

自主臨床研究

体外式超音波検査のスコア化による肝類洞閉塞症候群(SOS)
/中心静脈閉塞症 (VOD)診断の多施設共同前向き観察研究

研究実施計画書

研究代表者 北海道大学病院 超音波センター 西田 睦

作成日

2020年9月16日 計画書案 第1版作成

2020年11月19日 計画書案 第1-1版改版

2020年12月5日 計画書案 第1-2版改版

症例登録期間：2021年1月1日～2024年12月31日
研究実施期間：2021年1月1日～2025年12月31日

1. 研究の背景

肝類洞閉塞症候群/静脈閉塞性肝疾患 (sinusoidal obstruction syndrome; SOS/ hepatic veno-occlusive disease; VOD) は、重症例では多臓器不全を引き起こすためその致死率は8割と報告されており[1]、致命的な造血幹細胞移植後合併症の1つである[2]。

超音波検査 (US) 所見は 2016 年, 2019 年に欧州骨髄移植学会(EBMT)から発表された SOS/VOD 診断基準[3, 4]に組み入れられ、US 評価法の確立が望まれている。

我々は 2018 年に超音波検査 (US) 10 項目をスコア化した HokUS-10 による SOS/VOD 診断における有用性を報告した[5]。HokUS-10 は世界的に認知されつつある[6-10]が、発症例が少なく単施設による研究成果のため、その検証が必要であることも指摘されている[10]。

最近我々は、HokUS-10 の単施設での後ろ向き検証にて、簡便化した HokUS-6 フローチャートを作成した[11]。また、自施設で HokUS-10 の検者間再現性の検討[12]を行い良好な結果を得たが、多施設前向き観察研究による HokUS-10/6 の診断能の検証が必要である。

2. 研究の目的

体外式超音波検査のスコア (HokUS-10/6) の SOS/VOD 早期診断への有用性について多施設前向き観察研究により検討すること。

3. 研究対象者及び適格性の基準

(1) 対象者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ (3) 除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

(1) 対象者

研究参加施設 (※23. 研究実施体制を参照) に通院中または入院中で、造血幹細胞移植前後の患者を対象とする。

(2) 選択基準

①体外式超音波検査施行可能な者。

②患者が成人の場合、本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、研究対象者本人の自由意思による同意が得られた者。患者が未成年者の場合、代諾者の同意が得られた者。

(3) 除外基準

①自家移植の患者

②本研究で行う腹部超音波検査を安全に施行できないと判断された者。

③その他、研究責任者が研究対象者として不適当と判断した者。

(4) 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由

本研究では未成年者を対象に加える。未成年者は先行研究[5]でも検討を行っている。また成人とは異なる基準値も使用されており意義があると考ええる。

尚、代諾者としては、研究対象者の家族構成等を勘案して、研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする。

研究対象者の親権者又は未成年後見人、配偶者、父母、成人の兄姉、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者。

4. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

多施設前向き観察研究

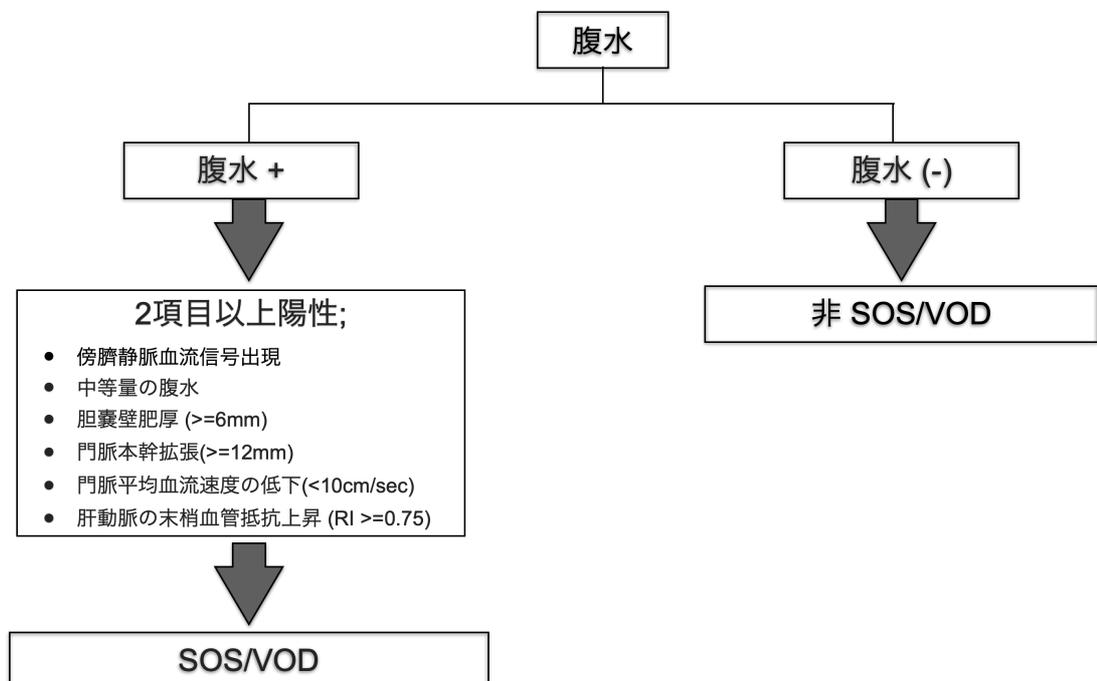
(2) 観察対象となる検査方法

体外式超音波検査にて、HokUS-10を撮像する。

HokUS-10の評価方法は下表のとおりで、点数を加算しHokUS-10 \geq 5をSOS/VODとする。

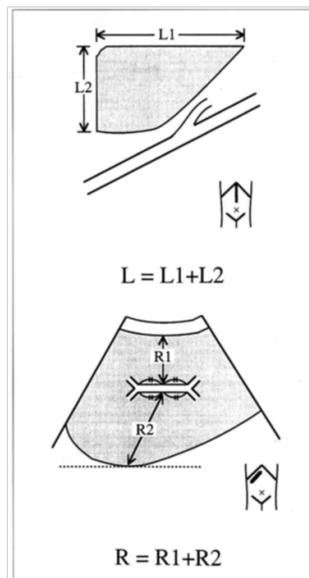
計測項目	加点基準	点数
肝左葉前後径(大動脈前面)	\geq 70mm	1
肝右葉前後径(右腎前面)	\geq 110mm	1
胆嚢(GB)壁厚	\geq 6mm	1
門脈本幹(PV)径	\geq 12mm	1
傍臍静脈(PUV)径	\geq 2mm	2
腹水量	少量	1
	中等量以上	2
PV平均血流速度 (time-averaged flow velocity:TAV)	$<$ 10cm/s	1
PV血流方向	遠肝性またはうっ滞	1
PUV血流信号	あり(遠肝性またはうっ滞)	2
(固有)肝動脈抵抗係数(RI)	\geq 0.75	1

