

- ②登録前4週間以内に小腸造影検査、大腸造影検査が可能であった場合にはCDに特徴的な活動性病変が確認されている患者を対象とする。または登録前4週間以内の大腸内視鏡検査で、アフタ様潰瘍・粘膜の多発びらん・潰瘍あるいは敷石状所見(cobble stone appearance)・縦走潰瘍等のクローン病に特徴的な活動性病変が確認されている患者を対象とする。

註] 18-2. クローン病診断基準改定案(厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成6年度研究報告書より)を参照。

(3) その他

- ①CD治療研究期間中、実施医療機関に入院して治療できる患者に限る。  
②年齢が13才以上75才未満の患者を対象とする。

## 6-2. 除外基準

以下の患者は本研究の対象から除外する。

(1) 病変の拡がりによる基準

小腸型、またはCD治療研究登録時の主病変が明らかに小腸にある小腸大腸型のCD患者。

(2) 活動性による基準

Crohn's Disease Activity Index: CDAIが200未満で、大腸内視鏡検査または大腸造影検査で活動性病変がみられない患者。

(3) CD治療研究開始前1カ月以内に、CDの治療を目的とした栄養療法以外の治療(免疫抑制剤やメトロニダゾールの投与、LCAP以外の体外循環治療等)を行った患者。

(4) CD治療研究開始前6カ月以内に重篤な心血管系疾患に罹患した患者。

例: 急性心筋梗塞・重篤な不整脈や心不全・脳梗塞・脳出血などを含む脳血管障害

(5) 上気道炎・肺炎・細菌性腸炎・腎盂腎炎・ウイルス性肝炎等の感染症に罹患し、治療中の患者。HCV陽性のキャリア患者や慢性肝炎患者。

(6) 収縮期血圧80mmHg以下の低血圧症患者。

(7) 低体重(35kg以下)の患者。

(8) 12才以下または75才以上の患者。

(9) 妊娠中または妊娠の可能性のある患者。

- (10) 薬物常用者。
- (11) 本研究の内容の理解が困難な患者および痴呆症の患者。
- (12) 過去に行った体外循環治療によって、高度または重篤な有害事象を経験したことがある患者。
- (13) 肝臓疾患・腎臓疾患・呼吸器疾患・代謝性疾患・神経筋疾患・アレルギーまたは自己免疫性疾患等の重篤な合併症がある患者は、原則として除外とする。ただし主治医が判断できない場合には、登録前に本研究の世話人に連絡し、判断をあおぐことは差し支えない。

#### 世話人

名川 弘一 東京大学医学部腫瘍外科 助教授

里見 匡迪 兵庫医科大学第四内科 助教授

澤田 康史 兵庫医科大学第四内科 助手

- (14) 体外循環の抗凝固剤として使用するメシル酸ナファモスタット（フサン®）に対するアレルギーがある患者、および薬剤過敏症の既往がある患者。
- (15) 過去に白血球系細胞吸着・除去療法（L C A P ・顆粒球吸着除去療法・遠心分離法）を受けた経験がある患者。
- (16) 出血傾向がある患者。

## 7. 説明と同意

責任医師または分担医師は、患者に対する説明と同意に関してその経緯をすべて入院カルテに記載し、説明確認書を入院カルテに貼付する。同意を得られた場合は同意書を入院外来カルテに貼付する。

### 7-1. 対象患者に対する説明

責任医師または分担医師は、対象患者に「説明文書・同意書」を提示しながら口頭で研究の内容を説明する。

十分な説明を行った後、説明文書の最後の頁の「説明確認書」の所定の欄に責任医師または分担医師が記名・捺印し、説明を行なった日付を記入して、「説明確認書①・患者控え」を説明文書とともに患者に渡す。

「説明確認書②・入院カルテ貼布用」はカルテに貼布する。

「説明確認書③・事務局提出用」は事務局に提出する。

## 7-2. 患者の同意

責任医師または分担医師は、患者がCD治療研究の内容をよく理解し、参加に同意したことを確認したのち、同意書に同意した日付、本人の署名・捺印をお願いします。

患者が未成年の場合、本人と本人の親権者（法的に認められた親権者）がCD研究治療の内容をよく理解し、参加に同意したことを確認してから、同意書に同意した日付、本人と、本人の親権者1名の署名・捺印をお願いします。

患者がCD治療研究の内容をよく理解し参加に同意しているにもかかわらず身体障害等で同意書の署名・捺印が困難な場合は、同意の代行者を置くことができる。代行者には、同意書に同意した日付と代行者の署名・捺印をお願いします。

責任医師または分担医師は、CD治療研究を開始するまでに「同意書②・患者さん控え」を患者に渡し、保管してもらおう。「同意書③・入院カルテ貼布用」は入院カルテに貼布し、「同意書④・外来カルテ貼布用」は外来カルテに貼布する。「同意書①・事務局提出用」は事務局に提出する。

