVRが多いと報告しているが、われわれの検討では再来献血に限るとそのような傾向はみられなかった。むしろ、全血献血にみられるように加齢に伴って減少する傾向がみられ、その頻度は全年齢とも5%未満であり、初回の成分献血者のように非常に高いということではなかった。

成分献血におけるVVR発生率と体重の関係を見るとすべての体重において、初回献血者のVVR発生率は再来の成分献血や初回の全血献血のそれより高かった。また、その頻度もほとんどの体重で5%を超えており、初回献血者への成分献血の適用を再検討する必要があると考える。再来の男性

では低体重の献血者でVVR発生率が高い傾向があるが、その頻度は全体重において1%以下であり、400mL献血のそれとほぼ同じ値である。現在のわが国の体重と採血量に関する基準では、成分献血者の安全性は十分確保されていると考えられる。Tomitaらの報告では、循環血液量の少ない女性でVVR発生率が4%を超えている。われわれは循環血液量を調べていないが、その算出値の大きな要素となる体重について調査した。その結果、再来の女性ではVVR発生率が低体重で非常に高いということではなかった。初回献血者では、すべての体重でVVR発生率が5%以上と非常に高いので、初回献血者の割合が多くなることの方がVVR発生数に大きな影響があるのではないかと考えられる。

われわれは初回の成分献血でVVR発生率が非常に高いことを認めたが、このことは献血者の安全上問題である。それとともに、一度VVRを起こした献血者はその後献血をすることが少ないという報告もあり^{9),10)}、血液の安定供給という点でも問題であると考えられる。英国の基準では、過去2年以内に全血献血を行い副作用のなかった人に成分献血を適用している¹⁰⁾。わが国でもそのようなことを考慮する必要があるのではないかと考える。また、採血機種によってVVR発生率に差があるかどうかとも今後に残された問題である。

文 献

- 1) 佐竹正博ほか：採血により献血者に起こる副作用・合併症の解析—平成14年度の全国データから—、平成15年度厚生労働科学研究費補助金(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)分担研究報告書、平成16年3月、40頁。
- 2) 日本赤十字社：採血にかかる副作用報告(平成15年度のまとめ)平成16年9月。
- 3) 日本赤十字血液事業本部：採血にかかる副作用報告(平成16年度のまとめ)平成17年9月。
- 4) 日本赤十字血液事業本部：採血にかかる副作用報告(平成17年度上半期のまとめ)平成17年12月。
- 5) Trouern-Trend J. J., *et al.*: A case-controlled multicenter study of vasovagal reactions in blood donors: influence of sex, age, donation status, weight, blood pressure, and pulse. *Transfusion*, 39: 316-320, 1999.
- 6) Newman B.H.: Vasovagal reactions in high school students; findings relative to race, risk factor synergism, female sex, and non-high school participants. *Transfusion*, 42: 1557-1560, 2002.
- 7) Newman B.H., *et al.*: Donor reactions in high-school donors: the effects of sex, weight, and collection volume. *Transfusion*, 46: 284-288, 2006.
- 8) 平野良紀ほか：血管迷走神経反応(VVR)の発生状況とその後の献血者動向について。血液事業, 24: 405, 2001.
- 9) 阿部のり子ほか：原因および誘因調査に基づくVVR防止対策の検討。血液事業; 24: 463, 2001.