HokUS-6診断は下記のフローチャートによる



小児（15歳以下）の場合、肝サイズは既報[13]の+1SD以上を腫大とする。

年齢	左葉L(mm) Mean±SD	加点基準	右葉R(mm) Mean±SD	加点基準
0ヶ月～1ヶ月	71.5±8.6	≧80.1	55.7±6.9	≧62.6
2ヶ月～5ヶ月	75.4±9.4	≧84.8	60.9±5.3	≧66.2
6ヶ月～11ヶ月	82.8±8.2	≧91.0	65.0±8.5	≧73.5
1歳	91.9±11.1	≧103.0	75.5±7.8	≧83.3
2歳	100.1±11.1	≧111.2	81.4±6.8	≧88.2
3歳	108.0±9.7	≧117.7	88.1±7.4	≧95.5
4歳	110.2±9.2	≧119.4	84.7±4.9	≧89.6
5歳	114.9±9.5	≧124.4	91.5±7.4	≧98.9
6歳	121.8±8.3	≧130.1	93.5±6.6	≧100.1
7歳	125.0±7.3	≧132.3	94.1±7.4	≧101.5
8歳	121.8±8.3	≧130.1	99.4±6.1	≧105.5
9歳(男児)	133.6±7.8	≧141.4	99.1±9.5	≧108.6
9歳(女児)	121.2±9.0	≧130.2	99.7±8.8	≧108.5
10歳(男児)	128.4±10.7	≧139.1	103.0±6.8	≧109.8
10歳(女児)	129.1±10.0	≧139.1	107.8±10.4	≧118.2
11歳(男児)	132.5±11.7	≧144.2	108.9±7.3	≧116.2
11歳(女児)	131.8±16.0	≧147.8	103.2±12.4	≧115.6
12歳(男児)	138.6±9.4	≧148.0	110.0±10.9	≧120.9
12歳(女児)	134.9±9.4	≧144.3	113.2±8.7	≧121.9
13歳(男児)	144.0±7.0	≧151.0	115.9±9.3	≧125.2
13歳(女児)	135.6±7.8	≧143.4	111.8±10.7	≧122.5
14・15歳(男児)	144.2±17.0	≧161.2	125.6±6.9	≧132.5
14・15歳(女児)	135.2±12.2	≧147.4	110.0±9.1	≧119.1



また、小児（15歳以下）の場合、門脈径の基準は下記とする[14]。

年齢	門脈本幹径 (mm)	加点基準 (mm)
0～5歳	4～8	≧8
6～10歳	6～9	≧9
11～15歳	7～11	≧11

腹水量は下表に則って評価する。

存在部位	
1.	ダグラス窩(膀胱上窩)
2.	肝臓周囲 [右横隔膜下 かつ/またはモリソン窩]
3.	脾臓周囲 [左横隔膜下 かつ/または脾腎境界]
判定基準	
少量	1～3のいずれかに認めた場合
中等量以上	1～3の全てに認め、かつ2部位以上で最大短径 1cm 以上の場合

超音波画像で計測が必要な項目（肝左葉前後径、肝右葉前後径、胆嚢壁厚、門脈本幹径、傍臍静脈径）は、計測無しの静止画と計測有りの静止画を保存する。

傍臍静脈血流信号で加点を行う場合は、動画像または（かつ）FFT 解析画像の保存を推奨する。

個人情報各施設の対応表にて管理する。各施設内で HokUS-10 評価を行い、患者情報を含まない数値データは UMIN 医学研究支援・症例登録システムクラウド版 (INDICE cloud) (<https://www.umin.ac.jp/indice/cloud.html>) に入力する。撮影画像は個人情報を削除し、非匿名化した画像をパスワードで管理されたセキュリティの高いクラウドストレージにアップロードする。US 画像データは北大病院超音波センターにて中央読影による再読影を行う。

(3) 利用する研究対象者の診療情報

以下の項目について、研究対象者の診療録から情報を入手し利用する。これらはすべて日常診療で実施される項目であり、その頻度も日常診療と同等である。

- ① 患者・移植基本情報：年齢、性別、診断名、肝疾患の既往 (HBV または HCV 感染、その他)、幹細胞種類、ドナータイプ (related/unrelated)、HLA 適合度、移植日、移植歴の有無 (あれば前回移植日)、移植前のゲムツズマブオゾガマイシンまたはイノツズマブオゾガマイシンの投与歴の有無 (あれば投与日)、移植前処置内容 (骨髄破壊的前処置 (MAC) /強度減弱前処置 (RIC)、ブスルファン使用の有無、全身放射線照射の有無)、SOS/VOD 予防法、GVHD 予防法、好中球生着日
- ② 理学所見：身長、体重、肝圧痛有無
- ③ 血液生化学データ (Plt, T-Bil, D-Bil) を診療上必要時に採血された検体から調査する。本研究のために採血することや保管検体から測定することは無い。
- ④ 腹部超音波検査結果 (HokUS-10/6 スコア)。
- ⑤ 肝病理組織所見 (肝生検施行例、剖検例のみ)

