

氏名	賀古 真一
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 687号
学位授与年月日	平成 26年 8月 11日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	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
論文審査委員	(委員長) 教授 古川 雄 祐 (委員) 教授 藤井 博文 准教授 永井 正

論文内容の要旨

1 研究目的

成人急性リンパ性白血病(ALL)では寛解後の再発率が高く、治療成績向上のためには適切な寛解後療法の選択が重要となってくる。寛解後療法として同種移植施行を決断するか、化学療法継続を決断するかが選択肢となってくるが、HLA一致血縁ドナーを有する場合には同種移植を行い、有さない場合には化学療法を継続するという従来の genetic randomization を用いた大規模臨床試験では、第一寛解期に化学療法を継続して再発した場合のドナーは HLA 一致血縁ドナーよりも治療成績が劣ると考えられる HLA 不一致ドナーや非血縁ドナーとなることから、HLA 一致ドナーを有する場合に第一寛解期で同種移植を行うべきかどうかということに正確な答えを得ることが困難である。そこで臨床決断分析を用いて、適切な寛解後療法の選択についての検討を行った。なお成人 ALL 患者の再発率の高さから第一寛解期での HLA 一致非血縁ドナーからの移植も考慮されるべきと考えられたため、HLA 非血縁ドナーを有する場合の臨床決断分析も行った。

2 研究方法

第一寛解期に到達したフィラデルフィア染色体陰性成人 ALL 患者が第一寛解期で同種移植施行もしくは化学療法継続の決断を行い、その結果起こり得るあらゆる事象を推定して作成した決断樹をもとに、臨床決断分析を行った。HLA 一致血縁ドナーを有する場合、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場合のそれぞれに関して解析した。臨床決断分析に必要な各事象の移行確率、ある決断を下した際に最終的に起こり得る事象に対して割り当てられる期待効用の値は、化学療法継続後の事象については日本成人白血病治療共同研究グループ(JALSG)試験の結果を利用し、移植施行後の事象については血縁ドナーを有する解析では日本造血細胞移植学会(JSHCT)データベースを利用し、非血縁ドナーを有する解析では日本骨髄バンク(JMDP)データベースを利用した。これらのデータソースから得られない数値に関しては、過去の文献を参考にした。移行確率の基準値に基づいて臨床決断分析を行い、移植もしくは化学療法継続の決断それぞれの期待効用を算出して比較した。決断の期待効用として、10年生存率が想定されるように設定した。なお期待効用は生活の質(QOL)に基

づく補正を行うことができるため、移植後生存については QOL に影響を与える活動性移植片対宿主病 (GVHD) の有無によって割り当てる期待効用を区別した QOL 補正ありの解析となしの解析の二通りで行った。これらの結果はすべての移行確率と活動性 GVHD を伴った移植後 10 年生存の期待効用に関して、変動の合理的範囲内で値を動かして感度分析を行うことで、その信頼性を検討した。また初発時白血球数と染色体核型に基づくリスク分類と年齢による (35 歳以下と 36 歳以上) 群別化を行って、それに基づくサブグループ解析を施行した。

臨床決断分析を行う際に使用したデータソースから求められなかった移行確率の一部について、多施設よりフィラデルフィア染色体陰性成人 ALL 患者の初回再発後の予後について臨床情報を後日収集して後方視的に解析し、設定した移行確率の妥当性を検討した。

3 研究成果

HLA 一致血縁ドナーを有する場合の臨床決断分析においては、QOL 補正なしの解析 (48.3% vs 32.6%)、QOL 補正ありの解析 (44.9% vs 31.7%) とともに、想定される 10 年生存率は第一寛解期に同種移植を施行する決断をする方が化学療法継続の決断をするよりも上回っていることが示された。感度分析においても、すべての移行確率と活動性のある GVHD を伴わない移植後 10 年生存の期待効用について、この結果は維持された。

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、QOL 補正なしの解析 (43.9% vs 29.0%)、QOL 補正ありの解析 (40.8% vs 28.4%) とともに、想定される 10 年生存率は第一寛解期に同種移植を施行する決断をする方が化学療法継続の決断をするよりも上回っていることが示された。この結果も感度分析の結果から信頼性の高いものであることが示された。

サブグループ解析でもすべてのサブグループにおいて、HLA 一致血縁ドナーを有する場合もしくは HLA 一致非血縁ドナーを有する場合どちらにおいても、QOL 補正の有無に関わらず、第一寛解期で同種移植施行の決断をした場合に想定される 10 年生存率が化学療法継続の決断をした場合に想定される 10 年生存率を上回っていた。しかし感度分析を行うと HLA 一致血縁ドナーを有する場合の臨床決断分析では QOL 補正を行った 36 歳以上のサブグループの解析において、また HLA 一致非血縁ドナーを有する場合の臨床決断分析では QOL 補正のあり・なしどちらの臨床決断分析でも標準リスクと 36 歳以上のサブグループの解析において、第一寛解期で化学療法を継続した場合の無再発生存の移行確率の上昇もしくは第一寛解期で同種移植を行った場合の生存の移行確率の低下によって結果が逆転し、第一寛解期での化学療法継続の決断をした場合の 10 年生存率が同種移植施行を決断した場合を上回ることが示された。

