

表題 フィラデルフィア染色体陰性成人急性リンパ性白血病患者に対する第一寛解期での同種造血幹細胞移植の妥当性を検討する臨床決断分析

論文の区分 論文博士

著者名 賀古 真一

所属 自治医科大学附属さいたま医療センター、総合医学第1講座 血液科

2014 年 5 月 1 日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系 内科系総合医学

教授 神田 善伸

## 目次

1. はじめに.....	3
2. Genetic randomization を用いた大規模臨床試験の歴史と問題点.....	3
3. 臨床決断分析.....	9
4. 臨床決断分析による、HLA 一致血縁ドナーを有するフィラデルフィア染色体陰性 ALL 患者の、第一寛解期における同種造血幹細胞移植施行の妥当性の検討.....	12
5. 臨床決断分析による、HLA 一致血縁ドナーは有さずに HLA 一致非血縁ドナーを有するフィラデルフィア染色体陰性 ALL 患者の、第一寛解期における同種造血幹細胞移植施行の妥当性の検討.....	27
6. 第一寛解期成人 ALL 患者を対象として行った臨床決断分析についての考察.....	37
7. フィラデルフィア染色体陰性成人急性リンパ性白血病患者の初回再発後の予後.....	39
8. おわりに.....	44
9. 参考文献.....	46

## 1. はじめに

急性リンパ性白血病(acute lymphoblastic leukemia: ALL)は造血幹細胞からリンパ球に分化する過程で存在するリンパ球前駆細胞が腫瘍性に増殖した疾患である。1980 年代前半まで、成人 ALL は治癒の非常に困難な疾患であり、全生存率は 10%に満たなかった。現在、ステロイド、シクロフォスファミド、ビンクリスチン、アントラサイクリン系抗癌剤などを用いた多剤併用化学療法により、成人 ALL は 90%程度の高い寛解率を得られるようになった。しかし依然再発率が高く、最終的な全生存率は 30-40%に過ぎない<sup>1)</sup>。そこで第一寛解到達後、再発を防ぐための適切な寛解後療法の選択が全生存率の改善に重要となる。第一寛解期での寛解後療法としては化学療法の継続、もしくは第一寛解期における同種造血幹細胞移植の施行が選択肢となる。これまでに第一寛解期 ALL 患者に対する適切な治療方法を確立するために、化学療法継続と同種造血幹細胞移植とを比較するいくつかの大規模臨床試験が行われてきた。

## 2. Genetic randomization を用いた大規模臨床試験の歴史と問題点

第一寛解期 ALL 患者の寛解後療法確立のために最も有効な臨床試験は、化学療法継続か同種造血幹細胞移植施行かを無作為に比較する大規模試験と考えられる。しかし同種造血幹細胞移植施行にはドナーの存在が前提であり、ドナー

がいるかどうかを確認した上で、さらにドナーのいる患者のみを対象とした大規模無作為比較試験を行うことは非常に困難である。そこでこれまで行われてきた大規模臨床試験では、寛解導入療法によって第一寛解期に到達した患者をヒト白血球抗原(human leukocyte antigen: HLA)一致血縁者がいる患者では第一寛解期に同種造血幹細胞移植を行い（ドナーあり群への割り付け）、HLA 一致血縁者がいない場合には第一寛解期では移植は行わずに化学療法を継続する（ドナーなし群への割り付け）という、genetic randomization の手法が無作為化の代わりとして用いられてきた。この genetic randomization が用いられた大規模比較試験の一覧を表 1-(a)に示す。なお intent-to-treat analysis が行われていることが多いが、HLA 一致血縁ドナーが得られた患者での実際の同種移植施行率があまり高くない場合があり、また各試験で異なる基準に基づいて標準リスク、高リスクというリスク分類がなされているため（表 1-(b)）、結果の解釈に注意が必要である。

表 1 Genetic randomization の手法が用いられた大規模臨床試験(a)と用いられた高リスク群の定義(b)

(a)

臨床試験名 (患者登録期間) (試験発表年)	患者 年齢 [歳]	人数 [人] ドナーあり群 vs ドナーなし群	無病生存率 [%] (年)	全生存率 [%] (年)	ドナー あり群の 移植施行率 [%]
LALA-87 <sup>1</sup> (1986-1991) (1994 <sup>2</sup> )	15-40	116 vs 141 (全患者)	全患者:45 vs 31 SR:48 vs 43 HR:44 vs 20 <sup>2</sup> (5 年)	全患者:48 vs 35 SR:51 vs 45 HR:39 vs 14 <sup>2</sup> (5 年)	81
BGMT (1990-1992) (1995 <sup>3</sup> )	15-55	43 vs 77 (全患者)	全患者:68 vs 26 <sup>2</sup> (3 年)	記載なし	95
JALSG-ALL93 (1993-1997) (2002 <sup>4</sup> )	15-40	34 vs 108 (全患者)	記載なし	全患者:46 vs 40 (6 年)	71
EORTC ALL-3 (1986-1996) (2004 <sup>5</sup> )	15-50	68 vs 116 (全患者)	全患者:38 vs 37 (6 年)	全患者:41 vs 39 (6 年)	69
LALA-94 <sup>1</sup> (1994-2002) (2004 <sup>6</sup> )	15-55	100 vs 159 (Ph 陰性 HR のみ)	HR:45 vs 23 <sup>2</sup> (5 年)	記載なし	96
GOELAL02 <sup>1</sup> (1994-1998) (2004 <sup>7</sup> )	15-50	41 vs 106 (HR のみ)	HR:75 vs 33 <sup>2</sup> (6 年)	HR:75 vs 40 <sup>2</sup> (6 年)	95
PETHEMA ALL-93 <sup>1</sup> (1993-2002) (2005 <sup>8</sup> )	15-50	84 vs 98 (HR のみ)	HR:39 vs 33 (5 年)	HR:44 vs 35 (5 年)	68
MRC XII /ECOG E2993 <sup>1</sup> (1993-2004) (2008 <sup>9</sup> )	15-59	443 vs 588 (Ph 陰性全患者)	記載なし	全患者:53 vs 45 <sup>2</sup> SR:65 vs 52 <sup>2</sup> HR:41 vs 35 (5 年)	70
HOVON ALL <sup>1</sup> (1992-2005) (2009 <sup>10</sup> )	15-55	96 vs 161 (全患者)	全患者:60 vs 42 <sup>2</sup> SR:69 vs 45 <sup>2</sup> HR:50 vs 35 (5 年)	全患者:61 vs 47 SR:69 vs 49 HR:50 vs 35 (5 年)	95

Ph: フィラデルフィア染色体 SR: 標準リスク患者 HR: 高リスク患者

<sup>1</sup> 高リスク群が定義されている。定義を(b)に記載した。

<sup>2</sup> 有意差ありと報告されている。

(b)

臨床試験名	年齢 [ys]	初診時白血球数 [/ $\mu$ l]	白血病細胞 表面形質	染色体異常	治療反応性
LALA-87 <sup>2)</sup>	>35	>30000	null or undifferentiated	t(9;22)	寛解まで 4 週以上
LALA-94 <sup>16)</sup>	/	>30000	CD10+/CD19+, CD20+/CD19+ 以外	t(9;22),t(4;11), t(1;19), 11q23 再構成	寛解まで 2 コース以上
GOELAL021 <sup>7)</sup>	>35	>30000	non-T,	t(9;22),t(4;11), t(1;19)	寛解まで 2 コース以上
PETHEMA ALL-93 <sup>8)</sup>	>30	>25000	/	t(9;22),t(4;11), t(1;19), 11q23 再構成	/
MRC XII /ECOG E2993 <sup>9)</sup>	>35	>100000 (T 細胞性) >30000 (B 細胞性)	/	t(9;22)	/
HOVON ALL <sup>10)</sup>	/	>100000 (T 細胞性) >30000 (B 細胞性)	pro-B	t(9;22),t(4;11), t(1;19)	寛解まで 4 週以上

<sup>1</sup> 化学療法 1 コースで寛解となった T 細胞性 ALL は標準リスク群として扱っている。初診時中枢神経浸潤は高リスク群として扱っている。

Genetic randomization が用いられた大規模比較試験として LALA-87 試験が最初に報告されている<sup>2)</sup>。この試験では全患者を対象としたドナーあり群となし群との比較では 5 年全生存率、5 年無病生存率とも差がなかったが、高リスク患者のみを対象とすると、ドナーあり群で全生存率、無病生存率とも有意に優れていた。全患者を対象として行われたその後の大規模臨床試験においては、BGMT 試験ではドナーあり群が 3 年無病生存率で有意に優れていたが<sup>3)</sup>、JALSG ALL-93 試験<sup>4)</sup>、EORTC ALL-3 試験<sup>5)</sup> ではどちらもドナーあり群とドナーなし群とで 6 年全生存率と無病生存率に有意差は認められなかった。一方で高リスク患者のみを対象として行われた LALA-94 試験では、ドナーあり群の優位性が 5 年無病生存率において示されている<sup>6)</sup>。しかし高リスク患者のみを

対象とした別の大規模臨床試験では、GOELAL021 試験で LALA-94 試験と同様にドナーあり群の治療成績が有意に勝っていたものの<sup>7)</sup>、PETHEMA ALL-93 試験ではドナーあり群の優位性は示されなかった<sup>8)</sup>。このような試験ごとに結果の異なる状況に対し、柳田らはこれらの臨床試験の結果を用いたメタアナリシスの結果を報告している<sup>10)</sup>。1274 名の患者の結果を解析し、ドナーあり群がドナーなし群に比べて有意に全生存率が優れていることが示されており（ドナーなし群の死亡の相対危険度がドナーあり群の 1.29 倍（95%信頼区間(confidence interval: CI): 1.02-1.63,  $P=0.037$ )), さらに高リスク患者のみを対象として解析すると、ドナーなし群の死亡の相対危険度は 1.42 倍となり(95%CI: 1.06-1.90,  $P=0.019$ )、全生存率においてドナーあり群での成績が高リスク患者ではより優位となることが示された。なお第一寛解期で自家移植を行うことの有用性はどのような患者群においても示されなかった。こういった結果を踏まえて、高リスク患者では第一寛解期での同種造血幹細胞移植が推奨されてきた。しかし近年報告された MRC XII/ECOG E2993 試験ではこういった結果と異なり、全患者と標準リスク患者ではドナーあり群の治療成績が有意に良好であったものの、高リスク患者ではドナーあり群とドナーなし群の生存率に有意差は認められなかった<sup>9)</sup>。この理由として、MRC XII/ECOG E2993 試験では 35 歳以上の患者をすべて高リスク群と設定しているため高リスク群で移植関連死亡が増加した

結果、ドナーあり群とドナーなし群とで差がなくなった可能性があり、解釈には注意が必要である。さらに HOVON ALL 試験からも同様の結果が報告されたが<sup>10)</sup>、この試験では高リスク患者でドナーなし群であった場合でも第一寛解期で HLA 一致同胞以外からの移植が行われた患者の割合が多く、そのことが結果に影響している可能性がある。なお近年に行われたメタアナリシスではこれらの臨床試験の影響を受け、全患者と標準リスク患者のみでのドナーあり群の優位性や<sup>12)</sup>、若年者のみでの移植施行群（このメタアナリシスでは genetic randomization を用いていない試験も含まれている）の優位性が報告されている<sup>13)</sup>。

Genetic randomization は無作為比較試験とは異なる。genetic randomization の問題点としてドナーなし群で ALL が再発した場合、化学療法のみでの治療を継続するかまたは同種移植を行うことになるが、移植を行う場合には非血縁ドナーまたは HLA 不一致ドナーからの移植が行われているという点である。HLA 一致血縁ドナー以外からの同種移植は HLA 一致血縁ドナーからの移植よりも治療成績が劣ることが知られており、ドナーなし群の再発後の予後はドナーあり群に第一寛解期での移植を行わなかった場合の再発後の予後よりも明らかに劣ると考えられる。従って genetic randomization を用いた臨床試験の結果は、「HLA 適合血縁ドナーがいる場合に、第一寛解期で移植をす



