

図1 ドナーKIR2DS2とKIRリガンド不適合効果(3-4度急性GVHD)

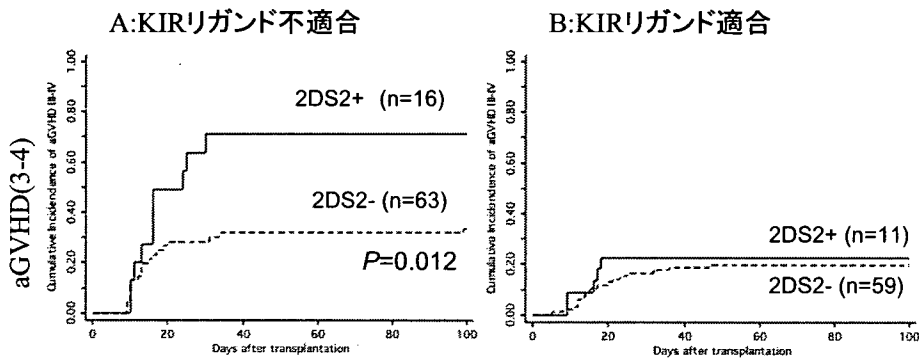


表1 ドナーKIR2DS2とKIRリガンド不適合効果(多変量解析)

	aGVHD III-IV		OS	
	HR	p-value	HR	p-value
(model 1)				
KIR (MM vs M)	1.36	0.304	1.6	0.027
Donor KIR genotype (2S2 + vs -)	1.96	0.045	1.04	0.889
(model 2)				
KIR (MM vs M)	1.23	0.558	1.53	0.073
Donor KIR genotype (2S2 + vs -)	1.48	0.517	0.89	0.799
Interaction between KIR and 2S2	1.55	0.566	1.27	0.677

adjusted for HAG, HBG, DRG, DQG, DPG, age, donor age, donor-recipient sex pattern, disease, TBI and risk. (HLA-C-mismatched and donor 2DS2-typed, n=150)

図2 ATG投与とKIRリガンド不適合効果(3-4度急性GVHD)

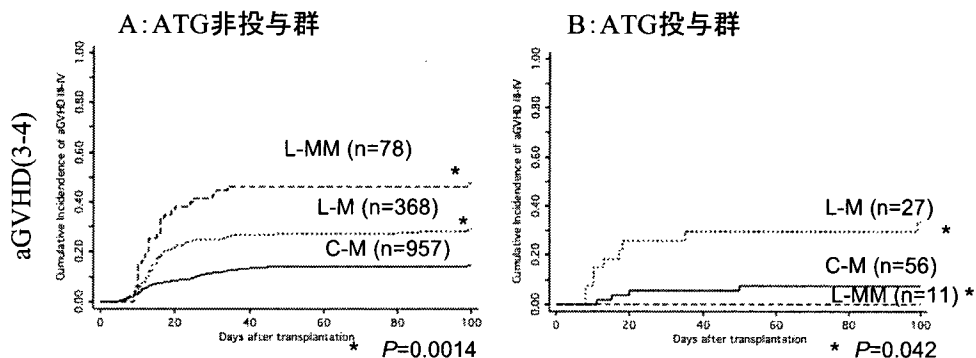


表2 ATG投与とKIRリガンド不適合効果(多変量解析)

	aGVHD III-IV		II-IV		OS	
	HR	p-value	HR	p-value	HR	p-value
KIR-L (MM vs M)	1.84	0.003	1.36	0.073	1.67	0.001
ATG (Yes vs no)	1.17	0.673	1.33	0.312	1.31	0.307
Interaction between KIR and ATG	NE	NE	0.19	0.032	0.67	0.423

adjusted for HAG, HBG, DRG, DQG, DPG, age, donor age, donor-recipient sex pattern, disease, TBI and risk. (HLA-C-mismatched pairs, n=476)

同種造血幹細胞移植における遺伝子多型の与える影響に関する研究

分担研究者 村田 誠 名古屋大学医学部附属病院血液内科助手

研究要旨

患者またはドナーにおける代謝酵素 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) の多型が造血幹細胞移植の成績に与える影響を検討した。対象は HLA 遺伝学的一致同胞ドナーから移植を行いかつ GVHD 予防として MTX + CsA を用いた 159 例の成人患者。保存 DNA に対し PCR-RFLP 法を用いて MTHFR C677T の多型を決定し、移植予後との相関を Cox proportional-hazard model を用いて解析した。患者における各 genotype の頻度は 677CC 型 56 例 (35%)、677CT 型 83 例 (52%)、677TT 型 20 例 (13%)、ドナーにおける各 genotype の頻度は 677CC 型 48 例 (30%)、677CT 型 98 例 (62%)、677TT 型 13 例 (8%) で、患者とドナー間で各 genotype の分布に有意な差は認めなかった。急性 GVHD (grade I-IV) の発症頻度が、677TT (活性低下型) を持つ患者で有意に低かった (RR, 0.34; 95%CI, 0.12-0.94; P=0.038)。活性低下型 MTHFR を持つ患者では MTX による細胞内の葉酸拮抗作用が増強され、その結果 GVHD 抑制効果が強く出る可能性が示唆された。我々の得た結果は、今後さらに多数例の解析で確認する必要がある。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は GVL 効果により白血病を治癒することが可能であるが、一方 GVHD などの治療関連合併症により死に至ることもある。GVHD の予防には CsA や tacrolimus などのカルシニューリン・インヒビターと共に MTX がしばしば併用される。この MTX の代謝には methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) の多型が影響を与えられている。

MTHFR 遺伝子には C677T の多型があり、通常活性を示す 677CC 型に比べ、677CT 型は酵素活性が約 60% に低下、677TT 型は約 30% に低下する。最近、MTX + CsA で GVHD 予防を行った場合、677TT 型を持つ患者は 677CC or 677CT 型を持つ患者と比較して移植後急性 GVHD (grade I-IV) の

発症率が有意に低いことが報告された。

今回我々は、日本人移植において MTHFR 遺伝子の多型が移植予後に与える影響を明らかにすることを目的として、以下の研究を行った。

B. 研究方法

対象は名古屋大学医学部附属病院および名古屋第一赤十字病院で遺伝学的 HLA 一致同胞から造血幹細胞移植を受けた成人患者のうち、GVHD 予防を MTX + CsA で行い、解析可能な DNA が保存されていた 159 例 (組)。年齢は 15~62 歳 (中央値 37 歳)。腫瘍性疾患が 143 例、非腫瘍性疾患が 16 例。骨髄移植が 120 例、末梢血幹細胞移植が 39 例。骨髄破壊的な前処置を行ったものが 139 例、骨髄非破壊的な前処置を行っ

たものが20例。

MTHFR遺伝子の多型はPCR-RFLP法を用いて決定した。

統計学的解析は χ^2 test、Cox proportional-hazard model、Kaplan-Meier法およびlog rank testを用いて行った。

C. 研究結果

患者における各genotypeの頻度は677CC型56例(35%)、677CT型83例(52%)、677TT型20例(13%)。ドナーにおける各genotypeの頻度は677CC型48例(30%)、677CT型98例(62%)、677TT型13例(8%)。患者とドナー間で各genotypeの分布に有意差は認めなかった。

多変量解析の結果、677TT型を持つ患者と非腫瘍性疾患患者がgrade I-IV急性GVHDの発症率と有意に相関した(677TT型: RR, 0.34; 95%CI, 0.12-0.94; P = 0.038)

