

## 厚生省特定疾患重点研究事業

「炎症性腸疾患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」

II. クロウン病

II-B. 栄養療法不耐患者 プロトコール

炎症性腸疾患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

Ⅱ. クローン病・Ⅱ-B. 栄養療法不耐型・プロトコール -目次-

1. 研究の背景 /1	
2. 研究の目的 /2	
3. 研究のデザイン /2	
4. 実施体制 /2	
4-1. 研究組織 /2	
4-2. 実施医療機関における体制 /5	
5. 治療研究用材料の送付と受領・管理 /6	
6. 対象患者の選択・除外基準 /7	
6-1. 選択基準 /7	
6-2. 除外基準 /8	
7. 説明と同意 /9	
7-1. 対象患者に対する説明 /9	
7-2. 患者の同意 /10	
8. 同意を得た患者の登録 /10	
8-1. 登録方法 /10	
8-2. 事務局による確認と登録確認書の送付 /11	
9. 治療研究開始にあたって /11	
9-1. 症状記録 /11	
9-2. 治療研究開始直前の評価 /11	
9-3. 治療研究サマリーの記載 /12	
10. 目標症例数 /12	
11. 実施期間 /12	
12. 解析方法 /12	
13. LCAPの実施方法 /12	
13-1. 材料 /12	
13-2. LCAPの準備 /13	
13-3. LCAPの実施 /14	
13-4. LCAP施行中の記録について /14	
13-5. LCAPの実施についてのカルテの記載 /15	
13-6. LCAPの頻度・回数 /15	
13-7. LCAPの併用療法 /15	
14. 有効性の評価方法 /16	
14-1. 臨床症状 /16	
14-2. IOIBD assessment score の算定 /18	Index)の算定 /18
14-3. CDAI (Crohn's Disease Activity	
14-4. 血液学的検査・生化学的検査 /19	
14-4-1. 有効性判定のための採血 /19	
14-4-2. LCAPの影響を評価するための採血 /20	
14-5. 大腸内視鏡検査 /20	
14-6. 病理組織検査 /21	
14-7. X線学的検査 /22	
14-8. 免疫学的検査 /22	
14-9. 遺伝学的検査 /22	
14-10. その他 /22	
15. 安全性に関する調査 /22	
15-1. 有害事象 /22	
15-2. 有害事象発現時の対応と報告義務 /23	
15-3. 有害事象調査表・有害事象報告書の記載 内容 /23	
15-4. 重篤な有害事象発現時の補償 /26	
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 /26	
16. 判定・評価 /28	
16-1. 判定・評価の方法 /28	
16-2. 項目別判定 /28	
16-2-1. IOIBD assessment score と 赤沈・CRPによる判定 /28	
16-2-2. CDAIによる判定 /29	
16-2-3. 大腸内視鏡検査所見による判定 /30	
16-2-4. 病理組織検査所見による判定 /30	
16-2-5. X線学的検査所見による判定 /30	
16-3. 初期評価 /31	
16-3-1. 有効性 /31	
16-3-2. 安全性 /32	
16-3-3. 有用性 /32	

16-4. 中間評価 /33

16-4-1. 有効性 /33

16-4-2. 安全性 /34

16-4-3. 有用性 /34

16-5. 最終評価 /35

16-5-1. 有効性 /35

16-5-2. 安全性 /36

16-5-3. 有用性 /36

17. 中止・脱落 /37

17-1. 中止基準 /37

17-2. 脱落基準 /37

17-3. 中止・脱落に際して /38

18. 資料

18-1. クロウン病治療研究のスケジュール /39

18-2. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害  
調査研究班・クロウン病診断基準改訂案  
(平成6年度研究報告書より) /40

18-3. 病理組織判定基準 /45

18-4. References /47

## II. クロウン病 II-B. 栄養療法不耐患者

### 1. 研究の背景

「Prospective multicenter randomized study of leukocytapheresis using filter method for ulcerative colitis」(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割り付け無作為比較試験)<sup>1)</sup>が、平成6年から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として全国18施設共同で行われた。対象症例は中等症・重症・激症の潰瘍性大腸炎(以下UC)患者であり、下記の2群(I・II)に無作為に割り付けて、多施設共同割り付け無作為比較試験で検討した。

