

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%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日以上の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800ml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、400ml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800ml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 $11.0 \pm 1.4$  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800mlが至適であるという報告も見られる<sup>9)</sup>が、その800ml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400ml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—特に短期貯血法について—. *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—術前自己血貯血法を用いた900余例の検討—. *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—年齢因子からみた検討—. *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 (Plt), 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

$$\begin{aligned} \bullet \text{ 循環血液量(CBV) (l)} &= \begin{cases} \text{男性: } 0.168 \times (\text{身長(m)})^3 + 0.05 \times \text{体重(kg)} + 0.444 \\ \text{女性: } 0.25 \times (\text{身長(m)})^3 + 0.063 \times \text{体重(kg)} - 0.662 \end{cases} \\ \bullet \text{ 採血後予測Hb値 (g/dl)} &= \text{採血前Hb値 (g/dl)} \times \frac{(\text{CBV}-0.4)}{\text{CBV}} \\ \bullet \alpha &= \frac{\text{採血後予測Hb値 (g/dl)}}{\text{採血前Hb値 (g/dl)}} \\ \bullet \beta &= \frac{\text{術直前Hb値 (g/dl)}}{\text{採血前Hb値 (g/dl)}} \end{aligned}$$

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  $\pm$  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ため、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する。

## 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) 眞鍋庸三, 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 Kiesewetter

**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.

the soluble transferrin receptor to ferritin concentration ( $\log[\text{TfR}/\text{F}]$ ), which was shown to have a highly linear correlation to body storage iron, is currently the most precise measure of body storage iron available.<sup>14,15</sup> Here, we present the results of a double-blind study in which we randomly assigned regular male and female blood donors to treatment with 40 mg, 20 mg, or 0 mg (placebo) per day of elemental iron for 6 months.

## MATERIALS AND METHODS

### Selection of donors and study design

A total of 526 regular blood donors (289 male and 237 female) were enrolled in this study, which was approved by the Ethics Committee of Charité University Medical Center. Written informed consent was obtained from all volunteers. In accordance with the German guidelines for blood donor selection, all donors were determined to be healthy based on their history and had hemoglobin (Hb) concentrations of no less than 13.5 g per dL (males) or 12.5 g per dL (females). The investigational products consisted of identical capsules in blister packs containing 1.5 mg pyridoxal-phosphate, 2.25 µg cyanocobalamine, 400 mg ascorbic acid, 200 µg folic acid, and 75 µg biotin without (placebo) or with 20 mg of elemental iron as ferrous gluconate ( $\text{Fe}^{2+}$ ) (Phyt-Immuno GmbH, Homburg, Germany). Ascorbic acid was added to enhance iron absorption. Because most people believe in beneficial effects of vitamin supplements, the other selected vitamins were added for improved compliance. The form of iron used

meets the European Community criteria for dietary foods for special medical purposes. The participants were randomized to one of three groups receiving either 40 mg  $\text{Fe}^{2+}$ , 20 mg  $\text{Fe}^{2+}$ , or 0 mg  $\text{Fe}^{2+}$  in two capsules once daily for 6 months. Hb, serum ferritin, and soluble transferrin receptor levels were determined before blood collection at each initial and follow-up visit. Each male volunteer was scheduled for a total of four visits, including a randomization visit before the first donation at Week 0 and three subsequent predonation visits at 2-month intervals. The females were scheduled for a total of three visits: a randomization visit at Week 0 and two predonation visits at 3-month intervals (Fig. 1). The intervals were chosen in accordance to the German guidelines, which allow six donations per year for male and four donation per year for female volunteers. Volunteers with hemoglobin concentration less than 13.5 g per dL (males) or 12.5 g per dL (females) were deferred, but not excluded from study. Compliance, which was defined as the ingestion of at least 90 percent of the capsules as prescribed, was checked by counting the returned capsules between blood donations.