(非腫瘍性疾患: RR, 0.21; 95%CI, 0.053-0.88; P = 0.033)。Kaplan-Meier法による解析でも677TT型患者群の急性GVHD (grade I-IV) 発症率は19% (n = 20)、677CC/CT型患者群の発症率は45% (n=139)と有意な差を認めた(P = 0.033)。

またgrade II-IV急性GVHDの発症率とは、骨髄(vs末梢血)のみが有意に相関した(RR, 0.31; 95%CI, 0.14-0.66; P = 0.045)。Kaplan-Meier法による解析では677TT型患者群の急性GVHD (grade II-IV) 発症率は5% (n = 20)、677CC/CT型患者群の発症率は24% (n=139)であり、有意ではないが677TT型患者群で低い傾向を認めた(P=0.075)。

C677Tの多型と、再発率、治療関連死亡率、無病生存率、全生存率との間に有意な相関は認めなかった。

D. 考察

677TT型を有する患者でGVHDの発症率が低かった。677TT型MTHFRは通常の

約30%まで活性が低下しており、その結果MTXによる細胞内の葉酸拮抗作用が増強されGVHD抑制効果が強く出る可能性が示唆された。この結果はさらに多数例での解析で確認する必要がある。

E. 結論

活性低下型MTHFR酵素を持つ患者はMTXを用いた移植後のGVHD発症リスクが低い。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Terakura S, Murata M, Warren EH, Sette A, Sidney J, Naoe T, Riddell SR. A single minor histocompatibility antigen encoded by UGT2B17 and presented by HLA-A*2902 and B*4403. *Transplantation*, in press.

2. Narimatsu H, Murata M, Sugimoto K, Terakura S, Kinoshita T, Naoe T. Successful umbilical cord blood transplantation using a reduced-intensity preparative regimen without total body irradiation and tacrolimus plus methotrexate for prophylaxis of graft-versus-host disease in a patient with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia Lymphoma*, in press.

3. Narimatsu H, Terakura S, Matsuo K, Oba T, Uchida T, Iida H, Hamaguchi M, Watanabe M, Kohno A, Murata M, Sawa M, Miyamura K, Morishita Y, for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group (NBMTG). Short-term methotrexate could reduce early immune reactions and improve outcomes in umbilical cord blood transplantation for adults. *Bone Marrow*

Transpl, 39 (1): 31-39 (2007).

4. Adachi T, Matsushita T, Ichihashi R, Hirashima K, Ito M, Inukai A, Yokozawa T, Nishida T, Murata M, Hayashi M, Katsumi A, Kojima T, Saito H, Naoe T. Titer of ADAMTS13 inhibitor associated with thrombotic microangiopathy of the gut and skeletal muscle after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 83 (5): 415-419 (2006).
5. Inamoto Y, Oba T, Miyamura K, Terakura S, Tsujimura A, Kuwatsuka Y, Tokunaga M, Kasai M, Murata M, Naoe T, Kodera Y. Stable engraftment after a conditioning regimen with fludarabine and melphalan for bone marrow transplantation from an unrelated donor. *Int J Hematol*, 83 (4): 356-362 (2006).
6. Suzuki M, Abe A, Kiyoi H, Murata M, Ito Y, Shimada K, Morishita Y, Kinoshita T, Naoe T. Mutations of N-RAS, FLT3 and p53 genes are not involved in the development of acute leukemia transformed from myeloproliferative diseases with JAK2 mutation. *Leukemia*, 20 (6): 1168-1169 (2006).
7. Yanada M, Kiyoi H, Murata M, Suzuki M, Iwai M, Yokozawa T, Baba H, Emi N, Naoe T. Micafungin, a novel antifungal agent, as empirical therapy in acute leukemia patients with febrile neutropenia. *Internal Med*, 45(5): 259-264 (2006).
8. Terakura S, Murata M, Nishida T, Emi N, Akatsuka Y, Morishima Y, Kodera Y, Naoe T. Increased risk for treatment-related mortality after bone marrow transplantation in GSTM1-positive recipients. *Bone Marrow Transpl*, 37 (4): 381-386 (2006).

学会発表

1. Narimatsu H, Murata M, et al. Short-term methotrexate could reduce early immune reaction and improve non-relapse mortality in umbilical cord blood transplantation for adult patients. The 11th congress of the Asia Pacific Bone Marrow Transplantation, in Nagoya, Japan. October 2006.
2. Watanabe M, Murata M, et al. Favorable impact of short term methotrexate on early immune reaction and non-relapse mortality in umbilical cord blood transplantation for adult patients. The 48th annual meeting of the American Society of Hematology, in Orlando, Florida. December 2006.
3. Terakura S, Murata M, et al. Engraftment rate and kinetics following umbilical cord blood transplantation is critically affected by CD34+ progenitor cell dose and CD8+ T-cell dose complementary. The 48th annual meeting of the American Society of Hematology, in Orlando, Florida. December 2006.
4. Ohara F, Murata M, et al. Feasibility of reduced-intensity cord blood transplantation (RICBT) as a salvage therapy for graft failure (GF): Results of a Nationwide Survey of 63 patients. The 48th annual meeting of the American Society of Hematology, in Orlando, Florida. December 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許申請なし

全ゲノム関連解析を用いた移植合併症の解析

分担研究者 小川 誠司 東京大学大学院医学系研究科 21 世紀 COE プログラム特任助教授

研究要旨

本分担研究では、造血幹細胞移植の重篤な合併症に関わる遺伝的な背景をあきらかにする目的で、日本骨髄移植推進財団を通じて行われた約 2000 組のドナー・レシピエントについて Affymetrix 社の GeneChip 500K アレイを用いた大規模 SNP タイピングを行い、全ゲノム関連解析の手法を用いて移植合併症の発症に関わる遺伝的多型を探索する。解析予定数の 66%を終了した時点での中間解析の結果では、急性 GVHD の発症に関わる遺伝子座の候補が複数同定されており、今後全症例のタイピングの終了と GVHD の標的遺伝子座の同定が期待される。

A. 研究目的

造血幹細胞移植は難治性造血器疾患に対する現時点で最も強力な治療手段であるが、移植前処置に伴う臓器障害や移植片対宿主病 (GVHD) は、患者の予後や QOL に深刻な影響を及ぼす重篤な合併症である。移植成績向上の観点からは、これらの合併小のコントロールが重要な課題であることはいうまでもない。一方、これらの移植に伴う合併症の出現には個人差があり、同一の前処置においても、合併症の発症の有無は患者ごとに異なっており、これらは放射線や薬剤に対する感受性などの遺伝的な背景によって影響されると考えられる。さらに、GVHD においては、ドナーとレシピエントの遺伝的背景の差異が決定的に重要である。

そこで、本研究では、これらの合併症に対する効果的な予防手段を開発することを目的として、種々の移植合併所の発症に関わる遺伝的な多型を全ゲノム関連解析により同定することを試みる。

B. 研究方法

日本骨髄バンクを通じて H16 年までに行われた約 7800 件の非血縁者間骨髄移植のドナー/レシピエントの保存試料について HLA の DNA タイピングを行い(日赤東京血液センター)、

- (1) HLA A, B, C, DR, DQ 座が DNA レベルで完全に一致した 2656 移植に関して、
- (2) 急性 GVHD 予防としてシクロスポリンないしタクロリムスとメトソレキセートが用いられ、かつ
- (3) 急性 GVHD に関する臨床データが利用可能な 2058 移植のうち、
- (4) ドナー・レシピエントについてゲノム DNA が利用可能な 1856 移植、計 3712 試料、

