

## Contains Nonbinding Recommendations

### XII. REFERENCES

1. FDA Recommendations and Licensure Requirements for Leukocyte-Reduced Blood Products, May 29, 1996.
2. FDA Memorandum to Registered Blood and Source Plasma Establishments, Revision of FDA Memorandum of August 27, 1982: Requirements for Infrequent Plasmapheresis Donors - 3/10/1995.
3. FDA Guidance for Industry: Recommendations for Collecting Red Blood Cells by Automated Apheresis Methods - Technical Correction February 2001 - 2/13/2001.
4. Murphy S. Platelet storage for transfusion. *Seminars in Hematology* 1985 July; 22(3):165-77.
5. Dumont LJ, VandenBroeke T. Seven-day storage of apheresis platelets: report of an in vitro study. *Transfusion*. 2003 Feb; 43(2):143-50.
6. Sonksen JR, Kong KL, Holder R. Magnitude and time course of impaired primary haemostasis after stopping chronic low and medium doses aspirin in healthy volunteers. *British Journal of Anaesthesia*. 1999 Mar; 82(3):360-5.
7. Cronberg S, Wallmark E, Soderberg I. Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans. *Scandinavian Journal of Haematology*. 1984 Aug; 33(2):155-9.
8. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and Clopidogrel. *Circulation*. 1999(100):1667-72.
9. Blajchman MA. Incidence and significance of the bacterial contamination of blood components. *Developmental Biology* 2002; 108: 59-67.
10. Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman, MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL. Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation: Joint ASH and AABB Educational Session in Transfusion Medicine. *Hematology* 2003; 575-89.
11. FDA Guideline on General Principles of Process Validation, May 1987, reprinted February 1993.
12. FDA Guidance for Industry: Use of Sterile Connecting Devices in Blood Bank Practices - 11/22/2000.
13. FDA Guideline for Quality Assurance in Blood Establishments, July 11, 1995.
14. Dumont LJ, Dzik WH, Rebullia P, et al. Practical guidelines for process validation and process control of white-cell reduced blood components: report of the Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) working party of the International Society of Blood Transfusion (ISBT). *Transfusion* 1996; 36: 11-20.

### **Contains Nonbinding Recommendations**

15. Dzik WH, Ragosta A, Cusack WF. Flow-cytometric method for counting very low numbers of leukocytes in platelet products. *Vox Sang.* 1990; 59:153-9.
16. Lazarus EF, Browning J, Norman J, Oblitas J, Leitman SF. Sustained decreases in platelet count associated with multiple, regular plateletpheresis donations. *Transfusion.* 2001 June; 41:756-761.

[原著]

## 事前検査におけるヘモグロビン測定を導入

香川県赤十字血液センター

内田 立身, 窪田 明美, 中西 幸美, 安藤 浩子  
 西村 拓史, 白井 隆, 小河 敏伸, 西尾由美子  
 細川 和浩, 木村 史子, 三枝 明子, 本田 豊彦

## Implementation of measuring hemoglobin concentration at pre-donation test

Kagawa Red Cross Blood Center

Tatsumi Uchida, Akemi Kubota, Yukimi Nakanishi, Hiroko Andoh,  
 Takuji Nishimura, Takashi Shirai, Toshinobu Ogoh, Yumiko Nishio  
 Kazuhiro Hosokawa, Humiko Kimura, Akiko Saigusa and Toyohiko Honda

## 抄 録

香川県赤十字血液センターでは2003年10月に、事前検査として血液比重にかわって、ヘモグロビン(Hb)測定法を導入した。Hb法の最大の利点はその定量性にあり、献血者にHb値を数字として提示することができ、Hb低値者、高値者に対する対応を明確にし得た。また、懸念されていたHb不足による献血不適格者数、VVR発症率も比重法施行時と大差がなかった。今回の検討で、Hb12.5g/dL以上がほぼ比重1.053以上に、12.0g/dL以上が1.052以上に相当すること、Hbと赤血球指数との関係から、赤血球が正色素性から小球性低色素性になるHb値が12.5~12.0g/dLであることから現行の採血基準は妥当であると考えられた。Hb法は測定装置がHbの表示まで時間を要すること、温度差による配慮が必要であるなどの欠点はあるが、定量性、均一性を重視するGMPからみても従来の比重法より優れていると結論した。

Key words: Pre-donation examination, Hemoglobin determination  
 Blood donation criteria, HemoCue hemoglobin analyzer

## はじめに

香川県赤十字血液センターでは、2003年10月より、事前検査として硫酸銅法による比重測定にかわって、簡易ヘモグロビン(Hb)測定装置、ヘモキュウヘモグロビンシステム(以下Hb法)による方法に変更した。採血基準は、血液事業の根幹の一つであり、その判定には定量的なHb法が最も

妥当と考えられるゆえである。自動血球算定装置がルーチン化したわが国において、貧血の診断はすべてHb、ヘマトクリット、赤血球数によっており、目視による比色法(ザリー法)や比重法(硫酸銅法)は赤十字血液センターを除いて用いられていない。最近の献血の適否に関する世界の論文は、すべてがHb法を用いて判断しており<sup>1-3)</sup>、比重法は

検査法として教科書の記載すらない現状である。

今回、比重法とHb法の比較、変更前後の献血不適合者の比率、副作用、とくに血管迷走神経反応(Vasovagal Reflex: 以下VVR)の比率、また、200mL献血12.0g/dL以上、400mL献血12.5g/dL以上とされている採血基準の妥当性についても検討した。さらに、Hb法の有用性を生かして、不適合者のHb濃度別による個人指導のありかたについても検討したので、これらの成績を報告する。

## 方 法

簡易Hb法(ヘモキュウ)によるヘモグロビン測定は、あらかじめ試薬が充填された専用マイクロキュベットに10 $\mu$ Lの末梢血をサンプリングしアナライザーにセットして、表示されるHb量を読み取る。Hb測定はアザイドメトヘモグロビン法により570nmと880nmからなる2波長様式によって行っている。

200mL献血申込者63名、400mL献血申込者62名において、血液比重測定と同時に自動血球計数装置(STKS)によるHb測定を行い両法の比較を行った。次に、平成14年4月1日から15年3月31日の間に比重法によって判定した献血者と平成16年4月1日から17年3月31日の間にHb法で判定した献血者において、本社採血基準による献血不適合者の比率、VVRの発症比率を比較検討した。また、献血申込者男性1,472名、女性771名のHb法によるHb濃度別度数分布を作成した。次に、STKSによって得られたMCV、MCH、MCHCとHb値の関係をみることで、Hb法採用時の採血基準の妥当性を検討した。

Hb法(ヘモキュウ)を導入して1年6カ月経過した時点で、献血バスで実際に使用している看護師17名にアンケート調査を行った。

## 結 果

### 1. 比重法とHb法の関係

400mL献血申込者のうち、血液比重1.053以上を示した献血者62名のHb値は12.6~17.3g/dLの範囲になり、その平均値 $\pm$ 1SDは14.96 $\pm$ 1.12g/dLであった。同様に比重1.052以上の200mL献血申込者63名は12.1~16.4の範囲で平均

値は13.64 $\pm$ 1.16g/dLであった。以上から、400mLの採血基準1.053以上またはHb12.5g/dL以上、200mLの採血基準1.052以上または12.0g/dL以上は両者ともcut off値として妥当であると考えられた。また、比重法の結果はHb値で幅広い範囲に分布し、定量性がないことも明らかとなった。

### 2. 簡易Hb法と自動血球計算装置との相関

簡易Hb法(ヘモキュウ)と自動血球算定装置(Coulter STKS)によって測定した結果の相関を図1に示した。相関係数0.951( $Y=0.8893X+1.59$ )の高い相関がみられた。

### 3. Hb法による献血者ヘモグロビンの度数分布

Hb測定の定量性を生かして献血者ヘモグロビンの度数分布が得られた(図2)。献血申込者の男性1,472名、女性771名の解析で最も頻度が高いのは、男性15.0~15.5g/dL、女性12.5~13.0g/dLであった。

### 4. 比重法およびHb法による献血不適合者の比較

表1に比重法(平成14年4月1日~15年3月31日)とHb法(16年4月1日~17年3月31日)で判定した比重あるいはHb不足による献血不適合者の比率を示す。両者の年齢区分毎不適合率で大きな差異は認めなかった。200mL、400mLの合計において比重法の男性申込者は23,985名、うち不適合者数(率)151名(0.6%)、女性申込者は21,715名、うち不適合者4,404名(20.3%)、Hb法の男性申込者22,749名、不適合者数(率)151(0.6%)、女性申込者20,504名、不適合者数3,958名(19.3%)で、いずれも差異を認めなかった。400mL申込女性で40歳代では、多数の(26~30%)不適合者がみられた。また、400mL申込女性でHb12.5g/dL未満431名のうち10.0g/dL未満が43名(10.0%)、8g/dL未満も4名みられ、治療を必要とすると考えられた。

### 5. 献血時副作用の比較

輸血副作用のうち採血基準が関係すると思われるvaso-vagal reaction(VVR)の発症率を比較した。ヘモキュウが用いられる献血バス200mL、400mL採血のVVRはHb法で男性が減少していたが、女性での頻度の差は認められなかった(表2)。いずれにしてもHb法を導入してVVRが増加することはなかった。

