

臨床研究に参加される患者さんへ

プロジェクト「重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発」

1. はじめに

「筋芽細胞とは」

筋芽細胞とは、骨格筋（特に大腿部の筋肉）が運動、外傷により損傷した時、この細胞が骨格筋に分化増殖し、筋肉の損傷部位を補填する細胞です。筋芽細胞の用途としては、重度の心筋障害のため心筋細胞の機能が悪くなってしまった心臓に移植することで、心臓の機能が改善する可能性が考えられます。骨格筋は、心筋と違って、自動的な収縮能を有さないため、心臓に移植しても電氣的に心筋細胞とつながって、収縮しないことが知られています。

「筋芽細胞を用いた細胞シートとは」

骨格筋より分離した筋芽細胞を温度応答性培養皿という細胞を培養する特殊な皿で培養します。培養を開始して数日で、培養皿上に1枚の薄いシート状の組織が出来上がります。温度を下げることにより、この細胞シートは培養皿より剥がれてきます。この細胞シートを数枚重ねて、機能の悪い心臓に移植します。この筋芽細胞より、心臓が大きくなるのを防いだり、さまざまな心筋組織修復因子が分泌され、悪くなった心臓を修復するものと考えられています。

2. 研究の目的・意義

患者さんはこれまでの診断により、重度の心筋障害を伴った心不全状態にあることが明らかになっています。さらに障害が進行すると、心臓の収縮機能を有する心筋細胞は少なくなり、皮膚のような線維化が起こるため、心臓機能は極めて低下し、左室補助人工心臓の装着および心臓移植でしか救命できない状態になります。心筋障害が軽い病状では、通常、お薬による治療が行われるのですが、患者さんの場合はこれまでの薬物治療では改善を認めておらず、今後さらに悪化していく可能性が極めて高いと考えられます。このような薬物治療では治癒しない病状の患者さんに対して、心臓内での血液の逆流を止める手術や、拡張した心臓を小さくする手術、あるいは血流不良になった冠動脈のバイパス術などを行うことにより、病状を改善できることが分かっています。しかし、一部の患者さんでは、これらの外科治療の後にも心不全が持続あるいは再発し、長期間入院や寝たきりの状態を強いられたり、さらに病状が進行すると左室補助人工心臓を装着し、心臓移植を受けなければならなくなることもあります。左室補助人工心臓とは文字どおり患者さんの心臓の働きを助けるための装置で、血液を送り出すためのポンプの一種です。しかし、現時点では人工心臓には血栓症や感染症などの問題があります。また、心臓移植は深刻なドナー不足により長期間の待機が必要であるなど多くの問題を抱えています。したがって、左室補助人工心臓の装着が必要になる前の段階で心機能を改善させる有効な治療法が必要です。

大阪大学医学部附属病院では、重度の心筋障害を伴った患者さんに対する再生医学的治療として、細胞組織移植の実験的検討を行ってきました。心筋梗塞および拡張型心筋症によ

る心不全動物に、予め分離した自己筋芽細胞（筋肉が損傷したときに分化し、損傷した筋肉を補修する細胞）を用いて体外で作製された組織を移植することにより、心機能が改善されることを確認しています。筋芽細胞を細胞シートにせずバラバラの筋芽細胞を注射針で移植する方法は、虚血性心筋症の患者さんを対象に欧米では臨床応用されておりますが、その効果に関しては検討中の段階です。筋芽細胞を体外で組織化して移植する方法は当院にて世界に先駆けて開始されました。

このように、生体細胞を心臓に移植すれば、自己心の機能回復を助け、補助人工心臓や心臓移植の必要性を回避することのできる率が向上することが期待されます。そこで本研究は、筋芽細胞より作製した細胞シートを心臓に移植し、心機能を改善させる可能性を検討することを目的にしています。

