

## Significance of human neutrophil antigen-2a (NB1) expression and neutrophil number in pregnancy

Kikuyo Taniguchi, Hideaki Nagata, Takafumi Katsuki, Chiyoko Nakashima, Rie Onodera, Asako Hiraoka, Noboru Takata, Masao Kobayashi, and Masayuki Kambe

**BACKGROUND:** Expression of human neutrophil antigen-2a (HNA-2a) is greater in women than in men. The size of the HNA-2a-positive neutrophil population increases with pregnancy.

**STUDY DESIGN AND METHODS:** The relationship between HNA-2a expression on neutrophils and monocytes, and their relative numbers, was investigated. HNA-2a expression shown as the size of the HNA-2a-positive cell population and the fluorescence intensity on the cells was analyzed using flow cytometry. This investigation was done among 165 pregnant women during pregnancy and postpartum.

**RESULTS:** In normal pregnancy, numbers of neutrophils and monocytes changed in relation to HNA-2a expression. HNA-2a was also expressed intensively on monocytes from some pregnant women in the first and second trimesters. HNA-2a expression and the number of cells markedly decreased postpartum. In threatened premature labor, the number of neutrophils decreased earlier than in normal pregnancy.

**CONCLUSION:** HNA-2a expression may increase soon after fertilization. In this study, the results indicate that the change in the number of neutrophils and monocytes is related to HNA-2a expression.

**H**uman neutrophil antigen-2a (HNA-2a), also known as NB1 and CD177, is a 56- to 64-kDa glycosyl-phosphatidylinositol-anchored plasma membrane glycoprotein (gp).<sup>1,2</sup> It is expressed not only on the membrane but also intracellularly on the membranes of vesicles and specific granules.<sup>3</sup> Antibodies to HNA-2a can cause alloimmune<sup>4-7</sup> or autoimmune neutropenia<sup>8</sup> and TRALI.<sup>9,10</sup> The frequency of the HNA-2a-positive population in the expression on neutrophils in North Americans and Europeans is approximately 97 percent and is 89.0 to 99.5 percent in Japanese.<sup>11,12</sup> It is thought that the proportion of neutrophil subpopulations remains constant in an individual over time.<sup>13</sup> Recently, it was reported that the proportion of neutrophil subpopulations changes according to G-CSF dosage,<sup>14</sup> physiologic events,<sup>15</sup> and age.<sup>16</sup> Kissel et al.<sup>17</sup> sequenced the gene encoding *HNA-2a (NB1)* and found it to be located on chromosome 19q13.2. They confirmed that *HNA-2a (NB1)* is a member of the Ly-6 gene family and is highly homologous to a gene over-expressed in polycythemia vera neutrophils, *Polycythemia rubra vera-1 (PRV-1)*. The inferred amino acid

**ABBREVIATIONS:** CRP = C-reactive protein; FI = fluorescence intensity; HNA-2a = human neutrophil antigen-2a; gp = glycoprotein; PRV-1 = polycythemia rubra vera-1.

From the Hiroshima College of Medical Technology, Hatsukaichi; the Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate School of Medical Sciences, Kyusyu University, Fukuoka; the Katsuki Obstetrics and Gynecology Clinic, Hiroshima; the Division of Clinical Pathology and the Division of Blood Transfusion Services, Hiroshima University Hospital, Hiroshima; the Department of Pediatrics and the Department of Clinical Laboratory medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan.

Address reprint requests to: Kikuyo Taniguchi, PhD, Hiroshima College of Medical Technology, 1-1 Sagata-honmachi, Hatsukaichi, 738-8504, Japan; e-mail: tkiku@mt.h.biglobe.ne.jp.

Received for publication September 8, 2003; revision received December 3, 2003, and accepted December 3, 2003.

TRANSFUSION 2004;44:581-585.

sequence of PRV-1 gp differs from the inferred amino acid sequence of HNA-2a (NB1) gp by only four amino acids. Bettinotti et al.<sup>18</sup> showed that *HNA-2a (NB1)* and *PRV-1* are alleles of the same gene, *CD177*, and suggested that this antigen is expressed by other cells in the placenta, prostate, colon, testes, and meningioma.

It has been reported that the mean size of the HNA-2a-positive neutrophil population in women is greater than in men.<sup>12,16</sup> Stroncek et al.<sup>19</sup> revealed that HNA-2a-positive neutrophils were less adherent to human umbilical vein endothelial cells than HNA-2a-negative cells. Recently, Caruccio et al.<sup>15</sup> showed that HNA-2a expression was greater in pregnant women than in nonpregnant women. It is well known that the number of neutrophils increases in pregnancy and that a large number of neutrophils may frequently adhere to human umbilical vein endothelial cells via some neutrophil-activating factors, possibly causing thrombocytosis or preeclampsia. In this study, we aimed to clarify the relationship between HNA-2a expression on neutrophils and monocytes and their relative numbers.

## MATERIALS AND METHODS

### Study design

Blood samples from 75 nonpregnant women and 165 pregnant women (200 tests in total at different times with 136 normal pregnancies: 19 women with threatened abortion in the 4th to 10th week and 10 women with threatened premature labor in the 26th to 30th week) were compared in terms of HNA-2a expression on neutrophils and monocytes shown by the percentage of HNA-2a-positive cells, fluorescence intensity (FI), and number of cells.

### Samples

Peripheral blood samples from 75 nonpregnant women were obtained at Hiroshima College of Medical Technology (HCMT) and Hiroshima University Hospital, with ages ranging from 20 to 28 years old. Peripheral blood samples were obtained from 165 pregnant women whose ages ranged from 19 to 38 years old at Katsuki Obstetrics and Gynecology Clinic and the HCMT graduates' association. Blood samples collected in tubes containing EDTA-2K anticoagulant were tested within 4 hours to count the cell number. The same samples were stored at 4°C and tested within 10 hours for HNA-2a expression on WBCs. Sera for C-reactive protein (CRP) tests were obtained from the same donors. Samples were obtained with informed consent.

### Number of cells and CRP

The numbers of neutrophils, monocytes, and lymphocytes were calculated using an automated hematology

analyzer (XE-2100, Sysmex, Kobe, Japan). CRP was tested using 502X (A & T, Yokohama, Japan) and LX 6000 (Eiken Chemical, Tokyo, Japan).

### Flow cytometry

We used an HNA-2a (NB1, CD177)-specific MoAb, TAG4<sup>12</sup>, conjugated with FITC (Poly Sciences, Warrington, PA), for the staining of the HNA-2a antigen on WBCs. Peripheral blood cells were stained using methods previously described.<sup>12</sup> A total of 10  $\mu$ L of FITC-conjugated TAG4 (50  $\mu$ g/1 mL) was incubated with 50  $\mu$ L of whole blood on ice for 30 minutes for single-color staining for granulocytes and lymphocytes; 50  $\mu$ L of whole blood was incubated with FITC-conjugated TAG4 and PE-conjugated CD14 MoAb (Ortho Diagnostic Systems, Raritan, NJ) for two-color staining for monocytes. After elimination of RBCs by using a lysis buffer (Ortho) and washing twice with PBS containing 0.1-percent BSA and 0.1-percent  $\text{NaN}_3$ , analysis was performed by flow cytometry with Cytron Absolute (Ortho).

### Statistical analysis

The size of the HNA-2a-positive cell population, FI, and the numbers of neutrophils and monocytes were compared between nonpregnant women and pregnant women, or between normal pregnant women and threatened abortion/premature labor, by using the Mann-Whitney's U-test. Data were considered significant when a *p* value was below 0.05. Data represent the mean  $\pm$  SD.

## RESULTS

The mean size of the HNA-2a-positive neutrophil population in 75 nonpregnant women, 69.3  $\pm$  15.2 percent, was almost the same as the data (70.2  $\pm$  18.3 percent) previously obtained from 244 nonpregnant women.<sup>12</sup> The mean size of the HNA-2a-positive neutrophil population, 78.2  $\pm$  17.1 percent, in normal pregnant women was greater than in nonpregnant women (*p* < 0.001). HNA-2a expression on neutrophils showed by MFI in nonpregnant women was 103.3  $\pm$  35.9 (log scale). MFI in normal pregnant women, 216.4  $\pm$  68.7 (log scale), was also greater than in nonpregnant women (*p* < 0.001). There was no significant difference in HNA-2a expression among the three trimesters. HNA-2a expression remained high during pregnancy (Table 1).

HNA-2a expression on monocytes was negative in nonpregnant women, but positive in many pregnant women. The mean size of the HNA-2a-positive monocyte population was 6.9  $\pm$  13.2 percent (0.0-77.6%) in normal pregnant women (10-19% weak-positive in 16 women mainly in the first and second trimesters, 20-49% positive in 6 women mainly in the first and second trimesters, and

**TABLE 1. HNA-2a expression on neutrophils and cell numbers in nonpregnant and normal pregnant women**

	Number	HNA-2a expression (mean ± SD)		Cell numbers (10 <sup>3</sup> /μL) (mean ± SD)	
		%*	FI	Neutrophils	Monocytes
Nonpregnant women	75	† 69.3 ± 15.2 ‡	‡ 103.3 ± 35.9 ‡	† 3.83 ± 1.30 ‡	† 0.31 ± 0.23 ‡
Normal pregnant women (total)	200	§ 78.2 ± 17.1	‡ 216.4 ± 68.7 ‡	‡ 6.25 ± 1.80 ‡	‡ 0.41 ± 0.13 ‡
First trimester (5-20 wk)	103	† 76.5 ± 16.9 ‡	† 220.8 ± 83.7 ‡	† 5.96 ± 1.74 ‡	† 0.39 ± 0.13 ‡
Second trimester (21-30 wk)	60	† 79.2 ± 18.4 ‡	† 210.0 ± 61.3 ‡	† 6.87 ± 1.76 ‡	† 0.48 ± 0.32 ‡
Third trimester (31-40 wk)	37	† 81.0 ± 15.6 ‡	† 191.9 ± 45.4 ‡	† 6.16 ± 1.84 ‡	† 0.47 ± 0.13 ‡
Postpartum (4-8 wk)	21	† 73.3 ± 14.1	† 140.0 ± 43.9	† 3.39 ± 0.89	† 0.27 ± 0.07

\* Size of HNA-2a-positive neutrophil population.

