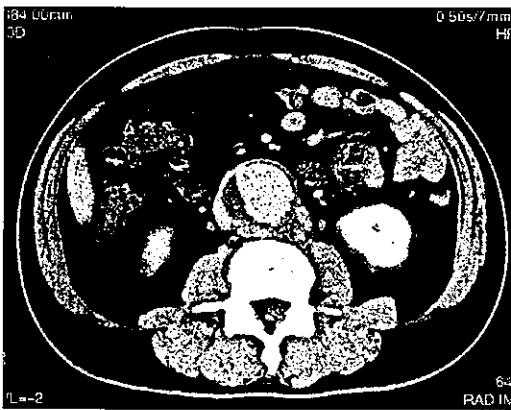
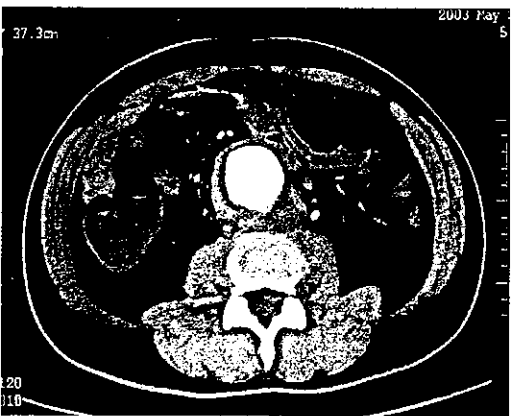


a



b



c

図3. CT検査による動脈瘤形態の経時的変化 (a-c)



図4 大動脈周囲後腹膜腔の感染所見 (a, b)、大動脈内膜のpunched-out 欠損 (c) による仮性動脈瘤形成、椎体前方組織の融解と膿汁貯留 (d)

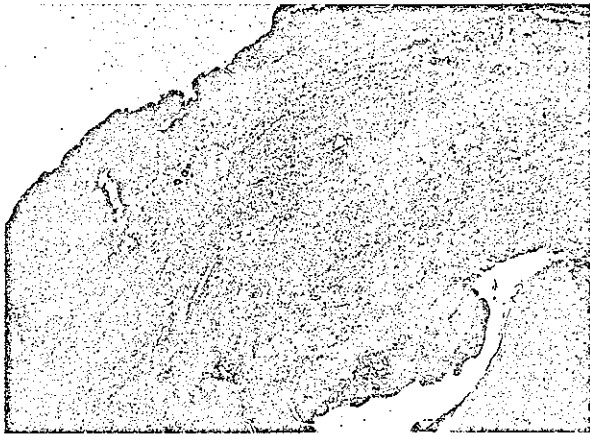


図1. 右鼠径部の皮膚の感染が大股動脈に及び切除した標本である。全層性に炎症がみられ、本来の壁構造は著しく破壊されている。浸潤細胞は図2に示すように大部分好中球である。本症例ではグラム陽性球菌が証明された。



図2. 図1の好中球浸潤の著しい部位の拡大像。細菌感染と好中球浸潤により組織破壊が進み、一部膿瘍形成がみられる。



図3. 胸部大動脈瘤を持った患者にMRSA肺炎が発症し、敗血症を起こし、瘤内にMRSA感染が発生した。その結果瘤は破裂し、大出血にて死亡した。ソングにより大動脈瘤の破裂部を示している。



図4. 図3の破裂部の組織像。内膜には血栓形成がみられ、中膜は菲薄化し、好中球浸潤が著しく、破裂している(*)。そのため外膜には出血がみられる。

感染性の病原体、大部分は自然界に存在する細菌や真菌によってひき起こされる(大)動脈壁の炎症をいう。通常、血行性に散布された細菌即ち敗血症性塞栓が血管壁に着床することにより生じるが、周囲の感染からの直接波及によることもある。

嚢状の動脈瘤をきたすこともあるが、肉眼的にはあまりよくわからないことの方が多い。とくに、動脈が小さい場合などはよくわからない。血管壁は肥厚したり、二次的な壁内血栓あるいは内腔の閉塞性血栓がみとめられる場合もある。感染性動脈炎は、細菌性(通常は仮性)瘤形成をひき起こすことがある。

