

要な細胞を培養します。

4) 採血

手術中、約 50ml の採血をさせていただきます。これは、いただいた細胞を培養するのに患者様自身の血清成分が必要となるので採る必要があります。一般的な採血と同じですが、手術中(麻酔中)に採るほうが痛みもなくてよろしいと思われます。

3)、4) に関してのみ一般的な椎間固定手術としては行われることのないものです。伴う可能性のある合併症などについて、後の項で説明します。手術後に特に変わった処置は必要ありません。

- 5) 摘出し分離した髄核細胞と骨髄間葉系幹細胞を、採血した血清を用いて各々4日間培養した後、細胞間接着を伴う形で共培養します。この方法で髄核細胞が著しく活性化されます。7日間かかって活性化されたこの髄核細胞の元気度を評価し、この活性化髄核を直ちに患者様の固定術を行った隣の変性がある程度進行した椎間板に再挿入(移植)します。従って活性化髄核の再挿入時期は最初の手術から7日間後です。
- 6) 移植手術は、手術室で局所麻酔下、レントゲン透視下に特殊な器具を用いて皮膚に5mm前後の切開を加えて行います(図4)。
- 7) 1回目の手術直前、活性化髄核細胞の移植直前、移植後1、3、6、12、24、36ヶ月後に定期的にMRIや単純X線像にて活性化髄核を移植した椎間の椎間板変性度を測定します。また活性化髄核移植日、移植後1、2週、1、3、6、12、24、36ヶ月に血液学的検査、血液生化学検査を行います。参考データーとして臨床症状は日本整形外科学会腰痛疾患治療判定基準を用いて、画像診断と同様の時期に判定します。

(5) 予想される合併症、副作用

今回の『自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究』において可能性のある合併症、副作用について説明いたします。1回目の手術そのものに関係した合併症などについては、実際の手術前に別途ご説明いたします。

今回予定している臨床研究は初めて行われるものですが、骨髄液を採取する手技は2004年から本研究を実施するための準備研究として継続されてきた臨床研究すなわち『自家骨髄間葉系幹細胞を用いたヒト髄核細胞の活性化実験』ですすでに行われており、合併症は一切生じていません。しかし、髄核細胞採取から活性化髄核再挿入(移植)に至る全過程で考えられる合併症、副作用について説明いたします。前にお話したこの研究における安全性と関係する項目の説明です。

1) 骨髄液採取と関連した合併症

出血

稀ではありますが、骨髄穿刺（骨に注射針を刺し、骨髄液を吸引する手技）した骨盤部（腸骨）創部より出血がなかなか止まらず血腫を作ることがあります。

穿刺部の創部感染症

稀ではありますが可能性がります。術創部とは別のものである点に注意してください。

穿刺部の疼痛

考えられる中では最も可能性があるかと思われませんが、生じた場合でも1週間くらいで改善するものがほとんどです。自家腸骨移植が必要な椎間固定術の場合は採骨部の疼痛があるとは思いますが、この疼痛とは別のものであり、この場合は穿刺部の疼痛は考えなくてよいものとなります。

2) 細胞活性と細胞安全性、感染などの問題について

細胞間接着を伴う骨髄間葉系幹細胞との共培養で活性化された髄核細胞については、準備研究として継続されてきた臨床研究すなわち『自家骨髄間葉系幹細胞を用いたヒト髄核細胞の活性化実験』で30例をこす患者様からいただいた組織によってすでに検索されています。骨髄間葉系幹細胞の力によって、髄核細胞の細胞数は増加し、また1細胞あたりの細胞の元気度（DNA活性や細胞基質の活性）も著しく高まっています。何もしない状態に比べて、細胞数は約5倍、1細胞あたりの元気度も5倍に亢進しています。また活性化髄核細胞に染色体異常はみられず、さらに免疫不全マウスへのヒト活性化髄核細胞の移植による研究でも腫瘍化も一切生じていません。さらに、この髄核活性化の手技の中で、感染は一切生じていません。体外での細胞処理のすべてがクラス100という極めて清浄度の高い環境を持つセルプロセッシングセンター内で実施されるために、体外に再挿入する細胞としての安全性が高いといえます。細胞を採取した時点、培養の途中の時点、そして髄核の活性化が終了した時点で色々な細菌、ウイルス、毒素などの検索を行います。もちろん、予想よりも髄核細胞が活性化されない可能性、活性化髄核の細胞内に通常とは異なる変化が生じる可能性、感染の可能性はゼロとは言いきれませんが、その防止のための国の基準を十分に満たした方法であると考えられます。

