

「自家脂肪組織由来微小細断脂肪組織片 (Micro-Fragmented Adipose Tissue:MFAT) を用いた変形性膝関節症に対する治療」

～ 説明文書 ～

この説明文書は、「自家脂肪組織由来微小細断脂肪組織片 (Micro-Fragmented Adipose Tissue:MFAT) を用いた変形性膝関節症に対する治療」について説明したものです。あなたの担当医師から本治療の内容について説明がありますが、もし何かわからないことや心配なことがありましたらご遠慮なくお尋ねください。本治療は、厚生労働大臣により承認された委員会（金沢医科大学特定認定再生医療等委員会）において、審議され再生医療等の安全性の確保等に関する法律に適合していることが確認されています。また、厚生労働大臣に本提供計画を提出し受理され実施するものです。

本治療を受けるかどうかは、あなたの自由意思で決めて下さい。また本治療を受けない場合でも、今後の診察や治療に不利益が生じたりすることは一切ありません。

この説明文書を読まれて本治療を受けてもよいと思われましたら、この説明文書についている同意文書にご署名をお願いいたします。



金沢医科大学病院 第1版 (2021.3.1)

1. はじめに

より効果的で安全な治療を患者さんに提供するために、医療は日々進歩・発展を続けています。再生医療に使われる幹細胞は「体性幹細胞」と言い、血液の組織を作る造血幹細胞、粘膜や皮膚を作る上皮幹細胞をはじめいくつかの種類があります。本治療で使用する『脂肪幹細胞』は中胚葉由来の間葉系幹細胞で、脂肪組織の血管周辺に多く存在しています。脂肪幹細胞は脂肪細胞になるのはもちろん、必要に応じて骨や軟骨、筋肉、血管、神経など特定の組織に分化することが報告されています。

脂肪幹細胞が注目されている第1の理由は、少ない侵襲で治療に必要な量が確保できることです。第2にLipogems®プロセスキット（以下Lipogems®と言います）を用いることにより、簡単に脂肪幹細胞を採取できることが挙げられます。第3に治療には、あなた自身の脂肪組織から採取した脂肪幹細胞を使用するため、遺伝子操作等を含まないために、iPS細胞等で懸念されている「がん化」の心配を考慮する必要がないということです。

先行研究では、変形性膝関節症の患者さんに対し、自家脂肪組織由来微小細断脂肪組織片（Micro-Fragmented Adipose Tissue：以下MFATと言います）を投与することの安全性を確認し、患部の疼痛の軽減を確認しています。本治療は、将来的に多くの変形性膝関節症の患者さんに対し、将来的に標準的な治療の選択肢の一つとして提供することを目的として実施します。

以下に、説明文書の中で用いる用語の説明を記載します。

変形性膝関節症とは

「変形性膝関節症」は、男女比1：4の割合で女性の多くみられ、高齢になるほど罹患率は高くなります。主な症状は膝の痛みと水がたまることです。

初期では立ち上がり、歩きはじめなど動作の開始時にのみに痛み、休めば痛みがとれますが、正座や階段の昇降が困難となり（中期）、末期になると、安静時にも痛みがとれず、変形が目立ち、膝がピンと伸びず歩行が困難になります。

自家脂肪組織由来微小細断脂肪組織片（Micro-Fragmented Adipose Tissue：以下MFAT）とは

MFATは、患者さん自身の脂肪組織をLipogems®プロセスキットで微小細断し、生理食塩水で洗浄したものをいいます。MFATには、脂肪細胞をはじめ、筋細胞や軟骨細胞、骨芽細胞に分化する間葉系幹細胞やペリサイト（血管周皮細胞）、細胞外基質（コラーゲンと結合組織）が含まれており、本治療ではこれらの細胞や細胞が分泌するサイトカイン（タンパク質）が複合的に作用して、抗炎症作用、疼痛の緩和効果を発揮すると考えられており、現在研究が進んでいます。

