

学位論文

自己血貯血におけるヘモグロビン低下を予測する因子の解析

旭川医科大学大学院医学系研究科博士課程  
臨床研究者コース専攻

渡辺 愉美

(伊藤 敦巳、伊藤 浩、藤井 聡)

## 【原著】

## 自己血貯血におけるヘモグロビン低下を予測する因子の解析

渡辺 愉美\* 伊藤 敦巳\* 伊藤 浩\*\* 藤井 聡\*,\*\*\*

\* 旭川医科大学病院 臨床検査・輸血部, \*\* 旭川医科大学医学部医学科 整形外科学講座,

\*\*\* 旭川医科大学医学部医学科 臨床検査医学講座

**Clinical factors predicting decrease in hemoglobin levels during preoperative autologous blood donation by patients undergoing major orthopedic surgery**

Yumi WATANABE\*, Atsushi ITO\*, Hiroshi ITO\*\*, Satoshi FUJII\*,\*\*\*

\* Medical Laboratory and Blood Center  
Asahikawa Medical University Hospital

\*\* Orthopaedic Surgery

\*\*\* Department of Laboratory Medicine  
Asahikawa Medical University  
Asahikawa 078-8510, Japan

**Objective:** To identify patients whose hemoglobin (Hb) levels can decrease after autologous blood donation may contribute to effective and safe autologous blood transfusion. In this study we aimed to determine the correlations of baseline laboratory markers before autologous blood donation with decrease of Hb levels after first blood drawing. **Material and Methods:** Patients undergoing major orthopedic surgery consisting of 35 males and 111 females were enrolled. Hb change was defined as the decrease or differences of Hb from first 400 ml blood drawing. Laboratory data were obtained in the hospital laboratory. Data were analyzed using Steel-Dwass multiple tests and Wilcoxon rank sum test (Mann-Whitney U test). **Results:** Body height, body weight and body mass index (BMI) had no correlations with Hb change. Gender showed no significant correlation to change of Hb. Higher levels of baseline red blood cells (RBC), Hb, hematocrit (Ht) correlated with lower Hb levels after donation. Higher levels of RBC and Ht exhibited lower Hb recovery rate. Reticulocyte (Ret) levels before blood donation negatively correlated with Hb change. Ret levels before blood donation positively correlated with Hb recovery amount and Hb recovery rate. In contrast, serum iron, unsaturated iron binding capacity, total iron binding capacity, ferritin, estimated glomerular filtration rate, and non-transferrin binding iron levels had no correlations with Hb change, Hb recovery amount and Hb recovery rate. **Conclusion:** The results suggested that Ret can be used as a predictor for estimating Hb levels of donors after blood donation. Donors with higher Hb and Ht would have greater decrease of Hb than donors with lower Hb and Ht.

Hokkaido J Med Sic 96(2), 55-60, 2021 (Received 15/Jan/'21, accepted 17/Jun/'21)

**Key words:** Autologous blood donation, Hemoglobin, Predictors, Reticulocyte

## 緒言

貯血式自己血輸血は病原体の伝播・感染や免疫学的な合併症を回避する手段として待機的手術症例で広く活用されており、厚生労働省の「血液製剤の使用指針」においても同種血輸血を回避する方法として推奨されている [1].

日本自己血輸血・周術期輸血学会の貯血式自己血輸血実施指針 (2020) [2] (以下、自己血輸血学会指針) には、「ヘモグロビン (hemoglobin, Hb) 値11.0 g/dl以上を原則とする」「1回採血量の上限は400 mlとする」「体重50 kg以下の患者は400 ml×患者体重/50 kgを参考とする」「初回採血の1週間前から毎日、経口鉄剤100-200 mgを投与する」ことが推奨されている。これに加えて旭川医科大学病院では、より安全に自己血貯血を実施するために「800 ml以上貯血予定の患者には体重とHbに応じてエリスロポエチン製剤を投与する」「採血前に血算 (complete blood count, CBC), 血清鉄 (serum iron, Fe), 血清フェリチン (ferritin, FER) を検査する」とし貯血計画をたてている。しかし、1回目の貯血後、次の来院時にHbが予想以上に低下しており貯血が予定通りに進まない患者がいる。貯血後のHb低下量やHb回復量には個人差があり、明確な基準も存在しないため、正確な予測は困難である。

また、自己血輸血学会指針では「貯血に年齢制限はない」とされている。しかし高齢者の貯血に対する不安から、旭川医科大学病院では高齢者 (≥76歳) の自己血貯血は1回300 ml以下を原則としており、1回貯血量を減らした結果貯血回数が増えてしまう患者がいる。貯血に伴い予想以上にHb値が低下する患者を効率的に同定できれば、効果的で持続可能な自己血輸血療法の発展につながる。

本研究の目的は、患者負担の軽減のため、貯血後のHb低下量やHb回復量の予測に役立つ因子を明らかにすることである。

## 対象と方法

対象は2016年3月～2019年8月に当院整形外科を受診し、臨床検査・輸血部で400 ml自己血貯血を実施した患者146名である (Table 1).