## 8. 同意を得た患者の登録

### 8-1. 登録方法

責任医師または分担医師は登録用紙（CD調査表Ⅰ、様式1）に患者についての必要事項を記入し、FAXで下記に送付する。

#### クローン病に対する白血球除去・吸着療法の効果に関する多施設共同研究・事務局

責任者 澤田 康史 兵庫医科大学第四内科

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1 TEL 0798-45-6662, 6663 FAX 0798-45-6661

祝日を除く月曜～金曜の午前9時から17時まで受け付ける。

- 註] (1) 登録用紙に記載する内容についてはよく検討し、間違いがないようにする。登録用紙送付後変更がある場合は事務局に直接連絡する。
- (2) 登録用紙に記載する登録時のCDAIは、登録前1週間の臨床症状と、その週のいずれかの日に行った血液検査の結果（ヘマトクリット値）、その週のいずれかの日に測定した体重が必要である。カルテ等の記載や、患者からの聞き取り等によりできるだけ正確に計算し、CDAIが200以上かどうかを確認する。CDAIの算定にはCDAI計算表（CD調査表Ⅰ、別紙その2）を使用し、算定に使用した値については日付も計算表に記入する。
- (3) 登録前のIOIBDアセスメントスコアの算定には、項目別記録表（CD調査表Ⅰ、様式3）を使用する。算定に使用した値については日付も項目別記録表に記載する。
- (4) FAXで送付した後の登録用紙は、コピーして入院カルテ（必要であれば外来カルテにも）に貼布する。登録用紙の原本は、調査表の所定の頁に保管する。

## 8-2. 事務局による確認と登録確認書の送付

- (1) 事務局は、実施医療機関から送付された登録用紙に記載された患者の内容について、選択基準と除外基準を充たしていることを確認後、最終的に参加の可否を決定する。

註] 事務局は、登録用紙に記入漏れがあったり、選択基準・除外基準を満たしていない等の問題があれば送付元に問い合わせる。

- (2) 可否を登録確認書に記載し、FAXで実施医療機関に送付する。

註] 1) 事務局から送付された登録確認書はコピーして一部をカルテに貼布する。原本は調査票の所定のページに保管する。

2) 患者への説明と同意の取得、登録、治療開始までの経緯等は必ず入院カルテに記載し、治療研究サマリー（CD調査表Ⅰ、様式9）にも記載する。

## 9. 治療研究開始にあたって

### 9-1. 症状記録

患者の登録が確認されてから、症状記録（患者用）を渡し、治療研究期間中の病状の変化を記入してもらおう。責任医師、分担医師または協力者は、患者に症状記録を毎日記載するように依頼し、記入方法を説明する。

症状記録はできるだけ患者自身に記入してもらおう。患者自身が記入できない場合は参加者の家族、責任医師または分担医師、協力者が記入を代行してもよい。

### 9-2. 治療研究開始直前の評価

責任医師または分担医師は、CD治療研究開始直前の患者の状態を評価し、登録時と比べて病状の改善や悪化がないことを確認する。

評価の項目・方法は「14. 有効性の評価方法」を参照して項目別記録表（CD調査表Ⅰ、様式3）に記録する。

CD治療研究開始直前の評価は、初期評価、中間評価、最終評価のために必要なので必ず行う。評価に使用した値については日付も項目別記録表に記録する。

なお、治療開始直前の評価で、登録時と比べてすでに改善が明らかな患者は、脱落症例とみなす。

註] 登録から第1回目のLCAP施行まで1週間以上かかる場合は、第1回目のLCAP前のCDAIも計算する。

### 9-3. 治療研究サマリーの記載

責任医師又は分担医師は患者の登録が確認されてから、「治療研究サマリー」(CD調査表 I. 様式 9) を 1 週ごとに記載する。

治療研究サマリーには治療研究期間中の患者の病状の変化、LCAP 治療の実施、有害事象の出現、検査の結果、判定・評価、中止・脱落等について、できるだけわかりやすく記載する。

## 10. 目標症例数

40 症例とする。

### 11. 実施期間

平成 11 年 5 月 1 日より

平成 12 年 6 月 30 日まで

### 12. 解析方法

解析対象とする患者の検討は主任研究者、世話人が行う。解析は、各項目に適した統計解析法を用いる。

《解析責任者 兵庫医科大学第四内科 澤田 康史》

## 13. LCAP の実施方法

### 13-1. 材料

(1) 白血球除去フィルター・セルソーバ® CS-100 (旭メディカル社製)

(以下フィルター)

