

[原著]

レーザー血流計を用いた血小板成分献血者の連続モニタリング

北海道赤十字血液センター¹⁾, 日本赤十字社北海道ブロック血液センター²⁾山本 哲¹⁾, 算用子裕美¹⁾, 後藤由紀¹⁾, 生田克哉¹⁾, 塚田克史¹⁾

Continuous monitoring of a donor during platelet apheresis using laser Doppler flowmeter

Hokkaido Red Cross Blood Center¹⁾, Japanese Red Cross Hokkaido Block Blood Center²⁾Tetsu Yamamoto¹⁾, Hiromi Sanyoshi¹⁾, Yuki Goto¹⁾,
Katsuya Ikuta¹⁾ and Katsushi Tsukada²⁾

抄 錄

血小板成分献血で発生する血管迷走神経反応(以下VVR)の発症および回復経過をレーザー血流計(以下LDF)によって解析した。LDFの実測値から血流量減少率(以下DBF)と脈動数減少率(以下DHR)を計算し、前者をX値、後者をY値として、採血中の献血者の生理学的变化をX-Y座標上の座標点の動きとして捉えた。採血中異常がない場合、この座標点は中心領域内に留まっているが、VVRを発症する場合には、その発症時期に中心領域からはずれ、DBFおよびDHRが大きな値となる領域に移動することが示された。VVR発症に関連した生理学的变化は採血開始から一律に起こっているわけではなく、発症の5分前に始まり、発症が認識された後も2~3分間は持続した。その後回復過程をへて、VVR認識後14分程で正常化した。

LDFによる献血者の連続的モニタリングによりVVR発症と回復プロセスが明らかになり、VVRへの対策の開始時期および対応期間に有用な情報が得られた。

Key words: platelet apheresis, vasovagal reaction, laser Doppler Flowmeter

【はじめに】

血管迷走神経反応(vasovagal reaction: 以下VVR)は、採血副作用として良く知られているが、いまだに原因は明らかにされていない。複数の要因が関与し、生体の復元力が個々の献血者で異なるため、多彩な発症経過をもたらすためと推測される。さらに現状では、研究的報告¹⁾を除き発症および経過を客観的に捉える手法が確立しておらず、献血者からの体調不良の訴えや顔色変化等から、採血担当者が脈拍・血圧などを測定して認識

されるため、発症前の献血者の異常は記録されていない。このことが、発生要因の特定を困難にし、合理的な防止策を講じることの妨げになっていると推察される。

VVRが若年・初回献血者で起こりやすく、その既往を持つ者に起こりやすいことは知られているが²⁾、これらの条件を有する者が常にVVRを発症するとは限らない。したがって、特定の個人をVVRのハイリスクドナーとして献血から排除することはできず、採血中の生体変化にしたがつ

て発症の防止を図ることが合理的な対応と考える。

レーザー血流計(Laser Doppler Flowmeter: 以下LDF)は、小さな測定プローブにより血流量や脈動数を同時にリアルタイムに検知できるコンパクトで扱いやすい機器³⁾であることから、採血現場に容易に導入することができる。この機器は、献血者の耳朶に測定プローブを装着するだけで侵襲性がなく、違和感もないため、採血の全過程で連続的にデータを採取し、リアルタイムで献血者の生理学的变化をモニタリングすることができる^{4), 5)}。

今回は、血小板成分献血者を対象にVVRの発症および改善のプロセスを明らかにするため、LDFによるモニタリングからその特徴を解析したので報告する。

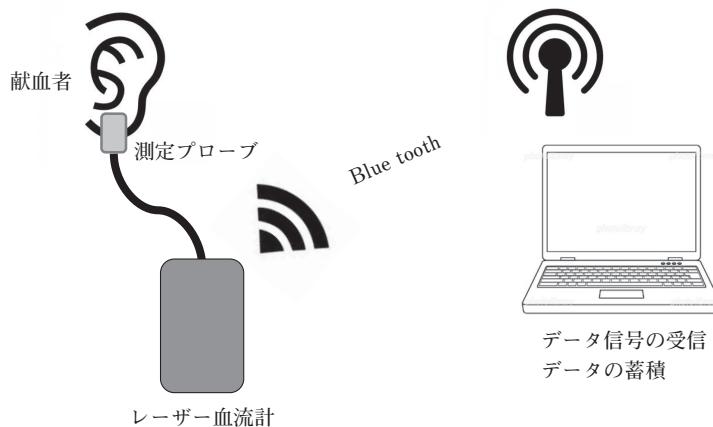
【対象および方法】

北海道赤十字血液センター採血施設において、2015年2月18日～2015年8月13日に実施した血小板成分献血者で、初回献血・低体重・若年およびVVR既往などの理由から、VVRハイリスクドナーと推定される献血者を任意に選択し、本研究の説明を行い、同意が得られた486名にLDF(ポケットLDFレコーダー, JMS Ltd., Tokyo) (図1)