### Laboratory methods

Hemoglobin concentrations in fingerstick blood samples were determined by the acid methemoglobin method using a photometer (HemoCue B-Hemoglobin photometer, HemoCue, Großostheim, Germany). Ferritin and soluble transferrin receptor concentrations in serum were

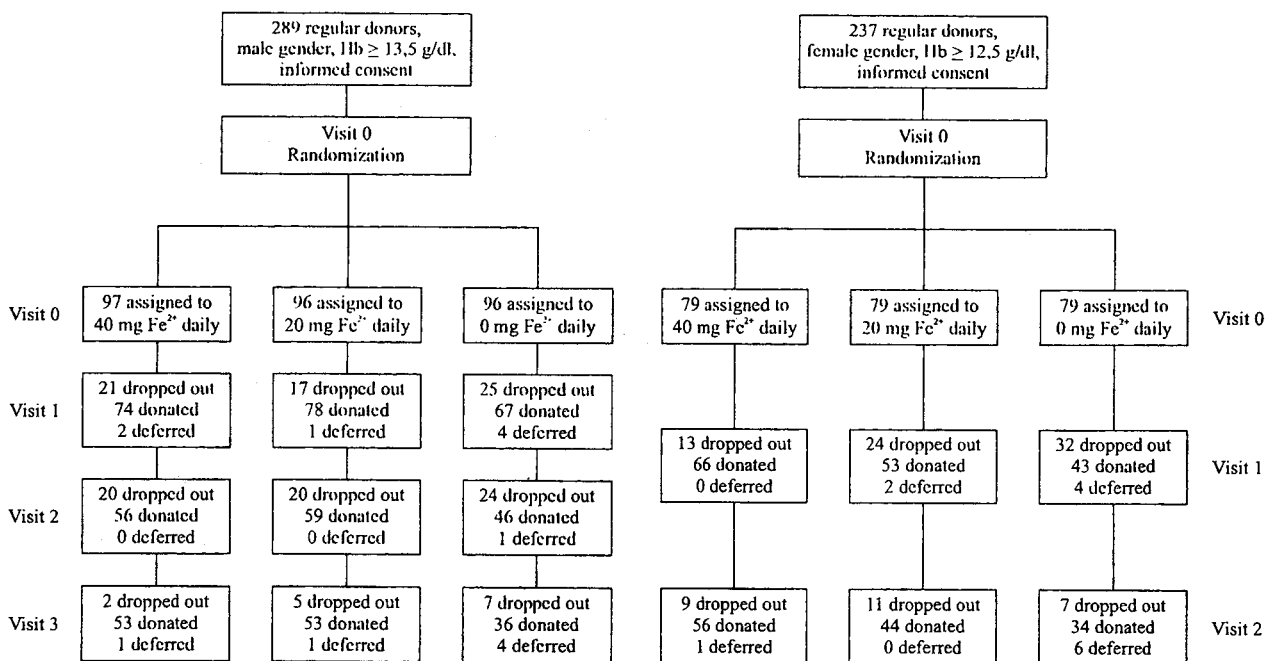


Fig. 1. Flow of participants during study.

determined by nephelometry using an automatic analyzer (BN Prospec, Dade Behring, Marburg, Germany).

**Statistics**

Sample-size calculation, randomization, and statistical analyses were performed using software (Stata for Windows, Stata Corp., College Station, TX). Based on the serum ferritin concentration, the required sample size was determined to be 49 males and 40 females per group, assuming a power of 0.9, a significance level of 0.0167 (Bonferroni adjustment for three groups), a smallest meaningful ferritin difference of 10 µg per L between groups, three (males) or two (females) follow-up measurements, a within-subject correlation coefficient of 0.8, and a standard deviation (SD) of 26 µg per L (males) or 22 µg per L (female) for serum ferritin. Assuming a dropout rate of 50 percent, we arrived at a final sample size of 98 males and 80 females per group.

The randomization plan was generated using block randomization with variable block length. Statistical analyses were performed as an intent-to-treat analysis for all participants coming for more than one visit using a linear regression model for longitudinal data (cross-sectional time-series regression model with generalized estimating equation analysis).<sup>18</sup> The logarithm of the ratio of transferrin receptor to ferritin concentration, an accepted measure of storage iron, was used as the outcome variable. To model the change in storage iron over time, we applied the difference values for log(TfR/F) and included the iron supplement as the predictor variable.