るべきか、それとも再発するまで移植を待つべきか」という問いに正確に答えることはできていないと考えられる。

そこで臨床決断分析の手法を用いて、第一寛解期成人 ALL 患者に対する HLA 一致血縁ドナーからの同種移植の妥当性を検討することを計画した<sup>14)</sup>。さらに成人 ALL 患者での再発率の高さを考慮すると、HLA 一致血縁ドナーがいない場合には HLA 一致非血縁者をドナーとする同種移植を第一寛解期から考慮する妥当性が検討されるべきと考えられた。そこで臨床決断分析の手法を用いて、HLA 一致血縁ドナーを有さないが HLA 一致非血縁ドナーを有する成人 ALL 患者に対する第一寛解期での同種移植の妥当性も検討した<sup>15)</sup>。ただし元来高リスクとして扱われてきたフィラデルフィア染色体陽性 ALL 患者は、この疾患特有の BCR/ABL 融合遺伝子が有するチロシンキナーゼ活性を特異的に阻害するチロシンキナーゼ阻害薬である imatinib が使用されるようになってから治療成績が劇的に改善しており<sup>16)</sup>、今回の解析対象からは除くこととした。

### 3. 臨床決断分析

臨床決断分析(decision analysis)は無作為比較試験を実施することが困難な臨床状況などにおいて、これまでの臨床試験や登録データなどから得られている情報をもとにして、治療選択などにおける最適な臨床決断を決定するための

統計技法である。臨床決断分析を行うにあたっては、“臨床現場で下す必要のある決断”と“その結果起こり得る事象”から決断樹(decision tree)を作成することから始まる。続いて各事象の起こる確率（移行確率：transition probability）と各事象の結果に対する点数（期待効用：utility）を設定する。そして事象ごとに移行確率と期待効用の積を求め、ひとつの決断のもとで起こりうるすべての事象に関して計算された移行確率と期待効用の積の和（決断の期待効用）を求める。こうしてそれぞれの決断に対して求められた期待効用を比較し、最良の臨床決断を選択していくこととなる。事象ごとに期待効用を設定できることは、臨床決断分析の大きな特徴である。ある臨床決断を行ったことによって、生存できるかどうか、治癒するかどうかだけでなく、決断の結果起こった事象という結果に対して点数をつけて評価できるということとなり、生活の質(Quality of Life: QOL)といった要素も加味して個々の臨床決断の価値を解析・評価することができる。

臨床決断分析では、決断の期待効用の値を比較してどの決断がもっとも有効であるか結論を出すわけであるが、検定における  $P$  値のような比較に信頼性を持たせる値は存在しない。臨床決断分析では得られた結果の信頼性を検討するため、感度分析(sensitivity analysis)という方法が用いられる。感度分析では移行確率や結果の期待効用をひとつずつ変化させる。それによって臨床決断の期

期待効用は変動するわけであるが、変動したとしても決断分析の結論が変わらないかどうかを検討する。この感度分析を行うためには移行確率や結果の期待効用に、臨床決断分析を行う際に用いられる数値である基準値(baseline value)以外に変動の合理的範囲(plausible range)を設定しておく必要がある。様々な基準値を合理的範囲内で変動させても決断分析の結論が変わらなければ、その決断分析の結果得られた結論の信頼性が高いということになり、逆にしばしば結論が逆転してしまうような場合には結論の信頼性が低いということになる。なお通常の感度分析では一つ一つの移行確率や結果の期待効用を別々に評価することしかできないが、これらすべてを同時に変動させる確率的感度分析(probabilistic sensitivity analysis)を行う方法に Monte Carlo シミュレーションと呼ばれるものがある<sup>17)</sup>。この方法では各基準値について、変動の範囲内で行う値の中からランダムにひとつの値が選択され、選択された値に基づいて各決断の期待効用が求められる。このようなシミュレーションを複数回繰り返して得られた各決断の期待効用の平均値と標準偏差を比較することで、臨床決断分析の信頼性をさらに評価することが可能となる。

なお慢性疾患に対する治療方法の選択などを臨床決断分析によって検討する場合には、慢性的に経過する疾患のどのタイミングにおいて臨床決断を下すかという、時間経過を加味した評価がより重要となる。このような場面で用いら

れる技法は **Marcov** モデルと呼ばれ、一定の時間間隔における移行確率を求めてそのサイクルを何度も繰り返すことで、決断からある一定の時間が経過した段階での決断分析の結果を得ることができる。これまで血液領域においては **imatinib** 出現前の慢性骨髄性白血病第一慢性期<sup>18)</sup>や骨髄異形成症候群<sup>19)</sup>、第一寛解期急性骨髄性白血病<sup>20)</sup>において、どのタイミングで同種造血幹細胞移植を行うべきかという検討が **Marcov** モデルを用いて行われている。

#### 4. 臨床決断分析による、HLA 一致血縁ドナーを有するフィラデルフィア染色体陰性 ALL 患者の、第一寛解期における同種造血幹細胞移植施行の妥当性の検討

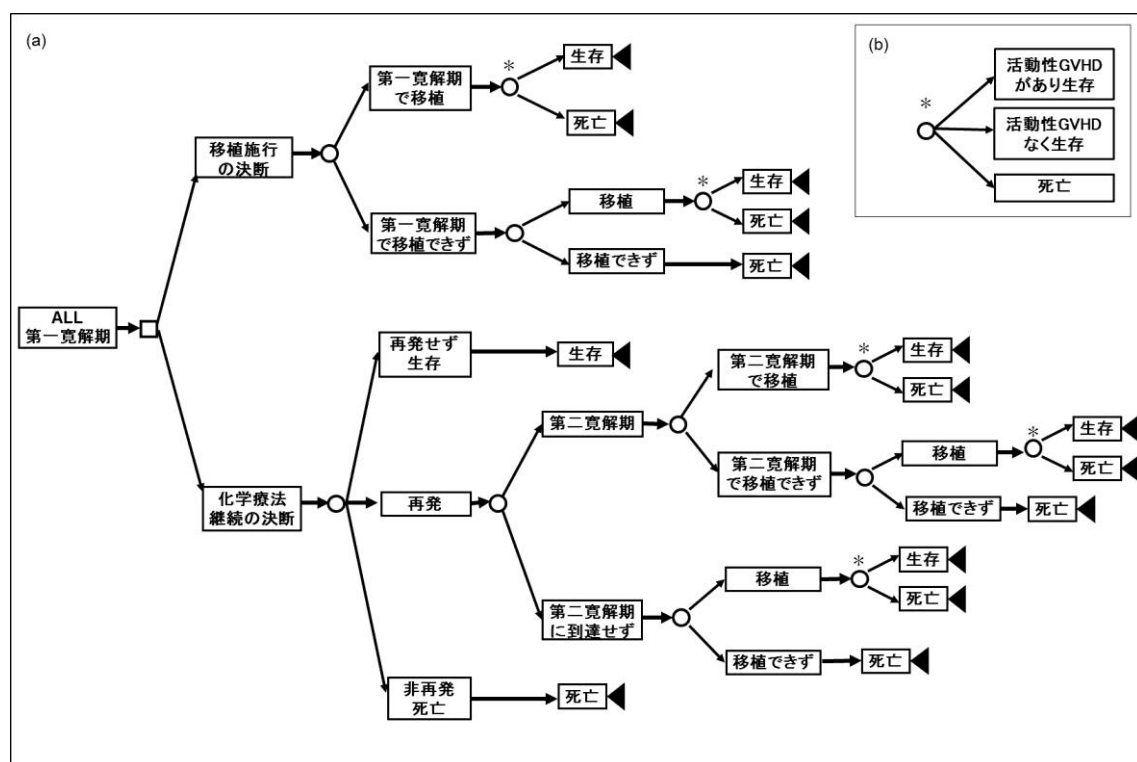
##### 4-1. 方法

##### 4-1-1. 臨床決断分析のモデル構造

HLA 一致血縁ドナーを有するフィラデルフィア染色体陰性 ALL 患者の、第一寛解期における同種造血幹細胞移植施行の妥当性を、臨床決断分析によって検討することとした<sup>14)</sup>。臨床決断分析を行うにあたり、図 1 の決断樹を作成した。決断樹では **decision node** と呼ばれる左端の四角印のところで、ある状況に対してどのような方針を選択するか、決断する。ある決断を行った後に続く丸印は **chance node** と呼ばれ、その右側には各決断をした際に起こりうる結果が

特定の移行確率を持って提示される。さらに最終結果の右側の三角印は terminal node と呼ばれ、各結果に対して期待効用が設定される。

図1 臨床決断分析によって、フィラデルフィア染色体陰性 ALL 患者の、第一寛解期における同種造血幹細胞移植施行の妥当性を検討するための決断樹



(a) 今回の臨床決断分析で用いられた決断樹

(b) 生存者における生活の質(QOL)で補正した臨床決断分析を行う場合には、移植後の生存状態を活動性移植片対宿主病(graft-versus-host disease: GVHD)の有無によって区別した。

本決断樹では、HLA 一致血縁ドナーを有する第一寛解期成人 ALL 患者は decision node で、同種造血幹細胞移植施行を選択するか化学療法継続を選択するか、決断する。なお第一寛解期で移植を行うという決断をした場合でも、早期再発や合併症のために実際には第一寛解期での移植が行えないことがある。

実際の臨床試験で intent-to-treat analysis を行う場合、移植群に割りつけられた場合には実際に移植が行えなくても移植群として扱われることを考慮し、今回の決断樹でも第一寛解期で移植を行うという決断に引き続く chance node において、第一寛解期での移植という結果と第一寛解期で移植を行えないという結果を設定した。第一寛解期で移植を行わないという結果に続き、最終的に移植を行わない場合にはすべて死亡という terminal node で終了する設定とした。

この点は再発後の移植においてもすべて同様に扱った。第一寛解期で化学療法を継続するという決断をした場合、それに引き続く chance node には再発なく生存、再発、非再発死亡の 3 つの結果を設定し、再発に引き続く chance node では第 2 寛解期に到達するかどうかでさらに枝分かれするように決断樹を作成した。以下の臨床決断分析は JSHCT データ管理委員会と自治医科大学倫理委員会の承認を得て、TreeAge Pro2009 ソフトウェア(Williamstown, MA, USA)を用いて行った。

#### 4-1-2. データソース

臨床決断分析を行うにあたり、第一寛解期において化学療法を継続した場合の結果に関する移行確率は、日本成人白血病治療共同研究グループ（Japan Adult Leukemia Study Group: JALSG）の成人急性リンパ性白血病に対する化学療法についての前向き試験、ALL93 試験<sup>4)</sup>、ALL97 試験<sup>21)</sup>の結果に基づいて推定した。対象患者は 15 歳から 54 歳までのフィラデルフィア染色体陰性 ALL 患者とし、診断後の化学療法で第一寛解期に到達しなかった患者は除外した。ALL93 試験に参加した 122 人、ALL97 試験に参加した 119 人が対象となり、別々に解析した上で、その結果を人数によって重みづけをして統合した。様々な病期における同種移植後の結果に関する移行確率は日本造血細胞移植学会（Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation: JSHCT）のデータベース、Transplant Registry Unified Management Program (TRUMP)<sup>22)</sup>のデータから算出した。1993 年から 2007 年までに、HLA-A, -B, -DR 抗原一致血縁者をドナーとする初回移植が行われた 16 歳から 54 歳までのフィラデルフィア染色体陰性 ALL 患者を対象とした。408 人が第一寛解期での移植であり、61 人が第 2 寛解期、14 人が第 3 以降の寛解期、94 人が非寛解期での移植であった。これらのデータを表 2 にまとめるが、ALL93 試験、ALL97 試験、JSHCT データの患者背景に有意差は認められなかった。各データソースから全生存率や無