3) 活性化髄核細胞再挿入術手技と関連した合併症

活性化髄核細胞の変性椎間板への再挿入術は、5mmの皮膚切開で実施されます。細いパイプを持つ経皮的椎間板摘出術手術に用いる器具の椎間板造影針を用いて活性化髄核細胞を移植します。麻酔は局所麻酔です。レントゲン透視下に患者様と会話をしながら椎間板髄核腔内に活性化髄核細胞を挿入します。神経根障害や血管損傷などに対する安全性が十分に確保された方法と考えています。私たちは過去20年間にこの器具を用いた手術手技を約300症例経験しており、合併症の経験はなく、極めて安全な手技、手術器具と考えています。また、髄核細胞移植術は麻酔科専門医師による全身状態の十分な管理の下、付属病院手術室で実施されます。同手術室では感染防止のための

十分な施設が設置されています。もちろん神経根障害や血管損傷、感染の可能性はゼロとは言いきれませんが、通常の手術と同様の危険率と考えられます。

4) 活性化髄核細胞の移植椎間板内での変化について

椎間板内に移植された活性化髄核細胞が事前に予想できない変化をし、椎間板組織に悪影響を与える可能性は100%は否定できませんが、免疫不全マウスへのヒト活性化髄核細胞の移植実験で腫瘍化などの異常は一切起こっていません。

その他にも不測の合併症の可能性もゼロではありませんが、万が一にも生じた際、適切な対処をいたします。たとえば炎症や感染が疑われる場合には抗生剤、抗炎症薬を用いて加療、経過観察を行います。この保存的治療で改善しない場合には、局所麻酔下に経皮的椎間板摘出術の手技に従い、移植した活性化髄核組織と周囲の不良炎症組織などを摘出します。

(6) 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて

この臨床研究に参加するかどうかは患者様の自由意思によります。参加をお断りになられても不利益を受けることはありません。たとえそれが臨床研究中であっても、同意書に署名していただいた後からでも、いつでも参加をやめる事ができます。ただし、その場合は担当医師に申し出てください。これは患者様の健康管理に万全の注意を払うためです。

(7) 臨床研究が中止される場合

患者様の安全と尊厳を守るため、次の場合は参加に同意をいただいていたとしても臨床研究を直ちに中止とさせていただきます。

- 1) 患者様より参加取りやめの申し出があった場合
- 2) 術中所見により、椎間板や髄核の摘出が治療として不適當であると考えられた場合
- 3) 術中所見により、椎間板や髄核の摘出が安全に行えないと考えられた場合
- 4) 術中、何らかの障害により重大な合併症が引き起こされた場合
- 5) 術中、輸血が必要となった或いは必要となる可能性が高いと判断され、臨床研究に必要な採血や骨髓採取が輸血量を増量させる恐れがある場合
- 6) 骨髓間葉系幹細胞による髄核細胞数の増加、ならびに細胞活性化が十分に行われず移植に適さないと判断された場合

(8) この臨床研究中の新しい情報について

臨床研究に参加された後に、ご本人やご家族の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合、(例えば、ご本人や他の患者様で新たな合併症が発生したなど)できる限り早くお伝えし、意思の確認をいたします。特に重要な情報の場合は、文書でお知らせいたします。(患者様が何らかの理由で適応外となったなど)

(9) 患者様の人権・プライバシーの保護について

患者様の全ての検体は個人情報の代わりに無作為に番号やアルファベットをつけることにより、個人情報との対応ができないように匿名化が行われます。また、研究成果及び研究データや結果は共同研究機関や各学会にて開示される可能性があります。開示するデータは個人を特定できないものにするよう適切な配慮を十分に行います。

患者様より自らのデータについて開示の要求があった場合、必要性に応じて患者様のみのデータは開示できるようになっています。

この臨床研究が適正に行われ、報告される情報の信頼性を確かめるために、当院の医の倫理委員会、臨床研究審査委員会及び厚生労働省の指定した機関の調査者が、患者様のカルテやレントゲンフィルムなどの医療記録を閲覧することがあります。その他、当院以外の専門の医師にも判断をしていただくため、第 3 者機関の医師が医療記録を確認することがあります。これらの関係者には守秘義務がありますので、いずれの場合もプライバシーに関する個人情報は厳重に保護されます。

