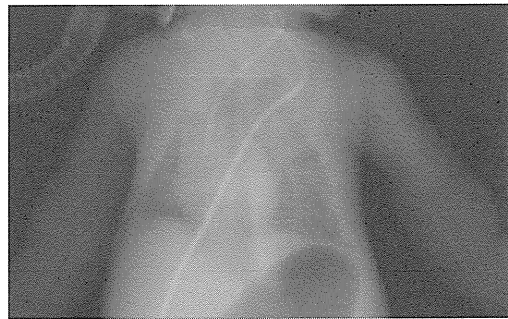
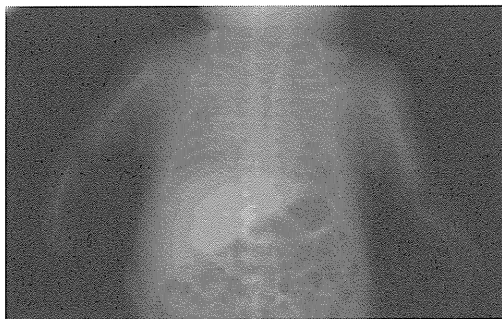
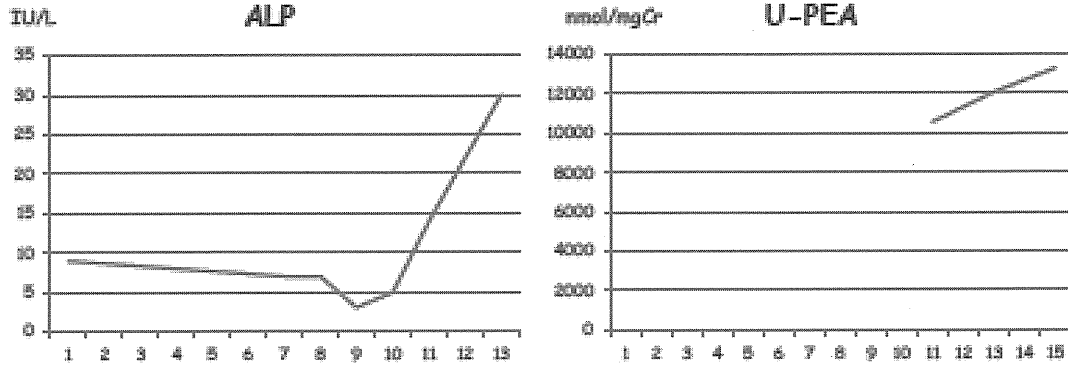
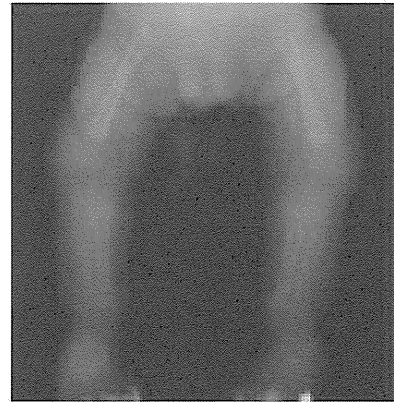


# ALP・U-PEA



|       |       |
|-------|-------|
| 生後1か月 | 生後6か月 |
|       | 1歳0か月 |





|       |       |
|-------|-------|
| 生後1か月 | 生後6か月 |
|       | 1歳0か月 |



## 1歳0か月現在

人工呼吸器管理中  
頸定士、寝返り未  
身長 63cm、体重 4.8kg  
ALP 14 IU/L  
骨塩定量 0.253 g/cm<sup>2</sup>



分担研究報告書

**重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植**

**- インフォームドコンセントおよび外部評価委員会 -**

**研究分担者 山口清次（島根大学医学部小児科・教授）**

**研究要旨**

致死的で治療のない、重症低ホスファターゼ症に対して、当該臨床研究を正確に理解して頂いた上で同意してもらうために、複数回説明し、かつ、同じ病気の疾患を持つご家族との話し合いの場を設けることにより、臨床研究に参加するかどうかを適切に判断する時の一助になっていると思われた。また、当該研究を適切かつ順調に遂行するために、外部評価委員会を開催したところ、目的と評価を明らかにすること、効果の客観的証明を行うこと、更なる細胞治療の改善の検討を行うこと、同胞がドナー候補になった時の対応についての指摘を頂いた結果、科学的根拠に基づいた臨床研究を行うことができ、今後の細胞治療の向上に関わる基礎研究を遂行できると思われた。

**研究協力者**

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
|   | 一・教授)                              |
|   | 服部耕治（甲南女子大学看護リハビリテーション学部理学療法学科・教授） |
| 大藪恵一（大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学小児科学・教授） | 室月淳（宮城県立こども病院産科・部長）                |
| 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）              | 矢田昭子（島根大学医学部看護学科臨床看護学講座小児看護学・准教授）  |
| 杉本利嗣（島根大学医学部内科第一・教授）                      | 竹谷健（島根大学医学部附属病院輸血部・講師）             |
| 鈴宮淳司（島根大学医学部附属病院腫瘍センタ                     |                                    |

## A. 研究目的

致死的で治療のない、先天性疾患は、それぞれの疾患単位では頻度は少ないが、その病気を持った患者およびその家族だけでなく、医療従事者の、医療的、経済的および心理的な負担は計り知れない。重症低ホスファターゼ症も、現時点では確立した治療がなく、致死的な経過をとる疾患である。この病気に対して、我々は、当該臨床研究を行っている。この臨床研究も確立した治療ではないが、インフォームドコンセントの対応によっては、患者および家族に過度の期待を与えたり、不必要な負担をかけることが予想される。したがって、患者および家族が、この臨床研究を出来る限り正確に理解して頂いた上で同意してもらうために、下記の方法でインフォームドコンセントを行った。