光顕的に、特徴的な所見はその原因に依存する。たとえば、細菌感染では炎症細胞と細菌を動脈壁に認めることがある。真菌感染では菌体成分を血管壁内に特異的な炎症反応を伴わずにみることがある。起原因菌としては、感染性心内膜炎と関連した化膿菌と共に、サルモネラ菌群もしばしば認められる。

菌糸に中隔が認められなければ、ムコール菌症(ムコール属、クモノスカビ属など)を考える。サイトメガロウイルスは、血管内皮細胞に封入体をつくらることがある。

抗生物質の普及により、免疫能が抑制された患者や薬物中毒者が主である。抗生物質の投与だけでは通常有効ではなく、外科学的切除が必要とされる。感染の全身播種による感染性動脈炎は、膿瘍などの局所病変が偶然にも動脈をおかしたときにおこる動脈炎と鑑別しなければならない。

非売品

本アトラスは、平成16年度において厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)を受け、実施した研究の成果である。

血管炎アトラス

発行：平成17年3月

厚生労働省難治性疾患克服研究事業
難治性血管炎に関する調査研究班

発行人：尾崎 承一・吉木 敬

編集

臨床編 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科
神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1

TEL: 044-977-8111(代表) FAX:044-977-8593

病理編 北海道大学大学院医学研究科病態解析学講座分子病理学分野
北海道札幌市北区北15条西7丁目

TEL: 011-716-2111(代表) FAX:011-706-7825

印刷：株式会社アサヒ・シーアンドアイ
〒105-0003東京都港区西新橋3-25-3白樺ビル
TEL 03-3434-0635 FAX 03-3434-8385

〔IV〕

(資料2)

三班合同前向き臨床試験
プロトコール

**MPO-ANCA 関連血管炎に対する
重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする
前向きコホート調査研究**

厚生労働科学免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業
免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班（主任研究者：橋本博史）
腎病変における研究分科会（分担研究者：榎野博史）

厚生労働省難治性疾患克服研究事業
進行性腎障害に関する調査研究班（主任研究者：富野康日己）
急速進行性腎炎分科会（分担研究者：小山哲夫）

並びに
難治性血管炎に関する調査研究班（主任研究者：尾崎承一）
中小型血管炎の臨床研究分科会（分担研究者：中林公正）

試験の背景

MPO-ANCA 関連血管炎は、主に顕微鏡的多発血管炎、特発性急速進行性腎炎などで MPO-ANCA が陽性となる疾患であり、腎・肺を主体に全身性多臓器障害をきたす危険性のある疾患です。しかし、その最適な治療法は確立されていません。欧米では、全身性血管炎に対しシクロホスファミドとステロイド大量投与の併用療法が標準的治療法として用いられており、寛解導入率90%以上の効果を発揮することが前向き臨床試験で確認されています。しかし、欧米の ANCA 関連血管炎の多くは PR3-ANCA 陽性例であり、MPO-ANCA 陽性例は少ない。我が国には MPO-ANCA 陽性の患者様が多いため、欧米の成績をそのまま我が国の患者様に当てはめることは困難です。

このため、我が国ではこれまで専門施設毎に異なった治療方針が用いられており、MPO-ANCA 関連血管炎に対する最適な治療法が確立されていませんでした。このような現状を改善するため、厚労省難治性血管炎、進行性腎障害、免疫疾患合併症に関する3つの研究班において、過去の研究結果や欧米での臨床試験、ならびに各専門医の経験等を総合して、専門医による討論が繰り返されてきました。その結果、多くの専門医の合意に基づいた現時点で最も有用と考えられる治療法、すなわち“重症度別治療プロトコール”が作成されました。

この治療法の有効性や安全性に関する根拠を確立するためには、前向き臨床試験による検証が必要です。

研究目的：

1. MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療プロトコールの有効性と安全性を前向きに調査する。
2. 疾患特異的・病勢依存的に発現する遺伝子をジーンチップ解析により明らかにする。
3. わが国に多い MPO-ANCA 関連血管炎の治療効果判定方法を模索するため、欧米の標準である BVAS 2 と VDI、SF36 を実際に前向きコホートで使用し、その成績をもとに MPO-ANCA 関連血管炎に適した評価法を開発する。
4. 幅のある治療プロトコールの中から各専門医がどのような選択をするかを比較検討するとともに、一定のプロトコールに基づいた多施設共同作業により、施設間の考え方の相違を解消しコンセンサスの形成を目指す。
5. 腎生検組織所見から予後因子を解析する。
6. 治療に伴う合併症とその対策を検討する。
7. 本試験の成績をもとに、将来新しい治療法を検証する RCT の対照となるような標準治療法改訂を目指す。