なお、同意文書に署名または記名捺印されることによって、この臨床研究の関係者が医療記録を閲覧することを承諾していただいたことになります。

(10) いただいた各種細胞の保存と今後の利用に関して

今回の臨床研究においていただいた各種細胞は臨床研究のために使用された後、その残余分については今後の様々な実験や研究に利用できる可能性があります。今回の実験にて余った細胞を長期保存させていただいて、今後に利用させていただけるのであれば、同意書のこの項目にチェックをしてください。細胞の使用期間は採取日から 3 年間であり、もちろん患者様の個人情報にかかわるものは全て匿名化され厳重に保護されます。

(11) 研究から生じる知的財産権の所属

研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は今回の研究を実施する東海大学ならびに研究遂行者などに属し、患者様には属しません。またその特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります。患者様にはこれについても権利があるとは言えません。

(1 2) 臨床研究に関しての健康被害が万が一発生した場合、及び合併症に伴う入院が長期化した場合の治療費と補償について

この臨床研究が原因と考えられる何らかの健康被害が発生した場合、すぐに担当医師にご連絡ください。また、この臨床研究に伴う合併症により入院が長期化した場合の治療費については、今回の研究の場合、国が定めた医薬品副作用被害救済制度の適応にはなりません。よって本研究との関連性も含めて、東海大学医学部長、東海大学医学部附属病院長、臨床研究責任者とで慎重に協議しその対応を決定させていただきます。早急に適切な治療を行い、健康被害に対する補償をいたします。

(1 3) 費用の負担に関して

この臨床研究に関して新たに患者様に負担していただく医療費は発生しません。研究に要する医療行為は東海大学の医学部、附属病院や整形外科の研究費にて負担いたします。患者さんには、疾患の治療に関する医療費を通常通り負担していただくのみで保険給付の適応になる医療費はご加入の健康保険から支払われることに変わりはありません。疾患の治療のための手術後 7 日間後に活性化髄核細胞の再挿入術が計画されます。したがって入院から活性化髄核の再挿入術が行われる前日までの期間（通常は 11 日間）を健康保険によって給付し、活性化髄核挿入術の当日から退院までの期間（通常は 7 日間）は研究費ですべて負担いたします。

(1 4) この臨床研究を担当する医師の氏名・連絡先

この研究についてわからないことがあるなど、さらに詳しい説明を求められる際はいつでも主治医や担当医にご相談ください。適切にお答えいたします。

- 1) 臨床研究責任医師： 東海大学医学部外科学系整形外科学 教授
持田 譲治
0463 - 93 - 1121 (内線 2320)
- 2) 臨床研究分担医師： 東海大学医学部外科学系整形外科学 医師
酒井大輔はじめ 15 名 0463 - 93 - 1121 (内線 2320)
- 3) 臨床研究コーディネーター 東海大学医学部附属病院臨床研究コーディネーター
千葉裕子 0463 - 93 - 1121
(臨床研究コーディネーター室)

(1 5) 患者様の権利などに関する質問窓口

東海大学医学部附属病院臨床研究コーディネーター 千葉裕子
0463 - 93 - 1121 (臨床研究コーディネーター室)

終わりに 以上の説明を十分にご理解いただけましたでしょうか。

この臨床研究について、参加しても良いとお考えになりましたら、「同意文書」
にお名前と日付をご記入ください。

【責任医師保管用】

東海大学医学部附属病院 病院長 殿

当院整形外科の「自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究」の臨床研究について、患者様に同意文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、参加するか否かを判断するのに必要な材料を設け、質問に対し適切にお答えしました。

説明をした項目

- ☐ 臨床研究とは
- ☐ 臨床研究の目的 用語（椎間板、髄核、骨髄間葉系幹細胞など）の説明
- ☐ 臨床研究に参加していただく対象患者様とその人数及び臨床研究期間
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ 予想される合併症、副作用
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ この臨床研究中の新しい情報について
- ☐ 患者さんの人権・プライバシーの保護について
- ☐ いただいた細胞の保存と今後の利用に関して
- ☐ 研究から生じる知的財産権の所属
- ☐ 臨床研究に関しての健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担に関して
- ☐ この臨床研究を担当する医師の氏名・連絡先
- ☐ 患者様の権利などに関する質問窓口

説明日 年 月 日

説明医師

同席者（同席者職種）

同意書

私は上記臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分に理解し、納得しました。その結果、私の自由意志に基づき上記臨床研究に参加することに同意します。