3. この治療への参加・不参加、辞退について

この治療の説明を担当医師から聞いた上で、この治療に参加するかどうかを患者さんの自由な意思で決めてください。たとえ参加されなくても今後の治療に不利益になることはありません。また、この治療の実施中に新たな情報が得られたときには、必ず患者さんにお知らせします。そして、この治療に参加することに承諾したあとでも、開始されてからでも、患者さんが辞退を申し出たときは、いつでも自由に辞退することができます。また、辞退されても現在行われている最善の治療を行います。

4. 治療の方法

治療方法

手術をする予定日の約 3 週間前、局所麻酔もしくは全身麻酔にて、下肢（大腿部）を小さく切開して筋肉を 10 グラム程度採取します。この筋肉から筋芽細胞を分離して、3-4 週間程培養して増やします（高年齢の場合は、採取した細胞は増えにくい可能性がありますので、培養期間に関しては個人差があるものと思われれます）。なお、この細胞培養は培養専門施設（大阪大学医学部附属病院未来医療センター）でおこなわれます。手術予定日の数日前に、温度応答性培養皿を用いて筋芽細胞を細胞シート化します。また、心筋の障害が進んだ状態の心臓では、命に関わる重篤な不整脈が起こる可能性が高いことが知られています。このような不整脈による突然死を防ぐため、手術までにあるいは手術後に必要に応じて植込み型除細動器の装着をカテーテル室にて行います。これは、後述する筋芽細胞シート移植により誘発される可能性のある不整脈への対処にもなります。手術日には筋芽細胞より作製した筋芽細胞シートを心臓に移植します。術後は、定期的に心機能の改善の程度を評価するための検査を行います。

観察項目

手術後 24 週間の間は、臨床症状の観察や血液検査、尿検査、十二誘導心電図、ホルター心電図、心臓超音波検査、胸部レントゲン、心臓カテーテルといった検査を行って、術後の観察をすることを予定しています。

参加予定期間

登録開始から、筋芽細胞シートの移植後、約 24 週間を予定しています。

この治療に参加できる方

この治療に参加できる方は、年齢 20 歳以上 75 歳以下で、左室駆出率 35%以下の方です。また、病理組織学的検査にて、心筋症の所見を呈しており、NYHAⅢ度以上の心不全状態が持続し、強心剤、利尿剤、ジギタリス、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、β遮断剤などの薬物療法によっても改善が見られない拡張型心筋症および虚血性心筋症の患者さんに限らせていただいています。

この治療に参加できない方

骨格筋疾患の患者さんや悪性腫瘍を有する患者さん、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒトTリンパ好性ウイルス(HTLV)陽性の患者さんはこの治療に参加することができません。また、過去6ヶ月以内にアルコール中毒症又は薬物依存症の既往を有する患者さんや、妊娠している、あるいは妊娠している可能性のある患者さんについても同様に、この治療に参加することができません。その他に、研究責任医師の判断により、この治療への参加が不相当と考えられた場合にも参加できません。

参加予定人数

参加予定人数としては、拡張型心筋症、虚血性心筋症ともに5人の方を予定しています。

この治療の変更・中止について

骨格筋から筋芽細胞が分離、培養ができなかった場合や、培養した筋芽細胞の数が規定値より不足していたり、筋芽細胞の純度が規定値より低かった場合、さらに筋芽細胞シートが作製できなかった場合には骨格筋の再採取を行います。なお、骨格筋の採取は2度以上は行いません。また筋芽細胞を培養している途中で、左室補助人工心臓を装着したり、心臓移植を受けた場合に細胞シートの移植を中止します。また、患者さんが臨床研究参加への同意を撤回した場合や、研究責任医師や担当医師が治療続行不能と判断した場合も同様に細胞シートの移植を中止します。

併用薬・併用療法または併用禁止薬・併用禁止療法について

特に設定はありません。

5. 治療の効果・副作用と合併症

効果

筋芽細胞シート移植を行うことにより、心臓の状態を改善し、従来の治療のみでは心不全が改善しなかった患者さんにも有効である可能性があります。全身循環の改善により、心臓以外の各臓器の機能不全の防止、改善が得られ、その結果、身体活動のレベルが向上し、寝たきり、あるいはそれに近い状態から、日常的な生活が送れる状態に復帰することが可能となることが期待されます。

