

DMU間の効率を比較するにはDMUの重み係数を乗じた各入力の和を、重み係数を乗じた各出力の和で割った指標を計算することで行うことができる。しかし、どの入力や出力にどれくらい価値を置いているかはDMUによって大きく異なる可能性があり、簡単に決定するこ

とはできないであろう。DEAでは重み係数はそれぞれDMUで違うと考え、そのDMUの効率にとって最適な重み係数を適用することで比較を可能にしている。D効率は0から1までの数値で示され、効率値が0以上1未満のDMUは非効率と評価される。

表1 さい帯血バンクの事業効率の分析に用いた入力変数と出力変数

バンク	入力変数(投入項目)			出力変数(算出項目)			
	業務投入時間/週	平成21年度事業費(円)	受入数	データ公開数	さい帯血申込受付数	出庫数	移植実施数
A	120	52216505	413	155	82	66	61
B	119	32897288	320	80	22	17	16
C	480	196727764	2229	301	181	136	139
D	294	119403958	1099	300	180	140	135
E	70	25649874	560	130	18	11	10
F	619	143224476	633	153	92	77	77
G	189	45446425	379	75	55	40	40
H	354	111311797	2213	369	250	196	191
I	234	81132610	888	327	229	158	144
J	160	33132833	758	71	41	33	33
K	168	42439102	254	102	66	56	51

注1) 業務時間は平成22年度データ

注2) 事業費は平成21年度データ

注3) 受入れ数、データ公開数、さい帯血申込受付数、出庫数および移植実施数は平成20年度データ

今回の研究では、「さい帯血受入れ数」「事業費」および「労働量」を投入項目とし、産出項目をそれぞれ変えた以下の4モデルを想定してDEAによる分析を試みた。

(1) さい帯血受け入れからデータ公開に至るまでのプロセス(モデル1)

は、バンクの受け入れ基準を満たしたものが運ばれ、バンクでの各種検査により不採用となったものを除外した検査合格のさい帯血の最終数である。医療機関の採集手技の優劣やバンクまでの搬送途上の管理状態がその品質に影響していると考えられる。

(2) さい帯血受け入れからさい帯血提供申込受付に至るまでのプロセス(モデル2)

は、公開されたさい帯血と言う、いわばバンクの生産物に対する医療機関による評価が示される部分と解される。つまり公開数に占めるこの数値が高いということは、医療機関とい

う顧客の各バンクに対する評価と満足度が現れているところである。

以下に行うDEAでは、この分析結果がバンク間の業務効率性を見る上で最も重視される指標と考えてよい。

(3) さい帯血受け入れからさい帯の出庫に至るまでのプロセス(モデル3)

は、患者の死亡などの要因に左右される部分である。しかし、さい帯血バンクの実績値の1つとして重視されるべきである。

(4) さい帯血受け入れからさい帯移植実施に至るまでのプロセス(モデル4)

は、患者や病院側の要因による影響を受ける部分であるが、これもさい帯血バンクの実績値の1つと考えられる。

(1)モデル1

投入項目：受入れ数、事業費、労働量
産出項目：データ公開数

(3)モデル3

投入項目：受入れ数、事業費、労働量
産出項目：在庫数

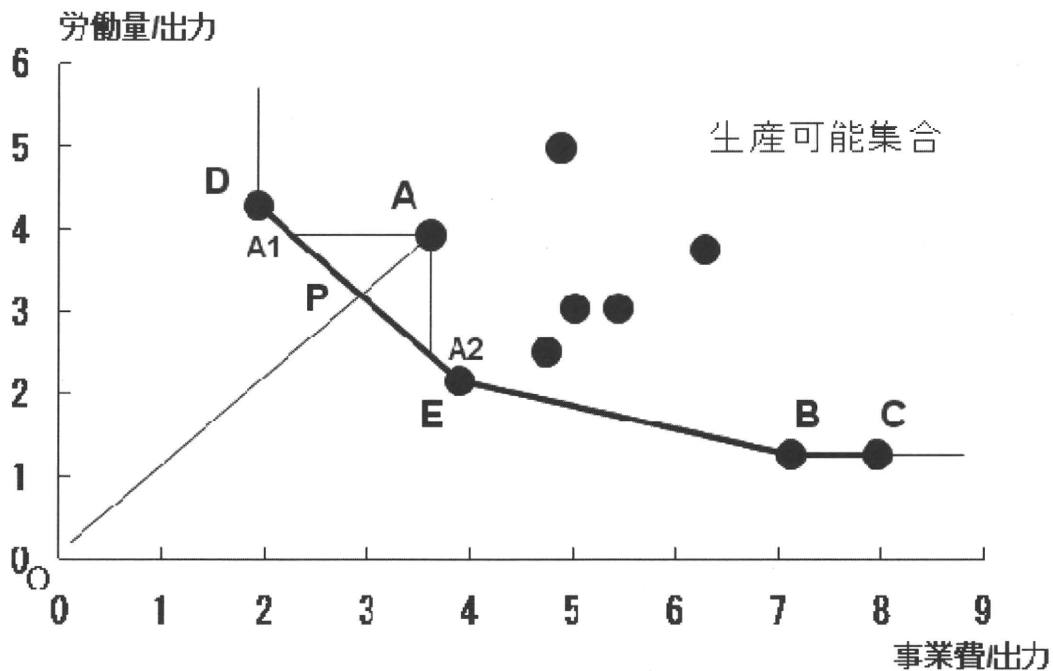
(2)モデル2

投入項目：受入れ数、事業費、労働量
産出項目：さい帯血提供申込受付数

(4)モデル4

投入項目：受入れ数、事業費、労働量
産出項目：移植実施数

図1 さい帯血バンクの効率性の例示



前述の4モデルは、3入力（投入項目）1出力（算出項目）であるが、図1に示したように2入力（投入項目として労働量と事業費）1出力（算出項目）を例としてDEAの概念を説明する。それぞれの●はDMU(Decision Making Unit；意思決定者—この場合さい帯血バンク)を示している。効率的と考えられるDMUを結んだ効率的フロンティア内に全てのDMUが存在している。例えばAの効率値は OP/OA で現される(Oは原点)。 OP/OA は1を下回っているため、AのバンクはB、C、D、Eのバンクより非効率な運営をしていると解する。B、C、D、Eのバンクは OP/OA (効率値)に該当する数値が1となる。1という数値を示したところがベストプラクティス・モデルのバンクである。B、C、D、Eを結んだ線を「効率的フロンティア」と称する。Aバンクを

はじめとしてこの線のA側にある各バンクは、いずれも効率値が1以下となり程度之差こそあるが非効率なバンクである。

たとえばAバンクの事業改善方策は、A1～A2の効率的フロンティア線上にAを移動させることである。つまりAの事業の場合、労働量も事業費も共に同等程度事業の非効率に寄与しているが、両者あるいは一方を徹底的に再検証してAを線上に移動させる事業改善が望まれる。

(倫理面への配慮)

