

## A. 研究目的

日本臓器移植ネットワーク (JOT) では、ドナーコーディネーター(ドナーCo)-の教育を独立して JOT 機関内で行っており、JOT 以外での研修との協力体制は確立しておらず、都道府県 Co および院内 Co の研修についても JOT と日本移植コーディネーター協議会 (JATCO)、日本看護協会の主催する研修とも連携されていない。レシピエント Co はすでに認定制度が確立され、保険制度にもその資格と同一のものが採用され、反映されているが、ドナーCo の認定制度はいまだ設立されておらず、その前に指導指針を統一しておかなければならない。現在の日本臓器移植ネットワーク JOT では独自の採用試験によりコーディネーターを採用しているが、本来は資格認定試験に合格した者のみが JOTCo、都道府県 Co、院内 Co の各採用試験を受ける権利が与えられるべきである。資格認定を受ける前には、当然のことながら研修を受けるべきであり、その研修はすべての Co に共通の項目とレシピエント Co およびドナーCo の個別の項目が必要である。さらにドナーCo に関しては、JOTCo、都道府県 Co、院内 Co のそれぞれに適応するように研修を行うべきである。今年度は Co の教育機関設立に向けて、特にドナーCo の JOTCo、都道府県 Co、院内 Co のそれぞれの教育における指導指針について検討した。

## B. 方法・結果

方法：JOT が行っている Co への研修<sup>1)</sup>と JATCO<sup>2)</sup>および日本看護協会のドナーCo<sup>3)</sup>への研修内容を検討した。

結果：臓器移植の総論、歴史、免疫抑制療法、移植成績、移植倫理、各臓器移植各論、臓器移植に関連する法律、医療費面接技術、急性期医療、ドナーの適応、脳死と脳死判定、脳死下臓器提供、心停止下臓器提供、ドナーの管理、摘出手術グリーフケア (悲嘆家族のケア) がそれぞれ網羅されており、項目としては遜色なかった。面接技術にロールプレイをそれぞれ取り入れているが、面接技術の理論および総論について、JATCO の研修では長時間採り入れられ、基礎的な研修において優れているように思われた。JOT では初期研修のみならず、その後面接技術など反復して、豊富な事例をあげて、研修しており、JATCO および日本看護協会の年 1 回の研修より、多くの機会があるように思われた。グリーフケア (悲嘆家族のケア) においては本来院内の属する院内 Co が中心に行うべきであり、都道府県 Co や JOTCo は家族とのインフォームドコンセント時、および摘出後の家族への報告時にグリーフケアの知識が役立つ。しかし直接時間をかけて家族を精神的にケアするのは、現場の看護師や医師、院内 Co である。院内 Co の研修は通常のドナーCo の研修の中で特にグリーフケアに集中して、反復して行うべきである。その点が 3 者の研修に欠けていた点であると考えられる。院内スタッフの意識調査および potential donor の存在と臓器提供に至らなかった理由とプロセスの分析について、JATCO の研修では Donor Action Program として研修項目として特に重要に扱われている。ヨーロッパ移植コーディネーター協議会 (ETCO) では移植コーディネーターがこれを行うのは必須であり、Transplant coordinators should implement strategies to evaluate the donor pool, diagnose hospital performance, start a proactive donor detection programme, raise the effective/potential donor index and improve objective figures of organ donation (number of donors, percentage of MOD, number of transplants per donor) at their work places. と Key tasks of Transplant Coordinators の中に記載されている<sup>4)</sup>。

JOT<sup>1)</sup>および JATCO<sup>2)</sup>の研修では摘出臓器の安全管理について特に重要視されている。以前に摘出臓器の破棄があり、問題になったこともあり、この項目は重要であると考えられる。一方、3 者の研修に共通的に欠けていたのは摘出された臓器の搬送である。ETCO の移植 Co の key task には final transport to the transplant hospital and tissue banks が載っており、これはドナーCo の役割であると記載されている<sup>4)</sup>。JOT の指導指針に記載されているが、実際に講義では行われておらず、研修も行われていない。他の 2 者の研修においても同様である。現在 JOTCo および都道府県 Co による臓器搬送は行われておらず、移植病院の医師がこれを代行している。これは本来 Co の重要な仕事(key task)である。これを Co が認識するために、研修内容に組み込まれるべきである。

## D. 考察

ドナー移植 Co の研修内容、指導指針は JOTCo、都道府県 Co、院内 Co に対して、共通項目と個別的項目の両者が必要である。しかしドナーCo としての資格はひとつであるべきで、本来立場や地位は同一である。ドナー家族にグリーフケアをしながら、適切な手続きの下に臓器提供を行い、少しでも多くの臓器不全の患者を救う同一の目的をもって、3 者が協調して働くべきである。研修内容において、3 者の役割を考慮し、院内 Co には徹底したグリーフケアおよび Donor Action Program の教育、都道府県 Co には院内 Co と協同した地域に根差した普及、啓発の研修を特に重視するべきである。

## E. 結論

移植ドナーCo の研修内容を再考し、JOTCo、都道府県 Co、院内 Co の 3 者の共通項目および個別項目で特に重要視する項目を採り入れ、それぞれの役割を反映する指導指針を作成し、質の高い臓器移植医療が行われるようにするべきである。

## 参考文献

1. 日本臓器移植ネットワーク：コーディネーター研修テキスト、2012
2. 日本看護協会：臓器移植における基礎知識と看護実践、研修テキスト、2012
3. 日本移植コーディネーター協議会：第 11 回日本移植コーディネーター協議会 (JATCO) 総合研修会テキスト、2012
4. European transplant coordinators organization 2. Key tasks of Transplant Coordinators. Information for candidates. Certification European Transplant Coordinator (CETC).  
http://www.europeantransplantcoordinators.org/activities/cetc/2012 年 12 月 15 日アクセス

研究分担者 長谷川 友紀 東邦大学医学部社会医学講座 教授

### A. 研究目的

Donor Action Program(DAP)は、マーケットリサーチの手法、TQM の手法に基づき、臓器提供病院を対象に、病院外部者(DAP スタッフ:移植医、プロキュアメントコーディネーターなど)と病院スタッフ(院内コーディネーター)が協同して、問題発見、アクションプランの提示と導入、効果の検証を行うことにより、当該病院での良質で確実な臓器提供システムの確立を図る手法であり、現在 24 カ国で導入されている。日本においては、2000 年以降厚生労働科学研究班「臓器移植の社会的基盤に向けての研究」(主任研究者大島伸一)により日本への導入が図られた。

本研究の目的は、DAP を導入している日本の臓器提供病院から収集された Hospital Attitude Survey(HAS)、Medical Record Review(MRR)のデータをもとに、病院職員の知識・態度・行動の特徴等を明らかにするとともに、今後、臓器提供増加を図る際の問題点や解決策について検討すること、また、MRR データがより簡便に収集できるよう入力書式の変更について検討することである。

### B. 方法

分析対象は、日本における臓器提供病院のうち DAP 実施病院に実施している HAS、MRR の調査データである。MRR(医療記録レビュー)は、死亡患者の診療記録に基づいて、潜在的ドナーが臓器提供のどのプロセスで障害され提供に至らなかったかを明らかにする。HAS(職員意識調査)は、病院職員に対する匿名アンケートであり、脳死、臓器提供についての、意識、知識、経験と態度、教育研修のニーズなどを明らかにする。

2012 年現在、HAS は 33,791 人のデータが 76 病院から得られている。年次別のデータは、2010 年度は 6,676 人、2011 年度は 356 人、2012 年度は 539 人であった。HAS は 2 回目以降の実施が、2010 年度は 12 病院、2011 年度は 2 病院でみられた。2 回目以降の実施は、初回実施の際明らかになった問題点の改善を図るためのアクションプラン実施後の効果判定に用いられるべきデータと考えられる。また、MRR は 40 病院より 6,662 人のデータが得られている。年次別のデータは、2010 年度は 13 病院より 1,055 人、2011 年度は 3 病院より 433 人、2012 年度は 2 病院より 186 人であった。DAP で得られた HAS、MRR データは全てドナーアクション財団が運営する web サイトにおいてデータベースとして管理されている。

### C. 結果

HAS の結果からは、医師、看護師など医療職種においても、①一般に移植には賛成であり、半数弱のものが、死後自分の臓器提供を希望していること、②脳死を死の妥当な判定方法であると考えられるものは、医師の約 6 割に比較して、看護師、事務職では 4 割程度に過ぎないこと、③ドナー候補の特定、臓器提供の同意を得ることに必要な能力・知識を有すると考えるものは、医師で約 2 割、看護師ではごく少数であることがわかった。実際には、全体との比較により各病院に特有の問題点などを明らかにし、それを改善するための教育研修などを実施し、HAS によりその効果を明らかにする。これを繰り返すことにより、改善の PDCA サイクルを確立するためのツールとしての利用が想定されている。