について、Affymetrix GeneChip 500K マッピングアレイを用いて 50 万 SNP 座の SNP タイピングを行い、全ゲノム関連解析により、GVHD の発症に関わる多型の同定を試みた。すなわち、GVHD の標的となる mHA 遺伝子座に関しては、GVHD 陽性群および陰性群における、ドナーおよびレシピエントの個々の genotype から定義される不適合アレル数の差について、一方、GVHD の発症に関連するドナーないしレシピエントの多型に関しては、GVHD 陽性・陰性群におけるドナーないしレシピエントのアレル数の差について、統計検定を行い、有意な SNP の同定を行った。有意性の検定については、50 万 SNP 座における統計検定量の permutation test により genome-wide な第一種の過誤が 5%となるような統計量を算出し、これを閾値として採用した。特に、GVHD に係わる不適合アレルの検定については、mHA の HLA 拘束性を考慮し、共通の HLA を有する移植について、有意に不適合を示すアレルの検出を行った。

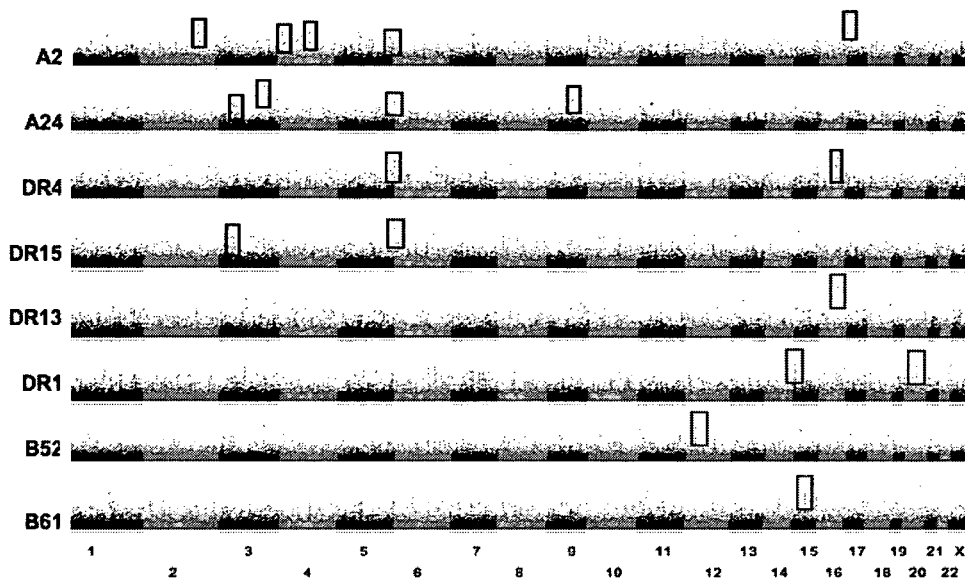
(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針および臨床研究に関する倫理指針に基づき、日本骨髄移植推進財団のデータ試料利用委員会および東京大学医学部倫理委員会の承認を得て行われている。

C. 結果

Affymetrix GeneChip 500K マッピングアレイは、250K NspI と 250K StyI の二枚のアレイで構成されており、これまでに、再解析例を除く 4900 アレイ(予定解析数 7424 の 66%)の解析が終了している。このうち、サンプル別の Call Rate が 93%以上、

HLA拘束性に基づくGVHD関連mHAの解析



かつドナー・レシピエントともに2枚のアレルの解析が終了し、解析可能な移植は978件であった。これらの移植における急性GVHDの重傷度別の内訳は以下の通りであった。

GVHD	移植数
Grade 0	260 移植
Grade 1	272 移植
Grade 2	223 移植
Grade 3	152 移植
Grade 4	71 移植

Grade3, 4を優先的にタイピングしているため、両者の割合は、サンプル全体の割合より大きくなっている。これらのアレイデータのうち、SNP別のCall rateが95%以上、Call Rateのドナーとレシピエントにおける差が3%以下、かつHardy-Weinberg平衡を満たす($p > 0.001$)を満たす346499SNPを解析対象として、CNAGを用いた中間解析を行った。

レシピエントが有するアレル数に基づく関連解析の結果、GVHD陽性群(grade3-4)と陰性群(grade 0-1)で、6番染色体短腕のSNP(をピークとするカイ二乗値の上昇が観察された(permutationによるゲノムワイド $p=0.04$)).最大統計量のSNPにおける $OR=2.94$ (95%CI=2.02~4.35)。これらは、HapMapデータから推定されるLD強度に一致して分布しており、GVHDの発症に関わる有意な遺伝子座の候補と考えられる。一方、ドナー側のSNPに関するアレルテストにおいても、高いカイ二乗値を示すSNPも同定されたが、これらは周囲のSNPのLDとの相関が低く、現時点では、タイピングエラーにより生じている可能性が否定できない。

次に、ドナー・レシピエント間のアレル不適合に基づいて、GVHDの有無と関連するアレルの解析を行った。解析の結果、GVHD陽性群(grade3-4)と陰性群(grade 0-1)で高いカイ二乗値を示すSNPの上位8番目までは、6番短腕のSNPで占められており、これらは、レシピエント側のアレルの解析で得られた上記のSNPと一致した。最大のカイ二乗値は29.4であったが、これはpermutationテストにおける上位10.4%点にとどまっていた。また、HLA拘束性を考慮にいれたHLAのアレル別の関連解析では、19番染色体をはじめとする複数のSNPが抽出されたが(図)、各HLAについての対象症例数が限定されることから、ゲノムワイドな有意性は示されなかった。

D. 考察

JMDP試料を用いた全ゲノム関連解析による急性GVHD関連多型の探索では、中間解析の段階ではあるが有意なSNPを含む候補の多型が複数同定されており、今後全症例を含めた解析、および検証セットによる確認解析により急性GVHDのリスクとなる多型の同定が期待される。また、同様の手法に基づく、慢性GVHDや肺合併症に関わる遺伝学的な背景の探索についても今後の重要な研究の課題である。

E. 結論

JMDP移植例に関する50万SNPのタイピングと全ゲノム関連解析による移植合併症に関わる遺伝子多型の探索について、目標の66%のSNPタイピングを終了した。中

間解析では、急性 GVHD の発症に関わる遺伝子座が複数同定された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sanada M, Uike N, Ohyashiki K, Ozawa K, Lili W, Hangaishi A, Kanda Y, Chiba S, Kurokawa M, Omine M, Mitani K, and Ogawa S. Unbalanced translocation der(1;7)(q10;p10) defines a unique clinicopathological subgroup of myeloid neoplasms. *Leukemia*, in press
Nakagawa M, Ichikawa M, Kumano K, Goyama S, Kawazu M, Asai T, Ogawa S, Kurokawa M, Chiba S. AML1/Runx1 rescues Notch1-Null mutation-induced deficiency of para-aortic splanchopleural hematopoiesis. *Blood* 108:3329-34, 2006.

