高齢者の自己血貯血の問題点

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

福島県立医科大学附属病院輸血部

(平成5年7月5日受付)

PROBLEMS ON AUTOLOGOUS BLOOD DONATION IN THE CASE OF ELDERLY PATIENTS

Tetsunori Tasaki, Yuriko Tohyama, Mayumi Noguchi, Chokichi Hashimoto,
Hitoshi Ohto and Ryoichi Motoki

Blood Transfusion Service, Fukushima Medical College

Analyses were conducted on issues related to autologous blood donation. Out of a total of 840 donor-patients who donated autologous blood prior to elective surgery from November 1987 to March 1993, 138 (16%) presented problems of various kinds. Among them, anemia-related problems are encountered most frequently in adult patients. In regard to donor reactions, 23 cases experienced mild symptoms due to hypovolemia or vasovagal reflex, but recovered by crystalloid infusion.

Our data revealed that the etiology of anemia in elderly patients appeared to be a relative iron deficiency: iron sulphate administered was not used efficiently for erythropoiesis but was stored in the reticuloendothelial cells. We also observed an impaired endogenous erythropoietin response to phlebotomy-induced anemia. Therefore, we recommend that recombinant human erythropoietin has the potential for facilitating successful autologous blood donation in selected cases.

Incidentally, there seemed to be no use in measurement of the most immature reticulocyte as a parameter to predict successive autologous blood donation in elderly patients.

In conclusion, proper attention to such factors as hemoglobin level before donation, age and weight are of importance for successful blood donation; however, we should also put emphasis on patients' general health and complete cooperation.

I. はじめに

近年, AIDSや輸血後肝炎及び輸血後GVHDなどの問題から自己血輸血は今や医療従事者ばかりでなく一般の人々にも徐々に浸透するようになり, 患者から自己血での手術を希望する場合もある. 当大学でも年々自己血貯血患者が増加しているが, その適応外と判断されたり, 貧血などで途中で貯血の継続が不能となることもある.

そこで過去5年間の経験を基に自己血貯血の問題点を明らかにし, 特に65歳以上の高齢者での安全で確実な自己血輸血に寄与すべく検討を行った.

II. 方 法

1987年11月より1993年3月までに自己血貯血を

目的に当部に紹介された840例を対象とした. 貯血は, 患者の全身状態, 貧血の程度, 体格, 理解協力度及び手術のスケジュール等を総合的に考慮し, 輸血部医師の判断で週1回行った. 鉄剤は経口的投与(200mg/日)を原則とし, 適宜静注も行った. 各貯血前に採取した検体を用いて, 血算, 生化学的検査の他, 網赤血球数及びその分画(自動網赤血球測定装置 R-3000, 東亜医用電子), 血清エリスロポエチン濃度(エリスロポエチンRIA「中外」を用いた radioimmunoassay 法)を測定した. 網赤血球の分画¹⁾は, 網赤血球領域を3等分しRNA量の多い最も幼若な粒子の割合を高蛍光強度比率(high fluorescence ratio; HFR), 成熟赤血球に近い領域の割合を低蛍光強度比率(low

表1 自己血貯血の問題点
(Nov. 2, 1987~March. 31, 1993 ; 総症例数 840)

	3～15歳	16～64歳	65～82歳	計
A) 自己血貯血の適応外				
1. 貧血		9	3	12
2. HBsAg (+) または HCV (+)		7	3	10
3. 細血管		5	1	6
4. 全身状態不良		1	3	4
5. 不穩	3			3
B) 途中で (一時) 貯血中止				
1. 貧血の改善不良	2	19	5	26
2. 手術中止, 延期	3	10	2	15
3. 体調不良	1	3		4
4. 肝機能障害		3		3
5. 不穩	1		1	2
6. その他		3	1	4
C) その他の問題点				
1. donor reactions	3	18	2	23
2. 貧血の回復後貯血開始	1	10	2	13
3. 鉄剤過剰 (Ft 異常高値)		9		9
4. 不穩	3			3
5. 鉄剤による消化器症状		1		1
〈計〉	17	98	23	138

fluorescence ratio ; LFR), そして中間領域を中蛍光強度比率 (middle fluorescence ratio ; MFR) とした。