を耳朶に装着しデータを収集した。LDFは、献血者の耳朶組織血流量と脈動数を計測し、毎秒値として信号化されたものを発信、これをノートパソコンで受信してデータ集積を行うシステムにより構成される。初期対象者のうち採血が完了したもの(VVRを含む)を選択して解析を行い、データ信号の中止がない354名(男性156名、女性198名)を最終的な調査の対象とした。本研究では、30件の軽症非失神性VVR(男性8名、女性22名)が観察され、副作用調査記録により発症時刻を求め、その時刻前後の生理学的变化を解析した。

1) 血流量と脈動数の標準化

レーザー光線の対象とする組織の違いから、計測した組織血流量(mL/分/100g組織)は測定値の個人差が大きく、事例を比較するために標準化式⁶⁾を用いて、10秒ごとの血流量減少率(Decrease of Blood Flow; 以下DBF)を求めた。脈動数は心拍数(回/分)を反映しており、これを同様の標準化式にしたがって、同じく10秒ごと心拍数減少率(Decrease of Heart Rate; 以下DHR)を求めた。この計算によって、献血者の採血中の組織血流量と心拍数の変化を同期的に10秒間隔で得ることができた。



複数(最大5台)のレーザー血流計の信号を1台のノート型パソコンで受信、データ管理ができる。

図1 レーザー血流計による測定システム

2) 献血者の生理学的座標

DBFの値をX値、DHRの値をY値とし、献血者の採血中の任意の時刻における、組織血流量の動向と心拍数の動向をX-Y座標上に点描した。この座標点の位置は、その時刻における献血者の生理学的状態を反映すると想定され、この座標の移動は生理学的状態の変化を示すと考えられる。集積した測定データから、献血者の生理学的座標移動を観察した。

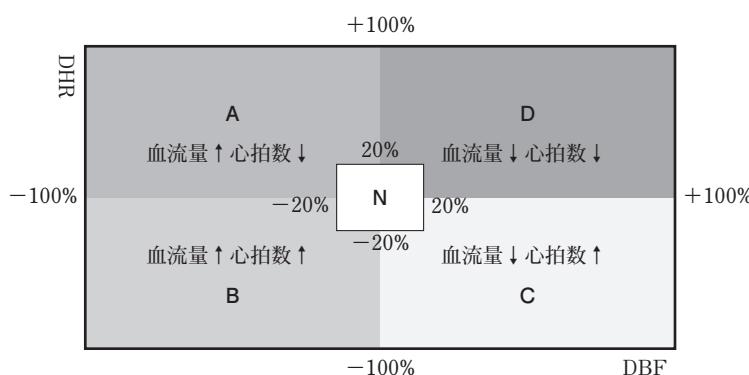
3) 座標の領域区分

移動する座標点を観察すると、中心領域付近のみを移動する事例と、これを大きく外れる事例が存在した。VVR事例では、発症時期にあわせて座標点がDBFおよびDHR共最大となる領域に移動することが観察された。DBFおよびDHRの最大値を事例ごと検索してヒストグラムを作成し、VVR事例と非VVR事例を区別可能とする設定として、DBF $\pm 20\%$ と DHR $\pm 20\%$ を境界とする変化率が小さい正常領域(N領域)をまず設定し、その外側は異常領域として、合計5つの領域に区分した。さらに、異常4領域については、生理学的順応が正当に作動する領域とそうでない領域を区別するため、A～Dの4領域に区分した(図2)。