† NS.

‡ p < 0.001.

§ p < 0.05.

¶ p < 0.01.

**TABLE 2. HNA-2a expression on neutrophils and cell numbers in normal and abnormal pregnant women**

	Number	HNA-2a expression (mean ± SD)		Cell numbers (mean ± SD)	
		%*	FI	Neutrophils	Monocytes
Normal pregnancy (4-10 wk)	27	† 76.7 ± 16.3 ‡	† 222.3 ± 93.3 ‡	† 5.09 ± 1.46 ‡	† 0.38 ± 0.11 ‡
Threatened abortion (4-10 wk)	19	† 80.7 ± 12.8 ‡	† 211.5 ± 61.4 ‡	† 4.74 ± 1.72 ‡	† 0.35 ± 0.13 ‡
Normal pregnancy (26-30 wk)	53	† 80.0 ± 17.4 ‡	† 211.4 ± 62.6 ‡	† 6.80 ± 1.78 ‡	† 0.42 ± 0.13 ‡
Threatened premature labor (26-30 wk)	10	† 85.4 ± 6.3 ‡	† 233.7 ± 57.0 ‡	† 4.74 ± 1.72 ‡	† 0.35 ± 0.13 ‡

\* Size of HNA-2a-positive neutrophil population.

† NS.

‡ p < 0.005.

more than 50% positive in 4 women in the first trimester). One woman in the first trimester had 77.6 percent HNA-2a-positive monocytes (Fig. 1). The mean size of the HNA-2a-positive neutrophil population and MFI markedly decreased postpartum compared to that in normal pregnancy (p < 0.05 and p < 0.001, respectively); however, MFI was still high compared to that in nonpregnant women (p < 0.001) (Table 1). HNA-2a expression on lymphocytes in nonpregnant women and pregnant women was always negative.

The number of neutrophils, 6.25 ± 1.80 (×10<sup>3</sup>/μL), in normal pregnant women was greater than the 3.83 ± 1.30 (×10<sup>3</sup>/μL) in nonpregnant women (p < 0.001). The number of neutrophils was lower in the first trimester than in second trimester (p < 0.001). There was no significant difference in the number of neutrophils between the second and third trimester or between first and third trimester. The number of monocytes, 0.41 ± 0.13 (×10<sup>3</sup>/μL), in normal pregnant women was greater than the 0.31 ± 0.23 (×10<sup>3</sup>/μL) in nonpregnant women (p < 0.001). The number of monocytes was lower in the first trimester than in second trimester (p < 0.05) and third trimester (p < 0.01). There was no significant difference in the number of monocytes between the second and third trimester. Numbers of neutrophils and monocytes markedly decreased postpartum (p < 0.001 and p < 0.001, respec-

tively) to the same level as that in nonpregnant women (Table 1).

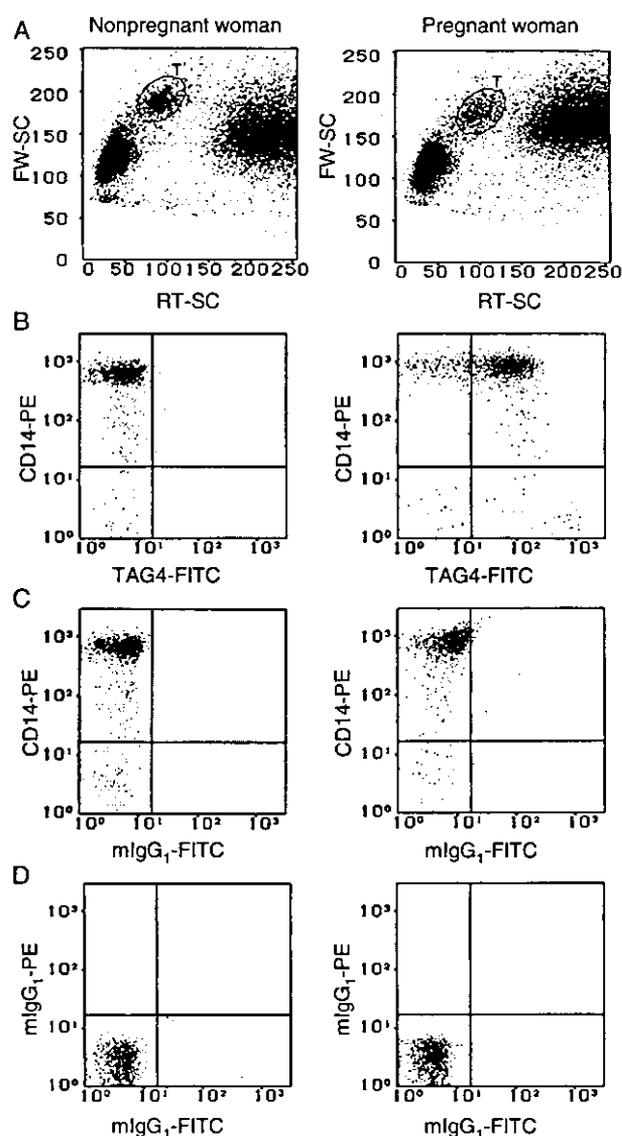
CRP was always negative both in nonpregnant women and pregnant women.

**Threatened abortion and threatened premature labor**

In threatened abortion, there was no significant difference in HNA-2a expression or number of neutrophils and monocytes compared to those in normal pregnancy. On the other hand, the number of neutrophils was lower in threatened premature labor than in normal pregnancy (p < 0.005), although there was no significant difference in HNA-2a expression in threatened premature labor compared to that in normal pregnancy (Table 2).

**DISCUSSION**

In this study, HNA-2a expression and the number of neutrophils and monocytes appeared to be related. The increase in HNA-2a expression indicates that HNA-2a antigens are overexpressed on cell membranes in pregnancy. HNA-2a expression may increase soon after fertilization because HNA-2a expression was already intense in the first trimester. HNA-2a antigens on neutrophils were



**Fig. 1.** HNA-2a expression on monocytes. Comparison of a nonpregnant woman whose size of HNA-2a-positive neutrophil population was 93 percent and a pregnant woman whose size of HNA-2a-positive neutrophil population was 96 percent. (A) Triggered area (T) containing monocytes (CD14+ cells). (B) Monocytes (CD14+ cells) were TAG4- in a nonpregnant woman and 77.6 percent TAG4+ in a pregnant woman. (C) Monocytes (CD14+ cells) were negative with a mouse IgG<sub>1</sub>-FITC isotype control. (D) Cells in a triggered area were negative with a mouse IgG<sub>1</sub>-FITC isotype control and a mouse IgG<sub>1</sub>-PE isotype control.

expressed intensively during pregnancy. Furthermore, HNA-2a antigens were also expressed intensively on monocytes from some pregnant women in the first and second trimesters. Increased HNA-2a expression in pregnancy decreased postpartum, therefore postpartum FI was more intense compared to FI in nonpregnant women. These results suggest that the physiologic condition post-

partum in the 4th to 8th weeks is still different from that in nonpregnant women.

The number of neutrophils and monocytes began to increase in the first trimester and was maintained up to labor. It is well known that the number of neutrophils increases in pregnancy. It has been thought that neutrophils may increase due to growth factors from decidual cells.<sup>19,20</sup> Increases and decreases in HNA-2a expression are related to the changes in the cell numbers. These facts indicate that there is a relationship between HNA-2a expression and number of neutrophils and monocytes. The number of cells is thought to increase via proliferation, not by inflammation, because CRP was negative in normal pregnancy. It is possible that HNA-2a expression influences proliferation of neutrophils and monocytes. The numbers of neutrophils and monocytes decreased postpartum to the same level as that in nonpregnant women. In threatened premature labor, the number of neutrophils decreased earlier than in normal pregnancy. Some physiologic events that threatened premature labor may lead to a decrease in neutrophil numbers. In threatened abortion, there was no significant difference in HNA-2a expression or the numbers of neutrophils and monocytes. It is thought that physiologic mechanisms in threatened premature labor, and that there may be no relationship between HNA-2a expression and the mechanism of threatened abortion. It is suggested that HNA-2a antigens are expressed on monocytes in some diseases with an increase in monocyte number. Count of neutrophil number during pregnancy may be useful for monitoring of normal pregnancy.

It has been reported that neutrophils undergo a phenotypical or metabolic change in pregnancy. Stroncek et al.<sup>21</sup> revealed that HNA-2a-positive neutrophils were less adherent to human umbilical vein endothelial cells than HNA-2a-negative cells if there was no neutrophil-activating factor. Although HNA-2a-positive cells increased, and the expression also became more intense on cell membranes in pregnancy, there seems to be no immediate problem due to the increase in these cells. However, when some neutrophil-activating factors occur after physiologic changes or infections, adherence of many activated neutrophils to the vein endothelium may cause pregnancy toxemia.

It is now necessary to clarify the mechanisms by which HNA-2a expression influences the number of neutrophils and monocytes and expresses HNA-2a antigens on monocytes.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We thank students and alumni at Hiroshima College of Medical Technology for referring healthy nonpregnant and pregnant donors, and the staff of the Division of Clinical Pathology and the

Division of Blood Transfusion Services, Hiroshima University Hospital for technical assistance.