※SOS/VOD発症症例について、以下の項目のデータ収集を行う。

- ① SOS/VOD発症日、診断日、診断方法
- ② SOS/VOD診断時のGVHDの有無(有りの場合、GVHD stage、grade、治療の有無)
- ③ SOS/VOD診断時の他の移植後合併症の有無(有りの場合、自由記載)
- ④ SOS/VOD治療の有無と治療薬名と投与期間
- ⑤ SOS/VOD治療開始日
- ⑥ SOS/VOD発症後の理学所見、ビリルビン値、HokUS-10/6スコアの推移
- ⑦ SOS/VOD治療終了日
- ⑧ SOS/VOD重症度分類 (酸素投与の有無、透析の有無、多臓器不全の有無)
- ⑨ 移植から100日後の生存、死亡した場合にはその原因

(4) SOS/VODおよび急性GVHD臨床診断基準

① SOS/VOD臨床診断基準および重症度分類

SOS/VOD臨床診断基準はシアトル、バルチモアの診断基準および2016/2019年に欧州造血細胞移植学会 (European Society for Blood and Marrow Transplantation; EBMT) から発表された成人/小児SOS/VODの診断と重症度に関する修正基準[3]を総合的に勘案しSOS/VODと診断する。

- ・ McDonaldらの基準[15]

移植後30日以内に下記のうち2つ以上の所見を認める

- (1) 黄疸(T-Bil 2mg/dl以上)
- (2) 肝腫大と右季肋部痛
- (3) 腹水あるいは原因不明の体重増加(2%以上)

- ・ Jonesらの基準[16]

移植後3週間以内に2mg/dl以上の高ビリルビン血症を認め、以下の項目のうち2つ以上の所見を認める

- (1) 肝腫大
- (2) 腹水
- (3) 5%以上の体重増加

- ・ EBMT criteria (Mohty Mらの基準)[3]

古典的SOS/VOD：移植後21日までの発症。

遅発性SOS/VOD：移植後21日を超えて発症した古典的SOS/VODまたは組織学的に証明されたSOS/VODまたは以下の2項目（ビリルビン値2mg/dl以上, 有痛性肝腫大, 体重増加5%以上, 腹水）を満たし、かつ血行動態または超音波検査によりSOS/VODと証明されている。

- ・ EBMT pediatric criteria[4]

移植後の発症日に規定なし

下記の2つ以上の項目陽性

ビリルビン値 72時間以内に2mg/dl以上 または 移植前のビリルビン値から連続した3日間の上昇

移植前と比較して体重増加5%以上 または説明困難で、利尿剤の投与にも関わらず連続した3日間の体重増加

移植前と比較した肝腫大（画像による評価推奨）

腹水（画像による評価推奨）

説明困難な血小板減少・輸注不良

SOS/VODの重症度分類

酸素投与の有無、透析の有無で重症度を分類する。

McDonaldらの基準[17]、薬師神らの報告[18]から多臓器不全（MOF）を勘案し以下のように分類する。

軽症：酸素投与なし、透析なし

中等：酸素投与あり、かつまたは透析あり

重症： day 100までに臨床所見が軽快しないか、多臓器不全（MOF）あり、死亡例

② 急性GVHD診断基準および重症度分類[19]

移植後100日以内

皮膚・肝・消化管の少なくとも1臓器の障害かつGVHD類似の他の疾患が否定される臓器障害ステージと急性GVHDのgradeはガイドライン参照

(5) 研究対象者の研究参加予定期間

	移植前	移植後7日	移植後14日	移植後21日	移植後28日	28日以降
SOS/VOD 非発症	◎	○	◎	△	△	△
SOS/VOD 発症	◎	○	◎	◎	◎	△

※各±7日を許容する

◎ 造血幹細胞移植前（30日以内）と移植後14日を必須とする。SOS/VOD発症例は発症後評価として移植後21日、28日

○ 可能な限り実施するが、無菌室での検査となるため各施設の判断に任せる。

△ 必須ではないが実施した場合はデータを使用する。

(6) 症例登録

研究責任者又は研究分担者（以下、研究担当者）は、研究対象者に対して研究対象者識別コードを付与し、適格性を確認の上症例登録を行う。この際研究責任者が保管する研究対象者識別コードリストに必要な事項を記載する。

