

## 2.3 新しい治療法

下肢偽関節に対する新しい治療法として、「自家末梢血 CD34 陽性細胞（末梢血幹細胞）移植による骨・血管再生治療」があります。

CD34 陽性細胞という細胞は、骨髄や血液中に存在する未分化な細胞で、血管の閉塞した臓器や組織に注入されると血管を形成する細胞になる能力があると考えられています。これまでに、ヒトの CD34 陽性細胞を血管の閉塞したマウスの下肢に筋肉注射（細胞移植）することによって、新しい血管がつくりだされ（これを血管再生と呼んでいます）、血流が改善することが示されています。また、下肢以外の臓器（心臓）について、ブタにおける実験では血流が改善し臓器機能の改善が示されています。

さらに、これまでの動物実験で、ヒトの CD34 陽性細胞を骨折したラットに局所投与（細胞移植）することで新しい血管だけでなく骨もつくりだされ（これを骨・血管再生とよんでいます）、骨折の治癒が示されています。

よって、ヒト CD34 陽性細胞を用いた骨・血管再生治療法は、下肢偽関節に対する新しい治療法になる可能性があります。

## 3. この臨床試験の目的

この臨床試験では「Muller による感染の有無による偽関節の分類」のうち非感染性偽関節又は感染性偽関節非排膿型偽関節静止感染型の患者さんを対象として、血液から採りだした CD34 陽性細胞を偽関節となった下肢骨折部にコラーゲンとともに移植することにより、新しい血管・骨をつくりだす（血管・骨再生）ことができるかどうか及び新しくできた骨により骨折治癒が得られるかどうかに関する有効性と安全性を調べます。

## 4. この臨床試験の方法

### 4.1 対象となる患者さま

以下(1)から(4)の全てにあてはまる方が対象となります。

- (1) 大腿骨、または脛骨骨折患者さま
- (2) 最初の治療から 6 ヶ月以上経過しても骨癒合が得られず、さらに 3 ヶ月以上骨癒合の進行が認められない偽関節患者さま
- (3) Muller 分類において非感染性偽関節あるいは感染性非排膿型偽関節静止感染型に属すると診断された患者さま
- (4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 70 歳未満で、本人から文書による同意が得られ

た患者さま

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。

- (1) 先天的な偽関節が認められた患者さま
- (2) 多箇所にて偽関節が認められた患者さま
- (3) 放射線治療、化学療法を受けている患者さま、あるいはステロイド、免疫抑制剤を服用中の患者さま
- (4) 脳・脊髄神経障害による下肢運動麻痺が認められた患者さま
- (5) この臨床試験で使用するお薬や処置に対するアレルギー歴等が確認された患者さま
- (6) がん（血液がん・固形がん）と診断された、または過去にがん完治と診断されてから無再発期間が5年以上経過していない患者さま
- (7) 糖尿病増殖性網膜症と診断された患者さま
- (8) 不安定狭心症と診断された患者さま
- (9) 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血又は一過性脳虚血発作を発症して6ヶ月以上経過していない患者さま
- (10) 本人又は家族にリウマチ性関節炎、乾癬関節炎、全身性または盤状紅斑性狼瘡、皮膚筋炎、多発性筋炎、橋本甲状腺炎、グレーヴィス病、多発性動脈炎、鞏皮症、潰瘍性結腸炎、クローン病、シェーグレン症候群、ライター症候群、混合結合組織病等の自己免疫疾患と診断された、又は過去に診断された患者さま
- (11) 末期腎不全のために維持透析中の患者さま
- (12) 肝硬変の患者さま
- (13) 間質性肺炎と診断された、あるいは過去に診断された患者さま
- (14) 脳外科専門医が治療を要すると判断した脳動脈瘤が認められた患者さま
- (15) 血液検査の結果、白血球数、血小板数、ヘモグロビン及び造血機能を示す検査値が規準を満たさない患者さま
- (16) 検査により脾臓の腫れが認められた患者さま
- (17) 偽関節のある下肢に難治性の壊疽又は潰瘍病変が認められた患者さま
- (18) 9ヶ月以内に細胞移植対象となる偽関節部位に外科的治療が実施された患者さま
- (19) プロトコル治療期間中に本臨床試験による偽関節手術以外の外科的治療の実施が予定されている患者さま
- (20) 38℃以上の発熱を伴う感染症が認められた患者さま
- (21) 重い精神障害を有する患者さま

- (22) 妊婦，授乳婦，妊娠している可能性のある，又は治療期終了時までには妊娠を計画している女性患者さま，あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者さま
- (23) 他の臨床試験に参加中の患者さま
- (24) その他，臨床研究責任医師または分担医師が本研究の対象として医学的根拠に基づき不相当と判断した患者さま

## 4.2 治療方法

この臨床試験で計画された治療（以下「プロトコル治療」とします）の実施方法は、1）血液から CD34 陽性細胞を採り出す処置と、2）手術時に下肢骨折部に細胞を注入する処置の 2 つに大きく分けることができます。

この臨床試験では、これら 1）及び 2）の行為を先端医療センターで実施し、それ以外のこの臨床試験の対象となる患者さまかどうかを調べる検査や手術・移植後の検査等については神戸大学医学部附属病院で実施いたします。