4. 対象患者

(1) 選択基準

MPO-ANCA 陽性であり、かつ以下の診断基準のいずれかを満たす患者を対象とする。

厚労省難治性血管炎研究班による顕微鏡的多発血管炎の診断基準（別紙参照）

厚労省難治性血管炎研究班による結節性多発動脈炎の診断基準（別紙参照）

厚労省進行性腎障害班による特発性急速進行性腎炎の診断基準（別紙参照）

(2) 除外基準

(a) 診断時年齢 80 歳以上

(b) 活動性の感染症を有する患者

(c) 治療前白血球数 $< 4000/\text{mm}^3$ 未満

(d) 血小板数 $< 120,000/\text{mm}^3$ 未満

(e) 末期腎不全で透析療法中の患者

(f) 高度の呼吸不全の患者 ($\text{PaO}_2 < 60\text{Torr}$)

(g) 肝硬変症を有する患者

(h) 5 年以内に悪性腫瘍の診断を受けている患者

(i) 妊娠中の患者

(j) 過去にシクロフォスファミドの投与をうけその総量が 10g を越える患者

5. 被験者に説明し同意を得る方法

倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、担当医より文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。

患者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて患者の意思を予め確認するとともに、事前に臨床試験審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者の再同意を得る。

6. 試験の方法

(1) 患者登録への手順

インフォームドコンセントに従い、登録基準シートを確認する。すべての登録基準を満たし、いずれの除外基準を満たさないことが確認された後、登録する。登録時に通達された本研究における被験者識別コードは症例登録書に記入するとともに、各施設において患者 ID と対応させて明記した被験者識別コードリストを作成・保管し、プライバシーを保護するために厳重管理すること。

重症度別治療プロトコール (表 1)

表 1 初期治療法の選択

- ① メチルプレドニゾン (M-PSL) パルス (0.5~1.0g/日) 療法×3日間
- ② プレドニゾン (PSL) 0.6~1.0mg/kg/日経口
- ③ シクロホスファミド大量、静注療法 (IVCY) 0.5~0.75g/m²またはシクロホスファミド (CY) 0.5~2.0mg/kg/日 (50~100mg/日)

病型	治療法	①	②	③
血管炎	重症例 (注 1)	●	●	● (注 3)
	最重症例	本文参照		
	軽症例	本文参照		
RPGN	RPGN I, II 非高齢かつ非透析	●	● (注 2)	△ (注 3)
	RPGN I, II 高齢または透析(注 4)	△	● (注 2)	
	RPGN III, IV 非高齢かつ非透析	●	● (注 2)	● (注 3)
	RPGN III, IV 高齢または透析(注 4)	●	● (注 2)	△ (注 3)

● 施行すべき治療法

△ 症例により選択する治療法

注 1 症例の大半が RPGN を合併する。RPGN を合併した場合には、RPGN の治療法を参考に投与量・投与法の調節を行うことが必要である。

注 2 テロイドの経口投与量として 0.9mg/kg 以上の初期投与を行った群でそれ以下の投与量で開始した群に比較して予後不良であったという成績が進行性腎障害班アンケート調査で示されており、腎機能障害の程度など個々の症例でリスクを評価して初期投与量を設定することが必要である。

注 3 腎機能障害 (血清 Cr≥1.8mg/dl) 時、60 歳以上の患者では IVCY, CY の投与量を 75%~50%に減量する。

注 4 高齢者とは 70 歳以上をいう。透析とは維持透析療法中もしくは透析からの離脱が困難と予測される患者を指す

A. 顕微鏡的多発血管炎 (MPO・ANCA 関連血管炎) の寛解導入療法 (初期治療)

3～6 ヶ月を要して治療する。

1) 重症例

全身性血管炎型 (3 臓器以上の障害)

肺腎型 (限局性肺出血又は広範囲間質性肺炎と腎炎の合併)