註] セルソーバ® はポリカーボネート製の筒状の容器にポリエステル製の不織布を充填したものである。

「白血球除去フィルター・セルソーバ® およびシャムカラムの概要」参照。

(2) 血液回路 (原則として旭メディカル社製のものを使用する。)

(3) 血液循環装置 (旭メディカル社製)

(4) 抗凝固剤: メシル酸ナファモスタット (フサン® 50mg 鳥居薬品株式会社)

(5) その他: 生理食塩液 (1000ml 2 本, 500ml 1 本)、5% グルコース溶液、

輸液ポンプ、鉗子10本程度、穿刺用カテーテル付き注射針、三方活栓、滅菌手袋、滅菌ガーゼ、固定用テープ

## 13-2. LCAPの準備

### (1) 血液回路およびフィルターの洗浄と置換

①生理食塩液約 1800mlで、血液回路とフィルターを洗浄し、充填されている純水や空気と置換する。残りの生理食塩液約 200ml は血液の回収に使用する。

②フサン® 50mgを5%グルコース溶液約20mlに溶解し、500mlの生理食塩液に添加・混合してフサン® 加生理食塩溶液を作る。フサン® 加生理食塩溶液500mlのうち約100mlで、生理食塩液で洗浄後の血液回路とフィルターを置換し、抗凝固化しておく。

残りのフサン® 加生理食塩溶液 400ml は、LCAP実施中に輸液ポンプで持続的に約 380ml/hr の流量で脱血側から注入し、血液回路およびフィルターを持続的に抗凝固化する。

### (2) LCAP施行前の患者に対する処置

註] 主治医（責任医師または分担医師）が行う。

①LCAPを施行する当日までに患者の貧血の有無を確認する。末梢血血色素の値が8g/dl以下の場合は、輸血により8g/dl以上に補正する。貧血が改善されるまでは体外循環の実施を延期する。

②LCAPを施行する当日までに、患者の低栄養状態や脱水、電解質異常等の有無を確認し、必要な場合は補正する。改善されるまではLCAPの施行を延期する。

③主治医はLCAPを施行する前に、患者の状態を総合的に判断して、最終的に治療実施を決定する。

④LCAPの施行前に貧血や低栄養状態、電解質異常等があり、補正した上でLCAPを施行した場合は、補正の理由や内容を治療研究サマリー（CD調査表I、様式9）に記載する。

治療のスケジュールからLCAPの施行が大幅に逸脱する場合は、その理由も治療研究サマリー（CD調査表I、様式9）に記載する。

⑤併用療法記録表（CD調査表I、様式4）にも補正した内容を記載する。

⑥LCAP施行前に貧血や低栄養状態、電解質異常等があり、補正した上でLCAP

を実施した場合は、LCAPを施行した翌日にも採血を行い、LCAPの影響の有無を確認する。採血の結果は治療研究サマリー（CD調査表Ⅰ．様式9）に記載する。

### 13-3. LCAPの実施

LCAP施行直前に患者の血圧・脈拍を測定し、体外循環記録表（調査表Ⅱ．様式2）に記載する。

#### (1) 穿刺

穿刺部を消毒後、患者の肘窩静脈または大腿静脈にカテーテル付き注射針を挿入し、脱血側、返血側のルートを確認する。

註] 完全静脈栄養用のルートや輸液用のルートを使用せず、穿刺して別ルートを確認すること。

#### (2) LCAPの開始と実施

両方のカテーテルに血液回路をつなぎ開始する。開始直後は速度を緩やかに循環し、血流量および患者の全身状態を観察した上で、循環速度を徐々に上げていく。最終的には50 ml/min程度の速度で循環することが望ましい。

1回の治療で、1,500 ml～4,000 mlの血液処理を目標とする。LCAP施行中は、患者の全身状態や血液循環装置のモニターを注意深く観察する。

#### (3) 終了時の処置

血液処理後、脱血側の患者の穿刺部から血液回路を外し、血液回路の先端に注射針をセットして生理食塩液のバックに接続し、循環しながら血液を患者の体内に返す。生理食塩液が無くなったら、循環しながら回路内に空気を入れ、血液をできるだけ多く患者の体内に返す。返血終了後、血液回路をカテーテルから外す。最後にカテーテルを抜去し、止血後穿刺部を消毒して終了する。20～30分の安静後血圧、脈拍を測定し、体外循環記録表に記載する。

### 13-4. LCAP施行中の記録について

LCAPを実施する医師または協力者は、患者の全身状態や血液循環装置のモニターを注意深く観察する。記録者は所定の欄に署名する。血液循環装置の圧モニターの値、患者の全身状態や有害事象の出現等は、体外循環記録表（CD調査表Ⅱ．様式2）に記載する。なお有害事象は「体外循環施行時の有害事象調査表」（CD調査表Ⅱ．様式3）にも記載する。