A領域はDBF < 0かつDHR > 0からN領域を除外した領域、すなわち血流量の増加に対し心拍数の減少で順応する領域、B領域はDBF < 0かつDHR < 0からN領域を除外した領域、すなわち血流量・心拍数ともに増加する興奮状態の領域、C領域はDBF > 0かつDHR < 0からN領域を除外した領域、すなわち血流量の減少を心拍数の増加で代償する領域と推定され、いずれも順当な生理学的反応と考えられた。一方D領域はDBF > 0かつDHR > 0からN領域を除外した領域で、血流量・心拍数ともに減少する生理学的破綻状態示す領域と考えられた。

4) 領域占有率による比較

献血者の採血開始から終了まで、座標点の位置がどの領域に属するかは10秒ごとに示すことができる。経時変化を無視して、各領域に滞在した座標ごと集合させると、採血の開始から終了までを100%とした場合の各々の領域の割合を計算することができる。その割合は、献血者の生理学的座標がどの領域に留まる機会が多かったのかを示し、これを各領域別の領域占有率としてVVR事例と非VVR事例各々について計算し、その平均値を比較した。



X軸にDBF値、Y軸にDHR値とすると、任意の時刻における座標点がどの領域にあるか判定される。座標点は10秒ごとに位置を変えるため、採血経過の全工程で座標点がどの領域を移動してきたか追跡できる。

図2 生理学的座標(X-Y座標)における領域区分

5) VVR事例における採血経過に応じた領域占有率の比較

どの領域割合の増減がVVRの発症と関連するかを示すため、すべてのVVR事例について、副作用調査票に記載されたVVR発症時刻を基点として、その前後の採血経過を10分間隔で区切り、採血開始からVVR発症10分前までの区間を区間I、VVR発症10分前から発症時を区間II、発症時から発症10分後を区間III、発症10分後から20分後を区間IV、発症20分後から30分後を区間Vとして、それぞれの区間ごと領域別に領域占有率を計算し、その平均値の推移を観察した。区間にによってデータが欠落している場合はこれらを除外して平均値を求めた。

6) VVR事例におけるD領域割合の推移

D領域はDBFとDHRがともに増大する、生理学的破綻状態を示唆する領域であり、VVRの発症とは関連性が高い。VVR発症時刻を基点として、すべてのVVR事例を同期させ、10秒間隔で座標がD領域にある件数を数えてその割合を計算

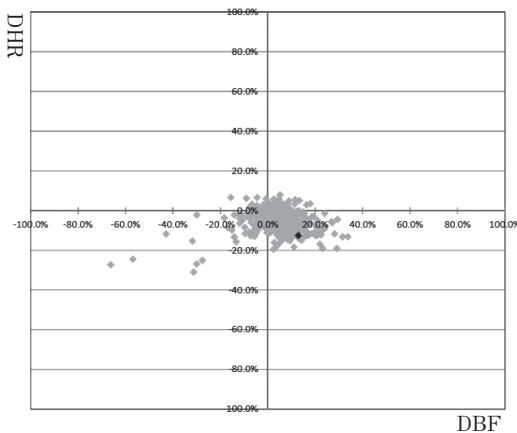
し、D領域比率として推移を観察した。

群間比較にはt検定を使い、 $p < 0.01$ で有意差ありとした。

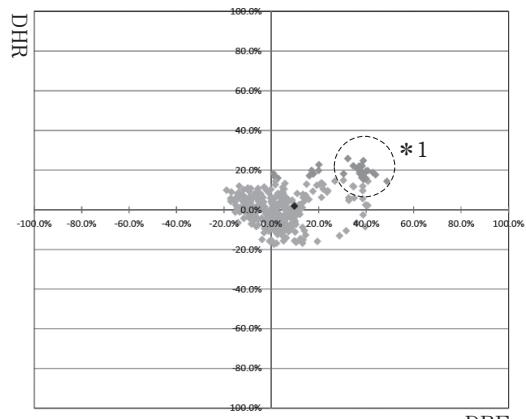
【結果】

生理学的座標点移動の観察で、VVR事例はその発症に際して異なるパターンをとることがわかった。図3は座標点の動きを採血開始から終了まですべて点描したものである。非VVR事例では座標点は中心領域にのみ集中している。一方VVR事例では、中心領域に集中する座標点もあるが、他に右上方領域に中心領域とは異なる座標点の集合(*1)が認められる。座標点移動の経時変化を見ると、VVR事例では採血開始から座標点は非VVR事例と同様、中心領域を移動していくが、VVR発症の数分前から座標点は中心領域を離れ、右上方の集合(*1)に達した時に発症が観察されていた。

