

研究課題名①；

先天性代謝異常症に合併する血球貪食性リンパ組織球症
(HLH)の後方視的調査研究

研究責任者；松川 幸弘

所属；滋賀医科大学小児科

職位；医員

第1.0版 2022年6月10日 作成

第2.0版 2023年9月25日 作成

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (観察研究) 研究計画書

※本様式の番号は、指針第7研究計画書の記載事項(1)に準拠しています。

■当該診療科長または所属の長の承諾を得ている(所属長氏名;丸尾良浩)

■本研究は介入研究ではない

該当する指針を確認してください

■人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針

その他適用範囲外である(理由;)

付加義務を確認してください(以下から選択)

観察研究で侵襲または軽微な侵襲を伴う研究

■観察研究で侵襲を伴わない研究(付加義務はなし)

② 研究の実施体制(以下から選択)

単機関研究

既存試料・情報の提供のみを行う機関(機関名・担当者所属、氏名);

■多機関共同研究(以下を必ず記載)

研究責任者の所属・氏名・役割;

松川幸弘(滋賀医科大学 小児科学講座 医員)

役割 本研究における研究計画書作成、データを管理し研究全体を統括する。

分担研究者の所属・氏名・役割;

滋賀医科大学

丸尾 良浩(滋賀医科大学 小児科学講座 教授)

役割 日本先天代謝異常学会会員への調査依頼、データ解析を行う。

多賀 崇(滋賀医科大学 小児科学講座 准教授)

役割 日本小児・血液がん学会会員への調査依頼、データ解析を行う。

坂本 謙一(滋賀医科大学 小児科学講座 助教)

役割 日本小児・血液がん学会会員への調査依頼、データ解析を行う。

秋田大学 小児科

研究責任者

野口 篤子(秋田大学 小児科 講師)

役割 日本先天代謝異常学会会員への調査依頼、考察、論文作成を行う。

九州大学大学院医学研究院 周産期・小児医療学講座

研究責任者

古賀 友紀(九州大学大学院医学研究院 周産期・小児医療学講座)

役割 日本小児・血液がん学会会員への調査依頼、考察、論文作成を行う。

分担研究者

※本様式の番号は、指針第7研究計画書の記載事項(1)に準拠しています。

大場 詩子(九州大学病院 小児科 助教)

役割 日本小児・血液がん学会会員への調査依頼、データ解析を行う。

上田 圭希(九州大学病院 総合周産期母子医療センター 小児科 臨床助教)

役割 日本小児・血液がん学会会員への調査依頼、データ解析を行う。

既存試料・情報の提供のみを行う機関(機関名・担当者所属、氏名)；

日本先天代謝異常学会会員および日本小児血液・がん学会会員の所属する機関

多機関共同研究における倫理審査状況；

■本学で一括審査を行う(機関名；秋田大学、九州大学)

□自機関あるいは第三者機関で審査を行う(機関名；)

③ 研究の目的及び意義(本研究に着手する背景も含む)

【背景】

血球貪食性リンパ組織球症(hemophagocytic lymphohistiocytosis:HLH、以後「HLH」とする。)は高サイトカイン血症を背景に、持続する発熱や血球減少、肝脾腫等、様々な症状を呈する疾患である。HLHは一次性と二次性HLHの2通りに分類される。二次性HLHは感染症、悪性腫瘍、自己免疫性疾患、あるいは先天性代謝異常症に続発する[1]。先天性代謝異常症で二次性HLHを来す疾患はガラクトース血症、マルチプルスルファターゼ欠損症、リジン尿性蛋白不耐症、ゴーシェ病、ニーマン・ピック病、Wolman病、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、複合カルボキシラーゼ欠損症などが報告されている。しかし、先天性代謝異常症にHLHを合併した症例は世界的にみてもわずか18症例しか報告されておらず、国内からは学会発表も含めメチルマロン酸血症、リジン尿性蛋白不耐症などにHLHを合併した報告がなされている[2][3]。最近、我々も新規SLC7A7複合ヘテロ接合体によりリジン尿性蛋白不耐症とHLHを発症した1例を経験した[4]。次世代シーケンサーを用いた1892名のHLH患者の遺伝子検査の結果、PRF1, STXBP2, UNC13D, RAB27A, LYST, STX11の病的変異の頻度は高いが、リジン尿性蛋白不耐症の原因となる病的変異であるSLC7A7も1.5%と少数ではあるが報告されている[5]。しかしながら、少数例での報告であり、先天性代謝異常症とHLHを合併した症例の頻度や臨床像については不明な点が多い。またHLHはT細胞の異常活性化や単球、マクロファージの異常活性化により高サイトカイン血症を引き起こし、適切な治療を行わないと致死的な経過をたどる疾患である[1]。さらに先天代謝専門医、血液がん専門医ともに、先天代謝異常症にHLHが合併することについてはあまり知られていない。つまり、先天性代謝異常症にHLHを合併する疾患は血液専門医、代謝専門医にとって狭間の疾患であると考えられる。