まず高齢者群と、週1回400ml ずつを連続的に貯血し得た群とを比較した。後者はさらに、遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン (recombinant human erythropoietin ; r-HuEPO) を使用せずに計4回、1,600ml を貯血した症例 (400ml×4群, 10例), 及び24,000U の r-HuEPO を初回貯血1週前より週1回皮下注しつつ計1,200ml を貯血した症例 (400ml×3群, 4例) とに分けた。つづいて高齢者群の中でも200ml を週1回ずつ連続的に5回以上貯血できた18例 (良好群) と、鉄剤を投与しても貧血 (各貯血開始前 Hb : <10.5g/dl) のために貯血が継続できなかった9例 (不良群) の鉄動態を比較し、それが貯血の成否を予測する指標になるかを検討した。

データの平均値の比較は、等分散の F 検定後 t-検定を行い、 $p<0.05$ を有意とした。

III. 結 果

総症例数840例のうち、献血可能な16～64歳が

636例 (76%), 15歳以下の小児が61例 (7%), 及び65歳以上の高齢者が143例 (17%) であった。高齢者群の科別症例数は、整形外科56例 (股関節症31, 膝関節症16, 他9), 心臓血管外科35例 (後天性弁疾患15, 冠動脈疾患11, 大動脈瘤7, 他2), 一般外科19例 (肺癌11, 他8), 泌尿器科16例 (前立腺肥大症8, 他8), 婦人科14例 (体癌6, 頸癌6, 他2), その他3例であった。

表1に各年齢群の貯血中の問題点を示す。全体で138例 (16%) に何らかの問題が見られたが、特に“貧血”に関する内容が多かった。ただし年齢別にみると、小児では“不穩”が最も大きな問題であったが、成人では貧血以外に基礎疾患、肝機能障害、HBs 抗原や HCV 陽性及び手術日の変更による貯血スケジュールの修正など多岐にわたった。hypovolemia や血管迷走反応などの donor reaction も見られたが、一過性のものであり輸液や状態の経過観察のみで改善した。

表2は65歳以上の症例、及び対照として400ml を週1回ずつ連続的に貯血できた症例 (全て良性疾患) の患者背景である。高齢者では貯血期間が

表2 患者背景

	高齢者群 (65歳～)	400 ml×4 群	400 ml×3 群
症例数	143	10	4
男	65	5	0
女	78	5	4
r-HuEPO (U)	—	—	24000
年齢	69.5±3.9 (65-82)	43.1±16.7 (16-59)	48.7±11.9 (36-68)
体重 (Kg)	54.3±8.7 (28-73)	62.2±9.4 (51-79)	55.1±4.9 (50-63)
貯血期間 (日)	19.1±14.2 (2-63)	26.6±6.7 (22-28)	19.5±4.9 (15-21)
貯血量 (U)	2.9±1.9 (0-10)	8	6
同種血回避率 (%)	54	80	100
初回貯血前値*			
Hb (g/dl)	12.6±1.3	14.1±1.3**	12.5±0.7
Fe/TIBC (%)	29±12	35±12	31±7
Ft (ng/ml)	124±134	89±66	63±29
s-EPO (IU/L)	21±5	22±7	25±10

Mean±SD (range) ; *: 400 ml×3 群は貯血1週前の値; ** p<0.01 (vs 高齢者群)

図1 ヘモグロビンの推移

長い割には貯血量が少なく、同種血の使用例も多かった。

図1はHbの推移である。そもそも高齢者の貯血開始前のHb値は低値であり、貯血に伴いさらにその傾向は強まった。r-HuEPO投与群では、初回貯血前にはHb値が400ml×4群と同レベルとなり、貯血に伴う貧血の亢進も軽度であった。

図2は網赤血球数の推移である。400mlを連続的に貯血できた成人群(図2B)ではr-HuEPOを使用しなくてもRet#(網赤血球領域の粒子の絶対数)の増加は速やかであり、r-HuEPO使用群で

図2A 網赤血球の推移(高齢者群)

図2B 網赤血球の推移(400ml×4群, EPO-)

図 2C 網赤血球の推移 (400ml×3群, EPO+)

図 5 エリスロポエチン濃度の推移

図 3 トランスフェリン飽和度

図 6 ヘモグロビン値とエリスロポエチン濃度の相関

図 4 フェリチンの推移

はさらに早期からその傾向を示し、Ret #は持続的に高値を呈した(図 2C)。一方高齢者でも Ret に先がけて HFR (最も幼若な網赤血球の割合) のピークがみられたが、その上昇程度は軽度であっ