5. 予想される利益及び不利益（負担及びリスク）

(1) 予想される利益

本研究は日常診療による観察研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来的に医療の進歩に貢献できる可能性がある。

(2) 予想される負担及びリスク

本研究は日常診療による観察研究であり、研究対象者には特に不利益は発生しないと考えられる。

(3) 利益及び不利益の総合的評価と不利益に対する対策

(1) (2) より本研究を実施することの意義があると考ええる。

本研究においては、研究対象者に不利益は生じないため、特別な対策を講じる必要はないと考える。

6. 評価項目（エンドポイント）

(1) 主要評価項目

① 臨床診断をゴールドスタンダードとしたHokUS-10によるSOS/VOD診断率

(2) 副次的評価項目

① 臨床診断をゴールドスタンダードとしたHokUS-6によるSOS/VOD診断率

② 発症例の臨床経過とHokUS-10/6の推移

- ③ HokUS-10/6によるSOS/VOD発症予測（SOS/VOD発症群の移植前ベースラインスコアと非発症群のベースラインスコアの比較）
- ④ SOS/VOD早期発見におけるHokUS-10/6診断日と臨床診断日の比較
- ⑤ HokUS-10各項目の有用性の比較
- ⑥ SOS/VOD重症度とHokUS-10/6との関係
- ⑦ 施行施設と中央施設のUS評価項目の読影・診断一致率

7. 個々の研究対象者における中止基準及び実施後の対応

(1) 研究中止時の対応

研究担当者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

(2) 中止基準

- ① 研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ② 本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

(3) 研究実施後の対応

本研究実施後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は研究対象者に対し最も適切と考える医療を提供する。

8. 個々の研究対象者における検査結果の取扱い

該当なし

9. 有害事象発生時の研究対象者への対応

該当なし

10. 研究実施計画書等の承認・変更、改訂

研究責任者は、予め臨床研究計画書等を研究機関の長へ提出し、研究の実施に関して自主臨床研究審査委員会（以下、審査委員会）の承認及び研究機関の長の許可を得る。また、研究実施計画書等の変更又は改訂を行う場合は、速やかに定められた作業手順に従って研究機関の長に改訂版を提出し、審査委員会の承認及び研究機関の長の許可を得る。

11. 研究の変更、中止・中断、終了

(1) 研究の中止、中断

研究担当者は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。

- ① 研究対象者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
- ② 予定症例数又は予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき。
- ③ 審査委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

研究責任者は、審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止又は中断を決定した時は、速やかに研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。

(2) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を研究機関の長に提出する。

12. 研究実施期間

2021年1月1日～2025年12月31日（登録締切日：2024年12月31日）

13. 目標症例数とその設定根拠及び統計解析方法

(1) 目標症例数とその設定根拠

研究全体で400例、本院で150例

【設定根拠】

造血幹細胞移植後のSOS/VOD発症率は最低5%程度と報告されており、発症目標症例数を20例とした場合に必要症例数は400例である。

本院の造血幹細胞移植実績は約50例/年で推移しており、研究期間内での実施可能症例数として設定した。400例は各参加施設の造血幹細胞移植実績からは実施可能な数である。

(2) 統計解析方法

1. HokUS-10/6によるSOS/VOD診断能をAUC、感度・特異度・正診率・陽性的中率・陰性的中率で評価する
2. HokUS-10/6の重症度診断と移植前予測能をthe Cochran-Armitage trend testで検定する。
3. SOS/VOD発症例におけるHokUS-10/6の経時的変化と治療効果を比較する。

研究対象者が研究期間中にSOS/VODに関連しない原因において死亡した場合、中止・脱落例、または欠測値とする。

14. 研究対象者の人権に対する配慮

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正）」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）を遵守して実施する。

15. 個人情報の取り扱い

研究実施に係る情報は、誰のものか一見して判別できないよう、氏名・住所等をまったく別の管理番号（研究用ID）に置き換えたうえで管理する。

対応表は、研究責任者が厳重に保管するよう監督する。また、研究責任者等が本研究で得られた情報を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