Lipogems®プロセスキット（以下Lipogems®）とは

近年、細胞用遠心分離機（セルーション）を用いてヒト脂肪組織（腹部皮下組織）から幹細胞を採取し、様々な臓器の再生が試みられるようになってきていますが、細胞用遠心分離機がきわめて高価であるだけでなく、脂肪組織から幹細胞を採取する際にさらに50～60万円の消耗品および酵素が必要です。また、酵素を用いることにより、間質血管細胞群（SVF）そのものに障害を与えるところに問題が残されています。

近年ヨーロッパ諸国では、脂肪組織から酵素を用いずに簡単に幹細胞等の採取が可能なキット「Lipogems®」が開発され、変形性膝関節症、糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽、褥瘡や肛門括約筋の修復、治療に用いてきています。Lipogems®による幹細胞等の採取はセルーション（2～3時間）に比べ、短時間（30分程度）で行えるだけでなく、安価であることも大きな利点です。

組織を修復するために必要なもの

変形性膝関節症の痛みは、組織のダメージが修復されないために起こります。関節の組織、特に軟骨を修復することができれば変形性膝関節症による痛みは改善されます。組織を修復するためには、以下の3つの要素が揃う必要があります。

- ①細胞：組織を構成し、維持する働きを持つもの。
- ②足場：立体構造を作るもの。コラーゲン、ヒアルロン酸など。
- ③液性成分：細胞に刺激を与えるもの。成長因子、サイトカインなど。

この3つに加え、④物理的刺激を与えないと、正しい機能を持った関節、筋肉、腱などになりません。

2. 本治療の背景および目的

関節軟骨は、関節においてクッションのように衝撃を吸収したり、関節を滑らかに動かすなど大切な役割を持つ組織です。しかし、軟骨は血行に乏しい組織で自然治癒力が非常に低く、一度損傷すると修復されません。軟骨損傷の悪化が進むと軟骨下骨まで病変が広がり、高齢者に多くみられる関節の変形を伴う変形性関節症を発症します。変形性膝関節症の初期症状は朝起きたときの膝の違和感です。その後、症状が悪化すると痛みを自覚できるようになり、しゃがむ、階段の上り下り等の動作が苦痛になってきます。

変形性膝関節症の主な治療には、手術による治療と、手術以外（運動療法や内服薬など）の治療に分けられます。

（1）手術による治療

国内では、年間7万人程度の患者さんが、膝関節を全体的に置換する人工膝関節置換術を受けています。

また、失われた軟骨が膝関節の内側に限局している場合には、部分的に置換する人工膝関節単顆置換術や、スポーツを積極的に行うことを希望される患者さんには、膝関節を置換せずに温存する高位脛骨骨切り術などがあります。

（2）手術以外の治療

手術以外の治療には、筋力訓練や関節のストレッチなどの運動療法や、消炎鎮痛剤（内服薬や貼布剤）、ヒアルロン酸関節注射などがあります。また、近年、消炎鎮痛剤では改善できない痛みの存在が明らかとなり、従来の消炎鎮痛剤とは異なる鎮痛剤を使用する場合があります。

このように、変形性膝関節症には様々な治療法が確立されていますが、患者さん全員の症状を改善できる訳ではなく、症状の改善を認めない患者さんも多くいます。そのため、更なる症状の

改善を期待し、多血小板血漿（PRP）注射など様々な研究が進められています（本治療も、変形性膝関節症の新たな治療法の選択肢として期待して行われるものです）。

本治療は、患者さん本人の皮下脂肪を採取し、洗浄、細分化して得られた MFAT を患部に注射し、その安全性を評価するとともに、痛みの緩和を期待しています。MFAT の投与による治療は海外では行われていますが、日本での実施は、当院で行った先行研究が初めてとなります。

本治療は、変形性膝関節症に対し、期待される効果が得られる可能性があります、ない可能性もあるということをご理解していただき、本治療を受けられるかどうかご検討ください。