MRR 全体の年次別集計結果をみると、年齢、医学的に適応、呼吸器使用の有無については病院が管理することはできないため、円滑な臓器提供ができるための院内体制構築は、それ以降の各段階である「脳死の前提条件を満たすことの確認」「脳死の診断の実施」「家族へのオプション提示」等の歩留まり率を如何に高めるかが重要である。全参加病院においては、年々家族へのオプション提示の割合は着実に増加している。MRR についても HAS と同様に、個別病院の問題を明らかにし、教育研修などの介入効果の判定ツールとして利用を想定している。

### D. 考察 と E. 結論

DAP の導入病院は増加傾向にあり、データ数は増加しつつある。HAS、MRR は DAP での主要なツールであるが、全体の集計によりおおよその動向を知ることが可能であるとともに、個別病院における問題把握、介入効果判定のツールとして利用が可能である。全体の集計結果では、臓器移植に対する好意的な回答が多い反面、脳死について懐疑的なものが看護師、事務職等に少なくないこと、ドナー候補者の特定・臓器提供の同意を得るために必要な能力・知識については、これを有しているものはごく少数であった。この点については教育研修において重点的に取り組むべきであると考えられる。また、MRR では家族へのオプション提示の割合は増加傾向にあった。教育研修がオプション提示、臓器・組織提供数の増加をもたらすかは今後の検討課題である。

## ドナー評価・管理及び摘出手術中の呼吸循環管理の体制整備に関する研究

研究分担者 福嶋 教偉 大阪大学重症臓器不全治療学寄付講座 教授

### A. 研究の目的

「臓器移植に関する法律」施行後 14 年間に臓器提供は脳死、心停止ともに非常に少なく、マージナルドナーからの移植は回避できない。また、ドナーとその御家族の提供の意思を尊重すると言う点からも、より多くの臓器の提供を可能にすることは重要である。また、心停止ドナー自身がマージナルドナーである。このようなマージナルドナーからの提供数を増加させ、移植後の成績を向上させることは非常に有意義である。

我が国では、脳死臓器提供において独自のドナー評価・管理・摘出体制がある。具体的にはメディカルコンサルタントによるドナー評価・管理（脳死ドナー200 例中 125 例に福嶋が関与）、スタッフ移植医による最終評価・摘出、摘出ミーティングなどがあり、マージナルドナーがほとんどであるにも関わらず、欧米と遜色のない移植成績を上げている。また心停止ドナーからの腎・膵移植の成績も欧米の脳死ドナーからの移植と差はない。これまでは移植施設での検討が主であったが、さらに臓器提供数を増加させ、移植成績を向上させるためには、提供施設と協同で調査・臨床研究を行う必要がある。しかし、これまでこのような研究は行われていない。

また、2009 年 7 月 13 日に「臓器移植に関する法律」の改正案が可決され、2010 年 7 月 17 日に施行され、飛躍的に脳死臓器提供数が増加した。今後も脳死臓器提供は増加する傾向にあり、現在の体制では人員的に限界があり、国レベルの体制を構築する必要があると考える。

本研究では、国内外の死体臓器提供の現状を、提供・移植の両サイドから調査・分析し、国レベルのドナー評価・管理システムを体制整備することである。

### B. 研究方法

1. 国内の脳死臓器提供全例におけるドナー評価、管理、摘出手技、並びに摘出時の呼吸循環管理法と移植成績を調査した。
2. Global Leadership Symposium に参加し、欧米におけるドナー移植コーディネーターの教育システムを調査・研修するとともに、南カリフォルニアの臓器あつせん機関の教育・斡旋の現状を調査した。
3. 国際移植学会に参加し、欧米におけるドナー評価・管理について調査した
4. 韓国の臓器提供機関 KODA を訪問し、韓国のドナー評価・管理方法を調査した

### C. 研究結果

#### 1. 脳死臓器提供全例の検討

わが国では、欧米と異なり、脳死臓器提供において、ドナー評価・管理を向上させるために、2002 年以降メディカルコンサルタント制度を導入している。

その結果、平成 24 年 11 月 20 日現在（200 件の脳死臓器提供）のわが国の臓器提供率は、心臓 74.0%、肺 62.4%、腎臓 95.6%、肝臓 80.2%、膵臓 70.9%と高い水準を示していた。臓器提供率を米国と比較すると、腎臓は同程度で、肝臓は少なかった（脂肪肝、ショック肝が多いため）が、心臓、膵臓、肺は 3~4 倍の臓器提供率であった。それぞれの移植後の成績も欧米の成績と遜色なかった。

呼吸器外科医を中心とするメディカルコンサルタントがドナーの呼吸管理に参画することで、さらに肺の提供が増加するとともに、肺移植後の成績が向上した。

#### 2. 欧米のドナー評価・管理の検討

Global Leadership Symposium と国際移植学会に参加し、ICU 医師を中心としたドナー評価・管理を担当する医師の発表を聴くとともに、検討した。すでに我が国で実施しているが、抗利尿ホルモンを中心としたホルモン補充療法、ステロイド治療、肺の BFS による理学療法が有効である事が確認された。また、スペイン、韓国、米国の OPO と連携して、ドナー評価・管理システムを検討し、臓器提供に関する医療者の教育・研修システムを構築することになった。

#### 3. 韓国のドナー評価・管理の検討

韓国では移植に関する法律が改正され、脳死臓器提供が飛躍的に増加している（8 月だけで 42 事例）。移植施設を中心に臓器提供施設が構成され、移植施設の多くが、腎臓単独、又は腎臓を肝又は膵の移植しか行っていないため、胸部臓器の提供率は低かった。ドナー評価・管理は提供施設が独自に管理をしており、マニュアルがなかった。

### E. 結論

臓器移植法改正後も、OTPD は 5 以上が維持されていた。欧米の OPO と連携しながら、我が国に適したドナー評価・管理システムを構築していく必要はあると考えられた。

より安全で良質な  
同種骨を供給するための  
社会基盤整備

## より安全で良質な同種骨を供給するための社会基盤整備

研究代表者	糸満 盛憲	北里大学・名誉教授	九州労災病院・院長
研究分担者	水田 博志	熊本大学大学院生命科学研究部整形外科学分野・教授	
	高橋 和久	千葉大学大学院医学研究院整形外科学・教授	
	占部 憲	北里大学医学部整形外科学・教授	
	長谷川幸治	名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学・准教授	
研究協力者	蜂谷 裕道	医療法人蜂友会はちや整形外科病院・院長	東海骨バンク・代表幹事
	松岡 篤史	名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学	
	内田健太郎	北里大学医学部整形外科学・助教	
	成瀬 康治	北里大学医学部整形外科学・講師	

### A. 研究目的

近年、高齢者の関節疾患、脊椎に対する手術件数が年々増加しており、特に人工関節置換術件数の増加は著しく、その緩みに対する再置換術の増加に伴って同種骨移植の需要が増加している。このような状況の中、200以上の施設で、自施設で手術時に生体ドナーから採取された大腿骨頭などを保存して利用する施設内骨バンクが運営されているが、昨年までの研究でこれらの施設のバンクの形態は多様で、多くの施設では感染性微生物の検査やQA、QCが確立されてないことが明らかになった。本研究の目的は“より安全で良質な同種骨を安定的に供給する”ことを目指して、現在稼働している2つの日本組織移植学会認定骨バンクを東西の拠点バンクとして、全国規模で非生体ドナー骨を採取するチームを配した骨バンクネットワークを構築し、より安全で良質な同種骨組織を安定供給するための社会基盤を整備することである。

### B. 方法

- ①西日本におけるボーンバンクネットワーク構築に向けたシミュレーション（水田博志、蜂谷裕道）・平成23年度に東海骨バンクを拠点バンクとして、熊本大学整形外科学教室との間で骨バンクネットワーク構築に向けたシミュレーションを開始した。昨年度の研究結果を踏まえて、本研究に関する熊本大学大学院研究部等疫学・一般研究倫理委員会の承認を得て、骨採取チームの活動を開始する。
- ②東日本におけるボーンバンクネットワーク構築に向けたシミュレーション（高橋和久、成瀬康治）・東日本においては、北里大学病院骨バンク（KUBB）を拠点バンクとして千葉大学整形外科学教室との間で、西日本と同様の骨バンクネットワーク構築に向けたシミュレーションを行う。すなわちKUBBの協力の下、千葉大学整形外科内に推進委員会を立ち上げ骨採取チームを編成し、非生体ドナーからの骨採取に必要な教育プログラムを実施する。骨採取の機材を準備し、拠点バンクとの連絡体制、採取骨の搬送体制などについてKUBBと協議し、ドナー発生時の同種骨採取チームとKUBBの活動についてシミュレーションを行う。
- ③北里大学病院骨バンクによって採取・処理、保存された同種骨の安全性と拠点バンク運営に関する費用（占部憲、内田健太郎）：過去10年間にKUBBによって採取・処理・保存された非生体ドナー由来同種骨移植が行われた106例の追跡調査から、同種骨に起因する感染発生について検討する。またKUBBの活動実績をもとに、同種骨採取に要する費用、処理・保存に要する費用及び人件費を算出し、同種骨1プロダクト当たり、1g当たり要する費用を算出した。
- ④地域骨バンクにおける安全で確実なシステムの確立（長谷川幸治、松岡篤史）・初年度から継続してきた研究である。生体由来の骨を保存・供給する骨バンクネットワーク東海では、生体から採取した同種大腿骨頭を集積し、「整形外科医移植に関するガイドライン」、「冷凍ボーンバンクマニュアル」および「切除大腿骨頭ボーンバンクマニュアル」に則ってスクリーニング検査を行って保存し、提供・登録・供給までをバーコードで管理するシステムを立ち上げた。今回、そのトレーサビリティにおける有用性およびバーコードシステムを導入するための費用を算出した。