## REFERENCES

1. Stroncek DF, Skubitz KM, McCullough JJ. Biochemical characterization of the neutrophil-specific antigen NB1. *Blood* 1990;75:744-55.
2. Stroncek DF, Shankar RA, Herr GP. Quinine-dependent antibodies to neutrophils react with a 60-Kd glycoprotein on which neutrophil-specific antigen NB1 is located and an 85-Kd glycosyl-phosphatidylinositol-linked N-glycosylated plasma membrane glycoprotein. *Blood* 1993;81:2758-66.
3. Goldschmeding R, van Dalen CM, Faber N, et al. Further characterization of the NB1 antigen as a variably expressed 56-62 kD GPI-linked glycoprotein of plasma membranes and specific granules of neutrophils. *Br J Haematol* 1992; 81:336-45.
4. Stroncek DF, Shapiro RS, Filipovich AH, et al. Prolonged neutropenia resulting from antibodies to neutrophil-specific antigen NB1 following marrow transplantation. *Transfusion* 1993;33:158-63.
5. Stroncek DF, Leonard K, Eiber G, et al. Alloimmunization after granulocyte transfusion. *Transfusion* 1996;36:1009-15.
6. Felix JK, Calhoun DA. Neonatal alloimmune neutropenia in premature monozygous twins. *Pediatrics* 2000;106(2 Part 1):340-2.
7. Pocock CF, Lucas GF, Giles C, Vassiliou G, et al. Immune neutropenia associated with anti-human neutrophil antigen-2a (NB1) antibodies following unrelated donor stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: perpetuation by granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Haematol* 2001;113:483-5.
8. Bartunkova J, Araujo A, Hrusak O, Sediva A. Autoimmunity to polymorphonuclears: functional consequences of the binding of antibodies to membrane and cytoplasmic target antigens of polymorphonuclear leukocytes. *J Clin Immunol* 1997;17:455-61.
9. Leger R, Palm S, Wulf H, et al. Transfusion-related lung injury with leukopenic reaction caused by fresh frozen plasma containing anti-NB1. *Anesthesiology* 1999;91:1529-32.
10. Bux J, Becker F, Seeger W, et al. Transfusion-related acute lung injury due to HLA-A2-specific antibodies in recipient and NB1-specific antibodies in donor blood. *Br J Haematol* 1996;93:707-13.
11. Ohto H. Neutrophil-specific antigens and gene frequencies in Japanese (letter). *Transfusion* 1989;29:654.
12. Taniguchi K, Kobayashi M, Harada H, et al. Human neutrophil antigen-2a expression on neutrophils from healthy adults in western Japan. *Transfusion* 2002;42:651-7.
13. Clement LT, Lehmeier JE, Gartland GL. Identification of neutrophil subpopulations with monoclonal antibodies. *Blood* 1983;61:326-32.
14. Stroncek DF, Jaszcz W, Herr GP, et al. Expression of neutrophil antigens after 10 days of granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion* 1998;38:663-8.
15. Caruccio L, Bettinotti M, Matsuo K, et al. Expression of human neutrophil antigen-2a (NB1) is increased in pregnancy. *Transfusion* 2003;43:357-63.
16. Matsuo K, Lin A, Procter JL, et al. Variations in the expression of granulocyte antigen NB1. *Transfusion* 2000;40:654-62.
17. Kissel K, Santoso S, Hofmann C, et al. Molecular basis of the neutrophil glycoprotein NB1 (CD177) involved in the pathogenesis of immune neutropenias and transfusion reactions. *Eur J Immunol* 2001;31:1301-9.
18. Bettinotti MP, Olsen A, Stroncek D. The use of bioinformatics to identify the genomic structure of the gene that encodes neutrophil antigen NB1, CD177. *Clin Immunol* 2002;102:138-44.
19. Saito S, Nishikawa K, Morii T, et al. Cytokine production by CD16-CD56 bright natural killer cells in the human early pregnancy decidua. *Int Immunol* 1993;5:559-63.
20. Jokhi PP, King A, Loke YW. Production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by human trophoblast cells and by decidual large granular lymphocytes. *Hum Reprod* 1994;9:1660-9.
21. Stroncek DF, Herr GP, Plachta LB. Neutrophil-specific antigen NB1 inhibits neutrophil-endothelial cell interactions. *J Lab Clin Med* 1994;123:247-55. ■

## 「エイズ看護師初期研修会」の評価

中国四国地方のHIV/AIDS診療の現状と今後の課題

日本赤十字広島看護大学 <sup>やまぐち</sup> 山口 <sup>ふみ</sup> 扶弥 広島大学医学部保健学科 <sup>ふじい</sup> 藤井 <sup>とみえ</sup> 宝恵  
 財団法人放射線影響研究所 <sup>なかだ</sup> 中田 <sup>よしこ</sup> 佳子 広島大学病院エイズ医療対策室 <sup>おおえ</sup> 大江 <sup>まさえ</sup> 昌江  
 広島大学病院エイズ医療対策室 <sup>きはな</sup> 喜花 <sup>のぶこ</sup> 伸子 広島大学病院 輸血部長 <sup>たかだ</sup> 高田 <sup>のぼる</sup> 昇

### 1. はじめに

HIV感染者/AIDS患者の治療は、プロテアーゼ阻害剤の導入により劇的な進歩をとげ、これまでの死に至らしめる疾患から、コントロール可能な慢性疾患として認識されてきた。それに伴い看護においても、入院中心の看護援助から、外来での二次感染予防、服薬援助などが重要な看護援助として形をかえてきた。

現在、我が国では、国立国際医療センター、AIDS治療・研究開発センター、地方ブロック拠点病院、各拠点病院によるHIV/AIDS診療体制が整備されている(図1)。広島大学病院は、中国四国ブロック拠点病院の1つとして、9県58施設の拠点病院の医療従事者に対する教育・教育研修の役割を担っている。その一環と

して中国・四国地方のAIDS拠点病院に勤務する看護師が、HIV/AIDS患者に対し適切な看護援助が実施できることを目的とした「看護師のためのAIDS初期研修会」を実施した。本稿では、今後より効果的な教育・研修プログラムを継続していくために研修会の評価を行った。

### 2. 研修会の行動目標とプログラム内容

研修会は一般目標を「中国四国地方の診療施設の看護師が、HIV感染者/AIDS患者のニーズを知り、より良いケアを提供できること」とし、行動目標を以下の5項目とした。

- ①基礎的な臨床経過と治療について理解し、その概略をわかりやすく述べることができる。

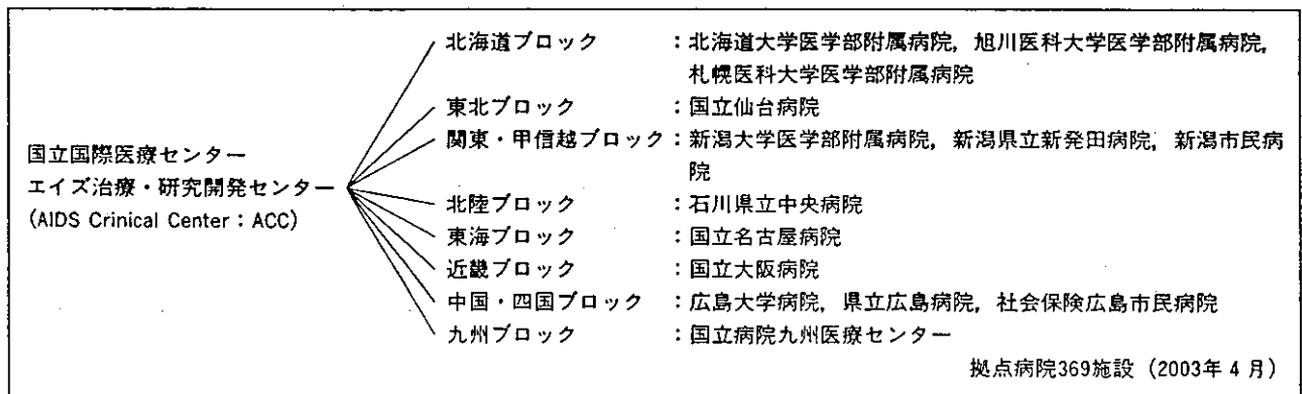


図1 エイズ拠点病院体制

1日目		2日目	
時間	課題	時間	課題
13:00	事務連絡、自己紹介 現状報告(各施設10分程度)	8:30	一日目を振り返って
14:00	エクササイズ ①自己価値観ランクづけ ②賛成・反対?	8:45	外来見学 ビデオ学習 自由討議
14:40	レクチャー 「エイズ」ビデオ	11:30	レクチャー 「抗HIV薬の服薬援助」について
15:00	レクチャー 「HIV/AIDSの基礎知識」	13:00	患者の話
15:50	レクチャー 「看護行動と感染対策」	14:00	レクチャー 「看護行動と感染対策」
17:00	カウンセラーとの交流会	15:00	症例検討 (グループワーク)

- ②院内感染予防対策の考え方を学び、実行できる。
- ③ AIDSに対する自分自身の感情や価値観に気づくことができる。
- ④患者の置かれた立場、背景を理解することができる。
- ⑤看護師として自分は何ができるのかを考え、行動していくことができる。

研修は2003年1月22、23日の2日間行なった。プログラムは表1に示す通りである。

1日目はHIV/AIDSに関連する基礎知識を学ぶとともに、自己の価値観を見つめなおしてもらおうといった内容で行なった。

2日目には講義と質疑、相互討論、ビデオ学習、診療場面の見学、患者との対話、グループワークといった学習形態で行なった。また、最後にグループにわかれ症例検討を行なった。

