

研究名： 移植登録一元管理プログラムおよび二次調査を用いた小児造血細胞移植における類洞閉塞症候群の予防・診断・治療に関する後方視的解析

1. 研究の目的

2018 年に類洞閉塞症候群（Sinusoidal Obstruct Syndrome, SOS）の診断基準の変更（小児 EBMT 基準）が、2019 年にデフィブロチドナトリウム（DF, 商品名デファイテリオ）による SOS 治療が、それぞれ本邦に導入されたことで、造血幹細胞移植を受けた小児患者での SOS の発生率・重症度・治癒率がどう変化したか、また、移植関連死亡率などの予後は変化したかを明らかにすることを本研究の目的とします。

本研究によって小児患者における SOS の診断および治療の実態を明らかにすることで、将来的に造血幹細胞移植後の合併症予防・診断・治療の最適化につながることが期待されます。

2. 研究の方法

- ① 研究期間：倫理審査委員会承認後から 2026 年 12 月 31 日迄
- ② 具体的な手順・方法：日本造血・免疫細胞療法学会および日本造血細胞移植データセンターから提供されたデータセット（TRUMP データおよび二次調査票の統合データ）を用いて、以下の統計学的解析を行います。

<主要評価項目>

- 小児 EBMT 基準、Baltimore 基準、修正 Seattle 基準それぞれの移植後 100 日 SOS 累積発生率（CI-SOS）
- 小児 EBMT 基準、Baltimore 基準、修正 Seattle 基準それぞれによる SOS 診断例の移植後 1 年移植関連死亡累積発生率（CI-TRM）

<副次的評価項目>

- 小児 EBMT 基準、Baltimore 基準、修正 Seattle 基準それぞれの SOS 患者の移植後 1 年全生存率（OS）
- 小児 EBMT 基準、従来基準それぞれの SOS 重症度
- 小児 EBMT 基準、従来基準それぞれの SOS 重症度毎の SOS 発生後 28 日/100 日 SOS 治癒率
- 小児 EBMT 基準、従来基準それぞれの SOS 重症度毎の移植後 1 年 CI-TRM
- 小児 EBMT 基準、従来基準それぞれの SOS 重症度毎の移植後 1 年 OS
- 解析対象全体の移植後 1 年 CI-TRM
- 解析対象全体の移植後 1 年 OS
- 解析対象全体の死亡症例の死因

- ③ 対象となる患者さん：下記の参加施設で 2017 年 1 月から 12 月、または、2020 年 1 月か

ら 2021 年 12 月までの期間に、20 歳未満の時に造血幹細胞移植（自家・同種いずれも含む）を受けて TRUMP データに登録されている患者さんを対象とします。

<参加施設>

- 北海道大学病院 小児科
- 福島県立医科大学附属病院 小児腫瘍内科
- 埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科
- 国立成育医療研究センター 小児がんセンター
- 東京大学医学部附属病院 小児科
- 神奈川県立こども医療センター 血液・腫瘍科
- 横浜市立大学附属病院 小児科
- 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 小児医療センター 血液腫瘍科
- 名古屋大学医学部附属病院 小児科
- 岐阜市民病院 小児科
- 京都大学医学部附属病院 小児科
- 大阪母子医療センター 血液・腫瘍科
- 兵庫県立こども病院 小児がん医療センター血液・腫瘍内科
- 九州大学病院 小児科
- 産業医科大学病院 小児科

3. 研究に用いる情報の種類

<TRUMP データから抽出する項目>

- 患者情報…性別、人種、移植時年齢、血型、主疾患、移植時病期、基礎疾患、移植時 PS、HCT-GI、肝炎ウイルス
- 移植情報…移植回数（2 回目以降の移植の場合、その理由）、移植種類（自家・同種）、ドナー・ソース、ドナー情報（血型、性別）、前処置、GvHD 予防方法
- 移植経過…生着、生着日、grade 2 以上急性 GvHD 発生の有無、grade 2 以上急性 GvHD 発生日、grade 3 以上急性 GvHD 発生の有無、grade 3 以上急性 GvHD 発生日、limit-extensive 慢性 GvHD 発生の有無、limit-extensive 慢性 GvHD 発生日、extensive 慢性 GvHD 発生の有無、extensive 慢性 GvHD 発生日、原疾患の再発/再燃の有無、再発/再燃日、二次がん発生の有無、二次がん発生日