- 10) 大坂道敏ほか：献血とVVR 新潟県赤十字血液センター, 1999年 17-22頁.
- 11) Tomita T., *et al.*: Vasovagal reactions in apheresis donors. *Transfusion*, 42: 1561-1566, 2002.
- 12) McLeod B.C., *et al.*: Frequency of immediate adverse effects associated with apheresis donation. *Transfusion*, 38: 938-943, 1998.
- 13) 日本赤十字社：標準作業手順書(採血)XI. 採血副作用に関すること(作業手順) 2005年9月.
- 14) 栢野千恵ほか：献血者の遅発性VVR様副作用の実態調査. *血液事業*, 25 : 47, 2002.
- 15) Newman B.H., *et al.*: A study of 178 consecutive vasovagal syncopal reactions from the perspective of safety. *Transfusion*, 41: 1475-1479, 2001.
- 16) Popovsky M.A.: Vasovagal donor reactions: An important issue with implications for the blood supply. *Transfusion*, 42: 1534-1536, 2002.
- 17) Gilcher R.O.: Apheresis; Principles and technology of hemapheresis: In: Simon TL, Dzik WH, Sydner EL, Sarmiento A.L., eds. *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, p648-658, 2002.
- 18) Newman B.H.: Adjusting our management of female blood donors: the key to an adequate blood supply. *Transfusion*, 44: 591-596, 2004.
- 19) UK Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services: Donor Selection Guidelines. (Internet) <http://www.transfusionguidelines.org.uk/index.asp?Publication=DG> (accessed at 2006-4-12)

BLOOD DONORS AND BLOOD COLLECTION

Vasovagal reactions in apheresis donors

Tadao Tomita, Miyuki Takayanagi, Kimie Kiwada, Akemi Mieda, Chiyoko Takahashi, and Tadayoshi Hata

BACKGROUND: The incidence rate of vasovagal reactions (VVRs) in apheresis is known to be higher in women than in men donors. VVRs in women apheresis donors were therefore analyzed to find out possible factors for their high incidence.

STUDY DESIGN AND METHODS: VVR incidence was compared between whole blood (WB) and apheresis donation in relation mainly to age and circulatory blood volume (CBV). In addition, blood pressure and pulse rate were measured during apheresis.

RESULTS: In WB donors, the VVR incidence was 0.83 and 1.25 percent, while in apheresis donors it was 0.99 and 4.17 percent in men and women, respectively. The VVR incidence decreased with age in WB donors, but age dependence was very weak in apheresis donors. In elderly women, the incidence increased with repeating cycle of apheresis. There were three different patterns of pulse fluctuation during apheresis, that is, stable (type A), increased rate during blood withdrawal (type B), and irregular pattern (type C). Elderly women donors and donors who suffered from VVRs mostly showed type B fluctuation. There was no particular fluctuation in blood pressure in relation to apheresis cycles.

CONCLUSION: The VVR incidence rate was particularly high in women apheresis donors over 45 years old and increased with repeating cycles of apheresis. Smaller CBV, high sensitivity of low-pressure baroreceptors, and citrate effects on cardiovascular reflex might be major factors involved in the high incidence of VVRs.

Blood donors occasionally have adverse reactions such as weakness, pallor, nausea, sweating, and fainting during or after blood withdrawal.^{1,2} These symptoms are generally called vasovagal reactions (VVRs). The rate of incidence of VVRs has been analyzed mainly on the whole blood (WB) donors and reported to be higher in younger donors and at the first time of donation.²⁻⁴ The contribution of other factors such as body weight and blood pressure is less clear. It has been reported for Japanese donors that there is no clear sex difference of VVR incidence in WB donors (1.70% in men, 1.85% in women), but that the rate of VVRs in apheresis is significantly higher in women (4.04%) than men donors (1.24%).⁴ Failure of proper circulatory compensation by the autonomic nervous system may be an important factor responsible for the VVRs, but the mechanisms underlying these reactions are still mostly unclear. In the present study, therefore, the VVR incidence was demographically analyzed mainly on the apheresis donors in our blood center. In addition to this, blood pressure and pulse rate were measured to determine if characteristic alterations occurred during apheresis.