**RESULTS**

**Males**

Of the 289 male volunteers (age range, 19-67 years) enrolled in the study, 141 (49%) dropped out, yielding a dropout rate of 44 percent in the 40 mg of Fe<sup>2+</sup> group, 44 percent in the 20 mg of Fe<sup>2+</sup> group, and 58 percent in the placebo group (p = 0.075; Fisher's exact test). A total of 63 (45%) of the male dropouts withdrew before their second visit (Table 1). The mean interval between visits was 60

days. Deferral from donation because of unacceptable hemoglobin concentration values (<13.5 mg/dL) occurred in 14 of 825 visits (1.7%). This was more frequently the case in the placebo group than in the 20 mg and 40 mg iron groups (n = 9 vs. 2 vs. 3, p = 0.022; Fisher's exact test). Compliance was poor in roughly one-third of the male participants.

In the male placebo group, the mean serum ferritin concentration decreased from 35 µg per L at baseline to 21 µg per L at the final visit, the number of males with depleted iron stores (ferritin <12 µg/L) increased from 20 percent to 54 percent, and the mean concentration of soluble transferrin receptors rose slightly from 1.6 mg per L to 1.7 mg per L (Table 2, Fig. 2). In the male 20 mg iron group, serum ferritin decreased from 35 µg per L to 25 µg per L, whereas the median ferritin value changed only slightly (Table 2, Fig. 2); both the number of males with depleted iron stores (25%) and the transferrin receptor concentration (1.5 mg/L) remained nearly constant. In the male 40 mg iron group, the ferritin (33 µg/L) and transferrin receptor levels (1.5 mg/L) remained constant, whereas the number of individuals with iron depletion dropped from 26 percent to 13 percent.

The log(TfR/F) remained nearly constant in both iron groups, but rose continuously in the placebo group

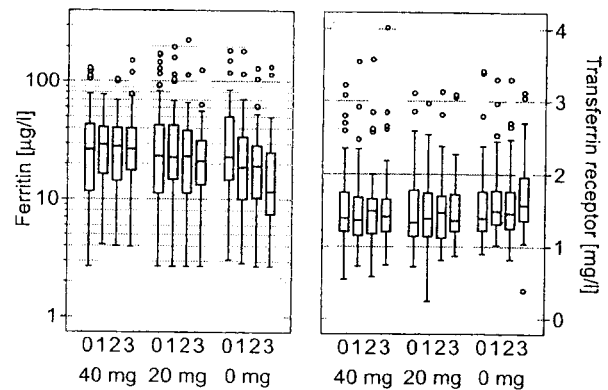


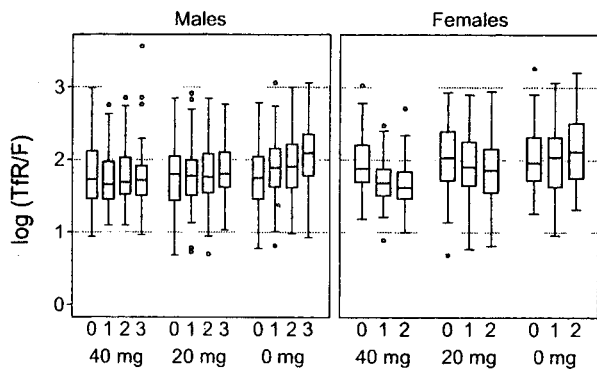
Fig. 2. Box-plot for the concentration of serum ferritin and soluble transferrin receptor in male donors.

TABLE 1. Reasons and numbers of dropouts during study

Reason	Unknown		Gastrointestinal complaints		Poor compliance		Other	
	(%)	(n/total)	(%)	(n/total)	(%)	(n/total)	(%)	(n/total)
<b>Male donors</b>								
40 mg iron	15.5	15/97	5.2	5/97	12.4	12/97	13.4	13/97
20 mg iron	18.8	18/96	6.3	6/96	16.7	16/96	3.1	3/96
0 mg iron (placebo)	20.8	20/96	6.3	6/96	21.9	21/96	11.5	11/96
<b>Female donors</b>								
40 mg iron	8.9	7/79	2.5	2/79	10.1	8/79	6.3	5/79
20 mg iron	20.3	16/79	6.3	5/79	11.4	9/79	6.3	5/79
0 mg iron (placebo)	24.1	19/79	3.8	3/79	10.1	8/79	11.4	9/79

