

平成25年度厚生労働省免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業  
「非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナーおよびレシピエントの安全性と移植成績の向上に関する研究」班(宮村班) 平成26年1月12日(日)

非血縁末梢血幹細胞採取・移植認定施設の  
拡大に向けて

東京女子医科大学血液内科学講座  
田中淳司

施設認定

認定済み施設	54
認定調査予定施設	5
合計	59

平成25年6月4日現在

施設認定

認定済み施設	69
認定審査中施設	2
申請予定施設	2
合計	73

平成25年12月12日現在

認定済みの施設

北海道地区(4施設)	東北地区(4+1施設)
北海道大学病院	福島県立医科大学病院
札幌北楡病院	秋田大学医学部附属病院
札幌医科大学病院	東北大学病院
旭川赤十字病院	青森県立中央病院
	岩手医科大学附属病院

認定済みの施設

関東地区(13+5施設)	新潟大学医学部総合病院
東海大学医学部附属病院	自治医大さいたま医療センター
神奈川県立がんセンター	東京慈恵医大附属柏病院
日本赤十字医療センター	獨協大学病院
慶応義塾大学病院	千葉大学医学部附属病院
東京都立駒込病院	長野赤十字病院
国立がんセンター中央病院	虎の門病院
東京慈恵会医科大学病院	筑波大学附属病院
群馬大学医学部附属病院	
日本大学医学部板橋病院	
信州大学医学部附属病院	

認定済みの施設

中部地区(7+2施設)	近畿地区(13+3施設)
名古屋第一赤十字病院	大阪市立大学医学部附属病院
三重大学医学部附属病院	大阪市立総合医療センター
安城更生病院	神鋼病院
名古屋大学医学部附属病院	神戸大学医学部附属病院
富山県立中央病院	北野病院
名古屋医療センター	和歌山県立医大
浜松医科大学医学部附属病院	府中病院
江南厚生病院	大阪府立母子保健総合医療センター
金沢大学附属病院	兵庫医科大学病院
	日本赤十字社和歌山医療センター
	京都市立病院
	京都府立医科大学附属病院
	大津赤十字病院
	京都府立医科大学病院
	大阪赤十字病院
	社会保険京都病院

### 認定済みの施設

中四国地区(7+4施設)	九州地区(6施設)
倉敷中央病院	久留米大学病院
高知大学病院	九州大学病院
岡山大学病院	大分県立病院
川崎医科大学付属病院	小倉記念病院
島根県立中央病院	熊本医療センター
島根大学医学部附属病院	長崎大学病院
愛媛県立中央病院	
徳島赤十字病院	
徳島大学病院	
松山赤十字病院	
香川大学医学部附属病院	

### 施設認定

平成25年6月までの認定施設  
54施設

北海道4(3), 東北4, 関東13(10),  
中部7(5), 近畿13(9),  
中四国7, 九州6(3)

平成25年6月4日現在

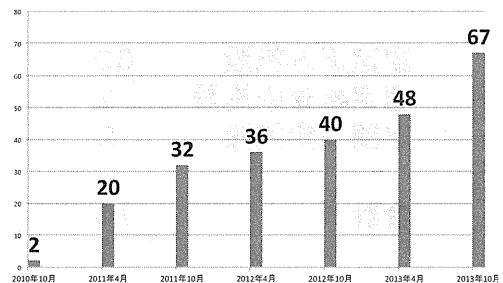
### 施設認定

平成25年12月までの認定施設  
69施設

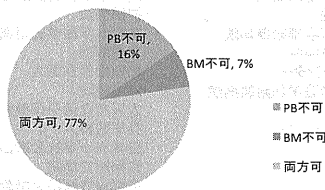
北海道4, 東北5(4), 関東18(13),  
中部9(7), 近畿16(13),  
中四国11(7), 九州6

平成25年12月12日現在

### 半年度毎の認定施設数推移



### ドナー採取方法の希望



「BM・PBコーディネート」対象ドナーの確認検査時の意思確認より  
調査期間:2013/3/22~2013/12/10

### 今後の方針

施設認定の促進  
69施設(FACS補助9施設)+4  
73施設

非血縁PB SCTを希望するドナーさん・患者さんに  
非血縁PB SCTの機会を提供できるように

## 非血縁者間末梢血幹細胞採取の効率化

公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 血液内科・血液治療センター、  
外来化学療法センター 上田恭典

我が国における、非血縁者間末梢血幹細胞移植（URPBSCT）は2010年10月に開始され、3年3か月経過したが、2013年12月20日現在 33例が実施されたのみである。日本骨髄バンクを介した移植の0.8%にとどまっており、血縁者間同種骨髄移植では、PBSCTがBMTに比しているより多く行われているわが国の現状や、URPBSCTがURBMTの3倍以上おこなわれている米国骨髄バンク（NMDP）の現状からは、奇異な様相を呈している。明らかにドナーの負担が少ないと考えられるPBSCHarvest（PBSCH）の視点から、検討を加える。

### URPBSCTの現状

2013年12月20日現在、33例が20施設において実施されている。そのうち26例で1日で採取が終了、7例で採取が2日間にわたっている。輸注CD34陽性細胞数は、全体で平均 $3.72 \times 10^6$ /患者Kg、1日で採取が終了した26例では、 $4.23 \times 10^6$ /患者Kg（1.8-14.4）、2日を要した6例では $2.51 \times 10^6$ /患者Kg（1.92-3.75）であった。2日間を要した例の採取量は、横ばいもしくはやや2日目が増加した例が4例、2日目が増加した例が3例で、総合的にはほぼ設定された下限値 $2 \times 10^6$ /患者Kgを満たしており、いわゆるpoor mobilizerは経験しなかった。採取が2日間に及ぶ例では、1日目と2日目ではほぼ同等量の血液処理が行われた。2日間採取を要した7例はいずれも処理量をJMDPの規定の上限である250ml/kgドナー体重まで処理しても、1日で採取を終了することは困難であった。ドナー入院期間は、2泊3日5回、3泊4日1回 4泊5日7回 5泊6日15回 6泊7日4回 7泊8日1日であり、採取終了翌日退院が27回、2日目退院が6回であった。G-CSFの外来投与を行っているのは2施設のみであった。