疫学研究の基本指針に則り、これを遵守して研究を進めた。また、用いたデータには個人情報に関する事項は含まれていない。よって、特定の個人等に不利益を及ぼすことはなく、倫理面では全く問題がないと考える。

C. 結果

(1)さい帯血受け入れからデータ公開に至るまでのプロセスは、

表2 さい帯血受け入れからデータ公開に至るまでの効率性とランク

バンク	Score	Rank
A	1	1
B	0.669741	7
C	0.420795	11
D	0.739194	5
E	1	1
F	0.601896	8
G	0.519654	9
H	0.678994	6
I	1	1
J	0.422807	10
K	1	1

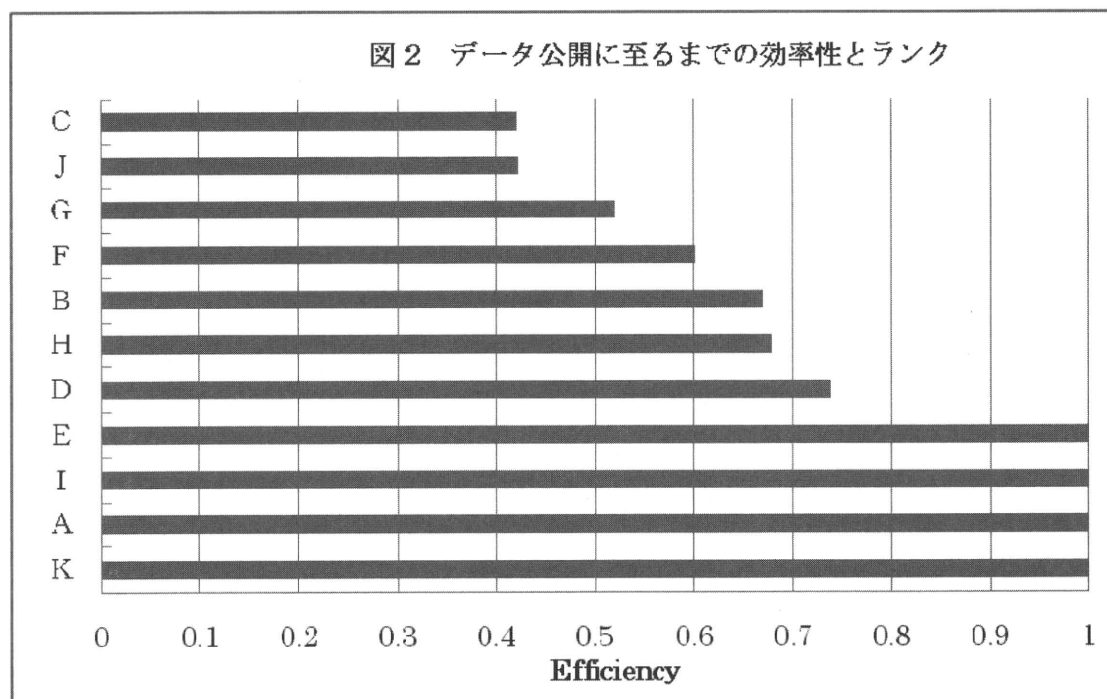


表2および図2に示すように、バンクA、E、I、Kがモデル1の場合の“ベストプラクティス・モデル”であり、他バンクの参考となる。

特にバンクC、Jの効率は悪く投入資源の量と質の見直しが必要である。

表3 さい帯血受け入れからさい帯血申込を受け付けるまでの効率性とランク

バンク	Score	Rank
A	0.769515	4
B	0.266288	10
C	0.385317	9
D	0.635066	5
E	0.262757	11
F	0.559337	7
G	0.561124	6
H	0.795717	3
I	1	1
J	0.438415	8
K	1	1

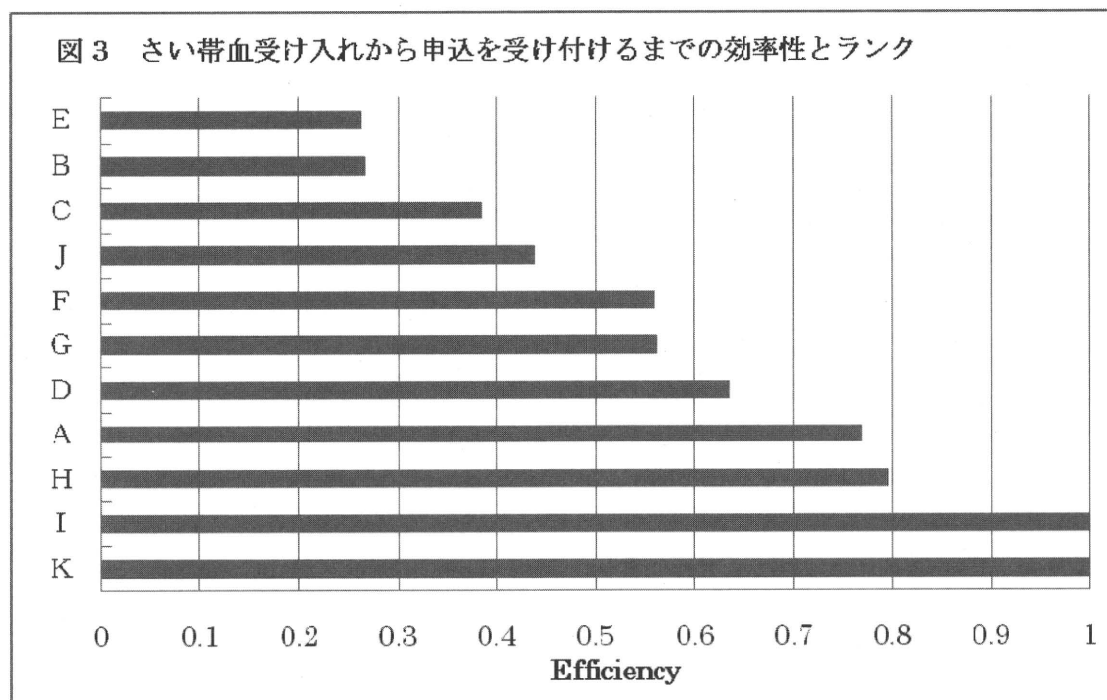


表3および図3に示すように、バンクI、Kがモデル2の場合の“ベストプラクティス・モデル”であり、他バンクの参考となる。特にバンクB、Eの効率は悪く投入資源の量と質の見直

しが必要である。この2バンクは、医療機関の評価が低いのか移植需要が少ないのか精査する必要がある。医療機関のバンク評価を示すこの結果を重視しなければならない。

表4 さい帯血の受け入れから出庫に至るまでの効率性とランク

バンク	Score	Rank
A	0.883789	4
B	0.288167	10
C	0.41962	9
D	0.714238	5
E	0.232731	11
F	0.551738	6
G	0.544117	7
H	0.904177	3
I	1	1
J	0.511439	8
K	1	1