上記の背景から、我々は日本全体における代謝性疾患に伴うHLHを合併する疾患の実態について、全国調査を行う計画を立案した。本調査により代謝性疾患に合併するHLHの発症頻度や臨床像を明らかにすることはHLHの早期診断やHLHの発症予防につながる可能性があり、患者の予後改善につながると考えられる。

※本様式の番号は、指針第7研究計画書の記載事項(1)に準拠しています。

【目的】

本研究では、先天性代謝異常症を有する症例で HLH を合併した症例の数とその臨床像を明らかにすることを目的とする。

【意義】

先天性代謝異常症に合併する HLH については、大規模コホートでの調査はこれまでされていない。HLH は急速に多臓器不全が進行し生命に関わる疾患であるため、適切な診断を行うことは非常に重要である。一方で、先天性代謝異常症に HLH が合併することは代謝専門医および小児血液がん専門医においてもあまり知られていないのが現状である。そのため先天性代謝異常症に合併する HLH の頻度および臨床像を明らかにすることは、先天性代謝異常症に合併する HLH の早期診断につながる可能性があると考えられる。

④ 研究方法と期間

総研究期間：倫理委員会承認日～西暦 2026 年 3 月 31 日

研究デザイン（以下から選択）

■観察研究

■研究目的で新たな検査等の追加を行わない

□上記以外（以下、必ず記載）

本研究によって生じる負担の内容；

□その他

既存情報を用いる探索的なコホート研究

（具体的な）研究方法

〈共同研究機関における情報収集〉

共同研究機関においては、診療録から研究対象となる患者をリストアップし診療録から既存の情報を収集する。収集した情報は調査票に記入し、電子メールを用いて滋賀医科大学に送付する。