領域占有率についてVVR事例と非VVR事例を比較したところ、VVR事例では、採血全体の $18.0 \pm 10.5\%$ に相当する時間D領域に留まる機会



非VVR事例



VVR事例

非VVR事例(図左)では、献血者の座標点は中心領域に集中している。

VVR事例(図右)では座標点は中心領域のほか右方向に散発的に見られ、右上方の領域(*1)に小集合が確認される。この右方向の座標点は、はじめ右下からDBFが増加する形で移動がはじまり、右上方(*1)に移ってVVR発症が確認されている。その後座標点は右上方領域を左方に移動し、中心領域に戻っていった。

図3 採血中の献血者の座標点

があり、このD領域占有率は非VVR事例の $0.7 \pm 2.3\%$ と比較して有意に高かった。同じくC領域占有率もVVR事例で高かったが、逆にB領域およびN領域占有率については非VVR事例の方が高かった(図4)。

VVR事例における領域占有率の時間経過の観察では、D領域に着目してみると、区間Iで $3.0 \pm 8.0\%$ だったのが区間IIで $19.5 \pm 17.4\%$ に増加、さらに区間IIIで $57.9 \pm 31.7\%$ と増加してピークを迎えた後、区間IVで $23.3 \pm 29.5\%$ 、区間Vで0と減少している。C領域占有率は区間IIで最大値をとり、N領域占有率は区間IIIで最小値となっていた(表1)。

D領域比率を10秒間隔で経時的にみると、D領域比率はVVRが認識される5分前から増加し始め、認識後も2~3分増加を続けてピークに達した後減少に転じ、VVR認識から14分後には増加前の水準に戻っていた(図5)。

【考 察】

LDFを使って血小板成分献血の採血過程の全過程を連続的にモニタリングすることができた。測定開始にあたっては、機器装着の不慣れ、測定およびデータ採取に関する必要事項の徹底不足から、データ信号の中断、異常信号が見られたが、計測手技の安定に伴いデータは解析に耐え得るもの

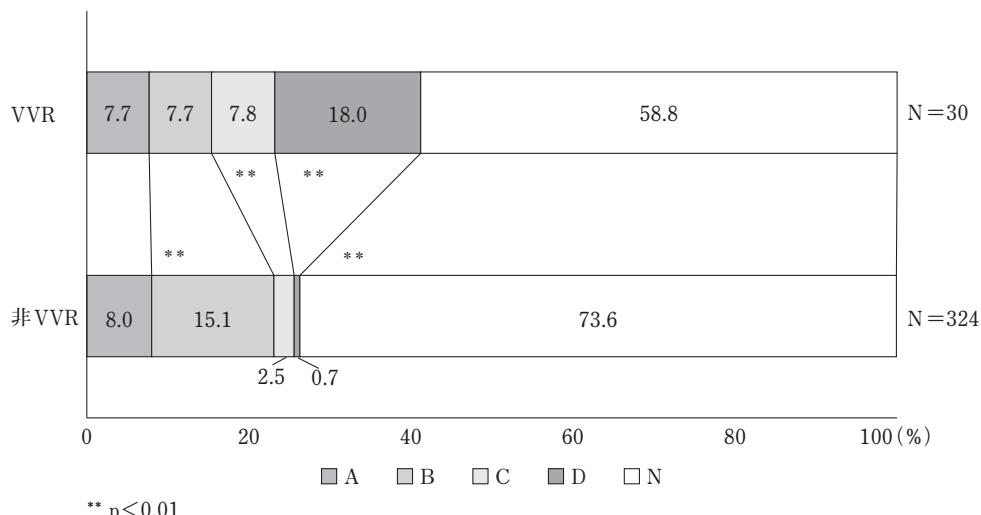


図4 VVRおよび非VVRにおける領域占有率の比較

表1 VVR発症前後の区間別領域占有率

区間	n	領域占有(%)				
		A	B	C	D	N
I	28	6.2 ± 7.5	9.9 ± 11.7	3.2 ± 5.0	3.0 ± 8.0	77.6 ± 17.9
II	30	5.6 ± 13.0	6.3 ± 9.4	18.3 ± 15.2	19.5 ± 17.4	50.3 ± 18.5
III	30	9.8 ± 23.1	1.5 ± 3.8	8.3 ± 10.2	57.9 ± 31.7	22.5 ± 24.8
IV	17	16.5 ± 23.9	3.1 ± 6.6	9.8 ± 13.6	23.3 ± 29.5	47.3 ± 30.8
V	3	17.8 ± 28.0	22.2 ± 25.5	0	0	60.0 ± 52.4