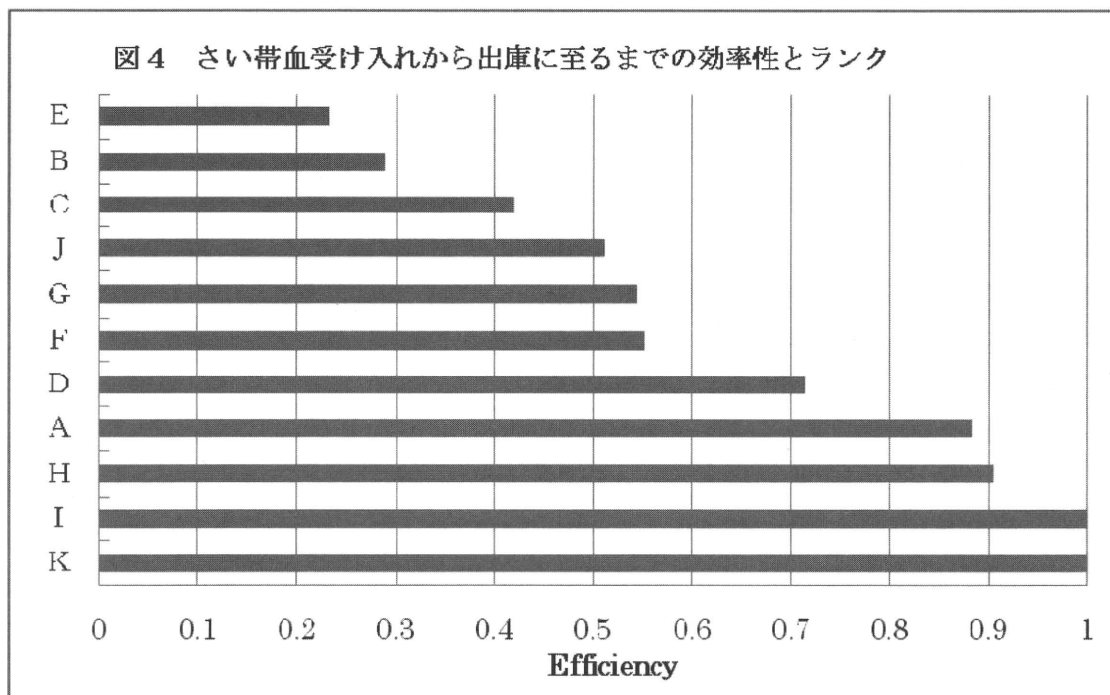


表4および図4に示すように、やはりバンクI、Kがモデル3の場合の“ベストプラクティス・モデル”であり、他バンクの参考となる。モデ

ル2と同様にバンクB、Eの効率は悪く投入資源の量と質の見直しが必要である。

表5 さい帯血受け入れから移植実施に至るまでの効率性とランク

バンク	Score	Rank
A	0.896305	4
B	0.297624	10
C	0.470573	9
D	0.755696	5
E	0.232143	11
F	0.60583	6
G	0.597207	7
H	0.966774	3
I	1	1
J	0.561162	8
K	1	1

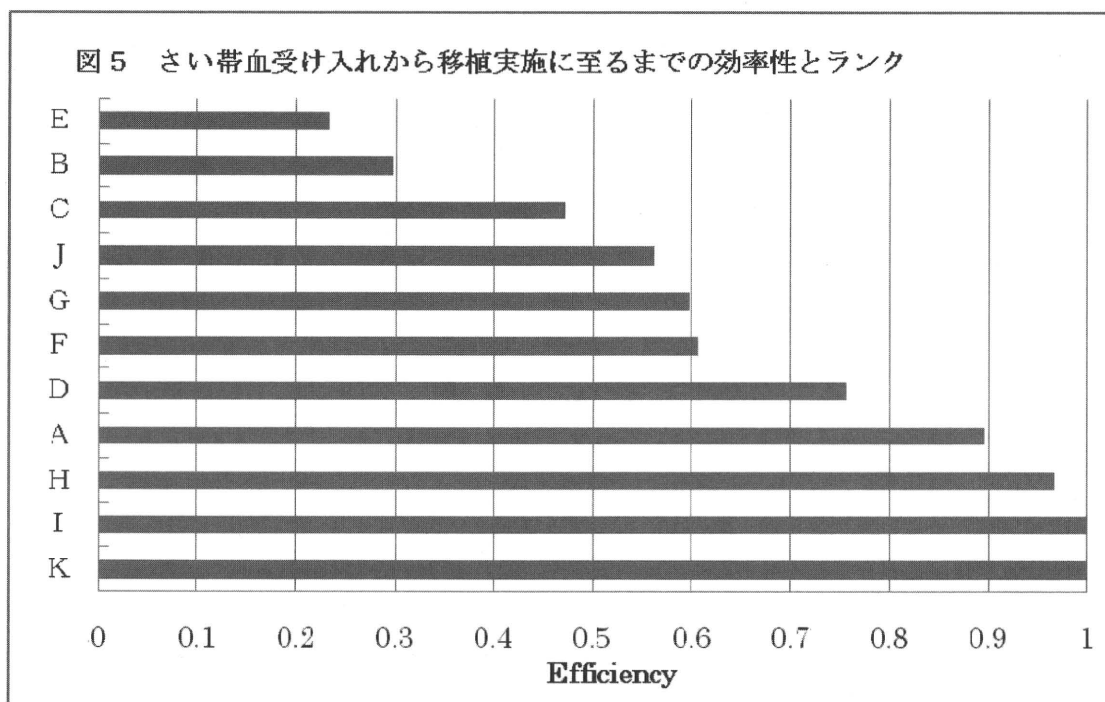
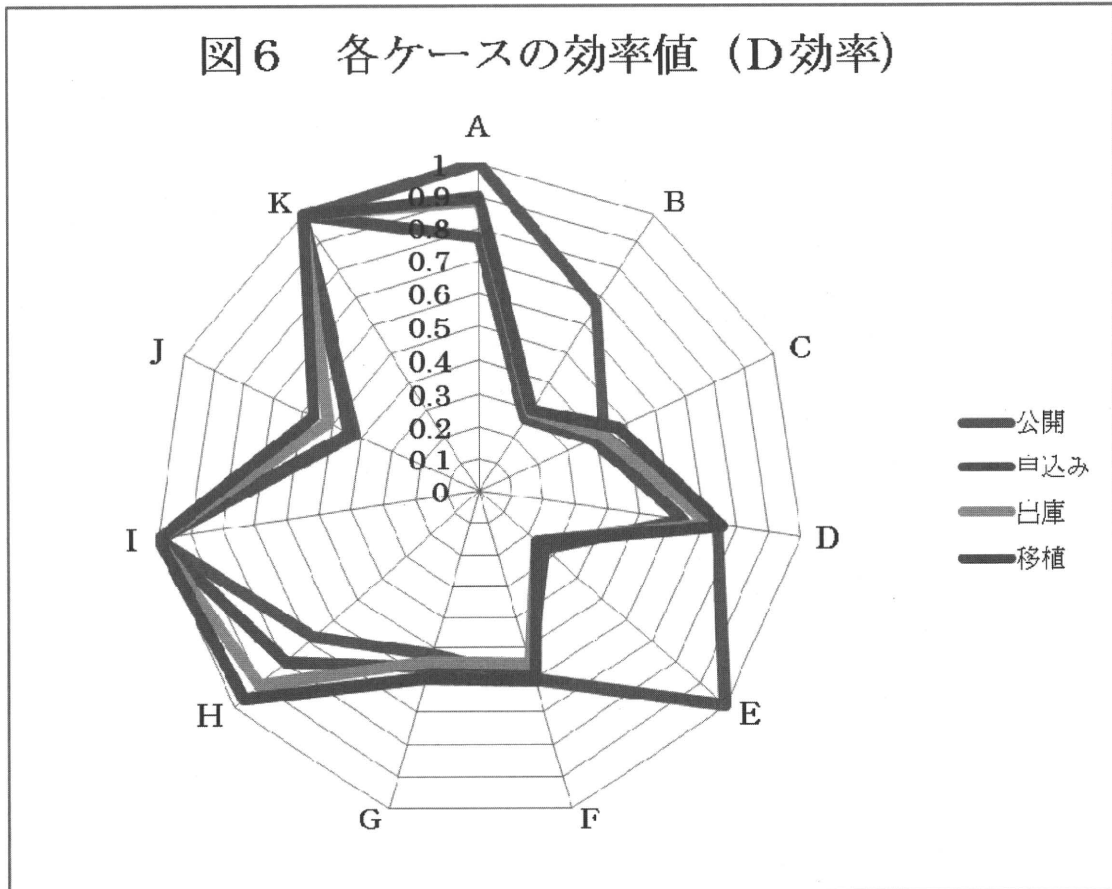


