



Title	閉塞性動脈硬化症患者の自家末梢血幹細胞移植による血管再生医療の実際とそのケア
Author(s)	浦野, 昌子; 渡邊, 翼; 溝部, 佳代 他
Citation	看護総合科学研究会誌, 8(3), 25-37
Issue Date	2005-12-28
DOI	https://doi.org/10.14943/34004
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/35558
Type	journal article
File Information	8-3_p25-37.pdf



閉塞性動脈硬化症患者の自家末梢血幹細胞移植による 血管再生医療の実際とそのケア

浦野昌子¹⁾、渡邊 翼²⁾、溝部佳代³⁾、松下通明³⁾

北海道大学医療技術短期大学部専攻科助産学特別専攻¹⁾、

北海道大学病院第一外科²⁾、北海道大学医学部保健学科³⁾

Care in Angiogenetic Cell Therapy of Peripheral Blood Stem Cell Autotransplantation for Patients with Arteriosclerosis Obliterans

Masako URANO

(Department of Midwifery, College of Medical Technology, Hokkaido University)

Tsubasa WATANABE

(Hokkaido University Hospital)

Kayo MIZOBE, Michiaki MATSUSHITA

(Department of Health Sciences, Hokkaido University School of Medicine)

要 旨

目的：本研究の目的は、先進医療である再生医療の現状を把握し、再生医療を受ける今後の患者に対するケアの課題を検討することである。

方法：2名の閉塞性動脈硬化症（ASO）患者に行われた自家末梢血幹細胞移植（PBSCT）療法と看護の実際を観察すると同時に、担当医、看護師、患者に直接聞き取り調査を行い、今後 PBSCT を受ける患者へのケアのあり方を考察した。

結果および考察：PBSCT における留意点として、G-CSF 投与による副作用、末梢血幹細胞採取や多数の筋肉注射における合併症の熟知が必要と考えられ、副作用や合併症の発現を予防すると共に、十分な観察のもとこれらを早期発見する必要性が示唆された。患者・家族に対して、医師は期待される治療効果と起こりうる副作用について説明し [インフォームドコンセント (IC)]、看護師は必要に応じて IC 内容の補足説明や再度の IC の機会を設けるよう調整していた。患者らは IC 内容を十分理解し得るようになっていたが、治療効果に期待する反面、治療効果がみられないかもしれない点に不安をもっていた。従って、医師・看護師は患者・家族へ正確な情報提供・IC と継続的な精神的支援を行うことが重要である。

キーワード：再生医療、自家末梢血幹細胞移植（PBSCT）、閉塞性動脈硬化症（ASO）、インフォームドコンセント（IC）、看護

はじめに

従来の医療は、臓器障害の原因の除去、生体防御反応の修飾で臓器の自然回復を待つものだった。しかし、この障害も限度を超えると不可逆的になり、臓器の機能回復は困難となる。そこで現在行われているものは臓器移植や人工臓器がある。現在これらの治療に頼らなくてはならない患者は高齢化社会を迎えている現在需要が増加している。しかしながら、臓器移植後には免疫抑制剤の投与、また、人工臓器には抗凝固剤の投与などが必要であり、それに伴う多くの問題を抱えている。

一方、再生医療では臓器回復が困難になった患者に対して、障害を受けた細胞、組織、臓器を再生し、体内に移植したり、体外的に機能補助として使用することにより、臓器移植や人工臓器の課題を補うものとして期待されている。しかし、現状ではすべての組織の再生が可能となっている状況とはいえず、一部（例えば造血幹細胞移植）が医療の現場に応用されているのみであり、先進医療と呼ばれている状況である。

本研究では、再生医療の現状を文献的に概説した上で、実際の造血幹細胞移植による血管再生治療の実際を調査し、再生医療における患者ケアのあり方を考察した。

I. 再生医療と幹細胞

再生医療を考える際にはその治療の中心となる幹細胞について知る必要がある。幹細胞とは、無限の自己増殖能と様々な特定機能への分化能を備えた細胞のことをいう。このような能力を有する幹細胞は大きく2種類あり、胚性幹細胞と組織幹細胞とが存在する。

1. 幹細胞 (stem cell)

1) 胚性幹細胞 (embryonic stem cell ; ES 細胞)

ヒトでは受精後 5~7 日程度、マウスでは 3~4 日程度経過した初期胚(受精卵)には胚盤胞が形成される。そこに内在する細胞塊から分離される未分化の細胞が ES 細胞である。1981 年に

英国の Evans と Kaufman らによって、マウスの ES 細胞が世界で初めて発見された¹⁾。ヒトの ES 細胞は、1998 年にアメリカの Thomson や Gearhart らによって、ヒト ES 細胞の培養に成功した^{2), 3)}。ES 細胞は自己の細胞ではないため、免疫系の拒絶反応を起こす。全く別の方法として、クローン胚から採取することも可能であり、自己の細胞と全く同じ細胞であるため拒絶反応は起こらないが、クローン作成にまつわる倫理的な問題が生じることになる。ES 細胞の特徴は、in vitro において無限に増殖されることが可能である。一方、ES 細胞は万能細胞ともいわれ、無限に増殖する特徴から悪性化する可能性があり、奇形腫 (teratoma ; テラトーマ) の発生や癌化というリスクを抱えている⁴⁾。

現在までに ES 細胞から分化・誘導された個別細胞は、インスリンを分泌する膵島β細胞(マウス⁵⁾、ヒト⁶⁾)、収縮能力のある心筋細胞(ヒト⁷⁾)、ドパミンを産生する神経細胞(マウス⁸⁾) などがある。