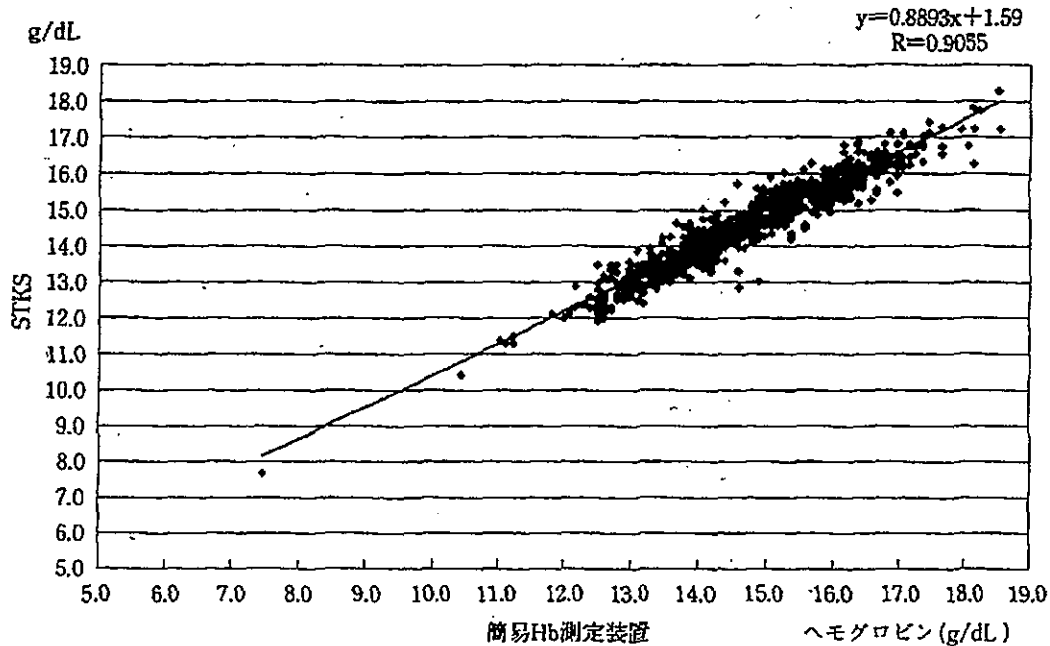
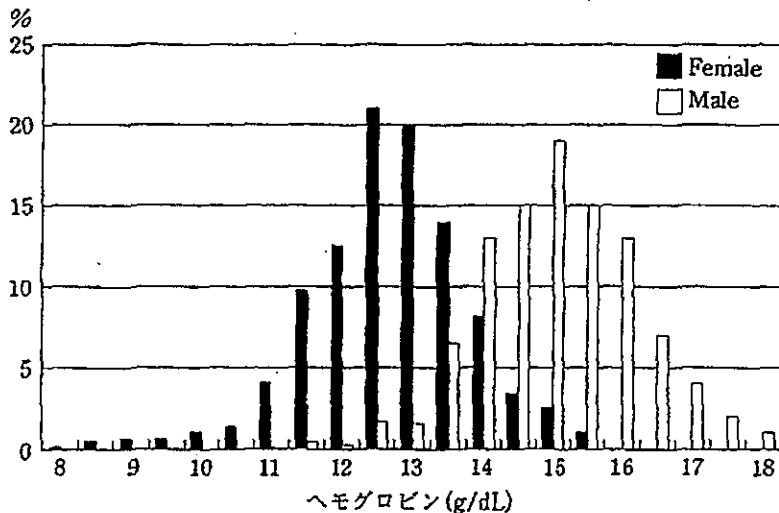


図1 簡易Hb測定装置(ヘモキュウ)と自動血球算定装置(STKS)との比較



献血申込者、男性1,472名、女性771名のヘモグロビン分布。男性で最も多いのは15.0～15.5g/dL、女性で最も多いのは12.5～13.0g/dLであった。

図2 献血申込者のヘモグロビン値の分布

6. ヘモグロビンと赤血球指数の関係

Hb値と赤血球指数(MCV, MCH, MCHC)の平均値の関係を表3に示す。Hbの低下に伴って赤血球指数も低下してくる。低下傾向が認められるのは男性で、MCV, MVH, MCHCともHb12.5g/dL未満から、女性12.0g/dL未満からであり、小球性低色素性の傾向が認められるのは男

性が0.5g/dL高かった。以上から、Hbの低下にもなって赤血球は12.5～12.0g/dLで正色素性から小球性低色素性に変わることが判明した。

7. Hb低値による献血不適格者への対応

Hb測定の定量性を生かして献血者のHb値に応じた指導を行うこととした。Hb値10g/dL未満の献血者には医療機関を受診し治療を受けるよう医

表1 比重法およびHb法による献血不適格者の比較

				年齢区分						
				19-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	計
比重法	男性	200	申込数	1,091	286	346	550	517	210	3,000
			不適数	8	0	5	5	15	1	34
			不適率	0.7	0	1.4	0.9	2.9	0.5	1.1
		400	申込数	1,040	4,464	5,683	5,198	3,659	941	20,985
			不適数	5	14	21	29	30	18	117
			不適率	0.5	0.3	0.4	0.6	0.8	1.9	0.6
	女性	200	申込数	2,240	3,139	2,938	1,976	1,904	689	12,877
			不適数	399	602	689	448	239	67	2,444
			不適率	17.8	19.2	23.5	22.8	12.6	9.7	19.0
		400	申込数	601	1,923	2,097	1,923	1,771	523	8,838
			不適数	110	446	588	582	198	36	1,960
			不適率	18.3	23.2	28.0	30.3	11.2	6.9	22.2
Hb法	男性	200	申込数	1,050	298	340	421	448	224	2,781
			不適数	7	1	1	4	5	8	26
			不適率	0.7	0.3	0.3	1.0	1.1	3.6	0.9
		400	申込数	1,147	4,183	5,510	4,832	3,373	923	19,968
			不適数	2	9	17	24	31	18	101
			不適率	0.2	0.2	0.3	0.5	0.9	2.0	0.5
	女性	200	申込数	2,422	2,579	2,825	1,762	1,510	612	11,710
			不適数	461	425	593	386	140	64	2,069
			不適率	19.0	16.5	21.0	21.9	9.3	10.5	17.7
		400	申込数	601	2,038	2,286	1,786	1,584	499	8,794
			不適数	176	454	596	467	163	33	1,889
			不適率	29.3	22.3	26.1	26.1	10.3	6.6	21.5

表2 比重法およびHb法によるVVR発症率の比較

		男性	女性
比重法	軽症	83	53
	重症	1	1
	計	84	54
	発症率 (%)	0.44	0.43
Hb法	軽症	44	50
	重症	3	2
	計	47	52
	発症率 (%)	0.27	0.44

師が指導し、12g/dL未満、10g/dL以上の献血者には食事指導用のパンフレットを作成し配布すると同時に、月に1度栄養士会による個別栄養指導も開設した。

### 8. Hb高値の献血者の頻度

採血可能であった男性1,472名、女性771名について(図2)、Hb17.0g/dL以上の比率は、17.5>Hb≥17.0:30例(3.0%)、18.0>Hb≥17.5:3例(0.3%)、18.5>Hb≥18.0:3例(0.3%)、19.0>Hb≥18.5:1例(0.1%)の計37例で、いずれも男性で女性にはみられなかった。また、赤血球指数は正常であった。

### 9. ヘモキュウ使用者のアンケート結果

ヘモキュウを使用している看護師のアンケート結果は以下のとおりであった。まず、利点としては①感染性廃棄物としての後始末が簡単になった(100%)、②測定法が簡単である(74%)、③献血者にHb値を示すことで説得力がある(63%)、などであった。欠点としては①外気温や光線の影響

表3 Hbと赤血球指数の関係

Hb(g/dL)	男性			女性		
	MCV (f)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	MCV (f)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)
16.0>Hb≥15.5	93±4	32±2	34±0			
15.5>Hb≥15.0	93±5	32±2	34±1	93±4	32±2	35±1
15.0>Hb≥14.5	92±3	32±2	34±1	92±3	32±1	35±0
14.5>Hb≥14.0	92±5	32±2	34±1	91±3	31±1	35±0
14.0>Hb≥13.5	92±4	32±2	35±1	91±1	32±1	35±0
13.5>Hb≥13.0	92±6	32±2	34±0	90±4	31±2	35±1
13.0>Hb≥12.5	92±5	32±2	34±1	90±3	31±1	34±0
12.5>Hb≥12.0	84±6	28±3	34±1	91±6	31±2	34±0
12.0>Hb≥11.5	83±5	28±2	34±0	87±5	30±2	34±1
11.5>Hb≥11.0*	77±0	25±0	33±0	83±5	28±2	34±0
11.0>Hb≥10.5				83±6	27±2	34±1

n=20 (\*n=2)

を受けやすい(94%)、②測定に時間がかかる(94%)、③新たに精度管理が必要になった(69%)、などであった。

### 考 案

従来から採血基準として用いられている硫酸銅法による血液比重は、献血者を1.052未満、1.052以上(200mL)、1.053以上(400mL)と3区分して可否を判定するもので、各区分内に様々なヘモグロビン濃度が含まれる定性法であり、血液事業が始まって以来半世紀あまりずっと用いられている<sup>5)</sup>。しかしながら、比重法は測定者により±0.001程度のバラツキがあることが指摘されている<sup>5)</sup>。一般に、赤血球沈降速度は、高温で促進、低温で遅延し補正が必要とされている<sup>6)</sup>。佐野らの検討では、10℃で20℃に比し、0.001~0.002低い値、30℃で0.001~0.002高い値が得られるとしている<sup>6)</sup>。また、Jamesら<sup>7)</sup>は比重法の方がHb法よりも偽の適判定(false-pass)が多いことを証明した。以上から、現在のGMPに準拠した血液事業の理念からすれば、いつ、誰が、どう行っても一定した数値が得られるHb法の方が理想的であることは明白である。今回、簡易ヘモグロビン測定装置(ヘモキュウ)を導入して2年あまりになるので、従来の比重法との比較を様々な面から試みた。

ヘモキュウによるHb測定は、自動血球計算装置との相関で高い相関があり、とくに問題がない

ことが示された。これは過去の報告のとおりである<sup>8)~10)</sup>。また、比重法とHb法で献血不適格者の比率が異なるか否かを検討した。比重法とHb法の比較検討では、時期が異なるため厳密な比較ではないが、献血不適格者の増減はなく、現行の採血基準で有意の差はないと思われた。男性のVVRは、軽症でHb法の方が少なくヘモグロビン値以外の原因が考えられる。

Hb法の利点は、献血者のHb値を数字として表示できることであり、度数分布を知ることができる。この度数分布によって、女性献血申込者の中に、10g/dL未満の要加療者が不適格者の10%近くみられることが判明した。従来の比重法では、低比重以外の情報がなくそのまま放置されるわけであるが、Hb法ではHb値を提示できるので医療機関への受診を勧めることができた。また、10.0~12.5g/dLの方には栄養指導や食事のアドバイスができた。すなわち、貧血の予防と治療の双方を区別して指導することが可能である。