筋芽細胞シート移植により、これら細胞の効果がいつまで持続するかは、現在のところ詳細はまだ確認できていません。小動物のレベルでは、移植された筋芽細胞シートが半年間確認されたという報告がありますし、ヒトにおいては移植した筋芽細胞が少なくとも 15 週間生着しうることが確認されております。

筋芽細胞シートの移植療法を行っても全く効果がない場合は、左室補助人工心臓の装着を余儀なくされる場合が予想され、最終的には心臓移植を行う必要が生じる可能性があります。

考えられる副作用と合併症

筋芽細胞シート移植療法を行うには、移植するために全身麻酔下で開胸手術を行いますので、手術に伴う危険性は否定できません。また、筋芽細胞シート作製にあたり、感染の危険性は否定できません。しかし、感染を防ぐための様々な手段を講じているので、その可能性は極めて稀と思われます。筋芽細胞を取り出したり、培養したりする際にウシの血清を用いますが、狂牛病の発生が報告されていない国（オーストラリア等）で飼育された牛の血清を用いますので、狂牛病等に関連する副作用は極めて低いと考えています。また、他の薬剤として、微生物由来の遺伝子組み替え品を使用します。しかしこれらの薬剤は、特殊な検査を受けて、微生物の混入が全くないと承認されたものを使用しておりますので、副作用等の心配は極めて低いと考えています。

筋芽細胞シート移植療法の考えられうる副作用としては、有害な不整脈の発生等があります。注射針を用いて心筋内に直接、筋芽細胞を注入する方法では、不整脈の発生が報告されていますが、シート状に形成した筋芽細胞を心臓の表面に貼る方法では、不整脈は発生しにくいものと考えられます。しかし、不整脈が発生した場合には、植込み型除細動器を装着します。

6. 他の治療方法について

まず、現在の薬物治療を継続する方法がありますが、我々の診断では患者さんの心不全は現在の治療では改善は困難であると考えられます。心筋症に対する外科治療（僧帽弁手術や冠動脈バイパス術など）の適応がある場合、筋芽細胞シート移植を行わず、従来どおりの手術のみを行うことは可能です。しかし、従来どおりの外科治療のみで心不全が改善しなかった場合、救命のために左室補助人工心臓を装着し心臓移植を受ける必要があります。心臓移植は効果的な治療法ですが、現在のところ、わが国は極度のドナー不足であるため、長期の待機期間を余儀なくされる場合があります。また、心臓移植を行った後、免疫抑制剤を服用する必要があります。免疫抑制剤を服用しても、慢性期拒絶による冠動脈狭窄が発症し、狭心症を併発する可能性があります。筋芽細胞シート移植を行わず、左室補助人工心臓のみを装着することも治療法として考えられますが、長期使用した場合、血栓症や感染症の発生の危険が高くなると考えられます。また、装着する左室補助人工心臓の種類によっては、装着中は、病院からの外出はできません。

7. 個人情報の保護

この治療の結果は、今後の治療法として許可を得るために使用され、また医学雑誌などに発表されることがありますが、その際に患者さんの名前や身元などが明らかになるようなこ

とはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報外部に漏れる心配は一切ありません。

また、患者さんがこの治療に参加されることを承諾されますと、治療の内容を確認するために、審査・評価委員会（臨床研究の実施に関して決定する委員会）の人などが、患者さんのカルテをみる場合がありますが、これらの人達は、法律上の守秘義務があり、患者さんや患者さんのご家族の個人情報外部に漏れる心配は一切ありません。患者さんが同意書に署名されますと、この治療の効き目や副作用について調べるため、上記の者がカルテ等の内容を見ることについても御了承いただいたこととなります。

8. 治療の費用について

初診、再診、外来での各種臨床検査、入院治療費（包括医療制度による算定）、手術料などについては、患者さんの保険の個人負担率に応じて請求されます。ただし、患者さんの病気の保険診療に通常含まれない手技（筋芽細胞採取、細胞培養およびこれに使用する材料、培養細胞の感染チェック等にかかる費用）は、大阪大学医学部附属病院が負担します。