### G-CSF投与

NMDPでは、95のアフェレシスセンターで年間約4000件のURPBSCHが行われている。G-CSFの投与は外来で行われ、初回投与も原則として採取施設以外の医療施設で行われ、2、3、4日目については、原則は訪問看護師等が行うが、状況によって、シリンジ製剤による自己注射も認められている。また、採取施設との距離の制限もない。我が国とは状況は異なるが、我が国においては、G-CSF大量皮下注に対する懸念と、外来投与を行うための病院内のシステムづくりが困難であることが、大部分のG-CSF投与が入院で行われる原因となっている。これに関しては、昨年行われたアンケートで既存のPBSCT認定施設約50施設中の、24施設が、G-CSFの投与と副作用対応のみでも受け持つことが可能で、12施設が、体制が整備されれば可能と回答しており、適切なインセンティブを与えることで、採取施設の負担を減らしつつ、PBSCHをおこないやすくすることが可能と推測される。また、現在、採取施設に

1 時間以内で通院可能なドナーが選択されているため、67%のドナーがリストから外れることになるが、残りの全体の約 1/3 のドナーリクルートが機能すれば、かなりの数の URPBSCT が行われているはずであり、この点のみが根本的な律速段階にはなっていないのではないとおもわれる。上記のように、G-CSF の投与と採取を分離するなどの工夫をすることで、ドナーリクルートが容易になると予想される。特に術後の負担の少ない PBSCH が BMH よりも入院期間が長いという逆説的な状態を解決することは、URPBSCH の普及にとって重要である。

#### URPBSCT の選択

ドナーに関しては、以前の調査では、84%のドナーは、PB でも BM でも許容しており、この点は律速段階にはなっていない。逆に施設に対する調査では、32%が BM のみを選択、30%が BM がより望ましいといっており、この点が律速段階の一つになっていると思われる。その理由としては、やはり我が国の血縁者間 PBSCT での、BMT に比しての OS の低下と慢性 GVHD の多さが問題となっている。一昨年長藤らによって報告された、2010 年まで期間を延長した検討で初回の報告とほぼ同様の結果が示されている。ただし Anasetti らの、米国ドイツでの URPBSCT の前向き研究の報告では、慢性 GVHD は多いが、OS は変わらないとされており、その差異についてさらに検討する必要がある

#### PBSCH

現在 BMH では、途中での数値確認が義務付けられている。PBSCH においては、さらにその必要性は高い。我々は、現在 50ml/kg 処理時の、採取 CD34 陽性細胞数、血小板数を測定して、血液処理量を決定している。ドナーにとって、また、採取施設にとって、さらに移植施設にとっても 1 日で採取が終わることはその負担を軽減するうえで重要である。また、我が国ではドナー体重で定められているボランティアドナーへの血液処理量の上限は、患者体重で上限が定められ多くの URPBSCH がおこなわれている NMDP の状況を考慮すると、上方に修正することが可能と推測される。このための前向き研究を検討中である。また、先述した Anasetti らの米国ドイツでの、URPBSCT の前向き研究では、輸注 CD34 陽性細胞数の、中間値は  $7.70 \times 10^6$ /患者 kg (5.43-11.28) であった。また、欧米を中心に報告されている、血縁者間同種移植に関する PB と BM の比較研究では、実際の PBSCT での輸注 CD34 陽性細胞数は、 $6-8 \times 10^6$ /患者 kg となっており、明らかに我が国での輸注量より多い。このことも考慮し、今後検討する PBSCH の前向き試験では、 $5 \times 10^6$ /患者 kg の CD34 陽性細胞数を目標とすることを検討している。血縁者間、非血縁者間 PBSCT に共通の問題として、至適輸注 CD34 陽性細胞数を検討してゆくことは重要であり、このための PBSCH の方法論を確立してゆきたい。

## 最終報告（案）

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業  
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業移植医療分野)

研究課題：非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナーおよびレシピエント安全性と成績向上に関する研究（課題番号：H23-免疫-一般-014）

研究代表者：名古屋第一赤十字病院

宮村 耕一

研究分担者：

慶應義塾大学 医学部内科

岡本 真一郎

大阪市立大学大学院医学研究科血液腫瘍制御学

日野 雅之

北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野

豊嶋 崇徳

東京女子医科大学血液内科学講座

田中 淳司

倉敷中央病院血液内科

上田 恭典

久留米大学医学部内科学講座 血液・腫瘍内科部門

長藤 宏司

東京大学医科学研究所血液腫瘍学

高橋 聡

名古屋大学医学部附属病院血液内科

西田 徹也

愛知医科大学医学部造血細胞移植振興寄附講座

飯田 美奈子

### 1. 研究目的

「同種末梢血幹細胞移植を非血縁者間で行う場合等の医学、医療、社会的基盤に関する研究」第一期3年において開始されたURPBCTにおける、ドナーとレシピエントの安全性を確保の検証を行うとともに、移植技術の向上と標準化を行い、より多くの患者を救うことを目的とする。

### 2. 研究方法

1) ドナー生涯フォローの基盤作り：ドナー手帳の電子化を含む、本邦におけるドナーの生涯フォローの基盤をさらに発展させるとともに、世界BMT学会と共同で中長期の稀におこる有害事象についての情報収集およびアジア地域のドナー安全の向上を支援する。

2) ドナーの安全情報の公開および観察研究の遂行：骨髄バンク・ドナー安全委員会と協力し、ドナーの安全情報をアップデートに公開するとともに、「ドナー安全とQOLの観察研究」を施行し、ドナーの短期安全性およびQOLを骨髄移植ドナーと比較し研究する。

3) 末梢血幹細胞の動員と採取の効率化の検討：外来でのG-CSF投与（訪問看護、近医での注射等）と一日採取（CD34陽性細胞数による必要処理量の計算とCa持続的輸注による長時間採取）についてドナー安全に留意の上調査検討し（H23年度）、H26.3までにこれを実現し、ドナーの意向をかなえるとともに、経済的な貢献もめざす。

4) URPBCTに関する観察研究の遂行：第一期で開始した「同観察研究」を完遂する。そのデータを元に、「URPBCTにおける至適なGVHD予防法の確立」を立案、実施する。

5) URPBCT認定施設の拡充：認定施設はドナーおよびレシピエントの安全のための様々な基準があり、また医師に余裕がないために申請施設は限られている。研究期間内に本邦の施

設におけるが認定基準を満たすように、これらの問題点を調査・解決し認定施設を増やす。

6) 「URPBSCTとURBMTの比較研究」の遂行：両移植ソースの比較を行うにあたり、最適な方法をmatched pair study、第Ⅲ相試験などから決定し、実施する。