*P < 0.01

区間Iは採血開始からVVR発症10分前まで、区間IIは発症10分前から発症まで、区間IIIは発症から発症10分後まで、区間IVは発症10分後から20分後まで、区間Vは発症20分後から30分後までの採血区間としている。

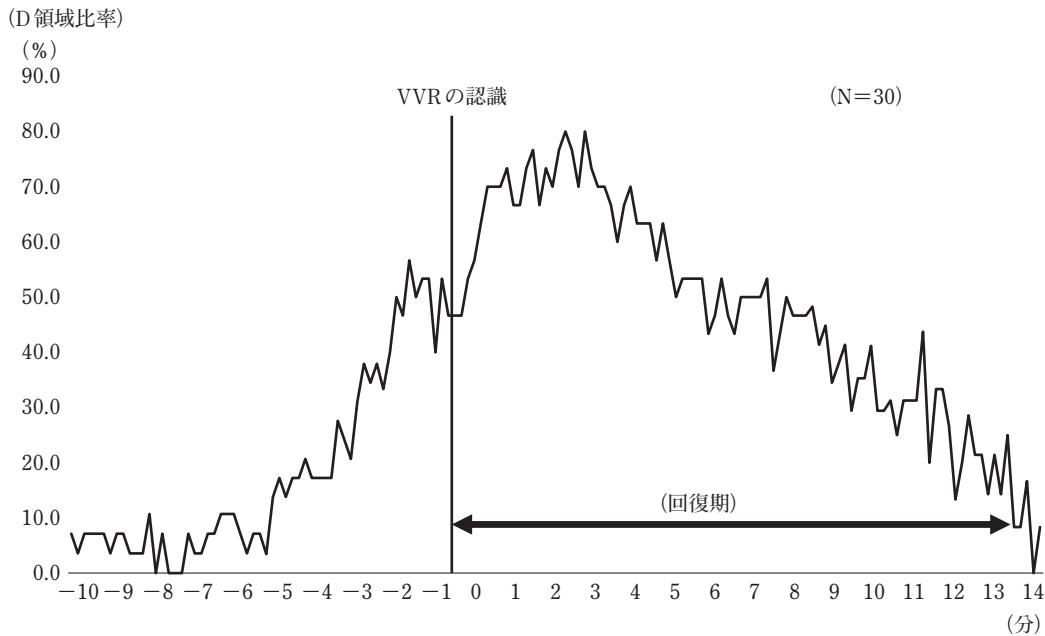


図5 VVR発症時刻前後におけるD領域比率の推移

のになった。

VVR発症リスクの高い献血者を対象としたため、被検者におけるVVRの発生頻度は男性で5.1%，女性で11.1%と、一般に報告されている頻度より高かった。これらのVVRはすべて非失神性で、採血副作用記録によると重篤なものはなく、補液を含む医療行為が行われたものはなかった。

LDFを使ったVVR発症予知の研究では、DBF45%をアラートの発報水準として、全例のおよそ6割で発症1分前には予知できることを報告している⁷⁾。本研究では、VVRの発症と回復経過を明らかにするため、献血者の生理学的变化をDBFとDHRを使った2次元解析をおこなった。図3で示される観察から、VVRを発症した献血者が採血のすべての過程で生理学的異常を示していることはなく、発症の直前から異常が出現することが明らかになった。この結果は、VVR発症防止のための採血前検出検査が困難なことを示唆している。また、同時に発症防止対策についても、非異常時にを行うことが効果として反映されにくい可能性も考えられた。