表5および図5に示すように、この場合もバンクI、Kがモデル4の場合の“ベストプラクティス・モデル”であり、他バンクの参考とな

る。やはりバンクB、Eの効率は悪く投入資源の量と質の見直しが必要である。

図6 各ケースの効率値 (D効率)



モデル1~4までの効率値をグラフにしたものが図6である。総合的に判断するとバンクI、Kが最も業務効率が良く、次いでバンクH、Aであった。バンクD、F、Gは中位に位置していた。比較的業務効率が悪いのはバンクCであるが、ここは大都市に位置する大規模バンクであることから、投入資源の質と量の見直しで業

務効率の改善が期待される。バンクEは投入資源に比して公開数が多く、この点についてはベストプラクティス・モデルであるが、その他の点では極めて効率が悪い。バンクBとJは、11バンクの中で最も効率が悪い事業運営をしている結果となった。

表6 D効率性についての基礎統計量

	公開	申込み	出庫	移植
平均値	0.7320982	0.6066851	0.6409104	0.6712104
標準偏差	0.2233018	0.2501342	0.2638282	0.2621299
最大値	1	1	1	1
最小値	0.4207947	0.2627573	0.2327306	0.2321429

表6に示すように、「公開」についてはD効率性スコアのバラツキは、他の3つに比べてそれほど大きくなかった。「申込み」は、D効率性スコアの平均値も低くバラツキも大きかった。総論としては各バンクとも業務効率の見直しが必要である。

D. 考察

今回、それぞれのモデルでD効率性スコアに違いが生じたが、多くのバンクで入力項目の改善が必要である。しかし、「受入れ数」「労働時間」「事業費」を見直す余地がないところが現実には存在する。今回の結果で効率が悪いバンクは、新聞報道等でも存続が危ういところが含まれていた。

E. まとめおよび提言

11バンクの統廃合や業務範囲の縮小などを視野に入れた再編の時期が来ていると考える。

最近、日本赤十字社は、さい帯血バンク事業を血液事業の関連事業として位置づけた。そして日赤系5バンクの会計基準や技術基準の統一の検討を始めたところである。5バンクの設立や立地の事情は異なっているが、必要に応じて検査・調整機能・出庫体制の統合や集約化も視野に入れた議論が行われている。

この日本赤十字社の動きは、さい帯血バンクネットワーク自体にも影響を及ぼすものと予想される。今回の研究結果に示されたように、業務改善が極めてむずかしいバンクも存在することから、わが国全体で採取、検査、調整、保存、公開、出庫に至る過程のどの機能を各バンクに持たせていくべきか、考えるときに来て

いる。

このバンクの全国体制の再構築が完了することにより、さい帯血医療に対する診療報酬や薬価の実情に合った適用を考えていくべきである。その際、会計基準等を統一した日本赤十字社関連のさい帯血バンクの業務内容や建物等の構造設備や保有すべき機器から算定された“さい帯血の原価”は有力な保険価格設定の根拠となるであろう。

今回の研究では投入量である事業費を嵩上げすることは考えなかったが、事業費を増額すればそれぞれの出力変数が増加することも考えられる。つまり、さい帯血バンク事業に対する補助金の増額や診療報酬のアップがそれに相当する。特に移植手技としても骨髄移植に比肩できる成績を上げるに至ったさい帯血バンク事業であるが、骨髄移植のときに骨髄バンクの収入になる1件当たり50数万円という金額が、さい帯血バンクには17万4千円しかない。さい帯血技術を適正に評価し、保険診療体系の中的に的確に組み込むことによりさい帯血バンクの安定的な財政基盤が確保されると言えよう。

また、GMPを適用した場合のさい帯血のコストについては以下に述べるが、さい帯血の安全性確保の観点からも何らかの製造あるいは調整基準が必要と考える。私の今までの研究でも示してきたように、さい帯血の価格は1個約200万円と算定してバンクに対する公的な支援が必要である。

GMP を適用した場合のさい帯血のコストについて

平成 19、20 年度の報告書にも記載しているが、GMP 化した場合のバンク全体の 1 件当たりの出庫費用は 4,981,061 円であり、現在の GMP 非適用の場合が 851,540 円であった。出庫 1 件当たりの費用は GMP 化した場合、現在より約 5.8 倍に跳ね上がることになる。

そして、スケールメリットを生かしても GMP 化した場合の採取 1 件当たりの費用は、約 10 万円程度で固定してしまうものと考えられる。出庫 1 件当たりの費用についても、200 万円当たりで落ち着くものとの結論が得られた。

GMP を適用した場合、さい帯血のコストは現在より跳ね上がる。バンクの統廃合も視野に入れたシステムの効率化が必要であるが、コストの逡減には限界がある。また、GMP を適用することによる医薬品化を考えるに当たって

は、事業効率や経済的要因も視野に入れながら、臍帯血バンク事業の最適解を求めなければならないと報告したところである。

しかしこの算定を見直すとさまざまな問題がある。さい帯血バンクネットワーク事務局から得られた資料で、さい帯血の原価を算定する際に問題となる主たる事柄は、バンクごとに会計基準が異なることである。ここに平成 20 年度研究において GMP 適用となった場合の原価算定において無理があるところである。