7) ECP（対外紫外線照射装置：GVHDの治療用）の導入と有用性の検討：現在厚生労働省「ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」のリストに挙げられている。引き続き学会とも協力し導入実現を果たす。

8) 患者の生涯支援システムの構築：移植医療の発展とともに長期生存者が増加し、高齢期に入った患者も多い。二次癌以外にも生活習慣病、一般の癌が問題となってくると予想される。これらの早期発見、早期治療を促し、またそれまでに患者が受けた治療内容がわかる患者手帳を作成し、その新しく発生した疾患の治療の参考とする。

9) 非血縁移植ソース決定のアルゴリズム作成：慢性GVHDによるQOL低下が予想されるURPBSCTが加わり、ドナーソースの決定が複雑になった。「慢性GVHDの有無を期待効用に反映させた臨床決断分析」を用いドナー選択のアルゴリズムを作成する。

10) 骨髄・臍帯血バンクのドナー検索の一元化の推進とCD34陽性細胞数測定 of 標準化（高橋）：両バンクが一体となった米国骨髄バンクの実態を調査し（H23年度）、日本に合ったシステムを各バンクと協力し作り上げる（研究期間内）。また移植成績に大きく影響する造血幹細胞の各施設での測定の標準化を行う。

10) 血液細胞の品質管理向上をめざした基盤整備：学会が出した「院内における血液細胞処理指針」をURPBSCT施設で行われているか検証するシステムを作る（研究期間内）。骨髄バンクでの「凍結」を検討し、ドナー、患者相互にとって利益となる基準を作る。

URPBSCTを利用した養子免疫療法の検討：豊富に含まれる免疫担当細胞を利用した養子免疫療法の研究を進める。バンクの細胞の二次利用の規則策定については、骨髄バンク医療委員会、臍帯血バンクと協力して提言を行う。

（倫理面への配慮）

本研究におけるドナーおよびレシピエントの臨床情報を解析する「疫学研究」においては、「疫学研究における倫理指針」により、移植施設の倫理委員会の承認を受けるとし、被験者の文書にての同意は各施設に任せることとした。同研究は日本骨髄バンク、日本造血細胞移植学会のホームページ、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）「臨床試験登録システム」に載せるなど、被験者が研究への参加に同意できない場合には、これを拒否できる機会を可能な限り設けることとした。

### 3. 研究結果

#### 1. ドナー・レシピエントの安全性の確保と臨床研究

2013年12月20日時点で33名の非血縁ドナーから末梢血幹細胞が採取された。33名のドナー

には重大な健康被害は生じていないが、昨年度血小板減少が問題となり、マニュアルの一部改訂を行ったところ、その後は問題となっていない。末梢血幹細胞採取33例の結果、策定したドナー適格基準およびマニュアルに従った非血縁末梢血幹細胞採取は、安全に実施可能であった。しかし、末梢血幹細胞移植件数は予想より少なく、認定施設を増やし、ドナーの制限を解除することで、すべての患者およびドナーに両方の機会が与えられる必要がある。また、「本邦における非血縁者間末梢血幹細胞採取と骨髄採取のドナーへの影響に関する観察研究」（目標症例数は両群100名ずつ）は骨髄移植推進財団倫理委員会で承認され、プロトコルに従い、末梢血幹細胞移植認定施設において、骨髄または末梢血幹細胞を提供した初回ドナーにアンケート調査を実施し、骨髄提供ドナー54名、末梢血幹細胞提供ドナー17名の同意が得られ、アンケートを回収中である。ドナー手帳は、採取を受けるすべてのドナーに手渡すシステムが働いていることを確認した。レシピエントの安全については「URPBSCTに関する観察研究」が開始され、現在まで30例余の登録がなされ、今後も観察を続けていく。「URPBSCTとURBMTの比較研究」をmatched pair studyと決定したが、治療法の最適化が進んだ、上記研究終了後に開始とした。日本造血細胞移植学会のデータを利用した血縁者間末梢血幹細胞移植と血縁者間骨髄移植の比較研究を後方視的に行い、慢性GVHDのため本邦における血縁では骨髄移植の方がよい成績であるという2005年までのデータを確認した。患者手帳については全国のアンケートを送り、第二版を作成するとともに携帯電話で使えるアプリを試作した。

## 2. 移植成績の向上のための基盤整備

各施設には採取に際する人員不足などの問題があるため、大幅な認定施設の拡充は困難であることが予想されていたが、末梢血幹細胞採取施設は昨年度までの36施設から54施設までに増加した。このことは行政からのCD34測定用のFACS機器に対する経済的支援が有効であったものと推測された。今後、本邦でも非血縁者間末梢血幹細胞移植施行症例数が増加し、経験が豊富になってくれば、その需要は次第に増加すると思われる。またミニ移植などで末梢血幹細胞移植を必要とする患者は確実に存在するため、少なくともそのような患者に非血縁末梢血幹細胞移植を受ける機会を提供すべく今後も施設の拡充を計る必要がある。ECPはUVADEXという本邦未承認薬剤をデバイスのキットに梱包しECP以外では使用できないようにすることで認められ、平成26年4月に治験が開始となった。学会が出した「院内における血液細胞処理指針」をURPBSCT施設で行われているか検証するシステムを作成中である。非血縁者間骨髄移植ドナーからのDLIの研究的利用について、新たに規定を作り研究を行った。

## 4. 考察

非血縁者間末梢血幹細胞移植を開始することができ現在まで33例の移植を行うことができた。ドナー安全については詳細なデータを元にバンクのドナー安全委員会とともに改善策を作成した。非血縁者間末梢血幹細胞移植数が伸びない原因を検討した結果、施設数が

少ないこと、HLAが遺伝子型で完全適合であること、医療者がGVHDを危惧していることがわかった。これに対し認定施設を増やす努力により60施設まで増やすことができる見込みである、欧米では一般に用いられているGVHDの治療機器であるECPの治験を開始することに至り、今後非血縁者間末梢血幹細胞移植は順調に増えていくものと期待される。患者手帳も全国の施設に広がりつつある。

本邦でも非血縁者間末梢血幹細胞移植が移植法の選択枝の一つとなり、全身麻酔を心配し登録に躊躇していたドナーを新たに増やすものと期待される。わが国の非血縁者間末梢血幹細胞移植が遅れた理由は、ドナーの長期安全性を血縁者間末梢血幹細胞移植で確認するためであった。この確認は厚生労働省科学研究「血縁者同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関わる5年間の調査」で行われ2010年に終了した。この研究は海外で非常に高く評価され、欧米でも同様の取り組みが開始され、スイスではドナーの生涯フォローアップの法制化に繋がった。また世界BMT機構ではドナーワーキンググループが作られ、世界で共通のプラットフォームでドナーの短期および中長期のドナー安全について調査していく。