なお、交通費や謝礼金などの支給はありません。

9. 研究結果の開示・公表

この研究では、その性格上研究結果（安全性、有効性）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんから得られた種々の結果に関しては、患者さん本人に対し説明いたします。第三者からの要求に対して患者さんから得られた結果を開示することはありません。ただし、研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開されることがあります。その際に患者さんの名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報外部に漏れる心配は一切ありません。

10. 研究から生じる知的財産権について

この研究の結果として生じる知的財産権や著作権は、患者さんではなく、大阪大学、および研究チームに属する研究を行う者に属します。

11. 研究組織について

この研究は大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科教授、澤芳樹を中心とする研究のチームメンバーが、大阪大学医学部附属病院において、平成20年から2年間行います。チームメンバーは必要に応じ増減することがあります。

12. 健康被害が発生した場合について

この治療が原因で患者さんが何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡ください

い。最善の治療を行います。この治療が原因の健康被害に対する特別な補償制度はありませんが、可能な限り誠意をもって対応いたします。

この治療について、心配なことや、わからないこと、前述のような異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

1 3. 参加に伴い守っていただきたい事項

- ①この研究に参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。
- ②他の医師にかかるときは、この臨床研究に参加している旨を伝えてください。

1 4. 治療スケジュール

観察・検査・ 評価日	一次登録 前	二次登録 前	移植 直後	移植 2 週後	移植 4 週後	移植 12 週後	移植 24 週後
臨床症状の観 察	○	○	○	○	○	○	○
血液検査・ 尿検査	○	○	○	○	○	○	○
十二誘導心電 図	○	○	○	○	○	○	○
ホルター心電 図	-	-	-	-	○	○	○
心臓超音波検 査	○	○	-	○	○	○	○
胸部レントゲ ン	○	-	○	○	○	○	○
心臓カテーテ ル検査	-	-	-	-	△	○	○

△：必要に応じて行います

15. 担当医師への連絡

この治療について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

担当診療科（部） 心臓血管外科
研究責任医師 職・氏名 教授 澤 芳樹
担当医師 職・氏名
連絡先電話番号
(時間外緊急連絡先)

相談窓口 担当コーディネーター 氏名 (*空欄、使用時に記入)
連絡先電話番号 <平日 8:30~17:00> 06-6879-5111 (代表) (内線 6552)