Suzuki T, Yokoyama Y, Kumano K, Takanashi M, Kozuma S, Takato T, Nakahata T, Nishikawa M, Sakano S, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Highly efficient ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells using Delta1-Fc chimeric protein. *Stem Cells* 24:2456-65, 2006

Hosoya N, Sanada M, Nannya Y, Nakazaki K, Wang L, Hangaishi A, Kurokawa M, Chiba S, Ogawa S Genomewide screening of DNA copy number changes in chronic myelogenous leukemia with the use of high-resolution array-based comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer.*;45:482-94, 2006

2. 学会発表

山本 豪、南谷 泰仁、真田 昌、中崎 久美、王 莉莉、半下石 明、細谷 紀子、千葉 滋、黒川 峰夫、小川 誠司 高密度オリゴアレイを用いた成人白血病における UPD の網羅的解析 一般口演 0-718 (第 64 回日本癌学会総会)

真田 昌、山本 豪、南谷 泰仁、中崎 久美、王 莉莉、加藤 元博、細谷 紀子、半下石 明、千葉 滋、黒川 峰夫、小川 誠司 高密度 SNP アレイを用いた骨髄異形成症候群・骨髄増殖性疾患の網羅的なアレル不均衡/LOH の解析 一般口演 0-717 (第 64 回日本癌学会総会)

南谷 泰仁、真田 昌、中崎 久美、山本 豪、王 莉莉、細谷 紀子、半下石 明、千葉 滋、黒川 峰夫、小川 誠司 小児急性リンパ性白血病の網羅的ゲノム解析 一

般口演 0-714 (第 64 回日本癌学会総会)

Seishi Ogawa, 学会シンポジウム Profiling of MDS genomes using high-density SNP genotyping microarrays (第 68 回日本血液学会・第 48 回日本臨床血液学会)

中崎 久美、南谷 泰仁、山本 豪、真田 昌、細谷 紀子、王 莉莉、中村文彦、加藤元博、半下石 明、黒川 峰夫、千葉 滋、小川 誠司 高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた骨髄増殖性疾患の網羅的なゲノム解析演 (第 68 回日本血液学会・第 48 回日本臨床血液学会)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

Ⅲ. テーマーⅢ

Q O L

小児造血幹細胞移植ドナーへの説明のための資料作成の試み

分担研究者 加藤 俊一 東海大学医学部 基盤診療学系 再生医療科学・教授

研究協力者 渡辺 新 中通総合病院小児科・部長

研究協力者 掛江 直子 国立成育医療センター研究所 成育保健政策科学研究室・室長

研究協力者 坂本 なほ子 順天堂大学医学部 公衆衛生学教室・助手

研究要旨：

小児同胞ドナーからの血縁者間造血幹細胞移植における説明と同意のあり方についての検討の一環として、小児ドナーの年齢に応じた説明資料の作成を試みた。

小児の理解力により、1～5 歳、6～9 歳、10 歳以上の 3 群に分けてリーフレットを作成した。試作した説明書の妥当性を評価するため、同年齢層の健康小児や骨髄提供経験児を対象としてシミュレーションを行っている。

最終的には、骨髄あるいは末梢血幹細胞の提供方法とリスクに関する説明書、日本造血細胞移植学会ドナー登録の説明ドナー傷害保険の内容と申込み方法の説明などを「ドナー・キット」として家族内ドナー候補者に提供できる体制が望ましいと考える。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植においては、健康な生体ドナーから骨髄あるいは末梢血幹細胞を採取して移植を行なう。ドナーとして最適と考えられているのは HLA 適合の同胞であり、小児患者においては同胞ドナー候補者もまた小児であることがほとんどである。理解力や判断能力が未熟な小児に対してどのようなプロセスで、どのような説明を行い、どのような方法で同意を取得すべきかについては国際的にも統一した合意が形成されていない。

日本小児血液学会では 2002 年 4 月に 15 歳以下の健常小児ドナーからの造血幹細胞採取の安全性を確保し、かつ小児ドナーの権利を擁護する目的で「健常小児ドナーからの造血幹細胞採取に関する倫理指針」を定めた。その指針の中で、小児ドナー（候補者）に対して年齢と発達段階に応じて分かりやすい説明をイラストやビデオを活用して行う必要性が記載されている。

本研究では国内のすべての施設において使用可能な小児造血幹細胞ドナーのための説明資料を作成することを目的とした。

B. 研究方法

1) 説明方法の検討

対象児の年齢層を 5 歳以下、6～9 歳、10 歳以上の 3 群に大別し、それぞれの年齢層に応じた説明方法を検討し、説明のための資料を作成した。

[5 歳以下]

この年齢層では理解力が未発達で、なおかつ個人差がみられるので、絵本などを使って個々の理解力に応じた説明を行う。検査、入院、麻酔、疼痛、母子分離などが与える心理的傷害や、予告なく痛みを伴う医療行為を受けたことによる医療者への不信等を最小限に抑えるように務める。保護者に対して、ドナー候補者への倫理的配慮をまとめた資料を作成して提供する。

[6～9 歳]

代諾者(両親など)の前でコーディネーター(またはそれに代わりうる第三者)が骨髄(あるいは末梢血幹細胞)の提供方法を説明した絵本を読み聞かせた後、理解度や本人の意思を確認するため、8つの質問を口頭で尋ねる。これらの質問に対する答えから、HLA 検査に際して「“こつずいていきょう”をしてもよい」という前向きな意向がくみ取れた場合に、HLA 検査のための採血を行う。

[10 歳以上]

絵や図の入ったリーフレットを事前に渡して読んでもらい、その後に医療者もしくは第三者がリーフレットを用いながら説明を行う。保護者の同席については、本人の意向を尊重する。

2) 説明資料の評価のための検討

作成した資料が対象年齢の理解度などに即しているかを評価するために、第1フェーズとして健常児を、第2フェーズとして実際に骨髄を提供したドナー経験児を対象として、試作した説明資料を用いて模擬説明を行うこととした。

C. 結果

1) 説明資料の作成

年少児(10歳未満)用」と「年長児(10歳以上)用」のイラスト入り説明書を作成した。説明書作成にあたっては、渡辺新研究協力者の著書「インフォームド・アセント：こどもと造血細胞移植」(南山堂)を参考にし、イラストを多用することにより視覚的な理解を高めるようにした。

説明書からいくつかのイラストを抜粋して本報告書の最後に添付した。

2) 説明資料評価研究

第1フェーズ(健常児対象)、第2フェーズ(ドナー経験者)の評価研究を実施中である。

D. 考察

今年度は小児ドナー候補者への説明資料の試作を完了し、作成した資料の妥当性を評価するための検討に着手した。

本研究の目標は、造血細胞移植において同胞ドナーとなることへの正確な理解に役立つリーフレットの作成と、造血細胞移植医療の現場において適切に運用されることになる。

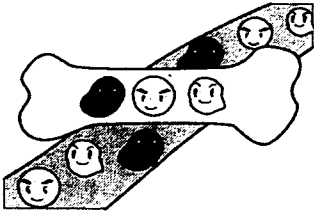
理解力が未発達で、判断力が未熟であるような小児においても家族と医療者が協力をして自発的意思決定を支援していくことが重要である。

最終的には、骨髄あるいは末梢血幹細胞の提供方法とリスクに関する説明書、日本造血細胞移植学会ドナー登録の説明ドナー傷害保険の内容と申込み方法の説明などを「ドナー・キット」として家族内ドナー候補者に提供できる体制が望ましいと考えている。

E. 参考文献

1. 加藤俊一 他、血縁者間造血幹細胞ドナーにおける人権保護と安全性確保に関するアンケート調査、平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業「移植医療におけるドナー及びレシピエントのQOL向上に関する研究」(主任研究者：加藤俊一) 研究報告書
2. 加藤俊一 他、血縁者間同種造血幹細胞移植におけるドナーアンケート調査－2005 年度中間解析結果－、平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)「骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血細胞移植の運用・登録と臨床研究体制の確立ならびにドナーおよびレシピエントの安全確保と QOL 向上に関する研究」(主任研究者：小寺良尚) 研究報告書
3. 渡辺 新、「インフォームド・アセント：こどもと造血細胞移植」、南山堂、2005 年