「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」の成立により、国、地方公共団体、医療関係者はドナーの人権と安全性の確保及び造血幹細胞の品質管理を通じ、わが国の患者に等しく最善の時期に最適な移植ソースを利用した移植を受けることができるように努めるにこと求められることになった。これに基づき本研究での目的は政策的な援助を受け引き続き進められるものとする。その中でも末梢血幹細胞移植ドナーの安全性確保の確保、他の造血幹細胞ソースを含めたドナーリクルート、コーディネートシステムの再構築、造血幹細胞採取の安全性確保と標準化は重要な課題である。合わせてドナーの人権、安全性を担保したうえでの造血幹細胞産物の効率化、凍結、細胞治療への応用、DNAバンクのための基盤整備が進むことが求められる。患者手帳は各施設で使用しているものを、全国すべての移植患者に使用できる必要があり、合わせて患者フォロー・支援を受けることができる形にするなど新しい展開を模索していくことが必要である。

非血縁者間末梢血幹細胞移植認定施設の増加により、今後同移植は増加するものと思われる。欧米の現状も参考に、ドナー安全に立脚しつつ、ドナーの利便性も考慮した採取システムを改善していき、全国どこにいる患者にも等しく非血縁者間末梢血幹細胞移植の恩恵を受けることができる体制と作っていくことが望まれる。



## V. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Nishiwaki S, <u>Miyamura K</u> , Ohashi K, Kurokawa M, Taniguchi S, Fukuda T, Ikegame K, Takahashi S, Mori T, Imai K, Iida H, Hidaka M, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Tanaka J	Impact of a donor source on adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation osome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation	Ann Oncol	24(6): 1594-602	1594-602	2013
Imahashi N, Suzuki R, Fukuda T, Kakihana K, Kanamori H, Eto T, Mori T, Kobayashi N, Iwato K, Sakura T, Ikegame K, Kurokawa M, Kondo T, Iida H, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Atsuta Y, <u>Miyamura K</u>	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk AML in first CR	Bone Marrow Transplant	48(1)	56-62	2013
Goto T, Ikuta K, Inamoto Y, Kamoshita S, Yokohata E, Koyama D, Onodera K, Seto A, Watanabe K, Imahashi N, Tsukamoto S, Ozawa Y, Sasaki K, Ito M, Kohgo Y, <u>Miyamura K</u>	Hyperferritinemia after adult allogeneic hematopoietic cell transplantation: quantification of iron burden by determining non-transferrin-bound iron	Int J Hematol	97(1)	125-34	2013
Aisa Y, Mori T, Kato J, Yamane A, Kohashi S, Kikuchi T, <u>Okamoto S</u>	Validation of NIH consensus criteria for diagnosis and severity-grading of chronic graft-versus-host disease	Int J Hematol	97(2)	263-71	2013
Tomita H, Fuchimoto Y, Mori T, Kato J, Uemura T, Handa M, Tazawa H, Ohdan H, <u>Okamoto S</u> , Kuroda T	Production of anti-ABO blood group antibodies after minor ABO-incompatible bone marrow transplantation in NOD/SCID/gamma(c)(null) mice	Clin Transplant	27(6)	E702-8	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Doki N, Miyawaki S, Tanaka M, Kudo D, Wake A, Oshima K, Fujita H, Uehara T, Hyo R, Mori T, Takahashi S, <u>Okamoto S</u> , Sakamaki H; Kanto Study Group for Cell Therapy	Visceral varicella zoster virus infection after allogeneic stem cell transplantation	Transpl Infect Dis	15(3)	314-8	2013
Kodera Y, Yamamoto K, Harada M, Morishima Y, Dohy H, Asano S, Ikeda Y, Nakahata T, Imamura M, Kawa K, Kato S, Tanimoto M, Kanda Y, Tanosaki R, Shiobara S, Kim SW, Nagafuji K, <u>Hino M</u> , Miyamura K, Suzuki R, Hamajima N, Fukushima M, Tamakoshi A; for the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation, Halter J, Schmitz N, Niederwieser D, Gratwohl A	PBSC collection from family donors in Japan: a prospective survey	Bone Marrow Transplantation	49	195-200	2014
目野雅之、中前博久、梅本由香里	末梢血幹細胞採取	東條有伸編 G-CSFの基礎と臨床 医学ジャーナル社		175-186	2013
Nishimoto M, Nakamae H, Koh H, Nakane T, Nakamae M, Hirose A, Hagihara K, Nakao Y, Terada Y, Ohsawa M, <u>Hino M</u>	Risk factors affecting cardiac left-ventricular hypertrophy and systolic and diastolic function in the chronic phase of allogeneic hematopoietic cell transplantation	Bone Marrow Transplantation	48	581-586	2013
Shimoji S, Kato K, Eriguchi Y, Takenaka K, Iwasaki H, Miyamoto T, Oda Y, Akashi K, <u>Teshima T</u>	Evaluating the association between histological manifestations of cord colitis syndrome with GVHD	Bone Marrow Transplant	48	1249-1252	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Eriguchi Y, Uryu H, Nakamura K, Shimoji S, Takashima S, Iwasaki H, Miyamoto T, Shimono N, Hashimoto D, Akashi K, Ayabe T, <u>Teshima T</u>	Reciprocal expression of enteric antimicrobial proteins in intestinal graft-versus-host disease	Biol Blood Marrow Transplant	19	1525-1529	2013
Koyama M, Hashimoto D, Nagafuji K, Eto T, Ohno Y, Aoyama K, Iwasaki H, Miyamoto T, Hill GR, Akashi K, <u>Teshima T</u>	Expansion of donor-reactive host T cells in primary graft failure after allogeneic hematopoietic SCT following reduced-intensity conditioning	Bone Marrow Transplant	49	110-115	2014
<u>Tanaka J</u> , Morishima Y, Takahashi Y, Yabe T, Oba K, Takahashi S, Taniguchi S, Ogawa H, Onishi Y, Miyamura K, Kanamori H, Aotsuka N, Kato K, Kato S, Atsuta Y, Kanda Y	Effects of KIR-ligand incompatibility on clinical outcomes of umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission	Blood Cancer Journal	3	e164; doi:10.1038/bcj.2013.62	2013
<u>Tanaka J</u> , Kanamori H, Nishiwaki S, Ohashi K, Taniguchi S, Eto T, Nakamae H, Minagawa K, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishimoto N, Oba K, Masauzi N	Reduced-intensity versus myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients aged over 45 years with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in remission: A study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)	Bone Marrow Transplant.	48	1389-1394	2013
Nishiwaki S, Miyamura K, Ohashi K, Kurokawa M, Taniguchi S, Fukuda T, Ikegame K, Takahashi S, Mori T, Imai K, Iida H, Hidaka M, Sakamaki H, Morisima Y, Kato K, Suzuki R, <u>Tanaka J</u>	Impact of donor source on adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation	Ann Oncology	24	1594-1602	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F	Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes	Leuk Lymphoma	Jul;54(7)	1450-1458	2013
上田恭典	非血縁者間同種末梢血幹細胞移植：日本と米国の現状の比較	血液内科	第67巻 第1号	103-111	2013
上田恭典	採血副作用の原因とその防止対策 ドナーアフレスिस、治療的ヘムアフレスिसにおける留意点	日本輸血細胞治療学会誌	59巻5号	685	2013
Eto T, Takase K, Miyamoto T, Ohno Y, Kamimura T, Nagafuji K, Takamatsu Y, Teshima T, Gondo H, Taniguchi S, Akashi K, Harada M	Autologous peripheral blood stem cell transplantation with granulocyte colony-stimulating factor combined conditioning regimen as a postremission therapy for acute myelogenous leukemia in first complete remission.	Int J Hematol.	98	186-196	2013
Shima T, Miyamoto T, Kikushige Y, Mori Y, Kamezaki K, Takase K, Henzan H, Numata A, Ito Y, Takenaka K, Iwasaki H, Kamimura T, Eto T, Nagafuji K, Teshima T, Kato K, Akashi K	Quantitation of hematogones at the time of engraftment is a useful prognostic indicator in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	Blood	121	840-848	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Shima T, Miyamoto T, Kikushige Y, Mori Y, Kamezaki K, Takase K, Henzan H, Numata A, Ito Y, Takenaka K, Iwasaki H, Kamimura T, Eto T, <u>Nagafuji K</u> , Teshima T, Kato K, Akashi K	Quantitation of hematogones at the time of engraftment is a useful prognostic indicator in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	Blood	121	840-848	2013
Imahashi N, <u>Nishida T</u> , Ito Y, Kawada J, Nakazawa Y, Toji S, Suzuki S, Terakura S, Kato T, Murata M, Naoe T	Identification of a novel HLA-A*24:02-restricted adenovirus serotype 11-specific CD8+ T-cell epitope for adoptive immunotherapy	Molecular Immunology	56	399-405	2013