同意日 年 月 日

患者/被験者氏名（自筆署名） (本人)

同席者氏名（自筆署名） (本人との続柄)

【カルテ保管用】

東海大学医学部附属病院 病院長 殿

当院整形外科の「自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究」の臨床研究について、患者様に同意文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、参加するか否かを判断するのに必要な材料を設け、質問に対し適切にお答えしました。

説明をした項目

- ☐ 臨床研究とは
- ☐ 臨床研究の目的 用語（椎間板、髄核、骨髄間葉系幹細胞など）の説明
- ☐ 臨床研究に参加していただく対象患者様とその人数及び臨床研究期間
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ 予想される合併症、副作用
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ この臨床研究中の新しい情報について
- ☐ 患者さんの人権・プライバシーの保護について
- ☐ いただいた細胞の保存と今後の利用に関して
- ☐ 研究から生じる知的財産権の所属
- ☐ 臨床研究に関しての健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担に関して
- ☐ この臨床研究を担当する医師の氏名・連絡先
- ☐ 患者様の権利などに関する質問窓口

説明日 年 月 日

説明医師

同席者（同席者職種）

同意書

私は上記臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分に理解し、納得しました。その結果、私の自由意志に基づき上記臨床研究に参加することに同意します。

同意日 年 月 日

患者/被験者氏名（自筆署名） (本人)

同席者氏名（自筆署名） (本人との続柄)

【患者様保管用】

東海大学医学部附属病院 病院長 殿

当院整形外科の「自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生」の臨床研究について、患者様に同意文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、参加するか否かを判断するのに必要な材料を設け、質問に対し適切にお答えしました。

説明をした項目

- ☐ 臨床研究とは
- ☐ 臨床研究の目的 用語（椎間板、髄核、骨髄間葉系幹細胞など）の説明
- ☐ 臨床研究に参加していただく対象患者様とその人数及び臨床研究期間
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ 予想される合併症、副作用
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ この臨床研究中の新しい情報について
- ☐ 患者さんの人権・プライバシーの保護について
- ☐ いただいた細胞の保存と今後の利用に関して
- ☐ 研究から生じる知的財産権の所属
- ☐ 臨床研究に関しての健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担に関して
- ☐ この臨床研究を担当する医師の氏名・連絡先
- ☐ 患者様の権利などに関する質問窓口

説明日 年 月 日

説明医師

同席者（同席者職種）

同意書

私は上記臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分に理解し、納得しました。その結果、私の自由意志に基づき上記臨床研究に参加することに同意します。

同意日 年 月 日

患者/被験者氏名（自筆署名） (本人)

同席者氏名（自筆署名） (本人との続柄)

【臨床研究事務局保管用】

東海大学医学部附属病院 病院長 殿

当院整形外科の「自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究」の臨床研究について、患者様に同意文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、参加するか否かを判断するのに必要な材料を設け、質問に対し適切にお答えしました。

説明をした項目

- ☐ 臨床研究とは
- ☐ 臨床研究の目的 用語（椎間板、髄核、骨髄間葉系幹細胞など）の説明
- ☐ 臨床研究に参加していただく対象患者様とその人数及び臨床研究期間
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ 予想される合併症、副作用
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ この臨床研究中の新しい情報について
- ☐ 患者さんの人権・プライバシーの保護について
- ☐ いただいた細胞の保存と今後の利用に関して
- ☐ 研究から生じる知的財産権の所属
- ☐ 臨床研究に関しての健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担に関して
- ☐ この臨床研究を担当する医師の氏名・連絡先
- ☐ 患者様の権利などに関する質問窓口