### 13-5. LCAPの実施についてのカルテの記載

LCAPの施行を担当した医師は、患者のカルテにLCAPの実施について記載する。有害事象が出現した場合は患者の状態や治療・処置等をカルテに記載する。

### 13-6. LCAPの頻度・回数

LCAPは週に1回を5週間、その2週間後に1回、さらにその2週間後に1回行ない、計7回施行する。治療間隔のずれは±5日とする。

註]「18-1. クロウン病の治療研究のスケジュール」参照

### 13-7. LCAPの併用療法

註] 併用療法については、併用療法記録表（CD調査表I. 様式4）に内容を記載する。

#### (1) 栄養療法

登録が完了した時点から研究治療開始後2週間は完全静脈栄養（TPN）または成分栄養療法（ED：成分栄養剤 エレンタール®）とする。3週目より病状に応じて変更しても構わない。

#### (2) CD治療研究開始前よりステロイドや5-アミノサリチル酸製剤が投与されていた場合

登録が完了した時点から治療研究開始後2週間は投与量を変更してはならない。3週目より減量・中止できるが増量してはならない。

註] ただし、上記の薬剤によってCD治療研究開始後2週間以内に副作用が出現した場合は、早期の減量を可能とする。その場合は併用療法記録表にその旨を記載すること。

登録の時点でこれらの薬剤を使用していない場合は、CD治療研究期間中に新たに開始してはならない。

#### (3) 新たな治療

CD治療研究期間中は、CDの治療を目的とした新たな治療（免疫抑制剤、メトロナゾール、LCAP以外の体外循環治療等）を開始してはならない。

註] (1) ただし、感染に対する抗生剤、出血に対する止血剤、貧血に対する鉄剤、胃・十二指腸潰瘍・胃炎に対する制酸剤等の投与や貧血に対する輸血は認める。

(2) LCAP実施前に貧血や低栄養状態、電解質異常等があり、補正した上でLCAPを実施した場合は、それらに対する処置も併用療法記録表（CD調査表I. 様式4）に記載する。



## 1 4. 有効性の評価方法

有効性の評価を患者の臨床症状、I O I B D asesment score、C D A I、血液学的検査・生化学的検査の結果、大腸内視鏡検査所見、病理組織検査所見により行う。なおX線学的検査が可能であった場合は、所見を評価の参考とする。

免疫学的検査、遺伝学的検査、その他の検査については測定が可能な施設で実施し、結果を評価する。

### 14-1. 臨床症状

患者の主治医は、治療研究期間中患者の臨床症状を観察し、症状の悪化や有害事象の出現等がないか確認する（患者の症状記録表も参考にしてよい。）。観察結果は、症状記録表（主治医用）（C D 調査表 I・別紙その1）に記載し、下記の週の結果を項目別記録票（C D 調査表 I. 様式3）に転記する。記載する内容は患者のカルテ等の記録に記載されている内容と違いがあってはならない。

註] 臨床症状は、L C A Pを施行する週においてはL C A P施行の前日の症状を記載する。（L C A P施行の前日に大腸内視鏡検査を行う場合は、大腸内視鏡検査の前日の症状を記載する。）

登録直前、1週目（1回目のL C A P施行直前）、2週目（2回目のL C A P施行直前）、3週目（3回目のL C A P施行直前）、4週目（4回目のL C A P施行直前）、6週目（5回目のL C A P施行の翌週）、8週目（6回目のL C A P施行の翌週）、10週目（7回目のL C A P施行の翌週）

#### 1. 腹痛

##### ①痛みの程度

3. 強い痛み    2. 中程度の痛み    1. 軽い痛み    0. 無し

##### ②痛みの持続時間

4. いつも痛む                      3. しばしば痛む  
2. 時に痛む                      1. まれに痛む                      0. 無し

#### 2. 便

##### ①排便回数（行／日）

##### ②便の性状

3. 水様便    2. 泥状便    1. 軟便    0. 有形便

③下痢の回数

④血便の回数

⑤血便の程度

3. ほとんど血液ばかり排出                      2. 便にかなり血液が混じる  
1. 便に少しだけ血液が付く                      0. 無し

3. 肛門部病変

4. 腫脹と分泌物がひどく座ってられない  
3. 腫脹や分泌物があるが座っていることができる  
2. 腫脹や分泌物は軽度で日常生活に差し支えない  
1. 治療前の状態または癒痕のみ  
0. 肛門部の病変は無し

4. 瘻孔

1. 有り                      0. 無し

5. その他の合併症

例：関節炎、関節痛、虹彩炎、ブドウ膜炎、結節性紅斑、壊死性膿皮症、アフタ様口内炎等

1. 有り                      0. 無し

6. 腹部腫瘍

2. 確実に有り    1. 疑い    0. 無し

註] I O I B D assessment score の算定では、「疑い」は、腹部腫瘍「有り」に含める。

7. 体重 (kg)            (    ) kg

8. 身長 (cm)            (    ) cm

9. 体温 (°C)            (    ) °C

10. 腹部圧痛の痛みの程度

3. 強い痛み    2. 中程度の痛み    1. 軽い痛み    0. 無し

11. 血色素 (Hb)