### 3. 研修会の評価方法

参加者13名に実施したアンケート(研修会前・後)から、参加者の意識と全プログラムの評価を行なった。

#### 〈研修会参加前アンケート〉

所属診療科、年齢、勤務年数、職位、HIV感染者/AIDS看護の経験有無・経験年数と人数。また、HIV感染者/AIDS患者に関わる際に不安に感じる点を多項選択とし、さらにこれ

理由	人数
「現在、HIV/AIDS患者のケアに携わっているため」	10
「現在行なっていないが、過去に行なったことがある」	2
「行なったことばない」	10
「将来的にエイズに関する研修(勉強会)に参加したいとありますが、(n=13)」	5
「その他」	8

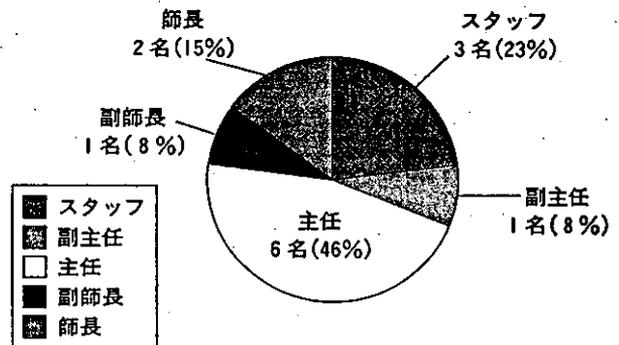


図2 職位

までのAIDSに関する研修会参加の有無、研修会参加動機、研修会で期待する項目などとした。

#### 〈研修会参加後アンケート〉

各プログラムの感想を「とても役立った」「役立った」「役立たなかった」「全く役立たなかった」の4段階評価とした。また、HIV感染者/AIDS患者に関わる際に不安に感じる点を多項選択とし、さらに各プログラムの感想、今後現場で活かしたい事など自由記述とした。倫理的配慮：調査用紙に調査の主旨、及び調査は無記名、自由参加であることなどを記し、調査の同意が得られた場合に提出してもらうこととした。

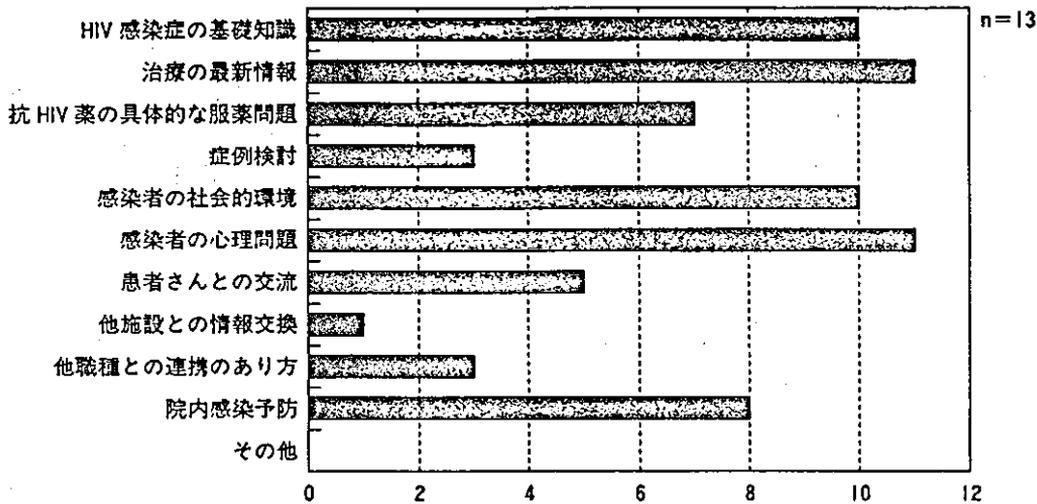


図3 研修会で期待する項目

プログラム内容	全く役立たなかった	役に立たなかった	役立った	とても役立った	未回答
全体的にみて研修会はいかがでしたか?	0	0	2	1	0
予くがインスリン投与? 賛成? 反対?	0	0	10	3	0
セクシブルタイプについて	0	0	6	7	0
HIV/AIDSの基礎知識について	0	0	3	10	0
カウンセラーの話	0	0	4	9	0
抗HIV薬の服薬援助について	0	0	2	11	0
外来見学	0	0	3	10	0
患者さんの話	0	0	1	1	0
看護行動と感染対策について	0	0	6	7	0
症例検討(グループワーク)について	0	0	9	4	0

## 4 研修会の評価結果

### 1) 参加者の背景

13名に配布し全数回答が得られた。参加者の年齢 $41.6 \pm 11.2$ 歳、臨床経験 $19.2 \pm 10.5$ 年であった。所属診療科は病棟11名、外来2名。職位はスタッフ3名、副主任1名、主任6名、副師長1名、師長2名であった(図2)。

### 2) HIV感染者/AIDS患者の看護経験

HIV/AIDS看護を「現在行なっている」1名、「過去に行なった」2名、「行なったことがない」10名であった(表2)。HIV/AIDS看護を現在行なっている、または過去に行なった者の「経験年数」及び「経験延人数」は、現在

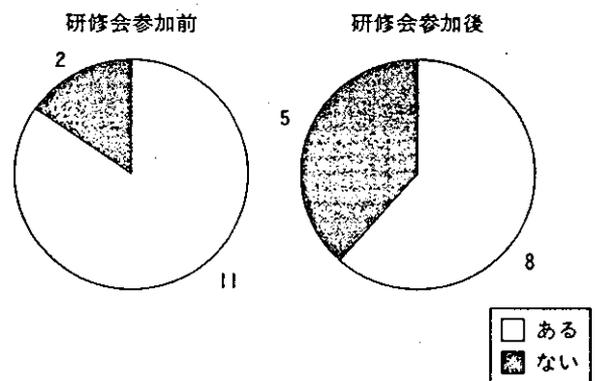


図4 HIV/AIDS患者に接することへの不安の有無 (研修会参加前・後の比較)

行なっている者で半年間に4名、過去に行なった者で、それぞれ半年と数日間に1名であった。

### 3) 研修会参加にあたって

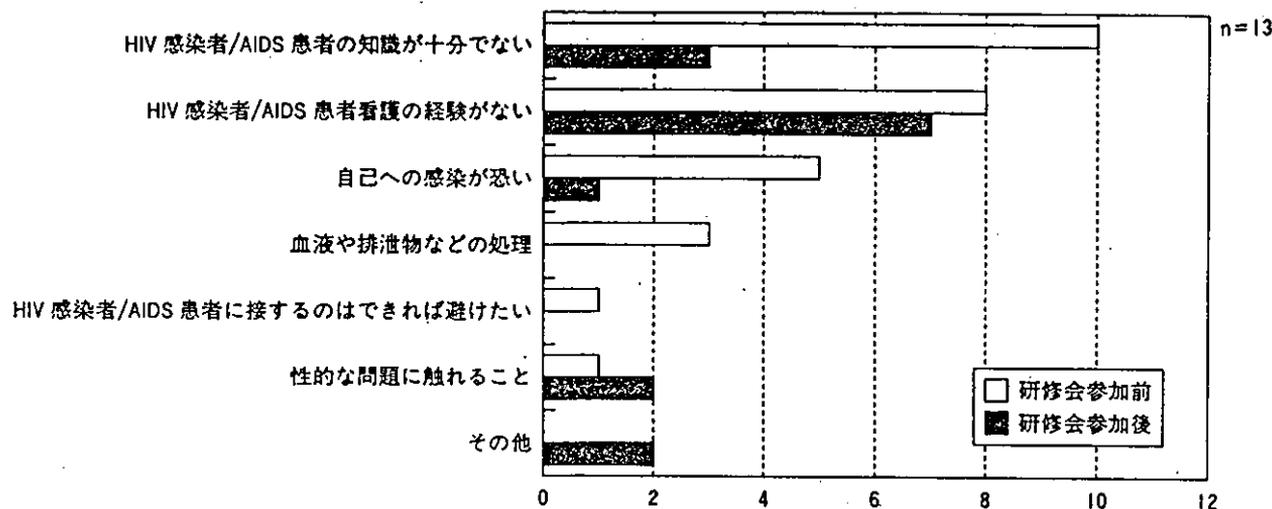


図5 どのような点に不安を感じているのか (研修会参加前・後の比較)

これまでHIV/AIDSに関する研修・勉強会に5名が参加したことがあった(表3)。今回の参加動機と理由は、「自主的に参加」が3名で、「外来受診時に診察介助するようになったため」であった。また、「依頼された」が9名で、「今後看護介入が必要となった時に対応できるようになるため」などであった(表4)。研修会で期待する項目は、「治療の最新情報」「感染者の心理問題」で11名、「HIV感染症の基礎知識」「感染者の社会的環境」で10名であった。また「症例検討」「他職種との連携のあり方」で3名、「他施設との情報交換」で1名であった(図3)。

#### 4) 研修会参加後の感想

研修会全体を通じて「とても役立った」とした者が11名であった。また、各プログラムでは「抗HIV薬の服薬援助」「患者さんの話」で「とても役立った」とした者が11名、「HIV/AIDSの基礎知識」「外来見学」で10名、「カウンセラーの話」で9名であった。また、全プログラムを通じて「役立たなかった」とした者はいなかった(表5)。

#### 5) 研修会参加前・後の比較

HIV感染者/AIDS患者に接することに不安のある者は、研修会前の11名から研修会後は8

名に減少した(図4)。「知識が十分でない」で10名から3名、「自己への感染が恐い」で5名から1名に減少し、「血液や排泄物などの処理」「HIV感染者/AIDS患者に接するのはできれば避けたい」とした者はいなかった。しかし、「HIV/AIDS看護の経験がない」では1名の減少に留まり、「性的な問題に触れること」で1名、「その他」で2名増加した(図5)。