採血基準では、真性赤血球増加症(多血症)は採血しないことになっているが、比重法ではHb高値者を除外することができない。Hbを測定することによって、17g/dL以上は男性で3.7%にみられ、女性にはみられなかった。また、これらは白血球数、血小板数、赤血球指数が正常で、相対的(ストレス)赤血球増加症と考えられた。真性赤血

球増加症は白血球増加、血小板増加、小球性低色素性赤血球の傾向を示すことから、今回の検討で、Hb19.0g/dL未満で白血球数、血小板数、赤血球指数が正常であれば、採血可能と判断した。

今回Hb測定の定量性を生かして、従来の採血基準の妥当性を検討した。まず、比重法とHb法の比較で、1.052以上はHb12.1g/dL以上を、1.053以上はHb12.6g/dL以上を示した。また、Hb値の低下に伴って赤血球指数が低下してくるが、平均値の低下開始に相当するHb値は、小球性低色素性赤血球に移行する点で、女性の成分採血の際の可否判定に用いられているところである。低下開始点は男性12.5g/dL、女性12.0g/dLで、男性が0.5g/dL高かった。また、12.5g/dL以下の男性献血申込者の比率は0.6%と少なく、あえて男性の採血基準を引き上げる必要はないと考えられる。以上および米国FDAの基準<sup>13)</sup>を勘案して、私たちはHb法の判定に男女差を設けず、従来の採血基準を用いることで問題がないと考えた。

今回用いたヘモキュウによるHb測定法は、英国のNational Quality Assessment Schemeの精度管理で正確性の保証が得られている<sup>13)</sup>。また、静脈血採血と耳朶あるいは指尖毛細血管穿刺との間に差異があるとの議論がある。これは、サンプリングが不適切な場合で、血流が十分保たれ、穿刺が正確に行われた場合は有意の差がないとの見解が一般的である<sup>14)</sup>。また、指尖穿刺の方が、静脈穿刺より正確性を欠くとの報告もある<sup>15)</sup>。

献血の可否を決定する検査は、大別して、血液学的検査、生化学検査、感染症関連検査が行われている。生化学、感染症関連検査は1953年血液事業が開始されて以来、次々と改良、改善が加えられ、NAT検査の導入によって世界的水準を保つにいたっている。一方、採血基準の根幹である貧血の有無判定については、当初の硫酸銅による比重法が現在にいたるも用いられ、一向に改良の気

配がない。その間、比重不足による献血不適格者は増加の一途であり、女性の400mL献血で本社の調査で、1990年9.9%、2000年18.1%、2003年21.3%である<sup>14), 15)</sup>。輸血によるウイルス性肝炎が激減したのと極めて対照的である。いうまでもなく比重法は測定者の目視による定性的判定法であり、温度・湿度の影響、使用滴下回数や蒸発、観察者の主観を無視できない。臨床の場合においても、かつては比重法や比色法(ザーリ法)が用いられたが、現在はHb、ヘマトクリットに統一され、比重、比色によっている医療機関は皆無である。したがって、血液センターと医療機関の間で貧血に関するかぎり整合した議論が全くできていない。国は献血者の確保の推進として、献血の検査結果を健康診査、人間ドック、職場検診で活用するとともに、地域の保健指導に用いるよう求めているが<sup>16)</sup>、比重で表示される献血不適格者の成績は利用し得ない状況である。以上から、血液センターにおいてもHb法を早急に導入し、定量的な評価によって献血者の健康を守る配慮をすべきである。

### 結 論

1. 献血の可否判定にHb法を導入した。従来の比重法に比して、不適格者率、副作用発症率とも差異はなかった。
2. Hbおよび赤血球指数の度数分布から、従来の採血基準(400mL: 12.5g/dL以上、200mL: 12.0mg/dL以上)を用いて差し支えないことが判明した。
3. Hb低値の献血申込者に対して、Hb値に応じた栄養指導、医療機関への受診指導を行うことができた。
4. Hb法は定量性、客観性において比重法に優っており、Hb法に統一すべきであることを提言した。

### 文 献

- 1) Boulton F.: Managing donors and iron deficiency. Vox Sanguinis, 87 (supple 2): 22-24, 2004.
- 2) Radtke H. et al.: Daily doses of 20mg of elemental

iron compensate for iron loss in regular blood donors: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Transfusion, 44: 1427-1432, 2004.

- 3) Cable R.G.: Hemoglobin determination in donors.



- 2002 AABB presentation session #307-TC. Oct. 28, 2002, Orland, USA.
- 4) Chanarin, I.: Laboratory Haematology. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1989, pp 3-32.
- 5) 佐野秀明ほか：硫酸銅比重液用高温槽の検討。血液事業, 10 : 156-158, 1987.
- 6) 内田立身：赤血球沈降速度。臨床医, 28 : 885-887, 2002.
- 7) James V. *et al.*: Statistical analysis of inappropriate results from current Hb screening methods for blood donors. Transfusion 43: 400-404, 2003.
- 8) Shimoyama R. *et al.*: Donor selection in Japan: a trial of new criteria with predonation hemoglobin testing. Vox Sanguinis, 82: 72-75, 2002.
- 9) 中瀬俊枝ほか：ヘモグロビン事前検査にもとづく採血。血液事業, 23 : 19-26, 2000.
- 10) Bhaskaram, P. *et al.*: Varidation of hemoglobin estimation using Hemocue. Indian J. Pediatr. 70: 25-28, 2003.
- 11) Lewis, S. M.: Reliability of the HemoCue B-Hemoglobin system. HemoCue Technical Letter No 3, May 2003
- 12) Cable, R. G.: Hb screening of blood donors: how close is close enough? Transfusion, 43: 306-308, 2003.
- 13) Cable, R. H.: Hemoglobin determination in blood donors. Transfus. Med. Rev. 9: 131-144, 1995.
- 14) 日本赤十字社血液事業部編：血液事業の現状。平成15年度統計表：p. 73, 2003
- 15) 内田立身ほか：日本人女性の貧血。最近の動向とその成因。臨床血液, 45 : 1085-1089, 2004.
- 16) 厚生労働省：輸血医療の安全性確保のための総合対策報告書。平成16年7月。

## BLOOD DONORS AND BLOOD COLLECTION

### Statistical analysis of inappropriate results from current Hb screening methods for blood donors

Virge James, Keith F. Jones, Elizabeth M. Turner, and Robert J. Sokol

**BACKGROUND:** The objective was to apply statistical analysis to the false passes and fails that occur with the primary and secondary Hb-screening methods used at blood-donor sessions.

**STUDY DESIGN AND METHODS:** Venous samples from 1513 potential donors who had undergone primary CuSO<sub>4</sub> screening using capillary blood (Hb cut-offs: women, 125 g/L; men, 135 g/L) were tested at the session by a secondary method (HemoCue; cut-offs: women, 120 g/L; men, 130 g/L) and again at the base laboratory using another system (Beckman Coulter General S system), which generated the "true" Hb value.

**RESULTS:** False-pass and -fail rates for women and men, respectively, were 11.2 and 6.3 percent (women) and 5.2 and 1.8 percent (men) for CuSO<sub>4</sub>; 1.9 and 3.7 percent (women) and 1.5 and 0.4 percent (men) for HemoCue; and 2.7 and 2.4 percent (women) and 1.8 and 0.2 percent (men) for a combined procedure that mimicked current practice of only testing CuSO<sub>4</sub> fails by HemoCue.

**CONCLUSION:** CuSO<sub>4</sub> Hb screening gives large numbers of false passes, particularly in women. Using venous samples, the majority correctly pass at the lower HemoCue cut-offs. The current dual-testing policy appears convenient for donor sessions, but because small percentages of false passes and fails represent large numbers of donors, every effort should be made to improve the accuracy of Hb screening.

Potential blood donors who attend donor sessions in the Trent Region (situated in the East Midlands, UK) initially undergo a health-screening survey. After passed this survey, they are subjected to primary Hb screening by the CuSO<sub>4</sub> gravimetric method carried out on finger-prick capillary blood, the cut-off levels for donation being set to correspond to Hb values of 125 g per L for women and 135 g per L for men.<sup>1-3</sup> To optimize blood-collection rates, UK regulations allow individuals who fail the primary CuSO<sub>4</sub> test to continue with the donation process if they pass the secondary Hb screening performed on a predonation venous sample using the HemoCue system.<sup>2,4,5</sup> With this method, donor acceptance or rejection is set at lower Hb levels: 120 g per L for women and 130 g per L for men.

We have recently become concerned that some donors are being bled inappropriately with these screening methods, whilst others with an acceptable Hb level are failing the tests. The purpose of this study is to determine whether this is the case and how to quantitate the problem by applying statistical analysis to the primary and secondary Hb-screening procedures used at our donor sessions, comparing them with a standard Hb measurement.

#### MATERIALS AND METHODS

Studies were carried out on potential volunteer blood donors attending routine donor sessions held throughout the Trent Region. All participants were fully informed of the purpose of the project and gave signed consent. The

From the National Blood Service, Trent Center; Sheffield Hallam University; and Northern General Hospital, Sheffield, United Kingdom.

Address reprint requests to: Virge James, MD, National Blood Service, Trent Center, Longley Lane, Sheffield S5 7JN, UK; e-mail: virge.james@nbs.nhs.uk.

Financial support was received from HemoCue Ltd., Viking Court, 31 Princess Road, Dronfield, S18 2LX, UK.

Received for publication July 9, 2002; revision received September 25, 2002, and accepted October 10, 2002.

TRANSFUSION 2003;43:400-404.

study had been formally approved by the Trent Multicentre Research Ethics Committee.

To avoid bias when selecting individual subjects for the study, a simple systematic sampling scheme was used at each donor session. Before screening, every  $n^{\text{th}}$  potential donor was approached for consent to enroll in the trial. If an individual declined, each subsequent person was approached until one consented. Subsequently, the next  $n^{\text{th}}$  individual was approached and so on. The value of  $n$  was controlled by the transfusion service staff at the screening station.

During quiet periods,  $n$  could be set at 1 so that every potential donor could be approached. During busier periods a larger value of  $n$  could be set, and at exceptionally busy times, sampling could be discontinued completely to avoid delaying the session.