註] 血色素 (Hb) は本来は生化学的検査の項目であるが、I O I B D assessment score の算定項目なので、臨床症状の項目に加えた。

12. その他

脈拍 (回/分)

#### 14-2. IOIBD assessment scoreの算定

① 1回目のLCAP施行の直前、② 2回目のLCAP施行の翌週（3週目・3回目の体外循環の前）、③ 5回目のLCAP施行の翌週（6週目）、④ 7回目のLCAP施行の翌週（10週目）に算定する。項目別記録表（UC調査表、様式1）を使用し、下記の項目が「有り」の場合を1点として算出する。

註] 上記以外の週は可能であればIOIBD assessment scoreを算定する。IOIBD assessment scoreは原則としてLCAP施行の前日に算定する。LCAP施行前日に大腸内視鏡検査や大腸造影検査を施行する場合は、検査の前日に算定する。算定にあたっては、患者の症状記録表（5-2. 症状の記録を参照）を参考としてよいが、患者のカルテ等の記録に記載されている内容と違いがあってはならない。

- ①腹痛の有無
- ② 1日6行以上の下痢、または粘血便の有無
- ③肛門部病変の有無
- ④瘻孔の有無
- ⑤その他の合併症の有無
- ⑥腹部腫瘍の有無
- ⑦体重減少の有無
- ⑧ 38℃以上の発熱の有無
- ⑨腹部圧痛の有無
- ⑩血色素（Hb）の減少（10g/dl未満）の有無

#### 14-3. CDAI<sup>3)</sup> (Crohn's Disease Activity Index)の算定

登録前1週間、② 2回目のLCAP施行の翌日から1週間、③ 5回目のLCAPの施行の翌日から1週間、④ 7回目のLCAP施行の翌日から1週間において、臨床症状、血液学的検査の結果をもとに、CDAI計算表（CD調査表I・別紙その2）を使用し下記の方法で算出する。なお算定に使用した値については日付も記載する。

①下痢または軟便の回数  $\square + \square + \square + \square + \square + \square + \square = \underline{\quad} \times 2 = \underline{\textcircled{1}}$   
(□には1日の回数を記入する。)

②腹痛  $\square + \square + \square + \square + \square + \square + \square = \underline{\quad} \times 5 = \underline{\textcircled{2}}$   
(0：なし 1：軽度 2：中等度 3：高度 )

③全身状態  $\square + \square + \square + \square + \square + \square + \square = \underline{\quad} \times 7 = \underline{\textcircled{3}}$   
(0 : 良好 1 : 軽度不良 2 : 不良 3 : 重症 4 : 劇症)

④患者が現在もっている下記の項目の数  $\underline{\quad} \times 20 = \underline{\textcircled{4}}$

- ・関節炎／関節痛
- ・虹彩炎／ブドウ膜炎
- ・結節性紅斑／壊死性膿皮症／アフタ様口内炎
- ・裂肛・痔瘻または肛門周囲膿瘍
- ・その他の瘻孔
- ・過去1週間 37.8℃以上の発熱

⑤下痢に対してlomotil(Lopemin)またはオピオートの使用の有無  $\underline{\quad} \times 30 = \underline{\textcircled{5}}$   
(0 : 無し 1 : 有り)

⑥腹部腫瘍  $\underline{\quad} \times 10 = \underline{\textcircled{6}}$   
(0 : 無し 2 : 疑い 5 : 確実に有り)

⑦ヘマトクリット  $\underline{\quad} \times 6 = \underline{\textcircled{7}}$   
(男性 : 47 - Ht値 女性 : 42 - Ht値)

⑧体重  $\underline{\quad} \times 1 = \underline{\textcircled{8}}$   
 $100 \times (1 - \text{体重} / \text{標準体重} = \underline{\quad})$

註] 標準体重は「肥満とやせの判定表」(1986) 厚生省保健医療局健康増進栄養課) より算定する。

CDAI : ①～⑧の合計

#### 14-4. 血液学的検査・生化学的検査

##### 14-4-1. 有効性判定のための採血

血液学的検査・生化学的検査は、①1回目のLCAP施行直前、②3回目のLCAP施行の翌週(4週目・4回目のLCAP施行前)、③5回目のLCAP施行の翌週(6週目)、④7回目のLCAP施行の翌週(10週目)に患者から採血して行う。