1回目貯血前採血時の検体と次回来院時の採血検体を用いて、患者基礎データとHbの変化量・回復量・回復率の関係を調べた。Hb変化の各指標は以下の通り算出した。

$$\text{Hb変化量 (g/dl)} = \text{貯血前Hb (g/dl)} - \text{次回来院時Hb (g/dl)} \quad (1)$$

$$\text{予想Hb低下量 (g/dl)} = \text{貯血量 (dl)} \times \text{貯血前Hb (g/dl)} / \text{平}$$

$$\text{均循環血液量 (dl)} \quad (2)$$

$$\text{予測貯血後Hb (g/dl)} = \text{貯血前Hb (g/dl)} - \text{予想Hb低下量 (g/dl)} \quad (3)$$

$$\text{Hb回復量 (g/dl)} = \text{次回来院時Hb (g/dl)} - \text{予測貯血後Hb (g/dl)} \quad (4)$$

$$\text{Hb回復率 (g/dl/日)} = \text{Hb回復量 (g/dl)} / \text{貯血後日数} \quad (5)$$

循環血液量 (circulating blood volume, CBV) はNadlerの式 [3] を用い算出した。

$$\text{男性: 循環血液量 (L)} = 0.3669 \times \text{身長 (m)}^3 + 0.03219 \times \text{体重 (kg)} + 0.6041 \quad (6)$$

$$\text{女性: 循環血液量 (L)} = 0.3561 \times \text{身長 (m)}^3 + 0.03308 \times \text{体重 (kg)} + 0.1833 \quad (7)$$

赤血球数 (red blood cell, RBC), Hb, ヘマトクリット (hematocrit, Ht), 平均赤血球容積 (mean corpuscular volume, MCV), Fe, 不飽和鉄結合能 (unsaturated iron binding capacity, UIBC), 総鉄結合能 (total iron binding capacity, TIBC), FER, クレアチニン (creatinine, CRE), 推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate, eGFR), 非トランスフェリン結合鉄 (non-transferrin binding iron, NTBI) の計11項目について、1回目貯血前の測定値と「Hb変化量」「Hb回復量」「Hb回復率」との相関を調べた。患者検体の測定には、XN-3000/3100 (Sysmex Corporation) およびLABOSPECT 008α (日立ハイテック, 東京) を用いた。また、対象を次回来院時Hbが貯血前Hbと比較し低下している群 (Hb低下群) とそれ以外 (Hb非低下群), 次回来院時Hbが予測貯血後Hbと比較し高い群 (Hb回復群) とそれ以外 (Hb非回復群) に分け、各検査項目の2群間の差を解析した。

統計学的処理にはSteel-Dwassの多重検定, Wilcoxonの

Table 1. Characteristics of patients who donated 400 ml blood

	Range (Median)
Age (years)	18-79 (57)
Height (cm)	135.2-186.2 (156.5)
Weight (kg)	30.6-110.0 (61.5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	14.3-45.0 (25.2)
CBV (ml)	2606-6080 (3564)
Day	7-31 (18)

Female: 111, Male: 35, BMI: body mass index, CBV: circulating blood volume.