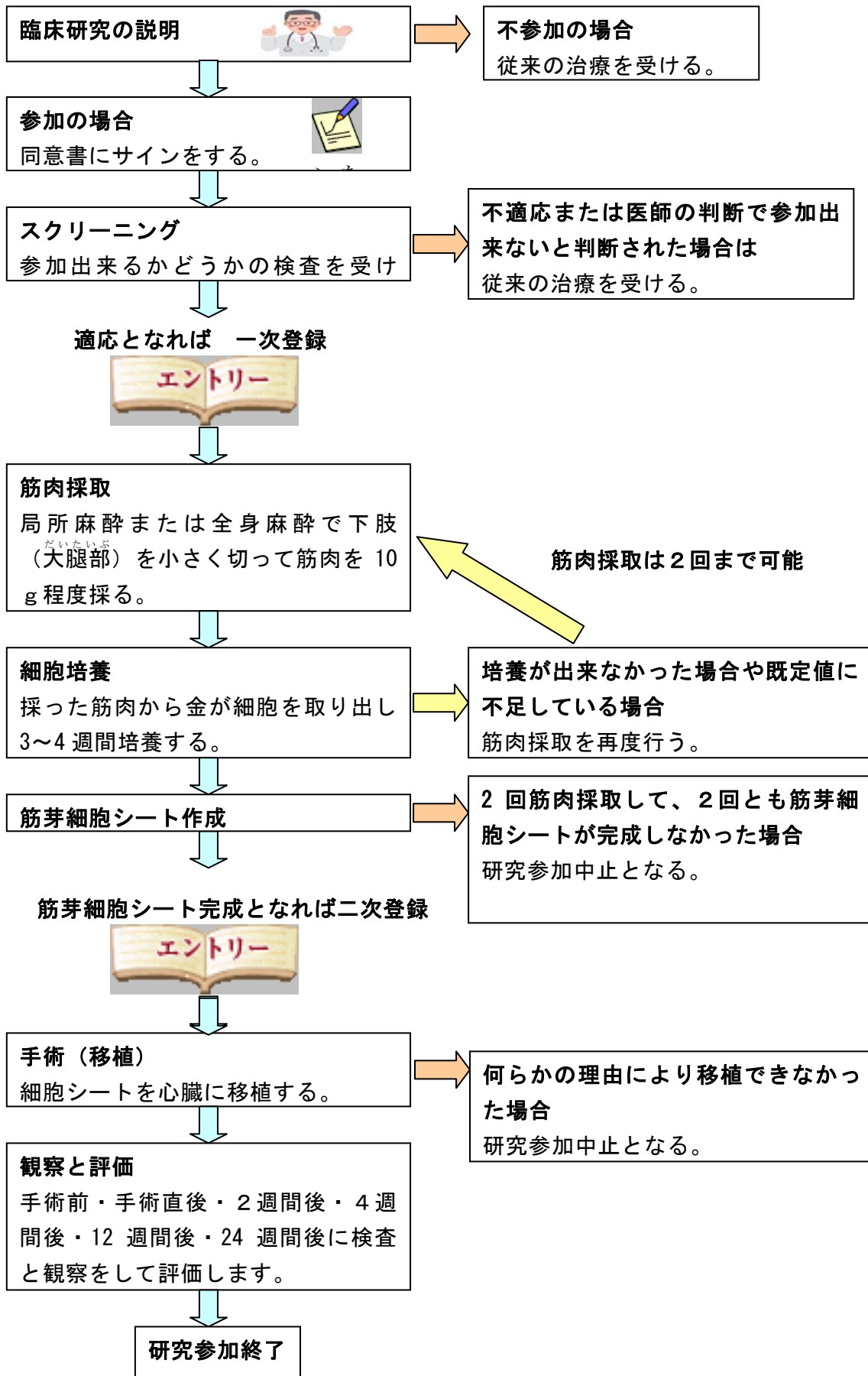
16. 研究機関

名称：大阪大学医学部附属病院

所在地：大阪府吹田市山田丘 2-15

版数： 作成 2008 年 月 日

臨床研究の流れ



西暦 年 月 日

同意書

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目 : 重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発

私は、上記研究題目における研究に参加するにあたり、担当医から以下の項目について説明を受け、私の自由意思による参加の中止が可能であることを含め理解しましたので、この研究に参加することに同意します。

本研究について説明を受け理解した項目を□の中にレをご記入ください。

- 責任研究者の氏名、職名、連絡先
- 研究計画の開示
- 目的
- 方法(被験者の選択基準、割付方法、無作為割り付けの場合は、選択権がないこと)
- 期間
- 予期される利益、危険性または不便、本研究終了後の対応
- 他の治療方法の有無
- 健康被害が発生した場合の対処と補償の有無
- 研究の意義
- 同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと
- 参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと
- プライバシーが守られること
- 研究終了後の試料の取り扱いについて
- 研究から生じる知的財産権の帰属
- 研究成果の公表
- 費用負担に関すること
- 問い合わせ先

本人署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____

(複数署名可) _____

私は担当医として、今回の臨床研究について上記の項目を説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____

(複数署名可) _____

西暦 年 月 日

同意撤回書

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目 : 重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発

私は、上記研究題目における研究に参加するにあたり、担当医から説明を受け、十分理解し同意しましたが、私の自由意思による参加の中止も自由であることから、この研究参加への同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

本人署名 : _____ (印)
署名年月日 : 西暦 年 月 日
同席者署名 : _____
(複数署名可) _____

私は担当医として、今回の臨床研究について、同意が撤回されたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)
署名年月日 : 西暦 年 月 日
同席者署名 : _____
(複数署名可) _____