2) 組織幹細胞 (adult stem cell ; 体性幹細胞)

組織幹細胞とは体内の臓器中(脳、脊髄、末梢血、骨格筋、皮膚や消化器系の上皮など)に存在し、未分化状態の細胞のことをいう。長年にわたる自己更新能と分化能により組織内に存在するあらゆる個別細胞に分化誘導することが可能とされている。

現在では、骨髄と末梢血造血幹細胞は自己と同種の細胞の他に、3種類の脳細胞(神経細胞、膠細胞、星状細胞)、骨格筋細胞、心筋細胞および肝細胞に分化・成長することが確認されている。自家組織幹細胞は ES 細胞と異なり自己と同一の細胞のため、免疫的な拒絶反応がない。しかし、組織幹細胞の数は非常に少数で、これを特定して分離・精製するのが困難であり、細胞移植療法へ利用するのに必要な十分量の細胞が得られないことが欠点である。

組織幹細胞としてよく知られているのは造血幹細胞である。臍帯血には他の組織幹細胞に比

べ造血幹細胞が豊富に存在することから、臍帯血の献血が行われている。また、骨髄中の間葉幹細胞 (mesenchymal stem cell ; MSC) と呼ばれる組織幹細胞は、ES 細胞に近い多能性を有している。間葉幹細胞は骨髄細胞だけでなく、筋肉、骨、軟骨、脂肪、心臓、神経、肝臓の細胞など他の種類の細胞へも分化することが報告された⁹⁾。さらに、骨髄中には血管内皮系の細胞に分化するという段階までは決定している未分化な細胞である血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell ; EPC)¹⁰⁾ や成人型多能性体性幹細胞 (multipotent adult progenitor cell ; MAPC)¹¹⁾ の存在が報告されている。MAPC は骨髄細胞 10 万～1 億個に 1

個存在し、組織幹細胞の元となる基本的な細胞であると考えられており、ES 細胞に匹敵する分化能を持っている特徴から現在注目されている。

2. 世界各国におけるヒト ES 細胞研究に対する規制の状況

再生医療の進展に伴い、ヒト ES 細胞の研究やその研究にまつわるクローン技術の是非が問われており、各主要先進国ではその対応が異なっている (表 1)。クローン技術を見ると、大半の国でヒトクローン胚の産生を禁止している一方で、イギリスが研究目的に限定したヒトクローン胚の使用を許可性で認め、我が国も基礎研究に限ってヒトクローン胚の使用を認めている。

表 1 主要先進国における生命倫理に関する規制の状況

	規制の状況	
	クローン技術	ヒト ES 細胞
フランス	×2004 年 7 月に採択された生命倫理法によりクローン胚及びクローン個体の産生を禁止 ×ドイツと共同でクローン人間産生禁止の国際条約の策定を国連に提案	*5 年間禁止措置を凍結し、研究を許可 *新設される政府機関が、研究を監督し、倫理的な問題や医学的な有用性を検証する *ヒト ES 細胞樹立が可能な法改正案を議会に提出
イギリス	*クローン胚を含め、研究目的によるヒト胚の作成や研究利用については、目的を限定した許可制。無許可での胚の作成、保存、使用は禁止	○2001 年 1 月法によりヒト胚研究は許可制 ヒト胚の研究利用が可能とされており、ES 細胞の樹立も可能
ドイツ	×クローン胚の作成及びクローン人間の産生を法律で明示的に禁止 ×フランスと共同でクローン人間産生禁止の国際条約の策定を国連に提案	×法によりヒト胚研究は全て禁止
アメリカ	×大統領令によりクローン人間産生に関連する研究には公的助成を認めない ×2001 年 7 月、下院でクローン人間産生禁止法案可決	×2001 年 8 月、大統領がヒト ES 細胞の使用研究に公的助成を認める方針を発表。(樹立は認めない)
カナダ	×保健相令でクローン胚の作成を禁止。2001 年 5 月クローン人間産生禁止等を内容とする法案を議会に提出	○ヒト ES 細胞樹立を一部認める法案を検討
日本	×法によりクローン人間の産生を禁止 ×ヒトクローン胚などの特定胚の研究は法に基づく指針により規制	○ヒト ES 細胞樹立及び使用を厳しい条件下で認める 2001 年 9 月「ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針について」、2004 年 7 月 23 日ヒトクローン胚の基礎研究の解禁(総合科学技術会議)

○：容認 *：一部容認 ×：禁止

(文部科学省国立国会図書館 Issue Brief 調査と情報 第 459 号、2004 を参考)

表2 組織・臓器の再生医療の現状

再生医療の段階	組織・臓器
研究段階	心筋移植 網膜移植 肝細胞移植 内耳移植
前臨床段階	膵島移植 角膜移植 神経移植 造血系血管再生
一般化	造血幹細胞移植 皮膚移植 軟骨移植 骨移植

ヒト ES 細胞研究については、全てを禁じているドイツやアメリカがある一方で、イギリスは許可性で認めるなど、各国の対応は様々であり、未だ統一された見解が得られていない。

3. 再生医療の現状

1) 各種臓器・組織における再生医療の開発段階

再生医療を臨床の面からみると、各組織・臓器により様々な開発段階にある。臨床に一般化しているのは、造血幹細胞移植、皮膚移植、軟骨移植、骨移植であり、前臨床段階にあるのは、膵島移植、角膜移植、神経移植、造血系血管再生であり、未だ研究段階に留まっているのは心筋移植、肝細胞移植、網膜移植、内耳移植などである。(表2)