- ⑤骨バンクセミナー2012開催について（占部憲、蜂谷裕道）：同種骨移植の現状と今後の発展の必要性について理解と協力を求めるため、「骨バンクセミナー2012」を2012年10月28日に名古屋において開催する。

### C. 結果

- ①熊本大学整形外科の骨採取チームリーダー（薬師寺医師）が同種骨採取についての指導を東海骨バンクで井澤 JSTT 認定コーディネータから受け、医局で報告、指導を行った。またドナー発生時の連絡体制、採取骨の搬送体制などについて拠点バンクと協議を行った。本研究は7月25日の倫理委員会で承認されネットワーク構築に向けた体制が確立され、ネットワークの始動体制が確立された。10月28日に行われた骨バンクセミナーに6名のスタッフが参加した。しかし現時点まで同種骨採取チーム出動の実績はまだない。
- ②KUBBの協力の下、千葉大学に推進委員会を立ち上げ、24時間体制で対応可能な骨採取チームを2チーム編成し、日本整形外科学会が作成した「整形外科移植に関するガイドライン」、「冷凍ボーンバンクマニュアル」および「非生体ドナーからの骨採取の実際」を収録した教育用DVDを用いて、非生体ドナーからの骨採取に必要な教育プログラムを実施した。骨採取器材チェックリストに基づいて、新規購入を要するものについては購入し器材を整備した。KUBBの組織移植コーディネータとドナー発生時の連絡体制、採取チームの活動について協議した。また千葉大学整形外科の採取チームの中でドナー発生時の採取チームの対応についてシミュレーションを行った。
- ③KUBBから過去10年間に SHIPPING され、移植された106例の術後の追跡調査の結果、9例（8.4%）に感染の発生が報告されていたが、同種移植骨によって伝播されたものではないことが明らかになった。すなわち、8例は同種骨移植による再建手術の前にレシピエントに認められた感染の再燃であり、残り1例については、バンクでの処理・保存の際の細菌検査が陰性であったこと、同一ドナーから採取され異なるレシピエントに移植された骨による感染の発生がないことから、移植骨による感染の発生でないことが明らかになった。
- KUBBの運営費用は年間約3千万円であり、同種骨の採取・処理・保存に要する費用は1プロダクト当たり約30万円、1g当たり約4千円であった。
- ④2010～2012年8月までに提供された大腿骨頭は448個であり、そのうち移植されたものは423個であった。51%が脊椎手術に、48%が人工股関節再置換術に用いられた。手術件数は脊椎手術が71%を占め、人工股関節再置換術が27%であるが、各々1手術につき平均1.8個、4.2個の骨頭が使用されており、人工股関節再置換術において大量の移植骨が必要であった。トレーサビリティに問題はなく、また合併症の報告はない。バーコードシステムによる管理法を導入するにあたって要した費用は、インターネットに接続しないノートパソコン、ラベルプリンタ、バーコードリーダー、感熱ラベルロールなどを含めて157,200円であった。
- ⑤2012年10月28日に愛知県産業労働センターにおいて骨バンクセミナーを開催し、同種骨移植に関する講演と症例発表、非生体ドナーからの骨採取のワークショップを行った。整形外科医と組織移植コーディネータなどのコメディカルスタッフを含めて約70名が参加し、同種骨移植による骨再建を行った人工股関節再置換術の症例や骨バンク運営に関する24演題の発表に活発な討論が行われた。また占部による「整形外科における同種骨移植の歴史と今後の展望」についての講演、蜂谷による「同種骨採取の実際」の講演の後、出席者全員が参加してセミナー主催の骨バンクスタッフが、骨モデルを使った採取・保存のワークショップで実際の流れと手技を指導した。

### D. 考察

近年、高齢者の関節疾患や脊椎疾患に対する手術件数が増加している。日本整形外科学会の5年毎の調査結果からも明らかのように、近年同種骨移植を要する手術が脊椎手術から人工関節手術に替わってきた。矢野経済研究所の調査によると、我が国では年間約40,000件の人工股関節及び人工骨頭手術が行われており、日整会インプラント委員会の調査ではその約10%が再置換術である。人口の高齢化やQOLの改善を目的に人工関節置換術の件数はますます増加すると予測される。人工股関節再置換術における骨欠損部の再建には、非生体ドナー由来のプレート状や節状の大きな皮質骨ブロックが必要となることが少なくない。

現在、日本組織移植学会に認定されて運営されているバンクは、北里大学病院骨バンク（KUBB）と東海骨

バンクの2施設のみであり、この2施設は2007年から先進医療の認定を受けているため、非生体ドナーからの骨採取・処理・保存に要する費用は直接患者さんに請求することができるが、他施設に供給された組織については請求することができず、すべてバンクの負担となっている。同種骨はこの2施設から、1977年から2010年までの間に全国28都道府県の64施設に2,928回供給され、年々増加傾向にある。しかし非生体ドナーから同種骨を採取できるエリアは2つの骨バンクの周辺に限られ、他施設からの供給依頼にすべてこたえることは困難である。

改正臓器移植法の施行後、全国的に臓器提供者が増加しており、小児を含めた脳死ドナーおよび心臓死ドナーからの臓器移植は格段に増加した。これらのドナーは組織移植においても重要なポテンシャルドナーであり、皮膚や角膜の採取件数は増加しているが、骨採取は必ずしも増加していない。この結果は骨採取チームの出動範囲が、KUBBおよび東海骨バンクの活動エリアに限定されていることが大きな原因となっている。日本組織移植学会が作成したガイドラインに準拠していない、自施設で利用するために生体ドナー由来の大腿骨頭を保存する200以上の施設骨バンクが運営されているが、昨年度までの調査結果から明らかのように、感染性疾患の検査、スクリーニング、移植後の定期的な調査などのQA、QCは必ずしも信頼できるものではない。

安全で良質な移植骨を安定供給するためには、東西の2つの認定バンクを拠点とする全国的なボーンバンクネットワークを構築することが必要である。すなわち現在の2つの認定バンクの機能を有する骨バンクを全国に設置するためには多額の費用を必要とするだけでなく、またその必要性もない。全国的に配置された採取チームが採取した同種骨を拠点バンクに搬送し、処理・保存して要求に応じて供給する体制を構築するほうが効率的であり、一定の質を保証した同種骨を全国的に安定供給することが可能となる。そのために、東西2つの大学整形外科教室において骨採取チームを編成し出動の準備を整えた。しかしシミュレーションを開始したばかりであり出動の実績はまだない。

骨バンクと採取チーム、移植施設との間の連携を深めるために、バーコードシステムを導入することでトレーサビリティを向上させることが可能であることが明らかになった。

KUBBから供給された移植骨による感染症発生に関する追跡調査から、現在の認定バンクの管理・運営方法のもとでは感染症伝播のリスクはほぼ皆無であることが明らかになった。また拠点バンクの運営費用を算出し、人件費を含めた同種骨採取・処理・保存に要する費用は、同種骨1プロダクト当たり約30万円、1g当たり約4,000円であることが明らかになった。今後医療保険収載にあたっては、これらの費用を考慮した点数の設定をする必要がある。また骨バンクの健全な運営のために、他施設に供給された同種骨についても骨バンクに必要な経費が還元されるシステムを考える必要がある。

## E. 結論

同種骨移植の需要の高まりに伴って、現在の2つの拠点バンクのみでは安全に処理された非生体由来の同種骨を安定供給することは困難になってきた。これを解決するためには、拠点バンクを中心に全国に骨採取チームを配したボーンバンクネットワークを構築する必要がある。本研究において東西2施設で採取チームを立ち上げてシミュレーションを開始しているが、まだ骨採取の実際の出動には至っていない。今後、安全で良質な同種骨の安定供給のために、さらに全国をカバーできるように採取チームを増やしていく必要がある。また同種骨移植の保険点数の改訂にあたっては、骨バンクの健全な運営に資するべく点数の設定と、必要な経費がバンクに還元されるシステムを構築する必要がある。

## 西日本を中心とした全国規模のボーンバンクネットワークのシミュレーション

研究分担者 水田博志 熊本大学大学院生命科学研究部整形外科学分野・教授

研究協力者： 蜂谷裕道 はちや整形外科病院・院長 東海骨バンク・理事長

### A. 研究目的

高齢者の関節・脊椎疾患に対する手術の増加に伴い同種骨の需要が急増しており、これを供給するためには非生体ドナーからの骨採取が必要不可欠である。しかし、現時点で非生体ドナーから骨を採取し処理、保存後に供給する地域骨バンクは北里大学病院骨バンクと東海骨バンクだけであり、この2施設だけでわが国全体の需要に対応することは不可能である。需要と供給の不均衡を是正し、より安全で良質の骨を供給するためには、この2施設を東西の拠点バンクとした全国規模のボーンバンクネットワークを構築することが急務である。このため、われわれは平成23年度に、そのモデルケースとして、熊本県下でドナーが発生した場合に熊本大学医学部整形外科に編成した採取チームが骨採取に出動し、採取した骨を東海骨バンクで処理、保存する体制の構築に着手した。本年度の研究の目的は、前年度に残された課題を解決してボーンバンクネットワークの体制を確立したうえで、同種骨採取の活動を開始することである。