**TABLE 2. Serum ferritin concentration, number of donors with depleted iron stores (ferritin concentration <12 µg/L), and logarithm of the ratio of transferrin receptor to ferritin concentration (log[TfR/F]) for all donors with at least one follow-up visit**

Visit number	Ferritin (µg/L) (mean ± SD)	Depleted iron stores		log(TfR/F) (mean ± SD)
		(%)	(n/total)	
<b>Male donors</b>				
40 mg iron				
0	32.7 ± 27.5	26.3	20/76	1.54 ± 0.51
1	31.4 ± 18.8	16.2	12/74	1.47 ± 0.49
2	30.2 ± 20.8	17.9	10/56	1.50 ± 0.51
3	33.2 ± 26.7	13.0	7/54	1.52 ± 0.55
20 mg iron				
0	34.7 ± 36.3	25.3	20/79	1.48 ± 0.48
1	33.1 ± 33.3	21.8	17/78	1.46 ± 0.44
2	30.2 ± 32.7	25.4	15/59	1.47 ± 0.45
3	25.0 ± 19.8	24.5	13/53	1.52 ± 0.47
0 mg iron (placebo)				
0	35.1 ± 32.4	19.7	14/71	1.55 ± 0.50
1	27.5 ± 27.9	30.9	21/68	1.61 ± 0.45
2	24.9 ± 24.7	29.8	14/47	1.60 ± 0.52
3	21.4 ± 27.5	53.9	21/39	1.67 ± 0.53
<b>Female donors</b>				
40 mg iron				
0	19.3 ± 15.0	39.4	26/66	1.43 ± 0.65
1	28.5 ± 19.8	15.2	10/66	1.26 ± 0.49
2	31.4 ± 19.4	14.0	8/57	1.29 ± 0.54
20 mg iron				
0	20.0 ± 32.3	54.6	30/55	1.38 ± 0.46
1	23.3 ± 27.9	45.1	23/51	1.36 ± 0.42
2	23.5 ± 26.1	34.1	15/44	1.35 ± 0.49
0 mg iron (placebo)				
0	17.7 ± 15.0	48.9	23/47	1.39 ± 0.65
1	17.6 ± 14.5	44.2	19/43	1.40 ± 0.42
2	15.1 ± 12.3	48.7	19/39	1.55 ± 0.66



**Fig. 3. Box-plots for the logarithm of the ratio of soluble transferrin receptor to ferritin concentration in male and female donors.**

(Fig. 3), as was clearly demonstrated in the regression analysis (Table 3). The log(TfR/F) value increased by nearly 0.09 per donation in the placebo group, but changed only marginally in the two iron groups. Both iron groups differed significantly from the placebo group with respect to log(TfR/F).

**Females**

Of the 237 female volunteers (age range, 19-65 years) enrolled in the study, 96 (41%) dropped out, yielding a dropout rate of 28 percent in the 40 mg iron group, 44 percent in the 20 mg iron group, and 49 percent in the placebo group (p = 0.015; Fisher's exact test). A total of 69 (72%) of the female dropouts withdrew before their second visit (Table 1). The mean interval between visits was 88 days. Deferral from donation because of unacceptable dropout concentration values (<12.5 mg/dL) occurred in 13 of 546 visits (2.4%). This was the case more frequently in the placebo group than in the 20 mg and 40 mg iron groups (n = 10 vs. 2 vs. 1, p = 0.001; Fisher's exact test). Compliance was poor in roughly one-quarter of the female participants.

In the female placebo group, the mean concentration of serum ferritin decreased from 18 µg per L at baseline to 15 µg per L at the final visit, the number of females with depleted iron stores (ferritin <12 µg/L) remained constant (49%), and the mean soluble transferrin receptor concentration rose from 1.4 mg per L to 1.6 mg per L (Table 2, Fig. 4).

In the female 20 mg iron group, serum ferritin increased from 20 µg per L to 24 µg per L, the number of individuals with depleted iron stores decreased from 55 percent to 34 percent, and the transferrin receptor concentration remained nearly constant (1.4 mg/L). In the female 40 mg iron group, ferritin concentration rose from 19 µg per L to 31 µg per L, transferrin receptor level fell slightly from 1.4 mg per L to 1.3 mg per L, and the number of individuals with iron depletion decreased from 39 percent to 14 percent.