2) 造血幹細胞移植の現状

本研究で対象とする造血幹細胞移植には、骨髓移植、末梢血幹細胞移植 (peripheral blood

stem cell transplantation ; PBSCT)、臍帯血幹細胞移植がある。

現在 PBSCT による血管再生療法の研究が注目されている。血管再生療法とは造血幹細胞移植を行い血管の形成や成熟を促進することにより、血行の不足している組織に対して血流の補充を行なう新しい治療法である。骨髓単核球細胞には、CD34 陽性幹細胞と CD34 陽性成熟細胞が含まれている (CD とは Cluster of Differentiation もしくは Cluster Designation の略で、細胞表面マーカーとして使われる。CD34 は主に造血幹細胞のマーカーとして用いられ、骨髓と血液中の全ての造血コロニー形成細胞と未熟造血前駆細胞に発現する。)。前者は血管内皮細胞の供給、後者は血管内皮増殖因子の合成・分泌に関与し、血管新生に大きな役割を果たすと考えられている (図1)。2000年には、ヒト骨髓細胞移植を用いた末梢性血管疾患

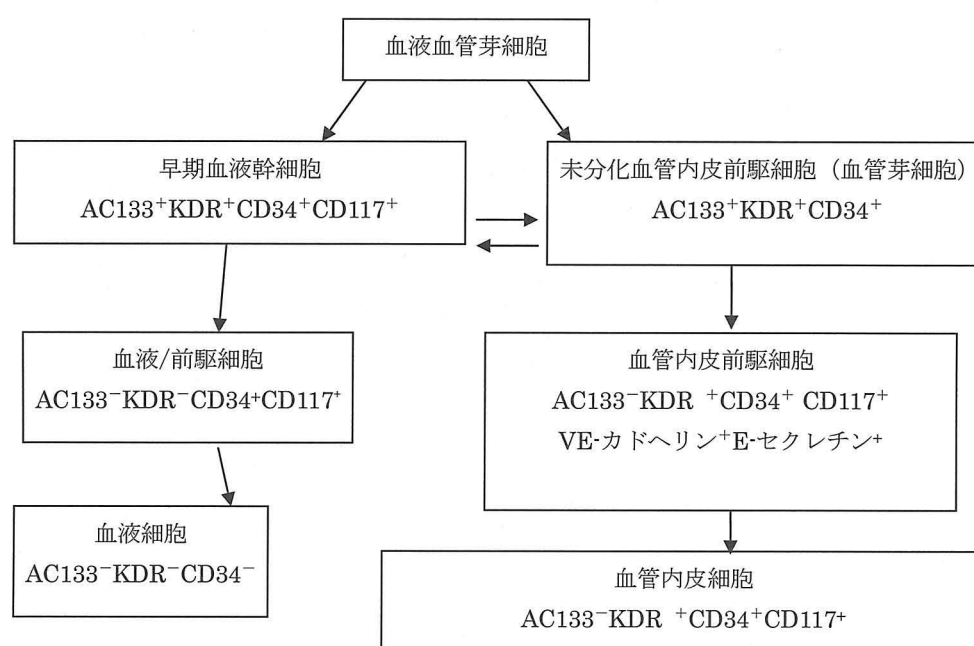


図1 想定される血管内皮前駆細胞の分化 (文献19を改変)

(慢性閉塞性動脈硬化症、Buerger 病)への血管新生治療が臨床に行われるようになった。虚血に陥った下肢の筋肉に骨髓単核球細胞液を直接注入すると数週間後には血管新生が起こり、植皮ができるまでに回復して下肢切断をまぬがれるという成功例の後、2001 年世界で初めて、虚血性心疾患に対して骨髓細胞移植の臨床応用が開始された。

従来は、閉塞や狭窄に陥った動脈に対するバイパス手術やバルーンを用いた血管拡張術、ステント留置術などが施行されていた。これらには再建される動脈(被再建動脈)の存在が不可欠であるが、血管新生を誘導することで側副血行路の発達を促す血管再生療法は被再建動脈の存在が不必要なため、血行再建困難症例にも十分対処することができる。末梢血に造血幹細胞を動員するためには顆粒球コロニー刺激因子 granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) の投与を行う。現在行なわれている臨床試験では末梢血幹細胞(CD34 陽性細胞)を用いた方法で、幹細胞を末梢から採取するため全身麻酔の必要がなく、骨髓からの採取よりもドナーの負担が少ない。また、我が国では 2000 年から同種末梢血幹細胞採取が健康保険適用となっている。

II. 造血幹細胞を用いた血管再生療法の調査

1. 調査研究

『閉塞性動脈硬化症(arteriosclerosis obliterans; ASO)の患者に対する PBSCT による血管再生の試み』の実際

1) 目的

近い将来、幹細胞移植は治療として広く行われていくと予想される。それに伴い医療や看護が変化していくことは必至であり、実際に行われている PBSCT による血管再生治療の実際を観察し、その治療を受けている患者や医療関係者を調査することにより血管再生療法の実態把握と患者ケアの課題を検討することを目的とした。

2) 対象と方法

PBSCT 施行当日に訪問し、聞き取り調査を行なった。対象患者の情報は以下の通りである。

(1) 対象症例

症例 1: H 病院に入院している 73 歳の男性、傷病名は ASO。主訴は間欠的跛行と下腿の疼痛。H13 年 12 月より間欠的跛行がみられ、H14 年 3 月腹部大動脈 Y グラフト置換、左大腿・膝窩動脈バイパス施行。H15 年春に再び歩行時に左下肢の疼痛が出現。左膝窩、後脛骨、足背動脈を触知せず、Y グラフト左側端の閉塞が疑われた。H16 年 8 月、今回の PBSCT 適応となった。