説明日 年 月 日

説明医師

同席者（同席者職種）

同意書

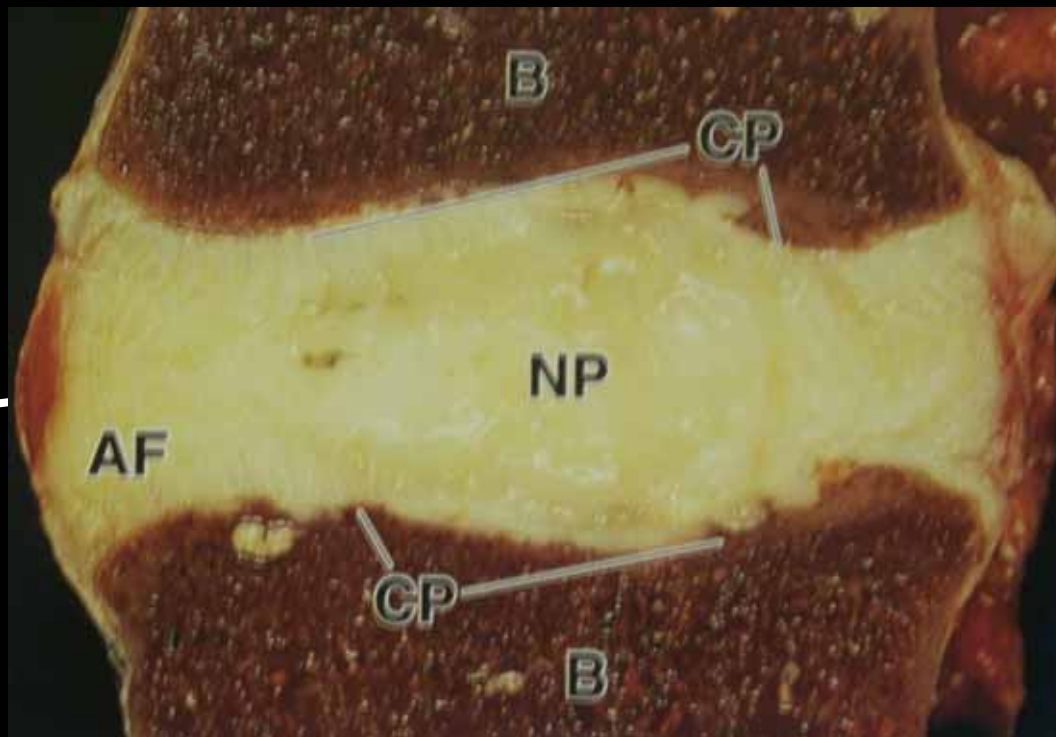
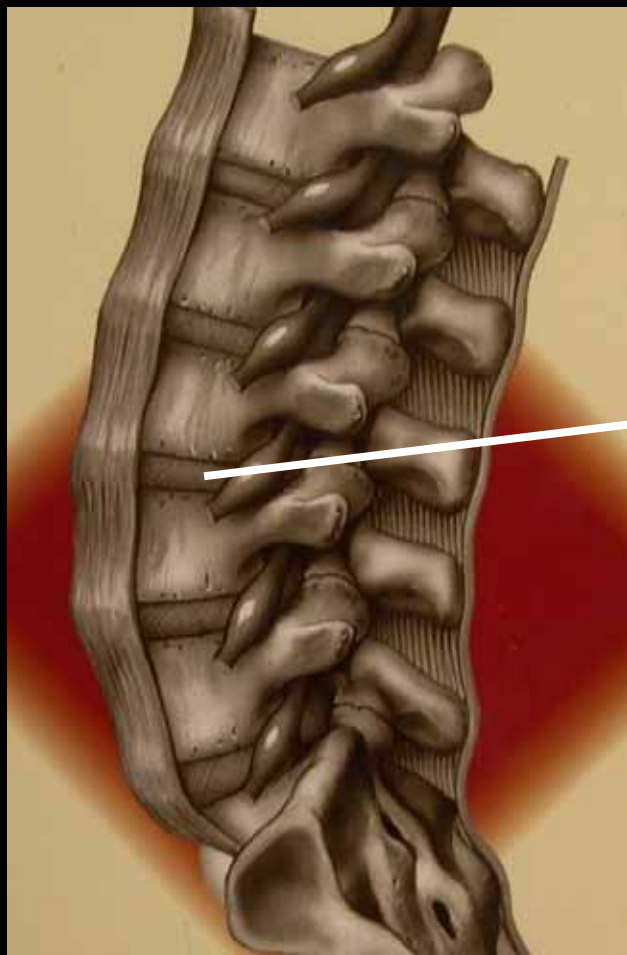
私は上記臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分に理解し、納得しました。その結果、私の自由意志に基づき上記臨床研究に参加することに同意します。

同意日 年 月 日

患者/被験者氏名（自筆署名） (本人)

同席者氏名（自筆署名） (本人との続柄)