### 4.2.1 あなたの血液から血管の幹細胞を採り出す処置

血管の幹細胞は、通常は骨髄中に多数あり、血液中にはごく少数しか存在していません。そこで、図 1 に示しますように、治療に必要な数の細胞をあなたの血液から得るために、骨髄にある細胞を血液中に送り出す効果のあるお薬、顆粒球コロニー刺激因子製剤（G-CSF 製剤：商品名=グラン® キリンファーマ株式会社）を 1 日に体重 1kg 当たり 5  $\mu$ g（末期腎不全を合併する患者さまでは半量の 1 日体重 1kg あたり 2.5  $\mu$ g）の用量で、5 日間皮下注射いたします。次に効率よく細胞を採り出すため、注射開始 5 日後にあなたの静脈から必要な成分を血液成分分離装置（図 2 参照）を使ってとりだします（この処置は、アフェレシスと呼ばれており、単核球という成分をとりだし、それ以外の大部分の血液成分をあなたのからだの中に戻します）。以上の細胞のとり出し方（皮下注射とアフェレシス）は、すでに一般的な治療法として確立されています。アフェレシスで採り出した単核球には CD34 陽性細胞だけではなく、他の種類の細胞も含まれています。そこで採りだした単核球細胞を磁気細胞分離装置（図 2 参照）という機械により、CD34 陽性細胞のみを分離します。この磁気細胞分離装置（CliniMACS）は本邦では医療機器として未承認ですが、海外では多くの国（アメリカ合衆国，ヨーロッパ諸国など）で承認され、実際に使用されているものです。

### 4.2.2 偽関節手術と手術時に下肢骨折部に細胞を注入する処置

偽関節手術は、通常行われるものと同様の方法で行います。まず、現在大腿骨また

は脛骨内に入っている髄内釘を抜去し、新しい髄内釘に入れ替える手術を行います。次に、腸骨より自家骨を採取し骨折部を切開して、そこに採取した自家骨を移植する自家骨移植術を行います。最後に血行ならびに骨癒合を促進させる目的で、骨折部周囲の骨にノミなどを用いてキズを入れます。これに加えて、上記のような方法で分離されたCD34陽性細胞を、下肢の骨折部にコラーゲンとともに体重1kg当たり $5 \times 10^5$ 個を移植します。なお、使用するコラーゲンはいわゆる狂牛病の感染リスクなしに分類される「皮」を使用して製造されています。

目標とする細胞数よりも多くの細胞が採取され、患者さまから同意をいただけた場合には、後日に細胞の機能と治療効果との関連をFACS解析・PCRなどといった細胞の性質を調査する手法を用いて生物学的・免疫学的に調べるため、余った細胞を凍結保存させていただきたいと思います。今後の医学の発展にとって、これらの調査によって得られた結果は非常に重要なものとなりますので、ご協力いただけますようお願いいたします。ただし、患者さまの遺伝子解析は行いません。また、上記の生物学的・免疫学的検討が終了すれば、保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意するどうかはあなたの自由です。細胞の保存にいったん同意していただいた後に、同意を撤回することもできますし、その場合は保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意いただけなかった場合でも、あなたに何の不利益も生じませんし、同じように治療を受けることができます。

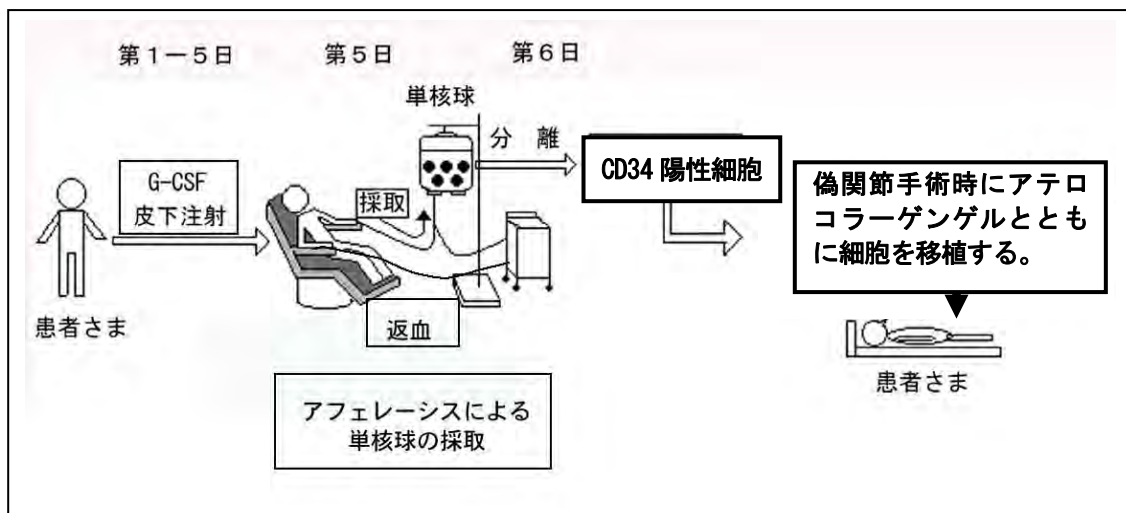


図 1 この臨床試験における細胞の採取方法と移植方法