当該臨床研究は、確立した治療ではないため、また、小児医療、整形外科医療、移植医療、骨代謝、再生医療、周産期医療、致死性疾患に対する臨床研究および倫理的配慮などの、多岐にわたる分野において、それぞれの専門性が求められる。当該臨床研究を進めるにあたり、それぞれの担当者を配置して体制を整えている。しかし、各専門に対する知識および対応に関しては、我々の体制だけでは十分とは言えない。したがって、それぞれの分野の専門家から当該臨床研究をより適切に行うことができるよう

指導を受けるために、外部評価委員会を開催した。

## B. 研究方法

### 1. 臨床研究のインフォームドコンセント

まず、本疾患であることが判明し、当該臨床研究について参加の意思がある、あるいは内容を聞きたい旨の連絡があった場合、ホームページ

(<http://www.med.shimane-u.ac.jp/pediatrics/2-2/2-2.html>) により添付あるいはダウンロードして頂いた当該臨床研究の計画書ならびに患者説明書（資料 1）を、ご両親および担当の医療従事者に内容を確認頂く。内容を確認後、詳細な当該臨床研究の説明を希望された場合、患者さんの入院しておられる医療機関に出向いて、ご家族および医療従事者に直接説明をさせて頂く。その際、患者さんへの治療の説明だけでなく、この時点では不明であるが骨髄提供者に対する説明も行う。この説明の後、ご家族から参加の意思がある場合、患者さんが治療開始基準（表 1）を満たしており、入院中の医療機関から島根大学医学部附属病院まで移動することが可能なことを確認した後、ご家族に島根大学医学部附属病院までお越し頂き、当該臨床研究について説明させて頂く。さらに、この治療を受けている、あるいは受けた患者さんお

よびご家族の同意が得られた場合、医療従事者がいない状態でご家族同士の話し合いの場を設ける。これらの段階を踏んだ上で、当該臨床研究への参加の同意を確認した。また、実際に骨髄移植を行う前に、再度説明して、同意を確認した。なお、同意が得られ治療を開始した後、間葉系幹細胞を移植することに説明を行い、同意を得ることとした。

## 2. 外部評価委員会

当該臨床研究を適切かつ順調に遂行するために、また、重篤な有害事象や予期せぬトラブルが生じた場合、ご助言を頂くために、それぞれの専門分野の第一人者に外部評価委員になって頂き、年度末に外部評価委員会を開催して、これまでの臨床研究の遂行状況を説明して、ご助言、ご指摘を頂き、その上で次年度への当該臨床研究へ活かすこととした。外部評価委員（専門分野）として、大藪恵一先生（小児医療、低ホスファターゼ症および骨代謝）、加藤俊一先生（小児医療および移植医療）、杉本利嗣先生（骨代謝）、鈴宮淳司先生（移植医療および臨床研究）、服部耕治先生（再生医療および整形外科医療）、室月淳先生（周産期医療）、矢田昭子先生（小児致死性疾患に対する倫理）、計7名の先生方に就任して頂き、外部評価委員会でそれぞれの専門分野からの指導を頂いた。

## （倫理面への配慮）

当該臨床研究は、臨床研究に関する倫理指針に従い、島根大学医の倫理委員会の承認を得た後、行っている。

## C. 研究結果

### 1. 臨床研究のインフォームドコンセント

これまで、8例の患者さんのご家族へインフォームドコンセントを行った。現時点で、臨床研究に参加、不参加、検討中が、それぞれ、2例、3例、3例である。不参加あるいは検討中の6例中4例が治療開始基準を満たせなかったり、状態が不安定であった。臨床研究を開始している2例については、骨髄移植を1回、間葉系幹細胞移植を4回行っている。そのたびに、臨床研究の説明を行い、同意を得た後、治療を行っている。なお、説明の際、ご家族からの質問が多かった内容として、骨髄移植の危険性、どこまで改善するのか、間葉系幹細胞移植を行う回数であった。

### 2. 外部評価委員会

外部評価委員の先生方の都合により、2回に分けて行った。どちらも、事前に、当該臨床研究の概要および今年度の成果報告についての資料を送り、外部評価委員会で、再度その資料

を用いて説明した後、外部評価委員からの質問、意見を頂き、それぞれに対する対応を明らかにした。

#### 1) 臨床研究の目的および評価が不明瞭

我々の疫学調査では、重症低ホスファターゼ症の生存期間は中央値が4か月であることを明らかにしている。しかし、最近の医療技術の進歩により、1歳を超えて生存している症例も存在するが、その多くは本疾患の合併症である、肺高血圧や気管軟化症などの悪化による低酸素のエピソードが繰り返し起こることにより、低酸素性脳障害を有している。これらを考慮して、本臨床研究の主目的として、低酸素性脳障害を合併せずに3年間生存することとした。また、副目的として、臨床症状の改善度（呼吸機能、発育・発達、身長体重、四肢の長さなど）、骨の石灰化（血液検査、レントゲン、骨塩定量など）の改善度、有害事象の評価とした。

副目的である、骨の石灰化の評価の生化学的評価に関して、ALP、骨型ALPだけでなく、骨形成マーカー（オステオカルシン、PINPなど）、骨吸収マーカー（NTX、デオキシピリノジンなど）を測定することとした。