病生存率、ならびにその 95%CI を求める場合には Kaplan-Meier 法を用いて計算し、非再発死亡と再発率、ならびにその 95%CI を求める場合には各々を競合因子として Gray 法を用いて計算した<sup>23)</sup>。

表 2 HLA 一致血縁ドナーを有する第一寛解期成人 ALL 患者を対象とした臨床決断分析に用いられた、各データソースにおける患者背景

	第一寛解期にて 化学療法継続		第一寛解期 での移植	P 値 <sup>1</sup>
	JALSG ALL 93	JALSG ALL97	JSHCT	
患者人数 [人]	122	119	408	
年齢中央値 (範囲)[歳]	26 (15-54)	26 (15-54)	29 (16-54)	0.72
性別 男性/女性 [人]	72 / 50	54 / 65	230 / 178	0.06
診断時白血球中央値 (範囲) [ $\times 10^9/L$ ]	9.5 (0.6-468.0)	10.2 (0.3-398.0)	10.4 (0.4-801.0)	0.91
染色体核型 リスク比率 標準リスク：高リスク <sup>2</sup>	20:1	30:1	15.4 : 1	0.55

<sup>1</sup> 連続変数に対しては Kruskal-Wallis 検定を、名義変数に対してはカイ 2 乗検定を用いた。

<sup>2</sup> t(4;11) と t(1;19)を高リスクの染色体異常とし、それ以外は標準リスクとした。



#### 4-1-3. 移行確率と期待効用

基準値、変動の合理的範囲、期待効用には、上記データソースから計算された数値、95%CI をできるだけ利用したが、これらのデータソースから推定できない値に関してはこれまでの文献の結果を利用した。なお今回の臨床決断分析における主要評価項目は10年生存率とし、全生存率、無再発生存率などを移行確率、期待効用に用いる場合には、10年経過時の数値を使用することとした。今回のデータソースを用いて生存曲線を描いた場合、5年目以降は曲線がほぼプラトーに達していた。すなわち10年生存率は治癒の確率とほぼ同等と考えられる。これまでの臨床決断分析の論文では最初の決断からの生存年数が用いられることが多かったが、ALL患者に対する移植という状況では、決断からの生存年数ではなく、治癒するかどうかが重要な要素になってくると考え、10年経過時の値をもとに決断の期待効用を求めて臨床決断分析を行うこととした。このため短期間のサイクルを繰り返して行う Markov モデルは用いなかった。

第一寛解期に到達した成人 ALL 患者が第一寛解期における同種移植を決断した場合、第一寛解期での同種移植を実際に行える移行確率に関しては以下のよう求めた。まず JSHCT のデータより第一寛解期到達から再発せずに移植するまでの日数の中央値を求めると 152 日であった。そこで JALSG 試験のデータを用いて、第一寛解到達から 152 日の段階での無再発生存率を計算すると 0.8

(95%CI: 0.76-0.85)であった。そこで第一寛解期における移植決断後に実際に第一寛解期で移植を施行できる移行確率を 0.8、その 95%CI を変動範囲に設定した。同様に第一寛解期において化学療法を継続したのち再発し、救援化学療法にて第二寛解期に到達したのち移植を行う場合においても、実際に第二寛解期で移植を行える移行確率を求める必要があったが、JSHCT のデータソースからは値を求めることができなかった。これまでの大規模臨床試験からの報告では第二寛解到達後に第二寛解期のうちに移植できる確率は 50%程度であり<sup>24)</sup>、第一寛解期において求めた移行確率と合わせて 0.5-0.8 を変動範囲とし、中央値 0.66 を基準値と設定した。その他の病期において移植が実際に実施できる確率に関するデータは文献的にも得られなかったため、基準値を 0.5、変動範囲を 0.3-0.7 と設定し、その確からしさは感度分析で確認することとした。なおこれらの状態における最終的な生存率は非常に低いことが考えられることから、最終的な決断の期待効用に与える影響は少ないと予想した。各病期において同種移植施行後 10 年生存している移行確率とその変動範囲に関しては、JSHCT データより算出した数値に基づいて設定した。

第一寛解期で化学療法を継続する決断を行った場合の 10 年無再発で生存している移行確率、非再発死亡の移行確率は JALSG 試験のデータより算出した値に基づいて設定し、再発の移行確率はそれらの値を 1 から引くことで決定した。

再発後に救援化学療法を行って第二寛解期に到達する確率は今回のデータソースから得ることはできず、過去の大規模試験の報告より 0.4 と設定<sup>24-26)</sup>、変動範囲は 0.3-0.5 とした。

決断樹における最終的な状態として、QOL で補正しない解析においては、“10 年生存”と“死亡”の 2 つを設定し、それぞれの期待効用は 100 と 0 とした。

次に QOL 補正を含めた臨床決断分析を行う場合、QOL に影響を与えるとして主に考慮されるのは活動性 GVHD の有無と考えられる。そこで決断樹における最終的な状態として“化学療法のみでの 10 年無再発生存”、“活動性のある GVHD を伴った移植後 10 年生存”、“活動性のある GVHD を伴わない移植後 10 年生存”の 3 つの状況を想定した。移植後 10 年生存者が活動性 GVHD を有する割合は文献に基づいて設定し<sup>27-29)</sup>、移行確率とした。期待効用は“化学療法のみでの 10 年無再発生存”を 100、“死亡”を 0 とした。QOL に対して点数をつけることは患者個々人の価値観もあり非常に難しい作業である。同種移植に精通した 10 名の医師にアンケートを行ったがばらつきがあった。そこで文献報告<sup>18,30)</sup>も含めてばらつきの少なかった“活動性のある GVHD を伴わない移植後 10 年生存”の期待効用については、一部の患者で白内障などの晩期障害が生じることを考慮して<sup>31)</sup>、98 という固定値を設定。“活動性のある GVHD を伴った移植後 10 年生存”の期待効用については 70 を基準値としたものの変動範囲を 0-98

と広く設定し、感度分析を行ってその妥当性を検討することとした。なお 10 年間の経過中の GVHD の有無は考慮していない。

全患者を対象とした臨床決断分析以外に、初発時白血球数と染色体核型に基づくリスク分類を行って群別化し、それに基づくサブグループ解析も行った。

初発時白血球数高値（B 細胞性：3 万/ $\mu$ L 以上、T 細胞性：10 万/ $\mu$ L 以上）もしくは染色体異常として t(4;11)または t(1;19)を有する場合に高リスクに分類し、いずれも満たさない場合には標準リスクに分類した。また、年齢に基づいても群別化し、35 歳以下の若年者と 36 歳以上の高齢者それぞれについての臨床決断分析も行った。全患者と各サブグループにおける移行確率と期待効用の基準値と変動の合理的範囲は表 3 にまとめた。

#### 4-1-4. 感度分析

感度分析ではすべての移行確率について変動の合理的範囲内で変動させ、基準値をもとに得られた臨床決断分析の結果に変化がないかどうか検討した。

QOL 補正を行った決断分析では“活動性のある GVHD を伴った移植後 10 年生存”の期待効用に関しても、感度分析を行った。さらに各移行確率が変動の合理的範囲内に正規分布すると仮定して、Monte Carlo シミュレーションによる確率的感度分析も施行した。

表 3 HLA 一致血縁ドナーを有する第一寛解期成人 ALL 患者を対象とした臨床決断分析に用いられた移行確率の基準値と変動の合理的範囲

	基準値 (変動の合理的範囲)				
	全患者	標準リスク	高リスク	35 歳以下	36 歳以上
移植決断時の CR1 での移植施行	0.8 (0.76-0.85)	0.86 (0.81-0.92)	0.65 (0.54-0.77)	0.81 (0.76-0.86)	0.8 (0.72-0.87)
CR1 移植後 10 年生存	0.57 (0.52-0.63)	0.6 (0.53-0.68)	0.51 (0.4-0.66)	0.62 (0.55-0.69)	0.48 (0.39-0.58)
移植決断時 CR1 では移植できず、のちに移植施行	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)
移植決断時 CR1 より後に移植実施時 10 年生存 <sup>1</sup>	0.27 (0.16-0.38)	0.31 (0.24-0.38)	0.28 (0.13-0.43)	0.3 (0.21-0.39)	0.23 (0.11-0.35)
化学療法継続時 10 年無再発生存	0.21 (0.15-0.28)	0.27 (0.18-0.37)	0.13 (0.03-0.22)	0.19 (0.11-0.27)	0.25 (0.16-0.35)
化学療法継続時 10 年非再発死亡	0.07 (0.04-0.1)	0.06 (0.02-0.11)	0.07 (0-0.14)	0.04 (0.01-0.08)	0.11 (0.05-0.18)
化学療法継続時再発後 CR2 到達	0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.3-0.5)
CR2 到達後の CR2 での移植	0.66 (0.5-0.8)	0.68 (0.5-0.86)	0.58 (0.5-0.65)	0.66 (0.5-0.81)	0.65 (0.5-0.8)
第 2 寛解期移植後 10 年生存	0.38 (0.27-0.53)	0.38 (0.23-0.61)	0.43 (0.22-0.84)	0.39 (0.26-0.58)	0.35 (0.19-0.64)
CR2 到達後 CR2 では移植できず、のちに移植施行	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)
CR2 到達後 CR2 より後に移植実施時 10 年生存 <sup>2</sup>	0.18 (0.16-0.2)	0.24 (0.12-0.45)	0.13 (0.05-0.35)	0.21 (0.12-0.36)	0.11 (0.04-0.3)
化学療法継続時再発後非寛解期移植施行	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)
化学療法継続時再発後非寛解移植実施時 10 年生存	0.16 (0.1-0.27)	0.24 (0.12-0.45)	0.13 (0.05-0.35)	0.21 (0.12-0.36)	0.11 (0.04-0.3)
10 年時活動性 GVHD 割合 <sup>3</sup>	0.18 (0.1-0.25)	0.18 (0.1-0.25)	0.18 (0.1-0.25)	0.18 (0.1-0.25)	0.18 (0.1-0.25)

<sup>1</sup> CR2 と非寛解期での移植施行後生存から推定した。

<sup>2</sup> CR3 と非寛解期での移植施行後生存から推定した。サブグループでは CR3 での移植症例が少なく、非寛解期移植後生存の値を使用した。

<sup>3</sup> すべての病期での移植において同じ値を使用した。ただし、感度分析においては各病期ごとに別々に解析した。

略語：CR1；第一寛解期、CR2；第 2 寛解期、CR3；第 3 寛解期

## 4-2. 結果

### 4-2-1. 基準値に基づく臨床決断分析の結果

全患者について求められた移行確率の基準値に基づいて、第一寛解期において同種移植を施行する決断と化学療法を継続する決断それぞれについて、決断の期待効用を計算し、想定される 10 年生存率を算出した。QOL 補正をしない場合、移植決断時の想定される 10 年生存率は 48.3%、化学療法継続決断時の想定される 10 年生存率は 32.6%であり、第一寛解期で同種移植を行う決断をすることの優位性が示された。QOL 補正を行った場合でも、移植決断時の想定される 10 年生存率は 44.9%、化学療法継続決断時の想定される 10 年生存率は 31.7%となり、第一寛解期で同種移植を行う決断をすることの優位性は維持されていた（表 4）。