MATERIALS AND METHODS

The data accumulated from the voluntary blood donors were analyzed for the incidence of VVRs in the population of WB donors (a total of 20,025 men and 8,164 women during a 1-year period in 2000; including 200 and 400 mL phlebotomy) and in apheresis donors (14,523 men and 6,722 women; combined plasma [68.1%] and platelet collection [21.9%]), during the 3-year period 1999 to 2001. The equipment used for apheresis was either a multicomponent system (MCS 3P) or a component collecting system (Haemonetics, Tokyo, Japan). There was little functional difference between these machines. VVRs were judged from donor's symptoms described in the introduction by experienced nurses. VVRs were mostly relatively minor and syncopal episodes only occurred in a few percent of VVR donors. The VVR incidence rate was calculated for each age or for the circulatory blood volume (CBV) at a 100-mL step and averaged at each range indicated in the figures. Numerical values are expressed

ABBREVIATIONS: CBV = circulatory blood volume; VVR(s) = vasovagal reaction(s); WB = whole blood.

From the Japanese Red Cross Toyohashi Blood Center, Toyohashi, Japan; and the Department of Clinical Pathology, Fujita Health University, Toyoake, Japan.

Address reprint requests to: Tadao Tomita, MD, DPhil, Japanese Red Cross Toyohashi Blood Center, Higashiwaki 3-4-1, Toyohashi 441-8083, Japan. E-mail: ttomita@fujita-hu.ac.jp.

Received for publication February 28, 2002; revision received June 28, 2002, and accepted July 11, 2002.

TRANSFUSION 2002;1561-1566.

as means \pm SD. The data approximated most closely to normal distributions when examined with the Kolmogorov-Smirnov test. Significance of the difference was tested by with two-tailed, unpaired t-tests and the level of significance was set at $p < 0.05$.

The CBV (in mL) was estimated by following equations proposed by Ogawa et al.⁵ for Japanese people:

$$CBV = 168H^3 + 50W + 444 \text{ for men}$$

$$CBV = 250H^3 + 63W - 662 \text{ for women}$$

where H is height (m) and W is weight (kg).

Blood pressure and pulse rate were measured automatically every 1 minute during apheresis in 42 men (19-67 years old) and 72 women (18-69 years old) with a automatic blood pressure monitor (Paramatec, PS-230). The reliability of the pulse rate measurement was confirmed by the simultaneous electrocardiograph measurements in three donors. All procedures were fully explained beforehand and carried out on donors who agreed to participate in the study.

RESULTS

In Fig. 1, the incidence of VVRs that occurred in WB and apheresis donation was compared between men and women donors of different ages. The incidence rate of VVRs associated with WB donation decreased with advancing age both in men and in women. In contrast, there was no such a clear tendency in VVRs in apheresis and the VVR incidence rate in apheresis was much higher in women than men, particularly in elderly donors. The

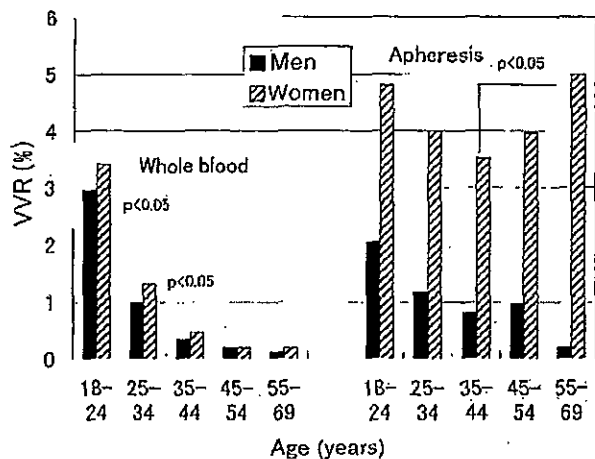


Fig. 1. VVR incidence rate in relation to age in WB and apheresis donors. Note that in men donors the incidence decreased with advancing ages both in WB and in apheresis donation, but that in women donors there was a large difference between WB and apheresis donation. The difference was significant ($p < 0.05$) between the younger three ranges of WB donors and men apheresis donors and also between 35- and 44- and 55- to 69-year-old women apheresis donors.

mean incidence of VVRs of WB donors was 0.83 percent in men and 1.25 percent in women, while that of apheresis donors was 0.99 percent in men and 4.17 percent in women. These incidence rates were similar to those previously reported.⁴

The relationship between the VVR incidence and age in apheresis donors differed depending on the apheresis cycle (Fig. 2). In men donors, the incidence of VVRs that occurred during the first and second cycles decreased with age and was similar to the WB donation shown in Fig. 1, but it was independent of age at the third-fourth cycles. In women donors, the incidence also decreased with age at the first cycle, but it was independent of age at the second cycle and increased slightly with advancing age at the third to fourth cycles. There was a clear tendency for VVRs to occur at a later stage of apheresis with advancing age.