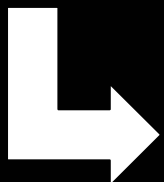
図 1 椎間板の構造



NP: 髄核 AF: 線維輪
CP: 軟骨終板 B: 椎体

図 2

培養液



カルチャーインサート

髓核細胞

骨髄間葉系幹細胞

0.4 μ mの孔を
持つポリエステル膜

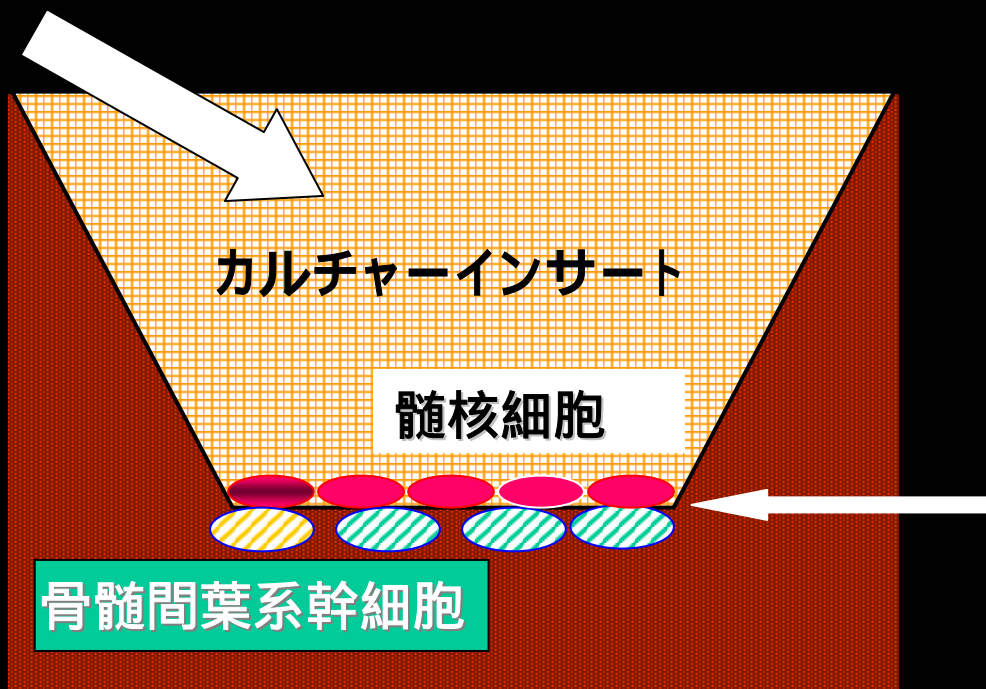
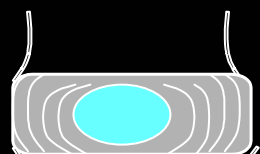
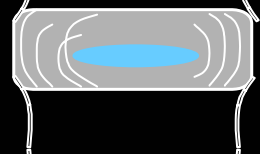


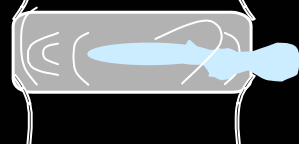
図3



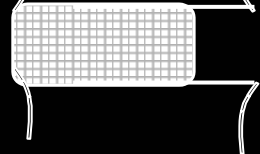
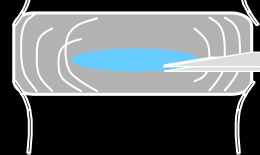
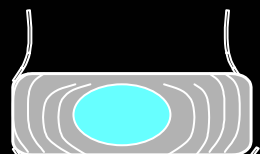
正常椎間板



固定隣接椎間板

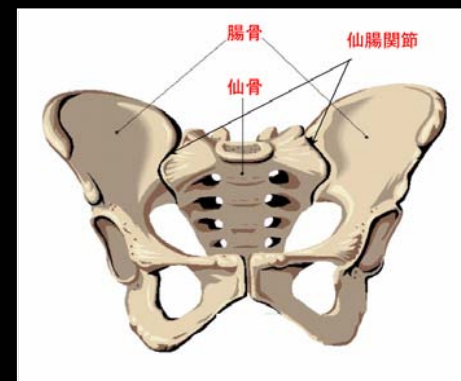


固定予定椎間



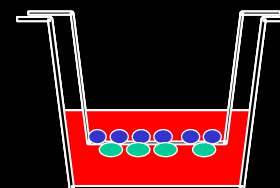
椎体間固定術

椎間板髓核細胞



骨髓穿刺

間葉系幹細胞



細胞間接着を
伴う共培養

活性化髓核細胞移植

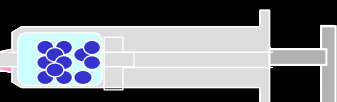


図 4