16. 同意取得方法

研究担当者は、審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する。

研究担当者は、研究対象者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、研究対象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、速やかに研究対象者に情報提供し、研究に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得ることとする。

研究対象者が中学校等の課程を修了している又は16歳以上の未成年者であり、かつ、研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断される場合には、本人と代諾者の両者から同意を取得し、インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断さ

れる研究対象者についても、インフォームド・アセントを得るよう努める。

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

- ①研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- ②研究機関の名称及び研究責任者の氏名
- ③研究の目的及び意義
- ④研究の方法（研究対象者から取得された情報の利用目的を含む。）及び期間
- ⑤研究対象者として選定された理由
- ⑥研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- ⑦研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由）
- ⑧研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- ⑨研究に関する情報公開の方法
- ⑩研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- ⑪個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む。）
- ⑫情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑮研究対象者から取得された情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

研究担当者は、他の機関から情報の提供を受けることについて、次に掲げる事項を確認する。

- ①情報に関するインフォームド・コンセントの内容又は規定による当該試料・情報の提供に当たって講じた措置の内容
- ②情報の提供を行った他の機関の名称、住所及びその長の氏名
- ③情報の提供を行った他の機関による当該情報の取得の経緯

17. 研究対象者の健康被害への対応と補償

本研究は侵襲を伴わない検査であり、本研究に伴う研究対象者への健康被害は発生しないと考えられるため補償は準備しない。この点を研究対象者に説明し理解を得ることとする。

18. 研究機関の長への報告内容及び方法

- (1) 研究の進捗状況について
研究責任者は、少なくとも年1回、研究の進捗状況を研究機関の長に文書で報告する。
- (2) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合
研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられようと考えられるものを得た場合には、遅滞なく、研究機関の長に対して報告する。
- (3) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合
研究担当者は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに研究責任者又は研究機関の長に報告する。

(4) 研究終了の報告

研究責任者は、研究を終了したときは、11.(2)に準じてその旨及び研究の結果概要を文書により遅滞なく研究機関の長に報告する。

(5) 情報等の管理状況

研究責任者は研究で利用された研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料（以下、情報等）の保管について、20.(1)(2)に従って必要な管理を行い、管理状況について研究機関の長へ報告する。

19. 研究対象者の費用負担

本研究は通常の保険診療内で行われるため、研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。

20. 情報等の保管及び廃棄の方法

(1) 情報の授受の記録

共同研究機関及び情報の提供のみを行う者と情報の授受を行う場合は、情報の授受の記録（提供先の研究機関の名称、提供先の研究機関の研究責任者の氏名、提供元の機関の名称等、提供元の機関の研究責任者の名称等、情報の項目、情報の取得の経緯等の記録）について、本研究計画書及び署名済み同意説明文書をもって記録の代用とし、(2)に従い保管する。

(2) 情報等の保管及び廃棄の方法

研究責任者は、定められた保管方法に従って研究担当者が情報等を正確なものにするよう指導し、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。

本研究で得られた情報等は、北海道大学病院超音波センター内の特定のキャビネットに施錠した状態で保管する。

研究責任者は、研究に用いられる情報等（病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、実施計画書、同意説明文書、匿名化対応表、署名済み同意書、症例報告書等の控え、原資料、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録、他の研究機関との情報の授受の記録等を含む）については、可能な限り長期間保管し、少なくとも、研究の終了について報告された日から5年が経過した日までの期間、適切に保管する。

廃棄する際は、匿名化し個人情報に注意して行う。

(3) 情報等の二次利用について

本研究で得られた研究対象者の情報等は、同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性がある。その場合には、改めて研究計画書を作成又は変更し、必要に応じて審査委員会の承認及び、研究機関の長の許可を得る。

21. 研究に関する情報公開の方法及び研究結果の公表

研究責任者は、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN-CTR）に当該研究の概要をその実施に先立って登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。研究を終了したときは、遅滞なく、当該研究の結果を登録する。また、結果を公表する際は、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究担当者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で行う。研究担当者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。