#### 6) 研修会を受けて、今後現場で活かせるものについて〈自由記述〉

「特別な疾患ではなく、一人の患者として関わること」また、「十分な知識や患者さんの気持ちを知り、よい看護がスタッフ全員でできるように取り組んでいきたい」など、これまでの患者に対する見方や認識を改め、今後関わっていききたいという感想が多くみられた。さらに参加者の約半数で、HIV/AIDSの基礎知識・看護など、研修会で学んだことをスタッフに伝えていきたい、AIDS研修会への参加を奨励したいなどの回答が得られた。



#### 1) 研修会参加者の特性からみる、中国四国拠点病院のHIV診療状況

研修会で期待する項目は、治療の最新情報や

基礎知識、患者の心理・社会的環境など、患者自身の理解に関する項目に関心が高く、症例検討、参加者との交流や情報交換の関心は高くなかった。HIV/AIDS 看護の経験のない者が10名であり、参加者の HIV/AIDS 看護の経験段階からも、他職種との連携のあり方など広く捉えるのではなく、患者自身への関心の方が高かったのではないかと考えられた。

## 2) HIV/AIDS 患者に接することへの不安について (研修会参加前後の比較)

不安とする者の最も多かった「知識が十分でない」は、10名から3名に減少した。HIV/AIDS の基礎知識の講義で、11名がとても役立ったとしており、自由記述でもほとんどで、講義がわかりやすく理解できたとしていることから、臨床の経過と治療について不安とする者が減少したと思われる。また、「看護行動と感染対策」では、他の感染症と同じ接し方で良い、医療者側の感染防止対策について今後職場で生かしたいなどの感想がみられた。この講義は、実際に HIV/AIDS 看護を行なっている看護師から、活動の場面を通して話しがなされたことでより理解が深まり、自己への感染の恐れ、血液・汚物などの処分に対して不安があるとした者が減少したと考えられた。

一方で、研修会後に「性的な問題に触れること」、「その他」で不安とした者が増えた。自由記述で、セクシャリティーの講義に対して「戸惑いや、自分の考えでは理解を十分にできるところまではいっていない」などの感想がみられている。性的な問題に触れる場合、看護師と患者との信頼関係の確立、コミュニケーション技術などが特に要求されることから、実際に看護援助を展開していくことに対して不安を感じたと思われる。また、患者の話に対し、「看護者の知識不足により患者様を苦しめ、不安にしている現実に、自分自身の看護を振り返ってみました」などの感想にあるように、看護

師としてどうあるべきなのか、また自分自身のこれまでの看護活動を振り返る機会となったようである。さらに今後どのような心構えをもって看護活動を展開していけばよいのかという点の記述もみられており、HIV/AIDS 看護の難しさを再認識する機会となった結果であると思われる。

「経験がない」ことへの不安が1名の減少に留まったことは、知識が得られても、実際に HIV/AIDS 看護を実践しなければ不安は拭えず、知識を得ることが直接不安の軽減につながるものではないと思われた。よって、「HIV/AIDS 患者と接することに不安がある」とした者が3名の減少に留まったのは、「経験がない」ことが影響していると考えられた。

## 3) 各プログラム内容と行動目標の達成度

各講義により、知識が十分でないことへの不安や、自己感染、血液や排泄物処理に不安があるとした者が減少したことは、基礎的な臨床経過と治療、院内感染予防対策の考え方などの理解ができた結果であると思われた。また、他者の価値観の受容や自己の価値観の気づき、患者の心理・社会的背景から看護師としてどうあるべきかという自己の振り返りなどの感想が多くみられた。

一方で参加者の所属診療科から、参加者のほとんどで直ちに HIV/AIDS 看護を実践できる環境になく、看護実践にまで及ぶ目標については、達成しにくいものであったと思われた。しかし、研修会で学んだことの伝達、AIDS 研修会の奨励などをしていきたいという感想が多くあり、直接的なケアでなくとも実施可能な範囲で、行動変容を引き起こすきっかけになったのではないかと考えられた。

## 4) 今後の研修会企画のための検討課題

アンケート調査の結果から、今回の研修会の各プログラムは、参加者にとって役に立ったよ

うであるが、知識が得られても実際にどのような看護行動を行えば良いのかという点は、イメージがしにくく、不安の軽減につながるものではないことも明らかとなった。しかし、知識や経験がないことによる偏見<sup>3)</sup>、HIV/AIDS患者と接することや知識を得ることで看護師の意識改革がはかれる<sup>2)</sup>などの報告にもあるように、今回の研修会においても、不安の軽減、自己の認識・価値観の再認識などがみられ、さらに研修会での学びの伝承、参加奨励をしていきたいまでの意識改革がはかれたものと思われる。

また、HIV/AIDS看護の経験がなく、患者受け入れの準備のための学習段階である参加者に対し、HIV/AIDS看護における差別や偏見の解消、プライバシーの保護、二次感染予防、服薬援助など、HIV/AIDS看護に最も重要な項目について盛り込まれたプログラムを、薬剤師やカウンセラーが講義を行なうことにより、HIV/AIDS看護に欠かすことのできないチーム医療のあり方、重要性についても理解を深めることができたと考える。

このような研修会を継続しながら、今後は中国四国拠点病院におけるHIV/AIDS患者の診療状況を把握し、各施設のニーズに則した内容も盛り込んでいく必要があると考える。

## 6. 中国四国ブロックのHIV看護のあり方

中国四国におけるHIV感染者は、全国的にみて1.9%とその報告例は少ない<sup>4)</sup>。実際、このようにHIV診療機会の乏しい施設でHIV

専門看護師を育てるのは難しい。また、看護師は病棟異動があるため、HIV/AIDS患者のみ長期に関わることは難しい現状にある。そのような中、HIV診療経験の豊富な施設の看護師がアドバイザーとなり、いつでも他施設からの相談に応じることのできる体制を整えておくことが望まれる。またHIV専門看護師と他の拠点病院の看護師が、HIV/AIDS患者の多様化したニーズに対応し、質の高いケアを実践していくために、各拠点病院間で連携をとりながら、看護教育や情報の提供など行なっていかななくてはならない。そのためには、このような研修会などを通じて、HIV専門看護師と他施設の看護師が顔見知りとなること、情報を共有できること、また相談先がどこであるのか周知されることなどが重要である。

謝辞：本研究は、広島県からの委託研究事業、「平成14年度中国四国ブロック・AIDS医療システム構築に関する調査研究」の研究費補助を受けた。

### 文献

- 1) 玉井ゆう子：看護婦のHIV/エイズ患者に対する態度・行動に影響を与える因子，神奈川県立看護教育大学校研究集録，23：86-93，1998。
- 2) 温美宝恵，伊原由美子，岡田浩佑他：看護者のAIDS・HIV感染症に関する意識調査報告，広島大学保健管理センター研究論文，13：59-68，1997。
- 3) 前田ひとみ，南家貴美代，石原美和ら：HIV/エイズ医療における専門的看護婦の教育プログラムの検討，看護教育，39(11)：970-975，1998。
- 4) 厚生労働省エイズ動向委員会：HIV感染者及びAIDS患者の都道府県別累積報告状況  
[http://www.acc.go.jp/mlhw/mhw\\_survey/mhw\\_survey.htm](http://www.acc.go.jp/mlhw/mhw_survey/mhw_survey.htm)

## 輸血医療の安全管理とインフォームド・コンセント

高田 昇\*

## はじめに

輸血医療には明らかなメリットと同時に、同種免疫反応、輸血後移植片対宿主拒絶反応(GVHD)、血液介在性感染症、輸血関連急性肺障害など重大な副作用や合併症がデメリットとして内包されている。いわゆる「薬害HIV事件」は日本の輸血医療に大きなインパクトを与えた。裁判和解後に原告団から厚生大臣にあてた統一要求書の中に、血液事業の抜本的見直しが含まれた。患者団体の代表が厚生労働省の審議会に参加して、薬事法の改正と「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律(血液新法)」<sup>1)</sup>が成立したという経緯がある。

医療事故や有害事象が発生すると患者・家族に及ぼす影響は甚大で、医療従事者側も大きな傷を負うことになる。安全な医療の提供は医療の品質を高めることである。本稿では輸血医療の安全管理について、次いでコンピュータを導入した当院での現状について述べ、そのあと患者との接点になるインフォームド・コンセント(IC)について触れたい。

**I** 輸血医療の安全管理

## 1. 社会環境の整備

安全な輸血のためには、第一に安全な血液が必要な時期に必要な量だけ確保される社会環境の整備が必要である。国や地方自治体などの行政、そして地域社会の国民の役割が血液新法の中に明記された。採血や製造では検査技術の向上や製造工

程の改良によって安全性の確保を図る。医療現場では輸血によるリスクの存在を医療者と患者がともに認識し、十分な納得のうえに行える体制が整備されなければならない。不幸にして輸血による有害事象・副作用が発生した場合に、早期に発見し治療に結びつけて健康被害を最小限にすること、再発を防ぐための体制づくり、そして被害者の救済制度が必要である。血液新法では全体の流れを総合的に把握して、安全性確保を行うことが厚生労働省の責務となった。

## 2. 輸血を管理する情報とコンピュータ化

すべてのステップで鍵を握るのは、情報収集と適切な情報公開である。供血者、採血・製造業者(特定生物由来製品の製造業者)、医療機関と患者それぞれのあいだは情報と血液製剤の交換でつながっている。供血者については供血歴と検査歴の全国統一データベース構築、血液製剤の管理、検査の自動化、医療機関への供給情報などが含まれる。輸血を受ける患者についても検査歴、輸血歴管理が大切である。現状では医療機関を越えたデータベースは構築されておらず、副作用情報のデータベース化は今後の課題である。