註] 上記以外の週は可能であれば測定を行い、結果を調査票に記入する。LCAPを施行する週においては、LCAPを施行するまでに採血を行う。血液学的検査・生化学的検査所見の結果は血液学的検査・生化学的検査結果(CD調査表I、様式5)に記載する。

##### (1)項目

###### a)血液学的検査

- ①赤血球数、②ヘモグロビン量\*、③ヘマトクリット値\*、④白血球数、
- ⑤白血球分類 (Stab, Seg, Lympho, Eosino, Mono, Baso)、⑥血小板数、
- ⑦赤沈 (炎症マーカー)

註] ヘモグロビン量は I O I B D assessment score 算定の項目、ヘマトクリット値は C D A I 算定の項目である。

#### b) 生化学的検査

- ①総蛋白 ②アルブミン ③蛋白分画 ④CRP (炎症マーカー)
- ⑤GOT ⑥GPT
- ⑦γ-GTP ⑧LDH ⑨総コレステロール ⑩BUN ⑪クレアチニン
- ⑫Na ⑬K ⑭Cl ⑮Ca

#### 14-4-2. LCAPの影響を評価するための採血

1 回目の LCAP 施行の翌日に採血を行う。(項目は 14-4-1 と同じ。)

また、LCAP 施行前に貧血や低栄養状態、電解質異常等があり、補正した上で LCAP を施行した場合は、LCAP 施行の翌日に採血を行う。補正を行った経緯と採血の結果は、治療研究サマリー (CD 調査表 I. 様式 9) に記入する。

#### 14-5. 大腸内視鏡検査

可能な限り、1 回目の LCAP 施行前 2 週間以内と、5 回目の LCAP の翌週 (6 週目 ± 7 日)、7 回目の LCAP の翌週 (10 週目 ± 7 日) に大腸内視鏡検査を施行し、結果を項目別記録表 (CD 調査表 I. 様式 3) に記載する。中止・脱落した患者については、中止・脱落后可能であればできるだけ大腸内視鏡検査を施行し、中止・脱落した時点での判定を行なう。

註] 各実施医療機関の大腸内視鏡検査判定医に判定を依頼する際、本研究の様式である「大腸内視鏡検査判定依頼書」(CD 調査表 I・別紙その 3) を使用してもよい。

- ①敷石状所見：+++ (密)・++ (中程度)・+ (粗)・- (なし)
- ②縦走潰瘍：+++ (長く深い)・++ (長く浅いまたは短く深い)・+ (短く浅い)・- (なし)
- ③不整形潰瘍：+++ (深く多発)・++ (浅く多発または深く散在)・+ (浅く散在)・- (なし)

- ④discrete ulcer : +++ (深く多発)・++ (浅く多発または深く散在)・  
+ (浅く散在)・- (なし)
- ⑤アフタ : ++ (密)・+ (粗)・- (なし)
- ⑥発赤斑 : ++ (密)・+ (粗)・- (なし)

大腸内視鏡検査所見は項目別記録表（CD調査表Ⅰ、様式3）に記載する。

大腸内視鏡検査所見は、各実施医療機関で判定する以外に、判定委員会（「3. 実施体制」参照）の中に「クローン病の大腸内視鏡検査所見評価委員会」を設け、本研究全体としての検討・評価を行う。各実施医療機関の責任医師は、各実施医療機関で判定後、治療研究前と6週目・10週目の大腸内視鏡検査の写真と所見のコピーを、事務局に着払いで送付する。

#### 14-6. 病理組織検査

1回目のLCAP施行前2週間以内と5回目のLCAP施行の翌週（6週目±7日）、7回目のLCAP施行の翌週（10週目±7日）の大腸内視鏡検査施行時に生検を行い、下記の項目について調査する。結果を項目別記録表（CD調査表Ⅰ、様式3）に記載する。

CD治療研究を中止・脱落した患者については中止・脱落后可能であればできるだけ大腸内視鏡検査を施行し、同時に生検を行い下記の項目について調査する。

- ①非乾酪性肉芽腫の有無 : +・-
- ②細胞浸潤 : +++・++・+・-
- ③びらん : ++・+・-
- ④陰窩膿瘍 : +・-
- ⑤cryptitis : +・-
- ⑥好中球浸潤の有無 : ++・+・-
- ⑦goblet cell の減少 : +++・++・+・-

なお、病理組織検査所見は各実施医療機関の病理医によるものとするが、判定は「18-3. 病理組織検査判定基準」に従うものとする。

註] 各実施医療期間の病理医に判定を依頼する際、本研究の様式である「病理組織検査判定依頼書」（CD調査表Ⅰ・別紙その4）を使用してもよい。

病理組織検査所見は各実施医療機関で判定する以外に、本研究全体としての検討・評価を行う。各実施医療機関の責任医師は各実施医療機関で判定後、治療研究前と6週目±7日、10週目±7日の病理組織プレパラートと病理組織検査所見のコピーを各1部事務局に着払いで送付する。

