

自己脂肪組織由来幹細胞を用いた 変形性関節症の治療についてのご説明

(再生医療等提供計画番号: PB7230004)

この説明文書は、患者さまに治療の内容を正しく理解していただき、自由な意思に基づいて治療を受けるかどうかを判断していただくためのものです。内容をよくお読みになり、よくわからない点、気になる点がございましたら、遠慮なくお尋ねください。

1) 幹細胞による治療とは

幹細胞は、分裂して自分と同じ細胞を作る能力と、体を構成する様々な細胞になる能力をもった細胞です。治療に使用する幹細胞は、脂肪組織から得た間葉系幹細胞(脂肪由来幹細胞)というもので、体外で十分な数になるまで増やし、注射で体内に戻すことにより治療します。脂肪由来幹細胞は、色々な病気の進行を抑え、改善することが報告されています。

2) 変形性関節症と従来の治療法について

膝、肩、股関節等の関節は、老化現象と共にすり減り炎症が起こりやすくなります。変形性関節症は、加齢や肥満に伴う関節への負担、筋力低下などにより、関節のクッションの役割をする軟骨が減少、変形して炎症が起こり、その結果生じる痛みや関節の動きが悪くなる進行性の病気です。初期段階では明らかな症状はなくとも、MRIなどでわかる程度の炎症変化が現れます。やがて違和感や運動時、押したりすると痛みがでるようになり、レントゲンでもわかるような骨の形成や滑膜炎などが目立つようになります。特に膝関節では関節の痛みにより、歩くと痛い、歩かなくとも痛い、屈伸運動がしにくくなるなど、日常生活も制限されるようになってしまいます。国内だけで膝の痛みを有する患者は約700万人、予備軍を含めると約2500万人が膝に悩んでいると言われ、特殊な症状ではありません。

従来の治療法としては、一般的に以下のような治療が行われます。

① ヒアルロン酸投与(治療ガイドライン推奨度=B)

ヒアルロン酸は正常関節腔内の滑膜液に含まれるグリコサミノグリカンの1種で、低分子量のヒアルロン酸を用いた関節腔内投与は一般に広く使用されている治療法です。ヒアルロン酸注入は、ヒアルロン酸が関節腔内から消えていくため(3日で消失※)、標準的な治療として1週間ごとに5回注入する必要があります。ヒアルロン酸の効果は6か月程度持続します。(※アルツ関節注25mL添付文書より)

② 経口非ステロイド性鎮痛剤(NSAIDs)投与(治療ガイドライン推奨度=A)

関節症に対する治療ガイドラインでも推奨され、また膝関節症患者における疼痛緩和に有効であるというエビデンスも報告されています。一方で、消化器症状(出血及び穿孔・消化性潰瘍等)の副作用(GI合併症)の発生頻度が高いこと、効果持続も短期間であり頻回投与は必須であること等が挙げられます。

③ 外用非ステロイド性鎮痛剤(NSAIDs)(治療ガイドライン推奨度=B)

経口薬の代替もしくは補助療法として一般的に用いられています。簡便で使用しやすい反面、作用の持続時間や効果という点で、エビデンスも低く、また、局所で使用した部位の灼熱感や刺激感、紅斑や水疱発生等、皮膚過敏症の方への使用は注意が必要であることが挙げられます。

④ ステロイド投与(治療ガイドライン=C)

コルチコステロイド剤の関節腔内投与は、補助療法として50年以上にわたり実施されている治療法です。一時的な疼痛緩和は認められるものの、有意な機能改善効果は認められず、長期投与による疼痛緩和も期待できないとの報告があります。

3)この治療の目的と効果について

「自己脂肪組織由来幹細胞を用いた変形性関節症の治療」(以下、「本治療」という。)は、関節の摩耗や炎症から引き起こされると言われている変形性関節症の治療を目的とし、日常生活の向上を目指しています。本治療は厚生労働大臣に再生医療等提供計画を提出している治療です。患者さまご自身の脂肪由来幹細胞を培養して関節に注射することで、脂肪由来幹細胞自体が関節軟骨を構成する軟骨細胞になる、脂肪由来幹細胞が分泌する成長因子などによって本来存在する軟骨細胞の活性化、関節内での炎症の抑制、関節液の産生等が促されます。結果として、関節の痛みなどの症状改善、日常生活で支障をきたしてしまう関節症状を改善し、その機能回復を目的としています。

本治療は次の基準を満たしている患者さまが同意された場合に受けることができます。

1. 同意取得時の年齢が15歳以上の患者さま、ただし中学校等の課程を修了した患者さまに限る
2. 変形性関節症と診断され、以下の基準を満たす患者さま
 - ① 動作時の疼痛を有すること
 - ② 疼痛のある部位が変形性関節症部位に一致すること
 - ③ 患者さまご自身のアンケート等により、痛みや日常生活動作(ADL)の低下を認めること
3. 患者さまご本人の自由意思により文書同意をいただける患者さま

また、次の基準にあてはまる患者さまは受けることができません。

1. 脂肪採取時に使用する麻酔薬や投与細胞を製造する過程で使用する抗生物質に対するアレルギーを持つ患者さま
2. 妊娠中の患者さま
3. 本治療を受けることへの同意の判断に影響するかもしれない精神疾患を持つ患者さま
4. 薬物乱用あるいはアルコール依存症の患者さま
5. その他、担当医師が、治療を実施することが不相当と判断した患者さま

ただし、これらの条件を満たしたうえで、患者さまがご同意くださった後でも、問診や検査の結果によっては治療を受けられない場合がございますので、予めご了承ください。

なお、当院が委託している細胞培養加工施設では、動物由来の成分を一切使用しない安全性の高い「無血清培地」にて培養を行っております。一般的には、動物由来の血清(血液中の成分)や、患者さまから採血(100~200mL程度)を行って取得した血清が細胞培養に用いられます。動物由来血清や自己血清(患者さまご自身の血清)を用いる培養と比較した時の、無血清培地を用いた培養のメリットとデメリットとして、以下の点があげられます。

【メリット】

- ① 培養のための採血が必要ないため、患者さまへのご負担がない。
- ② 血液採取量の限界による培養量の制限がなく、大量に培養ができる。

- ③ 性能が変動しやすいヒトや動物由来の血清を用いず、安定的に高品質な細胞を培養できる。
- ④ 病原性プリオン等の病原体感染のリスクや、動物由来成分によるアレルギー反応等のリスクが低い。

【デメリット】

- ① 培地価格の影響で治療費が多少高くなる傾向がある。

4) 実際の治療とスケジュール

本治療では、患者さまご自身の腹部など皮下脂肪の多い部分から脂肪組織を採取し、その脂肪組織から分離した患者さまご自身の幹細胞を培養します。幹細胞は一定の細胞数まで増やされ、品質をきちんとチェックした後、患部に投与いたします。

以下に、一般的な治療の流れをご説明します。

① 診察と血液検査

本治療について同意いただけた場合、診察と血液検査、単純 X 線撮影などの画像検査等を実施します。血液検査には、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、ヒト T 細胞白血病ウイルス、マイコプラズマ、梅毒の感染症検査等が含まれます。

※検査結果等から本治療をおこなうことができないこともございますので、ご了承ください。

※患者さまの体調次第では再検査を実施する可能性もございます。

② 脂肪組織の採取

診察と検査の結果から治療を実施することが可能となった場合、患者さまご本人の腹部(もしくはふとももやお尻)から脂肪組織を採取いたします。採取方法は吸引法とブロック法の 2 種類がありますが、患者さまの状態やご希望を考慮して決定いたします。吸引法で採取する場合は、局所麻酔下で 数ミリの小切開をおこない、脂肪を採取するために必要な液体に局所麻酔薬を混ぜて脂肪組織内に注入の上、脂肪吸引をおこないます。採取する脂肪量は約 20 cc 程度です。ブロック法で採取する場合は、局所麻酔下で2センチほどの切開をおこない、切開部から脂肪をつまんで、ハサミで脂肪を切り取ります。採取する脂肪量は約 10 cc 程度です。

③ 創部の処置と術後の諸注意

脂肪採取した創部は縫合し、皮下出血、癒痕形成予防のため、厚手のガーゼで圧迫固定をさせていただきます。ガーゼは翌日の朝まで外さないようにして下さい。採取当日は、飲酒および入浴はお控えください。シャワーは結構です。入浴は翌日の夜から可能です。

術後1週間後、脂肪採取部位の処置のため来院していただきます。

④ 投与

採取した脂肪組織は細胞培養加工施設に搬送され、幹細胞を分離し、細胞数が一定の数になるまで培養します。その後、品質を確認する試験を経て、約6週間から8週間後に細胞培養加工施設から幹細胞が搬送されてきます。幹細胞は、患者さまの患部に注射器を用いて注入されます。投与後は約1時間程度休憩を取っていただき、体調を確認した後、ご帰宅いただきます。治療当日は、飲酒および入浴はお控えください。シャワーは結構です。

⑤ 予後検診 (投与 1 年後までフォローアップを行います。)

本治療の安全性および有効性の確保、並びに、患者さまの健康状態を把握するため、本療法を終了してから原則として1か月後、3か月後、6か月後および1年後の通院と診察にご協力をお願いしております。検診内容は問診や単純 X 線撮影などの画像検査等を行います。定期的な通院が困難である場合は、電話連絡などにより経過を聴取させていただきます。予後の検

診や以降の投与については、医師とご相談ください。

	1か月後	3か月後	6か月後	1年後
診察*	○	○	○	○
アンケート				
疼痛について	○	○	○	○
生活の質について	○	○	○	○
画像検査				
単純X線検査		○	○	○
MRI検査	必要に応じて実施することがあります。			

*診察:細胞投与後の患者さまの健康状態、関節の状態などを観察します。

<他の治療のために培養した自己脂肪由来幹細胞の投与について>

他の疾患の治療のために本治療と同じ方法で培養した幹細胞が、治療の終了や中止等により残っている場合、細胞の安定性が確認された期間内であれば、本治療に使用することが可能です。再度脂肪を採取する必要がなく、患者さまの身体に負担がかかりませんので、担当医師と他の疾患の治療計画などをふまえ、ご相談ください。

5)本治療の予想される不利益について

脂肪組織の採取後は、まれに術後感染や、肥厚性瘢痕(傷跡の盛り上がり)、傷口からの出血、採取部の内出血、内出血後の腹部皮膚の色素沈着、創部の疼痛・腫脹(はれ)などの合併症を引き起こすことがあります。また、当院で実施する脂肪採取には吸引法とブロック法があり、それぞれの主なメリット、デメリットは以下の通りです。

脂肪採取方法	メリット	デメリット
吸引法	切開が小さく、傷跡が目立ちにくい	ごくまれに脂肪塞栓症を起こすことが報告されている
ブロック法	比較的容易に採取できる	傷跡が目立ちやすく、長く残る場合がある 吸引法と比べて、採取した脂肪に皮膚の細菌が混入しやすく幹細胞の培養ができないリスクがある

幹細胞の投与では、以下のような副作用や合併症の可能性がります。

- ① 痛み:注射後軽度の痛みがでる事があります。もし出た場合でも数日で徐々になくなります。
- ② 関節の違和感:関節注射後に、関節のこわばり、重だるさ、チクチク感などの違和感があることがあります。もし出た場合でも数日で徐々になくなります。
- ③合併症:感染(化膿性内節炎)。本来の関節内は無菌な状態です。関節穿刺、注射等関節内に侵襲的な治療を行う場合、感染が起りうる可能性があります。感染した場合、関節の軟骨を破壊する可能性があります。発生頻度としては、次のとおり過去の報告があります。
 - ・関節穿刺 4例/1万回 4~10人/10万人/年
 - ・人工膝関節置換術 0.2~3.8%

・関節鏡視下手術 0.14～0.48%

糖尿病、肝硬変、ステロイド薬などの免疫抑制剤を使用している患者さまは感染リスクが高くなります。発赤、疼痛、可動域制限などが認めた場合は、至急診察や精査加療を要します。

当院ではこれら万が一の場合にも対応できる救急体制を整えています。

なお、幹細胞の関節への注射では、幹細胞自体が関節軟骨を構成する軟骨細胞になる、幹細胞が分泌する成長因子などによって関節内での炎症が抑制され、痛みなどの関節症状の改善が期待できますが、新しい治療法であるため、ヒトでの効果のエビデンスはまだ確立されておられません。

また、細胞加工工程にて、培養中の細胞に細菌感染や形態異常が見つかった際には、培養の中止またはやり直しを行うことがあり、その場合は治療が中止または延期されることがあります。

患者さまのご希望により、培養させた脂肪由来幹細胞を保管しておくことで、複数回の投与を行うことも可能です。

6) 同意の撤回について

本治療を受けられるかどうかは患者さまの自由です。この説明を受けた後でも本治療を拒否することができます。また、同意書に署名された後でも、いつでも同意を撤回して、治療を中止することができます。いずれの場合でも、今後の診療・治療等において、不利益な扱いを受けることはありません。同意を撤回される場合は、「同意撤回書」にご署名の上、ご提出ください。

7) 本治療を中止する場合

下記の理由で本治療の継続が不可能と判断した場合、治療を中止または変更する場合があります。

- ・治療の効果が期待できないと判断した場合
- ・投与する細胞の品質に疑いがある場合（細胞の汚染や形態異常など）
- ・副作用が発現し、本治療の継続が困難と判断された場合
- ・患者さまから本治療の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ・治療計画そのものが中止とされた場合
- ・その他、担当医師（実施医師）が治療の継続が不相当と判断した場合

8) 個人情報の保護について

患者さまの個人情報（漢字氏名、生年月日、住所など個人を特定することが可能な各情報）は、当院の個人情報保護規定に従い、厳重に管理されており、ご本人さまのプライバシーが外部に漏れてしまうことはございません。

ただし、細胞加工施設や検査会社等に対しては、細胞の取り違い防止や発送時の確認を確実にする目的で、患者さまのお名前のうち、カナ氏名を関係者で共有させていただいておりますので、ご了解ください。

9) 脂肪組織、細胞の保存、廃棄方法

患者さまから採取した脂肪組織は細胞加工施設に搬送され、幹細胞の培養増殖に使用されます。それ以外の目的には使用いたしません。また、培養が完了した細胞は細胞加工施設で凍結保存（-150℃以下）され、投与の直前に低温を維持した状態で当院に配送されます。なお、一部の細胞は参考品として凍結保存開始から3年間保存しております。

また、本治療のために培養増殖し凍結保存している細胞が、予定回数投与を終了した後に残っている場合、もしくは治療の中止などで不要となった場合、凍結保存開始から3年以内であれば、

本治療のために再投与を行う他に、当院で実施する他の治療に用いることができる場合があります。なお、細胞は患者さまご自身の治療にのみ使用し、研究やその他の医療機関に提供することはありません。

培養・凍結保存中の細胞は、本治療を中止し、他の治療にも用いる予定がない場合、凍結保存開始から3年を超えた場合は、特にご連絡がなければ細胞培養加工施設（または医療機関）にて医療廃棄物として適切な方法で廃棄いたします。

10) 治療の費用について

本治療は、「沖縄県イノベーション・エコシステム共同研究推進事業」の資金（以下、本資金）を用いて実施されます。よって、当院で実施される本治療および本治療に必要な検査などの費用は本資金を用いて実施されますので、自己負担はありません。ただし、本治療に係らない治療や、従来の治療については従来通り自己負担となります。

なお、やむを得ず患者さまのご都合で脂肪採取予定日や細胞投与予定日の直前に治療が中止されることも考えられます。本治療に係る費用は本資金で実施され、患者さまの自己負担はありませんが、中止した場合には、準備していた資材等の廃棄などが避けられなくなりますので、やむなく日程の変更等が必要となった場合には早めにご連絡いただけますようお願いいたします。

11) 問い合わせ先

本治療についてのご質問等は、説明の後日であっても、またすでに治療を始められていても構いませんので、いつでもご相談ください。本治療についての問い合わせ、苦情の受付先は以下の通りです。

施設名： 琉球大学病院

担当窓口：整形外科 東 千夏

連絡先電話番号：098-894-1416

連絡先 Email：h203186@jim.u-ryukyu.ac.jp

12) 健康被害と補償について

万一、本治療や治療のための組織採取が原因と考えられる健康被害が発生した場合は、医師が適切な診察と治療を行います。また、その健康被害の度合いに応じ、損害賠償保険より、所定の基準に従って補償の給付を受けることができますが、健康被害の発生原因が本治療と無関係であった場合は、補償の対象外となるか、補償が制限される場合があります。

なお、思うような効果が得られなかった場合については補償の対象となりませんので、ご了承ください。

13) 治療結果の公表について

幹細胞を用いた再生医療は、まだまだ発展の途上にあります。当院では、幹細胞を用いた再生医療をより安全で、より良い治療にするため、今回の治療の結果やデータを、学会・論文にて使わせていただきたいと思います。もちろん、患者さまにかかる個人の情報はすべて匿名化され、第三者により特定されないよう厳重に配慮いたします。ご家族さまはじめ、患者さまのプライバシーにかかわる情報は、一切外部に漏れることはございません。

なお、これらの治療の結果に係る特許権などの知的財産の権利は実施医師または当院に帰属することをご了承願います。

また、この治療で実施する血液検査等から、患者さまの健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特

徴等に関する重要な知見(偶発的所見を含む)が得られる可能性があります。得られた場合には患者さまにその知見をお知らせいたします。

14)本治療(再生医療)を実施する医療機関の情報

- ・名称: 琉球大学病院
 - ・住所: 沖縄県宜野湾市字喜友名1076番地
 - ・電話: 098-894-1416
 - ・管理者: 大屋 祐輔
 - ・実施責任者: 西田 康太郎
 - ・実施医師: 西田 康太郎、東 千夏、仲宗根 哲、大久保 宏貴、当真 孝、上原 史成、比嘉 浩太郎、屋比久 博己、清水 雄介、安里 令子、松浦 直樹
 - ・脂肪を採取する医師: 清水 雄介、安里 令子、松浦 直樹
- 脂肪組織の採取、細胞の投与とも当院にて実施いたします。

15)本治療(再生医療)を審査した認定再生医療等委員会の情報

本治療は厚生労働大臣の届出しなければ実施できない治療法です。当院では、法律に従い、「再生医療等提供計画」を作成し、国の認定を受けた「安全未来特定認定再生医療等委員会」にて、審査を受けた後、厚生労働大臣に提出して、この治療を実施しています。

<提供する再生医療等の名称>

自己脂肪組織由来幹細胞を用いた変形性関節症の治療

<特定認定再生医療等委員会の情報>

- ・認定再生医療等委員会の名称: 安全未来特定認定再生医療等委員会
- ・認定再生医療等委員会の認定番号: NA8160006
- ・連絡先: info@saiseianzenmirai.org

同意書

琉球大学病院

病院長 大屋 祐輔 殿

私は「自己脂肪組織由来幹細胞を用いた変形性関節症の治療」を受けるにあたり、以下の内容について説明を受けました。本治療の内容を十分に理解し、自己幹細胞を用いた治療を開始することに同意いたします。

- 幹細胞による治療とは
- 変形性関節症と従来の治療法について
- この治療の目的と効果について
- 実際の治療とスケジュール
- 本治療の予想される不利益について
- 同意の撤回について
- 本治療を中止する場合
- 個人情報の保護について
- 脂肪組織、細胞の保存、廃棄方法
- 治療の費用について
- 問い合わせ先
- 健康被害と補償について
- 治療結果の公表について
- 本治療（再生医療）実施する医療機関の情報
- 本治療（再生医療）を審査した認定再生医療等委員会の情報

同意日： 年 月 日

同意者（患者ご本人）ご署名： _____

※患者さまがご自分で記載できない状態の場合は、代諾者のご署名をお願いします。

代諾者（続柄 _____） ご署名： _____

説明日： 年 月 日

説明した医師 _____

同意撤回書

琉球大学病院

病院長 大屋 祐輔 殿

私は「自己脂肪組織由来幹細胞を用いた変形性関節症の治療」について、担当医師から説明を受けて十分理解し同意書に署名いたしましたが、私の自由意思により、この同意を撤回いたします。

また、同意を撤回するまでに発生した治療費その他の費用については、私が負担することに異存はございません。

同意日： 年 月 日

同意撤回者（患者ご本人）ご署名： _____

※患者さまがご自分で記載できない状態の場合は、代諾者のご署名をお願いします。

代諾者（続柄 _____） ご署名： _____

私は上記患者さまが「自己脂肪組織由来幹細胞を用いた変形性関節症の治療」について、治療の同意撤回の意思を確認いたしました。

確認日： 年 月 日

担当医師 _____