どのレベルでも安全を脅かす過誤が発生する可能性がある。過誤の発生を事前に予測して回避することが安全管理であり、コンピュータを利用したり、関与する人々の教育と訓練、そして全体をコントロールする管理体制が重要である。

## 3. 医療機関の輸血管理体制

## a) 輸血療法委員会の設置

医療機関内に輸血療法委員会を設置するよう強く求められている。委員は病院の管理者と輸血療法にかかわる職種で構成され、年に4回以上会議

\* N. Takata(助教授): 広島大学輸血部。

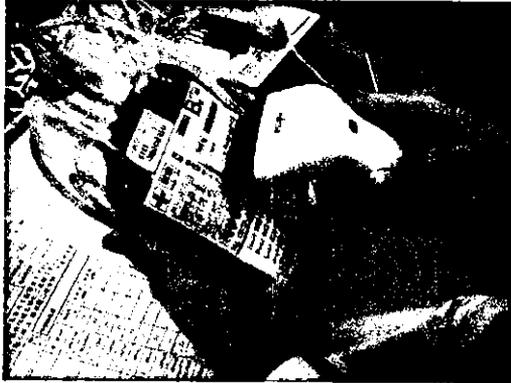


図1. バーコード照合による血液製剤の管理

を開き、輸血療法の適応、製剤の選択、輸血関連検査、輸血の実施手順、使用実態調査、事故・副作用・合併症の把握と対策、情報伝達、自己血輸血の実施などを審議する。当院の輸血療法マニュアルはホームページでも公開している<sup>2)</sup>(以下、HP参照と記す)。

#### b) 輸血部門

輸血の安全確保の中心はまず「人」である。輸血に関する検査、輸血用血液の保管管理そして輸血記録保管などを一括して行う輸血部門が必要である。病院内における輸血業務全般について実務上の監督および責任をもつ責任医師が配置され、輸血専任検査技師を中心に輸血業務の24時間体制が実現されなければならない。院内のスタッフへの輸血医療の理解のために、われわれの輸血部では「輸血部ニュース」を発行している(HP参照)。

#### 4. 血液の保管管理とコンピュータ化

輸血用血液の保管は、温度監視装置付きの専用保冷库・冷凍庫や血小板振盪機付き保管庫をおいた輸血部門に限定すべきである。つまり、一般病棟では保管させず使用直前に出庫する。手術室やICUで保管する場合も輸血部門と同等の管理ができなければ保管させない。必要時に迅速に血液を搬送する仕組みをつくっておけば、「念のため」と手元におく血液量が減少する。

血液はバッグのラベルのバーコードを用いて入庫、出庫を一括してコンピュータ管理する(図1)。

院内で採取する自己血も同様にバーコードを発行して管理する。

本院の血液製剤の注文は医療端末を通じて行われる(HP参照)。オーダー画面では直近のHb, PLT, プロトロンビン時間(PT)が自動的に表示され、医師が輸血の適応を参照する機会となる。また「同意書を取得しましたか?」というチェックボタンを設けている。コンピュータによる製剤管理は、何よりも間違った人に間違った血液を出庫するという事務的なミスが減らすことができる。そのうえ、血液の使用歴の記録20年間保管が可能となり、院内在庫血液を最小数にでき、期限切れの廃棄血を減らすことができる。

#### 5. 輸血関連検査とコンピュータ化

輸血部門で実施する検査としては、ABO血液型検査、Rho(D)抗原検査、不規則抗体スクリーニングと同定、交差適合試験などがある。検査は通常時と緊急時の検査に分け、文書化されたマニュアルに基づいて実施する。

本院では検査オーダーが出されるとバーコード付きのスピッツがつくられ、検体の採血が行われる。血液型検査と不規則抗体検査のルーチン検査はオーツ社のAutoViewという全自動機を用いている(HP参照)。「検体取り違い」や「結果の転記ミス」がなくなったこと、「ルーチン検査が標準化」したため技師による判定差がなくなり、技師は不規則抗体の同定検査や自動化できない専門的な検査に時間を割くことができる。

#### 6. 輸血実施現場とコンピュータ化

輸血の実施は「その患者用に出庫された血液が、間違いなくその患者に輸血されること」がもっとも重要である。従来は2人以上の職員で患者・血液が間違いのないことを伝票を指さしながら声を出して確認したあと輸血を実施していた。患者に伝票を示しながら確認を依頼することもあった。

今年から輸血実施入力もコンピュータ管理で行うようになった(HP参照)。輸血用血液はベッドサイドに運んだ医療端末(ノート型PC)に接続したバーコードリーダーで、患者、製剤、実施者の照合確認を行ったうえで輸血される。医療端末が参照するデータは無線LANを経由した最新デー

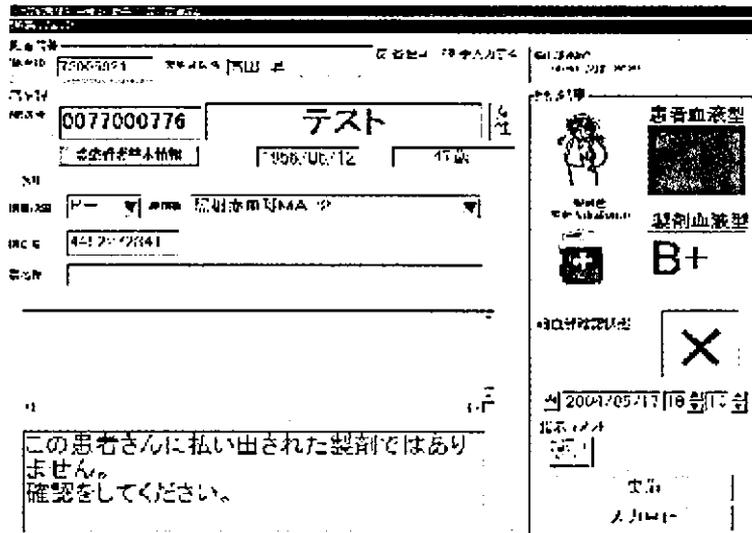


図2. ベッドサイドで輸血実施者、製剤、患者を照合する画面

タであり、輸血実施の可否が「適」「×」「未」として端末に表示される(図2)。このように輸血開始、そして中断あるいは完了が時刻とともに医療端末から入力され、電子カルテ上に記録される。輸血実施は輸血部のモニターでリアルタイムに確認することができる。

#### 7. 輸血副作用・過誤の管理

医療従事者は輸血副作用や過誤について教育され、予防策と発生時の対応策を記したマニュアルがいつでも閲覧できるようにする。副作用や過誤が発生した場合に報告するシステムが整備され、報告に基づき原因調査と改善策がたてられなければならない。輸血に関する事務的および技術的過誤、あるいは医療過誤につながる可能性があるインシデントを記録し、輸血部門が中心となって管理する必要がある。

原因調査と治療に役立てるため、適合試験用の患者血液と輸血用血液のパイロット血液を、少なくとも1~2週間程度は冷所で保存しておくことが望ましい。輸血感染症の有無をみるには、例えばB型肝炎ウイルス(HBV)では輸血前にHBs抗体やHBe抗体の検査を実施することが必要で、保険査定されないようにすべきであろう。

## II 輸血医療のインフォームド・コンセント(IC)

### 1. ICとは何か

ICは「説明と同意」、「十分な説明と納得したうえでの同意」などと訳されている。単なる同意書への署名のことではなく、説明から自主的な選択にいたるまでの過程全体を示している。ICは副作用や合併症が発生したときに、病院が訴えられないという「免責」のためではない。患者には自分の運命を自分で選択する権利「自己決定権」があり、その判断材料を「知る権利」がある。この「患者の権利」の具現化がICである。

### 2. 輸血とICの経緯

1989年の旧厚生省通知「輸血療法の適正化に関するガイドライン」の冒頭に説明と同意の重要性が記された。1997年の保険改正では、文書による説明と同意が実施されなければ輸血の保険請求ができないことになり、事実上の義務化が図られた。1997年の通知「輸血療法の実施に関する指針」でも文書の作成が指導され、2002年の薬事法改正では、輸血用血液は血漿分画製剤とともに「特定生物由来製品」に指定された。

### 3. 輸血のICの実際

同意書の他に必要に応じて「血液製剤の使用指針」を提示できるようにしておく。われわれは輸血療法で共通する説明内容を「輸血について—十分な説明と納得の上での同意」というパンフレットにして患者に配布している(HP参照)。ICのポイントを列挙する。

1) わかりやすい言葉で病状を説明する：専門用語を避け、患者側が理解できる言葉で、病状や輸血療法の必要性を説明する。

2) おすすめられる方法の利点と欠点を説明する：通常、選択肢は少なくとも2種類以上あり、その有用性は同等ではない。医療者は最良と思われる選択肢から説明すべきである。リスクの説明と利点の説明をバランスよく行っていただきたい。リスクについては頻度を示すことも大切である。

3) かわりになる方法の利点と欠点を説明する：輸血をしない場合のリスク、代替治療の可能性などを説明する。なお自己血輸血選択が可能であるのに、意図的に提示しないことは患者にとって不利益と解釈される。

4) 患者が納得できるまで質問できる機会を与える：できるだけ時間的・空間的な余裕がとれるような配慮が必要である。予定手術の場合は入院予約のときに初回の説明を始めるのがよい。

5) 患者が自主的な選択で同意あるいは拒絶できる：医療者側が専門家でない患者に正しい判断はできないと考えたり、圧迫や誘導をしがちである。きちんとした支援体制を整えれば、ほとんどの患者は自主的な決断能力をもっている。