症例 2: 同病院に入院している 65 歳の男性、傷病名は ASO。主訴は左第 I 趾の疼痛。H14 年 2 月に糖尿病による慢性腎不全にて持続携行式腹膜透析を導入。H16 年 7 月 14 日の診察では、下肢の血行は左浅大腿動脈の途絶があり血行再建するならば膝下となる状況であった。しかし、3 枝病変による虚血性心疾患があるため、将来の冠動脈大動脈吻合術のときのグラフトとして右大伏在静脈は温存、および橈骨動脈も血液透析導入の際必要となるために温存。さらに、末梢閉塞性動脈疾患治療薬プロスタグランジン E₁ 製剤、脂肪乳剤リプルの効果があり自覚症状の改善もあったため、保存療法となる。しかし、左第 I 趾のチアノーゼの残存・疼痛が持続していることから今回の PBSCT 適応となった。

(2) アンケート調査対象者

- ① 主治医 1 名、② 看護師(リーダー) 1 名、③ PBSCT 施行患者 2 名。

なお、発表などにおいて患者や医療関係者の個人情報特定されないよう配慮することをあらかじめ了解を得た。

(3) 調査方法

手術室に入り、実際に行われている PBSCT を観察した。主治医には質問紙を直接渡し、回答を得た。また、調査項目を対象看護師(リーダー)および患者に質問し、項目に従った聞き取り調査を行った。

3) PBSCT の実際

(1) 方法 (症例 1 を中心に)

・PBSCT 3 日前 : G-CSF 5 μ g/kg を皮下注射で投与。副作用なし。

・PBSCT 2 日前 : G-CSF 5 μ g/kg を皮下注射で投与。副作用なし。

・PBSCT 前日 : G-CSF 5 μ g/kg を皮下注射で投与。副作用なし。幹細胞採取用の W-ルーメンカテーテルを頸静脈に挿入。

・PBSCT 当日 : 5 : 00 am : 採血を行い、白血球数が 2~4 万台に上昇していることを確認し、末梢血幹細胞採取 (peripheral blood stem cell collection; PBSCC) を決定。

7 : 00 am : 治療決定となったため、4 回目の G-CSF を投与。

11 : 00~14 : 00 pm : PBSCC の施行。遠心分離には COBE Spectra を用い、単核球を抽出。CD34 陽性細胞の純化は行っていない。細胞分離は 1 分間に 50ml。抗凝固剤として ACD 溶液使用。最終的な分画液は 50~60ml で投与まで室温保存。

15 : 30 pm : 手術室に移送。手術室で待機していたのは、麻酔科医 1 名、PBSC 1.0ml を 1.0ml インスリン注射用シリンジに分注して用意する看護師 1 名、PBSC を筋肉注射する医師 1 名、医師が注射した回数をカウントする看護師 1 名、外回り看護師 1 名の計 5 名からなるチームメンバーであった。腰椎麻酔施行後、麻酔効果を確認。その後体位を腹臥位にし、下腿・足底・足背~膝関節までポピオンヨード液を用いて消毒。腓腹筋・前脛骨筋・足底に採取した細胞液÷0.5 ヶ所 (症例 1 では 120 ヶ所・症例 2 では 100 ヶ所) マーキングした後、症例 1 で実際は、腓腹筋 (右 20・左 40)・前脛骨筋 (右 20・左 20)・足底 (右 4・左 8) の合計 112 ヶ所、症例 2 で腓腹筋 (右 35・左 35)・前脛骨筋 (右 9・左 11)・足底 (右 0・左 3) の合計 93 ヶ所へ筋肉注射を施行。症例 1 では術後に尿管カテーテル留置。

16 : 30 pm : 帰室。

(2) PBSCT 後の経過観察

1 週間は入院し、注射部位の腫脹や疼痛・自覚症状・白血球数の動向を観察。退院 1 ヶ月後に再入院し、プレチスモグラフ・血流シンチ・3D-CT・サーモグラフの諸検査と問診を行い、治療前と比較し効果を見極める。

4) 調査結果

(1) 主治医

a. PBSCT に関する質問

PBSCT 導入の経緯として、血管再生療法においては、造血幹細胞の安全な採取が必要であるが、骨髄採取には全身麻酔や自己血輸血が必要であり、患者の負担が大きいという問題がある。それに比べて、アフエリシスによる末梢血採取法を用いることでその問題点を回避できるとの発想から導入した。

目指す効果は、CD34 陽性細胞の移植により、虚血に陥っている組織や細胞に対して血流の再流入を促し、これにより患者の大きな苦痛である疼痛や冷感などの自覚症状の改善・悪化の防止、潰瘍発生の予防、四肢切断までの期間を延長することである。ここで重要なのは、PBSCT は四肢末梢血管血行障害の患者の四肢切断を 100%回避できるという治療ではなく、血管新生が奏功すれば切断までの期間が延長する可能性があるという治療であり、後述の患者に対するインフォームドコンセント (Informed Consent ; IC) の内容としても、この点が重要である。

b. これまでの PBSCT の経験と PBSCT 施行時の留意点

これまでの施行例数は平成 13 年 12 月から平成 16 年 6 月までで、男性 35 例、女性 23 例、合計 58 例を施行。年齢は 45~86 歳 (平均 67.5±10.1 歳)。このうち血液透析患者が 43 例 (74%) で、血液透析歴の平均は 7.7 年。また、糖尿病患者は 43 例 (74%) で、糖尿病歴の平均が 23.6 年。血液透析患者の 43 例中 34 例 (79%) が糖尿病であった。