なお一部の測定可能な施設で、白血球表面接着因子やサイトカインの組織内表出の検討、costimulatory factor の検討、サイトカインm-RNAの組織内発現の検討を行う。

#### 14-7. X線学的検査

本研究中、上部消化管造影検査、大腸造影検査、小腸造影検査が可能であれば施行する。

#### 14-8. 免疫学的検査

1回目のLCAP施行直前、5回目のLCAP施行の翌週（6週目±7日）、7回目のLCAP施行の翌週（10週目±7日）に患者から採血し、CD研究治療中のflow cytometry (T-cell, B-cell, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, HLADR<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>HLADR<sup>+</sup>, CD11b<sup>+</sup>CD18<sup>+</sup> (Mac-1), CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>等) と活性化T-cellの変動、抗アミラーゼ抗体について、測定が可能な施設で検討を行う。

#### 14-9. 遺伝学的検査

免疫遺伝子について、測定が可能な施設で検討を行う。

#### 14-10. その他

CD治療研究中の腸管透過性の変化について、実施が可能な施設で検討を行う。

### 15. 安全性に関する調査

#### 15-1. 有害事象

有害事象とは治療研究期間中に患者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事や予想できなかった好ましくない徴候(臨床検査値の異常を含む)や症状をいう。

必ずしも本治療研究との因果関係が明らかになったもののみを示すものではない。

## 15-2. 有害事象発現時の対応と報告義務

- (1) 責任医師・分担医師および実施医療機関の長は、治療研究期間中に患者に出現した有害事象に対し、適切かつ十分な医療措置を行い、患者の安全確保に留意するとともに、その原因究明に努めなければならない。
- (2) 有害事象に対する医療措置が必要になった場合には、患者自身またはその家族等にできるだけ速やかにその旨を伝えなければならない。
- (3) 有害事象とL C A Pを含めた治療研究の因果関係が認められた場合、または因果関係が疑われる場合は、有害事象の程度によっては速やかに治療研究を中止し、別の治療に変更する。
- (4) 有害事象については、有害事象調査表（CD調査表 I、様式6）に必要事項を記入する。調査に日数が必要な場合は、治療研究終了後も調査を続行する。
- (5) 責任医師および分担医師は、患者に出現した有害事象のうち特に重篤なものについては、実施医療期間の長と本研究の主任研究者にただちに報告する。報告後、「有害事象報告書」（CD調査表 I・別紙その5,6）に所定の事項を記入して、実施医療機関の長と本研究の主任研究者に早急に提出する。調査に日数が必要な場合はその旨を実施医療機関の長と本研究の主任研究者に報告し、調査後に「有害事象報告書」（CD調査表 I・別紙その5,6）を提出する。報告した内容は有害事象調査表にも記載する。
- (6) 治療研究終了後も、必要であれば引き続き適切かつ十分な医療措置を行う。

## 15-3. 有害事象調査表・有害事象報告書の記載内容

### (1) 有害事象の発現日

有害事象の発現日は、患者に自他覚的随伴症状が認められた日、または臨床検査値に異常変動が認められた検査日とする。無徴候性の合併症・偶発症については診断が確定した日（診断のための諸検査実施日）とする。

### (2) 有害事象の内容と程度

有害事象の程度を下記に従って分類し、判定する。



a) 軽度

特に治療や処置を要さない軽微な症状や所見。

b) 中等度

治療や処置を要するが、一時的な症状で治療によって軽快し、研究治療の継続が可能な場合。

c) 高度

(1) 治療や処置を要し、研究治療の中止を検討する必要がある症状や所見。

(2) 治療や処置を要し、研究治療の中止を余儀なくされるような症状や所見。

なお、高度の有害事象のうち特に重篤なものを下記に別示する。

d) 重篤

①死亡

②死亡につながる恐れがあるもの

③障害の発現(日常生活に支障を来す程度の機能不全の発現)