### B. 方法

- ①同種骨採取の実際について東海骨バンクの指導を受け、またドナー発生時の連絡体制、採取骨の搬送体制などについて東海骨バンクと協議を行う。
- ②同種骨採取チームに対して必要な教育プログラムを実施する。
- ③必要な器材を完備し、滅菌および検査を依頼する業者との打ち合わせを行う。
- ④本研究に対して熊本大学大学院生命科学研究部等疫学・一般研究倫理委員会の承認を得る。
- ⑤以上の後に、同種骨採取チームの活動を開始する。

### C. 結果

- ①教室の同種骨採取チームのリーダーである薬師寺医師が4月24日に東海骨バンク(名古屋)に赴き、井澤 JSTT 認定組織移植コーディネーターより同種骨採取の実際について指導を受けた。また、ドナー発生時の連絡体制、採取骨の搬送体制などについて協議を行い、その方法を決定した。
- ② i) ①を受け、同種骨採取チームメンバーに対して5月2日18時~20時に報告会を行い、指導事項および決定事項の周知をはかった。  
ii) ④の承認を受け、8月1日19時~20時に初回審査で修正を指示された組織提供のお願い文書と同意書の変更点について同種骨採取チームメンバーに説明し、周知をはかった。  
iii) 10月28日に名古屋で開催された骨バンクセミナー2012に同種骨採取チームの6名が参加した。
- ③同種骨採取に必要な器材、物品の準備を終え、器材滅菌については日本ステリ株式会社九州支社熊本センター、検査依頼については株式会社エスアールエル熊本営業所との打ち合わせを終了した(9月)。
- ④研究課題「ボーンバンクネットワーク構築に向けたシミュレーション」について6月29日の熊本大学大学院生命科学研究部等疫学・一般研究倫理委員会で審議が行われ、上記の一部の点に関して修正の後、7月25日に承認された。
- ⑤以上のように9月までにボーンバンクネットワークの始動体制を確立したが、現時点までは同種骨採取チームが出動した実績はない。

### D. 考察 E. 結論

われわれがボーンバンクネットワークの始動体制を確立する上で、東海骨バンクの担当者から直接指導を受けたことは得るものが多く非常に有用であった。今後全国各地で同種骨採取チームを立ち上げる際には拠点バンクによるチーム代表者への研修会や骨採取の実技指導を実施する体制作りが必要と考える。今回確立したわれわれの体制が有効に機能するか否かについては現在までのところ同種骨採取の実績がないため不明であり、今後同種骨チームが出動する機会を待って改めて評価し、問題点があれば改善を図っていく予定である。



## 東日本を中心とした全国規模のボーンバンクネットワークのシミュレーション

研究分担者 高橋和久 千葉大学大学院医学研究院整形外科学・教授  
研究協力者 成瀬康治 北里大学医学部整形外科学・講師、北里大学病院骨バンク・メディカル  
ディレクタ

### A. 研究目的

本邦の高齢化にともない整形外科領域において同種骨移植の需要が年々増加している。移植骨供給には非生体ドナーからの骨採取が必須であるが、本邦の地域骨バンクは北里大学病院骨バンク（以下、KUBB）と東海骨バンクの2施設のみである。今後ますます同種骨の需要が増えることが予想されるなかで、全国規模のボーンバンクネットワークを構築することが求められている。本研究の目的は、東日本におけるモデルケースとして千葉大学大学院医学研究院整形外科学（千葉大学）に編成した同種骨採取チームが非生体ドナーから採取した後、骨組織をKUBBで処理・保存し、供給する体制を構築することである。

### B. 方法

- ① 千葉大学の中に推進委員会を立ち上げ、同種骨採取チームを編成する。
- ② 同種骨採取チームに対して非生体ドナーからの骨採取に必要な教育プログラムを実施する。
- ③ 骨採取のための器材を準備する。
- ④ 骨採取の準備状況、採取骨の搬送体制、連絡体制などについてKUBBと協議を行う。
- ⑤ ドナー発生時の対応、連絡体制などについて関東地区の臓器及び組織移植コーディネータと協議を行う。
- ⑥ ドナー発生時の同種骨採取チーム及びKUBBの活動についてシミュレーションを行う。

### C. 結果

- ① 推進委員会を立ち上げ、本年度の取り組みについて協議した（4月）。同種骨採取チームの準備状況と今後の課題について、4月7日にKUBBの成瀬康治医師と第1回目の協議を行った。同種骨採取チームについては、ドナー発生時に24時間いつでも派遣が可能となるように千葉大学に所属する医師により2チーム（各々医師3名と2名で構成）を編成した（5月）。
- ② 日本整形外科学会移植・再生医療委員会で作成された「整形外科移植に関するガイドライン」、「冷凍ボーンバンクマニュアル」、及びDVD「骨採取の実際」をKUBBから供給をうけた。これらに基づいて同種骨採取チームに対する教育プログラムを実施した。
- ③ 骨採取器材チェックリストに従い器材を準備し、新規購入が必要なものについてはリストを作成し見積もりを取った（9月）。また、これらの器材購入を行った（10月）。
- ④ 6月11日に採取チーム代表がKUBBへ出向き、成瀬康治医師との第2回目の協議と、KUBBの施設整備状態やドナー情報の取り扱い様式などを視察した。
- ⑤ 6月11日にKUBB所属の笠原みどり、小林千恵の両組織移植コーディネータに非生体ドナー発生時の同種骨採取について協力を依頼し、その際の対応や連絡体制などについて協議を行った。
- ⑥ 千葉大学で編成した同種骨採取チーム内でドナー発生時の同種骨採取チームの対応についてシミュレーションを行った。また、骨バンクセミナー2012に参加し、非生体ドナーからの骨採取のワークショップへ参加した（10月28日）。

### D. 考察 E. 結論

東日本エリアにおける非生体ドナーからの同種骨組織の採取を網羅するためには、地域の大学病院整形外科が骨採取チームを編成、採取に参加できることが理想的である。採取骨組織を採取チーム施設で一次保存した後に、拠点骨バンクに搬送する体制を整える必要がある。各施設でのチーム編成、医師の確保、一次保管庫の整備、拠点骨バンクへの採取骨搬送手段の確保が必須である。今回、千葉大学では2チーム採取班を編成したが、人的資源不足によって同大学病院内での発生非生体ドナーのみに活動範囲を限定するなどの対処が必要だ。今後の活動範囲拡大の必要性を鑑みると、将来的には人員拡充の必要があると考えられる。骨採取チームの教育プログラムとしては、各種シミュレーション、ワークショップへの参加のほかに、東京都、千葉県、神奈川県、静岡県内で発生した非生体ドナーからの骨採取の際に、KUBBチームに同伴・参加することでスキルアップを図る必要があると考えられる。千葉大学は拠点バンクとは比較的近距離であるため、ドナー発生時の連絡体制及び骨採取に関するインフォームドコンセントは拠点バンクコーディネータあるいはスキンバンク、アイバンク、東大組織バンク所属の組織移植コーディネータの協力が受けやすいと考えられる。一方、東日本において東京とその近郊を除く地域に専従の組織移植コーディネータを配備している医療施設はない。本研究を行ったことでドナー発生時のインフォームドコンセントの取得方法、ドナー情報伝達体制、などの重要課題が浮き彫りになった。今後、移植コーディネータ及び拠点骨バンクとの具体的な協議を詰めていく必要がある。

## 日本組織移植学会認定バンクによって採取・処理、保存された同種骨の安全性と 拠点バンク運営費用に関する調査

研究分担者：占部 憲 北里大学医学部整形外科学・教授  
研究協力者：内田健太郎 北里大学医学部整形外科学・助教

### A. 研究目的

現在の本邦における同種骨移植の問題点として、1) 需要と供給の不均衡、2) 同種骨の採取・処理・保存に関わる費用の保険請求不可能、があげられる。1) の問題を改善するには、ドナーをより多く獲得する必要がある。臓器移植法改正以降脳死下ドナーの数が増加し、それに伴い臓器とともに組織を提供するドナーが増加している。これらのドナーに対応するには全国に骨採取チームを編成し、各地域で骨を採取し、採取した骨を2つの認定バンクで処理・保存し、全国に供給するボーンバンクネットワークの構築が必要である。そこでこの認定バンクの品質管理、品質保証を検証する目的で、認定バンクから供給された骨の追跡調査を行った。また2) の問題を改善するため現在先進医療「非生体ドナーから採取された凍結保存同種骨・靭帯組織」を行っているが、この先進医療の費用請求方法は骨移植量と関係なく一律であり適切ではない。そこで同種骨1gあたりの費用を算出した。