〈既存情報の提供のみを行う機関からの情報収集〉

日本先天代謝異常学会および日本小児血液・がん学会と連携し、日本先天代謝異常学会および日本小児血液・がん学会の会員に対して既存情報の提供することを依頼する。

学会会員が所属する施設の既存情報は調査票に記入して、電子メールを用いて滋賀医科大学で回収する。

〈調査票の回収〉

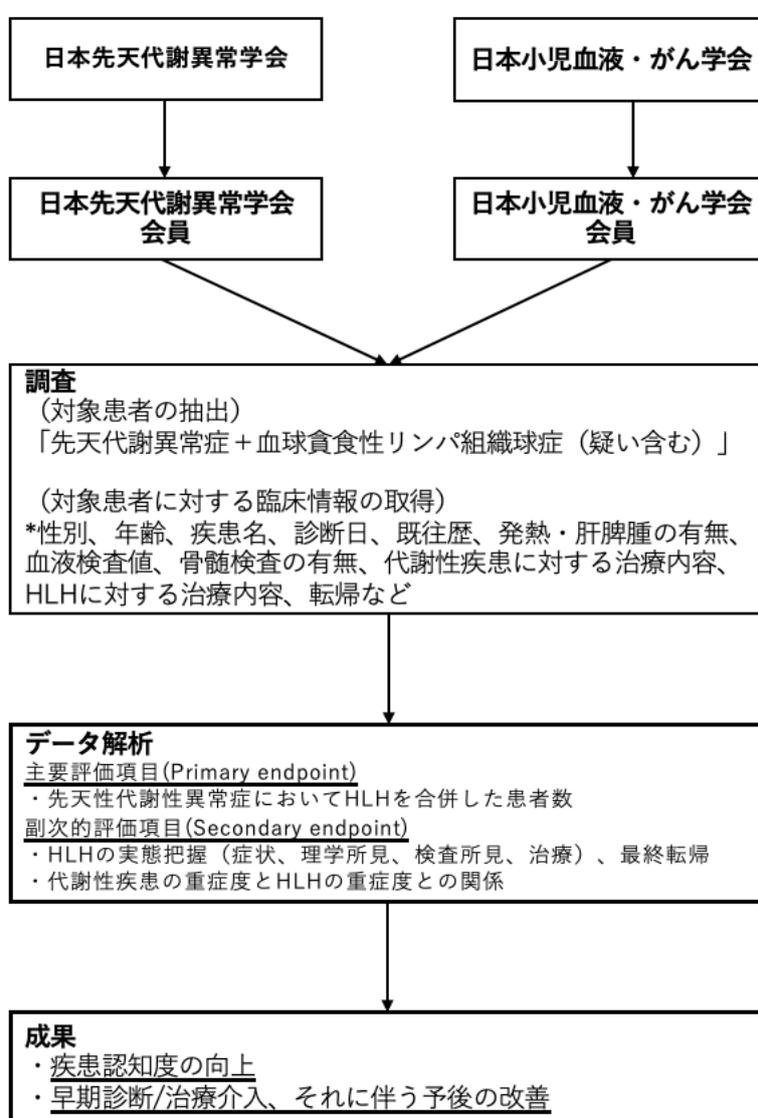
※本様式の番号は、指針第7研究計画書の記載事項(1)に準拠しています。

調査票に記載された情報(性別、生年月、診断日、原疾患名)から他調査票との重複が疑われる場合は、調査票を記入した学会会員にメールで確認を行い、重複症例を除外する。インターネットから隔離された記憶媒体に調査票が保存されたことを確認後、メールサーバーからメールを削除する。

〈収集した情報の集計・解析〉

収集した情報を集計し、解析を行う。

【シエーマ】



⑤ 研究対象者の選定方針

【研究対象者の概要】

先天性代謝異常症(アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ライソゾーム病など)

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (観察研究) 研究計画書

※本様式の番号は、指針第7研究計画書の記載事項(1)に準拠しています。

と診断されている患者のうち、西暦2000年4月から2022年3月までの間にHLHを発症した症例(HLH疑い症例を含む)。

【適格基準】

- ・疾患名：先天性代謝異常症
(アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ライソゾーム病など)
かつ
下記のいずれかを満たす者
 1. HLH診断基準*でHLHの診断基準を満たす
 2. HLH疑い症例(HLH診断基準b)項目で3項目異常を満たす者
 3. HLH診断基準をみたさないものの担当医がHLHと診断した者
- ・病期・ステージ：問わず
- ・性別：男女
- ・年齢：問わず

*HLH診断基準(HLH-2004)

HLHの診断は下記のa)またはb)を満たすことによりなされる。

a)HLHをきたす遺伝子異常を有する

b)下記の8つの診断項目のうち5つ以上を満たす

1. 発熱
2. 脾腫
3. 2系統以上の血球減少
ヘモグロビン $<9.0\text{g/dL}$ 、血小板 $<10\text{万}/\mu\text{L}$ 、好中球 $<1,000/\mu\text{L}$
4. 高トリグリセリド血症または低フィブリノゲン血症
空腹時トリグリセリド $\geq 265\text{mg/dL}$ 、フィブリノゲン $\leq 150\text{mg/dL}$
5. 骨髄、脾臓、リンパ節での血球貪食像
6. NK細胞活性の欠損または低下
7. フェリチン $\geq 500\text{ng}/\mu\text{L}$
8. 可溶性IL-2受容体 $\geq 2,400\text{U/mL}$

【除外基準】

本研究において情報の利用について拒否の意思を示した者

予定症例数と設定根拠

予定症例数；

30例程度(本学では1症例を予定)