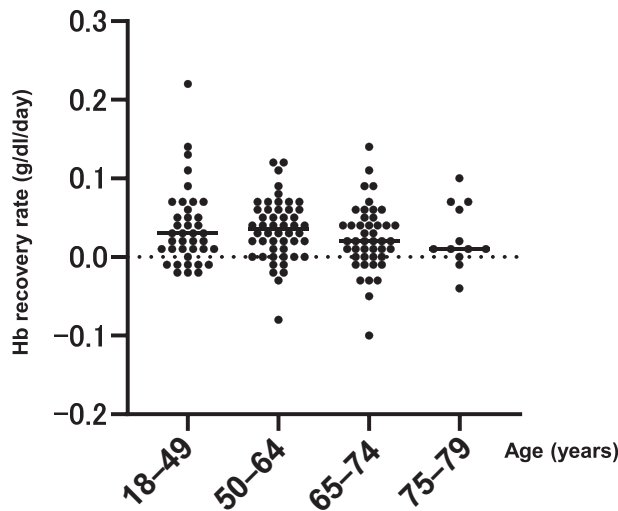


Fig. 1 The relationship between age and Hb recovery rate (g/dl/day). There was no significant difference in Hb recovery rate among the 4 age groups (<50, ≥50 and <65, young-old ≥ 65 and <75, old-old ≥ 75).

順位和検定 (マン・ホイットニーのU検定) を用い、有意水準を5%とした。本研究は旭川医科大学研究倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号15170-2)。研究の目的、参加および撤回の任意性、匿名性の確保、データ管理方法、研究成果の公開方法、利益相反等について文書で説明し文書で同意を得た。

### 結果

身長、体重、Body Mass Index (BMI)、性別によるHb変化量、Hb回復量、回復率の差はみられなかった。

年齢層別の解析では、50歳未満 (n=39)、50歳以上65歳未満 (n=50)、前期高齢者である65歳以上75歳未満 (n=45)、後期高齢者となる75歳以上80歳未満 (n=12) の4群間で、「Hb回復率」に有意差は見られなかった (Fig. 1)。各群の回復率の (最大値, 中央値, 最低値) は各々 (0.22, 0.03, -0.13), (0.12, 0.04, -0.08), (0.14, 0.02, -0.10), (0.10, 0.01, -0.04) であった。75歳以上の高齢群においても、変化量や回復量、回復率は他群と比較し差はなかったが、0.1 g/dl以上の大きな回復率を示す例もみられなかった。「Hb変化量」「Hb回復量」についても有意差はみられなかった (data not shown)。

貯血日から次回来院時までの日数が7-14日 (n=47)、15-21日 (n=71)、22-31日 (n=28) の3群間で、「Hb回復量」に有意差はみられなかった (Fig. 2)。各群の回復量の (最大値, 中央値, 最低値) は各々 (2.59, 0.41, -0.61), (2.19, 0.56, -0.55), (2.59, 0.45, -2.61) であった。「Hb変化量」「Hb回復率」についても有意差は見

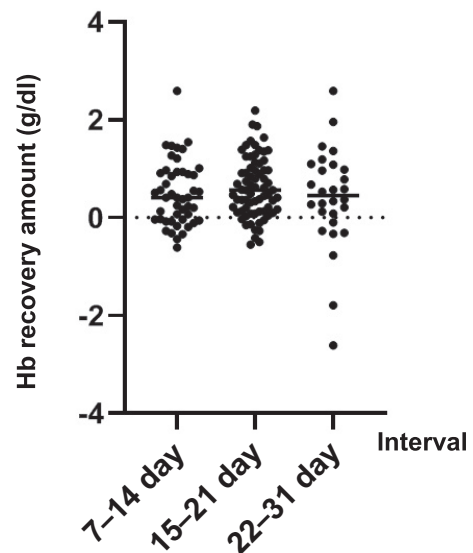


Fig. 2 The relationship between the days since the first autologous blood donation (400 ml) and Hb recovery amount (g/dl). The patients were divided into 3 groups based on the days since the first blood donation to the 2nd Hb measurement. There was no significant difference in Hb recovery amount among the 3 groups (7-14 days since the first blood donation, 15-21 days since the first blood donation, 22-31 days since the first blood donation).

られなかった (data not shown)。

各検査項目とHb変化量、Hb回復量・Hb回復率の関係については、RBC、Htと「Hb回復率」についてのみ弱い相関がみられた (Table 2) が、その他項目間に相関は見られなかった。RBC、Hb、Htが高いほど貯血後のHbが低下する傾向が見られた。腎機能の指標であるeGFRとCREの (最大値, 中央値, 最低値) は各々 (155.6, 89.2, 32.1), (1.27, 0.57, 0.34) であり、eGFR60未満の患者9例のう