### B. 方法

- ①過去10年に北里大学病院骨バンクによって採取・処理・保存された非生体ドナー由来の同種骨を移植した106例を対象に追跡調査を行い、同種骨に起因する感染発生の割合について調査した。
- ②北里大学病院骨バンクの活動実績を元に同種骨の採取に要する費用、処理・保存に関する費用、人件費を算出し、同種骨1プロダクトあたり、同種骨1gあたりに要する費用を算出した。

### C. 結果

- ①同種骨移植術後において感染の発生が確認された症例は9例(8.4%)であった。しかし、同種骨移植術後に感染が発生した症例は1例を除き、移植前にレシピエントに認められた感染の再燃であった。また、術前レシピエントに感染がなく、術後感染が起きた1例では、同一ドナーの他の部位の骨が異なるレシピエントに移植されていたが、異なるレシピエントでは感染発生は認められなかった。
- ②北里大学病院骨バンクの運営費用は年間約3千万円であった。同種骨の採取、処理・保存に要する費用は1プロダクトあたり約30万円、1gあたり約4千円であった。

### D. 考察 E. 結論

移植骨の追跡調査の結果、北里大学病院骨バンクで採取・処理・保存した同種骨が原因で感染を発症したと断定できる症例はなかった。従って「ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン」を遵守している日本組織移植学会認定バンクを拠点として同種骨を処理・保存して供給するボーンバンクネットワークは、安全性の担保に重要であると考えられる。

2つの認定バンクでは先進医療が認められた2007年7月から2012年6月まで489症例に対し先進医療を行い、648骨を使用した。そのうち1症例に1骨使用した症例が381例、2骨使用した症例が72例、3骨が26例、4骨6例、5骨3例、6骨1例であった。このように1症例に使用する骨の量は症例によって異なるため、本先進医療を保険収載する場合には、使用した骨の量によって請求する金額を変える必要がある。そこで請求する金額の基準を算定するためプロダクト1gあたりにかかる費用を算定した。また上記期間中に2つの認定バンクから257施設に骨が供給されていた。これらの費用は先進医療が適応できないため、認定バンクは約7,262,000円を自施設で負担していることとなる。非生体ドナーから採取された凍結保存同種骨移植・靭帯組織移植の先進医療から医療保険への移行にあたっては、認定バンクの運営を改善するために、他施設に供給された同種骨の処理保存に要した費用を、適切に認定バンクに還元する方法を確立する必要がある。

## 地域骨バンクにおける安全で確実なシステムの確立

研究分担者：長谷川幸治 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科・准教授

研究協力者：松岡篤史 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科

### A. 研究目的

著者らは2000年に大腿骨頭の地域骨銀行を立ち上げ、2005年に、NPO法人骨バンクネットワーク東海（以下骨バンク）を設立した。骨バンク設立の目的は、1)手術時に不要となる摘出骨頭を同種骨移植術に有効利用できるようにする、2)摘出骨頭を廃棄している病院から必要としている病院へ機能的に提供する、3)摘出骨頭の品質を一定化することである。当骨バンクへ骨頭提供施設は24施設、供給施設は20施設であった。2009年までは、骨頭情報を登録ノートへ手書きで記入して提供・保管・供給の管理を行っていた。しかし、登録ノートによる管理システムには、以下の問題点が指摘されていた。①個人情報守秘化、②提供体制、③供給体制、④管理体制、⑤トレーサビリティの問題点改善のため、2010年1月からバーコード管理システムを導入した。本研究の目的はバーコードシステムを利用した骨バンクネットワーク運営について報告することである。

### B. 方法

骨バンクでは、『整形外科移植に関するガイドライン』および『冷凍ボーンバンクマニュアル』の改訂、『切除大腿骨頭ボーンバンクマニュアル』を遵守したマニュアルを作成した。このマニュアルを使用してスクリーニング検査および保管を行った。1.提供 同意書を作成し、ラベルに患者情報を記入した。骨組織の一部を細菌培養検査に提出した。大腿骨頭はジップロックで4重包装し速やかに骨バンクへ移送とした。2.登録 採取組織情報ラベルの記入を確認して登録作業を行った。問題となる既往症や感染症や記入情報に不備があれば廃棄した。データベース上への登録によって、固有ID番号が作成し、バーコードラベルを発行した。-80℃専用冷凍庫に保管した。摘出から3ヶ月間経過した骨頭を供給可能とした。3.バーコード作成：バーコードは15ケタの骨バンク専用コードとしcode128を使用した。4.供給・骨頭の依頼を受け、適切な骨頭を選択した。バーコードラベルをスキャンして供給登録した。書類として受領確認書と使用報告書を発行した。5.トレーサビリティ 骨頭は80度10分間の滅菌後同種骨移植術に使用された。使用報告書の提出を義務付けた。合併症は、発生時に随時報告するように指示した。バーコードシステムを導入するための費用を計算した。

### C. 結果

2010年から2012年8月までに提供された骨頭は、年度ごとに182個、171個、95個、供給した骨頭は159個、148個、116個であった。提供骨頭の原因疾患は78%が変形性股関節症、21%が大腿骨頭部骨折であった。供給骨頭は、51%が脊椎固定、48%が人工股関節再置換に使われた。手術件数では脊椎固定が71%を占め、平均1.8個使用、人工股関節再置換が27%で平均4.2個使用した。合併症の報告はなかった。今回のシステム導入に必要であった物品は、ノートパソコン（Sony VAIO・Microsoft Excel/Word）88,800円、ラベルプリンタ BrotherQL-1050typeA 52,500円、感熱ラベルロール（DT-240/1本600枚）7,000円、バーコードリーダー（UMAZONeHT-600）9,200円で、費用は合計157,500円であった。コンピュータはインターネットと接続しないものとした。

### D. 考察

著者らが東海地域で行ったアンケート調査では、年間に収集可能な大腿骨頭数549個であった。この骨頭の有効利用のため、骨バンクネットワークを設立し、スクリーニング検査や保管方法を統一して品質の安定化を遂行することができた。現在の年間提供数は約200個となったが、需要も増えている。バーコードの大きなメリットは、入力の手間を省くことと、誤入力を防ぐことで、既に医療システムにも幅広く利用されている。2010年から開始したバーコードシステムは輸血管理に使用されているシステムを参照した。骨バンクにバーコードシステムを導入することで、管理上の5つの問題点を解決することができた。また導入費用は比較的安価に可能であった。市販のバーコードシステムと比べ安価であるので、院内骨バンクを運営している施設にも普及を図りたいと考えている。いまだ登録には操作が煩雑であるのでシステムのさらなる改善が必要である。今後の課題は安定した量の骨頭の確保、保管、支給を実現するために、運搬手段の確保、提携施設の拡大、保管庫増設が必要なことである。また合併症対策のために輸血と同様に感染症については術後3カ月で検査する体制を導入していく必要がある。

### E. 結論

バーコードシステムを利用した骨バンクネットワーク運営について報告した。①個人情報守秘、②提供体制、③供給体制、④管理体制、⑤トレーサビリティにおける5つの問題点が改善された。

## 骨バンクセミナー2012 の開催について

研究分担者： 占部憲 北里大学医学部整形外科学・教授

研究協力者 蜂谷裕道 医療法人蜂友会はちや整形外科病院・院長 東海骨バンク・代表幹事

### A. 研究目的

同種骨移植医療の現状と、今後の発展の必要性について理解・協力を求めるため、「骨バンクセミナー2012」を、北里大学病院骨バンク、東海骨バンクの共同主催にて開催したので、その状況について報告する。

### B. 方法

セミナーは2012年10月28日(日)に、愛知県産業労働センター ウィンクあいち 会議室901にて行った。同種骨移植医療に携わる整形外科医、移植コーディネーターら70名の参加のもと、同種骨移植に関する講演と、同種骨を用いた症例の発表、骨採取についてのワークショップを行った。

### C. 結果

矢野経済研究所の調べでは人工股関節置換術や人工骨頭置換術は年間約40,000例である。日本整形外科学会インプラント委員会の調査ではそのうち10%は再置換術である。人工股関節再置換術には、生体ドナーから供給された大腿骨頭の移植では対応できず、非生体ドナーから供給されるプレート状の同種皮質骨が必要な場合も多い。人口の高齢化や、QOLの上昇を目的として、人工股関節置換術の件数はさらに増加し、それに伴い再置換術も増加すると予測できる。

現在、日本には非生体ドナーから同種骨を採取、処理、保存を行える骨バンクは3カ所しかなく、採取できるエリアも骨バンク周辺に限られている。エリアが限定の医療には保険収載を適用できず、採取から保存までの費用をすべて骨バンクが負担している状況である。北里大学病院骨バンクとはちや整形外科病院(東海骨バンク)は、2007年から先進医療認定を受けているため、それらの費用を患者に請求できるが、他施設に提供された骨組織については算定できず、すべて骨バンクの負担となる。同種骨は1977年から2010年の間に、全国28都道府県、64施設に2,928回供給され、今後も増加することが予測される。全国にて同種骨を採取可能にするシステム構築と、骨の採取から保存までの費用の保険収載は急務である。