メチルプレドニゾン (M-PSL) パルス (0.5～1.0g/日) 療法×3日間

あるいはプレドニゾン (PSL) 0.6～1.0mg/kg/日 (40～60mg/日) 経口を投与する。又、4週間以内にシクロホスファミド大量、静注療法 (IVCY) 0.5～0.75g/m² 又はシクロホスファミド (CY) 0.5～2.0mg/kg/日 (50～100mg/日) の経口投与を開始し、併用療法を行う。尚、腎機能障害 (血清 Cr \geq 1.8ml/dl) 時や 60 歳以上の患者では、IVCY, CY の投与量を 75%～50%に減量する。パルス後の PSL 投与量は PSL の経口投与量に準ずる。PSL40～60mg/日の初期投与量を 1 ヶ月以上続け、以後病状に応じて漸減する。投与開始後 2 ヶ月以内に PSL20mg/日以下への減量を目標とする。IVCY の投与間隔は、1×/3～4週間とする。IVCY の総投与回数は 3～6 回とする。症例により 12 回迄可とする。尚、IVCY 投与 2 週間後の WBC 数が 3500/ μ l 以上を保つように、投与量は調節する。経口 CY 投与は 3～6 ヶ月間とする。CY を服用できない症例ではアザチオプリン (AZP) を 1.0～2.5mg/kg/日 (50～150mg/日) 投与する。投与期間は 6 ヶ月以上とする。消化管出血には内視鏡的及び外科的処置を施行する。

上記治療期間は感染症リスクが高いため、ST 合剤 2g/日を週 2 日又は 1g/日を連日予防的に投与する。腎機能障害度により投与量および間隔を調整して安全性に配慮した投与が望ましい。

また上記 2 病型では大半が RPGN を合併するので、治療法の選択には RPGN 型の治療法を参考に投与量・投与法の調節を行う。

2) 最重症例

び慢性肺出血型

腸管穿孔型、膵炎型

脳出血型

抗基底膜抗体併存陽性例

重症例の治療抵抗性症例

重症例と同様に、IVCY/CY と PSL 治療を施行する。それと共に血漿交換を行う。血漿交換は、2.0～3.0ℓ×3 日間を 1 クールとして施行する。血漿交換時には、感染症リスクが高くなるので、ST 合剤 2T/日を週 2 日又は 1T/日を連日予防的に投与する。

3) 軽症例

腎限局型 (RPGN 型は除外)

肺線維症型 (肺出血型は除外)

その他型 (筋・関節型、軽症全身型、末梢神経炎型など)

PSL0.3~0.6mg/kg/日 (15~30mg/日) 経口投与する。

免疫抑制薬のCY又はアザチオプリン (AZP) は 0.5~1.5mg/kg/日 (25~100mg/日) を適宜併用する。

B. RPGN型 (MPO-ANCA 関連血管炎) の寛解導入療法 (初期治療)

臨床学的重症度分類

進行性腎障害調査研究班急速進行性腎炎分科会からのアンケートより、診断時の血清クレアチニン値、CRP、肺病変の有無、年齢が独立した予後因子であることが示されている。その事実に基づき以下の「臨床学的重症度分類」を治療指針のための指標に用いる。

表2 臨床所見スコア

臨床所見 スコア	血清クレアチニン (mg/dl)	年齢 (歳)	肺病変	血清CRP (mg/dl)
0	<3.0	<60	無	<2.6
1	3.0 ≤ [] <6.0	60-69		2.6-10.0
2	≥6.0	≥70	有	>10.0
3	透析療法			

表3 臨床学的重症分類

臨床学的 重症度	総スコア		
Grade I	0~2		
Grade II	3~5		
Grade III	6~7		
Grade IV	8~9		

なお以下の高齢者とは 70 歳以上とするが、実際の暦年齢ではなく、実年齢を重視する

1) 臨床学的重症度 I ~ II、かつ非高齢者かつ非透析患者

重症型の初期治療に準じる。なお症例により CY 投与を行わず PSL 単独での治療を行うこともある。(ステロイドの後療法として 0.9mg/kg 以上の初期投与を行った群でそれ以下の投与で開始した群に比較して予後不良であったという成績が進行性腎障害班アンケート調査で示されており、腎機能障害の程度など個々の症例でリスクを評価して初期投与量を設

定することが必要である。)