## VI. 研究成果の刊行物

# Impact of a donor source on adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation

S. Nishiwaki<sup>1</sup>, K. Miyamura<sup>2</sup>, K. Ohashi<sup>3</sup>, M. Kurokawa<sup>4</sup>, S. Taniguchi<sup>5</sup>, T. Fukuda<sup>6</sup>, K. Ikegame<sup>7</sup>, S. Takahashi<sup>8</sup>, T. Mori<sup>9</sup>, K. Imai<sup>10</sup>, H. Iida<sup>11</sup>, M. Hidaka<sup>12</sup>, H. Sakamaki<sup>3</sup>, Y. Morishima<sup>13</sup>, K. Kato<sup>14</sup>, R. Suzuki<sup>15</sup> & J. Tanaka<sup>16</sup> for the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation

<sup>1</sup>Department of Hematology and Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya; <sup>2</sup>Department of Hematology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Nagoya; <sup>3</sup>Department of Hematology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious diseases Center Komagome Hospital, Tokyo; <sup>4</sup>Department of Cell Therapy and Transplantation Medicine, The University of Tokyo Hospital, Tokyo; <sup>5</sup>Department of Hematology, Toranomon Hospital, Tokyo; <sup>6</sup>Department of Stem Cell Transplantation, National Cancer Center, Tokyo; <sup>7</sup>Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya; <sup>8</sup>Division of Molecular Therapy, Institute of Medical Science, University of Tokyo, University of Tokyo, Tokyo; <sup>9</sup>Division of Hematology, Department of Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo; <sup>10</sup>Department of Hematology, Sapporo Hokuyu Hospital, Sapporo; <sup>11</sup>Department of Hematology, Meitetsu Hospital, Nagoya; <sup>12</sup>Department of Hematology, National Hospital Organization Kumamoto Medical Center, Kumamoto; <sup>13</sup>Division of Epidemiology and Prevention, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya; <sup>14</sup>Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Nagoya; <sup>15</sup>Department of HSCT Data Management/Biostatistics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya; <sup>16</sup>Department of Hematology and Oncology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

Received 31 July 2012; revised 11 December 2012; accepted 12 December 2012

**Background:** We aimed to clarify the impact of the donor source of allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) on Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia [Ph(-) ALL] with focus on cord blood (CB).

**Patients and methods:** We retrospectively analyzed data of 1726 patients who underwent myeloablative allo-SCT for adult Ph(-) ALL. The sources of the allo-SCT were related donors (RD;  $N = 684$ ), unrelated donors (URD;  $N = 809$ ), and CB ( $N = 233$ ).

**Results:** Overall survival (OS) in patients after CB allo-SCT in first complete remission (CR1) was comparable with that after RD or URD allo-SCT (RD: 65%, URD: 64% and CB: 57% at 4 years,  $P = 0.11$ ). CB was not a significant risk factor for relapse or non-relapse mortality as well as for OS in multivariate analyses. Similarly, the donor source was not a significant risk factor for OS in subsequent CR or non-CR (RD: 47%, URD: 39% and CB: 48% in subsequent CR,  $P = 0.33$ ; RD: 15%, URD: 21% and CB: 18% in non-CR,  $P = 0.20$  at 4 years).

**Conclusion:** Allo-SCT using CB led to OS similar to those of RD or URD in any disease status. To avoid missing the appropriate timing, CB is a favorable alternative source for adult Ph(-) ALL patients without a suitable RD or URD.

**Key words:** allogeneic stem cell transplantation, cord blood, donor source, Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia

## introduction

The prognosis of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) is still unsatisfactory; long-term survival has been achieved in only ~30%–40% of patients despite a considerably high complete remission (CR) rate (78%–93% in major clinical

trials) [1–8]. Allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) is the most potent post-consolidation therapy and curative option for ALL. It may be better to treat Philadelphia chromosome-positive [Ph(+)] ALL and Philadelphia chromosome-negative [Ph(-)] ALL as different diseases, since their treatment would differ in an era of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) [9]. Therefore, it would be more practical here to discuss data only from patients with Ph(-) ALL [10–14].