全国にて安全・安心に同種骨を採取し、安定供給するには、倫理的にも質的にも適正に骨バンクを運営する必要があり、整形外科医の協力や移植コーディネーターの養成、ガイドラインを遵守した検査や情報管理が求められる。本セミナーの参加者は多数が整形外科医であったため、移植コーディネーター業務、育成プロセス等についての質問がコーディネーターに集中した。また、人工股関節置換術および再置換術に同種骨を用いた症例や、バンク運営に関する24演題において、活発な討議が行われた。他、北里大学の占部憲教授が「整形外科における同種骨移植の歴史と今後の展望」について講演し、全国的な骨バンクネットワークの構築を呼びかけた。はちや整形外科病院の蜂谷裕道は「同種骨採取の実際」と題し、同種骨採取とその検査方法を説明した。ワークショップでは、セミナー主催の両骨バンクスタッフが、骨モデルを使用しての骨組織採取方法や、同種骨の保管方法を指導した。

### D. 考察

同種骨を用いる人工股関節再置換術には重篤な骨欠損を伴う症例が多く、治療に難渋する場合も多い。学術集会等でこのような症例についての検討もされているが、同種骨組織を用いた症例に特化し討議されることは少ない。骨欠損を有する症例の骨補填材料として、非生体ドナーからの同種骨はbone stockの回復にも有用であるという報告も多くみられることから、同種骨移植医療に携わる整形外科医の情報共有が継続して行われていくことが望ましいと考える。参加者へのアンケート結果でも「次回開催を希望する」、「同種骨移植症例の報告をたくさん見ることができてよかった」、「(骨バンクネットワーク構築に)賛同します」等の意見が寄せられた。

### E. 結論

「骨バンクセミナー2012」にて、全国より同種骨移植に携わる方々70名と同種骨移植医療の現状と今後について討議ができたことは非常に有用であった。安全・安心な同種骨の安定供給を目指し、全国的な骨バンクネットワーク構築と費用の保険適応に向けて活動を進めていきたい。

灌流法により採取された  
骨髄細胞を用いた  
骨髄内骨髄移植療法：  
基礎から臨床へ

**厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業  
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 (移植医療分野))  
総括研究報告書**

**灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法：基礎から臨床へ**

研究代表者	池原 進	関西医科大学共同研究講座(大塚製薬株式会社)幹細胞異常症学 教授	
研究分担者	赤塚美樹	藤田保健衛生大学医学部血液内科 准教授	
	一戸辰夫	佐賀大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 准教授	
	小川啓恭	兵庫医科大学 内科学講座血液内科 主任教授	
	小島勢二	名古屋大学大学院医学系研究科小児科学講座 教授	
	品川克至	岡山大学病院 血液・腫瘍内科 講師	
	野村昌作	関西医科大学附属枚方病院血液腫瘍内科 主任教授	
	村田 誠	名古屋大学医学部附属病院 講師	
	森尾友宏	東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野 准教授	
	研究協力者	赤堀 泰	藤田保健衛生大学医学部・総合医科学研究所免疫学 助教
		李 銘	関西医科大学共同研究講座(大塚製薬株式会社)幹細胞異常症学 講師
石 明		関西医科大学共同研究講座(大塚製薬株式会社)幹細胞異常症学 助教	
二浦康生		京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部 助教	
吉岡 聡		京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科 大学院生	
平位秀世		京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部 院内講師	
前川 平		京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部 教授	
相馬俊裕		兵庫医科大学 内科学講座血液内科 臨床准教授	
高橋義行		名古屋大学大学院医学系研究科小児科学講座成長発達医学 准教授	
山筋好子		岡山大学病院 血液・腫瘍内科 客員研究員	
前田嘉信		岡山大学病院 血液・腫瘍内科 助教	
石井一慶		関西医科大学附属枚方病院血液腫瘍内科 講師	
清水則夫		東京医科歯科大学難治疾患研究所ウイルス治療学分野 准教授	
今井耕輔	東京医科歯科大学大学院小児・周産期地域医療学講座 准教授		
中谷夏織	東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野 大学院生		

**A. 研究目的**

本研究の目的は、HLA の barrier を越えた移植の際にも、拒絶反応や移植片対宿主反応 (GvHR) が起こらない、革新的な移植方法 (骨髄移植と臓器移植を含む) を開発することにある。

研究代表者らは、自己免疫疾患を自然発症するマウスを用いて、正常マウスの骨髄細胞を移植することにより、病気が治療できることを発見した。逆に、自己免疫マウスの骨髄細胞を正常マ

ウスに移植すると自己免疫疾患が transfer されることを見出し、自己免疫疾患は造血幹細胞の異常に起因することを提唱してきた。その後、種々の難病のモデル動物を用いて、1型糖尿病だけでなく、ある種の2型糖尿病や難治性の腎炎もアロの骨髄移植(BMT)によって治療できることを証明した。

しかしながら、MRL/lpr マウスだけが例外で、このマウスは放射線に感受性のため8.5Gy以上の放射線に耐えられず、低線量(8.5Gy以下)の放射線と、静脈から骨髄細胞を注入する、従来のBMTの方法では正常なドナーの骨髄細胞が生着せず、自己免疫疾患が再発してくることを明らかにした。そこで、このマウスを用いて mild な conditioning regimen (前処置)でもアロのBMTが成功する方法の開発に努め、新しい骨髄移植の方法として、骨髄内骨髄移植の方法を発見した。これは、骨髄内へ骨髄細胞を直接注入する方法で、この方法を用いれば、造血幹細胞のみならず、間葉系幹細胞も生着・置換が可能で、半永久的に免疫学的寛容が誘導され、mild の conditioning regimen においても、アロのあらゆる臓器(皮膚, 心, 肝, 脾, 副腎, 肺等)は拒絶されないことが明らかになった。

マウス, ラット, ウサギ, サル等の動物を用いて、これらの事実が証明できたので、現在、ヒトへの応用を目指して、Phase I Study を実施中である。

## B. 方法 C. 結果

現在、ドナーからの骨髄細胞の採取は、ヒトの場合、腸骨を用いて、100か所以上に骨髄穿刺針を刺して吸引法で実施されているが、この方法では末梢血(T細胞)の混入(>20%)が避けられないため、GvH病が生じる。われわれが開発した灌流法を用いれば、生食で骨髄内を灌流するだけであるため、T細胞の混入は10%以下であるため、GvH病も発症しない。

現在、灌流法の安全性と有用性を従来の吸引法と比較するため、Phase I Study を実施中である。この方法の安全性と有用性が実証されれば、灌流法+骨髄内骨髄移植法を組み合わせた Phase I/II Study を実施する予定である(全員)。

動物実験においては、この革新的治療法の適用範囲拡大のために、モデル動物を用いていかなる難病が治療可能かを解析中である(池原, 品川等)。品川らは、難治性肺疾患等の病因の解析と治療法の開発を目指し、移植後肺障害(IPS)のモデルマウスを開発し、骨髄内骨髄移植の有効性を明らかにしている。

池原らは、agingに伴って発症する難病(2型の糖尿病, アルツハイマー病, 骨粗鬆症, 癌等)の病因を解析し、間葉系幹細胞と胸腺のagingがこれらの難病の病因に大きく関わっていることを明らかにしている。

各研究分担者の研究は、以下のタイトルである(詳細は別紙参照)。

①同種移植後の再発白血病への細胞治療法の開発(赤塚, 赤堀)、②灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法 基礎から臨床へ 移植技術を用いた難病の根治療法の開発(池原等)、③間葉系幹細胞を介するB細胞分化制御についての研究(一戸, 二浦等)、④灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法の安全性、有用性を目指した研究

(小川、相馬)、⑤ウイルス抗原特異的細胞傷害性 T 細胞による造血幹細胞移植後の難治性感染症の治療 (小島、高橋)、⑥移植後肺障害に関するマウスモデルを用いた造血幹細胞の静脈内と骨髄内輸注法の比較研究 (品川等)、⑦灌流法による骨髄採取の安全性と有用性の検討 (野村、石井)、⑧臍帯血を用いた骨髄内移植療法の開発 (村田)、⑨新規造血幹細胞移植技術評価のための新規移植後モニタリングシステムの開発に関する研究 (森尾等)。

#### D. 考察

① 加齢に伴って発症する難病は、胸腺の萎縮に伴って T 細胞の機能の異常や低下が認められ、感染が引き金となって発症するものと考えられる。我々はモデル動物を用いて、骨髄内骨髄移植だけでなく胸腺の移植の併用が重要であることを明らかにした (re-submitted to J. Immunology)。

②加齢に伴って発症する疾患は、骨髄の造血幹細胞よりも、むしろ、間葉系の幹細胞の異常に起因することを見出した (re-submitted to Cell Transplantation)。

さらに、糖尿病腎症のモデルマウスである db/db マウスに骨髄内骨髄移植と胸腺移植を併用し、腎臓のヘムオキシゲナーゼ、リン酸化 eNOS と AKT の発現が上昇し、iNOS の発現が低下し、腎臓の機能を改善することを明らかにした (Int. J. Biol. Sci. 8 1335-1344, 2012)。