#### I. 白血球除去療法(以下LCAP)群(①または②)

①患者が研究開始までに使用してきた薬剤にLCAPを併用し、LCAPの効果がみられたら薬剤を減量する。

②発症後未治療の場合：薬剤を新たに開始せず、LCAPの単独で治療とする。

#### II. プレドニゾロン(以下PSL)群

患者が研究開始までに使用してきた薬剤に加えプレドニゾロン(プレドニシ®)を中等症は40mg/日、重症は60~80mg/日まで増量して治療する。

研究結果は平成10年中にまとめられ、7週間の活動期療法で得られた著効(緩解導入)を含めた10週間までの改善(有効)率は、LCAP群69.8%(43例中30例)、対照のPSL群37.5%(40例中15例)でLCAP群が有意に高かった。

一方、クロウン病(以下CD)に対してのLCAPの有用性は少数例の報告<sup>2)</sup>があるのみでまだ十分に検討されていない。そこで、LCAPをCDに対する新しい治療法として確立するために、多施設で多症例について検討し、有効性、安全性および有用性を評価する。

## 2. 研究の目的

CD患者に対するLCAPの有効性、安全性および有用性を多施設で検討・評価する。

註] (1) CD治療研究で使用する、白血球除去フィルター・セルソーバ® CS-100 は、製造承認を得た医療用具である。(平成7年5月29日承認。承認番号 20100BZZ01433000)

(2) CD治療研究は製造承認されている医療用具を使用して有効性・安全性を評価する研究であり、医療用具の臨床治験ではない。

## 3. 研究のデザイン

CD患者を対象とする多施設共同の pilot study とし、対照群を設定せずに、LCAPの有効性・安全性・有用性を検討・評価する。

患者の選択・除外基準は「6. 対象患者の選択・除外基準」で述べる。

## 4. 実施体制

### 4-1. 研究組織

#### 主任研究者

下山 孝 兵庫医科大学第四内科 教授  
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1 tel 0798-45-6660 fax 0798-45-6661

#### 分担研究者 (五十音順・敬称略)

朝倉 均\* 新潟大学医学部第三内科 教授  
〒951-8122 新潟市旭町通一番町757 tel 025-223-6161 fax 025-227-0776

飯塚 文瑛\* 東京女子医科大学消化器内科 准講師  
〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1 tel 03-3353-8111 fax 03-3352-5139

金城 福則\* 琉球大学第一内科 助教授  
〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207 tel 098-895-3331 fax 098-895-3086

櫻井 俊弘<sup>1)</sup>\* 福岡大学筑紫病院消化器科 講師

〒818-8502 福岡県筑紫野市大字俗明院3 7 7 - 1 tel 092-921-1011 fax 092-929-2630

里見 匡迪<sup>2)</sup> 兵庫医科大学第四内科 助教授 (事務局・世話人)

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

澤田 康史<sup>3)\*</sup> 兵庫医科大学第四内科 助手 (事務局・世話人)

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

高添 正和<sup>4)\*</sup> 社会保険中央総合病院内科 部長

〒169-0073 東京都新宿区百人町3 - 2 2 - 1 tel 03-3364-0251 fax 03-3364-5663

戸澤 辰雄 兵庫医科大学中央臨床検査部 教授

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1 - 1 tel 0798-45-6341 fax 0798-45-6309

名川 弘一\* 東京大学医学部腫瘍外科 助教授 (世話人)

〒112-0033 東京都文京区本郷7 - 3 - 1 tel 03-5800-8653 fax 03-3811-6822

西上 隆之<sup>5)\*</sup> 兵庫医科大学第二病理 助教授

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1 - 1 tel 0798-45-6427 fax 0798-45-6426

馬場 忠雄\* 滋賀医科大学第二内科 教授

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町 tel 077-548-2217 fax 077-548-2219