ASO の重症度別では、病期分類 (Fontaine

分類) I 度が 3 例 (5%)、II 度が 5 例 (9%)、III 度が 14 例 (24%)、IV 度が 36 例 (62%) であり、進行症状を有している例が多かった。

〔Fontaine 分類とは下肢の慢性動脈閉塞症を症状から病期分類したもので、I 度 (冷感・しびれ)、II 度 (間欠跛行)、III 度 (安静時疼痛)、IV 度 (潰瘍・壊疽) と 4 型に分類される。〕

採取細胞の確認として、フローサイトメトリー (FACScan) で CD34 陽性細胞を計測し、 1×10^7 個以上採取されていれば同細胞の免疫磁気ビーズ法による純化は行わずに直接注入する。採取液は患肢に 1 か所 0.5~1.0ml ずつ、23G 針を用いて筋肉注射する。麻酔に関して、下肢は腰椎麻酔、上肢は腕神経叢ブロックによって行われている。

治療後に注意することには、1 週間は G-CSF 投与による影響から白血球数や凝固系の変動を注意して観察する。効果は自覚症状を優先判定し、検査として血流シンチ、サーモグラフ、プレチスモグラフ、3D-CT を用いる。足関節/上腕血圧比 (Ankle Brachial Index ; ABI) は有意差が現れにくいので用いず、血管造影は全身状態の悪化している患者が多いことから行わない。

PBSCT を用いた血管新生の対象疾患は、四肢末梢血管血行障害の患者としている。具体的には ASO、糖尿病性血管障害、シャント造設によるスチール症候群による末梢の虚血である。現在適応症例としているのは明らかな虚血性心疾患や脳血管障害を伴わない、Fontaine III 度~IV 度のうち壊死と感染を伴わない症例としている。

現在までの治療効果と予後を見ると、症状・検査結果の改善は 21 例 (36%) (1~27.5 ヶ月間)、変化がないのは 14 例 (24%) (2.3~16 ヶ月間)、切断に至ったのは 23 例 (0.4~26 ヶ月後) であった。副作用として、G-CSF 投与の結果生じる血球増多に伴う虚血性心疾患、脳血管障害、ならびに PBSCT 中に投与する抗凝固薬の作用による低カルシウム血症、非透析患者

の場合に内頸静脈に挿入する W-ルーマンカテーテルによる気胸の発生などである。

c. 治療時の IC の内容

観察した結果と聞き取り調査の結果による IC の内容は以下の通りである。

患者や家族に対して、PBSCT が登場する以前では、壊疽が起こると切断するしかないという説明を行っていた。

一方、PBSCT が導入されてからは、PBSCT による血管再生治療の概要と目的をわかり易く話した上で、具体的な治療方法、治療日数、さらに副作用について説明している。治療効果については、壊疽が起こっている場合の治療成績はよくないが、壊疽がない場合には比較的成绩が良いという説明を行なっているが、すべての患者に効果があるわけではないことも説明している。

IC を行う時期は、来院して治療方針を決めるときで、他院からの紹介の際にも行なっている。この治療をすぐに了解したのかという間に、了解していても治療直前に中止を申し出る患者も少ないながらもいたという返事であった。また、多くの患者は切断することを嫌がるのでこの治療を了承することが多いということであった。

(2) 看護師

PBSCT による血管再生療法に対して PBSCT 手技自体には看護師は直接関与していないため、以下のことに対して PBSCT 施行当日、口頭による聞き取り調査となった。

a. PBSCT 療法についてのケア

本治療におけるケアは、主に IC 後の患者の理解度と G-CSF 投与による副作用出現に対することであった。IC に関しては、患者本人や家族がきちんと説明を受け安心できるように時間調整をし、他の部署との連携をとり、患者が治療法に対して十分理解されているかを確認する必要がある。患者の態度など様子の変化は、IC 後は安心感や期待を持っている様子であり、患者のタイプとしては医療者側におまかせするタイプと詳しく聞いてくるタイプの 2 通りの対応

がある。PBSCT 後では治療が期待とは違う結果であっても、不平を言う人はほとんどおらず、治療の効果の有無にかかわらず良い受け止めをされる方がほとんどであった。

G-CSF 投与では、後述するような様々な副作用があるため本人の身体的および精神的な状態や臨床検査データの確認などを行い、注意深くケアしていく必要がある。

b. 再生医療のクリニカルパス

現クリニカルパスは看護ケアというよりは治療的支援が中心であり、情報提供や IC 理解への助言ならびに精神的サポートを含んでいるものはなかった。従って、今後、再生医療の発展とともに、身体的および精神的看護の視点を踏まえたクリニカルパスへ展開していくものと推測された。

(3) PBSCT 施行患者

聞き取り調査の結果は以下の通りである。

症例 1 (73 歳、男性)：この治療を受ける経緯は、前病院から H 病院を紹介され、PBSCT を知った。病院側からの IC 内容は、方法として、PBSCT をすることで細い血管ができ、足の先まで血液がいくような治療である。麻酔をかけたあとに、採取された自分の造血幹細胞を左下腿に 100 ヲ所程度注射し、検査結果に異常なければ 6 日後に退院でき、歩くことができる。治療効果は、血管が再生されれば、疼痛の軽減が予想され、副作用もないということであった。