Venous blood samples were collected from 730 women and 783 men who were potential donors who had undergone the primary  $\text{CuSO}_4$  gravimetric Hb-screening test. All the venous samples, which included those from individuals who passed and failed  $\text{CuSO}_4$  screening, were taken before any blood donation and tested at the donor session by the HemoCue method. These machines are calibrated to the International Council for Standardization in Haematology standard. The HemoCue results were used to construct a hypothetical screening test and were expressed as either a pass or fail in respect to cut-off Hb values of 120 g per L for women and 130 g per L for men.

A combined procedure that followed current practice was also applied. Thus, respondents were initially screened on the standard  $\text{CuSO}_4$  test; those who passed were deemed to have passed the combined procedure. Those who failed the  $\text{CuSO}_4$  test were considered to have passed the combined procedure if a subsequent HemoCue result was at least 120 g per L for women and 130 g per L for men.

The venous samples were tested again at the base laboratory with the Beckman Coulter General-S system (Beckman Coulter, High Wycombe, UK). These results were deemed to be the "true" Hb values against which the results of the  $\text{CuSO}_4$ , HemoCue and combined procedures could be compared.

### Statistical methodology

In view of the known differences in Hb levels between men and women, data for the different sexes were analyzed separately. Because donor characteristics would be likely to vary considerably between individual donor sessions, any sampling biases with respect to donor age were adjusted by stratifying data for both men and women into quinquen-

nial age bands and then testing to determine whether reweighting of the age-stratified data was necessary. This was achieved by chi-squared tests, comparing test and whole donor population data, and by a one-way ANOVA conducted for each of the women and men data sets with various Hb counts as the dependent variable and age category as the factor of interest.

The need to reweight was confirmed by both tests. A chi-squared value of 54.88 ( $p < 0.0001$ ,  $df = 10$ ) in respect to age distribution for women indicated that the test sample was severely under-represented in the 17 to 30 years age range, whereas for the age distribution for men, a chi-squared value of 18.60 ( $p < 0.046$ ,  $df = 10$ ) showed the test sample was under-represented in the 20-and-under ages. For the ANOVA, F values of 3.00 ( $df = 10, 724$ ,  $p = 0.001$ ) for women and 2.23 ( $df = 10, 782$ ;  $p = 0.015$ ) for men confirmed that in each case, Hb varied with age.

Reweighting to give reasonable donor population estimates was therefore carried out by calculating the stratified sample proportion of individuals possessing the appropriate attribute, together with its SE. This proportion is an unbiased estimator of the true population proportion possessing the desired attribute.<sup>6,7</sup> All values and standard errors were obtained using a statistical software package (SAS, SAS Institute, Cary, NC), and all proportions and standard errors were converted to percentages by multiplying them by 100.

The results of each screening test were compared to baseline Beckman Coulter Hb values of 125 g per L (women) and 135 g per L (men) for the  $\text{CuSO}_4$  test and 120 g per L (women) and 130 g per L (men) for the HemoCue and combined procedures. The "false-pass" rates (i.e., the percentages of potential donors who would pass the relevant screening test but would fail the baseline Beckman Coulter test) were of particular interest.

## RESULTS

Table 1 shows the results of the  $\text{CuSO}_4$  Hb screening compared with the baseline Beckman Coulter values of 125 g per L (women) and 135 g per L (men). Table 2 (women)

**TABLE 1. Results of  $\text{CuSO}_4$  screening test compared with Beckman Coulter baseline at Hb levels of 125 and 135 g per L for women and men, respectively: population percentage estimates, stratum weighted by age**

CuSO <sub>4</sub> result	Beckman Coulter result	Women		Men	
		Estimated percentage	SE	Estimated percentage	SE
Fail	Fail	12.4	1.3	3.9	0.7
Fail	Pass	6.3	0.9	1.8	0.5
Pass	Fail	11.2	1.3	5.2	0.8
Pass	Pass	70.1	1.8	89.0	1.1
Correct classification (%)		82.5		93.0	

**TABLE 2. Results of screening tests for women compared with Beckman Coulter baseline Hb level of 120 g per L: population percentage estimates, stratum weighted by age**

Screening test result	Beckman Coulter test result	CuSO <sub>4</sub>		HemoCue		Combined	
		Estimated percentage	SE	Estimated percentage	SE	Estimated percentage	SE
Fail	Fail	6.0	1.0	6.0	0.9	5.3	0.9
Fail	Pass	12.7	1.3	3.7	0.7	2.4	0.6
Pass	Fail	1.9	0.6	1.9	0.6	2.7	0.7
Pass	Pass	79.4	1.6	88.4	1.3	89.6	1.2
Correct classification (%)		85.4		94.4		94.9	

**TABLE 3. Results of screening tests for men compared with Beckman Coulter baseline Hb level of 130 g per L: population percentage estimates, stratum weighted by age**

Screening test result	Beckman Coulter test result	CuSO <sub>4</sub>		HemoCue		Combined	
		Estimated percentage	SE	Estimated percentage	SE	Estimated percentage	SE
Fail	Fail	2.2	0.5	2.0	0.5	1.7	0.5
Fail	Pass	3.6	0.6	0.4	0.2	0.2	0.2
Pass	Fail	1.3	0.4	1.5	0.4	1.8	0.5
Pass	Pass	93.0	0.9	96.2	0.7	96.3	0.7
Correct classification (%)		95.3		98.2		98.0	

and Table 3 (men) give the results of the individual CuSO<sub>4</sub> and HemoCue screening tests and of the combined procedures, comparing them with Beckman Coulter baseline values of 120 g per L for women and 130 g per L for men.

**DISCUSSION**

The UK requires a predonation Hb screening to be carried out on all potential donors, and only individuals with an Hb level at or greater than 120 g per L for women or 130 g per L for men proceed to donate.<sup>9,9</sup> However, accuracy of Hb-screening procedures at blood-donor sessions may be a problem, and our study, by quantitating this, provides data for informed debate (Tables 1-3). It also shows how such studies may be approached in the future. In the present case, statistical analysis without the need to reweight would have required an even larger sample size. This would have been impractical because the length of time it took to obtain the informed consent required by the Ethics Committee had a deleterious effect on the efficient running of many donor sessions, particularly busy ones. As a result, the test sample was not representative of the donor population as a whole. This, and because of clustering of sessions, made it important to reweight the data so that the test population truly reflected the whole donor population with regard to factors that affect screening outcomes, such as age and sex. Reweighting necessitated expressing the results in proportions (percentages) rather than as raw figures.

The primary purpose of Hb screening is donor protection, preventing an anemic individual from exacerbating their condition with potential ill effects. The secondary purpose is to ensure the patient receives a minimum infused Hb dose per RBC transfusion. Screening also acts as a nonspecific measure of the general health of the donor and may identify some conditions which could potentially be harmful to the recipient.<sup>2</sup>

Protocols with set cut-offs are not without problems: they cause administration and quality control costs, donor inconvenience, expense and anxiety as a result of medical follow-up of deferrals, as well as permanent loss of donors. Additionally, cut-offs need to be set to maximize donor safety but be balanced against the system's ability to collect an adequate blood supply, a particular concern when trying to exclude women with iron deficiency. Hb reference ranges vary with age, race, and sex, and are affected by altitude,

smoking, and the site from which the sample is taken.<sup>2,10</sup> It has been suggested that, rather than having set cut-off values, a standard should be established whereby blood donations contain a "minimum Hb dose" of 50 g; this would allow individual blood centers to evaluate the appropriate safe Hb cut-off for their donors.<sup>2</sup>

The CuSO<sub>4</sub> gravimetric test has been the method of choice in the UK for primary Hb screening of potential blood donors for many years. It is fast, inexpensive, does not require a venous sample, and, although rigorous training and constant monitoring of session staff is necessary, does not need trained laboratory personnel. It does not, however, give a quantitative result, has a subjective endpoint, is difficult to quality control, and presents problems with the disposal of biohazardous material.<sup>2</sup> Although very anemic donors can, on occasion, pass the CuSO<sub>4</sub> test,<sup>11</sup> early reports suggested that the CuSO<sub>4</sub> method tended to give inappropriate failures, and thus significant numbers of such failed donors could be recovered with a revised Hb range or if an alternative screening method was applied.<sup>2</sup>

This is the rationale for the primary and secondary Hb-screening tests used in the UK. It is supported by several studies that show that many units of blood can be collected that would otherwise be lost. Figures of between 11 and approximately 50 percent recovery of donations with secondary screening are quoted.<sup>2,12-14</sup> The lowering of the cut-off Hb values for the secondary screening also helps. In one study, 29 percent of failed

donors passed the secondary test (HemoCue) at Hb cut-offs of 125 and 135 g per L (women and men, respectively); but with the cut-offs reduced to 120 and 130 g per L, this figure increased to over 44 percent.<sup>14</sup>

Initially there was concern that such a high proportion of donors, 11.2 percent of women and 5.2 percent of men in the present study, inappropriately pass the CuSO<sub>4</sub> screening test (Table 1); and, it should be noted that at these higher baselines, a HemoCue screening test would have considerably reduced the false-pass rates. Thus, the high false-pass rates in Table 1 do not mean that there is a similar proportion of donors being bled inappropriately. Examination of Tables 2 and 3 show that at baselines of 120 and 130 g per L, the CuSO<sub>4</sub> screening tests exhibit conservative false-pass rates similar in magnitude to the HemoCue procedure; only 1.9 percent of women and 1.3 percent of men who pass the CuSO<sub>4</sub> test have Hb levels less than 120 and 130 g per L, respectively, and should have been rejected as donors, indicating that, in practice, the current CuSO<sub>4</sub> cut-off levels can be tolerated. (The higher false-fail rates with the CuSO<sub>4</sub> test in Tables 2 and 3 are due to the higher cut-off settings.)