3. 本治療の方法

(1) 対象者

本治療は、金沢医科大学病院にて変形性膝関節症と診断された 30 歳～85 歳の患者さんで、以下の選択基準を満たし、除外基準に当てはまらない方を対象としています。

《選択基準》

- 1.変形性膝関節症と診断された 30 歳～85 歳の男女の患者さん
- 2.放射線 Kellgren Lawrence グレード II-IV の患者さん
- 3.インデックス膝の症状発症が 6 ヶ月以上経過した患者さん
- 4.本治療を理解できる能力があり、書面による同意が得られる患者さん
- 5.保存的治療による改善が見込めない患者さん
- 6.最低 50mL 以上の脂肪吸引が可能な患者さん
- 7.全身麻酔もしくは腰椎麻酔が可能な患者さん

※上記の一部が逸脱している場合で、患者および家族に強い実施（以下、例外実施）の意向があり、書面による家族の同意が得られた場合、実施によるリスクと得られる可能性があるベネフィットについて医師が総合的に判断し、実施について検討することがあります。

《除外基準》

- 1.登録時に悪性腫瘍や活動性の感染症に罹患しており加療中の患者さん
- 2.重度の脳梗塞や肺梗塞により有症状を認める患者さん
- 3.ステロイド等の免疫抑制剤を投与している患者さん
- 4.患部の膝関節に、細菌やウイルスにより炎症を認める患者さん
- 5.リウマチ、痛風に罹患している患者さん
- 6.妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある患者さん
- 7.凝固障害の患者さん（プロトロンビンタイム（PT）が 0.7 未満）
- 8.局所麻酔に対する過敏症の患者さん
- 9.他の臨床研究や治験に参加している患者さん
- 10.選択基準確認 12 週間以内において、AIDS(Acquired Immunodeficiency Syndrome)、HBV(Hepatitis B Virus)、HCV(Hepatitis C Virus)、VDRL(Venereal Disease Research Laboratory：梅毒)、HTLV-1 (Human T-lymphotropic virus 1) 検査の結果が陽性の患者さん
- 11.その他責任医師が不適切と認めた患者さん

(2) 方法

はじめに、担当医師が全身状態の確認（体温、血圧、脈拍、呼吸、必要に応じて心電図）を行うと共に、医師が総合的に本治療実施の判断をします。

本治療は、全身麻酔もしくは腰椎麻酔下で脂肪組織採取に係る手術を実施します。手術に関する説明と同意は別途、専門医師からあなたにご説明させていただきます。ご理解いただいたうえで「手術に関する同意」を得て手術を実施します。

全身麻酔もしくは腰椎麻酔下による手術にて脂肪吸引（腹部、臀部、大腿部）を行い、脂肪組織を50mL以上採取します。採取した脂肪組織をLipogems®を用いて組織の分離、組織の細切、細胞の分離を行い、最終調整されたMFATは5mLを膝関節へ投与します。なお、別途参考品として1mLが10年間保管されます。取扱いについては後述「12. 本治療終了後の試料の保管について」を参照してください。両膝の場合も同様に行います。

投与後1泊入院し、翌日全身状態を実施医師が確認し退院を許可します。投与後は、経時的に外来で診察し、膝関節や全身の状態を観察します（歩行の程度、階段の昇降、朝夕の痛みの程度、冷え込み時の痛み等）。また、VAS、KOOSスコアやMRI検査、関節鏡検査によって治療効果の判定を行います。時期は診察とVAS、KOOSスコアを登録時、投与後1週間、1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月、1年に行います。画像検査、MRI検査を登録時、投与後6ヵ月、1年に行います。

投与後の観察期間中において、明らかな改善（一般的な治療が受けられるようになった等）が認められ、あなたが追加投与を希望された場合においては、投与後1年を目途に追加投与を行う場合があります（新たに脂肪組織を採取し実施します）。