VVRs are known to occur more frequently in first-time donors than in repeated donors.^{2-4,6} However, in women apheresis donors, there was no significant difference in the number of previous donations between healthy and VVR donors. Nearly all of the women apheresis donors over 45 years old who suffered from VVRs donated repeatedly (mean, 24.8 times) and VVRs were detected in only one first-time donor (1 of 45).

The high rate of VVRs in women donors in apheresis could partly be related to the fact that the CBV is significantly less (approx., 20%) in women than in men donors (Table 1). The mean CBV of the donors who suffered from VVRs was also slightly less (approx., 4%) than that of the control donors and the differences were significant ($p < 0.01$) both for men and for women donors.

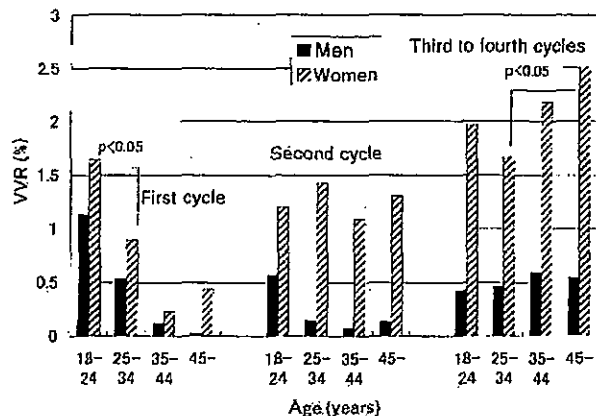


Fig. 2. The relationship between VVR incidence and age at different stages of apheresis. In younger donors, VVRs incidence did not differ much at different cycles of apheresis. In contrast, older donors tended to experience VVRs at a later stage of apheresis. A significant difference was indicated by the p value of less than 0.05. The difference between 18- and 24- and 25- to 34-year-old men donors at the second cycle was also significant ($p < 0.05$).

TABLE 1. CBV (mL) in WB and apheresis donors*

	Control	VVR donors
WB		
Men	4617.5 ± 536.4 (n = 1582)	4417.7 ± 496.8 (n = 168)
Women	3681.3 ± 520.2 (n = 668)	3475.5 ± 447.6 (n = 102)
Apheresis		
Men	4587.8 ± 505.0 (n = 1592)	4431.9 ± 431.5 (n = 144)
Women	3719.1 ± 546.7 (n = 734)	3584.7 ± 425.7 (n = 280)

* The values of control WB and apheresis donors were based on the data for 1- and 4-month periods, respectively. The differences of blood volume between control and VVR donors were statistically significant ($p < 0.01$) for WB and apheresis donors of both sexes.

The relationship between the CBV and VVR incidence was compared in WB and apheresis donation (Fig. 3). In men, there was a tendency for the incidence of VVRs to decrease with larger CBV both in WB and in apheresis donors. In women apheresis donors, the CBV dependency was weaker in apheresis compared with WB donors.

CBV dependency of the VVR incidence was greater in older than young women donors. The incidence rate of women donors over 45 years old was

4.8, 2.8, and 0 percent with CBV of 2600 to 3700, 3800 to 4300, and greater than 4400 mL, respectively. In contrast, in the donors below 45 years old, it was 5.1, 3.6, and 1.9 percent, respectively. In men donors, such a clear difference was not detected.