From the results of a large prospective donor versus no donor study by the UK Medical Research Council UKALL /Eastern

\*Correspondence to: Dr S. Nishiwaki, Department of Hematology and Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan. Tel: +81-52-744-2145; Fax: +81-52-744-2161; E-mail:n-3104@f7.so-net.ne.jp



Cooperative Oncology Group (MRC/ECOG), it was concluded that related donor (RD) allo-SCT for Ph(-) ALL in CR1 could achieve significantly better overall survival (OS) than that without a suitable RD. As for unrelated donor (URD) allo-SCT, OS was reported to be comparable with that with RD allo-SCT for Ph(-) ALL in any disease status [12]. Since there has been no large-scale study on unrelated cord blood (CB) allo-SCT for Ph(-) ALL, further investigation is needed to find the position of CB when a suitable RD or URD cannot be found.

In this study, we analyzed the impact of a donor source on Ph(-) ALL, particularly the role of CB allo-SCT in each disease status, and we obtained data which would be useful to clinicians. Since how to handle CR1 patients would be the most important to improve the outcome [10–12], we mainly focused on the analyses of Ph(-) ALL in CR1.

## patients and methods

### collection of data and data source

The recipients' clinical data were provided by the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT), which collected recipients' clinical data at 100 days after allo-SCT. Data on survival, disease status, and long-term complications, such as chronic graft-versus-host disease (GVHD), are renewed annually by follow-up forms. This study was approved by the data management committees of JSHCT as a study of the adult ALL Working Group of JSHCT. Informed consent was obtained from both recipients and donors in accordance with the Declaration of Helsinki.

### patients

Data for 2314 patients of at least 16 years of age who underwent their first allo-SCT for Ph(-) ALL between 1998 and 2009 were available in the registration database of JSHCT. After excluding 388 patients without data for HLA or disease status, 25 patients who received double CB, and 175 patients who received reduced intensity conditioning regimens, we analyzed data of 1726 adult Ph(-) ALL patients (684 RD, 809 URD, and 233 single CB) with focus on data of 917 patients transplanted in CR1, according to the donor types (RD, URD, and CB). RD peripheral blood (PB) was used for 299 of 684 allo-SCTs (43.7%). Only bone marrow grafts were used in URD allo-SCT because PB stem cell donation from URD was approved in 2010 in Japan.

### definition

Neutrophil recovery was defined by an absolute neutrophil count of at least  $0.5 \times 10^9/l$  for 3 consecutive days, and platelet recovery was defined by a count of at least  $50 \times 10^9/l$  without transfusion support. Acute GVHD and chronic GVHD were diagnosed and graded according to the consensus criteria [15, 16]. Relapse was defined as hematologic leukemia recurrence. Non-relapse mortality (NRM) was defined as death during continuous remission. For analyses of OS, failure was death from any cause, and surviving patients were censored at the date of last contact. The date of allo-SCT was the starting time point for calculating all outcomes. Patients were classified at diagnosis by the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) risk stratification: low risk was defined as <30 years at diagnosis and white blood cell (WBC) count of  $<30\,000/\mu l$  at diagnosis, high risk was defined as  $\geq 30$  years at diagnosis and WBC count of  $\geq 30\,000/\mu l$  at diagnosis, and intermediate risk was defined as other [8]. HLA matching of CB was carried out using low-resolution typing for HLA-A, -B, and -C and high-resolution molecular typing for HLA-DRB1. HLA matching of URD was carried out using high-resolution typing for HLA-A, -B, -C, and HLA-

DRB1 [17–19]. For RD or URD, 'well-matched' was defined as no known disparity at HLA-A, -B, -C, or -DRB1, 'partially matched' was defined as one locus disparity with their donors, and 'mismatched' was defined as two or more locus disparities. For CB, 'well-matched' was defined as no known disparity at HLA-A, -B, -C, or -DRB1, 'partially matched' was defined as at least four locus matches, and 'mismatched' was defined as less than three locus matches since CB of at least four of six HLA-matched and total nucleated cells  $\geq 2 \times 10^7/kg$  or CD34+ cells  $\geq 1 \times 10^5/kg$  is preferably selected in Japan [20, 21].

### statistical analysis

The two-sided  $\chi^2$  test was used for categorical variables. OS rates were estimated by the Kaplan–Meier method and *P* values were calculated using a log-rank test [22, 23]. Cumulative incidences of relapse, NRM, and GVHD were calculated by Gray's method [24, 25]. Death without relapse was considered as a competing event for relapse, and relapse was considered as a competing event for NRM. Univariate and multivariate analyses were carried out using a Cox proportional hazard regression model [26]. A significance level of *P* < 0.05 was used for all analyses. Covariates included in the multivariate analyses were age at allo-SCT, WBC counts at diagnosis, sex mismatch, phenotypes, cytogenetics, JALSG risk, disease status, HLA disparity, time from diagnosis to allo-SCT, preparative regimens, GVHD prophylaxis, and year of allo-SCT.

## results

### patient characteristics

Of 1726 patients, 917 received allo-SCT in CR1 (388 RD, 434 URD and 95 CB), 300 received allo-SCT in subsequent CR, and 509 received allo-SCT in non-CR. The characteristics of the patients are shown in Table 1. The frequencies of HLA partially mismatched donor and those transplanted between 2005 and 2009 and age at allo-SCT were higher among patients receiving CB allo-SCT in CR1, whereas the frequency of tacrolimus-based GVHD prophylaxis was higher and the interval from diagnosis to allo-SCT was longer among patients receiving URD allo-SCT in CR1. Among 233 CB recipients, anti-thymocyte globulin (ATG) was used for three patients (two in CR1 and one in non-CR). The median CB dose of infused nucleated cells and CD34-positive cells were  $2.46 \times 10^7/kg$  (range  $0.03$ – $24.77 \times 10^7/kg$ ) and  $0.83 \times 10^5/kg$  (range  $0.22$ – $5.66 \times 10^5/kg$ ).