また、本治療の対象患者は慢性的炎症状態であることから、単回投与では改善が認められない可能性があります。そのため、投与後の観察期間中において、あなたが追加投与を希望された場合においては、前述同様に追加投与を行う場合があります。ただし、改善を認めないにもかかわらず、漫然と継続投与を行うことを避けるため、追加での投与は1回までを目安とします。

投与後1年の間接鏡検査は追加投与を行う場合に実施します。

また、診察時に関節液の採取が可能な場合、膝関節を穿刺して関節液を採取し、関節液の性状（炎症性サイトカインなど）を調べます。

期 間	登録時	脂肪採取 ・投与	投与後 1週間	投与後 1ヵ月	投与後 3ヵ月	投与後 6ヵ月	投与後 1年
血液検査、生化学検査	○		○	○		○	
患者背景等	○						
全身状態等	○	○	○	○		○	
自覚症状等	○	○	○	○	○	○	○
脂肪組織採取		○					
画像検査 MRI	○					○	○
VAS,KOOS スコア測定	○		○	○	○	○	○
関節鏡検査		○(※)					○(※)

※投与後1年の関節鏡検査は追加投与を行う場合に実施する。

◎Visual Analogue Scale (VAS) : ①臥位、②立位、③動き出し、④歩行、⑤階段昇降動作

の5項目における疼痛の強さを自己記入式に調査です。

◎Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) : 膝関節疾患において特異的に①疼痛、②症状、③日常生活の活動性 (activities of daily living: ADL)、④スポーツ及びレクリエーション活動、⑤生活の質 (quality of life: QOL) の5項目について評価する指標です。

4. 期待される結果及び起こりうる危険性・不利益

(1) 期待される効果

本治療により MFAT の投与の安全性および、症状の改善効果が確認できれば、将来的に新たな治療法の選択肢の一つとしてなり得る可能性があります。本治療は、海外において報告がなされており、一定の効果を認めています。また、重篤な有害事象等の報告は認めていないため、新たな変形性膝関節症の治療方法として、患者さんに与える利益は大きいと考えます。

(2) 起こりうる危険性・不利益

起こりうる不利益として以下のことが考えられます。

- 1.全身麻酔もしくは腰椎麻酔に伴う副作用が生じる可能性があります。
 - 2.脂肪組織採取に伴う傷、内出血、硬結などが生じる可能性があります。
- また、脂肪吸引術に伴う主な副作用は下記の事象が考えられます。

【脂肪吸引術に伴う副作用】

以下の有害事象をはじめその他の有害事象発生時にもすみやかに対処します。

深部静脈血栓、肺塞栓、大量出血、過剰輸液（肺水腫）、脂肪塞栓、腹膜穿孔、リドカイン中毒、外科的ショック等

- 3.投与時に、ウイルスおよび細菌等の異物混入を完全に否定することはできません。
- 4.投与による副作用として、アレルギー症状（発疹、かゆみ、紫斑）、腫れ・発赤・熱感、発熱、関節痛が生じる可能性があります。

不利益の対処法としては、全身麻酔、腰椎麻酔下での実施のため、モニタリングを十分に行うと共に、救命救急に必要な器具を常備し実施されます。投与による副作用においては、診療時毎に注視し、早期発見に努めると共に、何らかの症状を認めた場合は、必要に応じて適切な対応、処置を行います。

5. 本治療の同意について

本治療は、安全性、治療効果において本邦では、まだ十分な成績が出ていない方法であることを十分に理解したうえで、実施されるかをご判断ください。また副作用(副反応)の可能性のあることを十分にご納得いただき、同意したうえで本治療をお受けください。

6. 本治療の同意を撤回する場合について

本治療を受けるかどうかについてはあなたの自由ですので、その内容についてよく理解していただいた上で、自由な意思で決めてください。たとえ、本治療に同意していただかなくても、あなたが不利な扱いを受けることは決してありません。

また、一度同意していただいた後でも、理由に関わらず、いつでも自由に本治療を取りやめることができます。この場合でも、あなたが今後の治療を受ける上で不利な扱いを受けることは決してありません。撤回を希望する場合には、その旨を担当医師までご連絡ください。

