

	<p>箇所であるが、26G 針を使用し、1cm 以上の間隔をあけて、細胞移植を行うため、注射針による組織損傷は少なく、注射による移植の負荷は軽度と考える。</p> <p>海外の報告では、術後合併症として出血、上室性不整脈が報告されているが、冠動脈バイパス術との同時手術でもあり、細胞移植との直接の因果関係はないと報告されている。</p> <p>本申請者らは、骨格筋芽細胞と骨髄単核球細胞を併用した重症虚血性心筋症の患者への細胞注入移植を行っているが、これまで有害事象は認めていない。</p> <p>術後不整脈の検討</p> <p>手術後 1 ヶ月間は心電図モニターやホルター心電図による不整脈のチェックを行い、万一、危険な不整脈が検出されれば、適切な投薬を行う。治療抵抗性である場合、植え込み型除細動器装着も考慮する。海外の報告では、術後合併症として出血、上室性不整脈が報告されているが、冠動脈バイパス術との同時手術でもあり、細胞移植との直接の因果関係はないと報告されている。また、CliniMACS を用いた自己 CD133 細胞移植では、細胞の注射による移植であるにも関わらず、重篤な不整脈は報告されておらず、危惧される不整脈による不利益よりも、患者が得られる利益がはるかに凌駕すると考えられる。加えて、本申請者らは、骨格筋芽細胞と骨髄単核球細胞を併用した重症虚血性心筋症の患者への細胞注入移植を行っているが、これまで有害事象は認めていない。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>海外での注射針による CD133 陽性細胞移植の臨床試験状況は、以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 独国:6 例の心筋梗塞症例に CD133 陽性細胞を移植し、4 例に左室駆出率の改善を認め、残る 2 例にはシンチでの血流改善を認めた。(Lancet.2003, 361;45-46) ・ 伊国:2 例の心筋梗塞症例、2 例の虚血領域を有する症例に CD133 陽性細胞を移植し、心筋梗塞症例に viability の改善、虚血症例に血流改善を認めた。残る 2 例に関しては、未報告。(Ann Thorac Surg. 2004;78:1808-1813) ・ 独国:5 例の心筋梗塞症例に CD133 陽性細胞を移植。心機能の改善に関しては未報告。(Cytotherapy. 2004;6:523-526) ・ 米国:55 例の患者に CD133 陽性細胞を移植。冠動脈バイパス術と細胞移植群と冠動脈バイパス術を比較したところ、細胞移植を行った群において有意に心機能の改善、血流改善を認めた。(86th annual meeting, AATS, 2006) <p>以上のごとく、CliniMACS を用いた虚血性心疾患に対する自己骨髄由来 CD133 陽性細胞移植に関する有効性、安全性に関し記載した。</p>
臨床研究の実施計画	<p>適応症例に対し、まず全身麻酔下に約 250-300ml 程度の骨髄液 (CD133 陽性細胞数 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$ 個程度) を採取する。骨髄液採取中、循環動態の変化や術中骨髄液採取部位の出血に十分留意</p>