#### 2) 症状が改善している客観的データがない

これまでのキメリズム解析では、ドナー由来の細胞が骨形成に関与していることを証明でき

ていない。キメリズム解析の方法の再検討や骨や歯の石灰化の評価を行うこととした。また、筋肉量の増加および肺機能の改善がみられることから、筋生検および肺生検による評価を行うか検討することとした。

#### 3) 細胞治療の改善する方法が必要

骨への直接的な間葉系幹細胞あるいは骨芽細胞の投与、骨髄移植をせずに間葉系幹細胞のみの投与、胎児への細胞治療についての可能性について、動物実験を含めて、検討することとした。また、間葉系幹細胞の静脈内投与の問題点である、骨へのhoming率が低いことに関して、これを改善させるための基礎的研究を行うこととした。

#### 4) 間葉系幹細胞の再投与の基準が不明確

これまでの2症例の経験から、移植後の有害事象（GVHDなど）および本疾患の重篤な合併症（気管軟化症）を防ぐために、間葉系幹細胞を最初の3回は、可及的速やかに行うこととした。その後は、2~4か月で臨床的および骨の石灰化の評価（上述した副目的）が改善しない場合、間葉系幹細胞を再投与することとした。

#### 5) 同胞がドナーになった時の対応

両親がALP遺伝子異常を認めてもその表

現型が正常であり、患者との HLA 不一致の程度が骨髄移植に耐えうる場合、両親をドナーとして優先する。しかし、両親のどちらも、ALP タンパクの機能を著しく低下させる ALP 遺伝子変異を有していたり、HLA 不一致の程度が高く骨髄移植の合併症である GVHD や拒絶反応などの重篤な有害事象を発生する可能性が高い場合にのみ、未成年である同胞をドナーとすることを考慮する。この際は、未成年の人権保護に十分に留意して、ご両親に説明する。なお、未成年者である骨髄提供候補者が自らの意思を表明できる場合は、その意思を尊重すること（意に反して提供させることのないよう）とする。未成年者からの骨髄採取について、両親に説明して同意を得るだけでなく、可能な限り未成年者本人にも十分に説明する。この場合、15 歳以上の場合には、本人の承諾を得て行う。本人の承諾のない場合には、骨髄提供者としない。15 歳未満の場合には、年齢に応じて本人に理解できるように説明を試み、可能な限り本人の承諾を得ることに努力する。さらに、未成年者が骨髄提供者になる場合、島根大学医の倫理委員会で骨髄提供者としての妥当性を審査して、また、ソーシャルワーカーあるいはコーディネーターから家族および未成年である提供者に説明を行った後に、未成年が提供者として適切かどうか決定する。具体的には、5 歳まで

の小児の場合、絵本やぬいぐるみを用いて、視覚的な情報提供を重視して、説明する。6 歳以上の小児は、視覚的な説明だけでなく、文書でも説明する。どちらもご両親同席のもと、また、医者と看護師だけでなく、後述する移植コーディネーターおよびソーシャルワーカーも参加して行う。説明を受けた子どもが十分理解できたかは、ご両親および移植コーディネーターに評価して頂き、十分な理解ができるまで説明を繰り返す。

## D. 考察

### 1. 臨床研究のインフォームドコンセント

これまで、8 例に説明して、インフォームドコンセントを行った。我々が説明を行うに当たって、特に、目的、効果、危険性について、複数回説明することにより、また、臨床研究を行っている家族との話し合いの場を設けることにより、臨床研究に参加するかどうかを適切に判断する時の一助になっていると思われる。しかし、骨髄移植の危険性、どこまで改善するのか、間葉系幹細胞移植を行う回数についての質問について、今後の臨床研究のデータも加味して、説明していく予定である。

### 2. 外部評価委員会

当該臨床研究を適切かつ順調に遂行するた

めに、外部評価委員会を開催して、各専門分野の先生方からご助言を頂いた。我々の計画を大きく変更する指摘はなかったが、目的と評価を明らかにすること、効果の客観的証明を行うこと、更なる細胞治療の改善の検討を行うこと、同胞がドナー候補になった時の対応についての指摘があり、これらに関して、上述した対応を取ることにした。その結果、来年度の臨床研究が、今年度よりも科学的根拠に基づいた臨床研究を行うことができ、今後の細胞治療の向上に関わる基礎研究を遂行できると思われた。

#### **E. 結論**

致死的で治療法のない先天性疾患の治療研究を行う際のインフォームドコンセントの対応について、今後も症例数を重ねてことで家族により則した、適切な判断ができる説明を行うことができることが示唆された。

臨床研究が始まった後でも、他分野に関わる臨床研究においては、外部評価委員会を行うことで、さらに適切にかつ科学的根拠に基づいた臨床研究を行うことができると思われた。

#### **F. 健康危険情報**

なし

#### **G. 研究発表**

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許所得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし



## 資料1

### 研究協力依頼の説明書

島根大学医学部附属病院  
研究責任者 講師 竹谷 健  
教授(又は所属の長) 教授 山口 清次

研究課題名

〔重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植〕

この説明書は上記課題に関する研究にご協力いただくための説明文書であり、平成23年12月26日に島根大学医学部医の倫理委員会で承認されたものです。

殿

#### 1. 研究の目的及び方法

##### 1) 研究の目的

低ホスファターゼ症は、骨を作るのに必要なアルカリホスファターゼという酵素が少なく骨ができない遺伝性の病気です。この酵素は骨を作る細胞である骨芽細胞の上で骨を作るために働きますが、この病気はこの酵素の異常により、骨芽細胞が新しい骨が作れず、骨がもろくなって骨折してしまいます。特に乳幼児期にこの病気が発症した患者さんで、呼吸障害があり、かつアルカリホスファターゼが少ない場合、乳児期早期に骨折、呼吸障害のために亡くなってしまいます。