設定根拠；

※本様式の番号は、指針第7研究計画書の記載事項(1)に準拠しています。

先天性代謝異常症にHLHを合併した症例はこれまでに18症例しか報告されていないが、確定診断に至らず報告されていない症例などが存在する可能性もあることから、上記の設定数とした。

観察・検査項目

[既存の情報]

患者背景情報：

患者性別、生年月、既往歴

代謝疾患に関する情報：

疾患名、診断年月、遺伝子検査結果

HLH発症時の先天性代謝異常症の状態

HLH発症前・後の先天性代謝異常症に対する治療

HLHに関する情報：

HLH発症の原因

HLH診断日(年月)

HLH診断基準(HLH-2004)

HLH発症前・HLH診断時・HLH診断1ヶ月後の下記項目

発熱、肝腫大の有無、脾腫大の有無、骨髄における血液貪食像の有無、Hb(g/dL)、WBC(μ L)、好中球($/\mu$ L)、血小板($/\mu$ L)、AST(U/L)、ALT(U/L)、LDH(U/L)、中性脂肪(mg/dL)、フィブリノゲン(mg/dL)、血清可溶性IL2受容体、(U/mL)、フェリチン(ng/mL)

HLHに対する治療に関する情報：

HLH1次治療・2次治療の内容

HLH1次治療・2次治療の効果

HLHの転帰：

HLH再燃の有無(ある場合は再燃の年月)

最終転帰

評価項目

(1) 主要評価項目(Primary endpoint)

- ・先天性代謝異常症においてHLHを合併した患者数

(2) 副次的評価項目(Secondary endpoint)

- ・HLHの実態把握(症状、理学所見、検査所見、治療)、最終転帰
- ・代謝性疾患の重症度とHLHの重症度との関係

解析の概要

統計処理は主にSPSSとExcelを使用し、有意水準5%として検定する。

その他統計解析については必要に応じて適切な解析手法を用いる。

※本様式の番号は、指針第7研究計画書の記載事項(1)に準拠しています。

⑥ 研究の科学的合理性の根拠

先天性代謝異常症に合併するHLHは既報で18例しか報告されておらず、希少な病態である。本研究の対象となる症例数は少ないと考えられるが、全国調査を行うことで先天性代謝異常症に合併するHLHの罹患数や臨床像の解明につながると考えている。本研究で収集する臨床情報は、通常診療で収集するもののみを利用し、本研究のために新たに採取する試料や情報は存在せず、その後の検査や治療も規定しない観察研究であり研究対象者に負担・リスクは発生しない。滋賀医科大学小児科学講座は、診断および治療が困難な疾患を対象に、新しい診断・治療につながる研究に長年取り組んでいる。また、日本先天代謝異常学会および日本小児血液・がん学会との連携体制についても整備済みであり、本研究を実施する体制は整っている。

⑦ インフォームド・コンセントを受ける手続等

付加義務を確認してください(以下から選択)

侵襲を伴う研究

軽微な侵襲

侵襲の内容；

軽微を超える侵襲

侵襲の内容；

観察研究で侵襲を伴わないが人の試料を用いる研究

■ 観察研究で人の試料を用いない研究

■ 個人情報・要配慮個人情報を含む

上記以外の情報を用いる

上記の結果、以下いずれかの方法を選択し、当該箇所にIC手続きの詳細を記載の上、必ず添付資料をあわせて申請時に提出してください

文書による説明・同意

電磁的方法による説明・同意

口頭説明・記録作成

代諾ICを行う

代諾者等の選定方針；

代諾者への説明事項；

当該者を研究対象者とすることが必要な理由；

アセントを行う

■ オプトアウト

通知・研究対象者等が容易に知り得る状態

下記の同意の取得が困難な理由にチェックしてください

過去に取得した試料情報で特定の個人を識別できない形で加工されているため

■ 取得から相当の時間が経過している等により本人の連絡先が不明

既存試料・情報であって、研究対象者が極めて多いため(コホート研究等)

※本様式の番号は、指針第7研究計画書の記載事項(1)に準拠しています。

その他 ()