④障害の発現につながる恐れがあるもの

⑤有害事象の治療のために、入院や入院期間の延長が必要なもの

⑥上記①～⑤に準ずる重篤な障害で、①～⑤に至らないようにするために、何らかの処置・治療が必要になるような有害事象

(3) 有害事象に対する医療措置の内容

a) 有害事象に対する治療や処置

b) 転科、転院などの措置

(4) 転帰日

患者が治療研究期間中または終了後に回復、軽快、悪化、死亡した日とする。

転帰日が正確に確認できない場合は、転帰の内容を確認または判定した日を転帰日とする。

(5) 転帰

a) 回復

症状、所見が消失したもの。検査の異常値が正常化したもの。

b) 軽快

症状、所見が明らかに改善したもの。

検査の異常値が正常値近くまで回復したもの。

c) 不変

症状、所見、検査値にほとんど変化がない場合。

d) 障害の残存

症状、所見、検査の異常が未だ正常値近くまで回復せず、症状、所見、検査値の一部が、後遺症、障害、かなりの異常値として残存する場合。

e) 悪化

症状、所見、検査値異常が異常が発現時より悪化した場合。

f) 死亡

g) 不明

患者の転院、転居等により、判定が不可能になったもの。

#### (6) 治療研究 (LCAP) の継続

a) 有害事象が出現したが治療研究 (LCAP) の継続が可能であった。

b) 有害事象が出現したため治療研究を中止した。

#### (7) 治療研究 (LCAP) との因果関係の判定基準

a) 明らかに関連がある

LCAPの再施行、薬剤の再投与、処置の再施行により、同様の症候が再現する場合。

死亡の場合は、当該有害事象が直接死亡の原因になったか、当該有害事象が明らかに死亡に寄与した場合、または当該有害事象が未回復のまま死亡した場合。

b) 関連がある可能性が高い

患者の原疾患、合併症などの治療研究 (LCAP) 以外の要因がほぼ除外される場合。

c) 他の要因も推定されるが、関連がある可能性も否定できない

患者の原疾患、合併症などの要因も推定されるが、治療研究 (LCAP) による可能性も否定できない場合。

d) 関連がない

有害事象が患者の原疾患、合併症など治療研究（L C A P）以外の他の要因によると考えられる場合。

e) 不明

h) その他

#### 15-4. 重篤な有害事象発現時の補償

(1) 有害事象が、白血球除去フィルター、血液回路、血液循環装置の欠陥が原因で起こった場合は、旭メディカル株式会社が補償する。本研究組織、実施医療機関は補償を行なわない。

(2) 実施医療機関における過失による有害事象については、実施医療機関で対応する。

(3) すでに行なわれた厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班のプロジェクト研究「潰瘍性大腸炎に対するフィルター法白血球除去療法の多施設共同無作為比較試験」によって、フィルター法白血球除去療法の安全性が確認されている。よって上記(1), (2)以外に有害事象が出現する可能性は極めて少ないと考えられる。しかし、予想外の有害事象が発生する可能性は残る。万一発生しても本研究組織としては補償の対象としないので、担当実施医療機関で対応する。

註] (1) (2)以外の有害事象に関しては補償が無いことを患者に充分説明し、同意書作成時に確認を行う。

#### 15-5. 一般に体外循環に伴い出現しやすいと報告されている有害事象とその処置

一般的に体外循環に伴い出現しやすいと報告されている有害事象とその処置について、以下に示す。下記のような有害事象が出現した場合、症状の程度によっては体外循環治療の中止を検討する。有害事象によっては本研究の世話人に問い合わせても差し支えはない。

(1) 低血圧

体外循環開始直後に出現する事が多い。体外循環を中止し、低血圧を改善する処置・投薬を行う。

(2) 発熱

体外循環終了後に出現することが多い。短時間で改善する場合はほとんどであ

るが、長時間の発熱には、一般的な処置に加えて、主治医の判断で解熱剤や抗生剤投与が必要な場合がある。発熱が持続して存在する場合はLCAPを中止する。

### (3) 頭痛

血液を体外で灌流するので、体外循環終了後に出現する事が多い。短時間で改善する場合はほとんどであるが、長時間の持続性頭痛には鎮痛剤の投与が必要な場合がある。

### (4) 悪感

血液を体外に出すことから一時的に体温が下がり、冷感や悪寒が出現することがある。特に治療を要さずに改善することが多く、保温などによって短時間で改善する。

### (5) 悪心、嘔吐

特に治療を要さず、短時間で改善する場合はほとんどであるが、程度によっては制吐剤等の投薬が必要な場合もある。

### (6) アレルギー様症状（四肢の搔痒感、蕁麻疹等）

特に治療を要さず、短時間で改善する場合はほとんどであるが、程度によっては投薬が必要な場合もある。抗凝固剤として使用するメシル酸ナファモスタット（フサン®）に対するアレルギーも含まれるので、アレルギーの有無をチェックする。

### (7) 出血

カテーテルの挿入部位からの出血が続く場合は、圧迫による止血と安静が必要である。体外循環治療後の出血の予防策として、肘窩静脈を穿刺した場合は数分程度の圧迫止血を、大腿静脈を穿刺した場合は10分程度の圧迫止血と20分程度の安静が必要である。

### (8) 白血球除去フィルター・血液回路の凝固

生理食塩液で回路内を洗浄する等の処置が必要である。圧モニターの表示をチェックし、フィルター前後の圧較差が80~100mmHgになれば体外循環を終了する。回収は通常より多めの生理食塩液(300~400ml)で行う。