表 7、8 には平成 19、20 年研究で GMP 適用下での原価の算定根拠がある。以下にその問題点を指摘する。今後の検討課題として取り組んでいく必要がある。

表7 全臍帯血バンク

	項目	単価(円)	数量	金額
採取	謝金	5,400	9,707	52,417,800
	採取バッグ	1,000	9,707	9,707,000
運搬	採取時消耗品	2,543	9,707	24,684,901
	さい帯血運搬費(医療施設→バンク)	1,352	9,707	13,123,864
分離・調整・保存費	調整保存関連材料費	12,333	3,831	47,247,723
	調整保存関連薬品費	1,949	3,831	7,466,619
	液体窒素費	54,282	3,831	207,954,342
	母体血検査	2,430	9,707	23,588,010
	さい帯血検査	3,190	3,831	12,220,890
	HLA検査	17,500	3,831	67,042,500
	臍帯血(HBV、HCV)NAT	6,000	3,778	22,668,000
	臍帯血(HIV)NAT	3,000	932	2,796,000
	臍帯血HLA検査	17,500	3,778	66,115,000
	移植前検査	32,000	2,871	91,872,000
検査関連費	検査関連材料費	1,593	3,831	6,102,783
	検査関連薬品費	9,449	3,831	36,199,119
	血球計算機関連薬品費	1,337	3,831	5,122,047
	医師	15,046,432	33	496,532,256
	薬剤師	5,587,497	33	184,387,401
	臨床検査技師	6,020,773	99	596,056,527
	事務員	5,170,789	33	170,636,037
	印刷製本費	381,500	11	4,196,500
	通信運搬費	113,425	198	22,458,150
	旅費・交通費	107,515	198	21,287,970
事務局運営費・役務費	消耗品費(事務関連)	68,227	198	13,508,946
	会議費	11,382	198	2,253,636
	修繕費	1,759,485	11	19,354,335
	賃貸料	1,818	15,246	27,717,228
	水道光熱費	3,650	15,246	55,647,900
	臍帯血バンク事業賠償責任保険	12,483	11	137,313
	ネットワーク会費	100,000	11	1,100,000
	経費(定期点検、バリデーション費等)	1,424	9,707	13,822,768
	調査研究費	2,139	9,707	20,763,273
	その他	9,934,614	11	109,280,754
小計(1)				2,455,469,592

	単価(円)	個数	総額	施設数	定額償却 定率償却	初年度減価償却費
無菌設備	15,000,000	1	15,000,000	11	定額償却	16,500,000
クリーンベンチ	2,000,000	2	4,000,000	11	定額償却	4,400,000
自動血球計算機	4,000,000	1	4,000,000	11	定率償却	19,272,000
チューブシレーター	500,000	1	500,000	11	定率償却	2,029,500
バックシレーター	500,000	1	500,000	11	定率償却	2,029,500
遠心機 (血液バック用)	4,500,000	1	4,500,000	11	定額償却	4,950,000
遠心機 (サンプリルチューブ用)	1,000,000	1	1,000,000	11	定額償却	1,100,000
冷蔵庫 (-80℃)	2,500,000	1	2,500,000	11	定率償却	10,147,500
浮遊粒子測定機器	700,000	1	700,000	11	定率償却	2,841,300
培養器 (31℃)	300,000	1	300,000	11	定率償却	1,217,700
オートクレーブ	500,000	1	500,000	11	定額償却	687,500
液体窒素槽 (本保存)	7,000,000	1	7,000,000	11	定率償却	28,413,000
液体窒素槽 (仮保存)	3,500,000	1	3,500,000	11	定率償却	14,206,500
液体窒素槽 (検体用)	6,000,000	1	6,000,000	11	定率償却	24,354,000
冷蔵庫 (-30℃)	1,000,000	1	1,000,000	11	定率償却	4,059,000
クリーンベンチ	2,000,000	1	2,000,000	11	定額償却	2,200,000
遠心機 (サンプリルチューブ用)	1,000,000	1	1,000,000	11	定額償却	1,100,000
尿酸ガス培養器 (加温37℃)	800,000	1	800,000	11	定率償却	3,854,400
フローサイトメーター	15,000,000	1	15,000,000	11	定率償却	72,270,000
吸光度計	2,500,000	1	2,500,000	11	定率償却	10,147,500
ドライシツパー	700,000	3	2,100,000	11	定率償却	8,523,900
小計(2)						234,303,300

設備・機器

合計=小計(1)+小計(2)

¥2,689,772,892

採取1件当たりの費用

¥276,726

出庫1件当たりの費用

¥4,981,061

表8 出庫1件当たりの総費用

	人件費		単価		金額	
管理費	医師		15,046,432	1	15,046,432	
	薬剤師		5,587,497	1	5,587,497	
	臨床検査技師		6,020,773	3	15,051,933	
	事務員		5,170,789	1	2,585,395	
	施設、スペースに関するもの					
	賃貸料		1,818	126	×12か月	2,751,434
	保守管理費(清掃・警備等)		500,000	1	×12か月	6,000,000
	設備、機器に関するもの					
	減価償却費		6,553,609	1		6,553,609
	備品費		500,000	1		500,000
	修繕費		150,000	1		150,000
	光熱水道費					
光熱水道費		3,650	462		1,686,300	
通信運搬費		113,425	61		6,918,925	
旅費・交通費		107,515	61		6,558,415	
消耗品費(事務関連)		68,227	61		4,161,847	
会議費		11,382	61		694,302	
印刷製本費		300,000	1		300,000	
臍帯血バンク事業賠償責任保険		12,483	541		6,753,303	
ネットワーク会費		100,000	1		100,000	
事業費	謝金		5,000	9,707	48,535,000	
	採取バッグ		1,000	9,707	9,707,000	
	採取時消耗品		2,380	9,707	23,102,660	

	臍帯血運搬費	1,352	9,707	13,123,864
	液体窒素費	25,404,000	1	25,404,000
	母体血	2,600	9,707	25,238,200
	臍帯血	3,400	3,960	13,464,000
	HLA 検査	17,500	3,960	69,300,000
	移植前検査	32,000	541	17,312,000
	検査関連消耗品(母体血)	300	9,707	2,912,100
	検査関連消耗品(臍帯血)	11,000	3,960	43,560,000
	HLA 検査	52,500	541	28,402,500
	患者側 HLA 検査	52,500	541	28,402,500
	搬送費(医療機関まで)	20,000	541	10,820,000
	調査研究・普及活動	20,000,000	1	20,000,000

合計

460,683,215 円

出庫1件当たりの費用 851,540 円

より良い原価計算をするに当たって考慮すべきポイント

平成 19 年度及び 20 年度厚生労働科学研究費補助金分担研究（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業研究事業）による「GMP を適用した場合の各臍帯バンクの費用格差に関する研究」では、各臍帯血バンクおよびバンク全体について臍帯血に GMP を適用した場合の製造プロセスごとのコストを提示した。その詳細は、20 年度厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書で記載のとおりである。