Tables 2 and 3 show that, had it been used in isolation, the HemoCue procedure would have classified 94.4 percent of women and 98.2 percent of men correctly at Hb levels of 120 and 130 g per L, respectively. Although this would appear to offer an improvement on the CuSO<sub>4</sub> test (set at 125 and 135 g/L for women and men, respectively), at present, the HemoCue procedure would be difficult to apply as a primary screening test on every potential donor because venous samples are preferred at our sessions. (HemoCue can be used on finger-prick blood, but capillary samples are known to give unreliable results<sup>12,15</sup> with all technologies and are thus unsuitable for secondary screening of blood donors.) Taking a venous sample from each person before donation could prove unacceptable to donors, slow down the donation process, as well as increase costs. Many studies have shown the excellent correlation between HemoCue and standard photometric methods in the laboratory,<sup>14-18</sup> and indeed we found the same in a prestudy evaluation of the analyzers used in this project. (In addition, HemoCue has a theoretic advantage over other photometric methods in that it incorporates a turbidity control, allowing more accurate results on lipemic samples.<sup>2</sup>) However, previous work has shown that accurate measurement of Hb level using the HemoCue system is difficult to achieve in the field.<sup>19,20</sup> There are several possible reasons for this; they include inadequate mixing of specimens,<sup>19</sup> sampling techniques, and operator performance,<sup>20</sup> rather than problems inherent to the methodology, and studies have shown that meticulous attention to sample mixing, mode of filling the cuvette, and continuous monitoring and training of staff can help to improve performance.<sup>20</sup>

Tables 1 through 3 show that the CuSO<sub>4</sub> and Hemo-

Cue screening tests are less accurate, compared with Beckman Coulter values, for women than men, with false-pass and -fail rates being higher for women than males. This has been recognized previously, and it was suggested that such differences in screening-test performance can be explained by the distribution of women and men donor Hb levels relative to the cut-off values for acceptance.<sup>21</sup> A comforting factor in our study, in spite of its relatively small sample size, is that the lowest false-pass levels were 109 g per L for women and 123 g per L for men. Although it was inappropriate to collect blood from such individuals by our current guidelines, these figures are not alarming; there were no clinical sequelae, as far as we are aware, in the donors, and the recipients would have obtained an adequate amount of Hb. The donors who had been inappropriately bled were contacted and informed.

The results of the "combined" screening procedures (Tables 2 and 3), which mimic current practice at donor sessions, respectively, show false-pass and false-fail rates of 2.7 and 2.4 percent, respectively, for women and 1.8 and 0.2 percent, respectively, for men. The false-pass rates for the combined procedure slightly exceed those for the HemoCue alone: 95-percent CIs for these differences in rate are approximately 1.6 and 0.8 percent for women and men, respectively. On the other hand, the false-fail rates on the combined procedures are slightly smaller than for HemoCue alone, with 95-percent CIs for these differences in rate of approximately 2.3 and 0.6 percent for women and men, respectively. It should be noted here that any false pass on HemoCue alone would also pass the combined procedure, regardless of the CuSO<sub>4</sub> test result. Consequently, the false-pass rate for the combined procedure must be at least as great as that for HemoCue alone.

In summary, compared with HemoCue alone, current practice trades off a slightly higher false-pass rate against a slightly lower false-fail rate, and so is still reasonable in spite of the error rates in the initial CuSO<sub>4</sub> screen, and they need not be changed until the problems of accurately measuring Hb in the field can be reduced or eliminated. Because approximately 2 million donations are collected annually in the UK, even small percentages of false passes and false fails at the Hb-screening stage represent a large number of individuals, and, consequently, any improvement in accuracy of Hb screening will be welcome.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We thank HemoCue AB, HemoCue Ltd, and the staff at the Haematology Department, Northern General Hospital (Sheffield, UK) for their support; Mrs Diana Wood, Mrs Michele Timmuss, and Mrs Andrea Dixon for secretarial help; and all Trent Donor Session staff for making this study possible.

## REFERENCES

1. van Slyke DD, Phillips RA, Dole VP, et al. Calculation of hemoglobin from blood specific gravities. *J Biol Chem* 1950;183:349-60.
2. Cable RG. Hemoglobin determination in blood donors. *Transfusion Med Rev* 1995;9:131-44.
3. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood Transfusion in clinical medicine*, 10th ed. Oxford: Blackwell Science, 1997:1-8.
4. von Schenck H, Falkensson M, Lundberg B. Evaluation of 'HemoCue', a new device for determining hemoglobin. *Clin Chem* 1986;32:526-9.
5. Zwart A, Buursma A, Kwant G, et al. Determination of total hemoglobin in whole blood: further tests of the 'HemoCue' method. *Clin Chem* 1987;33:2307-8.
6. Cochran WG. *Sampling techniques*, 3rd ed. Chichester: John Wiley and Sons, 1977:107-9.
7. Kish L. *Survey sampling*. Chichester: John Wiley and Sons, 1995:80-2.
8. *Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom*, 5th ed. London: The Stationary Office, 2001:26.
9. Boulton F, Collis D, Inskip H, et al. A study of the iron and HFE status of blood donors, including a group who failed the initial screen for anaemia. *Br J Haematol* 2000; 108:434-9.
10. Daae LN, Halvorsen S, Mathisen PM, Mironska K. A comparison between haematological parameters in 'capillary' and venous blood from healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest* 1988;48:723-6.
11. Newman B. Very anemic donors may pass copper sulfate screening tests (Letter). *Transfusion* 1997;37:670-1.
12. Boulton FE, Nightingale MJ, Reynolds W. Improved strategy for screening prospective blood donors for anaemia. *Transfus Med* 1994;4:221-5.
13. Dhingra-Kumar N, Kela K. CuSO<sub>4</sub> gravimetric method for Hb screening of prospective donors—should it be discarded (Letter)? *Transfus Med* 1997;7:245-7.
14. Rushambuza FG, Martlew VJ, Innis M, et al. HemoCue haemoglobin estimation on venous blood samples of donors who fail the copper sulphate screening tests leads to the gain of many units which would otherwise have been lost (Abstract). *Transfus Med* 1998;8(Suppl 1):41.
15. Rushambuza FG, Martlew VJ, Innis M. Accuracy of HemoCue venous blood haemoglobin estimations at blood donor sessions (Abstract). *Transfus Med* 1998;8(Suppl 1):41.
16. Stivala JFA, Vickers MV, Dowuona-Hammond A, et al. A local quality assessment scheme for haemoglobin screening at donor sessions (Abstract). *Transfus Med* 1992;2(Suppl 1):54.
17. Prakash S, Kapil U, Singh G, et al. Utility of HemoCue in estimation of hemoglobin against standard blood cell counter method. *J Assoc Physicians India* 1999;47:995-7.
18. Rosenblit J, Abreu CR, Szterling LN, et al. Evaluation of three methods for hemoglobin measurement in a blood donor setting. *Sao Paulo Med J* 1999;117:108-12.
19. Neville RG. Evaluation of portable haemoglobinometer in general practice. *Br Med J (Clin Res Eds)* 1987;294:1263-5.
20. Boulton F, Purandare A, Cappleman J, et al. Hb determination by HemoCue at donor sessions—reliability of performance (Abstract). *Transfus Med* 2001;11(Suppl 1):45.
21. Ross DG, Gilfillan AC, Houston DE, et al. Evaluation of hemoglobin screening methods in prospective blood donors. *Vox Sang* 1986;50:78-80. ■

原著

## 短期間の術前自己血貯血法の検討

北野 満・芦田 敦生・岡 藤博

### はじめに

医療レベルの向上に伴いその質が問われる現在、手術における同種血輸血の回避は患者の当然の選択肢となりつつある。心大血管手術においては、早くから多くの施設が積極的に自己血輸血を導入することにより、無輸血達成へ向けて努力している。無輸血達成率は自己血貯血量および貯血期間に比例するのは周知の事実である。しかし心大血管手術においては、長期の待期期間を設けられる場合がそれほどなく、術前の長期入院や通院も患者の負担が大きい。そこで当科では可及的に貯血期間を短縮し、貯血量を最大限に準備できる方法として、術前8日からの貯血開始を基本的に施行してきた。今回この貯血法を施行した186例を貯血期間が9日以上であった群と7日以下であった群とで比較検証し、また同種血輸血に至った例と無輸血例とを要因別に比較し、その成績と限界について検討した。

### 対象・方法

当科で1996年9月から2003年2月までに人工心肺を使用した心大血管手術例は427例であった。そのうち自己血貯血を施行したのは258例で、すべての人工心肺使用例中60.4%、全待期手術中73.5%であった。対象手術は冠動脈バイパス術、弁膜症手術、胸部大動脈瘤手術、先天性心疾患手術、その他であった。自己血貯血の適応は、原則として年齢が80歳以下で入院時Hbが10.0g/dl以上の待期手術としており、非適応は感染性心内膜炎患者、透析患者、高度心不全患者、左主幹部病変を伴う不安定狭心症患者としている。貯血は全例入院中としている。自己血採血のプロトコールは、毎回採血前にHb値を測定し、10.0g/dl以上であれば1週間ごとに400ml採血している。保険適応内であればエリスロポエチン製剤(EPO)を6,000単位静脈投与を隔日投与、もしくは24,000単位の皮下注投与を隔週に投与した。また、鉄剤としてフマル酸第一鉄305mgを毎日内服投与した。ここで論ずる貯血期間とは、初回自己血貯血開始日より手術前日までの日数とした。待期手術の患者は8日前に入院し、入院日に400mlの貯血を行い、1週間後の手術前日にも400ml貯血する(EPO投与は皮下注の場合は初回の1回のみ、静注の場合は計3回投与となる)という貯血法を186例に施行した(M群)。準緊急手術症例や心房中隔欠損症などの軽症例では貯血期間が7日以下で、400mlのみの貯血で手術に臨み、これらは44例であった(S群)。術前の精査などで術前8日以前より入院可能であった患者においては、手術が決定した時点から貯血を開始した。このような症例で9日以上貯血期間が得られたのは28例であった(L群)。これらの3群の無輸血率を比較するとともにM群において同種血輸血に至った例と無輸血例を性差、年齢、体重、EPO使用量、入院時Hb値、手術直前Hb値、人工心肺時間、手術時間、術式についておのおの要因別に比較した。検討において、