The relationship between CBV and VVR incidence during the first and the second to fourth cycles of apheresis differed between women donors younger and older than 45 years old, as shown in Fig. 4. Below 45 years of age, approximately 25 percent of VVRs occurred at the first cycle relatively independent of the CBV, whereas over 45 years of age, only 10 percent of VVRs were observed at the first cycle. In women over 45 years old, the VVR incidence was much less in the donors having CBVs greater than 3800 mL.

VVR incidence during apheresis in women donors over 45 years old was relatively high (see Fig. 1), particularly at the later stage of apheresis (see Figs. 2 and 4). To investigate the possible mechanisms underlying these factors, blood pressure and pulse rate were measured during apheresis in 72 women (19-36 years old, $n = 53$; 40-69 years old, $n = 19$) and 42 men donors (19-27 years old, $n = 27$; 44-67 years old, $n = 15$).

Typical examples of blood pressure and pulse rate recorded during apheresis are shown in Figs. 5A and 5B, by averaging values obtained from five donors. Systolic blood pressure gradually decreased by about 15 mmHg in 10 to 15 minutes after starting apheresis and then became more or less steady. Diastolic pressure also decreased with time at the beginning but its degree was less than systolic pressure. Irregular fluctuations were often observed in diastolic pressure. No clear change was observed in relation to blood withdrawal and return both in systolic and in diastolic pressure. A particular pattern of blood pressure could not be used for prediction of VVR occurrence.

In contrast to blood pressure, blood withdrawal affected the pulse rate. Three different patterns of changed pulse rate were found during apheresis. One pattern was a reasonably stable rate throughout apheresis (type A), as shown in Fig. 5A. The second showed an increase in pulse rate during withdrawal and its recovery during return of

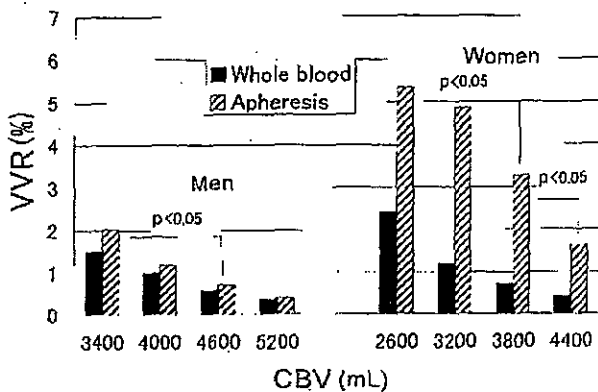


Fig. 3. VVR incidence in relation to CBV in WB and apheresis donation. The CBV was calculated by the equations described in the method. The significance of the difference is indicated by $p < 0.05$.

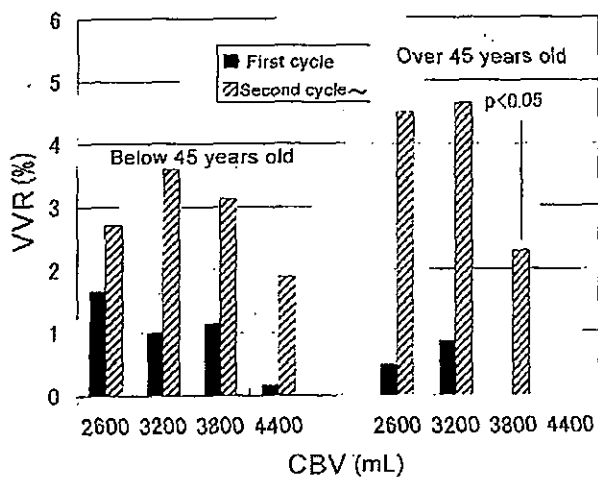


Fig. 4. VVR incidence in relation to CBV before (first cycle) and after the end of first cycle of apheresis (second cycle) in women donors below and over 45 years old. Note the higher incidence with smaller CBV and also after the first cycle of apheresis.