現在、この病気が治る治療はありません。しかし、最近、致命的な低ホスファターゼ症の患者さんに骨髄移植、骨移植、骨芽細胞・間葉系幹細胞の移植によって救命され、正常に発達している例が報告されました。すなわち、まず健常人（提供者）の骨髄を移植し、その後提供者の骨を移植して、さらに、骨芽細胞や骨芽細胞のもと（起源）の細胞である間葉系幹細胞を移植することにより正常なアルカリホスファターゼを産生する骨芽細胞が患者さんの骨に到達（生着）して正常な骨を作り出すことができました。したがって、正常の骨を作る細胞を入れる（移植する）ことでこの病気の患者さんの命を救える可能性があります。そこで、今回、私たちは、骨髄移植と間葉系幹細胞移植を一緒に行うことで重症の患者さんを救命する治療法を開発したいと考えています。その理由として、以下のことが挙げられます。

- ① 治療の方法や安全性が明らかな骨髄移植を行い、間葉系幹細胞が拒絶されない環境を整えてから、間葉系幹細胞を移植することで間葉系幹細胞が正常な骨を作ることができることが予想される。
- ② 骨髄移植と間葉系幹細胞移植をして症状が改善した患者さんがいる
- ③ 間葉系幹細胞を培養増殖する技術が確立している

しかし、確立した治療ではないことから、この病気の患者さんに対してこの治療を

させて頂くにあたり詳しく説明させていただきます。

## 2)方法

### ① 重症低ホスファターゼ症の診断

低ホスファターゼ症は、四肢の短縮や変形、易骨折性、体重増加不良、低身長などで発見されて、血清アルカリホスファターゼが低いことで診断されます。致死的なタイプは、周産期あるいは乳児期のいずれかに発症し、呼吸障害を認めかつ、アルカリホスファターゼの機能を低くする遺伝子異常を持っています。したがって、呼吸障害の有無およびアルカリホスファターゼの遺伝子の検査を行って、重症のタイプか調べます。この重症のタイプが今回の治療の適応となります。また、骨髄穿刺により骨髄を採取して、産総研・健康工学研究部門での間葉系幹細胞を増やし(培養)、間葉系幹細胞が増える能力および骨を作る能力を調べます。

### ② 対象者

今回の治療の対象者は、この病気で亡くなることが予想される患者さんです。具体的には、生後6か月以内に発病して、呼吸障害を認め、アルカリホスファターゼの機能を低くする遺伝子異常および骨を作る能力の低い間葉系幹細胞を持っている患者さんです。

### ③ 骨髄提供者の選定

この治療では健康な人の骨髄および間葉系幹細胞を使用します。間葉系幹細胞は骨髄に存在するため、ご家族(2親等内)の中の健康な人の骨髄を採取する必要があります。最も適切な骨髄および間葉系幹細胞を持つ人を症状および血液検査(感染症検査(HIV(ヒト免疫不全ウイルス)、HBV(B型肝炎)、HCV(C型肝炎)、HTLV1(成人T細胞白血病ウイルス)を含む)、アルカリホスファターゼ遺伝子の検査、自分と他人の違いを認識するHLA検査(骨髄移植の場合、HLAがなるべく一致していることが望まれます)から選びます。骨髄提供者の優先順位は、両親がアルカリホスファターゼ遺伝子異常を認めても骨などの症状が正常で、患者さんとのHLAが一致していなくても骨髄移植に耐えうる場合、両親のどちらかを骨髄提供者とさせていただきます。

しかし、両親のどちらも当該疾患に関連する症状があつたり(すなわち、アルカリホスファターゼの機能を著しく低くするアルカリホスファターゼ遺伝子異常を持っていたり)、HLAがかなり一致しておらず骨髄移植の合併症であるGVHDや拒絶反応などの重篤な有害事象を発生する可能性が高い場合にのみ、未成年である同胞(兄弟姉妹)を骨髄提供候補者とさせていただきます。

万が一、未成年である同胞が骨髄提供候補者になる場合、未成年の人権保護に十分に留意して、ご両親に説明させていただきます。なお、未成年者である骨髄提供候補者が自らの意思を表明できる場合は、その意思を尊重すること(意に反して提供させることのないよう)にいたします。なお、未成年者からの骨髄採取について、両親に説明して同意を得るだけでなく、可能な限り未成年者本人にも十分に説明致します。この場合、15歳以上の場合には、本人の承諾を得て行います。本人の承諾のない場合には、骨髄提供者としません。15歳未満の場合には、年齢に応じて本人に理解できるように説明を試み、可能な限り本人の承諾を得ることに努力します。さらに、未成年者が骨髄提供者になる場合、島根大学医の倫理委員会で骨髄提供者としての妥当性を審査して、また、ソーシャルワーカーあるいはコーディネーターから家族および未成年である提供者に説明を行った後に、未成年が提供者として適切かどうか決定します。

### ④ 骨髄提供者からの骨髄採取

最も適している間葉系幹細胞を持っているご家族（2親等内）の中の健康な人に骨髄採取の説明を行い、同意を得られた後、骨髄を採取します。骨髄採取は、無菌での操作が必要であるため、手術室あるいは無菌室で行います。骨髄採取量は100-120mlです。採取中の麻酔は骨髄提供者（もしくはそのご家族）、小児科医師および麻酔科医師の診察などにより決まります。