市立長浜病院心臓血管外科

術後から退院まで同種血輸血を施行しなかったものを無輸血例とした。手術時は全例回収洗浄式自己血輸血装置を用い、術後約12時間はドレーン排液も回収した。人工心肺は無血体外循環で手術終了時回路内血液を返血した。各群の数値は平均値±標準偏差で表し、統計学的検定は student-t,  $\chi^2$ , 分散分析を用い、p 値<0.05を有意差ありとした。

## 結果

各群の手術術式の内訳、およびその無輸血率は表1に示した。冠動脈バイパス術に貯血期間が短い傾向がみられたが、手術を急ぐ必要のある例が多かったためと思われた。おのおの3群間に有意差は認めなかったが、冠動脈バイパス術の無輸血率が低く、貯血期間の短い群にその傾向が強かった。各群の性差、年齢、体重、貯血期間、総貯血量、EPO使用量、入院時Hb値、手術直前Hb値、人工心肺時間、手術時間、無輸血率を表2、表3に示した。S群の貯血期間は1~7日、平均5.5±1.6日で、L群が9~28日、平均15.8±5.6日であった。総貯血量はM群で400~800ml、平均770±103ml、S群がすべて400ml、L群が800~1,600ml、平均1,029±249mlであった。性差、

表1 対象手術と無輸血率

術式	例数			無輸血率		
	M群	S群	L群	M群	S群	L群
CABG	72 (63.7%)	29 (25.7%)	12 (10.6%)	72.2%	55.2%	91.7%
VD	76 (78.4%)	8 (8.2%)	13 (13.4%)	90.8%	87.5%	92.3%
TAA	14 (87.5%)		2 (12.5%)	78.6%		100%
CHD	12 (63.2%)	7 (36.8%)		100%	100%	
その他	12 (92.3%)		1 (7.7%)	66.7%		100%

CABG:冠動脈バイパス術, VD:弁膜症手術, TAA:胸部大動脈瘤手術  
CHD:先天性心疾患手術

表2 対象群の比較1

例数	性差 (M/F)	年齢 (years)	体重 (Kg)	貯血期間 (days)	総貯血量 (ml)	EPO投与量 (×1000 IU)	
M群	186	119/67	63.1 ± 12.9	56.3 ± 9.1	8.0 ± 0.0	770 ± 103	20.9 ± 5.9
S群	44	28/16	62.7 ± 10.4	57.3 ± 10.9	5.5 ± 1.6	400 ± 0	3.8 ± 7.4
L群	28	18/10	61.6 ± 9.1	59.6 ± 9.6	15.8 ± 5.6	1029 ± 249	29.4 ± 15.3

表3 対象群の比較2

	入院時Hb (g/dl)	手術直前Hb (g/dl)	人工心肺時間 (min.)	手術時間 (min.)	無輸血率	p value
M群	13.0 ± 1.4	11.0 ± 1.4	114 ± 70	246 ± 124	81.7%	] 0.047* 0.231
S群	12.9 ± 1.7	11.4 ± 1.4	99 ± 49	242 ± 155	68.2%	
L群	13.5 ± 1.3	11.2 ± 1.4	109 ± 35	223 ± 53	92.9%	



年齢、体重、入院時Hb値、手術直前Hb値、人工心肺時間、手術時間において3群間に有意差は認めなかった。M群の無輸血率は81.7%で、S群の68.2%と比べ有意に高く (p=0.047)、L群の92.9%と比べ低いものの有意差はなかった。M群において同種血輸血例と無輸血例を、性差、年齢、体重、貯血量、EPO使用量、入院時Hb値、手術直前Hb値、人工心肺時間、手術時間の各要因で比較したところ (表4)、年齢、体重、入院時Hb値、手術直前Hb値、人工心肺時間、手術時間において有意差を認めた。M群の中で、2回目の採血前にHb値が10.0g/dl以下、もしくは全身状態不良、採取困難な例で800ml貯血できなかった例は15例 (8.1%)あり、その無輸血率は66.7%と低い傾向にあったが、800ml貯血例の無輸血率と有意差は認めなかった。また、術後出血再開胸や再手術を施行した例は9例あり、その無輸血率は44.4%と有意に低かった。術式では冠動脈バイパス術と弁膜症手術を比較すると前者で無輸血率が有意に低値であった (表5)。なお、全例において自己血廃棄例はなかった。

### 考察

心臓血管外科領域においては、他の領域に先がけて早くより同種血輸血回避に対する努力が試みられ、年々手術成績が向上するに伴い無輸血手術に対する関心は広がりつつある。無輸血達成へのもっとも効果的な方法として、術前貯血式自己血輸血が施行されるようになり<sup>1)</sup>、人工心肺を使用する心大血管手術においては、現在ほぼ一般的な手法とされている<sup>2)</sup>。しかしその適応や貯血期間

表4 M群における輸血例と無輸血例の要因別比較

要因		輸血例	無輸血例	P値
男女比	(M/F)	17/17	102/50	0.060
年齢	(years)	69.4 ± 8.2	61.7 ± 13.3	0.002 *
体重	(Kg)	51.7 ± 8.5	57.3 ± 9	0.001 *
貯血量	(ml)	741 ± 144	777 ± 91	0.067
EPO使用量	(×1000IU)	21.9 ± 4.6	20.6 ± 6.1	0.269
入院時Hb	(g/dl)	12.5 ± 1.5	13.1 ± 1.4	0.032 *
手術直前Hb	(g/dl)	10.0 ± 1.1	11.2 ± 1.4	<0.001 *
人工心肺時間	(min.)	173 ± 123	101 ± 42	<0.001 *
手術時間	(min.)	381 ± 211	216 ± 64	<0.001 *

表5 M群における無輸血率に影響する因子

	例数	輸血例	無輸血率	p value
800ml未完遂	15 (8.1%)	5	66.7%	
800ml完遂	171 (91.9%)	29	83.0%	0.221
再開胸(+)	9 (4.8%)	5	44.4%	
再開胸(-)	177 (95.2%)	29	83.6%	0.012 *
冠動脈バイパス術	72 (38.7%)	20	72.2%	
弁疾患手術	76 (40.9%)	7	90.8%	0.003 *

に関しては、施設間で一定していないのが現状である。施設間で手術方法、成績、麻酔科の方針、病院での輸血に対する取り組み、マンパワー等、あらゆる面で異なるので、自己血貯血に対する方針にも若干差が見られて当然である。長期の貯血期間を設け、多量の貯血量を準備できれば、無輸血率が飛躍的に向上するのは当然のことである。しかし心大血管手術においては、それほど長期の待期期間を経て手術となる症例は少ない。また病院の稼働率を考慮した場合、術前の入院期間は制約を受けるのが現状である。外来通院での貯血は理想的であるが、輸血部のようなユニットが独立している大規模な施設以外では、マンパワーの制限があったり、心疾患患者での外来採血は不安も多く、患者の術前の精神的負担も大きい。したがって、当施設もそうであるが、入院後の自己血貯血が原則となる。自己血貯血にEPO投与が効果的であることは多く報告され<sup>3,4)</sup>、ほとんどの施設で使用されているが、保険基準で貯血量が800 ml以上で1週間以上の貯血期間が必要と定められている。この基準を満たし、かつ最短の貯血期間を設けるため、当科では術前8日からの入院および貯血開始を施行してきた。無輸血率は81.7%とある程度許容される成績ではあるが、やはり貯血期間の長い症例と比較すると、有意差はないものの低い傾向にあった。しかし貯血期間が1週間以内で、400 mlしか貯血できなかった症例(S群)よりは有意に良好な無輸血率であった。開心術にあえて貯血式自己血輸血をせず、良好な結果を示した報告もある<sup>5)</sup>。しかし同種血輸血の安全性が100%確立されていない現在、多少とも自己血貯血やEPO投与の機会があり、無輸血の可能性が1%でも増えるならば、その選択肢は提供されるべきであろう<sup>6)</sup>。この貯血法で同種血輸血に至った症例は、無輸血例に比べ、高齢で低体重、術前のHb値が低いという結果は当然考えられ、人工心肺時間および手術時間の長い例ほど輸血率が高いという結果も他の報告と同様であった<sup>7)</sup>。この短期間で800 mlの採血は手術直前のHb値が他の報告に比べ著しく低く、平均が11.0 ± 1.4 g/dlであった。つまりEPO投与で、十分な造血効果が発揮されるには期間が短すぎるかもしれない。エリスロポエチンによる造血刺激を促すには最低3週間必要という報告も見られる<sup>8)</sup>。しかし、われわれは以前1週間でも造血効果は有意に上がっている結果を報告している<sup>9)</sup>。初回の開心術における貯血量は800 mlが至適であるという報告も見られる<sup>9)</sup>が、その800 mlを採血した後の手術直前Hb値がどれだけ保たれているかも重要な要因と思われる。これは貯血期間と造血能に依存し、この術直前Hb値の低さはこの貯血法の限界であろうと考える。しかし術前の患者の全身状態に影響がない限り、手術前日でも400 mlの貯血は無輸血手術に有効と考える。出血再開胸や他の再手術を要した症例の無輸血率は著しく低かったが、これらの症例は貯血期間、量に関係なく同種血輸血を要したと考えられるので、初回手術に限れば無輸血率はもう少し良好と思われた。また、冠動脈バイパス術の無輸血率が弁膜症手術に比べ有意に不良であったのは、前者の方がバイパスグラフト採取などで有意に手術時間が長いこと、術前に抗凝固剤が投与されている例も多く、出血量が多いためと考えられた。この貯血法の妥当性を検討した場合、単独弁膜症手術、心房中隔欠損閉鎖術など、比較的人工心肺時間や手術時間の短い症例であれば、ほぼ満足すべき結果が得られる方法と思われた。少量の貯血量で十分と予想されても予想外に侵襲、出血が多くなることもあり、無輸血手術を第一義的に考えれば「最大限の貯血期間を設け、できうる限り多量の貯血を行う」ということに尽きると思われる。しかし、同種血無輸血を目指すあまり、患者に術前の負担を過剰にかけたくないという方針で、当科ではこのような貯血法を基本とした。すべての開心術に有効とはいえないまでも、長期の待期期間が設けられない症例に対し、比較的短期間の術前入院および貯血期間でほぼ良好な無輸血率を達成できる一手法として、今後も活用したいと考える。