2) 臨床学的重症度 I~II、かつ高齢者または透析患者

PSL 0.6~0.8 mg/kg/日を投与する。

3) 臨床学的重症度 III~IV、かつ非高齢者かつ非透析患者

重症型の初期治療に準じる。CY の投与量は腎機能障害の程度にあわせて減量する。(ステロイドの後療法として 0.9mg/kg 以上の初期投与を行った群でそれ以下の投与で開始した群に比較して予後不良であったという成績が進行性腎障害班アンケート調査で示されており、腎機能障害の程度など個々の症例でリスクを評価して初期投与量を設定することが必要である。)

4) 臨床学的重症度 III~IV、かつ高齢者または透析患者

ステロイドパルス療法：M-PSL パルス 500~1000mg/日×3日間連続に引き続き PSL 0.6~0.8 mg/kg/日の投与を行う。疾患活動性が高度で CY を併用する場合は年齢、腎機能などリスクを評価して少量 (25mg/日) から開始する。

■ 追加治療 (初期治療でコントロール不能の場合)

ステロイドパルス療法をさらに数クール繰り返す。あるいは、後療法にシクロフォスファミド(CY) 経口 25~100mg/日あるいは CY 静注療法 (IVCY) M-PSL パルス後4週間以内に 0.25 ~0.75 g/m² を併用する。ステロイド抵抗性の病態と判断された場合は安全性に充分配慮の上可及的早期に免疫抑制剤の投与が望ましい。

■ なお、治療期間中はすべての治療法において、感染症リスクが高いため、ST 合剤 2g/日を週2日又は 1g/日を連日予防的に投与する。腎機能障害度により投与量および間隔を調整して安全性に配慮した投与が望ましい。

抗血小板薬・抗凝固薬

全身状態等を勘案し、出血症状などに注意しながら投与を行う。ヘパリン(5000~10000 単位/日)やジピリダモール(300mg/日)などを使用する。

C. 維持療法

寛解導入後は、PSL10~5mg/日で再燃に注意して経過観察する。尚、血管の内腔狭窄及び血栓形成に関し、抗凝固療法 (ワーファリン等)、血管拡張剤 (プロスタグランジン製剤)、抗血小板剤 (ジピリダモールなど) を投与する。

経口CY投与は投与開始後 6 ヶ月以内に中止するのが好ましいが、AZP に変更して投与継続するのも可である。

D. 用語の定義

1) 寛解の定義

完全寛解と不完全寛解に分ける。

完全寛解とは、血管炎による新しい臨床症状の出現を認めず、かつ Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) が 0~1 点の状態を言う。尚、腎炎に関しては、腎炎所見・腎機能の悪化を認めず、かつ赤血球円柱が消失している状態を言う。CRP は正常範囲内。BVAS が 0~1 点とは、4 週間以内に血管炎による臨床症状が新しく出現したり、又は悪化したりする所見がないことを意味する。

不完全寛解とは、疾患の活動性や悪化を示唆する臨床症状や検査成績を認めない状態を言う。

2) 再発の定義

疾患の再燃を示唆する臨床症状又は検査成績が出現し、ステロイド剤や免疫抑制剤の増量を必要とする状態を言う。重症再燃と軽症再燃があり、重症型では大量のステロイド剤やシクロホスファミド投与を要する。軽症型では中等度以下の増量で治療が可能である。

3) 臓器障害の定義

各臓器の臓器障害については、以下の事項を満たす場合にその臓器障害が存在すると診断する。

(a) 限局性肺出血とは、両側肺野の 30% 以下の肺出血陰影の症例を言う。広範囲間質性肺炎とは、両側肺野に 30% 以上の間質性肺炎像を認めるが、 PaO_2 60 Torr 以下の呼吸不全を伴わない症例を言う。

(b) 急速進行性腎炎 (RPGN) とは、臨床的に数週間から数ヵ月の間に腎不全に至る症例で血清 Cr の上昇、Ccr の低下を急速に示し、血尿/蛋白尿、円柱尿を認め、病理組織学的検査は必須ではないが、一般に腎生検にて 50% 以上の広がりを持つ壊死性半月体形成性腎炎の存在を意味する。MPO-ANCA 症例は高齢者に多いことを考えると、元来腎硬化症などを有している症例で、脱水などの要素が加わると、容易に急激な血清 Cr の上昇や Ccr の低下を招くことがあるので、鑑別に注意を要する。血清 Cr 値の 1 ヶ月以内の 2 倍以上の増加も参考にして対処する。