た(図 2A)。

図 3 はトランスフェリン飽和度(Fe/TIBC)²⁾³⁾、図 4 はフェリチン(Ft) 値を示す。400ml×3, ×4 の両群では貯血に伴い Fe/TIBC は徐々に低下し、Ft 値はほぼ一定値を示した。しかし、高齢者群では Fe/TIBC は殆ど変化なかったが、Ft 値は初回貯血前にすでに高めであり、貯血の進行とともにさらに上昇を呈した。特に高齢者の中でも貯血不良群でその傾向が強かった。一方良好群では初回貯血前 Fe/TIBC 比は $30 \pm 12(\%)$ と不良群 (19 ± 8) より有意に高く ($p < 0.05$)、逆に Ft 値は $105 \pm 90 \text{ ng/dl}$ と不良群 (115 ± 130) に比しむしろ低値を示しており(有意差なし)、貯血期間中の

鉄動態は400ml×3, ×4群と同様であった。(ちなみに400ml×4群では、平均 Fe/TIBC: 35±12; Ft: 89±66と良好群に似た初期値を示した。)

図5は血清エリスロポエチン(s-EPO)濃度の推移である。400ml×3, ×4の両群では緩やかに上昇したが、高齢者ではHb値が低い割にはs-EPO濃度の上昇は軽度であった。ただし各症例の貯血期間において、Hb値が最高値と最低値を示したときのs-EPO濃度を測定してみると、高齢者でもHbとs-EPO濃度との間には明らかな負の相関が見られた(図6)。

IV. 考 察

自己血輸血が次第に多科に普及するにつれ様々な病態の患者が紹介されるようになった。当初、小児や高齢者はまれであったが、最近では3~83歳と幅広くなり、それだけに種々の問題も生じてきた。表1に示した問題点のうち、貯血前の問診やカルテの記載の確認により除外できるものとして、肝炎ウイルスのcarrier、貧血の有無及び合併症などがある。また主治医との連絡を密にする事により無駄な貯血、労力を減らすことができる。また採血中のdonor reaction、鉄剤による肝機能障害や消化器症状の出現、またaggregateによるチューブの閉塞などは患者の注意深い観察と補液などの速やかな処置、及び定期的な生化学的検査や適切な血液の採取法により防ぐ事ができる。

種々の問題点のうち最も頻度が高く、自己血貯血の成否のカギとなるのはやはり“貧血”の有無である。鉄欠乏性貧血では、鉄剤の投与で貧血は回復し貯血の継続は容易である。しかし高齢者は体格も小さく、合併症を伴う場合もあり、また総じて貧血傾向にある⁴⁾。そのため貯血期間を長く

しても目標量に達し難く、同種血使用者の割合も多い。つい鉄剤の過剰投与から肝機能障害をもたらすこともある。そこで高齢者の自己血貯血に関する問題について検討した。

高齢者の貧血の病態は、骨髓造血能の低下⁵⁾、赤血球寿命の短縮、種々の原因による鉄欠乏性貧血(低栄養、薬剤の内服など⁴⁾)、及び合併症に伴う二次性貧血から説明されている。高齢者ではFt値はすでに高値を示し(図4)。このために鉄の吸収が抑制されるとの考えもあるが⁶⁾、自己血貯血患者を対象とした今回のデータからは、網内系細胞からの鉄放出の障害も示唆された。特に鉄剤の静注にも拘らず貧血が回復しない症例では、Fe/TIBCは一定でFt値が漸増し相対的鉄欠乏を呈した。すなわち投与された鉄剤が有効にerythropoiesisに利用されず、体内貯蔵鉄の増加を示す結果となった。以上、貯血良好群と不良群の鉄動態の結果も考慮すると、高齢者の自己血貯血では、鉄欠乏(Ft: <20ng/ml; Fe/TIBC: <16%)の場合は当然鉄剤の投与が必要であるが、貧血がなくFe, Ftとも正常レベルかFtのみ軽度低値(貯蔵鉄欠乏³⁾)の場合、少量の貯血ならば鉄剤の投与は必ずしも必要ではない。しかし、すでにFt値が異常高値にもかかわらず貧血でFe/TIBCが低い例では、鉄剤をさらに投与してもerythropoiesisに利用されず貧血の回復は期待できないと予想された。