Table 2. Correlations of laboratory parameters and Hb recovery rate

		R <sup>2</sup>	r
RBC	y=-0.0189x+0.1177	0.0427	0.207
Hb	y=-0.0059x+0.1128	0.0344	0.185
Ht	y=-0.0024x+0.1286	0.0404	0.201
MCV	y=0.0011x-0.0673	0.0087	0.093
Fe	y=-0.0002x+0.0501	0.0193	0.139
UIBC	y=0.0001x+0.0075	0.0126	0.112
TIBC	y=3E-05x+0.0222	0.001	0.032
FER	y=-7E-05x+0.04	0.0261	0.162
CRE	y=-0.0334x+0.0524	0.019	0.138
eGFR	y=0.0004x-0.0006	0.0386	0.196
NTBI	y=0.005x+0.0299	0.0002	0.014
Ret	y=0.0032x-0.0244	0.0497	0.223
Ret-HE	y=0.0016x-0.0319	0.0104	0.102

**Table 3.** Characteristics of patients who were subjected to Ret and Ret-HE analysis

	Range (Median)
Age (years)	24-79 (64)
Height (cm)	145.1-178.5 (155.5)
Weight (kg)	44.9-108.0 (65.4)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18.3-45.0 (26.5)
CBV (ml)	2804-5858 (3702)
Day	10-31 (18)

Female: 47, Male: 8, BMI: body mass index, CBV: circulating blood volume.

ち回復量がマイナスになったのは1例のみであった。

追加検討として、赤血球産生の指標である網赤血球 (Ret), 網赤血球ヘモグロビン等量 (Ret-HE) と「Hb変化量」「Hb回復量」「Hb回復率」について解析した (Table 3)。結果, Retと「Hb回復率」に正の相関がみられた (Table 2)。同様にRetと「Hb回復量」には正の相関が, Retと「Hb変化量」には負の相関がみられた (data not shown)。

Hb低下群とHb非低下群の比較では, RBC, Hb, Ht, Feの4項目でのみ有意差がみられ, その他項目では追加検討のRet, Ret-HEを含めて有意差はみられなかった (Table 4, Table 5A)。Hb回復群とHb非回復群の比較では追加検討のRetで有意差がみられたが, その他項目では有意差はみられなかった (Table 5B)。

### 考 察

年齢が高くなるほど次回貯血時にHb11.0 g/dlを下回る割合が高いという報告 [4] や, 80歳以上の高齢者では貧血合併症が多くみられるという報告 [5] もある。そのため, 貯血計画を立てる際に高齢を理由に貯血量を減らした

り, 回復期間を長めに設定することがあった。しかし, 本研究ではHb低下量やHb回復量に年齢による差はみられなかった。1.0 g/dl以上の大幅なHb回復をする患者は76歳以上の高齢者では少ない傾向にあったものの, 他の年齢層と比較し高齢者で次回来院時Hbが低下しているといった傾向はみられなかった。

高齢者の場合はもともと貯血量を慎重に設定しており, 実際に当院における200 ml, 300 ml貯血患者の高齢者の割合は高い。しかし, 200 ml, 300 ml貯血患者を対象にした同様の検討でも年齢による有意差は見られていない。高齢者の群に400 ml貯血可能な条件のよい患者のみが集中することも懸念されたが, 体重, 循環血液量, 貯血前Hbを各群で比較した結果, 有意差はみられていない。また, 今回の研究期間中に400 ml貯血を実施できず200 ml, 300 ml貯血になった75歳以上の患者は3名と少なく, いずれも貯血前Hbが12.0以下もしくは低体重と他の年齢層でも基本的に400 ml除外となる条件の患者であった。高齢者の貯血に慎重論を唱える報告でも, その理由が高齢者の貯血開始前のHb値が低い傾向にある事や, 低体重, 基礎疾患の有無としている [6][7]。年齢だけを理由に貯血をやめたり, 1回貯血量を減らす必要はないと考えられる。ただし, 当院では80歳以上の患者には400 ml貯血を実施しておらず, 今回の解析データに含まれていないことには留意が必要である。

採血間隔も貯血計画を立てる上で重要である。本研究では, 7-14日の群と比較して, 15日以降の患者でさらなるHb回復はみられなかった。また, 今回は対象外としている200 ml, 300 ml貯血患者を含む解析では, 次回貯血までの間隔が7日間の患者16名 (200 ml貯血12名, 300 ml貯血3名, 400 ml貯血1名) のHb回復量は他群と比較し低値傾向が見られ, 1.0 mg/dlを超える回復量を示す患者はみ