フィラデルフィア染色体陰性成人 ALL 患者の初回再発後の予後についての検討では、332 人のデータを収集し、そのうち 270 人が第一寛解期で化学療法のみを行っての再発であった。このうち 234 人が救済化学療法を受け、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。第 2 寛解期での同種移植施行は、再発後第 2 寛解期到達患者において有意な予後良好因子となっていた。

4 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 補正を行った場合においても第一寛解期における移植決断の優位性が示された。しかしサブグループ解析では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の値によっては、結果の逆転が認められた。近年小児科患者で用いられている、より強度の高い化学療法が成人にも用いられつつあり、化学療法の成績が向上している。今後化学療法の成績のさらなる向上によって今回の臨床決断分析の結果が変わってくる可能性があり、注意が必要である。また HLA 一致血縁・非血縁ドナーよりも移植成績が劣ると考えられる他のドナーソースからの移植を考慮する場合も、臨床決断分析の結果が逆転する可能性があり、別途検討が必要である。

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た点があった。しかし成人 ALL 患者の初回再発後の予後についての調査を行った結果、化学療法後再発に対して救済化学療法を行った際の第二寛解期到達の割合、第二寛解期到達患者のうち第二寛解期のうち同種移植を施行した割合に関しては、設定した移行確率の変動の合理的範囲内に調査から得られた数値があり、設定数値の妥当性が示された。不十分なデータに関して新たなデータ収集をして臨床決断分析に組み入れていくことで、この解析をより正確なものにしていくことも重要と考えられた。

5 結論

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。しかし化学療法の治療成績の向上が報告されており、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られる。

論文審査の結果の要旨

成人急性リンパ性白血病 (ALL) において同種幹細胞移植 (allo SCT) は重要な治療オプションであるが、寛解後に移植を行うことが化学療法を継続するより生存率を向上させるかどうかを確認する randomized clinical trial (RCT) は実施不可能である。そこで申請者らは臨床決断分析を用い、第 1 寛解期における治療方針に関する詳細な解析を行った。

第 1 寛解期に到達した Ph-negative ALL 患者が SCT を受けるか、あるいは化学療法を継続するかを decision node とし、その後起こり得る治療介入を含む種々の事象を chance node として決断樹を作成した。次の事象への移行確率と最終的に起こりうる転帰に割り当てられる期待効用値は、JALSG などの公的データベースに登録された臨床試験の結果等に基づいて決定した。期待効用として 10 年生存率を想定し、QOL による補正を行った。2 つの決断の比較には、[移行確率×期待効用値]の和 (決断の期待効用) を用いた。

本法を用いることで、第 1 寛解期成人 ALL において、HLA 一致血縁ドナーがいる場合・HLA

一致非血縁ドナーがいる場合ともに同種移植を行う決断をする方が化学療法を継続する決断より高い期待効用を得られることが示された。この結果は、QOL 補正を行っても変わらず、感度分析からも高い信頼性が確認された。しかしながらサブグループ解析において、一部の条件では化学療法の決断をした場合の 10 年生存率が移植を決断した場合を上回ることが示され、今後の化学療法の成績向上が臨床決断分析の結果に影響を及ぼす可能性が考えられた。

本研究は、臨床的なエビデンスが得られていない状況において、臨床決断分析を活用することで最適な治療法を選択しようという試みで、臨床的に重要な意味を有する。実際の有用性に関しても、成人 ALL 患者の第 2 寛解期における治療方針の決断分析の結果が、自験例における治療成績や同種移植施行率と良く対応しており、設定の妥当性が確認された。一方、移行確率や期待効用値は治療法の進歩に伴って変動するものであり、常にアップデートが必要であるという問題点も客観的に考察されている。本研究は血液学領域で最も高い引用率を誇る雑誌「LEUKEMIA」および国際英文誌である「Bone Marrow Transplantation」に publish されており、博士（医学）の学位に十分な質を有していると考えられる。誤字・脱字など細部の修正をもって合格とした。

試問の結果の要旨

申請者はほぼ学位論文のとおりに発表を行った。発表は logical で大変に分かりやすく、時間もほぼ予定どおりであった。内容の骨子は「論文審査の結果」にまとめたとおりである。

審査員からは以下のような質問およびコメントが出された。

1. 実際に臨床決断分析という手法を用いて治療方針を決定している具体例はあるのか？ またこれによって構築された治療方針のアルゴリズム的なものは、エビデンスの信頼度としては高いところに位置するものなのか？ また実臨床における有用性が申請者ら以外から報告されているか？
2. Decision node や chance node の設定に用いたデータベースがやや古いように思われ、背景で示されていた新旧の報告の違いを再現していることにはならないのか？ また期待効用値の設定がやや極端で、実臨床を反映していない部分があるようにも見えるが、どう客観性を確保しているのか？
3. 臨床決断分析の結果について「有意に上回る」という記載があるが、この方法では統計的有意差は計算できないとあり、訂正すべきである。
4. 今回解析に用いている外部データについて、今回の学位論文に利用して良いかどうかの許諾はどうなっているのか？

申請者はいずれの質問に対しても的確に返答し、有意義な discussion が行われた。発表および質疑応答から、申請者が研究者として十分な資質・能力を有することは明らかで、医学博士号を受けるに値すると審査員全員が判断し、最終試験に合格とした。