③GvHD や HvGR に関与しているのは、CD8 T 細胞ではなくて、CD4 T 細胞の方がむしろ重要な役割を演じていることを発見した (re-submitted to J. Immunology)。

④動物を用いた基礎実験と臨床応用に関する研究は同時進行で実施している。新移植方法の安全性と有効性はすでにサルで実証済であるので、この新手法を用いた移植方法の適用疾患の拡大に向けて動物実験を行っている。

⑤灌流法 (PM) を骨髄内骨髄移植法 (IBM-BMT) と併用することによって、ドナーの正常の造血幹細胞 (HSC) のみならず、間葉系幹細胞 (MSC) も正常ドナーの細胞に置換可能なため、かなりの難病が治療可能と考えられる。特に、神経難病 (アルツハイマー病等) の治療に重点を置いて、骨髄や胎児肝に存在する ES-like cell を移植に利用する。さらに、胸腺移植を併用することによって治療可能な難病範囲の拡大を目指す。

#### E. 結論

臨床応用に関しては、臨床プロトコールを変更し、倫理委員会の承認も得られている (平成 24 年 7 月 25 日に承認。承認番号：関医倫第 1106 号)。現在、整形外科医の指導の下で CT や、“ナビゲーション・システム” の開発を目指しており、安全で容易に灌流法が実施できるように改善する予定である。

灌流法を用いた骨髄内骨髄移植法 (PM+IBM-BMT) は、これまでの 5 年間に、厚生労働省の厚生労働科学研究費補助金からもサポートを受けており、ヒトへの応用に全力を挙げる。

新技術により、これまで不治の病であった、種々の難病が根治できれば、患者さんにとって、これ以上の福音はないと考える。



## 灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法：基礎から臨床へ 移植技術を用いた難病の根治療法の開発

研究代表者 池原 進 関西医科大学共同研究講座（大塚製薬株式会社）幹細胞異常症学 教授  
研究協力者 李 銘 関西医科大学共同研究講座（大塚製薬株式会社）幹細胞異常症学 講師  
石 明 関西医科大学共同研究講座（大塚製薬株式会社）幹細胞異常症学 助教

### A. 研究目的

本研究の目的は、難病の病因を解明し、根治療法を開発することにある。研究代表者らは、大部分の難病が骨髄の幹細胞（造血幹細胞と間葉系幹細胞）の異常に起因し、この両者を正常の細胞と置換することにより、種々の難病を予防し治療できることを発見した。しかしながら、加齢に伴って発症してくる難病（2型の糖尿病、アルツハイマー病等）は両・幹細胞の移植・置換だけでは、治療できないことを見出した。その理由として、aging に左右されやすい細胞は造血幹細胞（HSC）ではなくて、間葉系幹細胞（MSC）であり、もう一つは、胸腺の上皮細胞（TEC）であるからである。本研究では、主としてマウスを用いて tolerance 誘導のメカニズムを明らかにし、ヒトの胸腺移植への応用に役立てる。

### B. 研究方法 C. 結果

アルツハイマーのモデルマウス SAM や 2 型の糖尿病を発症する db/db マウスに、骨髄内骨髄移植（IBM-BMT）を実施したが、発症の予防はできても、治療には至らず、IBM-BMT に胸腺移植を併用した所、いずれのマウスも免疫能が正常化し、病気が改善した（Neurosci. Lett. 465:36-40, 2009, J. Autoimmun. 35 414-423, 2010）。

### D. 考察 E. 結論

加齢に伴って発症する難病は、胸腺の萎縮に伴って T 細胞の機能の異常や低下が認められ、感染が引き金となって発症するものと考えられる。我々はモデル動物を用いて、骨髄内骨髄移植だけでなく胸腺の移植の併用が重要であることを明らかにした。加齢に伴って発症する疾患は、骨髄の造血幹細胞よりも、むしろ、間葉系の幹細胞の異常に起因することを見出した。さらに、糖尿病腎症のモデルマウスである db/db マウスに骨髄内骨髄移植と胸腺移植を併用し、腎臓のヘムオキシゲナーゼ、リン酸化 eNOS と AKT の発現が上昇し、iNOS の発現が低下し、腎臓の機能を改善することを明らかにした（Int. J. Biol. Sci. 8. 1335-1344, 2012）。

胸腺移植のヒトへの応用を視野に入れて、マウスの新生時期や胎生期の胸腺を用いて解析した結果、成熟した T 細胞を除去すれば、GvH 反応や HvG 反応（拒絶反応）も起こらないことを明らかにした（J. Autoimmun. 31 408-415, 2008; Immunology 126 552-564, 2008, Bone Marrow Transplant. 43: 829-837, 2009, Stem Cells Dev. 20: 599-607, 2011; Stem Cell Dev. 21, 1441-1448, 2012）。すなわち、新しく分化して来た T 細胞は、HSC のみならず、MSC に対しても tolerance が誘導されていることを物語っており、ヒトへの応用の上にも重要な知見である。さらに、GvHD や HvGR に関与しているのは、CD8 T 細胞ではなくて、CD4 T 細胞の方がむしろ重要な役割を演じていることを発見した。

ヒトの胸腺移植には、いろいろと問題があり、未だ確実な方法論が確立されていないが、これらの基礎的な動物実験の結果は、今後、IBM-BMT に胸腺移植の併用は aging 関連難病の根治療法として close up されるものと確信する。灌流法（PM）を骨髄内骨髄移植法（IBM-BMT）と併用することによって、ドナーの正常の造血幹細胞（HSC）のみならず、間葉系幹細胞（MSC）も正常ドナーの細胞に置換可能なため、かなりの難病が治療可能と考えられる。特に、神経難病（アルツハイマー病等）の治療に重点を置いて、骨髄や胎児肝に存在する ES-like cell を移植に利用する。さらに、胸腺移植を併用することによって治療可能な難病範囲の拡大を目指す。

## 同種移植後の再発白血病への細胞治療法の開発

分担研究者：赤塚美樹 藤田保健衛生大学医学部血液内科 准教授

研究協力者：赤堀 泰 藤田保健衛生大学医学部・総合医科学研究所免疫学 助教

### A. 研究目的

同種造血細胞移植は白血病等の難治性造血器腫瘍の根治法として開発されてきた。しかし GVHD と移植後の再発は裏腹の関係にあることから、GVHD を軽減しようとするれば GVL 効果が減弱して再発につながる可能性がある。移植後徐々に、アロ反応性の T 細胞が寛容を獲得するか、その deletion が起こることが予想される。これによる GVL 効果減弱を克服するために、体外で増幅したマイナー抗原反応性の T 細胞受容体 (TCR) もしくは腫瘍抗原特異的抗体で特異性を付与した T 細胞 (CAR-T) を用いた養子免疫細胞療法の開発を研究目標とした。

### B. 方法

①レトロウイルスベクターによる遺伝子治療に使われているパッケージング細胞である PG13 に ACC-1C マイナー抗原特異的 TCR (1B9) ウイルスを感染させてプロウイルスにしたのち、限界希釈法にてクローンを複数個得て、マスターセルバンクを作成する。これを健康人から得た末梢血 T 細胞に感染させて EBV 細胞株や白血病細胞株を標的に細胞傷害性試験を行い、機能評価を行う。

②CAR-T を作成するために、まずマウスに HLA-A\*02:01/HA-1H (以下 A2/HA-1H) テトラマーを複数回接種して免疫を行う。脾細胞 B 細胞を取り出し、その免疫グロブリン cDNA ライブラリから A2/HA-1H に反応性の抗体を A2/HA-1H モノマーと陰性コントロールの HLA-A\*02:01/MAGEA3 モノマーでスクリーニングし、前者のみに反応するクローンを得る。次のステップとして HLA-A\*02:01 に提示された HA-1H ペプチドには反応するが、HA-1R ペプチドには反応しない特異性の高いクローンを選択する。さらにこの単鎖抗体断片 (scFv) で作成したテトラマーが細胞上に発現した HLA-A\*02:01 に提示された HA-1H に結合できるか検討し、弱い場合には親和性の向上を行う。有望な scFv が得られた場合、これに CD28 膜貫通部位と CD3-ζ 鎖をつけた上で T 細胞上で発現させ、HLA-A\*02:01 陽性 HA-1H 陽性の細胞に対して ADCC 活性などが出るか検討する。最終的に白血病細胞に対する傷害活性を *in vitro*, *in vivo* で評価する。

### C. 結果

1B9-CTL から得た β 鎖と発現量の多かった α 鎖の cDNA を用いてレトロウイルスベクターを作成した。Jurkat/MA 株にウイルスを 2 回感染したが、以前別の 1B3-CTL から得られた TCR を用いた場合 (発現効率 40% 以上) と異なり、ほとんど HLA-A\*24:02/ACC-1C テトラマーで染色される細胞は得られなかった。1B9 は 2 種類の α 鎖を発現しているため、発現の少なかったもう一方の α 鎖が本来の β 鎖のペアである可能性があるため、これを用いてベクターの再構築を図っている。