日比 紀文\* 慶應義塾大学医学部内科 教授

〒160-8582 東京都新宿区信濃町3 5 tel 03-3353-1211 fax 03-3357-6156

樋渡 信夫<sup>6)\*</sup> 東北大学医学部第三内科 講師

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町2 - 1 tel 022-717-7171 fax 022-717-7177

福島 恒男<sup>7)\*</sup> 横浜市立市民病院外科 部長

〒240-0062 横浜市保土ヶ谷区岡沢町5-6 tel 045-331-1961 fax 045-331-1960

福田 能啓<sup>8)</sup> 兵庫医科大学第四内科 講師

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

藤原 研司<sup>9)\*</sup> 埼玉医科大学第三内科 教授

太田 慎一 埼玉医科大学第三内科 教授

〒350-0451 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷3-8 tel 0492-76-1198 fax 0492-94-8404

牧山 和也\* 長崎大学医学部光学医療診療部 助教授

〒852-8501 長崎市坂本町1-2-4 tel 095-849-7337 fax 095-849-7568

松本 誉之\* 大阪市立大学医学部第三内科 講師

〒545-8586 大阪市阿倍野区旭町1-5-7 tel 06-645-3811 fax 06-645-3813

棟方 昭博\* 弘前大学医学部第一内科 教授

〒036-8216 弘前市在府町5 tel 0172-39-5053 fax 0172-37-5946

#### 研究協力者（五十音順・敬称略）

北洞 哲治\* 国立大蔵病院臨床研究部 医長

〒157-0074 東京都世田谷区大蔵2-10-1 tel 03-3416-0181 fax 03-3416-2222

鈴木 康夫\* 千葉大学医学部第二内科 助手

〒260-0856 千葉市中央区亥鼻1-8-1 tel 043-222-7171 fax 043-226-2095

楠神 和男\* 名古屋大学医学部第一内科 講師

〒466-0065 名古屋市昭和区鶴舞町6-5 tel 052-741-2111 fax 052-744-2157

高後 裕\* 旭川医科大学第三内科 教授

〒078-8307 旭川市西神楽四線5-3-11 tel 0166-65-2462 fax 0166-68-2469

#### 事務局

兵庫医科大学第四内科内 事務取扱 里見 匡迪 澤田 康史※

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

※CDに対する白血球除去療法の効果に関する多施設共同研究責任者

#### 評価委員（敬称略）

寺田 雅昭 国立がんセンター研究所 所長

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1 tel 03-3542-2511 fax 03-3248-0326