表 4 HLA 一致血縁ドナーを有する第一寛解期成人 ALL 患者を対象とした臨床決断分析の結果、想定される 10 年生存率

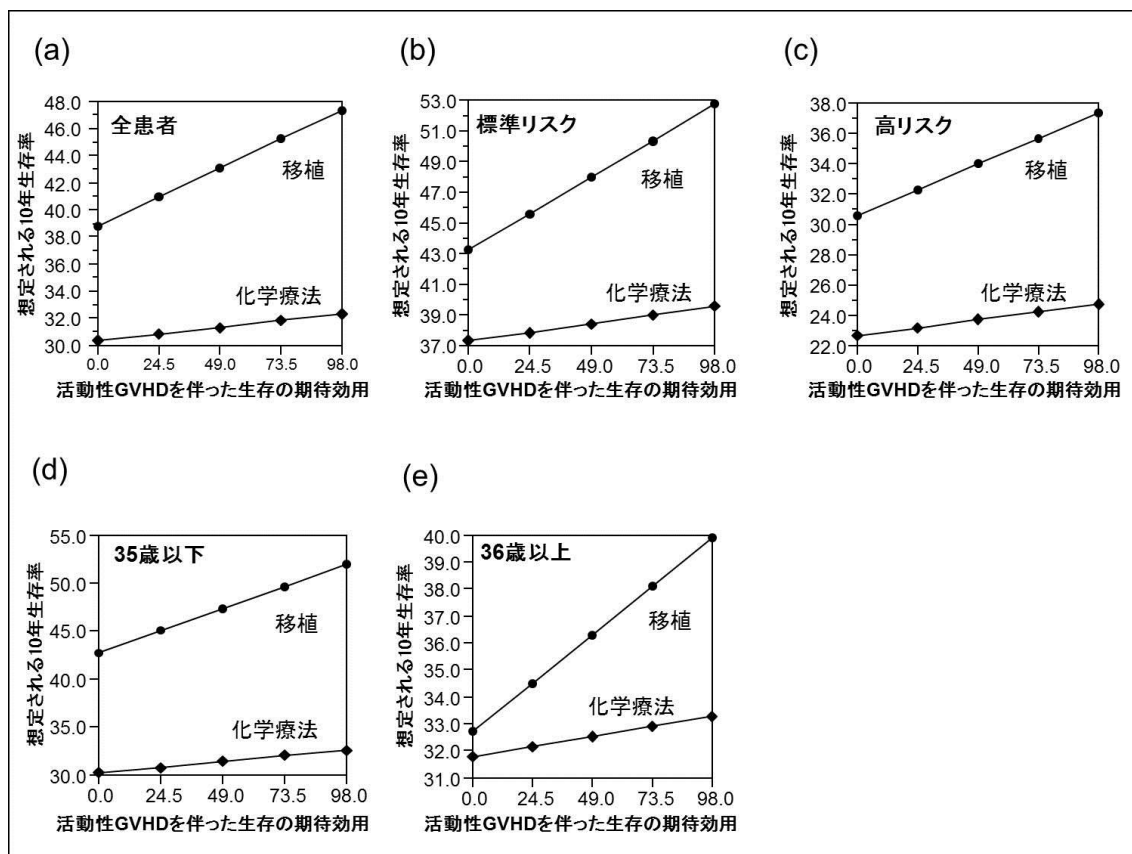
	QOL 補正なしの 10 年生存率		QOL 補正を行った 10 年生存率	
	移植 の決断	化学療法継続 の決断	移植 の決断	化学療法継続 の決断
全患者	48.3%	32.6%	44.9%	31.7%
標準リスク	53.8%	39.8%	50.0%	38.9%
高リスク	38.0%	25.0%	35.4%	24.1%
35 歳以下	53.1%	32.9%	49.3%	31.9%
36 歳以上	40.7%	33.4%	37.8%	32.8%

#### 4-2-2. 感度分析

QOL 補正を行わない決断分析では、すべての移行確率に関する感度分析において移植施行の決断の優位性が維持された。確率的感度分析を行うと、移植施行の決断をした場合の想定される 10 年生存率の平均値は 48.3%、その標準偏差は 2.6%であり、化学療法継続の決断をした場合の想定される 10 年生存率の平均値は 32.7%、その標準偏差は 3.4%であって、やはり移植施行の決断の優位性が示された。

QOL 補正を行った決断分析に対しては、すべての移行確率だけでなく、”活動性のある GVHD を伴った移植後 10 年生存”の期待効用についても、感度分析を行った。QOL 補正を行った場合においても、すべての移行確率に関する感度分析において移植施行の決断の優位性は維持された。なお”活動性のある GVHD を伴った移植後 10 年生存”の期待効用を 0-98 の広範囲で変動させても、その結果は保たれた（図 2(a)）。確率的感度分析に関しても、移植施行の決断をした場合の想定される 10 年生存率の平均値は 44.8%、その標準偏差は 2.6%、化学療法継続の決断をした場合の想定される 10 年生存率の平均値は 31.8%、その標準偏差は 3.4%であり、移植施行の決断の優位性を支持する結果であった。

図2 HLA一致血縁ドナーを有する第一寛解期成人 ALL 患者を対象とした QOL で補正した臨床決断分析において、活動性のある GVHD を伴った移植後 10 年生存の期待効用に関する感度分析



“活動性のある GVHD を伴った移植後 10 年生存”の期待効用を 0-98 の広範囲で変動させて感度分析を行ったが、全患者(a)ならびにすべてのサブグループ(b)-(e)において、移植施行の決断の優位性が維持された。

#### 4-2-3. サブグループ解析

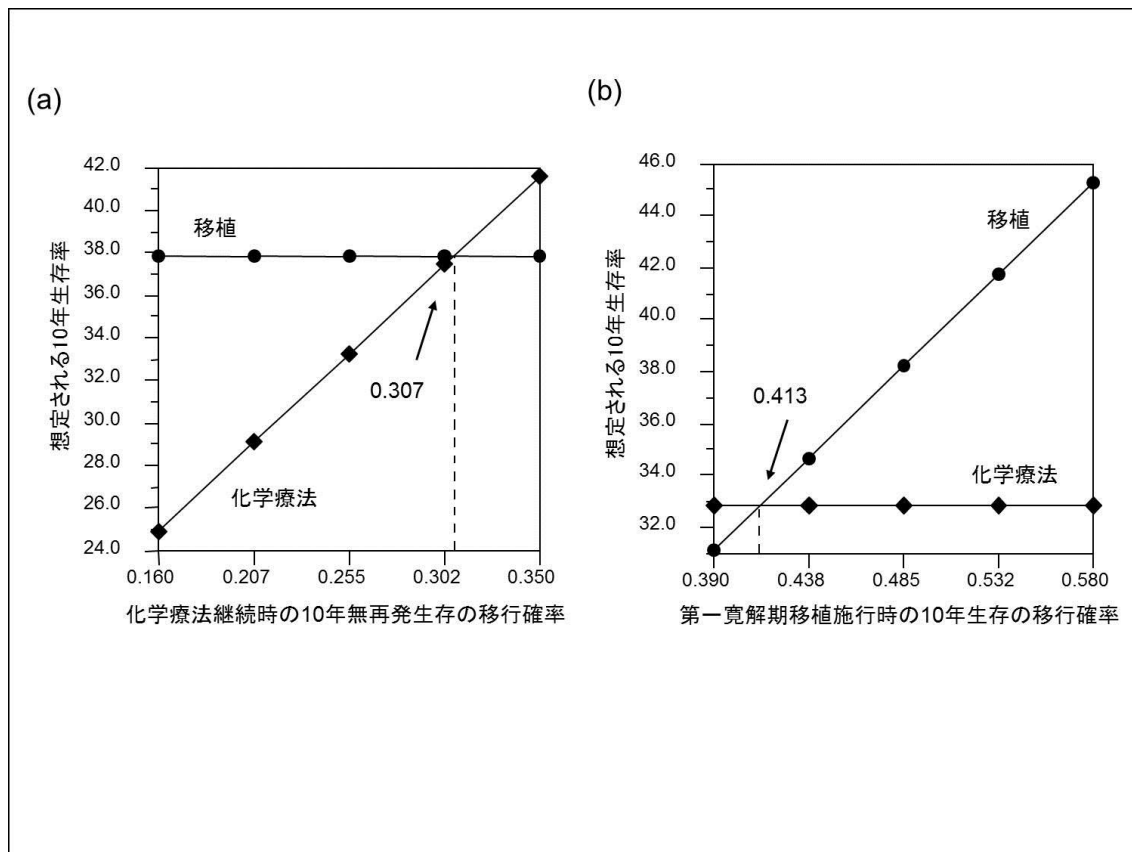
サブグループごとに求められた移行確率に基づいて行われた臨床決断分析ではすべてのサブグループにおいて、QOL 補正をしない場合と補正した場合のど



ちらにおいても同種移植施行の決断をした場合の10年生存率が化学療法継続の決断をした場合よりも上回っていることが示された（表4）。

QOL補正を行わない臨床決断分析について行われた感度分析では、36歳以上の患者群において第一寛解期で化学療法を継続した際の10年無再発生存する移行確率が0.334を上回った場合には、臨床決断分析の結果が逆転して化学療法継続の決断をした方が移植施行の決断をするよりも想定される10年生存率が上回る事となった。QOL補正を行った臨床決断分析について行われた感度分析でも、36歳以上の患者群では移行確率の変動によって結果の逆転が認められた。第一寛解期で化学療法を継続した際の10年無再発生存する移行確率が0.307を上回った場合（図3(a)）もしくは第一寛解期で移植を行った際の10年生存の移行確率が0.413を下回った場合（図3(b)）には、化学療法継続の決断をした方が移植施行の決断をするよりも想定される10年生存率が上回った。なおQOL補正を行った臨床決断分析において、“活動性のあるGVHDを伴った移植後10年生存”の期待効用を0-98の広範囲で変動させても、第一寛解期での移植施行の決断をした場合の優位性はすべてのサブグループで維持された（図2(b)-(e)）。

図3 HLA一致血縁ドナーを有する第一寛解期成人 ALL 患者を対象とした QOL で補正した臨床決断分析において、36 歳以上のサブグループに対して行われた感度分析



36 歳以上のサブグループにおいては、第一寛解期における化学療法継続時の 10 年無再発生存の移行確率が 0.307 を上回る場合、もしくは第一寛解期移植施行時の 10 年生存の移行確率が 0.413 を下回る場合に、臨床決断分析の結果が逆転し、第一寛解期で化学療法を継続する決断が移植を施行する決断を上回る。

## 5. 臨床決断分析による、HLA 一致血縁ドナーは有さずに HLA 一致非血縁ドナーを有するフィラデルフィア染色体陰性 ALL 患者の、第一寛解期における同種造血幹細胞移植施行の妥当性の検討

### 5-1. 方法

#### 5-1-1. 臨床決断分析のモデル構造

HLA 一致血縁ドナーを有する場合に引き続いて、HLA 一致血縁ドナーは有さないものの、HLA 一致非血縁ドナーを有するフィラデルフィア染色体陰性 ALL 患者の、第一寛解期における同種造血幹細胞移植施行の妥当性を、臨床決断分析によって検討することとした<sup>15)</sup>。HLA 一致同胞を有する場合と同じく図 1 の決断樹を使用した。解析は日本骨髄バンク (Japan Marrow Donor Program: JMDP) データ・資料管理委員会と自治医科大学倫理委員会の承認を得て、TreeAge Pro2009 ソフトウェア (Williamstown, MA, USA) を用いて行った。

#### 5-1-2. データソース

臨床決断分析を行うにあたり、第一寛解期において化学療法を継続した場合の結果に関する移行確率は HLA 一致血縁ドナーを有する患者を対象とした場合と同様に、JALSG の ALL93 試験<sup>4)</sup>と ALL97<sup>21)</sup>試験の結果を使用した。なお

近年若年成人 ALL 患者においては、小児科患者で用いられている高強度の化学療法を用いることで従来成人領域において使用されてきた化学療法による治療を行うよりも治療成績が有意に向上することが報告されるようになってきた<sup>32)</sup>。

JALSG ALL93 試験、97 試験においては若年成人に対しても小児領域タイプの高強度化学療法ではなく、それよりも強度の落ちる従来通りの強度の化学療法が用いられている。そのため本解析では 20 歳以下の患者は除いて行うこととした。よって対象患者は 21 歳から 54 歳までのフィラデルフィア染色体陰性 ALL 患者とし、診断後の化学療法で第一寛解期に到達しなかった患者は除外した。