	<p>する。</p> <p>骨髓液採取後、予定通り冠動脈バイパス術を行う。</p> <p>バイパス術を行っている間に、CD133 陽性細胞の単離を行う。単離は、採取した骨髓液約 250-300ml を Clini MACS を用いて行う。Clini MACS は、ヨーロッパにおいて CE で認可を得ており、また、アメリカでも IDE (Investigational Device Exemptions)、IND (Investigational New Drug) の認可を得ている。骨髓液から、Clini MACS で精製するまでに使用するものは、バクテリア・真菌・マイコプラズマなどの混入をなくするために、無菌の容器を全ての段階において用いる。機械等のトラブルにより、CD133 陽性細胞の単離が行えなかった場合は、冠動脈バイパス術のみを行うものとする。術前の患者説明において、その旨を説明し了承を得る。また、術後にも患者に CD133 陽性細胞の単離が行えなかった旨を説明する。</p> <p>CD133 陽性細胞の単離後、細胞洗浄液を用いて無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ試験を施行する。これらの結果が判明するのは、細胞移植後であるため、異常値が出た場合は術後に結果を患者に説明し、臨床症状により、抗菌剤投与等の適切な方策をとることとする。</p> <p>細胞移植は、26 ゲージの針を用いて、CD133 陽性細胞を約 30 ヶ所の (各 0.2ml ; トータル 6ml) 心筋内へ移植する。部位は ungraftable な病変領域にほぼ均等に (10mm 間隔) 分散させて選択する。なお、術中心電図や血圧をモニターするとともに、食道エコーもモニターとして用いる。</p> <p>なお、以上の骨髓液採取から細胞単離、細胞移植にかかる流れ図を資料 3 として添付している。</p> <p>(細胞移植前、後評価)</p> <p>(1) 臨床検査項目及び観察項目 (資料 4 参照)</p> <p>A 細胞移植前検査、観察事項 (選定時検査終了後 6ヶ月以内であれば、そのデータを用いる)</p> <p>(i) 臨床所見、症状: NYHA 分類、狭心痛重症度 (Canadian Cardiac Score)</p> <p>(ii) 生化学的検査ほか:</p> <p>a) 血液学的検査: 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、血沈、血清電解質 (Na、K、Cl、HCO₃)、BUN、クレアチニン、血糖、尿酸、総タンパク、アルブミン、カルシウム、リン酸、総ビリルビン、抱合型ビリルビン、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、LDH、CPK、CRP、腫瘍マーカー (CEA、AFP、CA19-9)</p> <p>b) 尿検査: 尿タンパク、尿糖 (定量)、潜血、ケトン、pH、沈渣</p> <p>c) 便: ヒト Hb</p> <p>(iii) 心臓超音波検査</p> <p>(iv) 血管造影</p> <p>Rentrop Score (collateral grading score)</p>
--	--

	<p>(v) 心筋血流イメージング(SPECT) (vi) 胸部レントゲン (vii) 心電図検査 (x) その他の検査等 a) 胸部 CT b) 頭部 CT</p> <p>B 細胞移植後検査、観察事項 (i) 臨床所見、症状: NYHA 分類、狭心痛重症度(Canadian Cardiac Score) : (術直後、術後 7,14日,1,2,3,6カ月,1,2年) (ii) 生化学的検査ほか: (術直後、術後 7,14日,1,2,3,6カ月,1,2年)) a) 血液学的検査: 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、血沈、血清電解質 (Na、K、Cl、HCO3)、BUN、クレアチニン、血糖、尿酸、総タンパク、アルブミン、カルシウム、リン酸、総ビリルビン、抱合型ビリルビン、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、LDH、CPK、CRP、腫瘍マーカー (CEA,AFP,CA19-9;1 ヶ月後のみ) (iii) 心臓超音波検査(術後 7,14日,1,3,6カ月,1,2年) (iv) 血管造影(術後3カ月以内、1 年) Rentrop Score (collateral grading score) (v) 心筋血流イメージング(SPECT)(術後3カ月) (vi) ホルター心電図(術後7日、1 ヶ月、3ヶ月) (vii) 負荷心電図検査(術後1カ月、3カ月) (viii) 胸部レントゲン(術直後、術後 7,14日,1,2,3,6カ月,1,2年) (vix) 心電図検査(術直後、術後 7,14日,1,2,3,6カ月,1,2年) (x) その他の検査等 a) 胸腹部 CT(必要時) b) 頭部 CT(必要時) (Xii) その他主治医が必要と判断した検査に関しては随時行う。</p> <p>その他 本研究の実施・評価および倫理委員会への報告 申請者は、発生した有害事象について心臓血管外科症例検討会に報告する。本臨床研究は、循環器内科、心臓血管外科で構成される心臓血管外科症例検討会の承認のもと、実施、及び評価を行う。また、臨床研究の実施、心臓血管外科症例検討会による評価等については、理学所見、検査所見とともに当該科より倫理委員会に報告する。</p> <p>患者死亡後の病理解剖 患者の死亡後の病理解剖について、治療前からの患者本人及び家族の同意のもとに実施し、以下の項目を検討する。退院後、自宅もしくは他病院にて死亡した際は、当該科に連絡してもらい、家</p>
--	--