### III ICの普及のために

医療機関、学術団体、血液供給組織、行政組織、ボランティア団体などによる医療全般の情報開示をすすめることが必須であり、インターネットの利用がもっとも適している。知識と経験をもった他の専門家の意見(second doctor's opinion)も提供できるようにする。患者側の意見や利益を代弁する組織(患者アドボカシー：advocacy)を医療機関の中に設置する例もみられるようになった。ICはコンピュータ化できず、人と人との良好なコミュニケーションが重視される。

#### おわりに

日本輸血学会では、安全な輸血を実施するために整備すべき施設基準を設定し、査察と認証(inspection and accreditation：I&A)を行っている<sup>3)</sup>。医療機能評価機構の病院評価に似ているが現状は無料である。点検と視察を行った後に問題点を指摘した報告書を作成し、改善が確認された場合に認定を行っている。

#### ■文献

- 1) 安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律。〈[http://www.bpro.or.jp/BPRO\\_web/publications/letters/70/70.htm](http://www.bpro.or.jp/BPRO_web/publications/letters/70/70.htm)〉[Accessed 30 May 2004]
- 2) 広島大学病院輸血部。〈<http://home.hiroshima-u.ac.jp/yuketsu/>〉[Accessed 30 May 2004]
- 3) 日本輸血学会I & A委員会。〈<http://www.yuketsu.gr.jp/committee/IandA/index.html>〉[Accessed 30 May 2004]

\*

\*

\*

## トピックス

## II. 適正な成分輸血

### 3. 新鮮凍結血漿とアルブミン製剤・ 凝固因子製剤以外の血漿分画製剤

高田 昇

## 要 旨

新鮮凍結血漿の使用は血液凝固能の改善が主な目的で、とりわけ濃縮凝固因子製剤がない先天性欠乏症や肝不全などの複合凝固因子の欠乏症が対象となる。臨床現場では循環血漿量の改善や維持を目的としたものなど不適切な使用が続いている。必要な成分を高純度に濃縮して提供する血漿分画製剤は、血液の有効利用の面でも望ましい。適正な使用を普及させるにはエビデンスに基づいたガイドラインを提供する努力が必要である。

〔日内会誌 93:1315~1322, 2004〕

**Key words** : 新鮮凍結血漿, 血漿分画製剤, 適応

## はじめに

血漿製剤は医薬品としての有効性・安全性の上に、有限な資源を利用することから適正性が求められる<sup>1)</sup>。輸血医療は先輩の医師から受け継いだ経験的な輸血医療から、よりエビデンスに基づいた正しい使用法が要求されるようになった。筆者に与えられたテーマは新鮮凍結血漿、そしてアルブミン製剤、血液凝固因子製剤を除く血漿分画製剤の適正使用について解説することである。

## 1. 血漿と血漿分画製剤

## 1) 血漿たん白

採血後6時間以内に分離して-20℃以下で凍結保存したものを新鮮凍結血漿 (FFP) と呼んでいる。有効期限1年間まで保管するものに“新

鮮”という名称をつけているのはおかしいのではないか。FFPは使用直前に36℃で融解しそのまま使用する。ウイルス不活化処理は行われていない。

## 2) 血漿分画製剤の種類と製法

アルブミン製剤、凝固因子製剤を含めた血漿分画製剤の一覧表を示した(表1)。血漿分画製剤は数千袋以上の大量のFFPをプールして工場規模で生産される。より高純度、高度濃縮、品質の均一、そして保管や携帯に便利な製剤が提供されてきた。血漿たん白の分離精製技術は、1940年代のコーンによるエタノール分画法に始まる。すなわち凍結血漿を融解・プールし、pH、イオン強度、エタノール濃度、たん白質濃度、温度の5つの条件を変化させて、沈殿物と遠心上清に分ける方法である。さらにポリエチレングリコール分画法、ゲル濾過法、イオン交換クロマトグラフィー法、アフィニティークロマトグラフィー法などを組み合わせることにより、たん白質の構造と機能を温存したまま中間段階では原血漿の数千倍以上の濃縮度と純度の上昇

たかた のぼる：広島大学病院輸血部

表 1. 血漿分画製剤

種類	規格・単位	製剤名(例示)
加熱人血漿たん白	100mL1 瓶	献血アルブミン-ニチャク(日本製薬-武田)
	250mL1 瓶	プラスマネート・カッター(バイエル) プラズマプロテインフラクション(バクスター)
人血清アルブミン	5%100mL1 瓶	献血アルブミン(5%) - Wf(三菱ウェルファーマ) プミネート5%(バクスター)
	5%250mL1 瓶	アルブミン-5%(アベンティス) アルブミン(5%)・カッター(バイエル) プミネート5%(バクスター)
	20%20mL1 瓶	献血アルブミン-ニチャク(日本製薬-武田) 献血アルブミン20 "化血研"(化血研=アズウェル=藤沢=アベンティス) 赤十字アルブミン(日赤) 赤十字アルブミン20(日赤)
	25%50mL1 瓶	赤十字アルブミン(日赤) 赤十字アルブミン20(日赤) 献血アルブミン-ニチャク(日本製薬-武田) 献血アルブミン20 "化血研"(化血研=アズウェル=藤沢=アベンティス) アルブミン-ペーリング(アベンティス) アルブミン20%「バクスター」(バクスター)
	25%20mL1 瓶	献血アルブミン-Wf(三菱ウェルファーマ) アルブミン(25%)・カッター(バイエル) プミネート25%(バクスター)
	25%50mL1 瓶	赤十字アルブミン25(日赤) 献血アルブミン25 "化血研"(化血研=アズウェル=藤沢=アベンティス) 献血アルブミン-Wf(三菱ウェルファーマ) アルブミン-25%(アベンティス) アルブミン(25%)・カッター(バイエル) アルブミン25%「バクスター」(バクスター) アルブミン-Wf(三菱ウェルファーマ) 人血清アルブミン "化血研"(化血研=アズウェル) プミネート25%(バクスター)
人免疫グロブリン(筋注用)	150mg3mL1 瓶	ガンマグロブリン-ニチャク(日本製薬-武田) グロブリン-ヨシトミ(三菱ウェルファーマ) グロブリン-Wf(三菱ウェルファーマ) 人免疫グロブリン「日赤」(日赤) ベリグロビンP(アベンティス) "化血研" ガンマーグロブリン(化血研=アズウェル)
	150mg10mL1 瓶	
人免疫グロブリン(静注用)	500mg10mL1 瓶	献血ベニロン-I(化血研=帝人) ベニロン(化血研=帝人) ガンマーF「日赤」(日赤) 献血静注グロブリン "化血研"(化血研=アズウェル=アベンティス) ガンマ・ベニンP500mg(アベンティス) ポリグロビンN(バイエル) 献血ヴェノグロブリン-IHヨシトミ(三菱ウェルファーマ) ヴェノグロブリン-IH(三菱ウェルファーマ) 献血グロベニン-I-ニチャク(日本製薬-武田)
	1g20mL1 瓶	献血ベニロン-I(化血研=帝人) ベニロン(化血研=帝人) 献血ヴェノグロブリン-IHヨシトミ(三菱ウェルファーマ)
	2.5g50mL1 瓶	献血ベニロン-I(化血研=帝人) ベニロン(化血研=帝人) ガンマーF「日赤」(日赤) 献血静注グロブリン "化血研"(化血研=アズウェル=アベンティス) ガンマ・ベニンP2.5g(アベンティス) ガンマガード(バクスター) サングロボール(UCB) ポリグロビンN(バイエル) 献血ヴェノグロブリン-IHヨシトミ(三菱ウェルファーマ) ヴェノグロブリン-IH(三菱ウェルファーマ) 献血グロベニン-I-ニチャク(日本製薬-武田)
	5g100mL1 瓶	献血ベニロン-I(化血研=帝人) 献血グロベニン-I-ニチャク(日本製薬-武田)
抗HBs人免疫グロブリン	200単位1mL1 瓶	抗HBs人免疫グロブリン「日赤」(日赤) ヘパトセラ(化血研=藤沢) ヘプスリン(三菱ウェルファーマ) 乾燥HBグロブリン-ニチャク(日本製薬-武田)

	1,000 単位 5mL 1 瓶	抗 HBs 人免疫グロブリン「日赤」(日赤) ヘパトセーラ (化血研=藤沢) ヘプスプリン (三菱ウェルファーマ) 乾燥 HB グロブリン-ニチャク (日本製薬-武田) 静注用ヘプスプリン-IH (三菱ウェルファーマ) ヘプスプリン-I (三菱ウェルファーマ)
抗破傷風人免疫グロブリン	250 国際単位 1mL 1 瓶	テタガム P (アベンティス)
	250 国際単位 2mL 1 瓶	破傷風グロブリン-ニチャク (日本製薬-武田)
	250 国際単位 2.5mL 1 瓶	テタノセーラ (化血研=藤沢) テタノプリン (三菱ウェルファーマ)
	250 国際単位 3.4mL 1 瓶	テタノプリン-IH (三菱ウェルファーマ)
	1,500 国際単位 20mL 1 瓶	テタノプリン-IH (三菱ウェルファーマ)
乾燥抗 D (Rho) 人免疫グロブリン	1,000 倍 1 瓶	抗 D グロブリン-ニチャク (日本製薬-武田) 抗 D 人免疫グロブリン-ヨシトミ (三菱ウェルファーマ) 抗 D 人免疫グロブリン-Wf (三菱ウェルファーマ)
乾燥濃縮人血液凝固第 XIII 因子	正常人血漿 4mL 中含有量の 60 倍 1 瓶	フィログガミン P (アベンティス)
乾燥人フィブリノゲン	1g 1 瓶	フィブリノゲン HT-ヨシトミ (三菱ウェルファーマ) フィブリノゲン HT-Wf (三菱ウェルファーマ)
人ハプトグロビン	2,000 単位 100mL 1 瓶	ハプトグロビン注-ヨシトミ (三菱ウェルファーマ)
乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター	正常人血漿 1mL 中含有量の 500 倍 1 瓶	ベリナート P (アベンティス)
乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子	250, 500, 1,000 単位	クロスエイト M (日赤) コンファクト F (化血研=藤沢) コンコエイト-HT (三菱ウェルファーマ)
遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子		コージネイト FS (バイエル) リコネイト (バクスター)
乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体	200, 400, 500 単位	PPSB-HT「ニチャク」(日本製薬-武田) プロブレックス ST (バクスター)
乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子	500, 1,000 単位	クリスマシン M (三菱ウェルファーマ) ノバクト M (化血研=藤沢)
活性化プロトロンビン複合体	500 単位	オートブレックス (バクスター)
乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	500, 1,000FU	ファイバ「イムノ」(バクスター)
遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子	1.2, 4.8mg	注射用ノボセブン (ノボ)
乾燥濃縮人活性化プロテイン C	2,500 単位	注射用アナクト C (化血研-帝人)
乾燥濃縮人アンチトロンビン III	500, 1,500 単位	アンソロピン P (化血研-アベンティス) ノイアート (三菱ウェルファーマ) ノンスロン (日本製薬-武田)