## 結語

人工心肺を用いる心大血管手術において、貯血期間8日で800 mlを貯血する自己血貯血法を186例に施行し、無輸血率81.7%と比較的良好な成績を得られた。

## 文献

- 1) Toy, P. T. C. Y, Strauss, R. G., Stehling, L. C., et al. : Predeposited autologous blood for elective surgery. *New Engl J Med* 316 : 517-520, 1987.
- 2) 大内 浩, 福田幾夫 : 待機的開心術における種々の自己血輸血法による同種血輸血節減効果一特に短期貯血法について一. *日胸外会誌* 44 : 891-898, 1996.
- 3) Watanabe, Y., Fuse, K., Koshino, T., et al. : Autologous blood transfusion with recombinant human erythropoetin in heart operations. *Ann Thorac Surg* 51 : 767-772, 1991.
- 4) 北野 満, 岡 藤博, 村田眞哉 : 自己血貯血における2種類のエリスロポエチン製剤の造血効果の比較検討. *自己血輸血* 15 : 57-60, 2002.
- 5) 大澤 宏, 土屋幸治, 斉藤博之, 他 : 開心術に貯血式自己血輸血は必要か : 貯血を必要としない無輸血開心術. *日心外会誌* 29 : 63-67, 2000.
- 6) 小西宏明, 長谷川伸之, 三澤吉雄, 他 : 「開心術に貯血式自己血輸血は必要か : 貯血を必要としない無輸血開心術」を読んで. *日心外会誌* 29 : 293, 2000.
- 7) 大林民幸, 金子達夫, 小西敏雄, 他 : 心臓大血管手術における同種血無輸血手術一術前自己血貯血法を用いた900余例の検討一. *自己血輸血* 13 : 65-69, 2000.
- 8) 増田 宏, 森山由紀則, 山岡章浩, 他 : 開心術における術前自己血貯血法一年齢因子からみた検討一. *日胸外会誌* 46 : 267-273, 1998.
- 9) 五十部潤, 倉橋康典, 岡本俊宏, 他 : 待機的開心術における適正な貯血量の検討. *自己血輸血* 13 : 187-190, 2000.

平成15年4月7日受稿, 平成15年5月22日掲載受理

原 著

# 自己血 400 ml 採血後 2 週間のヘモグロビン値の回復度に与える影響因子の検討

眞鍋 庸三・瀬戸 美夏・富永 晋二・谷口 省吾

## はじめに

我々は顎矯正手術の一つである上下顎同時移動術に対して、400 ml 採血の貯血式自己血輸血と希釈式自己血輸血を併用し、同種血輸血を 100 % 回避している。本手術の対象となる患者は若くて健康であるが、低体重の女性が多いという特徴がある。当院では、自己血採血によって低下するヘモグロビン値 (Hb 値) をはじめとする種々の因子の回復を考慮し、予定手術日の 3 週間前に採血することを原則にしている<sup>1)</sup>。しかし、患者の都合などにより術前 2 週間の採血を余儀なくされる症例もある。今回、手術 2 週間前に採血を行った患者のヘモグロビン値の回復度に影響を与える因子について検討した。

## 対象・方法

福岡歯科大学付属病院において、文書と口頭にて自己血輸血の説明を行い同意が得られ、手術の約 2 週間前に 400 ml の自己血採血を施行した患者 47 名 (男性 13 名, 女性 34 名) を対象とした。自己血採血当日の採血前に検査血を採取し、Hb 値, 血清鉄値, フェリチン値, 総鉄結合能 (TIBC), 不飽和鉄結合能 (UIBC), 血清総蛋白量 (TP), 血小板数 (Pit), 白血球数 (WBC) を測定した。400 ml の自己血採血を行った後, フェジン<sup>®</sup> 80 mg を加えた 1000 ml の晶質液輸液または 300 ml の膠質液輸液を行い, さらに採血翌日から 2 週間, 200 mg/day の鉄剤を経口投与した<sup>2)</sup>。入院後, 手術前日に検査採血を行い, この時の Hb 値を術直前 Hb 値とした。循環血液量は, 体格や性別によって大きく異なる<sup>3)</sup> が, 当院では, 一律 400 ml の採血を行っているため, 採血後の Hb 値低下の程度も異なると考えられる。そこで, 400 ml の自己血採血後, 1000 ml の晶質液輸液または 300 ml の膠質液輸液を行った時の Hb 値を予測できる, 当科で用いている計算方法<sup>4)</sup> を用いて採血後予測 Hb 値を算出した。循環血液量 (CBV) を Ogawa 式<sup>5)</sup> にて求め, 図 1 に示す式にて採血後予測 Hb 値および予測 Hb 値の採血前 Hb 値に対する割合 ( $\alpha$ ) を算出した。また, 実測した術直前 Hb 値の採血前 Hb 値に対する割合 ( $\beta$ ) を求めた。さらに採血前の各検査データと  $\beta$  との間の相関関係の有無を検討した。統計処理には分散分析 (多重比較検定: Scheffe 法),  $\chi^2$  検定およびピアソンの相関係数の検定を用い, 危険率 1% 未満を有意差有りとした。

## 結果

対象患者全員の予測 Hb 値を算出したところ, その平均値は 12.4 g/dl であった。採血前の平均 Hb

$$\bullet \text{ 循環血液量(CBV) (l)} = \begin{cases} \text{男性: } 0.168 \times (\text{身長(m)})^3 + 0.05 \times \text{体重(kg)} + 0.444 \\ \text{女性: } 0.25 \times (\text{身長(m)})^3 + 0.063 \times \text{体重(kg)} - 0.662 \end{cases}$$

$$\bullet \text{ 採血後予測Hb値 (g/dl)} = \text{採血前Hb値 (g/dl)} \times \frac{(\text{CBV}-0.4)}{\text{CBV}}$$

$$\bullet \alpha = \frac{\text{採血後予測Hb値 (g/dl)}}{\text{採血前Hb値 (g/dl)}}$$

$$\bullet \beta = \frac{\text{術直前Hb値 (g/dl)}}{\text{採血前Hb値 (g/dl)}}$$

図1.  $\alpha$ および $\beta$ の算出方法

$\alpha$ : 採血後予測Hb値の採血前Hb値に対する割合

$\beta$ : 実測した術直前Hb値の採血前Hb値に対する割合

表1 A群およびB群の患者背景と採血前検査値

		A群 (n=22)	B群 (n=25)
男女比	(男:女)	5 : 17	8 : 17
年齢	(歳)	23.1 ± 6.9	24.2 ± 3.9
身長	(cm)	162.1 ± 7.9	163.8 ± 11.1
体重	(kg)	53.9 ± 7.3	57.7 ± 13.3
血清鉄	( $\mu\text{g/dl}$ )	88.1 ± 31.1	84.8 ± 27.3
フェリチン	(ng/ml)	51.6 ± 37.5	49.9 ± 57.6
総鉄結合能(TIBC)	( $\mu\text{g/dl}$ )	281.5 ± 38.8	288.4 ± 31.1
不飽和鉄結合能(UIBC)	( $\mu\text{g/dl}$ )	193.4 ± 53.9	205.0 ± 40.7
血漿総蛋白量(TP)	(g/dl)	7.1 ± 0.4	7.1 ± 0.4
血小板数	( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	21.4 ± 5.6	23.4 ± 5.3
白血球数	( $\times 10^2/\mu\text{l}$ )	54.4 ± 11.2	62.2 ± 14.2
採血前Hb値	(g/dl)	13.3 ± 1.2 *	14.3 ± 1.3

\* p < 0.01 (Mean ± SD)

A群:  $\alpha$ が0.035以上増加した患者

B群:  $\alpha$ の増加が0.035未満であった患者

値は13.8 g/dlであったので、 $\alpha$ の平均は0.894となる。また、実測の術直前Hb値は12.8 g/dlであったので $\beta$ の平均は0.929となり、対象全員の( $\beta - \alpha$ )は、採血後2週間で平均0.035上昇していたことになる。このことから $\alpha$ が0.035以上増加した患者をA群とし、0.035未満であった患者をB群として比較検討した。A群は22名、B群は25名であり、群間の男女比、年齢、身長、体重には有意差は認められなかった。両群間の血清鉄値、フェリチン値、TIBC、UIBC、TP、Plt、WBCに

表2 C群およびD群の患者背景と採血前検査値

		C群 (n=5)	D群 (n=42)
男女比	(男:女)	2 : 3	11 : 31
年齢	(歳)	24.2±11.4	23.6±4.6
身長	(cm)	164.6±8.0	162.8±9.9
体重	(kg)	56.6±4.4	55.8±11.5
血清鉄	( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	106.0±46.2 *	84.0±26.0
フェリチン	(ng/ml)	65.2±41.4	48.9±49.9
総鉄結合能(TIBC)	( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	278.8±45.6	285.9±33.8
不飽和鉄結合能(UIBC)	( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	172.8±86.3 *	202.7±41.0
血漿総蛋白量(TP)	(g/dl)	7.0±0.4	7.1±0.4
血小板数	( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	20.2±8.1	22.8±5.1
白血球数	( $\times 10^2/\mu\text{l}$ )	49.8±11.0	59.5±13.4
採血前Hb値	(g/dl)	13.2±1.8	13.9±1.3

\* p<0.05 (Mean±SD)

C群:  $\beta$ が1以上であった患者

D群:  $\beta$ が1未満であった患者

有意差は認められなかったが、採血前Hb値はA群で有意に低い値を示した(表1)。しかし、採血前Hb値と $\beta$ の相関関係については、決定係数(0.069)、相関係数(-0.093)と共に低く、相関関係は認められなかった。

次に、採血後2週間の術直前Hb値が採血前Hb値以上に増加したC群( $\beta \geq 1$ )とそれ以下にしか回復しなかったD群( $\beta < 1$ )に分配し、比較検討した。C群は5名、D群は42名であった。両群間の患者背景に有意差は認められなかったが、血清鉄およびUIBCに有意差を認めた(表2)。しかし、採血前Hb値を含むその他の採血前検査値に差は認められなかった。血清鉄およびUIBCと $\beta$ との相関を見ると、相関係数はそれぞれ0.356、-0.359と低く、両者の間には、弱い相関関係しか認められなかった(表3)。