(c) 心筋障害：新しい心筋梗塞、心膜炎、心筋炎などの存在を裏付ける所見。

(d) 神経障害：新しい脳出血・梗塞、多発性単神経炎、器質性意識障害などの存在を認める。

(e) 消化器：下血又は便潜血強陽性を呈する and/or 脾臓壊死、肝機能異常を示す所見。

(f) 皮膚病変：多発性の紫斑 and/or 皮膚潰瘍の存在。

(g) ENT：急性中耳炎/内耳炎、出血性鼻炎、強膜炎/ブドウ膜炎/網膜炎/視神経炎など

(a) ~ (g) の項目を認める時には、その臓器障害を認めることとする。

7. 評価項目

疾患活動性の評価は、欧州で用いられている BVAS-2（別紙参照）を用いる。

疾患転帰としての障害度分類は、欧州で用いられている VDI（別紙参照）を用い、難治性血管炎調査研究班、進行性腎障害調査研究班の病型分類、重症度分類も併用する（別紙参照）。

QOL の指標として日本語版 SF-36 v2（別紙参照）を用いる。

一次評価項目

- 寛解導入率
- 死亡率
- 末期腎不全移行率

二次評価項目

- 有効性の評価
 1. 全期間を通じての BVAS
 2. 寛解までの期間
 3. 寛解導入から再燃までの期間
 4. 再燃率
 5. 6ヶ月毎の VDI
- 安全性の評価
 1. 治療開始後の有害事象
 2. 治療薬と有害事象との因果関係
- 生活の質評価： 6ヶ月毎の日本語版 SF-36 v2 を用いる。

三次評価項目

- 検査所見
 1. MPO-ANCA 値
 2. 感染症マーカー
 3. ジーンチップを用いたトランスクリプトーム発現パターン（難治性血管炎の病態解析研究で既に倫理委員会承認済み）
- プレドニゾン累積投与量

8. 観察および検査項目

治療開始前、6 週、12 週、6 ヶ月で評価、以降 3 ヶ月ごとに 6 ヶ月、計 12 ヶ月経過を追跡する。評価項目と時期は以下の通りとする。

Data	治療前	6 週	3 ヵ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	15 ヶ月	18 ヶ月
同意書取得	○							
患者背景の確認	○							
システムレビュー	○	○	○	○	○	○	○	○
BVAS	○	○	○	○	○	○	○	○
Vasculitis Damage Index	○			○		○		○
臨床的重症度分類	○			○		○		○
SF-36 (ADL 評価)	○			○		○		○
病型分類	○			○		○		○
腎機能および肺機能	○	○	○	○	○	○	○	○
MPO-ANCA	○	○	○	○	○	○	○	○
感染症マーカー	○	○	○	○	○	○	○	○
ジーンチップ解析 (参加同意施設)	○							
血清保存	○	○	○	○	○	○	○	○

CY 投与中には CBC は 2~4 週ごとに定期的に検査する。

9. 中止基準

- 1) 被験者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2) 登録後に適応基準を満足しないことが判明した場合
- 3) 登録後に除外基準に該当することが判明した場合
- 4) 原疾患の悪化のため、試験プロトコルの投与継続が好ましくないと判断された場合
- 5) 合併症の増悪により試験の継続が困難な場合
- 6) 有害事象により試験の継続が困難な場合
- 7) 著しくコンプライアンス不良の場合 (全予定投与回数の 70%未満の服薬となると判断される場合、あるいは 120%を越えると判断される場合)
- 8) 安全性検討委員会の判断により試験全体が中止された場合
- 9) その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合

試験担当医師は何らかの理由で試験継続が不可能と判断した場合には、試験プロトコルを中止し、中止・脱落の日付・時期、中止・脱落の理由、経過をカルテならびに症例報

告書に明記するとともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。

特に、有害事象発生により中止した場合は、可能なかぎり原状に回復するまでフォローすることとする。

なお、中止症例についても被験者の同意が得られればプロトコールに従った観察・評価を継続していく。

10. 有害事象発生時の取り扱い

(1) 有害事象発生時の被験者への対応

試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に記載する。また、試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える

(2) 重篤な有害事象の報告

・ 重篤な有害事象の定義

- 1) 死亡または死亡につながるおそれ
- 2) 入院または入院期間の延長
- 3) 障害または障害につながるおそれ
- 4) 後世代または先天性の疾病または異常

・ 報告の対象となる有害事象

試験期間中の全ての重篤な有害事象、試験終了（中止）後に試験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象