『骨髓：こつずい』って なんだろう？



骨髓って というのは 骨の中に
ある スポンジ みたいなもの
で、新しい血液をつくる 工場
なんだ。
血液には3種類の球が流れて
いて ぜんぶ骨髓で つくられて
いるんだ！



赤血球：せつけつきゅう
体じゅうに 酸素を はこぶ



白血球：はくけつきゅう
熱を あげたりする バイキン をやっつける



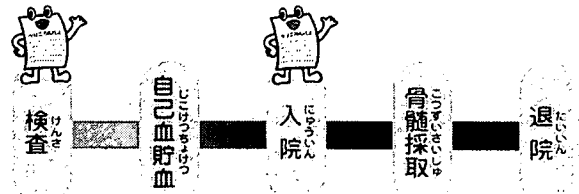
血小板：けつしょうばん
ケガをしたときに 血を とめてくれる

これが『骨髓移植：こつずいいしょく』 のけいかくだ



入院するまえの検査のことは
話をしたよね。
もうひとつ することがある。

きみの赤血球を うでからとって ためておくんだ。入院した 次の日に
骨髓を すいあげて その次の次の日あたりに退院できる。退院の日は すこし
ずれることもある。なんでも 先生に 質問していいんだよ。

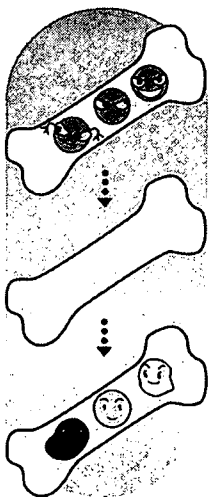


『造血細胞移植：そうけつさいぼう いしょく』って なあに？

造血細胞って どこにあるの？

造血細胞というのは 血液を流れる3つの球の もとなんだ。血液を つくる
工場のおはなし おぼえているかな？ 骨髓というところだね。造血細胞は
その骨髓のなかに あるんだ。

どうやって 造血細胞をとるかについては あとでゆっくり おはなしするね。



造血細胞は どうやって使うの？

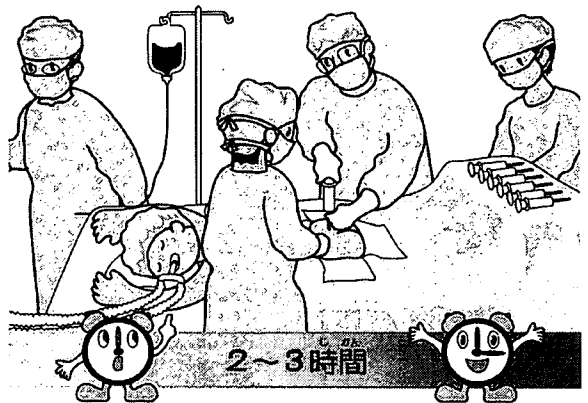
わるい白血球がふえた 骨髓を たくさん
くすりや放射線を使って 骨髓を からっぽに
する。

そのあとから 健康なひとの 造血細胞を
いれてあげるんだ。これを「造血細胞移植：
そうけつさいぼういしょく」っていうんだ。

これで骨髓は もとどおり元気に はたらき
はじめる。



こつずいさいしょく 骨髓採取が はじまった



手術のあいだ きみは おへそを したにして うつぶせになる。
先生は きみの腰に 針を刺して すこしずつ 骨髓を すいあげて とっていく。
麻酔がきいているから ぜんぜん 痛くないんだ。
このとき 自己血貯血しておいた きみの赤血球を 点滴から 入れる。
袋にあつめた 骨髓は すぐに 無菌室に運ばれて きみの きょうだいに
プレゼント。
きみが 手術室にいるのは 2～3時間。目がさめたら 口から管をぬいて
もとの部屋に 戻るんだ。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年月
Muguruma Y, Yahata T, Miyatake H, Sato T, Uno T, Itoh J, <u>Kato S</u> , Ito M, Hotta T, Ando K	Reconstitution of the functional human hematopoietic microenvironment derived from human mesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment	Blood	107(5)	1878-87	2006年
Ando K, Yahata T, Sato T, Miyatake H, Matsuzawa H, Oki M, Miyoshi H, Tsuji T, <u>Kato S</u> , Hotta T	Direct evidence for ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells	Blood	107(8)	3371-7	2006年
加藤 俊一	特殊治療－輸血、造血幹細胞、臓器移植、遺伝子治療、再生医療－	小児科診療	69 巻 増刊号	39-41	2006年
Yahata T, Yumino S, Miyatake H, Uno T, Muguruma Y, Ito M, Miyoshi H, <u>Kato S</u> , Ando K	Clonal analysis of thymus-repopulating cells presents direct evidence for self-renewal division of human hematopoietic stem cells.	Blood	108(7)	2446-54	2006年
加藤 俊一	小児移植－造血幹細胞移植	移植	41 巻 3 号	227-34	2006年
加藤 俊一	HLA 血清型不適合非血縁者間骨髄移植	臨床血液	47 巻 7 号	587-8	2006年
Yabe H, Inoue H, Matsumoto M, Hamanoue S, Koike T, Ishiguro H, Koike H, Suzuki K, Kato S, Kojima S, Tsuchida M, Mori T, Adachi S, Tsuji K, Koike K, Morimoto A, Sako M, Yabe M	Allogeneic haematopoietic cell transplantation from alternative donors with a conditioning regimen of low-dose irradiation, fludarabine and cyclophosphamide in Fanconi anaemia.	Br J Haematol.	134(2)	208-12	2006年
加藤 俊一	わが国の造血幹細胞移植の特徴	内科	98 巻 2 号	193-201	2006年
Kametani Y, Shiina M, Katano I, Ito R, Ando K, Toyama K, Tsukamoto H, Matsumura T, Saito Y, Ishikawa D, Taki T, Ito M, Imai K, Tokuda Y, Kato S, Tamaoki N, Habu S	Development of human-human hybridoma from anti-Her-2 peptide-producing B cells in immunized NOG mouse.	Exp Hematol.	34(9)	1240-8	2006年
加藤 俊一	造血幹細胞移植	小児科診療	69 巻 11号	1748-54	2006年

Kobayashi R, Ariga T, Nonoyama S, Kanegane H, Tsuchiya S, Morio T, Yabe H, Nagatoshi Y, Kawa K, Tabuchi K, Tsuchida M, Miyawaki T, Kato S	Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation: an analysis of 57 patients in Japan.	British Journal of Haematology	135(3)	362-6	2006 年
Kato K, Kanda Y, Eto T, Muta T, Gondo H, Taniguchi S, Shibuya T, Utsunomiya A, Kawase T, <u>Kato S</u> , Morishima Y, Kodaera Y, Harada M, for the Japan Marrow Donor Program.	Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program.	Biol Blood Marrow Transplant.	13(1)	2008-12	2007 年

厚生労働科学研究費補助金 分担研究報告書

厚生労働科学研究再生医療等研究事業「骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立並びにドナー及びレシピエントの安全確保と QOL 向上に関する研究」班