7. 個人情報およびデータの取扱いについて

同意取得後のデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいてはすべて連結可能匿名化された被験者識別コードまたは登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管されます。

また、本治療で知り得た個人情報および臨床情報等のプライバシーに関する情報は、個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に扱われるべきものと認識し、「個人情報の保護に関する法律」（平成 15 年法律第 57 号、平成 28 年改正）に準拠すると共に、当院において策定されている「個人情報取扱い規定」等に基づき適切に保護され、本治療の結果を公表する際は、個人を特定できる情報を含まないようにいたします。

8. 再生医療等を受ける者に対する健康被害の補償方法

本治療に関係する医師や看護師、施設等を対象に、賠償責任保険に加入すると共に、実施医師は再生医療学会が推奨している「再生医療サポート保険」に加入し実施されます。

なお、本治療に起因する健康被害が発生した場合は、速やかに中止することを検討し、適切な措置を講じます。その際の費用は、当該保険において賄います。

9. 臨床データの発表（情報公開）について

本治療の結果を公表する際は、匿名加工情報（非識別加工情報）として取り扱います。必要に応じて本学の倫理審査委員会や特定認定再生医療等委員会の承認を得ると共に、ホームページでお知らせし、必要に応じてあなたに再同意を得ます。

10. 費用負担について

本治療に係る費用については、自費診療扱いとなり、1 回の治療につき、片膝の場合は税込み 650,000 円、両膝の場合は税込み 900,000 円かかります。全額あなたに負担していただくこととなります。MFAT の追加投与等が必要な場合は別途料金が必要となります。

11. 利益相反について

本研究で用いる Lipogems®については、製造販売業者である株式会社アムコから購入します。本治療を実施する医師および職員については、同社との利益相反に該当する関係は認められません。

また、同社の関係者は選択基準など、本治療の運用や判断に関する関与は行わず、当院の実施医師の判断のもとに実施されます。なお、本治療は学校法人金沢医科大学利益相反マネジメント規程に則り適正に実施します。

※利益相反とは、外部との経済的な利益関係等によって、公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、または損なわれるのではないかと第三者から懸念される事態のこと。

12. 知的財産権の帰属について

本治療での成果により、画期的な発見等があった場合に生じる特許権等の知的財産権は、実施医師や実施機関に属します。本治療では、その権利は金沢医科大学に帰属し、あなたには帰属しないことをご了承ください。

13. 本治療終了後の試料の保管について

本治療では、MFAT を調製した際に得られる細胞は、解析および参考品として 1mL 分注し、 -80°C 以下にて保管します。本治療終了後、もしくは最終観察日より 10 年間の保管期間経過後に、医療用廃棄物として適切に処理します。なお、医療用廃棄物として適切に処理する際は、その旨を記した書類を実施医師が作成し記録を残します。

もし、あなたのご同意がいただければ、MFAT を調整した際に破棄される貴重な試料を本治療終了後も保管させていただき、当院または他の研究機関等で、将来の新しい研究に使用させていただきたいと思っております。その際には、該当する本学または他機関の倫理委員会や特定認定再生医療等委員会の承認を得たうえで改めてあなたにお知らせいたします。本治療終了後の試料の保管についてご同意いただける場合は、別紙の同意書にその旨を記載してください。