The log(TfR/F) dropped in both iron groups, but rose continuously in the placebo group (Table 2, Fig. 3), as demonstrated by the regression analysis. The log(TfR/F) value increased by nearly 0.09 per donation in the placebo group (Table 3), but decreased by roughly 0.06 and 0.12, respectively, in the 20 mg and the 40 mg iron groups.

**Side effects**

Most donors (approx. 60%) did not report any side effects. There was no significant difference in the incidence of adverse effects between the three groups. In particular, the frequency of gastrointestinal complaints was low (11% in the 40 mg iron group, 13% in the 20 mg iron group, and 11% in the placebo group).

**TABLE 3. Regression models for the change in log(TfR/F)**

Predictor	Coefficient	95-percent confidence interval	p value
<b>Male donors</b>			
20 mg Fe <sup>2+</sup>	-0.074	-0.121 to -0.028	0.002
40 mg Fe <sup>2+</sup>	-0.118	-0.168 to -0.068	<0.001
Constant	0.091	0.058 to 0.123	<0.001
<b>Female donors</b>			
20 mg Fe <sup>2+</sup>	-0.150	-0.238 to -0.061	0.001
40 mg Fe <sup>2+</sup>	-0.209	-0.292 to -0.127	<0.001
Constant	0.086	0.018 to 0.153	0.012

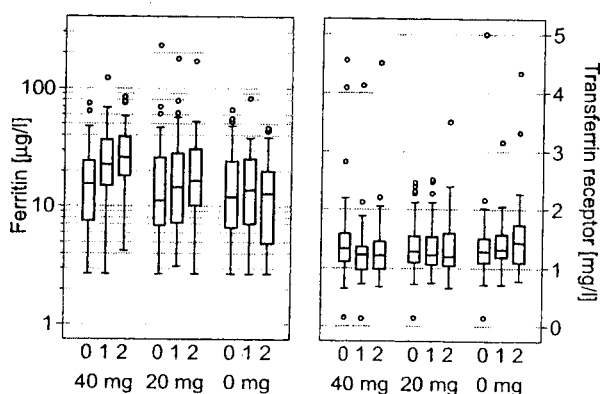


Fig. 4. Box-plot for the concentration of serum ferritin and soluble transferrin receptor in female donors.

**DISCUSSION**

Regular blood donation frequently leads to iron depletion, and it has been shown that iron supplementation can prevent this complication.<sup>8,10,11</sup> However, the exact dose needed to compensate for this type of iron loss remains unclear, and there is uncertainty as to whether iron supplementation is required in both male and female donors. Attempting to elucidate this complex issue more precisely, we monitored the logarithm of the TfR/F ratio as a measure of body storage iron in regular male and female whole-blood donors. The donors were randomly assigned to receive daily supplements containing selected vitamins plus 40 mg, 20 mg, or 0 mg of elemental iron. Dropout rates were marginally (male) or significantly (female) higher in the placebo group than in both iron groups. The reason for this finding is obscure.

Daily doses of 40 mg and 20 mg of elemental iron resulted in both a positive iron balance and an increase in storage iron in female donors and compensated for iron loss in males. This indicates that 20 mg of elemental iron per day is indeed sufficient to compensate for iron loss in both males and females. The differences in storage iron responses may be due to the shorter donation intervals in males (every 2 months) compared to females (every 3 months). It is likely that the ascorbic acid in the capsules may have increased the iron absorption by roughly 50 per-

cent.<sup>19</sup> The question of whether the other vitamins may play any role in this context is speculative. The only reason for including these vitamins in the investigational products was our desire to improve the compliance rate.

In the present study, we monitored ferritin and soluble transferrin receptor levels as well as the logarithm of the TfR/F ratio. The latter variable, which was shown to have a highly linear corre-

lation with body storage iron, is the most precise measure of body storage iron available.<sup>14,15</sup> Until now, body iron of blood donors was assessed mainly by measuring serum ferritin.<sup>1,3,5-7</sup> However, this variable is somewhat unspecific and may give false-high results in the presence of various underlying diseases.<sup>2</sup> In fact, if ferritin had been the only variable used for assessment of body storage iron, the effects of 20 mg elemental iron in males would have been underestimated in our study.