成人血縁ドナーの権利擁護と QOL 向上及び非血縁者間骨髄移植ドナーとの比較検討に関する研究

—非血縁者間骨髄移植成績における血液型不適合の影響について—

分担研究者 秋山秀樹

共同研究者：木村文彦、元吉和夫（防衛医大血液内科）、大戸斉（骨髄移植推進財団ドナー安全委員会）、廣川誠（秋田大第3内科）

研究要旨

非血縁者間骨髄移植において、血液型不適合が移植成績に与える影響を明らかにするため、日本骨髄移植推進財団の症例登録データベースを解析した。対象は年齢・性別・血液型適合データを有する 4970 例で、血液型適合群(M:2513 例)・主不適合群(MA:1254 例)・副不適合群(MI:1081 例)・主副不適合群(IA:122 例)の 4 群に分け、追跡期間中央値は 325 日であった。全生存率は、M 群に比較して、MA 群及び MI 群で有意に低かった ($p<0.0001$)。輸注細胞数は、平均が M: 3.1、MA: 1.5、MI: 2.9、IA: $1.3 \times 10^8/\text{kg}$ で、M 群と MA 群の間に有意差が認められた。Cox 比例ハザードモデルで全生存率を解析すると、効果の尤度比検定では原疾患・年齢・ABO 型主適合が有意であり、血液型適合度による生存率の違いは輸注細胞数の違いに依存するのではないと考えられた。MA 群では M 群に比して、赤血球だけでなく白血球・血小板の回復も有意に遅延した。MA・MI 群共に grade 3 以上の急性 GVHD の頻度が有意に増加し、肝 GVHD の増加と重症化が認められた。再発に有意差はなかったが、MA 群では拒絶が有意に多く発生していた。血液型不適合時の骨髄採取に際して採取量の増量が要望されることがあるが、採取有核細胞数・輸注有核細胞数のいずれも生存率や血球の回復に関係しておらず、特にそのような増量は必要がないと考えられた。

A. 研究目的

血液型不適合は、HLA とは異なり、移植に際する根本的な障害とはならないことから、生存や急性 GVHD には関係しないのではないかとされてきた。非血縁者間移植においても、比較的少数例の報告しかなく、その影響は明らかになっていない。また、血液型不適合骨髄移植では、血漿除去や赤血球除去が必要とされるため、これらの手技に伴って造血幹細胞を喪失する可能性があり、より多くの骨髄液がドナーより採取される傾向にある。さらに、主不適合ではドナー赤血球に対する抗体の残存によって赤血球回復が遅延する。このようなドナー、レシピエント双方に対する血液型不適合の影響を評価するため、骨髄移植推進財団登録症例を解析することとした。

B. 研究方法

2005 年 9 月までに骨髄移植推進財団のデータベースに登録された症例のうち、年齢・性別・血液型適合データを有する 4970 例を抽出し、JMP5.1 を用いて解析した。

（倫理面への配慮）骨髄バンク登録時には移植デ

ータの研究目的使用についての文書同意が得られている。使用した移植データは全て匿名化がなされており、個人は特定できない。

C. 研究結果

対象となったのは、血液型適合群(M:2513 例)・主不適合群(MA:1254 例)・副不適合群(MI:1081 例)・主副不適合群(IA:122 例)の 4 群で、追跡期間中央値は 325 日であった。各群の背景因子の解析では、年齢・HLA・輸注細胞数に有意差を認めた。年齢は IA 群のみ 34 歳と高く、M 群に比して MA 群・MI 群ではより多くの HLA 不一致移植が行われていた。全生存率は、Kaplan Meier 法では、M 群に比較して MA 群及び MI 群で有意に低かった ($p<0.0001$ 、5 年生存率 M: 50.0%、MA: 44.7%、MI: 46.1%、IA: 41.3%)。IA 群は症例数が少なく、M 群との間に有意差はなかった。HLA 一致症例に限定しても、同様の生存率の違いが見られた。輸注細胞数は、平均が M: 3.1、MA: 1.5、MI: 2.9、IA: $1.3 \times 10^8/\text{kg}$ で、各群間に有意差を認めた。Cox 比例ハザードモデルで解析すると、効果の尤度比検定では原疾患・年齢・HLA 不適合・ABO 型主

不適合が有意であり、血液型適合度による生存率の違いは輸注細胞数の違いに依存するのではないと考えられた。赤血球除去を行った場合の回収率は有核細胞数で約 30%であったが、低い回収率は必ずしも造血幹細胞の喪失を意味しないと考えられる。一方、採取細胞数の平均は M: 3.2, MA: 3.4, MI: 3.4, IA: $3.2 \times 10^8/\text{kg}$ で有意差はなかった。主要な死亡原因の解析では、再発以外の移植関連死亡が MA 群・MI 群で多く発生していた。

MA 群では M 群に対して、赤血球だけでなく白血球・血小板の回復も有意に遅延した。それぞれに関与する因子を Cox 比例ハザードモデルでみると、赤血球回復には血液型・年齢・細胞数・HLA 一致が、好中球・血小板回復には血液型・細胞数・HLA 一致が有意に関係していた。MA 群で CST/RIST のデータが得られた 270 例の赤血球回復では、RIST でやや遅延する傾向が見られたが有意差は得られなかった。

MA・MI 群共に grade 3 以上の急性 GVHD の頻度が有意に増加し、肝 GVHD の増加と重症化が認められた。ロジスティック回帰分析では、この重症化に関与する因子として血液型と HLA 不一致はいずれも有意な因子であった ($p < 0.001$)。慢性 GVHD や再発には有意差はなかったが、MA 群では生着不全が有意に多く発生していた ($p = 0.007$)。生着不全に関与する因子の Cox 解析では、原疾患と血液型主不適合が有意な因子であった。

本邦の非血縁者間骨髄移植では DRB1 一座不一致移植は HLA 一致移植に遜色のない成績であるとされている。血液型一致 HLA 一致ドナーが得られない場合のドナー選択としては、血液型不適合 HLA 一致ドナーと血液型適合 HLA-DRB1 一座不一致ドナーの両方があり、これらの中で全生存率を比較した。両群はほぼ同じ全生存率であり、血液型適合 HLA-DRB1 一座不一致ドナーは十分選択可能であると考えられた。

D. 考察

血液型不適合移植は、移植の根本的な障害とならないことから、大きな影響はないのではないかと考えられてきた。現在までに種々の報告がなされているが、非血縁者間移植での多数例の解析は本研究が初めてである。十分多数の症例を解析できたが故に、生存率・血球回復・生着不全・GVHD 等に対する影響を明らかにすることができた。

多くの報告では血液型不適合自体は移植成績にはあまり大きな影響はないとされてきた。一方、血液型不適合時の骨髄液処理（血球除去・血漿除去）によって造血幹細胞が喪失し、それによって生着不全が生じるのではないかという危惧から、骨髄採取に際して採取量の増量が要望されてきている。今回の解析からは、採取有核細胞数・輸注有核細胞数のいずれも生存率や血球の回復に

関係しておらず、特にそのような増量は必要がないと考えられた。

昨今、ドナープールの増大に伴って、複数の適切なドナー候補者が見つかる可能性も増えてきている。今回の解析結果が、骨髄バンクにおけるドナー選択の参考になれば幸いである。

E. 結論

ABO 血液型主不適合では、生存率の低下が起こり、血球回復が遅延するが、生存率の低下は輸注細胞数には関係しない。主不適合と副不適合では、重症肝 GVHD が増加し、急性 GVHD の重症度が上がる。

F. 研究発表

1. 論文発表

投稿準備中

2. 学会発表

第 68 回日本血液学会総会

平成 18 年 10 月 7 日

2006 年米国血液学会総会

平成 18 年 12 月 11 日

G. 知的財産権の出願

なし

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）

「骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立並びにドナーおよびレシピエントの安全確保と QOL 向上に関する研究」（小寺良尚班長）