まず、今後の問題点については次のことが指摘される。

問題点 1 予定価格（「あるべき原価」）による費用設定

平成 19 年度及び 20 年度における臍帯血に GMP を適用した場合の製造プロセスごとのコスト計算は、単価において予定価格（一部では実際価格）を採用している。すなわち、「あるべき価格」であって実際に消費された価格ではないことに問題点がある。

もちろん、①予定価格・標準価格を設定し、②コスト計算し、③実際原価によるコスト計算を経たうえで、④②と③で計算された差異を把握し、⑤差異を分析することをもって、正確なコスト計算を行っているのが一般的な現状と思われる。その意味では今回の成果も同様なスタンスである。

しかしながら、①及び②の段階にとどまっているという現実がある。

問題点 2 件数の相違による費用差

コスト計算が、基本的に価格（単価）×数量で表現されたとした場合、問題点 1 で指摘のとおり価格として予定価格を採用している。そのため、各バンクの費用差は、結果として採取件数、保存件数、検査件数、出庫件数という数量のみが変数要因となる。

当然のことながら、件数は非常に重要なファクターであることは周知のところであるが、その要因のみ費用差の決定要因ではなく、その他の要因も加味する必要があるのではないか。

問題点 3 総費用（総原価）と製造原価の認識

平成 19 年度及び 20 年度における臍帯血に GMP を適用した場合の製造プロセスごとのコスト計算は、費用をいわゆる総原価ととらえている。出庫あるいは提供段階を発生主義でいう最終的な費用認識として考えたものといえる。

現在の医療系（病院という施設の会計における認識・測定）においては、収益にかかわるすべての費用を対応させる様式を採用している。すなわち、医業収支差額（医業利益）＝医業収益－医業費用にて、算定される。今回の研究においてもそれを踏襲している。

たしかに、その利はあるものの、「臍帯血に GMP を適用した場合の製造プロセス」にかかわる費用を突き詰めるとするならば、総原価ではなく、製造原価がいくらであるかを算定する必要がある。ちなみに、臍帯血製造原価とは、「臍帯血に GMP を適用した場合の製造段階までにいくら消費された

かを計算した金額」と定義できる。ただし、製造段階とはどの段階までを正確に示すのかについては認識を統一する必要がある。

問題点 4 費目構成の妥当性

平成 19 年度及び 20 年度における臍帯血に GMP を適用した場合の製造プロセスごとのコスト計算は、予定価格と件数ベースによる総費用を算定した点で、これまでにない先駆的な研究成果である。つまり、GMP を適用した場合、各バンク運営に際して基本的にいくらかかるのか、を計算した画期的なものといえる。

ただし、費目構成として考察の余地はあると思われる。

平成 20 年度にあるデータによれば、各臍帯血バンク (A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K) およびバンク全体について臍帯血に GMP を適用した場合の製造プロセスごとのコストを表 2～表 13 に示している。この費目については、採取、運搬、分離・調製・保存、検査関連、人件費、事務局運営・役務、GMP 施設維持、調査研究、その他(ここまでを小計 1)、設備・機器(これで小計 2)として合計額を算出している。これは、製造プロセスに注目している点で妥当性がある。

一方で、伝統的な会計費目等(勘定科目)では、製造原価算定にあたっては、材料費・労務費・経費という設定を第一義としている。その上で、一般管理費を計上し、収支差額を算定するのが一般的である。

いずれの費目構成がこの場合に妥当であるかどうかは議論によるところであるが、費目組替えによる別手法も想定される。

これらの問題点について、以下のような課題と新たな研究テーマが模索される。

問題点 1 にかかわる課題と問題解決

予定価格(「あるべき原価」)による費用設定を踏襲する場合、研究成果は、①予定価格・標準価格を設定し、②コスト計算し、③実際原価の算定、④②と③で計算された差異を把握し、⑤差異を分析するという手続きの①及び②の段階にとどまっているという現実があった。

予定原価をさらに精査する必要があることも踏まえて、上記手続きの③、④、⑤を実行していくことで、さらに成果は意義あるものになると考えられる。

問題点 2 にかかわる課題と問題解決

今回の研究成果は、予定価格(各バンクは基本的に統一価格)を採用し、各バンクの費用差は、件数、つまり数量のみが変数要因となっていた。その要因だけであれば、件数が多い分だけ、1 件当たりのコストが下がることは当然の帰結である。はたしてそれだけかについては検討の余地がある。

例えば、「臍帯血の質」はコスト計算においても重要な変数要因になるのではないか。極論を言った場合、臍帯血 1 単位当たりの費用はそれぞれ異なる可能性があるのかないのか、ということにもつながる議論である。

また、調査研究費など予定価格(単価)に乗じる積数においても件数ではなく別の手法もあるように思われる。

その場合には、実際価格(実際に発生した費用)を鑑みて、コスト計算する必要もある。

問題3にかかわる課題と問題解決

今回の研究報告では、総費用をいわゆる総原価ととらえている。

一般的な総費用、総原価概念は、製造原価＋一般管理費(販売費)を計上した金額が想定されている。その意味では、今回の研究の総費用、総原価のとらえ方は正しいものといえる。

しかしながら、一般的にコスト計算の場合には、製造原価をもっていわゆる原価を示すことが多い。その意味では、「臍帯血にGMPを適用した場合の製造プロセスごとのコスト計算」でいうところのコストは、正確には製造原価を算定しなければならないことになる。

「製造プロセス」の定義次第にもよるが、「採取・調整」をもって製造プロセスとみなすか、「採取・調整・保存」までをもってそうするのかなどによって、製造原価は当然変化してくるはずである。

発展的な研究という点では、いわゆる臍帯血製造原価、すなわち臍帯血を製造するのに消費した金額をいかに正確に求めていくかが課題となる。

その場合には、臍帯血に原価性(資産性)を付与させるかどうかの問題も含めて検討する必要がある。

ちなみに、問題点で指摘したように、病院会計準則では、医業原価なる概念は存在していない。

問題点4にかかわる課題と問題解決

費目をできる限り製造プロセス(工程)ごとに設定し、費用を算定していく今回の成果は、今後の臍帯血のコスト計算においても注目に値するものである。

一方で、伝統的な費目別計算を精緻化する必要もあろう。すなわち、材料費・労務費・経費というオーソドックスの原価計算である。

費目別計算にもとづけば、例えば採取にかかわる費用については、①提携病院から採取を受けた臍帯血そのものが材料費に相当する(現状では対価としての謝金、採取バック、採取時消耗品がそれに相当するかもしれない)、②採取するには人手がかかったはずであり、そこには当然労務費が計上されるはずである、③採取にあたって使用する機械・設備の減価償却費、水道光熱費もかかるであろう。

さらに、それら①、②、③は採取するために直接要したとすぐに認識できる費用がある(直接費)。これはすぐに臍帯血製造原価に構成されるものである。しかし、一方で、採取するためだけに要した費用ではなく、共通して発生するような費用もあり、それを採取においていくら消費したかを算定しなければならない費用(間接費)がある。とりわけ、間接費については、一定の配賦基準のもと、配賦率を算定し、配賦金額を確定するというプロセスを経ることで正確な原価計算が成り立ちうる。こうした手法については今回の研究では採用されていない。