この方は、PBSCT によって歩けるようになって旅行を楽しみたいということを期待していた。治療効果が見られないということで、足を切るようになるということは嫌だと話し、また、手術を受けてこのまま逝ってしまうかもしれないという不安も話していた。PBSCT を選択した理由は、病状がまだ壊疽の段階ではないが、進行して壊疽となることでの下肢切断回避のためである。また、特に自分でこの治療を調べることはしなかったという。

症例 2 (65 歳、男性)：この治療を受ける経

緯は、地元の病院の透析仲間が H 病院で PBSCT をうけ、その方から話を聞き、自分もこの治療を行なってみたいと興味を持ち、同病院のホームページをみて理解を深め、同病院を紹介してもらった。血管再生することを目的としてこの治療を行なうということを聞いてきた。病院側からの IC 内容は、血管再生に必要な血液を採取し、両側の下腿に注射器によって数十箇所注射すること、術後 5 日目には退院でき、末梢血管の再生がなされるという効果が想定され、副作用はないというものであった。

PBSCT を選択した理由は、患趾の疼痛が悪化し、壊疽の前段階であると診断されたためであり、PBSCT によって左第 I 趾の疼痛の改善とこれまで末梢までの血流が悪いために化膿した後の治癒が遅かったが、この治療を行なうことで治癒が早くなることを期待していた。しかし一方で、治療効果が出るかどうかかわからないので不安であるとのことであった。

Ⅲ. 考 察

これまで再生医療の概要と、その実際例としての PBSCT について述べてきた。ここでは調査結果を踏まえて幅広い内容を含む再生医療の患者へのケアと今後の展望について考察する。

1) 再生医療の特性とケア

再生医療は現在まだ始まったばかりの新しい治療法であり、患者にとっては未知の部分が多く全貌を把握することは難しいため、医療者は患者に情報を提供する立場として、説明内容の理解の程度を確認していく必要がある。十分な説明の上で、患者が再生医療の持つ利点、欠点、効果などを理解し、治療を受けたならば患者に対し次のような影響がもたらされると考えられる。

再生医療が目指している自己からの幹細胞を用いた治療法全体が達成された場合、再生医療は大きく 2 つの特性を持つ。第一に自己組織を用いるため拒絶反応のない治療がなされること、第二にこれまでの人工物由来の代替的な臓器や

組織ではなし得なかった、長期間に渡る生体の機能回復の可能性があることが挙げられる。

自己の組織を用いることで拒絶反応のない治療が可能であり、治療後の合併症や副作用等の生体にとってのリスク因子が小さいこと、治療後や術後の生体の回復が早いこと、それによって在院日数が短縮することの3つの影響が挙げられる。たとえ合併症や副作用が少ない治療であっても、各治療法に対応した治療前後の観察、合併症への対応など従来のケアは続行される必要がある。また、短い入院期間での患者との信頼関係作りが必要になるものとする。信頼のおける人間関係で、患者の不安が少なく治療へと向かっていけるような精神的なサポートをすることは、重要な役割の1つであると思われる。治療が成功すれば長期間の機能回復の結果、煩雑な管理や機器、道具を必要としない治療によってその後のQOLが向上すると考えられる。また、医療的な管理も少なくなり、治療後の社会生活への復帰が容易になることも予想される。

QOLの向上と社会生活への復帰を効果的なものとする上で、医療者、特に看護師が患者に対して行えることは、治療後の生活を患者やその家族がイメージ化し組み立てていくために必要な情報提供が重要になると考えられる。多くはICという形で医療機関では行われ、予後の説明、期待される治療効果の及ぶ範囲、入院期間、治療後の制約など一般的なICに準じて情報提供は行われる必要がある。社会生活への復帰は、慢性疾患が増加していく成人期、壮年期の患者にとっては大きなメリットであることが考えられ、それを支える医療者のケアが求められると考えられる。

また長期間の機能回復が可能なことによって、療養期間が延長することであり、自身で効果的に自己管理を行うことは極めて重要な事柄になると思われる。慢性疾患を例に挙げれば、いかに疾患による臓器や組織の機能低下を改善しても、その疾患のリスクファクターを患者が保有している事実に変化は無い。そこで再生医療を

用いて患者に治療を行っても、曖昧な自己管理に生体を曝せば、長期間の機能回復がもたらされることは少ない。従って、再生治療で得た臓器や組織に負担をかけないためには、自己管理の徹底が必要になると共に、医療者としては自己管理の方法の指導、定期的な自己管理の評価など、継続的な観察や対患者関係を築くことが必要になる。

継続的なケアの視点から、治療後の効果判定を目的とした検査などには、従来の方法での患者へのサポートが必要である。その場合には、治療効果には個人差があり常に完全な結果が得られるのではないことを患者に対して説明し理解を求め、効果が無かった場合への精神的なフォローも欠かせないケアとなる。

2) PBSCT についてのケア

これまでに ASO の患者に対して骨髓移植法に準じ、骨髓単核球を約 1×10^9 個を採取分離し、虚血下腿屈側骨格筋内に移植後、1 ヶ月で血流の回復、疼痛の軽減を認めた¹²⁾という報告があり、再生医療の実例の一例としての PBSCT は、方法が非常に簡便である点で前述の再生医療の特徴をよく反映している。PBSCT では治療上の G-CSF の投与、PBSCC、末梢血幹細胞の筋肉注射が行われていることから、薬物投与や PBSCC に伴う手技上の問題点が存在している。G-CSF 投与に伴う短期的有害事象としては、全国集計データでは、高頻度に見られる骨痛 (71%) の他、全身倦怠感 (33%)、頭痛 (28%)、不眠 (14%)、食思不振 (11%)、悪心嘔吐 (11%)、などが報告されている¹³⁾。いずれも G-CSF 投与終了後 2-3 日以内に消失するが、必要に応じて鎮痛剤 (アフェレシス中の出血傾向を避けるため、アスピリン製剤以外の鎮痛剤が望ましい) などを投与する。G-CSF 投与を中止しなければならぬような重篤な有害事象はまれとされるが、これまで心筋梗塞¹⁴⁾、脳血管障害¹⁵⁾、脾破裂^{16,17)}などの報告例があり、各症状の出現に注意を払う必要がある。PBSCC に伴う副作用として全身倦怠感 (30%前後) のほか、四肢のし