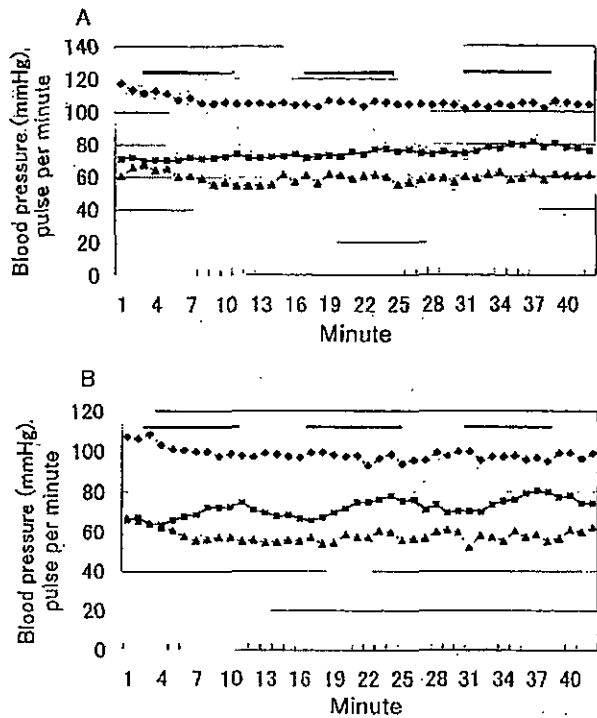


Fig. 5. Blood pressure and pulse rate measured every 1 minute during apheresis, averaging from five women donors whose pulse rate was stable (A) and increased (B) during blood withdrawal. (◆) Systolic and (▲) diastolic blood pressure; (■) pulse rate.

Men	
Type A	4657.3 ± 284.3 (n = 20)
Type B	4347.1 ± 391.7 (n = 19)
VVR	4160.8 ± 458.6 (n = 2)
Women	
Type A	3819.1 ± 387.0 (n = 21)
Type B	3550.9 ± 341.1 (n = 41)
VVR	3535.6 ± 248.6 (n = 6)

* The differences of blood volume between type A and type B donors were statistically significant (p < 0.05) for both men and women donors. There was no difference in blood volume between VVR donors and type B donors.

blood (type B), as shown in Fig. 5B. The third was an irregular fluctuation without any clear relationship to blood withdrawal (type C, not shown). Types A, B, and C were shown in 31, 60, and 9 percent of women donors and 49, 46, and 5 percent of men donors, respectively. Women donors over 40 years old mostly (15 of 19) showed the type B fluctuating pattern, and there were only two each of donors showing types A and C, respec-