また、次段階としては、臍帯血を製造する上で、各種の製造部門と補助部門が存在するはずであり、材料費・労務費・経費の

費目別計算の後に、いわゆる部門別計算を行うことも一般的である。その上で、臍帯血の正確なコストが算定されるようになる。結果として問題点3の製造原価の問題をもクリアできるものといえる。

今回の研究を利活用して、まずは費目組替えと配賦基準等を検討することにより、費目別計算、部門別計算が可能となってくると思われる。

その他の課題と問題解決として

これまでの研究の問題点と課題・問題解決について言及したが、さらに発展形の課題と問題解決もありうる。

① 固定費と変動費による費目構成…臍帯血の製造コスト計算において、件数(ボリューム)との関連性を追求すれば、臍帯血を製造すればするほど(比例的に)増加するコストと、臍帯血製造とは無関係に一定額生じるコストとに分類可能である。前者を変動費、後者を固定費と通常呼んでおり、将来、臍帯血提供等にかかわるプラスの収支差額をいかに確保していくかの課題に対応できる原価概念である。

② 採取数=保存数あるいは出庫・提供数となっていない状況から、例えば採取したが保存に達しなかった臍帯血が存在する場合には、ロス(ある意味での仕損じ)が生じることになる。それをどのように算定していくかについても議論が必要である。当然のことながら、完成品とし

ての臍帯血と、ロスとなる臍帯血ではコストは必ず異なるはずである。

基本的には伝統的な原価計算、今回の研究のコスト計算が土台になるが、一部の製薬業などで品質管理と連動して原価管理に採用している品質原価計算手法、あるいはサービス業で模索されている活動基準原価計算などについても研究対象として考慮すべきであろう。

③ あわせて、臍帯血のコストが正確に算定される場合、各バンクにおける財務諸表にも影響を与える。すなわち、貸借対照表上における臍帯血(製品に該当)、損益計算書上における製造原価、その明細表としての製造原価報告書(Cost Report)を作成するという外部報告目的の資料(厚生労働省向け)にも役立つと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

予定あり

2.学会発表

予定あり

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3.その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
分担研究報告書

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究

研究課題 キメリズム解析/HLA-Flow法で使用するアレル特異的抗HLA抗体の特異性

研究分担者 高橋 聡 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 准教授
研究協力者 渡辺 信和 東京大学医科学研究所 幹細胞治療センター 特任准教授

研究要旨

我々は、HLA 血清学タイピング用に作製されたアレル特異的抗 HLA モノクローナル抗体 (ASHmAb) がフローサイトメトリーで利用できることに注目し、HLA ミスマッチ造血細胞移植後の新規キメリズム解析法 (HLA-Flow 法) を開発した。本法で使用されている ASHmAb は、おもに米国 One Lambda 社と英国 Ab-D Serotec 社で作製されたモノクローナル抗体であるが、それらの特異性は HLA 血清学タイピング (リンパ球障害テスト) に使用されていた経産婦血清が示す特異性とほぼ一致している。そのことは、ASHmAb と経産婦血清に含まれる抗 HLA ポリクローナル抗体が、HLA 分子上の同じエピトープを認識していることを示唆している。今回、HLA-Flow 法によるキメリズム解析を混乱させる原因の一つとして、ASHmAb の反応性の不確かさを確認した。

A. 研究目的

我々は、HLA-Flow 法の抗体による染色性についての問題点を検討し、本法の改善を目指した。

B. 研究方法

虎の門病院との共同研究における臍帯血ミニ移植後早期のキメリズム解析により、解析をししばしば困難にする染色上の問題点について整理した。

C. 研究結果

市販の抗 HLA-A2 抗体 (BD Pharmingen 社、クローン: BB7.2) は HLA-A*0201 や A*0206 陽性の白血球を染色可能であるが、A*0210 陽性の白血球は全く染色しないことが判明した。また、抗 HLA-B13,15 抗体 (One Lambda 社、クローン: IH0129) は HLA-B62 (B15) 陽性の白血球を染色可能であるが、同じ B15 のスプリット抗原である B75 陽性の白血球は全く染色しないことが判明した。

D. 考察および結論

今回明らかになった情報を知らないまま測定すると、結果の判断を間違える危険がある。ASHmAb の特異性は、古くより知られている経産婦血清由来の抗 HLA ポリクローナル抗体の特異性とほぼ一致しており、HLA 血清学タイピング (リンパ球障害テスト) の過程で判明した交叉反応性グループ (cross reactive group, CRG) に従っている。しかしながら、現在までにすべての HLA 型に対する ASHmAb の染色性をフローサイトメーターで調べた

仕事はほとんどなく、今回報告したように予測できない染色性を示す可能性もある。今後我が国で HLA-Flow 法を広く普及させるためには、頻度の高い HLA に対する ASHmAb の染色性を、網羅的に検証しておく必要がある。

本法で使用されている ASHmAb は、おもに米国 One Lambda 社と英国 Ab-D Serotec 社で作製されたモノクローナル抗体であるが、それらの特異性は HLA 血清学タイピング (リンパ球障害テスト) に使用されていた経産婦血清が示す特異性とほぼ一致している。そのことは、ASHmAb と経産婦血清に含まれる抗 HLA ポリクローナル抗体が、HLA 分子上の同じエピトープを認識していることを示唆している。今回、HLA-Flow 法によるキメリズム解析を混乱させる原因の一つとして、ASHmAb の反応性の不確かさを報告した。

F. 研究危険情報

特になし

G. 発表

1. **Takahashi S**, Watanabe N, Ishige M, Ishi Y, Ooi J, Tomonari A, Tsukada N, Konuma T, Kato S, Sato A, Tojo A, Nakauchi H. Dynamic analysis of chimerism after HLA-mismatched cord blood transplantation elucidated by 9-color FACS: implications for early detection of engraftment failure and relapse. Biol Blood Marrow Transplant, 14(6):693-701, 2008. (TS および WN は筆頭共著者である)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
分担研究報告書

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究
研究課題 高齢者臍帯血移植におけるGVHD予防法の確立に関する研究

研究分担者 谷口 修一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科 部長

研究要旨

高齢者に対する臍帯血ミニ移植後のリンパ球の回復カイネティクスを検討したところ、骨髄移植より早期にドナー由来リンパ球が回復することがわかった。臍帯血移植後の生着不全のメカニズムが、単純な拒絶によるものではなく、ドナー臍帯血中の免疫担当細胞が移植後早期より活動することによる過剰免疫応答がその要因であることが示唆された。また、2002～2010年の間の虎の門病院における高齢者への臍帯血移植成績を後方視的に検討したところ、最近の4年間は前半の5年間よりも全生存率・無イベント生存率共に有意に改善していることが示された。