ALL93 試験に参加した 80 人、ALL97 試験に参加した 82 人が対象となり、別々に解析した上で、その結果を人数によって重みづけをして統合した。様々な病期における同種移植後の結果に関する移行確率は JMDP のデータベースのデータから算出した。1993 年から 2008 年までに、HLA-A, -B, -DRB1 遺伝子型一致非血縁者をドナーとする初回移植が行われた 21 歳から 54 歳までのフィラデルフィア染色体陰性 ALL 患者を対象とした。177 人が第一寛解期での移植であり、45 人が第 2 寛解期、62 人が非寛解期での移植であった。これらのデータを表 5 にまとめるが、ALL93 試験、ALL97 試験、JMDP データの患者背景に有意差は認められなかった。HLA 一致血縁者ドナーを有する成人 ALL 患者を対象とした場合と同じく、各データソースから全生存率や無病生存率、ならびに

その 95% CI を求める場合には Kaplan-Meier 法を用いて計算し、非再発死亡と再発率、ならびにその 95%CI を求める場合には各々を競合因子として Gray 法を用いて計算した<sup>23)</sup>。

表 5 HLA 一致非血縁ドナーを有する第一寛解期成人 ALL 患者を対象とした臨床決断分析に用いられた、各データソースにおける患者背景

	第一寛解期にて 化学療法継続		第一寛解期 での移植	<i>P</i> 値 <sup>1</sup>
	JALSG ALL 93	JALSG ALL97	JMDP	
患者人数 [人]	80	82	177	
年齢中央値 (範囲)[歳]	38 (21-54)	37 (21-54)	35 (21-54)	0.58
性別 男性/女性 [人]	44 / 36	33 / 49	97 / 80	0.07
診断時白血球中央値 (範囲) [ $\times 10^9/L$ ]	8.8 (0.7-301.1)	10.4 (1.3-398.0)	9.0 (0.6-480.0)	0.49
染色体核型 リスク比率 標準リスク：高リスク <sup>2</sup>	12:1	8:1	12:1	0.66

<sup>1</sup> 連続変数に対しては Kruskal-Wallis 検定を、名義変数に対してはカイ 2 乗検定を用いた。

<sup>2</sup> t(4;11) と複雑核型(5 か所以上の染色体異常)を高リスクの染色体異常とし、それ以外は標準リスクとした。

### 5-1-3. 移行確率と期待効用

基準値、変動の合理的範囲は HLA 一致血縁ドナーを有する臨床決断分析と同様に求めた。なお第一寛解期 ALL 患者が同種移植を決断した場合に第一寛解期で同種移植を実際に行える移行確率を求める際に、第一寛解期到達から再発せずに移植するまでの日数の中央値を利用しているが、JMDP のデータより 270 日であった。データソースから推定できない値に関してはこれまでの文献の結果を利用した。HLA 一致非血縁ドナーを有する成人 ALL 患者に関する臨床決断分析においても主要評価項目は 10 年生存率とした。QOL による補正をしない解析、する解析のどちらの場合も、決断樹における最終的な状態は HLA 一致血縁ドナーを有する場合の解析と同様とし、期待効用の設定も変更しなかった。

HLA 一致非血縁ドナーを有する場合の臨床決断分析においても初発時白血球数と染色体核型に基づくリスク分類を行って群別化し、それに基づくサブグループ解析を行った。初発時白血球数に関しては HLA 一致血縁ドナーを有する場合と基準を同じとしたが、染色体核型に関しては MRC XII/ECOG E2993 試験の結果に基き<sup>33)</sup>、高リスクに分類する染色体異常は t(4;11)と複雑核型（5 か所以上の染色体異常）とした。年齢に関しても、35 歳以下と 36 歳以上に群別化し、それぞれについての臨床決断分析を行った。全患者と各サブグループにおける移行確率と期待効用の基準値と変動の合理的範囲は表 6 にまとめた。

表 6 HLA 一致血縁ドナーを有さず、HLA 一致非血縁ドナーを有する第一寛解期成人 ALL 患者を対象とした臨床決断分析に用いられた移行確率の基準値と変動の合理的範囲

	基準値 (変動の合理的範囲)				
	全患者	標準リスク	高リスク	35 歳以下	36 歳以上
移植決断時の CR1 での移植施行	0.7 (0.64-0.77)	0.74 (0.65-0.83)	0.58 (0.44-0.72)	0.72 (0.63-0.81)	0.69 (0.6-0.78)
CR1 移植後 10 年生存	0.58 (0.49-0.66)	0.55 (0.41-0.66)	0.71 (0.53-0.83)	0.61 (0.49-0.72)	0.54 (0.39-0.67)
移植決断時 CR1 では 移植できず、のちに 移植施行	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)
移植決断時 CR1 より 後に移植実施時 10 年生存 <sup>1</sup>	0.22 (0.15-0.29)	0.27 (0.25-0.28)	0.16 (0.08-0.23)	0.23 (0.19-0.26)	0.23 (0.11-0.35)
化学療法継続時 10 年無再発生存	0.20 (0.13-0.28)	0.24 (0.11-0.37)	0.13 (0.01-0.16)	0.14 (0.03-0.25)	0.25 (0.16-0.35)
化学療法継続時 10 年非再発死亡	0.09 (0.04-0.14)	0.08 (0.01-0.16)	0.12 (0.01-0.24)	0.06 (0-0.12)	0.11 (0.05-0.18)
化学療法継続時 再発後 CR2 到達	0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.3-0.5)
CR2 到達後の CR2 での移植	0.6 (0.5-0.7)	0.62 (0.5-0.74)	0.54 (0.5-0.58)	0.61 (0.5-0.72)	0.6 (0.5-0.69)
第 2 寛解期移植後 10 年生存	0.29 (0.16-0.44)	0.28 (0.09-0.51)	0.23 (0.04-0.51)	0.26 (0.1-0.45)	0.35 (0.13-0.59)
CR2 到達後 CR2 では 移植できず、のちに 移植施行	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)
CR2 到達後 CR2 より 後に移植実施時 10 年生存 <sup>2</sup>	0.15 (0.07-0.26)	0.25 (0.08-0.45)	0.08 (0.01-0.24)	0.19 (0.07-0.35)	0.11 (0.03-0.26)
化学療法継続時再発 後非寛解期移植施行	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)
化学療法継続時再発 後非寛解移植実施時 10 年生存	0.15 (0.07-0.26)	0.25 (0.08-0.45)	0.08 (0.01-0.24)	0.19 (0.07-0.35)	0.11 (0.03-0.26)
10 年時活動性 GVHD 割合 <sup>3</sup>	0.18 (0.1-0.25)	0.18 (0.1-0.25)	0.18 (0.1-0.25)	0.18 (0.1-0.25)	0.18 (0.1-0.25)

<sup>1</sup> CR2 と非寛解期での移植施行後生存から推定した。

<sup>2</sup> JMDP データに該当する状況での移植症例が少なく、非寛解期移植後生存の値を使用した。

<sup>3</sup> すべての病期での移植において同じ値を使用した。ただし、感度分析においては各病期ごとに別々に解析した。

略語：CR1; 第一寛解期、CR2; 第 2 寛解期、CR3; 第 3 寛解期

#### 5-1-4. 感度分析

HLA 一致血縁ドナーを有する場合の臨床決断分析と同様に、QOL による補正をしない解析、する解析のどちらについても、すべての移行確率について感度分析を行った。QOL 補正を行った決断分析では“活動性のある GVHD を伴った移植後 10 年生存”の期待効用に関しても、感度分析を行った。さらに各移行確率が変動の合理的範囲内に正規分布すると仮定して、Monte Carlo シミュレーションによる確率的感度分析も施行した。

#### 5-2. 結果

##### 5-2-1. 基準値に基づく臨床決断分析の結果

全患者を対象として、HLA 一致血縁ドナーを有する場合の臨床決断分析と同様に、求められた移行確率の基準値に基づいて第一寛解期において同種移植を施行する決断と化学療法を継続する決断それぞれについて決断の期待効用を計算し、想定される 10 年生存率を算出した。QOL 補正をしない場合、移植決断時の想定される 10 年生存率は 43.9%、化学療法継続決断時の想定される 10 年生存率は 29.0%であり、第一寛解期で同種移植を行う決断をすることの優位性が示された。QOL 補正を行った場合でも、移植決断時の想定される 10 年生存



率は 40.8%、化学療法継続決断時の想定される 10 年生存率は 28.4%となり、第一寛解期で同種移植を行う決断をすることの優位性は維持されていた（表 7）。

表 7 HLA 一致血縁ドナーを有さず、HLA 一致非血縁ドナーを有する第一寛解期成人 ALL 患者を対象とした臨床決断分析の結果、想定される 10 年生存率

	QOL 補正なしの 10 年生存率		QOL 補正を行った 10 年生存率	
	移植 の決断	化学療法継続 の決断	移植 の決断	化学療法継続 の決断
全患者	43.9%	29.0%	40.8%	28.4%
標準リスク	44.2%	35.1%	41.1%	38.4%
高リスク	44.5%	19.1%	41.4%	18.7%
35 歳以下	47.1%	24.8%	43.8%	24.1%
36 歳以上	40.8%	33.1%	38.0%	32.5%

#### 5-2-2. 感度分析

QOL 補正を行わない決断分析では、HLA 一致血縁ドナーを有する場合の臨床決断分析と同様に、すべての移行確率に関する感度分析において移植施行の決断の優位性が維持された。確率的感度分析を行うと、移植施行の決断をした場合の想定される 10 年生存率の平均値は 44.0%、その標準偏差は 3.5%であり、

化学療法継続の決断をした場合の想定される 10 年生存率の平均値は 29.1%、その標準偏差は 3.9%であって、やはり移植施行の決断の優位性が示された。

QOL 補正を行った臨床決断分析においても、すべての移行確率に関する感度分析において移植施行の決断の優位性は維持された。なお”活動性のある GVHD を伴った移植後 10 年生存”の期待効用を 0-98 の広範囲で変動させても、その結果は保たれた。確率的感度分析に関しても、移植施行の決断をした場合の想定される 10 年生存率の平均値は 40.9%、その標準偏差は 3.4%、化学療法継続の決断をした場合の想定される 10 年生存率の平均値は 28.4%、その標準偏差は 3.9%であり、移植施行の決断の優位性を支持する結果であった。