森岡 恭彦 日本赤十字社医療センター 院長

〒150-0012 東京都渋谷区広尾4-1-2 2 tel 03-3400-1311 fax 03-3409-1604

武藤 徹一郎 東京大学医学部腫瘍外科 教授

〒112-0033 東京都文京区本郷7-3-1 tel, fax 03-5800-8819

渡邊 英伸 新潟大学医学部第1病理 教授

〒951-8122 新潟市旭町通り一番町757 tel 025-227-2093 fax 025-223-0283

澤田 俊夫 群馬県立がんセンター 副院長

〒373-0828 群馬県太田市高林西町617-1 tel 0276-38-0711 fax 0276-40-6017

八木田 旭邦 近畿大学腫瘍免疫等研究所 教授

〒589-0014 大阪狭山市大野東377-2 tel 0723-66-0221(3177) fax 0723-68-1132

註)<sup>1)-9)</sup>：「CD研究治療の効果判定委員会」（以下CD判定委員会）の委員（9名）

\*：各実施医療機関の責任医師

#### 4-2. 実施医療機関における体制

- (1) CD治療研究を実施する医療機関において、CD研究治療の責任者である医師を「実施医療機関責任医師」（以下責任医師）と称する。

註）「3-1. 研究組織」において \* が付いている分担研究者を各実施医療機関の責任医師とする。

- (2) 責任医師の指導・監督のもとに、CD治療研究に係わる業務を行なう個々の医師



を「実施医療機関分担医師」（以下分担医師）と称する。

- (3) CD治療研究に参加する患者は、選択基準をすべて満たし、かつ除外基準に抵触しないもので、責任医師または分担医師が、患者の同意能力や他の治験の参加の有無等を考慮した上で参加可能と判断する。患者本人が治療研究に参加することに同意したら、本研究をとりまとめる事務局が対象患者としてふさわしいかどうかを確認する。
- (4) 責任医師は、CD治療研究の責任者と、参加患者のCD治療研究全般を担当する主治医を兼ねることができる。責任医師が主治医でない場合は、分担医師が主治医を担当する。
- (5) CD治療研究は二重盲検試験ではないので、参加患者の主治医が直接患者の体外循環治療にかかわることができる。
- (6) CD治療研究の実施に協力する医療従事者（看護婦・臨床工学士・その他）を「実施医療機関協力者」（以下協力者）と称する。

## 5. 治療研究用材料の送付と受領・管理

CD治療研究に使用する下記の材料は、本研究の実施が各実施医療機関の倫理委員会で承認されたのち、1症例分程度が各実施医療機関に送付される。

CD治療研究では、実施医療機関に「治療研究用材料管理者」（以下管理者）を置く。管理者は原則として分担医師または協力者（看護婦、臨床工学士、その他）とする。管理者はCD治療研究材料を受領・保管・管理し、治療研究用材料管理表（複写式）（CD調査表Ⅱ、様式1）に使用状況を記録する。治療研究用材料のうち、白血球除去フィルターはCD治療研究以外の目的に使用してはならない。血液回路、フサン®は、UC治療研究で使用する材料と同じなので、相互使用してもよい。

治療研究用材料送付後の破損・紛失等については原則として補填されない。

註] ただし、LCAP治療に際して、回路内での血液凝固や軽度の副作用等のため、処理量が1,000ml以下であった場合に限り、患者1人につき全治療期間を通して2回を限度として、白血球除去フィルターの使用を認める。

### 治療研究用材料

- 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）

註] 発送元：旭メディカル株式会社（東京都）

## ②血液回路

原則として、旭メディカル社製の回路を使用する。

註] 発送元：旭メディカル株式会社（東京都）

## ③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）

註] 1 発送元 責任者：兵庫医科大学第四内科 澤田 康史

註] 2 抗凝固剤 フサン® は1回の研究治療に使用する標準量(50mg)以上を使用した場合は原則として補充されない。

CD治療研究用材料は、患者の治療研究終了・中止・脱落が確認された時点でただちに返送する必要は無いが、使用状況は治療研究用材料管理表（複写式）

（CD調査表Ⅱ、様式1）に記録する。また、本研究の事務局の要請があった場合は下記に返送しなければならない。

返送先：〒101-8482 東京都千代田区神田美土代町9丁目1番 MD神田ビル8階

旭メディカル株式会社 学術部 鎮目 泰正

tel 03-3259-5890 fax 03-3259-5899

CD治療研究用材料の送付・返送に関する問い合わせは、原則として本研究の事務局においてFAXで受け付ける。

事務局：兵庫医科大学第四内科 担当 澤田 康史

tel 0798-45-6662, 6663 fax 0798-45-6661

## 6. 対象患者の選択・除外基準

### 6-1. 選択基準

(1)成分栄養療法（ED）や脂肪制限食（15g/日以下）等の栄養療法に抵抗または脱落した患者を対象とする。

(2)病変の拡がりによる分類

小腸型またはCD治療研究登録時の主病変が小腸にある小腸・大腸型CD患者を対象とする。

(3)活動性による基準

①1週間の完全静脈栄養療法でも下痢または血便が消失しない活動期の患者を対象とする。（Crohn's Disease Activity Index: CDAI<sup>3)</sup> 200以上）。

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。

#### (4) その他

- ① CD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

大腸型またはCD治療研究登録時の主病変が大腸にある小腸・大腸型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・捺印をお願いする。

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・捺印をお願いする。

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・捺印をお願いする。

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入れる。
- (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、患者に症状記録（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、「治療研究のサマリー」(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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 加生理食塩液を作る。フサン<sup>®</sup> 加生理食塩液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<sup>®</sup> 加生理食塩液 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



施行した場合は、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はずす。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「LCAP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.クロー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 assessment 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)