#### ⑤ 骨髄移植

正常なアルカリホスファターゼを持った間葉系幹細胞を患者さんの骨に生着させ、正常に機能させるためには、正常に機能している間葉系幹細胞を持った適切な提供者から間葉系幹細胞を供与して頂く必要があります。提供者が決定すれば、間葉系幹細胞を提供者の腰の骨（腸骨）から採取して、患者さんに点滴で（経静脈的に）投与します。しかし、患者さんに提供者の間葉系幹細胞をそのまま投与すると、投与された間葉系幹細胞は他人の細胞であるため、拒絶反応のために投与された正常な間葉系幹細胞が壊されてしまいます。したがって、間葉系幹細胞が拒絶されないように、患者さんの拒絶反応などの免疫の働きを持っている血液細胞を提供者のものに置き換えておく必要があります。そのために、血液細胞を有している骨髄を移植することが必要となります。

具体的には、抗がん剤を使って、患者さんの血液細胞をなくします。その後、提供者から採取された骨髄液を経静脈的に投与することによって、提供者の血液細胞に置き換えます。

#### ⑥ 間葉系幹細胞の培養増殖

採取された骨髄は産業技術総合研究所・健康工学研究部門に搬送されます。牛胎児血清を含んでいる液体培地の中に骨髄を培養すると、1ヶ月頃までに間葉系幹細胞が増えてきます。なお、牛の血清を使用することで狂牛病との関連が危惧されています。牛海綿状脳症の発生していない地域（ニュージーランドあるいはオーストラリア）の血清で、放射線照射処理済みのものを使用することなどで可能な限りの対処を行います。なお、万が一、増やした間葉系幹細胞に細菌などが混入した場合、その細胞は廃棄し、再度、骨髄提供者から骨髄を採取して、新たに間葉系幹細胞を調整します。

#### ⑦ 間葉系幹細胞移植

産総研で増やした間葉系幹細胞を患者さんの静脈に点滴で投与します。その後、患者さんの体内に入った間葉系幹細胞が長期間正常に働くために、免疫抑制剤（タクロリムス、プログラフ®）を点滴または内服で使用します。使用期間は移植後半年までです。しかし、症状や検査の値によって、使用期間が延長することがあります。移植を行ったあと、定期的に診察、血液検査、尿検査、レントゲン検査などを行い、注意深く経過を観察致します。

#### ⑧ 再移植

呼吸状態の悪化、骨折、体重増加不良などの臨床症状の悪化がみられた場合に、同じ方法で間葉系幹細胞移植を行うことがあります。その時は、再度、説明して同意を取らせて頂きます。

## 2. 予期される効果、並びに危険性とその対処方法

### 1) 予期される効果

これらの治療が成功した場合、患者さんは数か月後に徐々に骨が強くなり、自分で呼吸できるようになります。その後、からだの大きさは小柄となる可能性があります。知能は正常に発達することが予想されます。

## 2) 危険性とその対処方法

骨髄移植および間葉系幹細胞移植を行うにあたり以下に示すような副作用、合併症、後遺症の危険性があります。その危険性が最小限になるように以下に示すような対処を行い、最善を尽くします。

### ① 骨髄移植

#### 1) 抗腫瘍剤による副作用

- ・骨髄抑制による赤血球減少（貧血）、白血球減少、血小板減少  
→輸血、白血球を増加させる薬で対処します。
- ・消化器症状：悪心、嘔吐、下痢、食欲低下、口内炎など  
→輸液、制吐剤投与などで対処します。
- ・肝機能障害、腎機能障害など  
→その時点で原因を調べて、原因に対する適切な治療を行います。

#### 2) 移植片対宿主病（GVHD）

- ・提供者の免疫担当細胞が患者さんの臓器（主に肝臓、腸管、皮膚）を攻撃して生じる病気です。  
→移植後、免疫抑制剤を投与してこの病気を予防します。もし発症した場合、免疫抑制剤を増量あるいは変更して対処します。

#### 3) 感染症

- ・白血球が少ない時期や、免疫抑制剤を投与している時期は、感染しやすい状態です。特に、通常ならば感染しない弱いウイルスや細菌などに感染しやすくなります。  
→抗ウイルス薬などの予防投与を行います。もし、発症した場合、感染源を明らかにして、その治療を行います。

#### 4) 拒絶反応

- ・提供者の血液細胞を患者さんが拒絶してしまう場合があります。  
→原因を確かめて、最善の治療を行います。

#### 5) その他

- ・呼吸障害、血管障害など  
→それぞれの状態を正確に把握して、最善を尽くします。  
特に、現在すでに呼吸を補助している状態であり、肺炎などの感染に伴う呼吸不全を起こす危険があります。

### ② 間葉系幹細胞移植

間葉系幹細胞を投与することで起こる副作用は、アレルギー反応があります。これに対しては、間葉系幹細胞を移植する前にアレルギーを抑える薬（抗ヒスタミン剤およびステロイド）を投与して、予防します。

### ③ 免疫抑制剤

今回の骨髄移植のGVHD予防および間葉系幹細胞移植の拒絶予防に対して、タクロリムスという免疫抑制剤を使用します。タクロリムス（プログラフ®）の副作用は、腎障害、高血糖、中枢神経障害（頭痛、けいれんなど）、心不全、高血圧、低マグネシウム血症、高カリウム血症、高コレステロール血症、腹部膨満、下痢、多毛、手指の振戦、感染症などが挙げられます。これらの副作用は、血中濃度に比例するものが多いことから、血中濃度測定を定期的に行い、至適濃度内に管理します。また、症状を観察し、定期的な検査を行うことで、もし副作用が生じた場合、早期に副作用を発見し、対処します。また、感染症に関しては、抗菌薬内服などで予防に努めます。