上記以外

上記の同意取得手続きについて、以下に必ず詳細に記載のこと

本研究では試料は用いず、収集する情報は既存情報のみであることから、オプトアウトによる拒否の機会を提供することとする。本研究について、各共同研究機関において本研究についての情報を掲示し、拒否の機会を与える(オプトアウト)。既存情報の提供のみを行う施設においては、「提供元の機関の長への申請・報告書」(添付資料)を作成し研究機関の長の許可を得て、情報を公開し対象者に拒否の機会を設ける。「提供元の機関の長への申請・報告書」の写しは本学に提供いただき、既存情報の提供のみを行う施設の状況を確認する。研究対象者が拒否の意思を示した場合は、その人数だけを研究結果の集積に用いる。

試料・情報の提供に関する記録を作成する方法(共同研究機関、試料・情報の提供のみを行う機関等と試料・情報の授受を行う予定がある場合のみ記入)(以下から選択)

試料・情報の提供を行う場合、試料・情報の提供に関する記録を作成し研究終了後10年間保管する

試料・情報の提供を受ける場合、試料・情報の提供に関する記録を作成し研究終了後10年間保管する

上記以外 ()

⑧ 個人情報等の取扱い

取扱う情報(以下から選択)

単体で特定の個人を識別できる個人情報を用いる

個人情報の安全管理の方法;

DNA塩基配列・デジタル化した生体データなどの個人識別符号を用いる

病歴・健診結果などの要配慮個人情報を用いる

仮名加工情報・匿名加工情報を作成する(作成方法を別紙添付) その他 ()

加工の方法(以下から選択)

加工が必要な情報は扱わない

加工方法等情報(旧:対応表)を作成せず、個人を特定できない加工を行う * (旧) 連結不可能匿名化(以下、必ず記載)

具体的な加工の手続き; 患者を特定しうる情報は用いず、症例登録番号を用いて匿名化したうえで厳重管理する

加工方法等情報(旧:対応表)を作成し、個人を直ちには識別できないように加工を行う * (旧) 連結可能匿名化(以下、必ず記載)

具体的な加工の手続き;

研究対象者にそれ単独では個人を特定することができない本研究特有の症例登録番号を付与し、症例登録番号と氏名・患者IDの対応がわかる対応表を作成する。研究を用いる情報は、氏名や患者ID等の個人を特定できる情報を削除し、症例登録番号を用いて収集する。

※本様式の番号は、指針第7研究計画書の記載事項(1)に準拠しています。

具体的な加工方法等情報の管理方法；

各共同研究機関および既存情報の提供のみを行う機関それぞれで作成し、それぞれの機関で定められた方法で保管を行う。滋賀医科大学においては、滋賀医科大学小児科学講座が保有する端末で作成し、インターネットから切り離された外付け HDD に保存し、小児科医局の施錠できる棚で保管する。また個人情報の管理は小児科学講座・医員・松川幸弘が行う。

加工を実施しない(以下、必ず記載)

加工しない理由；

研究に用いられる情報の安全管理の方法について、以下に必ず詳細に記載のこと

研究で用いるデータは症例登録番号を用いて仮名化した状態で滋賀医科大学で収集し取り扱う。電子媒体の研究データは小児科医局のインターネットから切り離された端末を用いて外付け HDD にパスワード保護して保存する。データを保存した外付け HDD は対応表を保管している棚とは別の小児科医局の施錠可能な棚に保管する。紙媒体の情報も対応表を保管している棚とは別の小児科医局の施錠可能な棚に保管する。共同研究機関においても電子媒体のデータは各医局のインターネットから切り離された端末を用いて外付け HDD にパスワード保護して保存する。個人情報の機関間移動の際の情報の受け渡しにおいて、情報は仮名化した状態で授受し、メールで得られた情報はファイルに固有のパスワードを設定し、メールで回収した情報はインターネットから隔離された媒体に保存されたことを確認後メールサーバーからメールを削除し、情報の保存はインターネットから隔離された媒体のみで行う。さらに、既存情報の提供のみを行う機関においても、電子媒体の研究データは医局などのインターネットから切り離された端末を用いて外付け HDD にパスワード保護して保存する。施錠可能な医局などのキャビネット等で保管する。メールで得られた情報はファイルに固有のパスワードを設定した上で授受を行う。メールで回収した情報はインターネットから隔離された媒体に保存されたことを確認後メールサーバーからメールを削除し、情報の保存はインターネットから隔離された媒体のみで行う。また個人情報の管理は小児科学講座・医員・松川幸弘が行う。