可及的速やかに試験推進委員会並びに安全性検討委員会に報告する。

11. 試験実施期間

平成 17 年 1 月 1 日から平成 19 年 9 月 30 日（登録締切平成 18 年 3 月 31 日）

12. データの集計

連結可能匿名化された症例報告書のデータは専用の Web サイトに登録する。その管理は試験推進委員会事務局が行う。(Web サイトの運用支援会社として 2 社と交渉中)

集められたデータは、本試験では中止・脱落症例に関してもその後の治療への反応性なども併せて追跡していくことが今後の本疾患における治療法確立においては重要であるため、中止・脱落症例に関しても同様の評価項目で追跡していくこととする。

データの解析は企画推進委員会、活動性評価委員会、腎臓病理検討委員会、合併症検討委員会の委員会ごとに行い、それぞれの研究テーマについて各委員会主体に研究発表する。

13. 目標症例数

当院の申請目標症例数 10 例

試験全体：参加施設 要再計算施設 目標症例数 50 例

14. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

(1) 人権への配慮（プライバシーの保護）

・本研究実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。

・病院外に提出する症例報告書では、登録時に通達した被験者識別コードを用いることとし、被験者を特定できる情報を含まないようにする。被験者識別管理は、各施設ごとに決めた担当者（当施設ではリウマチ・膠原病・アレルギー内科の大学院 野崎俊子）が行う。また試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。

(2) 安全性・不利益への配慮

・有害事象発生時は速やかに適切な診察と処置を行う。

さらに、重篤な有害事象発生時は安全性検討委員会に報告する。安全性検討委員会は、その因果関係と本臨床試験継続の可否について審議決定し、その結果を参加施設全員に通達する。

15. 患者の費用負担

本研究において使用される薬剤・検査はすべて通常診療の範囲内で行われているものであるため通常の患者負担で行うこととする。

16. 健康被害の補償および保険への加入

(1) 健康被害の補償

健康被害の補償は原則患者の健康保険によることとし、すぐに適切な治療を開始することとする。

(2) 賠償保険への加入

賠償責任に備え、試験責任医師および試験分担医師は賠償責任保険に加入すること

17. 本研究終了後の試料等の取扱いの方針

血液試料は、本研究のためだけに用い、研究終了後は廃棄される。しかし、患者の同意が得られれば、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管する。この場合は、連結可能匿名化した上で、試料が使い切られるまで保管する。なお、将来、試料を研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を医の倫理委員会において承認を受けた上で利用する。

18. GCP 及びヘルシンキ宣言への対応

本研究は GCP を準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言（2000 年改訂）を遵守して実施する。

19. 記録の保存

試験責任医師は、試験等の実施に係わる必須文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を保存し、研究発表後 5 年後に廃棄する。

20. 検体の保存

既に承認済みの「難治性血管炎の病態解析研究」にて採取・保存した治療開始前の患者試料は、研究終了後も 5 年間保存することとする。

21. 組織

活動組織として以下の委員会を設ける。

- 1) 試験推進委員会：症例の登録・データ管理のための Web サイトを管理し、症例登録、定期的な経過報告等を各施設に連絡・促進し、登録状況等に関する情報伝達・情報管理を行う。
- 2) 安全性検討委員会：臨床試験に参加する患者の安全性確保ににおける重篤な有害事象発生時に臨時招集し、試験との因果関係を審議し、試験の継続の可否を決定する。構成員は、試験担当医師以外から選定する。
- 3) 活動性評価委員会：本試験で得られたデータから、MPO-ANCA 関連血管炎に適した活動性評価法、後遺症評価法等を確立し、その有用性を検討する。
- 4) 腎臓病理検討委員会：本試験で得られた腎臓等の生検組織所見並びに臨床データを解析し、病型分類、予後推定因子などの研究を行う。
- 5) 合併症検討委員会：本試験のデータをもとに、血管炎治療における合併症の解析とその対策法を研究する。
- 6) 統計解析アドバイザー：聖マリアンナ医科大学衛生学教授 吉田勝美

22. 実施予定施設 3 班合同会議出席施設

[V]