#### ④ その他

提供者の間葉系幹細胞が生着したかどうか判定するために、定期的に骨髄検査を行います。この疾患は骨が弱いため、骨髄検査に伴う骨折の危険性があります。しかし、骨髄検査に精通した医師が行うこと、同じ疾患に骨髄検査を数回行ったが骨折などの有害事象が発生していないので、その可能性は低いと思われます。また、骨折が生じにくく、骨髄検査を行いやすい腸骨から骨髄検査を行います。もし、骨折が生じた場合、整形外科の医師とともに、その治療を行います。

### 3. 間葉系幹細胞の保存および基礎的研究

培養された間葉系幹細胞の一部は安全性の確認のため、凍結して10年間保存します。さらに、余った細胞は基礎的研究に使用させていただきます。

### 4. 費用負担とその補償

臨床研究にかかわる費用は研究費でまかなわれます。臨床研究に使用された臨床研究用医薬品或いはそれに関連する医療行為による副作用の補償に対する保険への加入が義務付けられています。万一あなたのお子さんに健康被害が生じた場合、その保険から医療費などを負担します。しかし、この臨床研究に対して、保険を引き受ける保険会社がなかった場合は、この治療により生じる副作用に対する費用補償を行うことができません。

### 5. 当該疾患に対する他の治療法の有無及びその方法

現在の段階では、重症低ホスファターゼ症において上記の治療以外で救命できた例はありません。

### 6. 研究への協力に同意した後であっても、自らの自由意思でいつでも同意を撤回でき、また、そのことによって不利益を受けないこと。

本治療への参加の同意はご家族の自由意志であり、同意しない場合でも不当な診療上の不利益を受けるものではありません。同意後も、ご家族（またはあなたのお子さん）の意志によりいつでも撤回することができ、それによる不利益を受けることはありません。

### 7. 研究成果の公表と個人情報の保護

本治療で得られた結果やデータは学会や学術論文として公表する可能性があります。従って、あなたのお子さんの名前などは一切伏せられた状態で取り扱われます。従って、あなたのお子さんの人権は守られ、あなたのお子さんの個人情報に関わるすべての秘密を保証します。また、資料の保存の際に、匿名化を行います。具体的には、氏名・生年月日などの個人を特定できる情報をコード化して、あなたのお子さんに関する情報は情報管理者の責任の下で、書類・データベース等に厳重に保管させていただきます。

## 8. 知的財産権に関して

本研究の結果として特許権などが生じる可能性があります、その権利は、患者さんとその家族、骨髄提供者に帰属しません。

## 9. 研究に対するご相談の体制

本治療に対して疑問がある場合には、担当の先生に何でもいつでも質問し、説明を受けてください。また、担当の先生にお聞きになりにくいことや、本治療の責任者に直接質問されたい場合は、下記の研究代表者までお問い合わせください。以上の点をご理解いただいたうえで、研究へのご協力をお願い申し上げます。なお、今後、この件に関してのお問い合わせは、以下にお願いいたします。

研究代表者：竹谷健 島根大学医学部附属病院輸血部・講師  
〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1  
TEL：0853-20-2409 FAX：0853-20-2409  
E-mail ttaketani@med.shimane-u.ac.jp

説明日：平成 年 月 日

説明者  
電話番号：0853-20-2409

## 同意書（患者さんご家族）

島根大学医学部長 殿

私は、「**重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植**」の実施計画について、平成23年12月26日に島根大学医学部医の倫理委員会で承認された説明書により、事前に十分な説明を受けました。さらに（説明者 ）から、平成 年 月 日に、再度、説明書に基づいて次の事項について十分な説明を受け理解しましたので、研究に協力することに同意いたします。

説明を受けて理解した項目（□の中に✓を入れてください）

- 研究の目的及び方法
- 予期される効果、並びに危険性とその対処方法
- 基礎的研究
- 費用負担とその補償
- 当該疾患に対する他の治療法の有無及びその方法
- 研究への協力に同意した後であっても、自らの自由意思でいつでも同意を撤回でき、また、そのことによって不利益を受けないこと。
- 研究成果の発表および個人情報の保護に関すること。
- 研究に関するあらゆる疑問に対して、いつでも研究責任者である（輸血部・講師 竹谷健）から追加説明を受けられること

-----

上記の内容を理解しましたので、下記のように返答致します。

- 骨髄移植併用間葉系幹細胞移植および基礎的研究に同意します。
- 骨髄移植併用間葉系幹細胞移植には同意しますが、基礎的研究は拒否します。

平成 年 月 日

同意者（本人） [自署]  
住所

代諾者（続柄： ） [自署]  
住所

-----  
(同意書を提出した後、同意を撤回される場合は、下記に署名の上、ご提出ください。)

島根大学医学部長 殿

私は、「**重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植**」の研究協力に、平成 年 月 日に同意いたしましたが、これを撤回します。

平成 年 月 日

同意者（本人） [自署]  
住所

代諾者（続柄： ） [自署]  
住所

# 研究協力依頼の説明書

島根大学医学部附属病院  
研究責任者 講師 竹谷 健  
教授(又は所属の長) 教授 山口 清次

研究課題名

## 【重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植】 に対する骨髄採取

この説明書は上記課題に関する研究にご協力いただくための説明  
文書であり、平成22年4月26日に島根大学医学部医の倫理委員会で  
承認されたものです。

殿

### 1 はじめに

低ホスファターゼ症は、骨を作るのに必要なアルカリホスファターゼという酵素が少なく骨ができない遺伝性の病気です。この酵素は骨を作る細胞である骨芽細胞の上で骨を作るために働きますが、この病気はこの酵素の異常により、骨芽細胞が新しい骨が作れず、骨がもろくなって骨折してしまいます。特に乳幼児期にこの病気が発症した患者さんで、呼吸障害があり、かつアルカリホスファターゼが少ない場合は、呼吸障害のために生後1年以内に亡くなってしまいます。現在のところ、この病気を治す治療はありません。しかし、最近、骨髄移植、骨移植、骨を作る細胞（骨芽細胞・間葉系幹細胞）の移植によって命が助かり、体は小柄ですが知能は正常に発達している患者さんが報告されました。そこで、今回、私たちは、骨髄および間葉系幹細胞を患者さんに移植することで、患者を救命する治療法を開発したいと考えています。