びれ（抗凝固剤として用いる ACD 液による低カルシウム血症）、めまいなど血管迷走神経反射（vaso-vagal reflex ; VVR）や一過性の hypovolemia（循環血液量減少）による症状がみられる。PBSCT では単核球だけでなく血小板も大量に採取されるので、採取後に血小板減少が高頻度（50%以上）にみられ、50,000 μ L 未満の高度の血小板減少も少なからずみられており（5%前後）¹³⁾、注意を要する。また筋肉注射という手技上の問題として、神経障害等の可能性も存在する。

それらの危惧する合併症などに対して、バイタルサインの測定や血液検査といった一般的な検査や観察を術前後に渡って綿密に行うと共に、自覚症状の有無の確認やその報告を促すといったケアを行なう。一般的に考えられる合併症などへの対処を基本に、PBSCT に特有な科学的なデータの蓄積や、異常の早期発見のための観察などを従来のケアとは変わらず提供していく必要がある。それに加え、治療効果の判定に数種類の検査が行われるので、その検査の準備や対処法などのサポートも適宜行なっていく必要がある。

また、PBSCT を行っても血管新生による虚血解消の治療効果は 100%ではなく、四肢の切断に至る例も数多い¹⁸⁾。現状では ASO などの完治を望める治療法ではなく、切断までの期間を延長させることや、疼痛等の症状緩和が大きな目的であることは重要な点になる。治療が成功しなかった場合の患者への精神的なフォロー、基礎疾患のコントロールを確実にし、治療効果を有効にすることや、治療前の患者の期待を現実的なものにすることが必要ケアになる。具体的には正確な情報提供や術前術後の患者と家族に対する IC、基礎疾患に対する自己管理の指導とその徹底があげられる。特に ASO などは糖尿病や腎不全などの背景を持つ患者に多く、透析や血糖コントロールなどの自己管理は治療後の予後に極めて大きな影響を与えることが、調査病院での症例からも明らかである。

IC に関しては、症例 1 を見てみると、主治医からの説明内容と患者の理解している内容とに差が現れており、IC を医療者側が行ったとしても、必ずしも同じ内容で理解されるわけではないことを示している。IC を行うと伴に、その内容の理解度、患者の受け止めなど、回数にこだわらず常に患者の理解の状況を確認する姿勢が必要である。

3) 再生医療の今後の展望とそのケア

これまでのところ、再生医療は開発段階の新しい治療であるものが多く、技術や情報が短期間で変化している。それに加え、各分野での再生医療の進行度には差があり（表 2）、今なお不断の努力が求められている。再生医療を受ける患者が、最先端の情報を正確に知る上で、医療者の支援は重要な要素になる。患者が治療に関する正確な情報を得られることの重要性を、これまでの部分で述べてきた。再生医療の概念自体が新しく、理解ににくい上に、夢の治療であるような印象さえ与える。そのため、医療者は、最先端の知識を日々学習し、それを患者に伝えることが再生医療に関して求められる重要なケアの 1 つである。情報提供を行いつつ、患者が安心して治療に臨めるよう、精神的なフォローを行っていく必要がある。同時に、家族に対しても病気や治療法に対する理解を求める必要がある。調査病院でも、患者に説明する機会の他に家族に対する IC を行っており、家族の理解が得られることを重要と考えている医療であることが窺えた。

また、再生医療が新しい技術であることから、以下の 2 点に注意する必要がある。第一は予想の出来ない治療効果や副作用が出現することがあり、第二には、治療に伴う個人毎の効果が異なることから、慎重かつ綿密な観察によって万全の定期的なフォローを提供する必要がある。この 2 つに加え、治療の効果に対して長期的な視点で患者と家族を医学的にフォローしていくことが必要になる。定期的な入院や検査などは、その必要性を両者に納得してもらうことで、安

全な治療とその効果を患者にもたらしうことが可能になる。

IV. 結 論

再生医療は新しい治療法であり、一般にはその内容が知られていないことが多い。従って、治療を行う際には患者とその家族への正確な情報提供・IC が欠かせない。正確な情報提供をし、患者の理解を高めた上で、綿密かつ正確な治療計画とそれに基づくフォローアップを行うことによって、患者を医学的にサポートしていくことが重要である。新しい治療に対する不安や疑問には繰り返し説明の場を設け、患者と家族が前向きに治療に向かうことができるように支える必要がある。また、治療後は治療効果の判定や治療法の安全性の確認のために長期的なフォローアップが必要になることを前もって患者に納得していただくことが必要である。

以上の様に、再生医療を受ける患者と家族を支える医療者は正確な医療情報をもとに、精神的・身体的なケアを患者に提供し、これまでで癒しえなかった病気から、再生医療によって、多くの人が救われるよう努力を重ねる必要があると考えられる。