<二次調査で収集する項目（全例）>

- 移植情報…SOS 予防方法
- SOS 診断…小児 EBMT 基準、Baltimore 基準、修正 Seattle 基準それぞれの SOS 診断の有無
- 移植経過…転帰、最終観察日、死亡例では死因

<二次調査で収集する項目（SOS 診断例のみ）>

- 小児 EBMT 基準…診断日、以下の 5 つのうちいずれを満たしたか（①輸血不応性血小板減少の有無、②利尿剤不応性で 3 日以上続く体重増加またはベースラインから 5% 以上の体重増加の有無、③肝腫大の有無、④腹水貯留の有無、⑤3 日以上続く総ビリルビン上昇または 2mg/dL 以上の有無）
- Baltimore 基準…診断日、移植後 21 日以内に総ビリルビン $\geq$ 2mg/dL かつ以下の 3 つのうちいずれを満たしたか（①有痛性肝腫大 ②5%以上の体重増加 ③腹水）
- 修正 Seattle 基準…診断日、移植後 20 日以内に以下の 3 つのうちいずれを満たしたか（①総ビリルビン $\geq$ 2mg/dL ②右季肋部痛+肝腫大 ③5%以上の体重増加/腹水）
- SOS 重症度…診断時および診断後 28 日目までの再増悪時の重症度
- SOS 治療…DF 投与の有無（有の場合、投与量、開始日、終了日、終了理由）、組換えトロンボモジュリン製剤(rTM)投与の有無（有の場合、投与量、開始日、終了日、終了理由）、その他 SOS 治療薬投与の有無（有の場合、投与量、開始日、終了日、終了理由）、胸水または腹水持続ドレナージの有無（有の場合、開始日、終了日、終了理由）、透析の有無（有の場合、開始日、終了日、終了理由）、人工呼吸管理の有無（有の場合、開始日、終了日、終了理由）
- SOS の転帰…SOS 診断後 28 日目の判定、SOS 診断後 100 日目の判定

※ 患者さんの氏名など、本人を特定出来る一切の個人情報調査対象ではなく、個人情報は保守されます。

4. 情報の公表

研究内容は国内外の学会発表や学術論文の形で公表する予定です。

5. 研究実施機関

＜研究代表者＞

- 坂口 大俊 国立成育医療研究センター 小児がんセンター 移植・細胞治療科

＜研究分担者＞

- 田野島 玲大 横浜市立大学 次世代臨床研究センター
- 吉田 奈央 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 小児医療センター 血液腫瘍科
- 荒川 ゆうき 埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科
- 薬師神 公和 神戸大学 腫瘍・血液内科
- 仲宗根 秀樹 自治医科大学 分子病態治療研究センター 幹細胞制御研究部

＜研究参加施設および各施設の研究責任者＞

- 北海道大学病院 小児科 平林 真介
- 福島県立医科大学附属病院 小児腫瘍内科 佐野 秀樹
- 埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科 荒川 ゆうき
- 国立成育医療研究センター 小児がんセンター 坂口 大俊

- 東京大学医学部附属病院 小児科 加藤 元博
- 神奈川県立こども医療センター 血液・腫瘍科 柳町 昌克
- 横浜市立大学附属病院 小児科 柴 徳生
- 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 小児医療センター 血液腫瘍科 吉田 奈央
- 名古屋大学医学部附属病院 小児科 高橋 義行
- 岐阜市民病院 小児科 篠田 邦大
- 京都大学医学部附属病院 小児科 滝田 順子
- 大阪母子医療センター 血液・腫瘍科 佐藤 真穂
- 兵庫県立こども病院 小児がん医療センター血液・腫瘍内科 長谷川 大一郎
- 九州大学病院 小児科 大賀 正一
- 産業医科大学病院 小児科 本田 裕子

＜統計解析責任者＞

- 野間 久史 情報・システム研究機構 統計数理研究所 データ科学研究系

＜データ管理責任者＞

- 熱田 由子 日本造血細胞移植データセンター

6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としますので、移植を受けた施設にその旨をお伝えください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

○照会先：

国立成育医療研究センター 小児がんセンター 移植・細胞治療科 坂口大俊

住所：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

電話：03-3416-0181（内線：7652）

○研究への利用を拒否する場合の連絡先：

北海道大学病院 小児科 平林真介

住所：〒060 - 8643 札幌市北区北 14 条西 5 丁目

電話：011-716-1161（病院代表）

移植を受けた医療機関に直接ご連絡下さい。

○研究責任者：

北海道大学病院 小児科 平林 真介