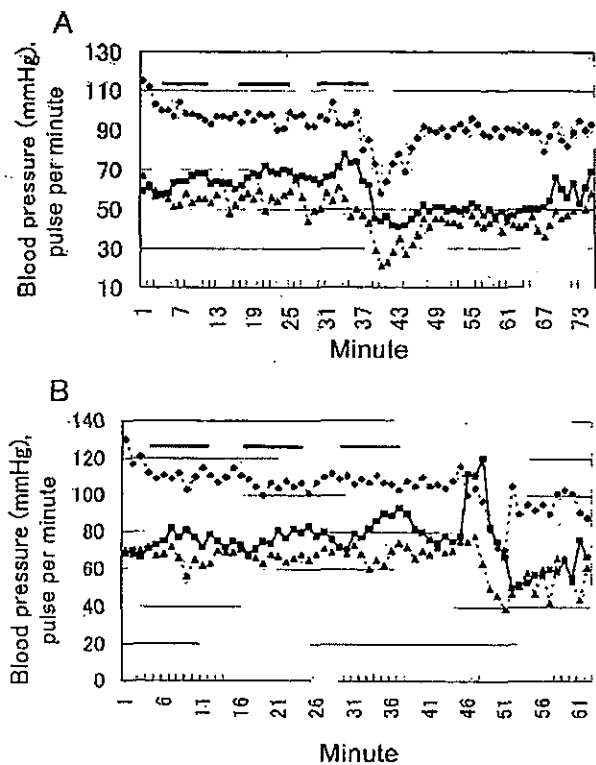


Fig. 6. (A) Blood pressure and pulse rate in a women donor (43 years old) who suffered from VVRs during the third cycle of blood withdrawal. VVRs were accompanied by tachycardia and lowered blood pressure, and then tachycardia was followed by prolonged bradycardia. The donor was laid down flat until recovery. (B) Another example of VVRs (a 20-year-old woman donor). VVRs occurred when she started to leave the bed and were accompanied by bradycardia and hypotension following transient tachycardia. Both donors showed an increase in pulse rate during blood withdrawal (indicated by horizontal bars). (◆) Systolic and (▲) diastolic blood pressure; (■) pulse rate.

tively. In contrast, in men donors over 40 years old, 40 percent were type B (6 of 15) and 60 percent were type A.

The mean CBV of the donors showing pulse rate fluctuations (type B) was less (about 7%) than those showing stable pulse rate (type A) both for men and for women donors (Table 2), and their differences were significant (p < 0.05).

The pulse rate data on VVRs were obtained from six women (20-43 years old) and two men donors (23 and 44 years old). They all showed the pulse rate fluctuations of the type B before the appearance of VVRs, as shown in two examples illustrated in Figs. 6A and 6B. The donors shown in Fig. 6 were kept in bed horizontally until they recovered, without medication. Typical VVRs were accompanied by marked bradycardia and periods of hypotension of various durations. The mean CBV of donors

who suffered from VVRs was similar to that of donors showing pulse fluctuations of type B both for men and for women (see Table 2).

DISCUSSION

The incidence of VVRs decreased with advancing age in the population of WB donors, both men and women donors, as previously reported.^{2-4,6} A similar relationship was observed in men apheresis donors. However, no such a tendency was found in women apheresis donors. The VVR incidence of women apheresis donors was rather independent of age or even higher over 45 years old (see Fig. 1). This was not due to a high proportion of first-time donors in older women, because most donors over 45 years old were repeated donors.

The CBV was significantly (approx., 20%) less in women and it was also about 4 percent less ($p < 0.05$) in VVR donors than in healthy control donors. The VVR incidence tended to be higher with smaller CBV (see Figs. 3 and 4). It is possible in old donors that the actual CBV is less than that estimated solely from the height and weight determinations⁷ and that the peripheral blood pool is small.⁸ This may explain the larger effects of blood withdrawal in older donors. If stronger hypovolemia was a major factor in VVR incidence, it seems difficult to explain the difference in VVR incidence between WB and apheresis donors (see Figs. 1 and 3). Some other factors such as autonomic malfunction and hypocalcemia are more likely to be involved in higher VVR incidence in women, particularly older, apheresis donors.

A tachycardia was often observed during blood withdrawal without an associated change in arterial pressure. The ratio of the donors who showed such pulse rate fluctuations (type B) was higher in women than men and this difference was larger over 40 years of age. Furthermore, the VVR donors all showed type B fluctuations. Donors having smaller CBV have a tendency to produce tachycardia during apheresis (see Table 2). The increase in pulse rate usually became more marked with increasing cycles of blood withdrawal. This may have been due to an increased hypovolemia, because the extracorporeal blood volume increases with number of apheresis cycles. Tachycardia, without any significant changes in arterial blood pressure, has also been reported in response to a decreased venous return caused by lower-body negative pressure in humans^{9,10} or by hemorrhage of up to 10 mL per kg blood in conscious dogs.¹¹ These responses are likely to be mediated by cardiopulmonary (low-pressure) baroreceptors, the sensitivity of which to hemorrhage is shown to be higher than those of carotid sinus (high-pressure) baroreceptors in dogs.¹² The mechanism causing the tachycardia during blood withdrawal is likely to be involved in triggering the patterns of VVRs by the circulatory control center.