分担研究報告

小児血縁ドナーの権利擁護と QOL 向上の研究

分担研究者 土田昌宏 茨城県立こども病院長（小児科）

研究要旨：看護師を対象としたアンケートの結果、小児血液学会健常小児ドナーからの造血幹細胞採取に関する倫理指針の浸透は1年半前とほぼ同じレベルに留まっていた。移植に係わる医師看護師以外の職種が少ない。提案された理念が十分に移植チームに理解されていない。手続きが煩雑で、手間がかかり、迅速性にかけるなどが考えられた。

A. 研究目的

本研究のこれまでの経緯

健常小児ドナーからの造血幹細胞採取に関する倫理指針（日本小児血液学会造血幹細胞移植委員会）2002年4月20日。同胞ドナーへの説明はHLA検査を行う前に行うべきである。両親の注意が患者に傾きやすいために同胞には潜在的に不安、孤独感、鬱状態、問題行動などが存在することが指摘されている。一方、両親の注意が同胞にも十分払われた場合には共感やいたわりの感情が養われるとの報告がある。小児ドナーの年齢と発達段階に応じて分かりやすい説明をイラストやビデオを活用して行う必要がある。両親からの説明のみでは不十分であり、医療チームとして小児ドナーに説明を行わなければならない。看護師は、主治医により十分な説明がなされたことを確認する。医療チームは小児ドナーの理解や同意のプロセスに問題があると判断した場合には、小児の権利擁護者等の第三者が確認をすることが望ましい。小児血液学会所属移植施設へのアンケートのまとめ（2004年9月）医師を対象：有効回答：91/138（66%）。6歳未満、6-10歳、10歳以上、いずれも医師、医師と看護師でドナーへの説明を行っている施設が大半で、それ以外の職種を同席しているのは数施設にとどまった。小児ドナーの権利擁護のスタッフの確保は難しい現状が把握されたが、児童精神科医師、臨床心理士、ケースワーカー、移植コーディネーターが移植チームに加わることができる施設がかなり（12-14）見受けられた。年齢が下がるにしたがって小児ドナーへの説明は医師単独で行っている傾向が把握された。倫理指針のうちHLA検査前の説明・同意が困難とする現場の意見が多く見受けられた。倫理指針が理念型に留まっている現状がある。

本年度の研究目的

小児血液学会の倫理指針が、1年半の間に移植現場にどのように受け入れられているかを明らかにすると同時に更に浸透をはかる。本指針の問題点について再検討するための資料とする。

B. 研究方法

症例数の多い順から39施設移植チームの「看護師（責任者）」を対象として、再度アンケートをおこなった。調査項目を要点に絞って行った。

C. 研究結果

1. 同胞ドナーへの対応に、医師と看護師、その他のスタッフが移植チームとして取り組んでいますか？

- ・医師が対応している。6
- ・医師と看護師がチームで同胞ドナーに対応している。8
- ・医師看護師以外の職種が直接参加している。職（CLS 2, CC 2）

2. 小児同胞ドナーの主治医は？

- ・患者主治医と同じ。14
- ・患者主治医と別。2
- ・ケースバイケース。1

3. 理解可能な年齢の小児同胞ドナー候補者には、提供に関して本人への説明と同意は？

- ・手順を定めて健康診断やHLA検査のための採血は医師から十分な説明と同意の後に行っている。6
- ・手順をきめておらず、同意の意思があることが両親から確認できれば、簡単な説明のみで採血を先行している。9
- ・厳密に手順はきめておらず、ケースにより採血時期は様々。2

4. 理解可能な年齢の小児同胞ドナー候補者に説明

する際には、

- ・医師が説明する際、看護師の同席あり。 5
 - ・看護師以外に、その他の職種が同席。(職種 CC1, CLS1)
 - ・医師のみ。 11
5. 年長ドナーへの説明時、説明後に、ドナーの不安や理解の程度を観察、評価していますか？
- ・(全例・問題ありそうなケースは) 医師または看護師が、本人と話し合う。 9
 - ・(全例・必要に応じて) 臨床心理士や精神科医などの専門家が同席した入り、後で面談したりする機会を設けている。 2
 - ・全例の同胞ドナーに問題があるかどうかを家族から聞き取りしている。 8
 - ・家族からの訴えがあれば(医師 7、心理士 2) が対応している。 7
6. 年長同胞ドナーの提供における問題症例
- ・拒否して採血出来なかった例がありますか？ (Y 2)
 - ・ドナー候補となった後に提供を同意しなかった例がありますか？ (Y 2)
- 。提供に同意したのちも、不安が持続し、心理的サポートが必要となった例がありますか？ (Y 3)
7. 会話可能な幼少同胞ドナーにたいしての説明や納得の確認は？
- ・病児同胞の健康回復のための協力の必要性について、家族から説明している。 12
 - ・(医師 5・看護師 3) が説明している。 8
 - ・イラストなどを用いて、年齢に応じた採取方法について、説明している。 3
 - ・入院について、病棟を案内して説明している。 3
8. 会話可能な幼少同胞ドナーに対しての援助と納得度の評価
- ・入院時、入院中の不安に対し、(CLS1,看護師 3, 保育士 3) が配慮した対応を行っている。 13
 - ・家族に任せている。 1
 - ・評価を行っている。 3 (心理士 2)
 - ・後日家族から聞き取りしている。 4
 - ・評価はしていない。 1
- <結果のまとめ>
- ・理解力のあるドナーに対し医師、看護師以外の職種に係わる施設は 4 施設に留まった。
 - ・ドナーの主治医が患者と別は 2 施設のみ。
 - ・HLA などの採血を説明と同意後に行う施設は 6

施設で、大部分は手順を決めていない。

- ・ドナーへの説明も医師のみ 11 施設が最も多かった。
- ・説明後のドナーの心理的評価や援助は問題があるとき医師、看護師が対応するが 13 施設と大半であった。
- ・5 施設が同胞ドナーの心理的問題を経験していた。会話可能な幼若児へイラストなどを用いて説明している施設は 3 施設に留まった。
- ・幼若児の納得度評価は CLS1,看護師 3,保育士 1, 児童精神科医 1 が行っていた。

D. 考察

第1回は医師宛の匿名調査としたが、今回は「看護師」あての「実名調査」とした。対象施設を39にしぼり、設問を主要8項目に限定した。期限内の回答は17施設(44%)であった。1年半前と調査対象施設は必ずしも一致していないので正確な変化をとらえていない可能性がある。ガイドラインの浸透は1年半前とほぼ同じレベルに留まっていると考えられる。その理由として、考えられることは、移植に係わる医師看護師以外の職種が少ない。提案された理念が十分に移植チームに理解されていない。手続きが煩雑で、手間がかかり、迅速性にかける。非血縁ドナーは自発的提供意思がなければ提供できないが、同胞ドナーは「しぶしぶ同意」、「家族間の圧力の結果」、などの状況でも提供できる。提供できない正当な理由が必要。などの考えが根底にある可能性。今回の調査をきっかけに、基本理念について、各施設で議論を深める必要を感じた。

F. 健康危険情報

危険性はない。

G. 研究発表

- ・土田昌宏：小児ドナーの権利擁護と小児血液学会の取り組み 第28回日本造血細胞移植学会総会ランチオンセミナー6 「Relation～血縁ドナーコーディネートの現場から」2006年2月(東京)
- ・渡邊明子他：学童ドナーの意思決定へのかかわり、日本小児血液学会2005年11月(宇都宮)
- ・秋山祐一、土田昌宏、加藤俊一、他：小児ドナーの権利擁護の基盤整備に関する調査結果。小児血液学会学術集会2004.10.22-23.京都国立国際会館
- ・土田昌宏：ドナーの権利擁護と安全確保.移植(日本

移植学会雑誌) 39:42-45,2004.