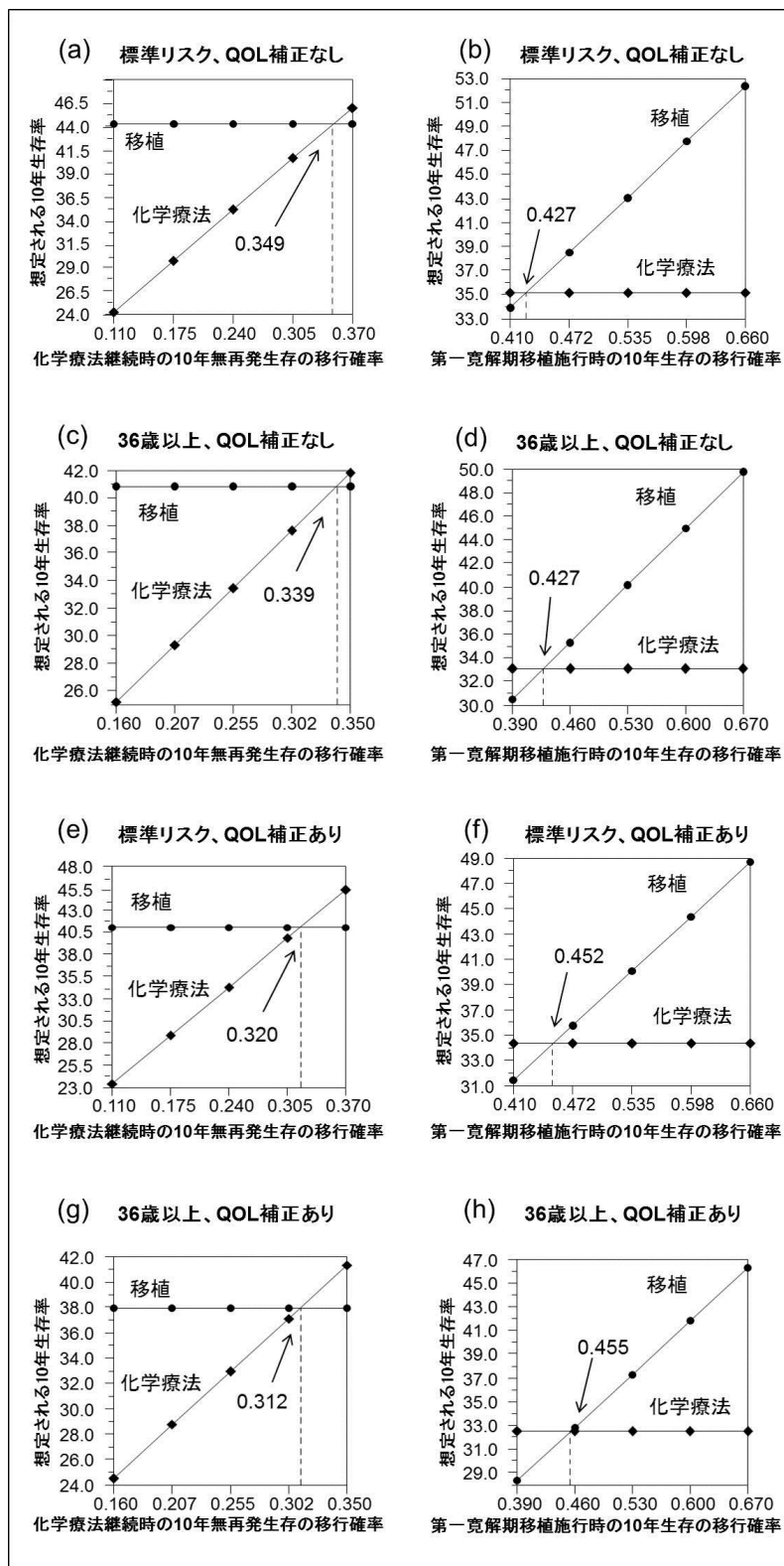
### 5-2-3. サブグループ解析

サブグループごとに行われた臨床決断分析でもすべてのサブグループにおいて、QOL 補正をしない場合と補正した場合のどちらにおいても同種移植施行の決断をした場合の 10 年生存率が化学療法継続の決断をした場合よりも上回っていることが示された(表 7)。

感度分析を行ったところ、高リスク患者と 35 歳以下の患者では、QOL 補正の有無に関わらず、すべての期待効用ならびに”活動性のある GVHD を伴った移植後 10 年生存”の期待効用に関して、同種移植施行の決断をした場合の優位

性が維持された。しかし標準リスク患者においては、QOL 補正を行わない臨床決断分析について行われた感度分析では、第一寛解期で化学療法を継続した際の 10 年無再発生存する移行確率が 0.349 を上回った場合（図 4(a)）もしくは第一寛解期で移植を行った際の 10 年生存の移行確率が 0.427 を下回った場合（図 4(b)）には、化学療法継続の決断をした方が移植施行の決断をするよりも想定される 10 年生存率が上回った。QOL 補正を行った臨床決断分析について行われた感度分析でも、同様の逆転が認められた（図 4(e),(f)）。また 36 歳以上の患者においても QOL 補正を行わない臨床決断分析について行われた感度分析で、第一寛解期で化学療法を継続した際の 10 年無再発生存する移行確率が 0.339 を上回った場合（図 4(c)）もしくは第一寛解期で移植を行った際の 10 年生存の移行確率が 0.427 を下回った場合（図 4(d)）には、化学療法継続の決断をした方が移植施行の決断をするよりも想定される 10 年生存率が上回った。このサブグループでも QOL 補正を行った臨床決断分析について行われた感度分析での同様の逆転が認められている（図 4(g),(h)）。

図4 HLA一致血縁ドナーを有さず、HLA一致非血縁ドナーを有する第一寛解期成人ALL患者を対象とした臨床決断分析において、標準リスクと36歳以上のサブグループに対して行われた感度分析



標準リスクと36歳以上のサブグループにおける感度分析においては、QOL補正の有無に関わらず、第一寛解期で化学療法を継続した際の10年無再発生存する移行確率もしくは第一寛解期で移植を行った際の10年生存の移行確率によって、化学療法継続の決断をした方が移植施行の決断をするよりも想定される10年生存率が上回るという結果の逆転が認められた。

## 6. 第一寛解期成人 ALL 患者を対象として行った臨床決断分析についての考察

成人 ALL 患者における第一寛解期での適切な治療決断を検討するために今回行った臨床決断分析においては、HLA 一致血縁ドナーを有する場合、もしくは HLA 一致血縁ドナーは有さないが HLA 一致非血縁ドナーを有する場合には、QOL 補正の有無に関わらず第一寛解期における移植決断の優位性が示された。全患者を対象とした場合にはすべての移行確率についての感度分析と確率的感度分析において優位性が維持されたことから、結果の信頼性は高いものであると考えられた。しかし HLA 一致血縁ドナーを有する患者における 36 歳以上のサブグループ解析においては、QOL 補正をした臨床決断分析で第一寛解期での化学療法継続時の無再発生存と第一寛解期での同種移植後の生存の移行確率によって、結果の逆転が認められた。また HLA 一致非血縁ドナーを有する患者における臨床決断分析では、標準リスクと 36 歳以上のサブグループ解析において QOL 補正の有無に関わらず、第一寛解期での化学療法継続時の無再発生存と第一寛解期での同種移植後の生存の移行確率によって、結果の逆転が認められた。近年、小児科患者で使用されているような高強度の化学療法の有用性が若年成人だけでなく、より高齢の成人でも示されるようになってきている<sup>34)</sup>。日本人においても JALSG による ALL202 試験では、これまでより高強度の化学療法によって 25 歳までの初発 ALL 患者が治療されており、従来よりも優れた治療

成績が報告されている<sup>35)</sup>。このような化学療法の成績向上は今回の臨床決断分析の結果の解釈において、今後十分に考慮される必要が出てくると考えられる。また第一寛解期における移植成績が悪い場合にも感度分析において結果が逆転しているサブグループがあることから、HLA 一致血縁・非血縁ドナーからの移植よりも治療成績が悪いと考えられる HLA 不一致ドナーからの移植<sup>36,37)</sup>に関しては注意が必要である。臍帯血をドナーソースとする場合には、HLA 一致非血縁ドナーからの移植の成績と同等であるという報告もあるが<sup>38)</sup>、今後の検討が必要である。

今回の臨床決断分析では“活動性のある GVHD を伴った移植後 10 年生存”の期待効用に対して幅広い変動範囲を持たせ、患者ごとに個人差が大きいと考えられる QOL に対するとらえ方に対応することを試みた。感度分析を行ったところ結果に影響を与えることはなかったが、今後はある治療方法を選択した場合のその後の QOL まで考慮して、患者ごとに治療決断の優劣をつけていくことにつながられるかもしれないと考えている<sup>39)</sup>。

今回の臨床決断分析の弱点として、いくつかの項目に関する移行確率を実際のデータや過去の文献から求めることができず、推測から移行確率を設定している点にある。特に再発後に関しては十分なデータを得ることができなかった。そこで化学療法もしくは同種移植後の初回再発患者に関するデータを多施設よ

り新たに収集して解析し、推定から設定した移行確率の妥当性について検討を行った。

## 7. フィラデルフィア染色体陰性成人急性リンパ性白血病患者の初回再発後の 予後

### 7-1. 方法

フィラデルフィア染色体陰性成人急性リンパ性白血病患者の、初回再発後の予後を後方視的に検討する臨床試験を行った<sup>40)</sup>。1998年から2008年の間に化学療法での第一寛解到達後に初回再発が認められた、16歳から65歳までのフィラデルフィア染色体陰性成人ALL患者に関する臨床データを全国の施設より収集し、後方視的に解析した。解析は自治医科大学附属さいたま医療センター倫理委員会の承認を得て、EZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan)<sup>41)</sup>を用いて行った。

### 7-2. 結果

69施設より332人のデータが収集された。270人は第一寛解期で化学療法のみを行っての再発であり、58人が同種移植後再発、4人が自家移植後再発であ

った。これらの患者の背景は表 8 の通りであった。化学療法後再発と同種移植後再発とで、再発後の予後に有意差は認められなかった（図 5）。

表 8 再発成人 ALL 患者の背景

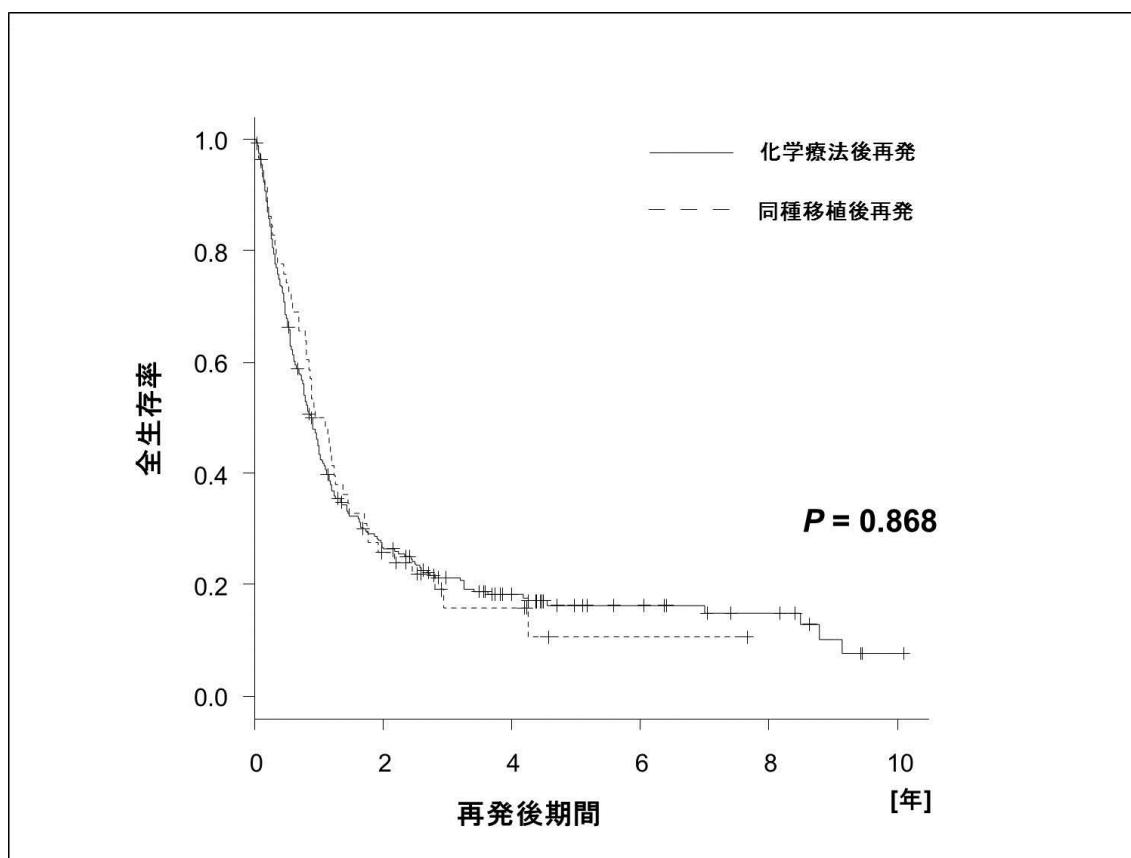
	全患者 (332 人)	化学療法後再発 (270 人)	同種移植後再発 (58 人)	P value <sup>1</sup>
<b>診断時の患者背景</b>				
年齢中央値 (範囲) [歳]	34 (15-65)	37 (15-65)	28 (16-58)	0.006
性別				0.773
男性	165 (50%)	132 (49%)	30 (52%)	
女性	167 (50%)	138 (51%)	28 (48%)	
表現型				0.038
T	65 (20%)	47 (17%)	17 (29%)	
B	253 (76%)	213 (79%)	37 (64%)	
その他	6 (2%)	4 (1%)	2 (3%)	
白血球数中央値 (範囲) [ $\times 10^3/\mu\text{l}$ ]	11.1 (0.6 - 759.7)	11.0 (0.6 - 759.7)	14.4 (0.6 - 537.9)	0.264
染色体核型				0.025
正常核型	162 (49%)	138 (51%)	20 (34%)	
t(4;11)	10 (3%)	10 (4%)	0 (0%)	
複雑核型	50 (15%)	36 (13%)	14 (24%)	
その他	84 (25%)	66 (25%)	18 (31%)	
中枢神経浸潤				0.238
なし	312 (94%)	255 (94%)	53 (91%)	
あり	12 (4%)	8 (3%)	4 (7%)	
化学療法強度 <sup>2</sup>				1.0
従来タイプ	184 (55%)	149 (55%)	32 (55%)	
高強度	142 (43%)	117 (43%)	25 (43%)	
診断から第一寛解到達までの 期間中央値 (範囲) [日]	38 (14 - 337)	37 (14 - 337)	42 (21 - 143)	0.081
<b>再発時の患者背景</b>				
再発年				0.147
～2003	152 (46%)	127 (47%)	21 (36%)	
2004～	180 (54%)	143 (53%)	37 (64%)	
移植後追跡期間中央値 (範囲) [日]	1344 (12 - 3689)	1381 (12 - 3689)	1001(726 - 2799)	0.540
第一寛解期維持期間				<0.001
中央値 (範囲) [日]	290 (15 - 7162)	246 (15 - 7162)	465 (33 - 2185)	
< 1 year	193 (58%)	171 (63%)	22 (38%)	
≥ 1 year	135 (41%)	96 (36%)	35 (60%)	
再発部位				<0.001
骨髄を含む	288 (87%)	237 (88%)	47 (81%)	
中枢神経のみ	29 (9%)	28 (10%)	1 (2%)	
その他	13 (4%)	4 (1%)	9 (16%)	
年齢中央値 (範囲) [歳]	35 (16 - 65)	37 (16 - 65)	29 (18 - 59)	0.011
白血球数中央値 (範囲) [ $\times 10^3/\mu\text{l}$ ]	4.5 (0.6 - 331.6)	4.4 (0.6 - 331.6)	5.1 (1.2 - 137.3)	0.168
付加的染色体異常				0.01
なし	231 (70%)	198 (73%)	29 (50%)	
あり	52 (16%)	37 (14%)	15 (26%)	
第 2 寛解到達人数 [人]	163 (53.6 %)	136 (54.0 %)	26 (54.2%)	0.753