In the apheresis, it is possible that the sensitivity of baroreceptor-mediated reflex is increased by a decrease in plasma Ca^{2+} concentration that is known to be caused by the supply of citrate during blood return.^{12,13} This is probably one of the factors involved in the high VVR incidence in older women apheresis donors, whose VVR incidence is increased by repeating blood withdrawal and return. Not only the effects of blood withdrawal, but also the effects of citrate on the reflex mediated by cardiopulmonary baroreceptors would be stronger in the smaller CBV of old women donors. These factors may explain a high VVR incidence of elderly women donors and at later stage of apheresis.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to the nurses in our blood center for their help in accumulating the data and to Akira Takeda in making the figures. The authors also thank G.D.S. Hirst, PhD, University of Melbourne, Parkville, Vic., Australia, for improving the manuscript.

REFERENCES

1. Ruetz PP, Johnson SA, Callahan R, Meade RC, Smith JJ. Fainting: a review of its mechanisms and a study in blood donors. *Medicine* 1967;46:363-84.
2. Trouern-Trend JJ, Cable RG, Badon SJ, Newman BH, Popovsky MA. A case-controlled multicenter study of vasovagal reactions in blood donors: influence of sex, age, donation status, weight, blood pressure, and pulse. *Transfusion* 1999;39:316-20.
3. Kasprisin DO, Glynn SH, Taylor F, Miller KA. Moderate and severe reactions in blood donors. *Transfusion* 1992; 32:23-6.
4. Oosaka M, Kojima K. Blood donation and VVR (in Japanese). Niigata, Japan: Niigataken Red Cross Blood Center; 1999:1-46.
5. Ogawa R, Fujita T, Fukuda Y. Blood volume studies in healthy Japanese adults. *Respir Circ (Jpn)* 1970;18:833-8.
6. Ogata H, Iinuma N, Nagashima K, Akabane T. Vasovagal reactions in blood donors. *Transfusion* 1980;20:679-83.
7. Davy KP, Seals DR. Total blood volume in healthy young and older men. *J Appl Physiol* 1994;76:2059-62.
8. Olsen H, Vernerström E, Lanne T. Cardiovascular response to acute hypovolemia in relation to age: implications for orthostasis and hemorrhage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H222-32.
9. Farquhar WB, Taylor JA, Darling SE, Chase KP, Freeman R. Abnormal baroreflex responses in patients with idiopathic orthostatic intolerance. *Circulation* 2000;102: 3086-91.
10. Murray RH, Thompson LJ, Bowers JA, Albright CD. Hemodynamic effects of graded hypovolemia and vasode-

- pressor syncope induced by lower body negative pressure. *Am Heart J* 1968;76:799-811.
11. Shen YT, Knight DR, Thomas JX, Vatner SF. Relative roles of cardiac receptors and arterial baroreceptors during hemorrhage in conscious dogs. *Circ Res* 1990;66:397-405.
 12. Gupta PD, Henry JP, Sinclair R, von Baumgarten R. Responses of atrial and aortic baroreceptors to nonhypotensive hemorrhage and to transfusion. *Am J Physiol* 1966; 211:1429-37.
 13. Bolan CD, Greer SE, Cecco SA, et al. Comprehensive analysis of citrate effects during plateletpheresis in normal donors. *Transfusion* 2001;41:1165-71.
 14. Olson PR, Cox C, McCullough J. Laboratory and clinical effects of the infusion of ACD solution during plateletpheresis. *Vox Sang* 1977;33:79-87. ■

Guidance for Industry and FDA Review Staff

Collection of Platelets by Automated Methods

Additional copies of this guidance are available from the Office of Communication, Training and Manufacturers Assistance (HFM-40), 1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448, or by calling 1-800-835-4709 or 301-827-1800, or from the Internet at <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>.

For questions on the content of this guidance, contact the Division of Blood Applications, Office of Blood Research and Review at 301-827-3524.

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
December 2007**