### 考察

上下顎同時移動術時には輸血が必要となるような出血が起こる場合があり、患者のQOLを考慮すると有効かつ安全な自己血輸血が望まれる。当院における本術式の出血量は、大部分の症例で600~800mlであるが、1,000ml以上出血する症例もあるため<sup>1)</sup>、確実に同種血輸血を回避するために

表3 患者背景および採血前検査値と $\beta$ との相関関係

	相関係数	p値
年齢	-0.199	0.226
身長	0.235	0.150
体重	0.135	0.414
血清鉄	0.356	0.026
フェリチン	0.227	0.166
総鉄結合能(TIBC)	-0.207	0.208
不飽和鉄結合能(UIBC)	-0.359	0.024
血漿総蛋白量(TP)	-0.047	0.780
血小板数	-0.096	0.564
白血球数	-0.301	0.062
採血前Hb値	-0.093	0.574

は自己血貯血は必須である。我々は、本法に対して400 mlの自己血貯血を行っているが、他施設においても術前の貯血量は400 mlが主流となっている<sup>9)</sup>。800 ml以上の貯血を行わないとエリスロポエチンは健康保険の適応外となるため使用できず、採血による貧血を回復させるためには、十分な期間をとる必要がある。顎矯正外科手術は待機手術であり、大部分の患者は若く、健康状態は良好であるため外来採血が可能で、通常は比較的長く術前貯血期間をとることができるが、患者の時間的な都合や手術日の決定が遅延することなどにより期間を短縮せざるをえない場合もある。他領域の手術においては術前貯血量が800 ml以上必要となるような症例ではエリスロポエチンを併用して手術1週間前まで採血を行い、Hb値の低下もほとんど認められなかったという報告がある<sup>7)</sup>。一方で、多少の貧血があっても術前400 ml貯血をした胃全摘術において100%術中の同種血輸血が回避できたという報告<sup>8)</sup>もあり、上下顎同時移動術を受ける患者では400 mlの貯血と術前貯血期間を十分とすることで同種血回避率100%をより確実に維持できると考えられる。

幹細胞の分化が始まって末梢血中に網状球として出現するのに要する期間は、約8日であり<sup>9)</sup>、健康成人の生理的赤血球産生量は、全血量に換算すると1日30~40 mlである<sup>10)</sup>。さらに、有効な造血刺激が加わると赤血球産生予備能は最大5~6倍まで亢進する<sup>11)</sup>。これらのことから、2週間の貯血期間は貧血回復には十分な期間であるように考えられる。しかし、今回検討した47例中400 ml採血後2週間で完全に元のHb値に回復したものは5例のみであったことから、臨床的には、採血から手術までの期間が2週間以上あることが望ましいと考えられる。症例数が少なかったこともあり、予測因子を明確にすることはできなかったが、採血前のHb値の低い症例の方がβが高かったことから、採血前Hb値が低いほど赤血球造血能が亢進する可能性が示唆された。これは、鉄欠乏性貧血患者は、貯血開始1~2週の早期から著明な造血能の亢進がみられるという新名主らの報告<sup>12)</sup>と一致する。この理由として貧血患者では、貧血のない患者と比較して採血後の内因性エリスロポエチン濃度が高い<sup>13)</sup>ことが考えられる。しかし、造血には、エリスロポエチンとともに材料となる鉄が必要である。C群の5症例は、D群の42症例と比較して、採血前Hb値には差がなく、血清鉄およびUIBCに有意差を認めた。フェリチン値には有意差は認められなかったが、その平均値はD群が48.9 ng/mlであったのに対しC群では65.2 ng/mlと高い傾向にあった。これは、貧血患者の方が早期のHb値の回復は速いが、完全に回復するためには貯蔵鉄量が関係する可能性がある。採血後全症例に量的には十分な鉄剤を投与しているので、採血前の貯蔵鉄量が関係する可能性は少ないように思われるが、鉄の吸収には個人差があり、採血前に貯蔵鉄量の多い患者の方が鉄の吸収度が高かったことが要因の一つとして考えられる。また、C群の採血前Hb値はD群のそれと有意差がなく、貯蔵鉄量は多かったことから考えて鉄を有効にHb生成に利用できている可能性が考えられる。しかし、今回は鉄剤投与後の貯蔵鉄量を測定していないため明らかにはできなかった。さらに検討を進めることで、顎矯正外科手術に対するより有効な術前貯血を行うことが可能となるものと考えられる。

## 結語

術前2週間に400 mlの採血を行った症例においてHb値回復に影響をおよぼす因子について検索した。採血前Hb値と貯蔵鉄量がHb値回復程度に影響を与えている可能性が示唆された。

## 文献

- 1) 眞鍋川三, 布巻昌仁, 平岡貴紀, 他: 上下顎同時移動術に対する貯血式・希釈式自己血輸血併用時の自己血採血時期の検討. 日歯麻歯 27:31-38, 1999.
- 2) 熊木昇二: 自己血採血時の鉄剤投与に関する安全性の検討. 自己血輸血 14:199-205, 2001.
- 3) Gregersen, M. I., Rawson, R. A.: Blood volume. *Physiol Rev* 39:307-342, 1959.
- 4) 瀬戸美夏, 眞鍋庸三, 富永晋二, 他: 自己血採血後輸液の循環血液量補填効果について—晶質液と膠質液の比較—. 自己血輸血 14:106-110, 2001.
- 5) 小川 龍, 藤田達士, 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.
- 6) 瀬戸美夏, 眞鍋庸三, 富永晋二, 他: 歯科大学および大学歯学部付属病院の口腔外科領域における自己血輸血施行状況 (第2報). 自己血輸血 学術総会号 S32, 2004.
- 7) 鬼塚史朗, 合谷信行, 中澤速和, 他: 根治的前立腺摘出術における至適自己血貯血量—800 ml, 1200 ml 自己血貯血の比較検討—. 自己血輸血 15:148-156, 2002.
- 8) 篠塚 望, 岡田克也, 鳥井孝弘, 他: 胃全摘出術における術中同種血輸血と術前自己血貯血の現況. 自己血輸血 16:131-135, 2003.
- 9) 古河太郎, 本田良行: 現代の生理学, 金原出版, 東京, 1994, pp493-496.
- 10) 鹿児島県自己血輸血療法研究会: 貯血式自己血輸血マニュアル, 医歯薬出版, 東京, 1996, pp17-18.
- 11) Wadworth, G. R.: Recovery from acute hemorrhage in normal men and women. *J Physiol (Lond)* 129:583, 1955.
- 12) 新名主宏一, 肥後恵子, 舞木弘幸, 他: 貧血患者における術前自己血貯血の検討. 第8回自己血輸血研究会抄録集 80, 1995.

平成16年4月9日受稿, 平成16年9月8日掲載受理



# BLOOD DONORS AND BLOOD COLLECTION

## Daily doses of 20 mg of elemental iron compensate for iron loss in regular blood donors: a randomized, double-blind, placebo-controlled study

Hartmut Radtke, Joanna Tegtmeier, Lothar Röcker, Abdulgabar Salama, and Holger Kieseewetter

**BACKGROUND:** A considerable number of regular blood donors develops an iron deficiency, and the exact amount of iron required to compensate for the iron loss from whole-blood donation in males and females is still unknown.

**STUDY DESIGN AND METHODS:** A total of 526 regular blood donors (289 male and 237 female) were randomly assigned to treatment with either 40 mg, 20 mg, or 0 mg per day of elemental iron as ferrous gluconate for a period of 6 months, during which one unit of whole blood was collected on four occasions (males) or three occasions (females). Hemoglobin level, serum ferritin, and soluble transferrin receptor levels were measured before each donation.

**RESULTS:** Daily doses of either 40 mg or 20 mg of elemental iron adequately compensated for iron loss in males, who gave blood at 2-month intervals, but did not result in a positive iron balance or an increase in storage iron as reflected by the logarithm of the ratio of transferrin receptor to ferritin concentration. In females, who donated at 3-month intervals, the same daily doses not only restored the iron balance but also led to an increase in storage iron. The number of gastrointestinal side effects due to iron supplementation (12%) was only slightly higher in both iron groups than in the placebo group.

**CONCLUSION:** The results of this study indicate that 20 mg of elemental iron per day can adequately compensate for iron loss in males and females who donate whole blood up to four (females) or six times per year (males).

The major side effect of whole-blood donation is iron depletion. In Germany, men are generally allowed to donate whole blood every 8 weeks and women every 12 weeks. However, the normal diet is usually unable to compensate for the resulting iron loss.<sup>1,2</sup> Consequently, a considerable number of regular blood donors develops a negative iron balance that may eventually progress to iron deficiency anemia.<sup>3-7</sup> Menstruating female donors are at a particularly high risk for chronic iron deficiency. Although this is well-known, only a few controlled, double-blind studies have dealt with the question of whether iron supplementation can prevent iron depletion in menstruating female blood donors.<sup>8-11</sup> There is evidence suggesting that daily doses of 40 mg of elemental iron as ferrous sulfate can sufficiently compensate for iron loss resulting from whole-blood donation and can improve iron status.<sup>10,11</sup> However, the question of whether a lower dose of iron is sufficient to compensate for iron loss in female donors is still open. In addition, controlled studies on iron supplementation in male donors are lacking. Most importantly, no valid measure of iron storage was used in early studies.<sup>12,13</sup> Today, serum ferritin and soluble transferrin receptor levels can be routinely measured and iron status can be much better assessed than previously.<sup>14-17</sup> The logarithm of the ratio of

**ABBREVIATIONS:** Fe<sup>2+</sup> = elemental iron as ferrous gluconate; log(TfR/F) = logarithm of ratio of the soluble transferrin receptor to ferritin concentration.

From the Institute of Transfusion Medicine, Charité—University Medicine Berlin; and the Laboratory 28, Berlin, Germany.

Address reprint requests to: Hartmut Radtke, MD, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Institut für Transfusionsmedizin, Campus Charité Mitte, D-10098 Berlin, Germany; e-mail: hartmut.radtke@charite.de.

Supported in part by a grant from Phyt-Immun GmbH, Homburg, Germany.

Received for publication March 2, 2004; revision received May 13, 2004, and accepted May 18, 2004.

TRANSFUSION 2004;44:1427-1432.