**Table 4.** Characteristics of patients whose Hb values were decreased and patients whose Hb values were not decreased

	Patients whose Hb values were decreased (n=121)		Patients whose Hb values were not decreased (n=25)	
	Average	Range (Median)	Average	Range (Median)
Age (years)	57.6	18-79 (60)	55.2	18-74 (57)
Height (cm)	156.6	135.2-186.2 (155.8)	157.7	143.0-173.6 (155.5)
Weight (kg)	62.7	30.6-110.0 (60.5)	64.2	47.1-108.0 (62.7)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.5	14.3- 42.9 (25.1)	27.1	18.8- 45.0 (25.3)
CBV (ml)	3733	2606-6079 (3564)	3914	2849-5693 (3882)
Day	18	7-31 (18)	18	7-31 (18)

BMI: body mass index, CBV: circulating blood volume.

られなかった (data not shown). 低容量貯血を選択した患者の背景を考えると, 400 ml貯血患者群と単純比較は出来ないものの, 貯血量が少ない患者でも7日間ではHb回復が十分ではない可能性が示唆されており, 400 ml貯血患者の場合にはさらに回復期間をとることが重要であると考えられる. 以上の結果より, 貯血後の回復期間は2週間を目安とし, さらなる期間延長によるHb回復効果は薄いと考える必要がある.

貯血前にRBC, Hb, Htの3項目が高い患者ほど貯血後のHb回復率は低く, 次回来院時Hbが低下している傾向がみられた. Hb低下群と非低下群を比較すると, 低下群ではRBC, Hb, Htが有意に高いという結果とも一致する.

RBCやHtが高い患者ほど採取血のHb濃度が高い分, 貯血によるHbのロスは大きい. 瀉血に関する研究でも, 処置前Hbの高い患者ほど瀉血後Hbは低下し, 鉄喪失も大きい [8]. 貯血前のRBC, Hbが高いことと, 貯血後に十分なHb回復が得られるかどうかは切り離して考える必要がある.

一方で, 腎機能の指標であるeGFRやCREと貯血後Hb低下量やHb回復量, Hb回復率との相関はみられなかった. CREの当院基準値を下回った患者は6名, 腎機能低下の指標であるeGFR60 ml/min未満を満たした患者は9名いたが, そのうちHb回復が見られなかったのは1名のみであったことから, 貯血前のCREやeGFRをHb回復の指標

**Table 5**  
A. Laboratory data before blood donation and decrease of Hb values after blood donation

	N Hb decrease group/ non-decrease group	mean ± SD		P value
		Hb decrease group/ non-decrease group	Hb decrease group/ non-decrease group	
RBC (×10 <sup>6</sup> /μl)	121/25	4.60 ± 0.45,	4.36 ± 0.50	0.013
Hb (g/dl)	121/25	13.9 ± 1.3,	13.2 ± 1.4	0.010
Ht (%)	121/25	41.5 ± 3.6,	39.9 ± 3.8	0.019
MCV (fl)	121/25	90.5 ± 3.6,	91.8 ± 3.8	0.107
Fe (μg/dl)	116/25	84 ± 28,	68 ± 24	0.026
UIBC (μg/dl)	116/25	238 ± 42,	254 ± 57	0.340
TIBC (μg/dl)	116/25	322 ± 39,	322 ± 48	0.734
FER (ng/ml)	116/25	98.7 ± 94.1,	88.1 ± 78.1	0.356
CRE (mg/dl)	102/20	0.61 ± 0.16,	0.63 ± 0.22	0.801
eGFR (ml/min)	102/20	89.6 ± 22.2,	92.7 ± 25.7	0.464
NTBI (μM)	101/21	0.46 ± 0.12,	0.47 ± 0.13	0.668
Ret (%)	32/6	15.2 ± 3.0,	16.7 ± 6.4	0.732
Ret-HE (pg)	28/6	33.1 ± 1.4,	33.3 ± 1.4	0.635