研究成果に関する
刊行物一覧

研究成果の刊行に関する一覧表（和文書籍）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
吉田智彦、 尾崎承一	アレルギー疾患、 食物アレルギー、 全身性エリテマトーデス、 関節リウマチ、 HIV 感染症・後天性免疫不全症候群（AIDS）		臨床医科学入門	光生館	東京	2004	300-307
山前正臣、 尾崎承一	その他の症状	竹原和彦、 近藤啓文編	インフォームド コンセントのための 図説シリーズ 膠原病1. 全身性エリテマトーデス	医薬ジャーナル社	東京	2004	44-49
永淵裕子、 尾崎承一	血管炎症候群		内科診療 Q&A 39	六法出版社	東京	2004	110-113
尾崎承一	Behcet 病	小俣政男・ 金澤一郎・ 北原光夫、 山口徹、 総編集	内科学	医学書院	東京	印刷中	
尾崎承一	治療学：（免疫療法）	杉本恒明、 小俣政男、 水野美邦、 総編集	内科学（第8版）	朝倉書店	東京	2003	240-243
尾崎承一	トランスとその 破綻	黒川清、 松澤佑次 主幹編集	内科学（第2版）	文光堂	東京	2003	2132-2137
尾崎承一	結節性多発動脈炎。	井村裕夫、 主幹編集	わかりやすい内 科学第2版	文光堂	東京	2002	334-336
尾崎承一	関節リウマチ 臨 床症状・検査所 見・診断		リウマチ基本テ キスト	日本リウ マチ財団 教育研修 委員会		2002	219-229
尾崎承一	結節性多発動脈炎	竹原和彦、 桑名正隆、 宮地良樹編	新・膠原病一診 断と治療の最新 ポイントー皮膚 から内臓へ	診断と治 療社	東京	2002	100-105
尾崎承一	ANCA と血管炎		新・膠原病一診 断と治療の最新 ポイントー皮膚 から内臓へ	診断と治 療社	東京	2002	216-219
福岡利仁、 中林公正	Goodpature 症候群	浦 信行、 柏原直樹、 能谷裕生、 竹内和久	腎臓ナビゲータ ー	メディカ ルレビュー ー社	東京・ 大阪	2004	152-153
中林公正、 本田恒雄	結節性多発動脈炎	竹原和彦、 近藤啓文	インフォームド コンセントのため の図説シリーズ その他の膠原病	医療ジャー ナル社	大阪・ 東京	2004	68-73

研究成果の刊行に関する一覧表（和文書籍）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中林公正	結節性多発動脈炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎、Wegener肉芽腫症	下条文武、 齊藤 康	ダイナミックメディスン	西村書店	新潟	2003	19.10 1 - 19.11 0
中林公正	全身性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、Wegener肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎、顕微鏡的多発血管炎、過敏性血管炎）	黒川 清、 松澤佑次	内科学	文光堂	東京	2003	2188 - 2193
中林公正	多発性動脈炎	橋本博史、 西崎 統	ステロイド一効果的な選び方、使い方	総合医学社	東京	2003	34- 36
中林公正	膠原病の腎障害、ループス腎炎、強皮症腎、Goodpasture症候群、慢性関節リウマチに伴う腎障害、シェーグレン症候群の腎障害	菱田 明、 槇野博史	標準腎臓病学	医学書院	東京	2002	239- 249
神谷康司、 中林公正	シクロホスファミド・パルス療法、膠原病・血管炎の腎障害	長澤俊明、 二瓶 宏、 湯村和子		東京医学社	東京	2002	254
中林公正、 遠藤哲也、 本田恒雄	腎疾患に使用する薬剤、免疫抑制剤	小山哲夫、 北岡建樹、 飯野康彦、 五十嵐隆	腎疾患治療マニュアル	東京医学社	東京	2002	12-17
中林公正	膠原病・リウマチ性疾患 多発動脈炎	橋本博史、 石崎 統	ステロイド一効果的な選び方・使い方	総合医学社	東京	2002	34-36
中林公正	ウエゲナー肉芽腫症	井村裕夫	内科学	文光堂	東京	2002	349- 351
中林公正	結節性多発動脈炎・顕微鏡的多発血管炎 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ	橋本博史	膠原病・リウマチ	日本医事新報社	東京	2002	181- 195
中林公正、 橋本博史	結節性多発動脈炎・顕微鏡的多発血管炎	橋本博史	難治性血管炎の治療マニュアル	厚労省厚生科学特定疾患対策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班事務局	東京	2002	19-26