この治療を行うには、正常に機能するアルカリホスファターゼを持った骨髄および間葉系幹細胞を持っている人からこれらの細胞を供与して頂く必要があります。間葉系幹細胞は骨髄の中に存在することから、健康な人から骨髄採取という方法で骨髄を頂く必要があります。この骨髄採取をさせて頂くにあたり説明させて頂きます。

なお、骨髄提供者の選定基準は以下の通りです。

- ① 患者のご家族（2親等以内）である
- ② 症状および骨レントゲン、骨密度などから、骨形成が正常に行われている
- ③ ALP活性が正常である
- ④ *ALP*遺伝子が正常である、または、*ALP*遺伝子異常があってもALP活性が正常である
- ⑤ HLA が一致している、または、一致していなくても骨髄の生着や重篤な移植後合併症が起きる可能性が低い
- ⑥ 感染症マイナス(HIV(ヒト免疫不全ウイルス)、HBV(B型肝炎)、HCV(C型肝炎)、HTLV1(成人T細胞白血病ウイルス)検査結果陰性)である
- ⑦ その他、骨髄提供者として不適切な条件を有していない



骨髄提供者の優先順位は、両親がアルカリホスファターゼ遺伝子異常を認めても骨などの症状が正常で、患者さんとのHLAが一致していなくても骨髄移植に耐える場合、両親のどちらかを骨髄提供者とさせていただきます。しかし、両親のどちらも、アルカリホスファターゼの機能を著しく低くするアルカリホスファターゼ遺伝子異常を持っていたり、HLAがかなり一致しておらず骨髄移植の合併症であるGVHDや拒絶反応などの重篤な有害事象を発生する可能性が高い場合のみ、未成年である同胞（兄弟姉妹）を骨髄提供者とさせていただきます。万が一、未成年である同胞が骨髄提供者になる場合、未成年の人権保護に十分に留意して、ご両親に説明させていただきます。

この治療では健康な人の骨髄および間葉系幹細胞を使用します。間葉系幹細胞は骨髄に存在するため、ご家族（2親等内）の中の健康な人の骨髄を採取する必要があります。最も適切な骨髄および間葉系幹細胞を持つ人を症状および血液検査（感染症検査（HIV（ヒト免疫不全ウイルス）、HBV（B型肝炎）、HCV（C型肝炎）、HTLV1（成人T細胞白血病ウイルス）を含む）、アルカリホスファターゼ遺伝子の検査、自分と他人の違いを認識するHLA検査（骨髄移植の場合、HLAがなるべく一致していることが望まれます）から選びます。骨髄提供者の優先順位は、両親がアルカリホスファターゼ遺伝子異常を認めても骨などの症状が正常で、患者さんとのHLAが一致していなくても骨髄移植に耐える場合、両親のどちらかを骨髄提供者とさせていただきます。

しかし、両親のどちらも当該疾患に関連する症状があったり（すなわち、アルカリホスファターゼの機能を著しく低くするアルカリホスファターゼ遺伝子異常を持っていたり）、HLAがかなり一致しておらず骨髄移植の合併症であるGVHDや拒絶反応などの重篤な有害事象を発生する可能性が高い場合のみ、未成年である同胞（兄弟姉妹）を骨髄提供候補者とさせていただきます。

万が一、未成年である同胞が骨髄提供候補者になる場合、未成年の人権保護に十分に留意して、ご両親に説明させていただきます。なお、未成年者である骨髄提供候補者が自らの意思を表明できる場合は、その意思を尊重すること（意に反して提供させることのないよう）にいたします。なお、未成年者からの骨髄採取について、両親に説明して同意を得るだけでなく、可能な限り未成年者本人にも十分に説明致します。この場合、15歳以上の場合には、本人の承諾を得て行います。本人の承諾のない場合には、骨髄提供者としません。15歳未満の場合には、年齢に応じて本人に理解できるように説明を試み、可能な限り本人の承諾を得ることに努力します。さらに、未成年者が骨髄提供者になる場合、島根大学医の倫理委員会で骨髄提供者としての妥当性を審査して、また、ソーシャルワーカーあるいはコーディネーターから家族および未成年である提供者に説明を行った後に、未成年が提供者として適切かどうか決定します。

## 2 目的

重症低ホスファターゼ症の患者さんに骨髄移植および間葉系幹細胞移植を行うために、骨髄を採取させていただきます。

## 3 方法

骨髄採取をさせて頂く前に、骨髄採取を行うための諸検査（尿検査、血液検査（感

感染症検査（HIV（ヒト免疫不全ウイルス）、HBV（B型肝炎）、HCV（C型肝炎）、HTLV（成人T細胞白血病ウイルス）を含む）、心電図、胸部レントゲン写真撮影など）を行わせて頂き、これらの検査に異常がないことを確認します。

骨髄採取は、無菌での操作が必要であるため、手術室または無菌室で行います。骨髄採取量は100～120mlです。採取中の麻酔は骨髄提供者（あるいはそのご家族）、小児科医師および麻酔科医師の相談の上で決まります。