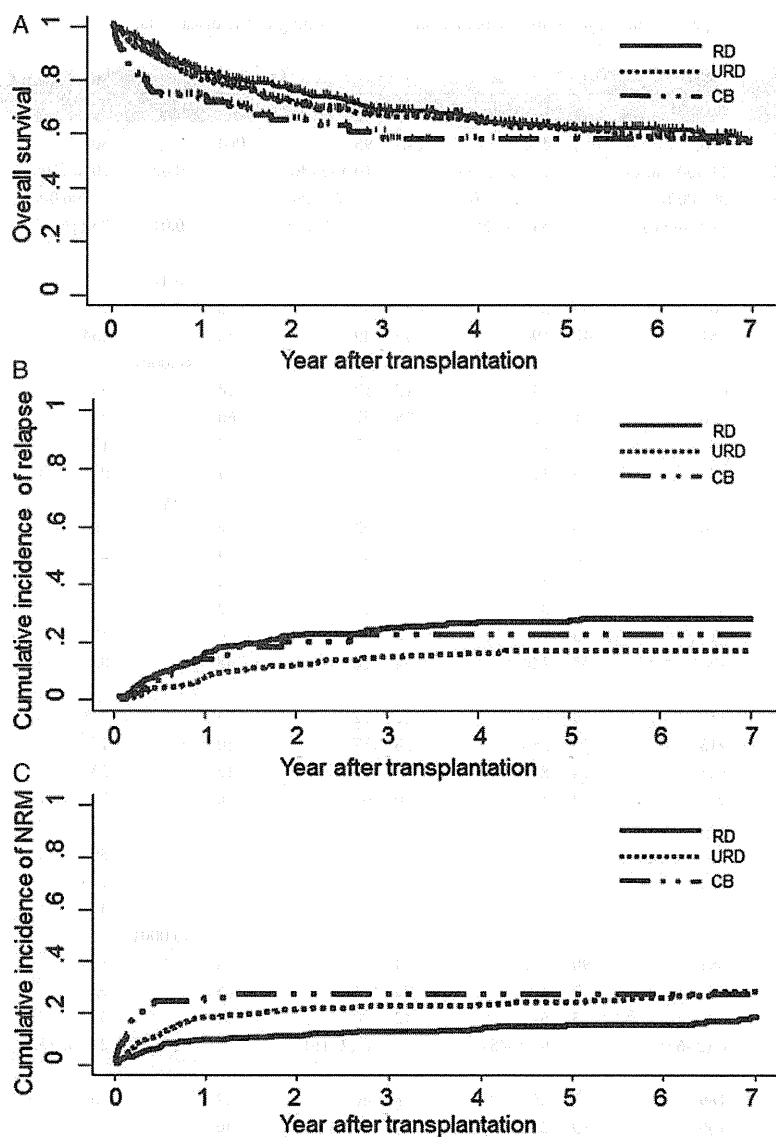
### survival among patients transplanted in CR1

The median follow-up period for survivors was 44 months (range 4.7–153 months). OS rates at 4 years were 65% in CR1, 44% in subsequent CR, and 18% in non-CR (*P* < 0.0001). Since the disease status at allo-SCT was an obvious factor for the outcome of allo-SCT, we carried out analyses according to the disease status. Among 917 patients transplanted in CR1, there were no significant differences in OS between RD, URD, and CB allo-SCTs (65% in RD, 64% in URD, and 57% in CB at 4 years; *P* = 0.11) (Figure 1A). The results of multivariate analysis showed that  $\geq 45$  years of age at allo-SCT, JALSG intermediate or high risk, HLA partially mismatched or mismatched, non-TBI preparative regimens, transplantation between 1998 and 2004, and <6 months from diagnosis to allo-SCT were significant risk factors for OS (Table 2). The donor source was not a significant risk factor [URD: hazard ratio (HR) 1.09 (95% CI

**Table 1.** Characteristics of Ph(-) ALL patients undergoing myeloablative allo-SCT, according to the disease status

	CRI			P	Subsequent CR		non-CR	
	Related	Unrelated BM	Cord blood		(%)	(%)	(%)	(%)
No. of patients	388	(%) 434	(%) 95		300	(%) 509	(%)	
Median white blood cell (WBC) count at diagnosis / $\mu$ l (range)	11 400 (400–801 000)	13 235 (500–892 000)	10 400 (400–771 300)	0.48	9000 (500–706 000)	19 400 (500–840 200)		
Median patient age at allo-SCT, year (range)	31 (16–66)	34 (16–59)	37 (16–70)	0.01	25 (16–65)	30 (16–65)		
Patient sex, n (%)				0.47				
Male	207	53 240	55 46	48	166	55 295	58	
Female	181	47 194	45 49	52	134	45 214	42	
Lineage				<0.0001				
T	66	17 74	17 17	18	53	18 118	23	
B	276	71 325	75 57	60	226	75 346	68	
Other	28	7 17	4 17	18	12	4 35	7	
Unknown	18	5 18	4 4	4	9	3 10	2	
Cytogenetics				0.65				
Normal	226	58 255	59 53	56	195	65 243	48	
t(4;11)	9	2 12	3 4	4	2	1 20	4	
t(8;14)	4	1 3	1 0	0				
Hypodiploid	3	1 3	1 2	2	3	1 6	1	
Hyperdiploid	11	3 15	3 0	0	15	5 26	5	
Other [no t(9;22)]	135	35 146	34 36	38	85	28 214	42	
JALSG risk stratification				0.09				
Low	112	29 96	22 22	23	121	40 149	29	
Intermediate	213	55 253	58 57	60	151	50 227	45	
High	54	14 84	19 16	17	23	8 116	23	
Unknown	9	2 1	0 0	0	5	2 17	3	
Source								
Related					89	30 207	41	
Unrelated BM					158	53 217	43	
Cord blood					53	18 85	17	
HLA matching				<0.0001				
Well matched	351	90 278	64 4	4	153	51 246	48	
Partially matched	27	7 102	24 71	75	93	31 168	33	
Mismatched	10	3 54	12 20	21	54	18 95	19	
Time from diagnosis to transplantation, month (range)	6 (2–64)	9 (3–48)	6 (2–16)	<0.0001	23 (3–272)	10 (1–261)		
<6	189	49 35	8 40	42	13	4 88	17	
6 $\leq$ , <10	150	39 222	51 44	46	40	13 159	31	
10 $\leq$	49	13 177	41 11	12	247	82 262	51	
Preparative regimen				<0.0001				
CY + TBI (8–13.2 Gy)	216	56 228	53 36	38	114	38 145	28	
CA + CY + TBI	58	15 88	20 27	28	58	19 125	25	
Other TBI (8–13.2 Gy) regimens	89	23 105	24 28	29	112	37 203	40	
BU + CY	17	4 13	3 3	3	9	3 15	3	
Other non-TBI regimens	8	2 0	0 1	1	7	2 21	4	
GVHD prophylaxis				<0.0001				
Cyclosporine A $\pm$ other	338	87 172	40 59	62	157	52 250	49	
Tacrolimus $\pm$ other	40	10 253	58 36	38	135	45 245	48	
Other	10	3 9	2 0	0	8	3 14	3	
Year of allo-SCT				<0.0001				
1998–2004	203	52 229	53 27	28	181	60 259	51	
2005–2009	185	48 205	47 68	72	119	40 250	49	

CR, complete remission; PIF, primary induction failure; BM, bone marrow; allo-SCT, allogeneic stem cell transplantation; CY, cyclophosphamide; TBI, total body irradiation; CA, cytarabine; BU, busulfan; GVHD, graft-versus-host disease.