B. Laboratory data before blood donation and recovery of Hb values after blood donation

	N Hb non-recovery group/ recovery group	mean ± SD		P value
		Hb non-recovery group/ recovery group	Hb non-recovery group/ recovery group	
RBC (×10 <sup>6</sup> /μl)	39/107	4.60 ± 0.44,	4.54 ± 0.48	0.470
Hb (g/dl)	39/107	13.9 ± 1.3,	13.7 ± 1.4	0.234
Ht (%)	39/107	41.7 ± 3.3,	41.1 ± 3.8	0.178
MCV (fl)	39/107	90.9 ± 4.1,	90.6 ± 3.5	0.622
Fe (μg/dl)	35/106	85 ± 28,	80 ± 27	0.200
UIBC (μg/dl)	35/106	228 ± 44,	245 ± 45	0.077
TIBC (μg/dl)	35/106	314 ± 47,	325 ± 39	0.221
FER (ng/ml)	35/106	121.6 ± 132.8,	88.6 ± 71.7	0.335
CRE (mg/dl)	26/96	0.60 ± 0.16,	0.61 ± 0.18	0.740
eGFR (ml/min)	26/96	92.7 ± 26.0,	89.1 ± 21.5	0.820
NTBI (μM)	26/96	0.48 ± 0.13,	0.46 ± 0.12	0.543
Ret (%)	9/29	13.6 ± 2.2,	16.6 ± 3.7	0.020
Ret-HE (pg)	9/25	32.1 ± 1.0,	32.8 ± 1.4	0.216



として用いることは困難である。

自己血輸血学会指針では、欧米の主要ガイドラインや献血基準なども参考に貯血基準を定めているが、貯血前検査として採用されている臨床検査項目はHb値のみである[6]。Retは産生されて間もない幼若な赤血球であり、臨床検査分野では骨髄での赤血球産生を早期に反映する指標として貧血時の検査などに用いられている。Retが高いということは、赤血球産生が亢進しているということを直接的に示しており、貯血後のRBCやHb回復に直結する指標であるといえる。本研究から、Retは貯血後のHb回復を予測する因子として有用であり、今後貯血前の検査に組み込むことで患者のHb動態予測への応用が可能になると考えられる。非回復群のRet最高値は17であり、Ret18以上がHb回復を期待できる指標となる可能性がある。今後、症例数を増やして検討を重ね、複数回貯血時のRet変動解析などより具体的な数値を決定したい。Retの変動解析は自己血輸血に関わる臨床検査に新たなパラダイムシフトを切り開き、効果的で持続可能な周術期自己血輸血療法の発展に貢献する。

### 結 語

本研究よりRBC、Hb、Htが高いほど貯血後Hbは低下し、RBC、Htが高い患者ほど貯血後Hb回復率は低かった。RetとHb変化量に負の相関が、RetとHb回復量、Hb回復率に正の相関がみられた。一方、Fe、UIBC、TIBC、FER、CRE、eGFR、NTBIと貯血後Hb変化量・回復量・回復率に相関は見られなかった。Hb回復群とHb

非回復群の比較では、Retでのみ有意差がみられ貯血後Hbを予測する因子として、貯血前のRet測定が有用であることが示された。

### 謝 辞

本研究にご協力いただきました旭川医科大学病院臨床検査・輸血部、看護部および整形外科の皆様へ感謝します。本研究の一部は日本自己血輸血・周術期輸血学会補助金交付臨床研究の助成を受けて行いました。

### 文 献

- 1 厚生労働省医薬・生活衛生局. 血液製剤の使用指針, 2019.
- 2 日本自己血輸血学会. 日本自己血輸血学会 貯血式自己血輸血実施指針 (2020).
- 3 Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962; **51**: 224-232.
- 4 脇本信博, 杉山美雪, 十字猛夫, 高橋孝喜. 整形外科領域における自己血輸血の標準化, エリスロポエチンの使用基準. *日輸血会誌* 1993; **39**: 1053-1057.
- 5 Gandini G, Franchini M, de Gironcoli M, Giuffrida A, Bertuzzo D, Zanolla L, Ferro I, Regis D, Aprilì G. Preoperative autologous blood donation by elderly patients undergoing orthopaedic surgery. *Vox Sang* 2001; **80**: 95-100.
- 6 脇本信博. 貯血式自己血輸血ガイドライン作成に向けての検討課題—わが国と欧米のガイドラインの比較検討から. *自己血輸血* 2005; **18**: 114-132.
- 7 田崎哲典, 遠山ゆり子, 野口まゆみ, 橋本長吉, 大戸 齊, 元木良一. 高齢者の自己血貯血の問題点. *日輸血会誌* 1993; **39**: 923-929.
- 8 Mousavi SA, Mahmood F, Aandahl A, Knutsen TR, Llohn AH. Relationship of Baseline Hemoglobin Level with Serum Ferritin, Postphlebotomy Hemoglobin Changes, and Phlebotomy Requirements among HFE C282Y Homozygotes. *Biomed Res Int* 2015; **2015**: 241784.