採取された骨髄液は骨髄移植に用いて、その一部は間葉系幹細胞を増やすために使用されます。試験管内で増えた間葉系幹細胞を患者さんに移植します。患者さんの状態およびによっては、繰り返し間葉系幹細胞を移植する必要があるため、また、試験管内で増えた間葉系幹細胞に細菌などが混入した場合、その細胞は破棄するため、再度骨髄採取を行わせて頂くことがあります。その時は、再度、説明して同意を取らせて頂きます。

#### 4 予期される効果

これらの治療が成功した場合、患者さんは数か月後に徐々に骨が強くなり、自分で呼吸できるようになります。その後、身体のサイズは小柄となる可能性があります。知能は正常に発達することが予想されます。

#### 5 危険性とその対処方法

これまでの報告では骨髄採取の合併症として、採取部位の痛みおよび出血、発熱、排尿時痛、肝機能障害などが挙げられます。麻酔による重大な事故は極めて低率ではありますが一定の確率で起こっていることは事実です。これらが生じた場合、全力を挙げて適切な治療をさせていただきます。なお、これまで骨髄採取時の全身麻酔は全世界で5万件以上といわれていますが、死亡事故は2件報告されています。

#### 6 基礎的研究

培養された間葉系幹細胞の一部は安全性の確認のため、10年間凍結保存します。さらに、余った細胞は基礎的研究に使用させていただきます。

#### 7 費用負担とその補償

骨髄採取にかかわる費用は研究費でまかなわれます。臨床研究に使用された臨床研究用医薬品或いはそれに関連する医療行為による副作用の補償に対する保険への加入が義務付けられています。万一あなた（あなたのお子さん）に健康被害が生じた場合、その保険から医療費などを負担します。しかし、この臨床研究に対して、保険を引き受ける保険会社がなかった場合は、この治療により生じる副作用に対する費用補償を行うことができません。

#### 8 当該疾患に対する他の治療法の有無及びその方法

現在の段階では、重症低ホスファターゼ症において上記の治療以外で救命できた例はありません。

## 9 骨髄採取を受けることに同意した後であっても、自由意思でいつでも同意を撤回でき、また、そのことによって不利益を受けないこと。

骨髄採取を受けることに同意された後でも、ご本人の自由意思によっていつでも撤回できます。また、その場合でも、患者さんの状態に応じて、できる限りの治療は続けます。したがって、この骨髄採取を撤回された場合でも、いかなる不利益を受けることはありません。

## 10 個人情報の保護に関すること

骨髄採取で得られた結果やデータは学会発表や学術論文として公表されることがあります。その場合、患者さんや提供者の名前などは一切伏せられた状態で取り扱われます。したがって、患者さんおよびご家族、提供者の人権は守られ、個人情報に関するすべての秘密は保証します。また、資料の保存の際に、匿名化を行います。具体的には、氏名・生年月日などの個人を特定できる情報をコード化して、あなた（あなたのお子さん）に関する情報は情報管理者の責任の下で、書類・データベース等に厳重に保管させていただきます。

## 11 知的財産権に関して

本研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は、患者さんとその家族、骨髄提供者に帰属しません。

## 12 骨髄採取についてのご相談

本治療に対して疑問がある場合には、担当の先生にいつでも何でも質問し、説明を受けてください。また、担当の先生にお聞きになりにくいことや、本治療の責任者に直接質問されたい場合は、下記の研究代表者までお問い合わせください。以上の点をご理解いただいたうえで、研究へのご協力をお願い申し上げます。なお、今後、この件に関してのお問い合わせは、以下をお願いいたします。

研究代表者：竹谷健 島根大学医学部附属病院輸血部・講師  
〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1  
TEL：0853-20-2409 FAX：0853-20-2409  
E-mail ttaketani@med.shimane-u.ac.jp

説明日：平成 年 月 日

説明者  
電話番号：0853-20-2409

## 同意書（骨髄提供者様）

島根大学医学部長 殿

私は、「重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植」の骨髄採取について、平成22年4月26日に島根大学医学部医の倫理委員会で承認された説明書により、事前に十分な説明を受けました。さらに（説明者 ）から、平成 年 月 日に、再度、説明書に基づいて次の事項について十分な説明を受け理解しましたので、研究に協力することに同意いたします。

説明を受けて理解した項目（□の中に✓を入れてください）

- 研究の目的及び方法
- 予期される効果、並びに危険性とその対処方法
- 基礎的研究
- 費用負担とその補償
- 当該疾患に対する他の治療法の有無及びその方法
- 研究への協力に同意した後であっても、自らの自由意思でいつでも同意を撤回でき、また、そのことによって不利益を受けないこと。
- 研究成果の発表および個人情報の保護に関すること。
- 研究に関するあらゆる疑問に対して、いつでも研究責任者である（輸血部・講師 竹谷健）から追加説明を受けられること

上記の内容を理解しましたので、下記のように返答致します。

- 骨髄採取および基礎的研究に同意します。
- 骨髄採取には同意しますが、基礎的研究は拒否します。

平成 年 月 日

同意者（本人） [自署]  
住所

代諾者（続柄： ） [自署]  
住所

（同意書を提出した後、同意を撤回される場合は、下記に署名の上、ご提出ください。）

島根大学医学部長 殿

私は、「重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植」の骨髄採取に、平成 年 月 日に同意いたしましたが、これを撤回します。

平成 年 月 日

同意者（本人） [自署]  
住所

代諾者（続柄： ） [自署]  
住所