**Figure 1.** Transplant outcomes by a donor source for 917 Ph(-) ALL patients who underwent myeloablative allo-SCT in CR1. (A) Overall survival; (B) cumulative incidence of relapse; (C) cumulative incidence of non-relapse mortality (NRM). RD, related donor; URD, unrelated donor; CB, cord blood.

0.83–1.44),  $P = 0.53$ ; CB: HR 1.20 (95% CI 0.76–1.89),  $P = 0.43$  (versus RD)]. Among CB recipients in CR1, only age at allo-SCT ( $\geq 45$  years) was a significant prognostic factor in multivariate analysis [HR 2.89 (95% CI 1.43–5.81),  $P = 0.003$ ]. CD34-positive cell dose was not a significant prognostic factor. Subgroup analyses of CR1 patients younger than 45 years showed that OS after CB allo-SCT ( $N = 65$ ) was significantly better than that after mismatched URD allo-SCT ( $N = 47$ ) in CR1 (68% versus 49% at 4 years,  $P = 0.04$ ).

#### relapse and NRM among patients transplanted in CR1

The cumulative incidence of relapse was significantly lower in patients who underwent URD allo-SCT than in those who

underwent RD or CB allo-SCT (25% in RD, 17% in URD, and 22% in CB at 3 years;  $P = 0.02$ ) (Figure 1B). The results of multivariate analysis showed that abnormal cytogenetics, non-TBI preparative regimens, and RD were significant risk factors for relapse (Table 2).

The cumulative incidence of NRM was significantly lower in patients who underwent RD allo-SCT than in those who underwent URD or CB allo-SCT (13% in RD, 23% in URD, and 27% in CB at 3 years;  $P = 0.0001$ ) (Figure 1C). The results of multivariate analysis showed that  $\geq 45$  years of age at allo-SCT, JALSG intermediate or high risk, HLA partially matched or mismatched, non-TBI preparative regimens, transplantation between 1998 and 2004,  $< 6$  or  $\geq 10$  months from diagnosis to allo-SCT, and URD were significant risk factors for NRM (Table 2).



**Table 2.** Outcomes for adult Ph(-) ALL patients undergoing myeloablative allo-SCT in CR1: multivariate analyses (N = 917)

Covariates	Relative risk (95% CI)	P
<b>Overall survival</b>		
Favorable		
Year of allo-SCT (versus 1998–2004)		
2005–2009	0.75 (0.59–0.95)	0.02
Unfavorable		
Age at allo-SCT, year (versus 16≤, <45)		
45	1.73 (1.33–2.25)	<0.0001
JALSG risk (versus low)		
Intermediate	1.36 (1.01–1.82)	0.04
High	1.54 (1.06–2.22)	0.02
HLA (versus well matched)		
Partially matched	1.55 (1.87–2.02)	0.001
Mismatched	1.60 (1.11–2.31)	0.01
Conditioning (versus TBI regimens)		
Non-TBI regimens	2.02 (1.35–3.03)	0.001
Interval from diagnosis to allo-SCT, month (versus 6≤, <10)		
<6	1.42 (1.09–1.85)	0.009
<b>Relapse</b>		
Favorable		
Source (versus related)		
Unrelated BM	0.61 (0.44–0.84)	0.002
Unfavorable		
Cytogenetics (versus normal)		
Others [no hypodiploid, t(4;11), t(8;14), nor t(9;22)]	1.42 (1.05–1.93)	0.02
Conditioning (versus TBI regimens)		
Non-TBI regimens	1.90 (1.05–3.42)	0.03
<b>Non-relapse mortality</b>		
Favorable		
Year of allo-SCT (versus 1998–2004)		
2005–2009	0.60 (0.43–0.83)	0.002
Unfavorable		
Age at allo-SCT, year (versus 16≤, <45)		
≤45	2.46 (1.78–3.39)	<0.0001
JALSG risk (versus low)		
Intermediate	1.82 (1.16–2.86)	0.009
High	2.00 (1.36–3.40)	0.01
HLA (versus Well matched)		
Partially matched	1.81 (1.24–2.66)	0.002
Mismatched	2.13 (1.36–3.34)	0.001
Conditioning (versus TBI regimens)		
Non-TBI regimens	2.10 (1.21–3.64)	0.009
Interval from diagnosis to allo-SCT, month (versus 6≤, <10)		
<6	1.76 (1.19–2.61)	0.005
10≤	1.43 (1.00–2.06)	0.048
Source (versus related)		
Unrelated BM	1.53 (1.04–2.24)	0.03
Cord blood	1.64 (0.93–2.87)	0.09

Ph(-), ALL indicates Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia; allo-SCT, allogeneic stem cell transplantation; CR, complete remission; TBI, total body irradiation; BM, bone marrow.

### causes of death among patients transplanted in CR1

The frequency of relapse was significantly higher in patients who underwent RD allo-SCT ( $P = 0.001$ ). Infection, organ failure, GVHD, and interstitial pneumonia were the major causes of NRM, and the incidence of hemorrhage was significantly higher in patients who underwent CB allo-SCT ( $P = 0.009$ ) (Table 3).

### other outcomes of allo-SCT among patients transplanted in CR1

The cumulative incidence of neutrophil recovery or platelet recovery was significantly lower in patients who underwent CB allo-SCT (neutrophil recovery: 98% in RD, 98% in URD, and 72% in CB at day 100,  $P < 0.0001$ ; platelet recovery: 95% in RD, 91% in URD, and 81% in CB at 1 year,  $P < 0.0001$ ). Among CB