献血者の生理学的状態をDBFとDHRにより構成される2次元平面上の座標点で表した。DBFは血流量の減少率を示し、DHRは心拍の減少率を示している。前者は全身で一定であると仮定すれば脳組織の血流変化を代理した数値、後者は心拍変動を反映する数値と考えることができ、それぞれ完全に独立した数値であり、LDFによってこの2つの数値を同期した形で得ることができた。2次元解析から観察されるものは、脳組織血流の変化に呼応した心拍変動の協調関係で、このような要素の組み合わせによる解析はこれまで行われていない。Viragらは心拍変動と血圧の変動を同期させ、チルト試験で失神予知が可能であると報告している⁸⁾。筆者らは1分前に予知できるものが49%としており、我々の検出頻度より低い。この差は、チルト試験で観察される失神時の計測要素の違いから発生すると推定される。Szufladowiczらは、チルト試験で誘発される失神では、はじめに脳血流低下に伴う脳組織の酸素化ヘモグロビン濃度の低下(平均3.3分前)があり、次に血圧や徐脈などの循環動態の変化(同2.2分

前), そして非失神性症候の訴え(同1.3分前)があり, 失神(0分)に至ると報告⁹⁾している。

血小板成分献血における献血者の生理学的座標点の動きをみると, 座標点は正しい座標位置を探して揺れながら座標上を移動する様子が観察された。したがって, 生理学的变化は採血時期の一点で観察するより, 任意の採血区間で観察する方がより正しい傾向を反映すると考えられた。領域占有率は, 採血過程でこの座標点がどの領域に留まる機会が多かったのかを示す指標となっている。非VVR例ではDBFとDHRが共に変化が少ないN領域に留まる割合がVVRに比べて高かった。逆にDBFとDHRがともに高いD領域の領域占有率はVVR発症例で有意に高かった。このVVRで高いD領域占有率は, 採血過程で継続して高いわけではなく, 採血区間に焦点をあてた解析からVVR発症前後に集中して高くなることがわかった。同時に, 血流低下を心拍増加で代償しようとするC領域の領域占有率は発症直前の区間で最大値をとり, 生体が恒常維持に努力している様子が観察された。

30件のVVRを一つの集団とみなして, D領域

に座標点がある比率を計算すると, この比率はVVR発症5分前に増加が始まっていた。D領域比率の増加は, VVR認識後も2~3分間増加してから減少に転じるが, 採血副作用記録にはこの生理学的变化を伺わせる記述はみられなかった。また表1の区間Ⅲで30件あった被検者が区間Ⅳでは17件に減少していた。これは採血担当者がVVR認識後10分間の観察を経て回復と判断した結果であるが, この時点でのD領域比率はまだ高値だった。被検者数が減少した一方でD領域を示す対象の絶対数も減少したが比率には連続性があると考えると, このD領域比率の動向からVVRによる生理学的变化は, その認識から14分後に正常化したと推定された。この結果は, 献血者がVVRを発症した場合, その認識から少なくとも14分間はベッド上での経過観察が必要であることを示している。

【結語】

LDFを使った生体計測については, いまだ研究が少なく認知度は低いが, 採血副作用の解析には有用と考えられた。

文献

- 1) 中居賢司 ほか モニタリングシステムによる痙攣・失神や重症VVRの実態の把握と採血現場での対応. 血液事業 42: 195-198, 2019.
- 2) Trouern JJ, ほか A case-controlled multicenter study of vasovagal reactions in blood donors: influence of sex, age, donation status, weight, blood pressure, and pulse. Transfusion 39: 316-20, 1999.
- 3) 江口 圭 ほか 新しいレーザー血流計(ポケットLDF)を用いた自律神経機能検査の基礎的検. 医工学治療 30: 18-23, 2018.
- 4) 林田直美 ほか 血流量ならびに脈拍数の連続測定によるVVRの早期発見への取り組み(第1報). 血液事業 38: 221-223, 2015.
- 5) 中山さやか ほか レーザー血流計を活用した献血中の血流量 測定. 血液事業 37: 354, 2014.
- 6) 菊池礼子 ほか 献血におけるレーザー血流計を用いた血管迷走神経反応予知の検討. 血液事業 38: 759-763, 2016.
- 7) 算用子裕美 ほか 献血におけるレーザー血流計を用いた血管迷走神経反応予知の検討. 日本輸血細胞治療学会誌 64: 718-725, 2018.
- 8) Virag N ほか Prediction of vasovagal syncope from heart rate and blood pressure trend and variability: Experience in 1,155 patients. Heart Rhythm 4: 1375-1382, 2007.
- 9) Szufladwicz E ほか Near-infrared spectroscopy in evaluation of cerebral oxygenation during vasovagal syncope. Physiol Meas. 25: 823-836, 2004.