⑨ 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、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

■本研究に参加することによる研究対象者に生じる負担並びにリスクはない。

本研究に参加することによる研究対象者に生じる負担並びにリスクがある。

負担・リスクの内容；

負担・リスクを最小化するための対策；

予測される利益；

研究対象者に直接の利益はない。本研究により先天性代謝異常症に合併する HLH の頻度および臨床像を明らかにすることによってできれば、将来、先天性代謝異常症に合併する HLH の早期診断につながる可能性があり、社会的な利益があると考えられる。

⑩ 試料・情報(研究に用いられる情報に係る資料を含む)の保管及び廃棄の方法

資料(情報)の取扱いについて(以下から選択)

■資料(文書、数値データ、画像など)の保存期間は、原則として研究終了後 10 年間とする。(以下、必ず記載)

※本様式の番号は、指針第7研究計画書の記載事項(1)に準拠しています。

保管期間以降の情報の廃棄の方法；

保管期間が終了した後は、一切のデータを復元不可能な状態に消去、またはシュレッダーなどで細かく裁断し破棄する。

上記以外(以下、必ず記載)

理由；

試料の取扱いについて(以下から選択)

■本研究では試料を扱わない

試料を収集・研究利用する(以下選択の上、保管・廃棄の具体的な方法を必ず記載)

研究期間終了後も試料を保管する

その理由；

保管方法；

研究期間終了後は試料を保管しない

その理由；

試料の廃棄の方法(以下から選択)

特定の個人を識別できない状態で密封容器に廃棄

特定の個人を識別できない状態で焼却処分

その他()

⑪ 研究機関の長への報告内容及び方法(以下から選択)

■定期報告は年に1回以上、所定の様式で定期報告を行う

上記以外の方法で定期報告を行う(以下、必ず記載)

具体的な方法；

■中止・終了時は速やかに所定の様式で中止・終了報告を行う

上記以外の方法で終了報告を行う(以下、必ず記載)

具体的な方法；

⑫ 研究の資金源等・利益相反(以下から選択のうえ、具体的な資金源について記載)

■学内予算(小児科学講座)

共同研究経費()

受託研究経費()

寄附金

省庁等の公的研究費(名称、研究番号)

■企業・団体等からの研究助成金(公益財団法人 がんの子どもを守る会 治療研究助成金申請中)

その他(具体的に；)

利益相反(以下から選択)

※本様式の番号は、指針第7研究計画書の記載事項(1)に準拠しています。

■利益相反なし

□利益相反あり

(利益相反管理計画;)

⑬ 研究に関する情報公開の方法(以下から選択のうえ、具体的な公表先について記載)

□公開しない

その理由()

■公開する

□ jRCT (Japan Registry of Clinical Trials)

□その他の公開データベース()

その理由()

■学会発表(日本小児血液・がん学会学術集会、日本先天代謝異常学会)

■論文へ投稿(International Journal of Hematology など)

□その他()

⑭ 研究により得られた結果等の取扱い

■ 該当しない(以下のチェックは不要)

□ 該当する(以下、ア、イ、ウ及び結果の説明の有無等の記載必須)

ア 当該結果等が研究対象者の健康状態等を評価するための情報として、その精度や確実性が

□十分である □十分ではない

イ 当該結果等が研究対象者の健康等にとって

□重要な事実である □重要な事実ではない

ウ 当該結果等の説明が研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼす可能性が

□ある □ない

上記により、本研究で得られた結果等を ➡ □説明する □説明しない

説明方針;

⑮ 研究対象者等及びその関係者が研究に係る相談を行うことができる体制及び相談窓口(遺伝カウンセリングを含む)(■の項は必須)

■研究全般に関する問合せ窓口(担当者・所属・連絡先、連絡方法)