V. 謝 辞

本研究にあたり、調査のご指導を頂きました川村明夫博士、堀江卓博士ならびに研究に快く協力して頂いた患者様に深く感謝致します。

本研究の要旨は、第9回看護総合科学研究会学術集会（2005）において報告した。

文 献

1. Evans, M. J., Kaufman, M. H.: Establishment in Culture of Pluripotential Cells from Mouse Embryos, *Nature*, 292(5819), 154-156, 1981.
2. Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., et al.: Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts, *Science*, 282(5391), 1145-1147, 1998.
3. Gearhart, J.: New Potential for Human Embryonic Stem Cells, *Science*, 282(5391), 1061-1062, 1998.
4. Fujikawa, T., Oh, S. H., Pi, L., et al.: Teratoma Formation Leads to Failure of Treatment for Type I diabetes Using Embryonic Stem Cell-Derived Insulin-Producing Cells, *Am J Pathol*, 166(6), 1781-1791, 2005.
5. Lumelsky, N., Blondel, O., Laeng, P., et al.: Differentiation of Embryonic Stem Cells to Insulin-Secreting Structures Similar to Pancreatic Islets, *Science*, 292 (5520), 1389-1394, 2001.
6. Assady, S., Maor, G., Amit, M., et al.: Insulin Production by Human Embryonic Stem Cells, *Diabetes*, 50(8), 1691-1697, 2001.
7. Kehat, I., Kenyagin-Karsenti, D., Snir, M., et al.: Human Embryonic Stem Cells Can Differentiate into Myocytes with Structural and Functional Properties of Cardiomyocytes, *J Clin Invest*, 108(3), 407-414, 2001.
8. Kawasaki, H., Mizuseki, K., Nishikawa, S., et al.: Induction of Midbrain Dopaminergic Neurons from ES Cells by Stromal Cell-Derived Inducing Activity, *Neuron*, 28(1), 31-40, 2000.
9. Pittenger, M. F., Mackay, A. M., Beck, S. C., et al.: Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells, *Science*, 284(541), 143-147, 1999.
10. Asahara, T., Murohara, T., Sullivan, A., et al.: Isolation of Putative Progenitor Endothelial Cells for Angiogenesis, *Science*, 275(5302), 964-967, 1997.
11. Jiang, Y., Jahagirdar, B. N., Reinhardt, R. L., et al.: Pluripotency of Mesenchymal Stem Cells Derived from Adult Marrow, *Nature*, 418(6893), 41-49, 2002.
12. Naughton, G.: The Advanced Tissue Sciences Story, *Scientific American*, 280(4), 84-85, 1999.
13. 室原豊明, 新谷 理, 明石英俊ほか: 細胞移植による血管再生療法, *実験医学*, 19(7), 847-853, 羊土社, 2001.
14. Murata, M., Harada, M., Kato, S., et al.: Peripheral Blood Stem Cell Mobilization and Apheresis: Analysis of Adverse Events in 94 Normal Donors, *Bone Marrow Transplant*, 24(10), 1065-1071, 1999.

15. Bensinger, W. I., Clift, R. A., Anasetti, C., et al.: Transplantation of Allogeneic Peripheral Blood Stem Cells Mobilized by Recombinant Human Granulocyte Colony Stimulating Factor, Stem Cells, 14(1), 90-105, 1996.
16. Anderlini, P., Korbling, M., Dale, D., et. al.: Allogeneic Blood Stem Cell Transplantation: Considerations for Donors, Blood, 90(3), 903-908, 1997.
17. Becker, P. S., Wegle, M., Matous, S., et. al.: Spontaneous Splenic Rupture Following Administration of Granulocyte Colony-Stimulating Factor(G-CSF): Occurrence in an Allogeneic Donor of Peripheral Blood Stem Cells, Biol Blood Marrow Transplant, 3(1), 45-49, 1997.
18. 堀江 卓,川村明夫,後藤順一ほか: 末梢血幹細胞 (CD34 陽性細胞) による血管再生治療, 日本アフェレシス学会雑誌, 22(2), 103-109, 2003.
19. 増田治史, 浅原孝之: 血管内皮前駆細胞による血管再生, 須田年生, 岡野栄之編: 再生医学, 中山書店, 東京, 162-168, 2003.

Care in Angiogenetic Cell Therapy of Peripheral Blood Stem Cell Autotransplantation for Patients with Arteriosclerosis Obliterans

Masako URANO

(Department of Midwifery, College of Medical Technology, Hokkaido University)

Tsubasa WATANABE

(Hokkaido University Hospital)

Kayo MIZOBE, Michiaki MATSUSHITA

(Department of Health Sciences, Hokkaido University School of Medicine)

Abstract

Objective

The purpose of this research is to understand the current state of angiogenetic blood stem cell transplantation and to consider the issues of caring patients who will have a treatment of regenerative medicine.

Methods

Details of the autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) therapy to the two patients who were suffering from arteriosclerosis obliterans (ASO), were observed precisely. Direct interviews to the physician in charge, the nurses in charge and the patients who received the treatment, were carried out to clarify the issues to be considered in caring the patients who undergo regenerative medical treatments in the future.

Results and Discussion

Management in nursing care of PBSCT included side effects in use of the granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), complications at the peripheral blood stem cell collection and at the intramuscular multiple injections of stem cells. The patients comprehended well the informed consent (IC) which was provided by the physician in charge, however, they felt the anxiety day by day for no therapeutic gain. Therefore, it is important that health care professionals have to provide accurate medical information, IC to a patient and have to support a patient consistently from a mental aspect.

Key words: Regenerative Medicine, Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation (PBSCT), Arteriosclerosis Obliterans (ASO), Informed Consent (IC), Nursing Care