貧血と内因性エリスロポエチンの相関については年齢で差がないとするもの⁷⁾、高齢者で低下するもの⁸⁾等様々である。一般に内因性エリスロポエチン産生のtrigger⁹⁾となる組織内酸素欠乏の原因としては、低酸素血症(通常はPO₂で評

表3 小児、成人、高齢者及び鉄欠乏性貧血患者の初回貯血前値

	小 児	成 人	高齢者	鉄欠乏性貧血
評価例数	44	115	64	17
Hb (g/dl)	13.0±1.4	13.0±1.4	12.7±1.3	10.2±1.1**
s-EPO (IU/L)	18.0±5.3	21.6±8.8	23.5±12.8*	43.6±21.7**
po ₂ (mmHg)	97.1±8.4 (10)*	89.6±12.7 (33)*	84.7±10.3*(33)*	—#

Mean±SD; #: 未測定; *: 例数
**: p<0.01 (vs 小児, 成人, 高齢者の各群)
*: p<0.01 (vs 小児群)

価), 乏血, 中毒が主な理由とされる。そこで初回貯血前の Hb 値, s-EPO 濃度の測定し得た15歳以下の小児44例, 16~64歳の成人115例, 65歳以上の高齢者64例, 及び参考として鉄欠乏性貧血³⁾17例(年齢平均: 40 ± 11)の平均 Hb 値, s-EPO 濃度及び動脈血酸素分圧 (PO_2) を求めた(表3)(ただし PO_2 の成績は必ずしも同一症例ではない)。高齢者では小児や成人よりも貧血傾向にある。しかも PO_2 は低値であり, その結果 s-EPO 濃度は高めである。しかし貯血に伴いさらに Hb 値が低下しても, 鉄欠乏性貧血例のような著しい上昇は見られなかった。ただ, 貯血期間において Hb 値が最低と最高を呈した時の s-EPO 濃度との相関をみると, 回帰直線の傾きは小さくとも確かに負の相関はみられており(図6), このことは高齢者での内因性エリスロポエチンの貧血に対する反応が通常の場合よりは弱いことを示唆している。

今回, 自動網赤血球測定装置でその分画を測定した。特に最も幼若な網赤血球である HFR は最も早期にピークを示すために, 貧血の回復や白血病の治療における造血反応の良い指標になるとされる¹⁰⁾, r-HuEPO 使用群では投与1週後より速やかな網赤血球数の増加を見た。高齢者群でも Ret のピークに先んじて HFR の上昇がみられたが, 1回の貯血量が少ないこともあり, その程度は小さく, 通常の自己血貯血においては HFR の推移が貯血継続の可否を予測する指標とはなり難いと思われた。

最近自己血貯血に r-HuEPO の投与が試みられており¹¹⁾, 高齢者の場合は上記の理由から, その適応となる例も多いと思われる。経験上 r-HuEPO を使用せずに400ml を連続的に採血することは, 貧血やその回復の程度, 及び体格等から, かなり難しい。ただし r-HuEPO の有効性を投与前に予測することは必ずしも容易ではない¹²⁾。貧血の病態の把握と正しい対応が基本であるが, できれば s-EPO 濃度を測定し貧血に相応した反応の見られない症例は r-HuEPO を投与してみる価値はある。また鉄欠乏以外にアルミニウム過剰, 感染症や悪性腫瘍, 脾腫の存在などは r-HuEPO の効果を低下させる¹³⁾といわれるので注意が必要であ

る。一方, 単に Hb の増加だけを目的とした r-HuEPO の投与は, 必ずしも患者の quality of life (生活, 生命の質)を改善するとは限らない。貯血中の心電図異常¹⁴⁾や胸痛¹⁵⁾の報告もある。したがって高齢者の貯血にあたっては, 全身的な評価と自己血貯血の必要性につき入念な検討が重要である。

最後に, 高齢者143例のうち40例(28%)が悪性腫瘍患者であり, 特に整形外科や心臓血管外科以外の症例の多くはそうであった。一般に進行癌患者は自己血貯血の適応となり難いが, 早期癌で貧血もなく全身状態が良い症例では良性疾患患者の場合と貯血の条件は同じと考えている。また自己血貯血を幅広い年齢に行う以上そのような症例が入るのも必定であり, 今回は担癌患者も含めて検討した。しかし高齢者の貧血の病態について述べる場合は, 少なくとも非担癌患者を評価の対象とすべきであったかもしれない(なお良性疾患患者を対象としても同様の傾向を示した)。Miller らは癌患者の貧血の一因に内因性エリスロポエチンの低下をあげている¹⁶⁾。