が得られるようになった (図)。

また未知のウイルス混在を排除するために、製造工程にウイルス除去・不活化技術が複数組み込まれている。理論的な可能性は残るが、事

実は HBV (hepatitis B virus), HCV (hepatitis C virus), HIV (human immunodeficiency virus) の感染は発生しなくなった。さらに遺伝子組み替え型 (リコンビナント) 製剤も市販され

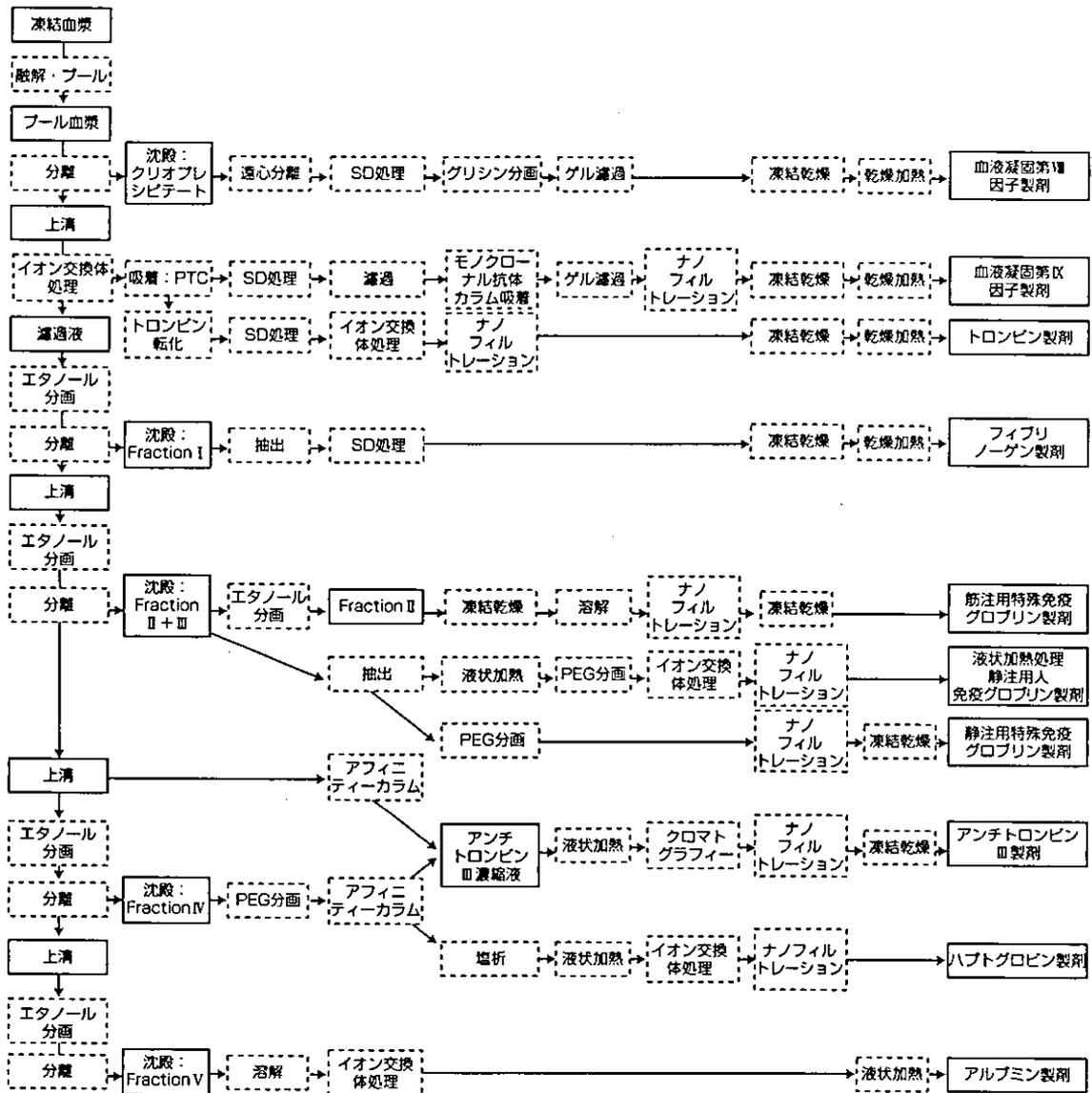


図. 血漿蛋白分画工程の概略 (2002年8月, ベネシス社資料を改変)

るようになった。一方で製造コストの上昇は必須であり、開発途上国ではますます使用できない。

2. 血液凝固時間について

血液凝固反応のモニターには、プロトロンビン時間 (PT) と活性化部分トロンボプラスチン

時間 (aPTT) そしてフィブリノーゲンの測定が汎用されている。凝固因子の濃度とPTやaPTTの秒数との関係は、両者を対数にとると直線に近くなる。つまり凝固因子の高濃度域での変動では秒数はわずかな差がみられるのみであり、低濃度域ではわずかな因子の低下が大きな秒数の延長になる。このようにPTおよびaPTTのデータの読みには慣れが必要である。正常血漿には

表2. 凝固因子の生体内における動態と止血レベル

因子	生体内半減期	4℃での半減期	止血に必要なレベル	生体内回収率 (%)
フィブリノーゲン	3-6日	年	75-100mg/dL	50-70
プロトロンビン	2-5日	>21日	10-25%	50
第V因子	4.5-36時間	10-14日	10-30%	-80
第VII因子	2-5時間	>21日	>10%	100
第VIII因子	8-12時間	7日	30-40%	60-70
第IX因子	18-24時間	>21日	15-40%	20
第X因子	20-42時間	>21日	10-40%	50-95
第XI因子	40-80時間	3-4日	20-30%	90
第XIII因子	12日	>21日	<5%	50-100
アンチトロンビン	60-90時間	>42日	80-120%	50-100

\* AABB : Technical Manual (14th Ed)<sup>2)</sup> を一部改変.

止血に必要なレベルよりはるかに多い凝固因子が含まれている。明らかな出血傾向のために止血が困難と考えられるのは、PTおよびaPTTの正常上限の1.5倍以上の延長の時であり、凝固因子製剤あるいはFFP輸注の適応とされている<sup>2)</sup>。

### 3. 新鮮凍結血漿の適応

凝固因子の欠乏にともなう出血が発生している患者の止血能を是正することがFFPの主な使用目的である。より安全な血漿分画製剤やリコンビナント製剤が入手できる場合、FFPを使用すべきではない。侵襲的な処置を必要とする場合には予防的な使用は合理的であるが、単なる検査値の補正の目的に使用してはならない(表2)。

#### 1) ビタミンK欠乏症とワルファリン

ビタミンK依存性のたん白には凝固第II, 第VII, 第IX, 第X因子と凝固抑制の役割をするプロテインCおよびプロテインSがある。ビタミンK欠乏症やワルファリン過剰投与によって複合的な凝固因子欠乏が発生する。経口摂取が長期間不可能な状態、抗生物質の長期使用、閉塞性黄疸、脂肪吸収不良症候群ではビタミンK欠乏症が発生しやすい。

ビタミンK依存性凝固因子の中で最も半減期が短いのは第VII因子である。従って、ビタミンK欠損症はaPTTよりもPTのほうが鋭敏に検出できる。ビタミンK欠乏の治療は、原因疾患への対処とビタミンKの注射である。肝臓の機能が正常であれば凝固因子は12時間以内に回復する。FFPの輸注は脳出血などが実際に発生しているとき、あるいは緊急に侵襲的な処置をする前に行う。10~20mL/kgのFFPを輸注すれば止血に必要なレベルの上昇を得られる。プロトロンビン複合体を含む第IX因子製剤は有効である(保険適応外)。

#### 2) 肝臓疾患

重症肝疾患では出血傾向を起こす複数の要因がある。門脈圧亢進症による循環動態の変化で血小板が減少し、肝臓で産生される第VIII因子以外の全ての凝固因子の低下がみられる。フィブリノーゲンの質的異常、フィブリンやFDP (fibrin degradation product) のクリアランスの低下、線溶系の亢進、線溶系インヒビターの産生低下も加わる。中でも第VII因子は半減期が短いためPTの延長として捉えられる。従ってFFP輸注によって得られるPTの改善も4時間しか続かない。

重症肝疾患の患者で出血が起こっている場合、凝固障害によるものと考えFFPの輸注を繰り返