22. 研究資金及び利益相反

本研究は、日本新薬株式会社（予定）および研究分担者が所属する北海道大学病院超音波セ

ンターの研究費で実施する。また、利益相反審査の取り扱いは、各研究機関の規定に従って実施する。北海道大学病院の研究者は、「北海道大学病院における臨床研究に係る利益相反マネジメント内規」の規定に従って、利益相反審査委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

23. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究代表者】

北海道大学病院検査・輸血部 臨床検査技師長/超音波センター副部長 西田 睦
住 所：札幌市北区北 14 条西 5 丁目
電 話：検査・輸血部 技師長室 011-706-5706（内線 5706）

【研究事務局】

北海道大学病院検査・輸血部/血液内科 副部長／講師 杉田 純一
住 所：札幌市北区北 14 条西 5 丁目
電 話：教官室 011-716-7784（内線 7784）

【参加施設】

別紙参照。

本研究の論文文化の際には、中央施設の研究者が筆頭となる。続く共著者の順番は症例登録数の多い施設順とする

【本院における実施体制】

*研究分担者・協力者については様式 A-2 自主臨床研究分担者・協力者リスト」を参照
<連絡先>

超音波センター	011-706-5697
検査・輸血部 技師長室	011-706-5706

<相談窓口>

超音波センター	011-706-5697
---------	--------------

【データマネジメント実施施設】

北海道大学病院 検査・輸血部 臨床検査技師長/超音波センター 副部長 西田 睦
住 所:札幌市北区北 14 条西 5 丁目
電 話:超音波センター 011-706-5697

【統計解析責任者】

北海道大学病院 検査・輸血部/超音波センター 岩井 孝仁
住 所:札幌市北区北 14 条西 5 丁目
電 話:011-706-5697

24. 参考資料・文献リスト

1. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:157-68.
2. Cheuk DK. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: Prophylaxis and treatment controversies. World J Transplant. 2012;2:27-34.
3. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal

- obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:906–12.
4. Kammersgaard MB, Kielsen K, Heilmann C, et al. Assessment of the proposed EBMT pediatric criteria for diagnosis and severity grading of sinusoidal obstruction syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54:1406–18.
 5. Nishida M, Kahata K, Hayase E, et al. Novel Ultrasonographic Scoring System of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:1896–900.
 6. Corbacioglu S, Kernan NA, Pagliuca A, et al. Incidence of Anicteric Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome and Outcomes with Defibrotide following Hematopoietic Cell Transplantation in Adult and Pediatric Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:1342–9.
 7. Mahadeo KM, Bajwa R, Abdel-Azim H, et al. Diagnosis, grading, and treatment recommendations for children, adolescents, and young adults with sinusoidal obstructive syndrome: an international expert position statement. *The Lancet Haematology*. 2020;7:e61–e72.
 8. Trenker C, Burchert A, Schumacher C, et al. Pathologic Hepatic Contrast-Enhanced Ultrasound Pattern in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46:1865–71.
 9. Cairo MS, Cooke KR, Lazarus HM, et al. Modified diagnostic criteria, grading classification and newly elucidated pathophysiology of hepatic SOS/VOD after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2020.
 10. Bonifazi F, Barbato F, Ravaioli F, et al. Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2020;11:489.
 11. Nishida M, Sugita J, Takahashi S, et al. Refined ultrasonographic criteria for sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. submitted.
 12. Iwai T, Nishida M, Sugita J, et al. Reliability of an ultrasonographical scoring system for diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome/venoocclusive disease in patients with hematopoietic stem cell transplantation. *J Med Ultrason (2001)*. in press.
 13. 横田京子, 王怡, 小野倫子, et al. 超音波断層像による小児の肝計測. *J Med ultrasonics*. 2000;27:973–80.
 14. Patriquin HB, Perreault G, Grignon A, et al. Normal portal venous diameter in children. *Pediatr Radiol*. 1990;20:451–3.
 15. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, et al. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology*. 1984;4:116–22.
 16. Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, et al. Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987;44:778–83.
 17. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med*. 1993;118:255–67.
 18. Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, et al. Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors and outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:403–9.
 19. 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD(第4版). *JSHCT monograph*. 2018;56:3–6.