・日本小児血液学会雑誌 Vol.17(2003)委員会セッション：造血幹細胞移植委員会－造血幹細胞移植における小児ドナーの人権と安全

・加藤俊一：小児ドナーの権利擁護と安全性確保のために

・大村敦志：移植医療における小児ドナーの人権－法学の立場から（教育講演）

・秋山祐一：健常小児ドナーからの造血幹細胞採取に関する倫理指針

・今泉益栄：小児における自己および同種造血幹細胞採取に関する技術指針

・土田昌宏「健常小児ドナーからの造血幹細胞移植採取に関する倫理指針」の実行と今後の改訂・・・

・河野嘉文：造血幹細胞における小児ドナーの人権と安全

・渡辺 新：若年ドナーの自己決定権と人権保護

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当しない。

造血幹細胞移植ドナーの権利擁護の法的検討に関する研究
— ドナーに生じた健康被害の民事的救済 —

分担研究者 鎌田 薫 早稲田大学大学院法務研究科長・教授

研究要旨 造血幹細胞移植ドナーについて健康被害が生じた場合に、万全の救済を実現するために、どのような法的手段が存するかを概観し、保険制度の活用が必要とされる場面を明らかにした。

A 研究目的

造血幹細胞移植ドナーは健康人であるのだから、移植に伴ってその健康を損なうことがあってはならないが、万一、健康被害が生じた場合には、その損害の補填・回復について万全の措置をとる必要がある。この点、保険制度の拡充を求める声も強いが、保険にもさまざまな種類があり、実際の必要に応じて制度設計をしなければ、不必要に保険料コストを増大させることになる。そこで、本研究においては、ドナーの健康被害に係る法的責任のあり方を分析し、保険制度による保護のあり方を明らかにすることとした。

B 研究方法

これまでに集積された医療事故に関する裁判例および学説を調査・分析することにより、ドナーに生じた健康被害の救済に伴う法的責任のあり方を明らかにする。

C 研究結果

医療機関・医療従事者の契約責任および不法行為責任によって損害賠償がなされるべき場合、医薬品または医療機器の製造者または輸入者の製造物責任によって損害が賠償されるべき場合、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用被害救済制度または生物由来製品感染等被害救済制度による救済を求めるべき場合、傷害保険等によって損失の補填を図るべき場合をどのように区別すべきかを明らかにした。

D 考察

1. 契約責任と不法行為責任

(1) 契約責任

骨髓液・末梢血幹細胞・臍帯血の採取に当たって、提供者と医療機関との間には、施術に関する契約関係がある。バンク等のあっせんによる造血幹細胞採取の場合も同様である。

診療契約の法的性質については、一般に、予定された結果を達成することを契約目的とする請負契約ではなく、最善の手段を尽くして役務を提供することを契約目的とする準委任契約である(したがって、善良なる管理者の注意義務をもって事務処理をしさえすれば、所期の目的が達成されなかったとしても、債務不履行責任は生じない)と解されているが、造血幹細胞採取に関しては、通常の診療契約よりは請負的性格が強いと言って良い。

この場合の医療側の契約当事者は医療機関であり、医師・看護師・薬剤師その他の医療従事者は、医療機関の債務を履行するための補助者(履行補助者)ということになる。履行補助者の故意・過失は、信義則上、債務者自身の故意・過失と同視されているから、医師等の説明・診断・施術・処方等について、本来ならば尽くすべき注意義務を尽くしていなかったという事情があり、それによってドナーの健康に被害が生じた場合には、(当該医師等ではなく)医療機関が債務不履行責任(損害賠償責任)を負うべきことになる(民法 415 条)。

(2) 不法行為責任

わが国では、契約当事者間に債務不履行責任が成立する場合であっても、不法行為の成立要件を充足する限りは、不法

行為責任が競合して成立することが認められている。したがって、ドナーに健康被害が生じた場合において、それが医師その他の医療関係者の故意または過失ある行為に起因するものであるときには、その行為者個人が、それによって生じた損害を賠償する責任を負うことになる(民法709条)。

また、その医療関係者を雇傭している医療機関は、使用者責任を負う(民法715条)。民法715条1項ただし書は、使用者が被用者の選任およびその事業の監督について相当の注意をしたとき等に責任を免れる旨の規定を置いているが、實際上、これによって使用者の免責が認められた例はほとんど存しない。使用者責任が成立する場合、被害者(ドナーまたはその遺族等)は、不法行為を行った医療関係者個人とその使用者である医療機関のどちらに対しても損害額全額の賠償を請求することができ、いずれか一方から弁済を受けると、他方に対する債務がその分消滅する(不真正連帯債務)。使用者たる医療機関が損害を賠償した場合には、不法行為を行った医療従事者に対して求償をすることができるが(民法715条3項)、事情に応じて求償額が制限されることがある(最高裁判所昭和51年7月8日判決・民集30巻7号689頁)。

(3) 国家賠償責任

国公立病院における事故については、国家賠償法1条による損害賠償責任も成立する。なお、同条1項は「国又は公共団体の公権力の行使に当る公務員が、その職務を行うについて、故意または過失によって違法に他人に損害を加えたときは、国又は公共団体が、これを賠償する責に任ずる。」と規定するが、そこにいう「公権力の行使」については、純然たる私経済作用以外の非権力的作用も含まれると解されている。

なお、国または公共団体が損害を賠償した場合でも、公務員に故意または重大な過失があったときでなければ、その公務員に対して求償をすることができない(同法1条2項)。

(4) 過失＝注意義務違反の認定基準

債務不履行責任は「債務者の責めに帰すべき事由」を、不法行為責任および国家賠償責任は、加害者の「故意又は過失」を成立要件とする。ここにいう「責めに帰すべき事由」および「過失」は、「注意義務違反」と同義であり、その「注意義務」の程度については、一般に、医療機関の性格、その所在する地域の医療環境の特性、医師の専門分野等の諸般の事情を総合的に考慮して、診療当時の臨床医学の実践における医療水準に適合していたか否が判断基準とされている(最高裁判所平成7年6月9日判決・民集49巻6号1499頁〔未熟児網膜症事件〕参照)。

2 製造物責任

医薬品・医療機器・血液製剤などの有害作用によってドナーに損害が生じた場合には、それが医師・薬剤師等の処方や使用方法の過誤に起因するときは、医療過誤の一類型として、その処方や使用をした医師・薬剤師等の不法行為責任およびその使用者たる医療機関の債務不履行責任および使用者責任が成立する。

これに対し、医薬品・医療機器・血液製剤等を製造者の指示どおり適正に使用したにもかかわらず、その「欠陥」によってドナーの生命・身体・財産に係る損害が生じた場合には、医師・医療機関等の民事責任は成立せず、当該製品の製造者(一定の条件の下で輸入者または販売者)が製造物責任を負うことになる。

製造物責任の成立要件としての「欠陥」とは、当該製造物の特性、通常予見される使用形態、製造業者等が当該製造物を引き渡した時期その他の当該製造物に係る事情を考慮して、当該製造物が「通常有すべき安全性を欠いていること」をいい(製造物責任法2条2項)、医薬品の有害作用であっても、それが周知のものであったり、添付文書に適切に対処法が記載されているような場合には、「欠陥」とは評価されない。したがって、輸血用血液製剤や造血幹細胞によってGVHD(移植片対宿主病)が生じて、製造物責任は成立しない。

ウィンドピリオッドの間に採取された