14. 問い合わせ先（苦情等も含む）

本治療について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら、以下の担当者におたずねください。

【お問い合わせ先】

実施責任医師：金沢医科大学病院 整形外科 教授・川原範夫

再生医療等を行う医師（責任者）：金沢医科大学病院 整形外科学 教授 川原範夫

問合せ担当：金沢医科大学整形外科 受付

住 所：〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1

TEL:076-286-2211

15. 本療法の審査を行った委員会の連絡先

名称：金沢医科大学特定認定再生医療等委員会
〒920-0265 石川県河北郡内灘町大学 1-1

【お問い合わせ先】

金沢医科大学特定認定再生医療等委員会 事務局（受付窓口）

住 所：〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1

T E L：076-286-3511（内線 5508）

受付時間：月～金 9：00～17：00（開学記念日・土日祝日は除く）

16. 実施機関と実施組織

【実施機関】金沢医科大学病院

【管理責任者】 病院長 伊藤 透

【実施組織】

- ◎ 金沢医科大学 整形外科学 教授・川原 範夫
- 金沢医科大学 整形外科学 臨床教授・市堰 徹
- 金沢医科大学 整形外科学 助教・舘 慶之
- 金沢医科大学 整形外科学 医員・平田 寛明
- 金沢医科大学 形成外科 教授・島田 賢一
- 金沢医科大学 形成外科 臨床准教授・岸邊 美幸
- 金沢医科大学 形成外科 助教・金子 貴芳
- 金沢医科大学 形成外科 助教・柳下 幹男
- 金沢医科大学 リハビリテーション医学 教授 松下 功

（◎ 実施責任者）

同意書

金沢医科大学病院長 殿

私は、今回「自家脂肪組織由来微小細断脂肪組織片 (Micro-Fragmented Adipose Tissue:MFAT) を用いた変形性膝関節症に対する治療」について、担当医師から下記の内容について十分に説明を受け、以下の項目について理解いたしましたので、本治療を受けることに同意いたします。

説明を受けた項目（□内にご自身で✓を付けてください）

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> 本治療の背景および目的 | <input type="checkbox"/> 臨床データの発表（情報公開）について |
| <input type="checkbox"/> 本治療の方法 | <input type="checkbox"/> 費用負担について |
| <input type="checkbox"/> 期待される結果及び起こりうる危険性・不利益 | <input type="checkbox"/> 利益相反について |
| <input type="checkbox"/> 本治療の同意について | <input type="checkbox"/> 知的財産権の帰属について |
| <input type="checkbox"/> 本治療の同意を撤回する場合について | <input type="checkbox"/> 本治療終了後の試料の保管について
試料を保管することについて同意します。 |
| <input type="checkbox"/> 個人情報およびデータの取り扱いについて | はい ・ いいえ |
| <input type="checkbox"/> 再生医療を受ける者に対する健康被害の補償方法 | <input type="checkbox"/> 問い合わせ先（苦情等も含む） |
| | <input type="checkbox"/> 実施機関と実施組織 |

本治療を受けることに同意します。

はい いいえ

同意日： 令和 年 月 日

患者氏名（署名） _____

住 所 _____

電話番号 _____

家族氏名（署名）※ _____

※例外実施の場合のみ必須

上記内容について説明致しました

令和 年 月 日 担当医師（署名） _____

例外実施意思確認および同意書

金沢医科大学病院長 殿

私は、（患者名） が、今回「自家脂肪組織由来微小細断脂肪組織片 (Micro-Fragmented Adipose Tissue:MFAT) を用いた変形性膝関節症に対する治療」を受けるにあたって、担当医師から下記の選択基準より一部逸脱している場合のリスク内容について十分に説明を受け、理解したうえで、本治療を受けることを希望いたします。

また、実施によるリスクと得られる可能性があるベネフィットについて医師が総合的に判断し、実施について検討したうえで中止となる場合がある事に同意いたします。

選択基準（逸脱基準：）

- 変形性膝関節症と診断された 30 歳～85 歳の男女の患者さん
- 放射線 Kellgren Lawrence グレード II-IV の患者さん
- インデックス膝の症状発症が 6 ヶ月以上経過した患者さん
- 本治療を理解できる能力があり、書面による同意が得られる患者さん
- 保存的治療による改善が見込めない患者さん
- 最低 50mL 以上の脂肪吸引が可能な患者さん
- 全身麻酔もしくは腰椎麻酔が可能な患者さん

同意日： 令和 年 月 日

患者本人氏名（署名）

家族氏名（署名）（本人との関係： ）

上記内容について説明致しました。

令和 年 月 日 担当医師（署名）