<sup>1</sup> 化学療法のみを行って再発した患者と移植後再発の患者とを比較した。連続変数に対しては Mann-Whitney U 検定を、名義変数に対しては Fisher の正確検定を用いた。

<sup>2</sup> 高強度化学療法は大量シタラビン療法、大量メソトレキセート療法を含む化学療法とした。



図 5 再発後の全生存率

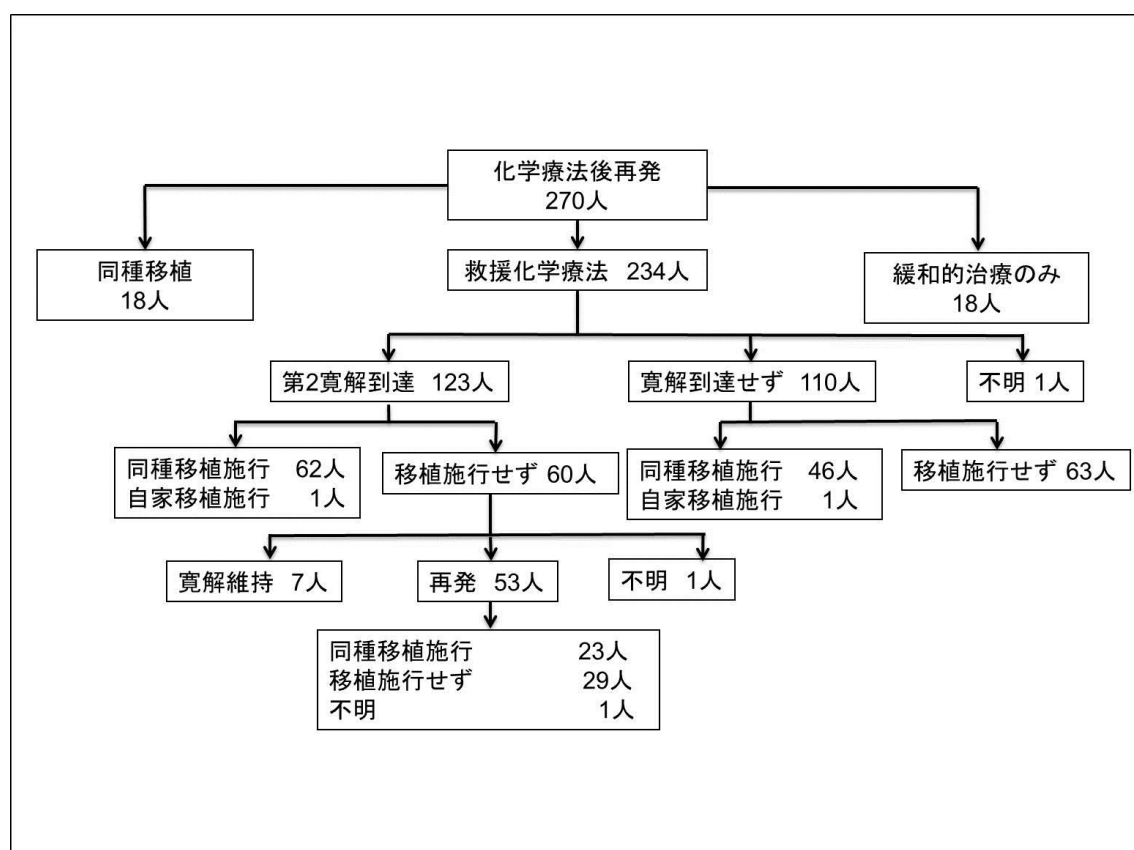


第一寛解期で化学療法のみを施行して再発した患者と同種移植後再発の患者とで、再発後の全生存率に有意差は認められなかった。

化学療法後再発 270 人のうち、234 人が救済化学療法を受けていた。52.5% にあたる 123 人が第二寛解期に到達していて、そのうちの 62 人 (50.4%) が第二寛解期のうちに同種造血幹細胞移植を受けていた (図 6)。第二寛解期で移植を行っていた患者では移植を行わなかった患者と比較して、第二寛解期到達後の予後が有意に良好であった (図 7)。この解析は第二寛解期到達から同種移植施行までの日数中央値が 68 日であったことから、第二寛解期到達が 68 日以上

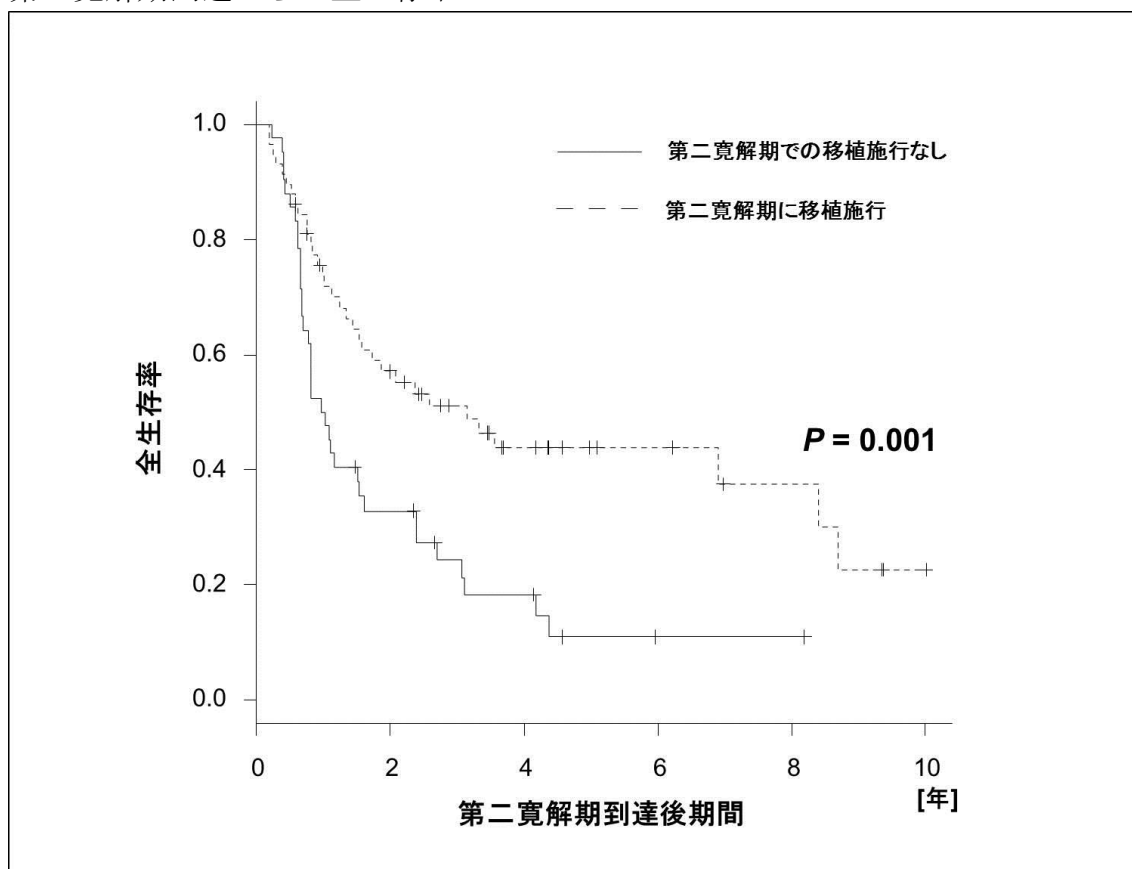
無再発生存であった患者に限定したランドマーク解析によって行った。化学療法後再発に対して救援化学療法を行い第二寛解期に到達した患者について、第二寛解期での同種移植施行を時間依存性変数として扱って多変量解析を行うと、第二寛解期での同種移植施行は再発時年齢(35歳以下)、再発時白血球数(10000/ $\mu$ L未満)とともに予後良好因子として抽出された。

図 6 化学療法後再発患者の再発後臨床経過



化学療法後再発 270 人のうち、234 人が救援化学療法を受け、そのうち 123 人 (52.5%) が第二寛解期に到達していた。さらにそのうちの 62 人 (50.4%) が第二寛解期のうちに同種造血幹細胞移植を受けていた。

図 7 化学療法後再発患者のうち救援化学療法で第二寛解期に到達した患者の第二寛解期到達からの全生存率



第2寛解期到達後、68日以上無再発生存であった患者に限定したランドマーク解析。第二寛解期に同種移植を施行した患者の全生存率が有意に優れていた。

### 7-3. 考察

既存のデータベースでは得ることの難しかった成人 ALL 患者再発後のデータを収集することができた。第二寛解期においても第一寛解期同様、同種移植施行による予後改善が示された。この結果は既報とも合致するものであった<sup>24,26)</sup>。化学療法後再発に対して救援化学療法を行った際の第二寛解期到達率は 52.5%