松川幸弘(滋賀医科大学 小児科学講座 医員)

E-mail: ym302@belle.shiga-med.ac.jp

■プライバシーポリシーに関する問合せ窓口(担当者・所属・連絡先、連絡方法)

松川幸弘(滋賀医科大学 小児科学講座 医員)

E-mail: ym302@belle.shiga-med.ac.jp

□遺伝情報を取り扱う場合: 遺伝カウンセリング(受診場所、担当者・所属)

※本様式の番号は、指針第7研究計画書の記載事項(1)に準拠しています。

⑲ 謝礼の有無と内容 (以下から選択)

■謝礼なし

□謝礼あり (以下、必ず記載)

その内容；

⑳ 重篤な有害事象が発生した際の対応 (軽微な侵襲のある場合を含む)

■該当なし

□該当あり

想定される有害事象の内容；

㉑ 当該研究により生じた健康被害に対する補償の有無と内容

■なし

□あり

研究補償が必要な理由；

研究計画書の変更 (以下から選択)

■倫理審査委員会の審査を経て学長の許可を得る

□上記以外 (以下、必ず記載)

その理由と別の方法について具体的に記載；

㉒ 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する事項

■該当なし

□該当あり

内容；

㉓ 研究の一部を委託する (以下から選択のうえ、委託ありの場合、委託先の詳細と監督方法を記載)

■委託しない

□委託する (以下、必ず記載)

委託先機関名・委託先代表者氏名・所在地；

試料・情報受け渡し時の個人情報等の加工の方法；

委託先の安全管理措置を含む監督方法；

㉔ 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 (以下から選択)

□将来の研究に用いる予定はない

■ (付随研究を含む) 将来の研究に用いる (以下、必ず記載)

□試料 ■情報

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (観察研究) 研究計画書

※本様式の番号は、指針第7研究計画書の記載事項(1)に準拠しています。

研究の概括的な目的及び内容；

本研究により代謝性疾患に合併する HLH の発症頻度や臨床像を明らかにすることで HLH の早期診断や HLH の発症予防につながる可能性がある。今後本研究をもとに先天性代謝性疾患に合併した HLH に対する前方視的研究を立案できる可能性があり、その研究の参考に今回の情報が用いられる可能性がある。そのような際には改めて倫理委員会等での承認を受けた上で研究を行う。

■将来の研究に用いる際は新たに倫理審査を申請する。

□上記以外(以下、必ず記載)

理由；

試料・情報の他機関(バンク等も含む)への提供(以下から選択)

■提供しない

□提供する(以下、必ず記載)

提供先機関名・取得者氏名；

提供をする試料・情報の項目；

提供する時期；

個人情報等の加工の方法；

提供に関する記録の保管期間；

㊸ モニタリング・監査

■該当なし

□該当あり

実施が必要な理由；

知財の取扱い(以下から選択)

■本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は本学に帰属する

□上記以外(以下、必ず記載)

具体的に；

参考文献

1. Bergsten E, Horne A, Aricó M, Aricó A, Astigarraga I, Maarten Egeler R, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*. 2017;130:25 2728-38.
2. Althonaian N, Alsultan A, Morava E, Alfadhel M. Secondary hemophagocytic syndrome associated with cog6 gene defect: Report and review. 2018. 105-11.
3. 一色恭平、原香織、安原理恵子、木津りか、番場正博. リジン尿性蛋白不耐症の8歳女兒に発症した EBV-HLH の一例. *小児感染免疫*. 2014;26,447-451.

※本様式の番号は、指針第7研究計画書の記載事項(1)に準拠しています。

4. Matsukawa Y, Sakamoto K, Ikeda Y, Taga T, Kosaki K, Maruo Y. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome due to lysinuric protein intolerance: a patient with a novel compound heterozygous pathogenic variant in SLC7A7. *International Journal of Hematology*. 2022;
5. Gadoury-Levesque V, Dong L, Su R, Chen J, Zhang K, Risma KA, et al. Frequency and spectrum of disease-causing variants in 1892 patients with suspected genetic HLH disorders. *Blood Advances*.; 2020;4:2578–94.