今後ますます小児や高齢者など, 採血基準¹⁷⁾から逸脱した症例が増えると予想される。貯血量の確保のみに夢中になることのないよう, 安全でスムーズな方法をさらに検討していく必要があると思われる。

V. まとめ

840例の自己血貯血患者のうち, 138例(16%)に何らかの問題点が見られた。成人では“貧血”に関する問題が多かった。特に高齢者では鉄剤に反応しない例もあり, その一因として鉄の相対的欠乏及び内因性エリスロポエチンの産生低下が考えられた。なお網赤血球分画は高齢者の場合, 貯血の成否を予測する指標にはなり難いと思われた。

文 献

- 1) 中本博幸, 平井孝次郎, 林 正好: 自動網赤血球測定装置 R-3000/2000 の概要, *Sysmex J.*, 14: 14-25, 1991.
- 2) Cook, J.D., Skikne, B.S., Lynch, S.R. and Reusser, M.E.: Estimates of iron sufficiency in the US population. *Blood*, 68: 726-731, 1986.

- 3) 高久文麿 編：図説，内科診断治療講座4，貧血，メジカルビュー社，1988.
- 4) 内田立身，石毛恭子，秋月 健，鈴木孝雄：高齢者における貧血の頻度と成因に関する実態調査，日本医事新報，3460：26—28，1990.
- 5) Lipschitz, D.A., Udupa, K.B., Milton, K.Y. and Thompson, C.O.: Effect of age on hematopoiesis in man. *Blood*, 63: 502—509, 1984.
- 6) 森真由美：高齢者の貧血，日本医師会誌，106：1083—1085，1991.
- 7) 血中エリスロポエチン測定の臨床的有用性，日本DPC コーポレーション.
- 8) Carpenter, M.A., Kendall, R.G., O'Brien, A.E., Chapman, C., Sebastian, J.P., Belfield, P.W. and Norfolk, D.R.: Reduced erythropoietin response to anaemia in elderly patients with normocytic anaemia. *Eur. J. Haematol.*, 49: 119—121, 1992.
- 9) Erslev, A.J.: Erythropoietin. *N. Engl. J. Med.*, 324: 1339—1344, 1991.
- 10) 佐藤和昭，木村寿之，佐々木茂，小柳陽子，本間裕子，菅原清美，太田由紀子，宮川慈恵，黒川一郎：網赤血球蛍光強度分画とその臨床的意義，*Sysmex J.*, 14: 29—35, 1991.
- 11) Tasaki, T., Ohto, H., Hashimoto, C., Abe, R., Saitoh, A. and Kikuchi, S.: Recombinant human erythropoietin for autologous blood donation: effects on perioperative red-blood-cell and serum erythropoietin production. *Lancet*, 339: 773—775, 1992.
- 12) 田崎哲典，遠山ゆり子，橋本長吉，大戸 齊，阿部力哉，斎藤 昭，村上和也：術前自己血貯血におけるエリスロポエチン投与基準設定の試み，日輸血会誌，37：484—490，1991.
- 13) 鈴木生司：rHuEPOの投与量—短期投与と長期投与—，臨床透析，5：853—872，1989.
- 14) 小松文夫：自己血輸血の普及をめざして—高齢者における採血時の問題点—，第6回自己血輸血研究会抄録集，35，1993.
- 15) 秋山博彦，田中茂夫，小坂眞一，新田 隆，杉本忠彦，寺田功一，二宮淳一，池下正敏，庄司 佑：術前採血により症状増悪したCABGの2症例，第4回自己血輸血研究会抄録集，24，1991.
- 16) Miller, C.B., Jones, R.J., Piantadosi, S., Abeloff, M.D. and Spivak, J.L.: Decreased erythropoietic response in patients with the anemia of cancer. *N. Engl. J. Med.*, 322: 1689—1692, 1990.
- 17) 日本輸血学会会報Ⅰ：術前貯血式自己血輸血療法のガイドライン，日輸血会誌，38(1)：1992.