A. 研究目的

臍帯血移植は、HLA一致血縁ドナーが得られない場合の代替ドナーとして、広く使われるようになってきている。臍帯血中の免疫担当細胞が未熟であり、成人の骨髄・末梢血と比べてHLA不一致のあるユニットでも移植片対宿主病の頻度が低いため、ほとんど全ての患者に使用可能である。しかしながら、未熟とされる臍帯血の免疫担当細胞が、移植後極めて早期から活動性を有することを示すいくつかの事実がある。まず、移植後 day 9 前後の生着前免疫反応の存在(Kishi, et al. Transplantation 2005, Barker, et al. BBMT 2010)、及びドナー由来リンパ球の急激な増加に伴って重症免疫反応が惹起された症例の報告(Yamamoto, et al. Cord blood symposium 2010, Yamamoto, et al. Am J Hematol 2009)、さらにはGVH方向のHLA不一致が、HVG方向よりも生着不全とより強い相関を有すること(Matsuno, et al. Blood 2009)などである。そこで、臍帯血移植後早期のリンパ球回復のカイネティクスについて検討を試みた。

B. 研究方法

2007年6月から2009年2月の間に当院でfludarabine (Flu)を含む移植前治療で初回の臍帯血移植を受けた患者109名について、移植後早期の白

血球数、好中球数、リンパ球数、及びリンパ球の表面抗原の発現パターンについて後方視的に解析した。ドナー臍帯血上のHLA抗原に対応するHLA抗体を有した患者、移植後30日以内の早期死亡例、生着前に原病の再発・進行があった患者

計62名は解析対象外として、残りの47名について解析した。同時期に非血縁骨髄移植を受けた26名について、上記除外基準該当の5名を除いた21名をコントロールとした。

<倫理面への配慮>

本研究は、虎の門病院の院内倫理審査委員会の審査・承認を得て行われた。対象患者の個人情報データ取得後直ちに連結不能な暗号化がなされ、当該分担研究者によって厳格に管理された。

C. 研究結果

臍帯血移植実施群(CB群)47名と非血縁骨髄移植群(UBM群)が21名の背景は、それぞれ年齢中央値(範囲)が62(21-82)歳、59(25-68)歳、性別は男性31・女性16、男性16・女性5、疾患内訳はCB群がAML/MDS 35, ALL 1, MPD 2, ML 8, ATL 1, UBM群がAML/MDS 13, ALL 2, ML 5, ATL 1であった。移植前治療はCB群でFlu + melphalan (Mel) 80-140mg/m² + 全身照射(TBI) 2-8Gyが23名、Flu

+ 静注 busulfan (ivBu) 6.4-12.8mg/kg + TBI 2-8 が 13 名、Flu+Mel 80-140 + ivBu 6.4-12.8 が 7 名、Flu + Mel 140-180 が 4 名、UBM 群は Flu + Mel 80-140 + TBI 2-8 が 12 名、Flu + ivBu 6.4-12.8 + TBI 2-8 が 6 名、Flu + Mel 140 が 2 名、Flu + ivBu 12.8 が 1 名であった。GVHD 予防は CB 群で tacrolimus (Tac) + mycophenolate mofetil (MMF) が 42 名、Tac 単独が 5 名、UBM 群は Tac + methotrexate (MTX) が 20 名、Tac + MTX + MMF が 1 名であった。

好中球 $\geq 500/\text{ul}$ までの到達期間は CB 群で 22 (13-43) 日、UBM 群で 20 (16-41) 日で両群間で有意差を認めなかった ($P=0.17$)。一方、リンパ球数 $\geq 100/\text{ul}$ に到達(連続した 3 ポイントで $\geq 100/\text{ul}$ の時、その最初の日を到達日とした) するまでの期間は CB 群で 15.5 (10-37) 日、UBM 群で 20 (13-29) 日と、CB 群で回復が早い傾向にあった(移植後 day 20 の時点では $P=0.02$ 、day 60 まででは $P=0.79$)。ドナー・レシピエントキメリズムを全血・全骨髄細胞で解析したところ、CB 群で移植後 14+/-7 日にキメリズム検査を実施した 25 名全員が $>90\%$ 以上ドナー型であり、早期回復するリンパ球はドナー由来であった。UBM 群では移植後 14+/-7 日に検査した 6 名全員で $>90\%$ ドナー型であった。また、医科学研究所との共同で実施したドナー・レシピエント間で共有されない HLA に対する抗 HLA 抗体を用いたキメリズム解析を 1 名で実施したところ、移植後 7 日目の時点ですでに CD4 陽性細胞、CD8 陽性細胞共に完全ドナー型キメラに移行していた。同一症例について、CD45RA⁺CD62L⁺ の naïve T 細胞、及び CD45RA⁻CD62L^{+/+} の central memory/effector memory T 細胞の割合について検討したところ、移植前はほとんど naïve T 細胞であるが、CD4/CD8 陽性 T 細胞共に過半数で memory T 細胞形質を獲得していることが観察された。

D. 考察

臍帯血移植後、臍帯血由来の T 細胞は、移植後極めて早期から非常に active に増殖していることが分かった。しかも移植後 2 週間前後でほとんどの患者で完全ドナー型キメラとなっており、ホストの造血細胞・免疫担当細胞を極めて短期間のうちに凌駕・

駆逐してしまうことが明らかとなった。臍帯血移植後は骨髄・末梢血移植よりも生着不全率が高く、輸注総有核細胞数/CD34⁺細胞数が少ないことと、臍帯血の T 細胞が機能的に未熟であるために拒絶されると想像されていたが、本研究結果はそれと全く相反するものであった。我々はこれまで、臍帯血移植後は生着前免疫反応 (PIR, day 9 fever) の頻度が高いこと (Kishi, et al. Transplantation 2005) や、血球貪食症候群の合併頻度が高く、高い生着不全率と密接に関連すること (Takagi, et al. BJH 2009)、さらに GVH 方向の HLA 不一致が生着遅延・不全と有意に相関することを報告した (Matsuno, et al. Blood 2009)。今回の結果より、生着の過程は単なるドナー vs. レシピエントの競合ではなく、ドナー由来リンパ球による hyperimmune reactions と引き続き起こる血球貪食症候群などの造血障害がより重要であると考えられた。

また、表面形質上の 1 例の解析では、極めて早期から臍帯血由来の naïve T 細胞が memory 細胞へと機能的に成熟している可能性が示唆された。臍帯血移植後の再発率が、骨髄や末梢血移植と比べて必ずしも多くないことも、臍帯血 T 細胞の機能的な能力の高さを間接的に示すものである。

E. 結論

臍帯血由来の T 細胞が、これまでの想像をはるかに超える増殖能と、機能的成熟能を有することが明らかとなった。さらに詳しい機能解析から、生着不全や免疫学的機序による合併症の克服、さらには再発抑制の方策に、新しい知見が得られると考えられる。

F. 研究発表

論文発表

1. Yamamoto H, Kato D, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Nakano N, Tsuji M, Asano-Mori Y, Matsuno N, Masuoka K, Izutsu K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood