

再生医療を受ける者及び細胞提供者に対する説明書及び同意文書

「^{し ぼう かんさい ぼう}脂肪幹細胞を用いた^{じゅうしやうきよけつ し びやうへん}重症虚血肢病変に対する血管新生療法」 ～^{かいそくせいどうみやくこうかしやう}閉塞性動脈硬化症・^{こうげんびやう}バージャー病・^{こうげんびやう}膠原病などに対する血管新生療法～

はじめに

これは、「^{し ぼう かんさい ぼう}脂肪幹細胞を用いた^{じゅうしやうきよけつ し びやうへん}重症虚血肢病変に対する^{けっかんしんせいりやうほう}血管新生療法」について説明したものです。この説明文書は、私たちの説明をおぎない、あなたの理解を深めるためのものですのでよくお読みになり、この治療をお受けになるかどうかをご検討ください。

なお、この治療を受けるかどうかはあなたの自由です。もし治療に同意されたあとで、治療を受けないことを選択したり、他の治療を希望されたりした場合でも、あなたが不利益を被ることは全くありません。この治療を受けるかどうかを決めていただくためには、あなたにこの治療の内容についてできるだけ多く知っていただくことが必要です。説明の中でわかりにくい言葉や疑問、質問がありましたらどんなことでも遠慮なくお尋ねください。

1. 提供する再生医療等の名称及び再生医療等提供計画について

- 再生医療等の名称

脂肪幹細胞を用いた重症虚血肢病変に対する血管新生療法

- 再生医療等提供計画

再生医療等の安全性の確保等を図るため、再生医療等の提供機関及び細胞培養加工施設についての基準を定めた、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律(平成 26 年 11 月 25 日施行)」を遵守して行います。また、上記法律に従い、地方厚生局の認定を受けた特定非営利活動法人先端医療推進機構特定認定再生医療等委員会名古屋(認定番号:NA8150002、連絡先(Tel):052-745-6881)の意見を聴いた上、再生医療等提供計画を厚生労働大臣に提出し、受理された再生医療提供計画(計画番号:PB7220022)で行なわれるものです。

2. 再生医療の実施体制

- 細胞の採取及び再生医療等を提供する医療機関

久留米大学病院

医療機関管理者:野村 政壽

- 再生医療等を提供する医師

実施責任者

佐々木 健一郎(久留米大学病院 循環器病センター)

分担責任者

仲吉 孝晴(久留米大学病院 心臓・血管内科)

吉川 尚宏(久留米大学病院 心臓・血管内科)

高田 優起(久留米大学病院 心臓・血管内科)

吉賀 巧(久留米大学病院 心臓・血管内科)

細胞を採取する医師

力丸 英明(久留米大学病院 形成外科・顎顔面外科)

井野 康(久留米大学病院 形成外科・顎顔面外科)

右田 尚(久留米大学病院 形成外科・顎顔面外科)

坂田 憲亮(久留米大学病院 形成外科・顎顔面外科)

大石 王(久留米大学病院 形成外科・顎顔面外科)

田中 啓二郎(久留米大学病院 形成外科・顎顔面外科)

牧 希光枝(久留米大学病院 形成外科・顎顔面外科)

岡村 友保子(久留米大学病院 形成外科・顎顔面外科)

草場 啓彰(久留米大学病院 形成外科・顎顔面外科)

佐々木 健一郎(久留米大学病院 循環器病センター)

3. 再生医療等の目的及び内容について

目的

閉塞性動脈硬化症、バージャー病、一部の膠原病と診断された末梢性虚血性疾患のために日常生活が著しく障害されている方に、ご自分の皮下脂肪から採れる細胞を移植し血管の詰まった部分の脚(足)または腕(手)に新しく小さなバイパス血管を作り、運動時や安静時の痛みや潰瘍の改善を目的とした治療です。

あなたの病気(症状)について

現在、日本において生活習慣の悪化および高齢化社会の進行とともに、動脈硬化を基盤とする虚血性疾患(虚血性心疾患・脳血管障害・末梢動脈閉塞性疾患など)にかかる患者さまの数は増加しています。あなたが患っている末梢動脈閉塞性疾患やバージャー病・膠原病による血管炎は、手足の動脈が狭くなったりつまったりし進行性の血行障害(虚血)を引き起こします。軽症から中等症であれば、手足の冷感・しびれや間欠性跛行(歩くと足が痛くなる)などの症状が、重症化すると安静にしている時の痛みや皮膚潰瘍や組織が死滅する(壊死)などの症状が現れます。一般的な治療として理学療法(運動療法など)や薬物療法(抗血小板剤や血管拡張薬など)、また血行再建術(カテーテル治療やバイパス手術など)が、組織(虚血状態の骨格筋)への血液の流れを改善させ、痛みや壊死・潰瘍といった症状や状態を軽減させるために行います。

しかしながら、今のあなたの脚(足)または腕(手)はこのような一般的な治療法では改善することができないほど重症で、実際、これまでに行なった治療法では効果が十分ではありませんでした。現時点で、あなたの脚(足)または腕(手)の痛みを軽くしたり、皮膚の潰瘍を治したりする薬もありません。このままでは、将来、あなたの手足を切断せざるを得なくなるかもしれません。また、切断した場合は日常生活の質(quality of life : QOL)が著しく低下すると考えられます。

□ 本治療について

本治療を希望した上で、下記の条件をすべて満たし、文書による同意が得られる患者さまが対象となります。ただし、患者さまそれぞれの身体的条件によって、担当の医師が治療の可否について判断させていただきます。

<選択基準>

1. 年齢が20歳以上の患者さま。(性別を問わない。)
2. フォンテイン分類 3~4度の末梢性虚血性疾患(閉塞性動脈硬化症、バージャー病、一部の膠原病などの虚血が起因する上・下肢病変)のために日常生活が著しく障害されている患者さまで、従来からの標準治療(禁煙を含めた生活指導・薬物療法・経皮経管的血管形成術・バイパス手術・神経節ブロックなど)のみでは回復がみられず、血管外科医および循環器内科医により適応と判断される患者さま。
3. 術前ならびに術後の3か月間に禁煙を守れる患者さま。
4. 細胞移植で生じる効能(治療効果)・副作用・手技による合併症・利益・不利益を文書により十分に説明を受け、患者さま自らの意思および家族の理解と承諾に基づいて、細胞移植医療を希望する場合で、文書により同意が得られた患者さま。

<除外基準>

1. 疾患、術式が適していても、患者さまからインフォームドコンセントの得られない、もしくは患者さまのご家族に対し心情的配慮が必要で適応することが困難な患者さま。
2. 他の合併症により余命が1年以内と考えられる患者さま。
3. 担癌状態にある患者さま、または化学療法、放射線療法、それ以外のがん治療を受けている患者さま。
4. 虚血性心臓病を有し、かつ血行再建が行われていない患者さま。
5. じゅうしょうとうにょうびようせいもうまくしょう重症糖尿病性網膜症を有し、かつ未治療の患者さま。
6. 重大な感染症を有している患者さま。
7. 重篤な肝機能障害、腎機能障害が存在する患者さま(ただし維持血液透析患者を除く)。
8. 白血球減少症、血小板減少症など重篤な血液疾患および輸血を必要とする重度貧血が存在する患者さま。
9. 妊娠中および妊娠の可能性のある患者さま。
10. その他、主治医および専門医が中止と判断した患者さま。

<細胞が採取できる健康状態の確認>

1. ヒト免疫不全ウイルス感染症が否定される患者さま。
2. コントロール不良な虚血性疾患、糖尿病、精神障害を合併しない患者さま。
3. 必要量の脂肪組織を吸引採取可能な患者さま。

□ 術前検査項目(スクリーニング検査)

1. 問診、理学所見、一般検査: 検尿、検便、血算、一般生化学検査、全血球数、単純胸部・腹部レントゲン、ABI、心電図など通常の入院時諸検査
2. 悪性疾患スクリーニング: 便潜血、腫瘍マーカー (AFP: alpha-fetoprotein、CEA: Carcinoembryonic antigen、CA19-9: carbohydrate antigen 19-9、PSA: prostate specific antigen(男性のみ) など)、乳腺撮影(女性のみ)、上部消化管内視鏡、腹部超音波検査、胸部・腹部 CT
3. 糖尿病性網膜症スクリーニング: 眼底検査
4. 血液疾患スクリーニング: 全血球数、末梢血液像等
5. 冠動脈疾患スクリーニング: 冠動脈造影および血行再建術、心臓超音波
6. 血管造影(DSA: Digital Subtraction Angiography)

□ 治療方法

1. 脂肪吸引

手術の際に、全身麻酔を行います。脂肪を吸引する部位にマーキングをし、濃度の薄い局所麻酔薬と血管収縮薬を含む乳酸リンゲル液を注入し、その部位を柔らかくします。

麻酔が効いてきたら皮膚を約 3~5mm 切開し、細い金属の管(カニューレ)を挿入して脂肪吸引器により陰圧をかけて皮下脂肪を吸引します。目標とする脂肪採取量は、虚血肢の状態に応じ、患者さまの体型も考慮して決めます。

術後数日間は腫れや痛み、皮下出血もみられますが、これらは徐々に消失していきます。

2. 脂肪幹細胞の回収

脂肪吸引で得られた皮下脂肪組織は、すぐに特殊な機械を用いて処理され、洗浄と酵素処理によりバラバラに分解された後、遠心分離という手法で脂肪幹細胞を回収します。またこの時、得られた細胞のごく一部を使い、細胞数などを計測します。

3. 脂肪幹細胞の移植

得られた脂肪幹細胞を注射器に充填し、血流の乏しい部分を中心に 40~60 か所に分けて注射します。麻酔がかかっていますので、注射による痛みはありません。

4. 脂肪幹細胞移植後の処置

入院期間は基本的に最短で 2 泊 3 日です。入院 2 日目に手術を行い、手術翌日の創部および全身状態に悪化がなければ退院となりますが、患者さまの状態および医師の判断によっては入院期間が延びることもございます。

□ 治療の中止

以下の場合、医師の判断で本治療を中止することがございます。

1. 患者さまから中止の希望があった場合
2. 細胞の調製等が計画通りに実施できなかった場合や、細胞の加工工程あるいは加工された細胞の品質に異常が認められた場合
3. 明らかな副作用が発現し、医師が中止する必要があると判断した場合
4. その他、医師が治療を続けることが不相当と判断した場合

4. 再生医療等に用いる細胞について

脂肪幹細胞は、患者さま自身の脂肪組織を酵素で分解し、目的の細胞を分離したものをいい、その生成には「サイトリ社製 セルセラピーキット」または「カネカ社製 細胞濃縮洗浄システム」を使用します。本キットは滅菌閉鎖回路で、処理の工程は閉鎖系で行われるため雑菌に汚染される可能性はほとんどありません。

また、脂肪幹細胞には、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が複合的に作用して、血管新生作用、抗炎症作用、疼痛の緩和効果を発揮すると考えられています。

5. 再生医療等の提供により予期される利益及び不利益について

□ 予想される利益

本治療により新しくできた血管が、筋肉の血流を改善させ、運動時や安静時の痛みを軽減させたり、足や手にできた皮膚の潰瘍が改善したりすることが期待できます。今までに当院、名古屋大学、信州大学、獨協医科大学などで行われた脂肪幹細胞の移植（臨床研究）で、多くの患者さまで手足の痛みや潰瘍・壊死といった症状の改善が認められました。また、この細胞移植治療は、ヨーロッパにおいて膠原病による皮膚潰瘍に対する移植治療に関する臨床試験が行われており、潰瘍を小さくする効果があると報告されています。

□ 予想される不利益

これまでに本治療の明らかな副作用は出現していませんが、副作用と考えられる症状や徴候を注意深く観察します。治療や術前・術後の検査では以下のような副作用を生じる可能性があります。

- A) 注射に伴う痛み及び発赤が生じることがあります。
- B) 脂肪吸引に伴う術後の皮膚の引きつれ、脂肪塞栓、血栓症、皮下出血、感染症、皮膚の知覚障害のリスクがあります。

- C) 動脈造影検査どうみやくぞうえいけんさを施行した場合、動脈の破裂、感染、出血、塞栓、血栓症、造影剤や抗生剤等に対するアレルギー反応、腎機能悪化など、通常のカテーテル検査でも生じる可能性のある合併症と同じものが生じる可能性があります。
- D) 一般的に癌は新しい血管ができることけっかんしんせい(血管新生)により増えていきます。そのため細胞移植治療(血管新生治療)により、治療開始の時には診断できなかったごく小さな癌の発育を促す可能性があります。治療を始める前に癌がないかどうかの一連の検査を行ないます。またこれらの精密検査で見つけることのできない小さな癌もあり、細胞移植治療(血管新生治療)により発育する可能性があります。事前の検査で癌が発見あるいは疑われる場合は治療を受けられません。
- E) 細胞移植による血管新生治療は、糖尿病の合併症である糖尿病性網膜症がっぺいしやうとうりょうびやうせいもうまくしやうを悪化させる可能性があります。特に、インスリン注射を受けている方で問題になると考えられますが、受けていない方でも網膜症もうまくしやうが悪化する可能性があります。今回の治療の前に眼底検査がんでいけんさを行ないますが、重度の糖尿病性網膜症が判明した場合はこの治療を受けられないことがあります。また、インスリン注射の有無や糖尿病のコントロール状況に関わらず、糖尿病性網膜症の所見がなくとも細胞移植治療(血管新生治療)により網膜症を起こす可能性があります。
- F) 症状や合併症、または治療効果が十分に発揮されない等により、手足の切断が回避できない場合があります。

これらの症状以外にも、発生する可能性が低い副作用やこれまでには見られなかった新たな症状が起こる可能性があります。また、予測されている症状でも、人によって症状の程度が異なります。そのため、治療中はもちろん、治療後でも、何か気になる症状を感じたときは、その症状の程度にかかわらず、すぐに私たちにお知らせください。あなたの体の状態を確認して、検査や治療が必要かどうかを判断し適切に処置いたします。

6. 他の治療法について

末梢動脈閉塞性疾患まっしやうどうみやくへいそくせいしつかんやバージャー病・膠原病こうげんびやうによる血管炎による虚血症状きよけつしやうじやう(血流障害による痛みや潰瘍・壊死えいしなど)に対しては、一般的な治療として理学療法(運動療法など)や薬物療法(抗血小板剤や血管拡張薬など)、また血行再建術けっこうさいけんじゆつ(カテーテル治療やバイパス手術など)が、組織きよけつ(虚血骨格筋こっかくきん)への血液の流れを改善させ、痛みや壊死・潰瘍といった症状や状態を軽減させるため行います。これらの治療が効果不十分な場合は、脚(足)または腕(手)を切断する必要性が生じる可能性があります。

それぞれの治療のメリット・デメリット(本治療との比較)

治療法	メリット	デメリット
理学療法	側副血行(自前のバイパス)を増し、血流をよくします。その結果、歩行距離が増加し、下肢のみならずQOLやリスクファクターの改善も期待されます。保険適用の治療方法です。	効果が出るまでに時間が必要です。また、フォンテイン分類の3~4度で安静時疼痛や潰瘍の症状がみられる場合には、運動療法は禁忌となり他の治療を優先する必要があります。
薬物療法	血管を拡張したり、血液を固まりにくくしたりすることで血流を改善し、痛みやしびれなどの症状を改善します。保険適用の治療方法です。	投薬をやめると効果がなくなります。フォンテイン分類の3~4度では、薬物療法単独での効果はあまり期待できません。また、使用する医薬品は品質管理された安全性の高いものですが、アレルギー反応などの可能性を完全には否定できません。
血管再建術	血管が狭くなって血行が悪い部分に対し、血管を広げるカテーテル手術や血管同士を人工的につなげるバイパス手術を行うことで、四肢の先端まで血液が流れるようになります。保険適用の治療方法です。	病変がびまん性に末梢まで広がっている場合は血管内治療やバイパス手術が行えず、壊疽が進行すると手足の切断となる可能性が高いです。 バイパス手術では術後出血や感染など、カテーテル手術では、感染や血管の再狭窄が生じることがあります。
本治療	新しく血管ができることで、手足の痛みや潰瘍(かいよう)・壊死といった症状の改善が期待されます。	注射に伴う痛み及び発赤が生じることがあります。脂肪吸引に伴う術後の皮膚の引きつれ、脂肪(しぼう)塞栓(そくせん)、血栓症(けっせんしょう)、皮下出血、感染症、皮膚の知覚障害のリスクがあります。自由診療(保険が適用されない)治療方法です。

7. 細胞の保管・破棄などについて

この治療で採取した脂肪幹細胞の一部は、万が一、患者さまに健康被害が発生した場合に原因を調べるため、治療から少なくとも6か月間凍結保管します。

保管終了後は決められた手順に基づいて破棄を行います。

8. 再生医療等の提供に係る費用について

細胞移植適応決定のための入院費について

まず、この治療を受けることができるかどうかを事前に入院し検査を受けていただきます。その検査入院での費用は通常の診療扱いとなり健康保険が適用され、自己負担も通常通り発生します。本治療を受けられると判断された場合は再入院となります。

本治療のための入院費について

本治療の費用(2泊3日の場合)は、60万円+消費税です。細胞移植治療以外の治療や予定外の検査費用、および入院が延長する場合の費用は自由診療扱いとなり、健康保険が適用さ

れない自己負担が追加で発生します。

□ 本治療終了後の医療費について

本治療が終了し退院された後は、通常の診療の扱いとなります。そのため退院後の診療については健康保険が適用され、自己負担も通常通り発生します。もし、費用などで質問があれば担当医師に随時ご相談下さい。

9. 個人情報保護について

この治療で得られた結果は、^{とくていにんていきせいりょうとういんかい}特定認定再生医療等委員会および地方厚生局に提出いたします。また、治療の結果は学会や医学雑誌などに発表されることもあります。ただし、いずれの場合にも、あなたの個人情報(名前や住所、電話番号など)が公表されることは一切ありません。また、治療により得られたデータが他の目的に使用されることもありません。例えば、この治療のためにあなたから提供された血液や尿などの検体は他の目的で使用することはなく、検査を終えた検体は、治療後にすみやかに廃棄いたします。

あなたが他院や他科に受診されているもしくは受診される場合、あなたの安全を守るため、また、本治療による影響の有無を確認するために、本治療を受けていることを担当医に連絡し、治療の内容について問い合わせをさせていただくことがあります。

なお、最後のページにあります同意文書に記名押印されますと、治療関係者による閲覧、および私たちが必要と判断したあなたの診療情報(治療内容など)を入手することについてご了解いただいたこととなります。

10. 治療を受けること^{てっかい}の自由と同意撤回の自由について

この治療を受けるかどうかについては、ご家族と相談するなどして十分に考えていただき、あなた自身の自由な意思でお決めください。また、一度同意していただいた後でも、細胞を投与する前であれば同意を撤回して治療をやめることができますので、遠慮なく私たちに伝えてください。この治療を受けられなくても、あなたが不利益を被ることは一切ありません。

11. 重要な知見が得られた場合の取り扱いについて

この治療を行っていく中で、治療の内容に変更が生じたり、治療継続の意思に影響を与えたりするような情報、例えば新たな効果や危険性、子孫に受け継がれ得る^{いでんてきとくちょう}遺伝的特徴についての情報が得られた場合には、速やかにあなたにお伝えします。その際、治療を継続するかについて改めて意思をお伺いします。

12. 知的財産等^{きぞく}の帰属

この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、医師

や医療機関に属します。この治療では、その権利は久留米大学病院に帰属し、患者さまには帰属しないことをご了承ください。また、知的財産に該当する情報に関してはご希望があった場合でも開示できませんのでご了承ください。

13. 再生医療等を受ける者に対する健康被害の補償方法

本治療はご自身の脂肪より加工した細胞を用いた治療であるため、補償のための保険への加入、その他必要な措置を講じる義務はないとされています(再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則第二十二條)。本治療が原因であると思われる健康被害が発生した場合は、保険診療の利用も含め、状況に応じて適切な処置を行います。

14. 連絡先

治療に関する問い合わせや苦情に関しては、医師・看護師・スタッフにお尋ねいただくか、下記の問い合わせ先にご連絡ください。

◎苦情・問い合わせ連絡先:久留米大学病院 循環器病センター(心臓・血管内科)

電話 0942-31-7628

(代表窓口) 仲吉 孝晴、佐々木 健一郎

以上、この治療内容について十分ご理解いただいたうえで、治療をお受けになる場合は、最終ページの同意文書に同意年月日の記載と記名押印をしてご提出ください。記載していただきました同意文書は 2部作成し、あなたが1部、病院が1部それぞれ保管することになります。なお、この説明文書と同意文書(2枚目:患者さま用)を大切に保管しておいてください。

ID 番号:

1 枚目 カルテ用

同意文書

久留米大学病院 病院長 殿

私は、「脂肪幹細胞を用いた重症虚血肢病変に対する血管新生療法」の治療を受けるにあたり、説明文書を受け取り、そ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ましたので、治療を受けることに同意いたします。

なお、いつでも私の意思によって中止できること、病院および実施責任(担当)医師からなんら不利益を受けることがないことを実施責任(担当)医師に確認したため、ここに同意し署名致します。

同意日: 年 月 日

本人署名および押印: _____ 印

住所: _____

家族署名および押印: _____ 印

代諾者署名および押印: _____ 印

続柄: (患者氏名:)

説明日: 年 月 日 所属 _____

実施責任(担当)医師名: _____

なお、説明文書に基づき患者さまに説明を行うとともに、説明文書を手渡しました。

ID 番号:

2 枚目 患者さま用

同意文書

久留米大学病院 病院長 殿

私は、「脂肪幹細胞を用いた重症虚血肢病変に対する血管新生療法」の治療を受けるにあたり、説明文書を受け取り、そ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ましたので、治療を受けることに同意いたします。

なお、いつでも私の意思によって中止できること、病院および実施責任(担当)医師からなんら不利益を受けることがないことを実施責任(担当)医師に確認したため、ここに同意し署名致します。

同意日: 年 月 日

本人署名および押印: _____ 印

住所: _____

家族署名および押印: _____ 印

代諾者署名および押印: _____ 印

続柄: (患者氏名:)

説明日: 年 月 日 所属 _____

実施責任(担当)医師名: _____

なお、説明文書に基づき患者さまに説明を行うとともに、説明文書を手渡しました。

同意撤回書

久留米大学病院 病院長 殿

私は「脂肪幹細胞を用いた重症虚血肢病変に対する血管新生療法」の治療を受けるにあたり、説明を受け、治療を受けることに同意しましたが、この度、本同意を撤回いたしますので、速やかに対処してください。

同意撤回日： 年 月 日

本人署名および押印： _____ 印

住所： _____

家族署名および押印： _____ 印

代諾者署名および押印： _____ 印

続柄： (患者氏名：)