であり、化学療法後再発全患者 270 人における第二寛解到達率は 45.6%であった。臨床決断分析において化学療法後再発の第二寛解期到達率の基準値と変動の合理的範囲はそれぞれ 0.4, 0.3-0.5 と設定していたが、この設定値は妥当であったと言える。また第二寛解期到達患者のうち、第二寛解期のうちに同種移植を施行した割合は 50.4%であったが、この値も臨床決断分析において設定した変動の合理的範囲内に含まれており、やはり設定値の妥当性を示すことができた。

## 8. おわりに

今回の臨床決断分析によって、HLA 一致血縁ドナーもしくは HLA 一致非血縁ドナーを有する第一寛解期成人 ALL 患者においては、QOL を加味した場合でも移植施行を決断した際の治療成績が化学療法継続を決断した際の治療成績よりも優れていることが示された。しかし化学療法の強度を上げることによる成績向上が現在報告されてきており、今回の臨床決断分析の結果はそれらの結果に基づいて常にアップデートしていく必要があると考える。また HLA 一致血縁ドナーもしくは HLA 一致非血縁ドナー以外のドナーからの第一寛解期における移植の有用性は、今後の検討課題である。さらに既存のデータベースからは同定できない移行確率について、再発後患者のデータに関して今回行ったよ

うに新たなデータ収集をすることで、臨床決断分析をより正確なものにしていることが非常に重要であると考えられた。

## 9. 参考文献

1. Litzow MR. Evolving paradigms in the therapy of Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 362-370, 2009.
2. Sebban C, Lepage E, Vernant JP, Gluckman E, Attal M, Reiffers J, Sutton L, Racadot E, Michallet M, Maraninchi D, Dreyfus F, Fiere D. Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a comparative study. French Group of Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 12:2580-2587, 1994.
3. Attal M, Blaise D, Marit G, Payen C, Michallet M, Vernant JP, Sauvage C, Troussard X, Nedellec G, Pico J, Huguet F, Stoppa AM, Broustet A, Sotto JJ, Pris J, Maraninchi D, Reiffers J. Consolidation treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective, randomized trial comparing allogeneic versus autologous bone marrow transplantation and testing the impact of recombinant interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation. BGMT Group. *Blood* 86:1619-1628, 1995.
4. Takeuchi J, Kyo T, Naito K, Sao H, Takahashi M, Miyawaki S,

Kuriyama K, Ohtake S, Yagasaki F, Murakami H, Asou N, Ino T, Okamoto T, Usui N, Nishimura M, Shinagawa K, Fukushima T, Taguchi H, Morii T, Mizuta S, Akiyama H, Nakamura Y, Ohshima T, Ohno R. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia* 16:1259-1266, 2002.

5. Labar B, Suciu S, Zittoun R, Muus P, Marie JP, Fillet G, Peetermans M, Stryckmans P, Willemze R, Feremans W, Jaksic B, Bourhis JH, Burghouts JP, de Witte T. Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma for patients  $\leq 50$  years old in first complete remission: results of the EORTC ALL-3 trial. *Haematologica* 89:809-817, 2004.

6. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, Kovacsovics T, Delannoy A, Fegueux N, Fenaux P, Stamatoullas A, Vernant JP, Tournilhac O, Buzyn A, Reman O, Charrin C, Boucheix C, Gabert J, Lheritier V, Fiere D. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol*

22:4075-4086, 2004.

7. Hunault M, Harousseau JL, Delain M, Truchan-Graczyk M, Cahn JY, Witz F, Lamy T, Pignon B, Jouet JP, Garidi R, Caillot D, Berthou C, Guyotat D, Sadoun A, Sotto JJ, Lioure B, Casassus P, Solal-Celigny P, Stalnikiewicz L, Audhuy B, Blanchet O, Baranger L, Bene MC, Ifrah N. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genoidentical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood* 104:3028-3037, 2004.

8. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernandez-Rivas JM, Moreno MJ, del Potro E, Torm M, Rivas C, Besalduch J, Sanz MA, Ortega JJ. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 90:1346-1356, 2005.

9. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Foroni L, Paietta E, Litzow MR, Marks DI, Durrant J, McMillan A, Franklin IM, Luger S, Ciobanu N, Rowe JM. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the



greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 111:1827-1833, 2008.

10. Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, van't Veer MB, van Oers MH, Schouten HC, Ossenkoppele G, Sonneveld P, Maertens J, van Marwijk Kooy M, Schaafsma MR, Wijermans PW, Biesma DH, Wittebol S, Voogt PJ, Baars JW, Zachee P, Verdonck LF, Lowenberg B, Dekker AW. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood* 113:1375-1382, 2009.

11. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. *Cancer* 106:2657-2663, 2006.

12. Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, Paul M, Ben-Bassat I, Shpilberg O,

Raanani P. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. *Cancer* 116:3447-3457, 2010.

13. Gupta V, Richards S, Rowe J. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis. *Blood* 121:339-350, 2013.

14. Kako S, Morita S, Sakamaki H, Ogawa H, Fukuda T, Takahashi S, Kanamori H, Onizuka M, Iwato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia* 25:259-265, 2011.

15. Kako S, Morita S, Sakamaki H, Iida H, Kurokawa M, Miyamura K, Kanamori H, Hara M, Kobayashi N, Morishima Y, Kawa K, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. The role of HLA-matched unrelated transplantation in adult patients with

Ph chromosome-negative ALL in first remission. A decision analysis. *Bone Marrow Transplant*, 2013.

16. Ottmann OG, Pfeifer H. Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 371-381, 2009.

17. Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC, Braun P, McNeil BJ. Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation. A practical approach. *Med Decis Making* 5:157-177, 1985.

18. Lee SJ, Kuntz KM, Horowitz MM, McGlave PB, Goldman JM, Sobocinski KA, Hegland J, Kollman C, Parsons SK, Weinstein MC, Weeks JC, Antin JH. Unrelated donor bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: a decision analysis. *Ann Intern Med* 127:1080-1088, 1997.

19. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Perez WS, Anasetti C, Bolwell BJ, Cairo MS, Gale RP, Klein JP, Lazarus HM, Liesveld JL, McCarthy PL, Milone GA, Rizzo JD, Schultz KR, Trigg ME, Keating A, Weisdorf DJ, Antin JH, Horowitz MM. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed

transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 104:579-585, 2004.

20. Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Kanamori H, Usuki K, Yamashita T, Watanabe M, Yakushiji K, Yano S, Nawa Y, Taguchi J, Takeuchi J, Tomiyama J, Nakamura Y, Miura I, Kanda Y, Takaue Y, Fukuda T. A Markov decision analysis of allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission. *Blood* 117:2113-2120, 2011.

21. Jinnai I, Sakura T, Tsuzuki M, Maeda Y, Usui N, Kato M, Okumura H, Kyo T, Ueda Y, Kishimoto Y, Yagasaki F, Tsuboi K, Horiike S, Takeuchi J, Iwanaga M, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. Intensified consolidation therapy with dose-escalated doxorubicin did not improve the prognosis of adults with acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL97 study. *Int J Hematol* 92:490-502, 2010.

22. Atsuta Y, Suzuki R, Yoshimi A, Gondo H, Tanaka J, Hiraoka A, Kato K, Tabuchi K, Tsuchida M, Morishima Y, Mitamura M, Kawa K, Kato S, Nagamura T, Takanashi M, Kodera Y. Unification of hematopoietic stem cell transplantation registries in Japan and establishment of the TRUMP

System. *Int J Hematol* 86:269-274, 2007.

23. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 18:695-706, 1999.

24. Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, Bradstock K, Vey N, Kovacsovics T, Delannoy A, Fegueux N, Fenaux P, Stamatoullas A, Tournilhac O, Buzyn A, Reman O, Charrin C, Boucheix C, Gabert J, Lheritier V, Vernant JP, Dombret H, Thomas X. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia* 21:1907-1914, 2007.

25. Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM, Tormo M, Heras I, Rivas C, Bethencourt C, Moscardo F, Bueno J, Grande C, del Potro E, Guardia R, Brunet S, Bergua J, Bernal T, Moreno MJ, Calvo C, Bastida P, Feliu E, Ribera JM. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica* 95:589-596, 2010.

26. Gokbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst HA, Huttmann A, Kobbe G, Kreuzer KA, Leimer L, Reichle A, Schaich M, Schwartz S, Serve H,

Starck M, Stelljes M, Stuhlmann R, Viardot A, Wendelin K, Freund M, Hoelzer D. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood* 120:2032-2041, 2012.

27. Kiss TL, Abdoell M, Jamal N, Minden MD, Lipton JH, Messner HA. Long-term medical outcomes and quality-of-life assessment of patients with chronic myeloid leukemia followed at least 10 years after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 20:2334-2343, 2002.

28. Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, Storer BE, Martin PJ. Late effects of hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. *J Clin Oncol* 23:6596-6606, 2005.

29. Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, Carter A, Francisco L, Arora M, Parker P, Forman S, Weisdorf D, Gurney JG, Baker KS. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 108:2867-2873, 2006.

30. Sung L, Buckstein R, Doyle JJ, Crump M, Detsky AS. Treatment options for patients with acute myeloid leukemia with a matched sibling

donor: a decision analysis. *Cancer* 97:592-600, 2003.

31. Kohli R, Xu W, Brandwein J, Minden MD, Schimmer A, Schuh AC, Lipton JH, Yee K, Messner HA, Gupta V. Long-term outcomes in adult patients below the age of 55 years with acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy or allogeneic BM transplant in first CR. *Bone Marrow Transplant* 45:1256-1258, 2010.

32. Stock W. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:21-29, 2010.

33. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, Vance GH, Cherry AM, Higgins RR, Fielding AK, Foroni L, Paietta E, Tallman MS, Litzow MR, Wiernik PH, Rowe JM, Goldstone AH, Dewald GW. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* 109:3189-3197, 2007.

34. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, Chevallier P, Buzyn A, Delannoy A, Chalandon Y, Vernant JP, Lafage-Pochitaloff M, Chassevent A, Lheritier V, Macintyre E, Bene MC,

Ifrah N, Dombret H. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 27:911-918, 2009.

35. Sakura T, Hayakawa F, Yujiri T, Aoyama Y, Kondo E, Fujimaki K, Ueda Y, Ohtake S, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T. Outcome of Pediatric-Type Therapy for Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Adolescents and Young Adults (AYA): A Study by the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG ALL202-U study). *ASH Annual Meeting Abstracts* 120:1464-, 2012.

36. Kawase T, Morishima Y, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Kato S, Juji T, Kodera Y, Sasazuki T. High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. *Blood* 110:2235-2241, 2007.

37. Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Maeda Y, Ichinohe T, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Iida H, Mori T, Iwato K, Eto T, Kawa K, Morita S, Morishima Y. Impact of a single human leucocyte antigen (HLA) allele mismatch on the outcome of unrelated bone marrow transplantation over two time periods. A retrospective analysis of 3003 patients from the HLA



Working Group of the Japan Society for Blood and Marrow Transplantation.

*Br J Haematol* 161:566-577, 2013.

38. Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kasai M, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Okamoto S, Tsuchida M, Kawa K, Morishima Y, Kodera Y, Kato S.

Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood* 113:1631-1638, 2009.

39. Kanda Y, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako K, Kikuchi M, Kimura SI, Okuda S, Kako S, Oshima K. Risks and benefits of ovarian shielding in female patients undergoing TBI: a decision analysis. *Bone Marrow Transplant* 46:1145-1147, 2011.

40. Kako S, Kanamori H, Kobayashi N, Shigematsu A, Nannya Y, Nakamae M, Shigeno K, Suzukawa K, Takeuchi M, Tsuzuki M, Usuki K, Hatanaka K, Ogawa K, Mitani K, Nawa Y, Hatta Y, Mizuno I, Kanda Y. Outcome after first relapse in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*, 2013.

41. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software

'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 48:452-458, 2013.