Interestingly, the number of side effects in the two groups treated with iron(II)-gluconate was only slightly higher than the number observed in the placebo group. In particular, the incidence of gastrointestinal side effects in the iron groups was very low (12%). Due to the slight risk of poisoning in children, iron capsules should be delivered in individual packages. Elemental iron preparations like carbonyl iron are preferred as an alternative by many experts due to the much higher lethal doses.<sup>9,10,20,21</sup> However, carbonyl iron is not available in the European countries. In comparison, bioavailability of carbonyl iron is slightly lower than that of ferrous salts,<sup>21</sup> but side effects seem to be comparable: The incidence of gastrointestinal complaints for both preparations was reported much higher in two previous studies, probably due to the supplementation with higher doses of iron.<sup>9,21</sup> The utility of iron supplements for prevention of iron deficiency in menstruating female blood donors is currently being discussed.<sup>20,22</sup> However, others and we prefer a supplementation of iron for a short-term period after blood donation but not in general.

In conclusion, our results indicate that daily doses of 20 mg Fe<sup>2+</sup> can adequately compensate for iron loss resulting from whole-blood donation in males who donate up to six times a year and in females who donate up to four times a year.

**REFERENCES**

1. Finch CA, Cook JD, Labbe RF, Culala M. Effect of blood donation on iron stores as evaluated by serum ferritin. *Blood* 1977;50:441-7.
2. Skikne B, Lynch S, Borek D, Cook J. Iron and blood donation. *Clin Haematol* 1984;13:271-87.
3. Alvarez-Ossorio L, Kirchner H, Klüter H, Schlenke P. Low

- ferritin levels indicate the need for iron supplementation: strategy to minimize iron-depletion in regular blood donors. *Transfusion Med* 2000;10:107-12.
4. Punnonen K, Rajamäki A. Evaluation of iron status of Finnish blood donors using serum transferrin receptor. *Transfus Med* 1999;9:131-4.
  5. Sayers MH. Predictions for the effect of serum ferritin screening on the deferral rate of regular blood donors. *Transfusion* 1982;22:433.
  6. Simon TL, Garry PJ, Hooper EM. Iron stores in blood donors. *JAMA* 1981;245:2038-43.
  7. Worwood M, Darke C. Serum ferritin, blood donation, iron stores and haemochromatosis. *Transfus Med* 1993;3:21-8.
  8. Cable RG, Morse EE, Keltonic J, et al. Iron supplementation in female blood donors deferred by copper sulfate screening. *Transfusion* 1988;28:422-6.
  9. Gordeuk VR, Brittenham GM, Hughes MA, Keating LJ. Carbonyl iron for short-term supplementation in female blood donors. *Transfusion* 1987;27:80-5.
  10. Gordeuk VR, Brittenham GM, Bravo J, et al. Prevention of iron deficiency with carbonyl iron in female blood donors. *Transfusion* 1990;30:239-45.
  11. Simon TL, Hunt WC, Garry PJ. Iron supplementation for menstruating female blood donors. *Transfusion* 1984;24:469-72.
  12. Lieden G. Iron supplement to blood donors. I. Trials with intermittent iron supply. *Acta Med Scand* 1975;197:31-6.
  13. Lieden G. Iron supplement to blood donors. II. Effect of continuous iron supply. *Acta Med Scand* 1975;197:37-41.
  14. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990;75:1870-6.
  15. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003;101:3359-64.
  16. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89:1052-7.
  17. 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.
  18. Twisk JWR. *Applied longitudinal data analysis for epidemiology*. Cambridge: Cambridge University Press, 2003.
  19. Brise H, Hallberg L. Iron absorption studies II. Effect of ascorbic acid on iron absorption. *Acta Med Scand* 1962;171(Suppl 376):51-8.
  20. Bianco C, Brittenham G, Gilcher RO, et al. Maintaining iron balance in women blood donors of childbearing age: summary of a workshop. *Transfusion* 2002;42:798-805.
  21. Devasthali SD, Gordeuk VR, Brittenham GM, et al. Bioavailability of carbonyl iron: a randomized, double-blind study. *Eur J Haematol* 1991;46:272-8.
  22. Simon TL. Iron, iron everywhere but not enough to donate. *Transfusion* 2002;42:664-5. ■