A2/HA-1H を認識する抗体については 7 種類、18 クローンが得られた。このうち最も結合力が強い scFv をコードする cDNA を哺乳類発現ベクターに組み込み 293T など で発現させ、A2/HA-1H テトラマーと反応させたところ、元の CTL に匹敵する良好な染色性を得た。他方テトラマー化した scFv の HA-1H 陽性細胞に対する反応性は陰性細胞に対するそれと比較して 2-3 倍と不十分であった。

### D. 考察

TCR 遺伝子導入にて ACC-1C マイナー抗原への特異反応性付与を試みたが、特異的テトラマーによる良好な染色性は得られなかった。TCR α 鎖が 2 種類あったことが原因と思われるが、α 鎖と β 鎖の親和性が低く、内在性 TCR とのキメラが導入 TCR の発現を抑えていた可能性も残っており精査を要する。抗 A2/HA-1H scFv はマウスに免疫する方法で得ることが出来、特異性も十分得られたが、テトラマー化した抗体としての染色性には課題を残した。今後は CAR-T へと組み換えて ADCC 活性を検討していくが、この方法が上記の内在性 TCR とのキメラを回避できることにより、scFv のより強い発現が得られ機能も改善するかは今後の検討課題である。

### E. 結論

MHC に提示されたエピトープを認識する抗体の報告はあるが、マイナー抗原のエピトープは細胞あたり 10 コピー前後と低いいため、少なくとも通常のフローサイトメトリーでは検出できない可能性がある。このため ADCC 活性など、最も肝要な機能面での評価でその真価を問う必要がある。

## 間葉系幹細胞を介する B 細胞分化制御についての研究

研究分担者:	一戸 辰夫	佐賀大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 准教授
研究協力者:	三浦 康生	京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部 助教
	吉岡 聡	京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科 大学院生
	平位 秀世	京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部 院内講師
	前川 平	京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部 教授

### A. 研究目的

間葉系幹細胞 (mesenchymal stromal/stem cells, MSC) は骨髄微小環境において造血細胞ニッチを構成する重要な細胞である。最近、造血異常と骨髄微小環境異常の相関を示唆する知見が相次いで報告されており、われわれも昨年度の研究において、*in vitro* の培養下で薬理的に機能を賦活化されたヒト MSC がヒト CD34 陽性細胞の増幅を増強する可能性を報告した。本年度の研究においては、さらに MSC が系列特異的な造血過程の制御に関与している可能性を明らかにするため、B 細胞系列に造血異常を認めることが知られている遺伝子欠損マウスを用いて、MSC の機能と B 細胞分化能の関連について検討を行った。

### B. 方法

骨髄 B 細胞分画の減少が報告されている遺伝子改変マウスより、骨髄 MSC を分離増幅し、その骨分化能・脂肪分化能、B 細胞造血にかかわる液性因子の産生能等について、正常同系マウスに由来する骨髄 MSC を対照群として比較検討を行った。また、この遺伝子改変マウスに由来する骨髄 MSC と正常同系マウスに由来する c-kit+Sca-1+lineage-細胞(KSL 細胞)の共培養を行い、正常同系マウス由来の骨髄 MSC を支持細胞とした場合と B 細胞分化能の相違を検討した。さらに、この遺伝子改変マウスに由来する骨髄を正常同系マウスに移植し、遺伝子改変マウスに由来する造血幹細胞の正常 MSC 存在下での B 細胞分化能を検討した。

### C. 結果

遺伝子改変マウスに由来する MSC は、正常同系マウスと比較して、骨芽細胞・脂肪細胞への分化能の低下を認め、正常マウスに由来する KSL 細胞の B 細胞分化を障害していることが明らかとなった。また、そのメカニズムの一つとして遺伝子改変マウス由来 MSC においては、stromal cell-derived factor 1 (SDF-1、CXCL12) の発現低下が関与していることが明らかとなった。一方、この遺伝子改変マウスに由来する骨髄を正常同系マウスに移植した場合には、B 細胞分化の異常は認められなかった。

### D. 考察 E. 結論

本研究の結果により、骨髄 MSC の遺伝子欠損に伴う機能異常が、造血幹細胞の B 細胞分化障害に関与することが明らかとなり、今後、造血障害の新たな治療戦略として、異常な間葉系幹細胞機能の修復を目指したアプローチが選択肢となり得ることを示唆するものと考えられる。また、特に灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植は、ドナーに由来するより多数の正常な MSC を直接的に骨髄微小環境へ投与を行うため、レシピエント MSC に由来する異常な骨髄微小環境の改善にも有効である可能性がある。

## 灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法の安全性、有用性を旨とした研究

研究分担者・小川 啓恭 兵庫医科大学 内科学講座血液内科 主任教授

研究協力者：相馬 俊裕 兵庫医科大学 内科学講座血液内科 臨床准教授

### A. 研究目的

関西医科大学、池原らによって考案された「灌流法による骨髄細胞の採取とそれを骨髄内に移植するという新しい骨髄移植法」は、膨大な量の動物実験データより、その有効性が示唆されている。たとえば、灌流法による骨髄細胞の採取は、1) 末梢血の混入が少なく、その結果、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease=GVHD) を惹起する T 細胞の混入が少ない、2) 通常の吸引法に比べて、赤血球の混入が少なく、遠心法のみで骨髄細胞浮遊液の容積を大幅に減らすことができること、また、骨髄内への移植は、静脈内への移植に比べて、3) 造血幹細胞が高率に骨髄へ生着することが期待されること、4) 骨髄は、免疫が抑制された環境にあるため、GVHD が少なく、MHC 不適合移植片でも許容される可能性があることなどの有用性が示されている。しかし、ヒトでの安全性および有用性は不明である。したがって、本研究は、この新規移植法のヒトにおける安全性と有効性を検討することを目的としている。

### B. 方法

対象患者は、慢性骨髄性白血病 (第 2 慢性期以降)、急性骨髄性白血病 (初回寛解期を除く)、急性リンパ性白血病 (初回寛解期を除く)、骨髄異形成症候群 (IPSS で intermediate -II または high)、悪性リンパ腫 (治療抵抗性も低悪性度リンパ腫、化学療法抵抗性の中等度リンパ腫、初回寛解期を除いた高悪性度リンパ腫) とした。ただし、白血病においては、芽球 30% 以下の症例を対象とした。患者年齢は、12 歳以上 65 歳以下とした。患者の performance status は、ECOG の基準で 0-1 とした。ドナーは、血縁ドナーとし、HLA 適合または、GVH 方向 3 抗原不適合までのドナーとした。関西医科大学で、灌流法による骨髄採取を行い、それを兵庫医科大学に運び、患者に移植を行うこととした。

試験の主要評価項目は、「灌流法による骨髄採取に伴う安全性」とした。  
(倫理面への配慮)

「灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法」のプロトコールは、関西医科大学と兵庫医科大学の倫理委員会で承認された。患者とドナーから、書面による informed consent を得た後、試験は実施された。移植の前処置が開始されるまでであれば、いつでも患者の自由意思で撤回することが可能であった。また、試験結果が公表される際は、患者個人が特定できないように、匿名化がなされるなど、ヘルシンキ宣言に基づいて、試験は実施された。

### C. 結果

灌流法による骨髄採取を 2 例施行した。骨髄細胞の採取に際しては、左右の腸骨で、採取される細胞成分に関して、灌流法による骨髄採取と通常の吸引法による骨髄採取を比較検討した。その結果、CD34 陽性細胞率、T 細胞の混入率において、両者の間で差を認めなかった。さらに、灌流法による骨髄採取においては、赤血球の混入率が高く、プロトコールに記載されているような、遠心分離法による血球成分の濃縮だけでは、骨髄内移植に用いることができなかった。このため、同時並行で、前処置を行っていた患者に対しては、吸引法で採取した骨髄を、通常の方法に準じて、静脈内へ輸注することにより、移植を行った。

### D. 考察

2 例の灌流法による骨髄採取の経験から、採取される細胞成分において、灌流法と吸引法とで、差を認めなかったことから、灌流法による骨髄採取の手技において、改良を加える必要があることが判明した。また、赤血球の混入が多いことから、灌流法で採取した後、赤血球を除去する行程が必要なことが判明した。骨髄内に移植した骨髄移植を、骨髄空内に留め置くためには、骨髄内臍帯血移植の経験から、両側腸骨の 4 か所に、注入するとして、1 か所当たり、5-6 ml の volume に抑える必要がある。したがって、容量として、20-24 ml 以内に採取した骨髄細胞を濃縮する必要がある。

### E. 結論

上記の問題点を解決するため、1) 灌流法による骨髄採取の手技を改善すること、2) 幹細胞を失うことなく、赤血球を除去する方法の開発を合わせて進める必要がある。灌流法による骨髄採取法が完成した後に、スムーズに骨髄内骨髄移植ができるように、通常の吸引法で採取した骨髄細胞を濃縮し、それを骨髄内へ移植する部分の開発を同時に行う必要がある。さらに、灌流法で採取した骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植法の有用性を証明するためには、吸引法で採取した骨髄細胞と比較する必要があり、そのためにも、この研究は重要と考える。