

同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの
末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン

(2003年4月21日 改訂第3版)

日本造血細胞移植学会
日本輸血学会

．背景

同種末梢血幹細胞移植（allo-PBSCT）は、わが国では 1990 年代後半になって積極的な臨床応用が進み¹⁾、2000（平成 12）年 4 月の診療報酬改正で同種末梢血幹細胞移植の健康保険適用が承認されたことによって、同種骨髄移植の代替法として急速に普及しつつある²⁾。

日本造血細胞移植学会は、平成 12 年 4 月 1 日「同種末梢血幹細胞移植のための健康人ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に関するガイドライン」を公表し、ドナーの短期・長期の安全性追跡調査のためのドナー登録制度を開始した。一方、平成 12 年 3 月下旬に血縁ドナーからの末梢血幹細胞（PBSC）採取のためのアフエレーシス中に grade 4（WHO 基準）の有害事象（心停止）が発生した。日本造血細胞移植学会は、事の重大性を憂慮し、ドナーの安全性を確保するため、ドナーアフエレーシスに関する専門家集団である日本輸血学会に協力を依頼し、両学会合同の末梢血幹細胞採取に関するガイドライン委員会を設置し、ガイドラインを改訂した（2000 年 7 月 21 日 第 2 版）。

2000 年 4 月に開始された日本造血細胞移植学会のドナー登録制度では、2003 年 3 月末までに既に 2000 例以上のドナーが登録され、これまで重篤な有害事象が 35 例以上報告されている（表 1）。一方、諸外国では PBSC の動員・採取に関連して、脳血管障害、心筋梗塞、脾破裂など生命を脅かすような重大な有害事象、さらには死亡例も報告されている（表 2：但し、いずれも基礎疾患を有するドナー）。最近、わが国では顆粒球コロニー刺激因子（以下 G-CSF と記す）の投与を受けた血縁ドナー 2 例における骨髄増殖性症候群（1 年目のフォローアップ時）と急性骨髄性白血病（G-CSF 投与後 14 ヶ月）の発症が報告された（平成 15 年 2 月 7 日厚労省高上班・原田班合同班会議）。このように、PBSC の動員・採取は全身麻酔下の骨髄採取に比べて簡便ではあるが、決して安全性が高いとはいえないことが示されている。同種末梢血幹細胞移植の普及によって、移植患者年齢の拡大、とくに近年注目されている骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植の臨床応用に伴って高齢患者への適応拡大が試みられており、高齢者ドナーの増加が予測される。

以上のことを考慮して、安全性確保を強化するとともにドナーの適格基準の見直しも求められており、再びガイドライン委員会を設置し、ガイドラインを再改訂した。

．目的

健康な血縁ドナーから、移植後の生着に必要な十分量の末梢血幹細胞（PBSC）を安全に採取するために、顆粒球コロニー刺激因子（以下 G-CSF と記す）投与による PBSC の動員およびアフエレーシスによる PBSC 採取に関する基準をガイドラインとして示す。このガイドラインは、あくまでも基準を指針として示すもので、規制するものではない。

また、G-CSF による PBSC 動員やアフエレーシスによる PBSC 採取の具体的な作業基準（マニュアル）については各施設で作業基準書を作成することを推奨する。

．インフォームドコンセント

G-CSF 投与による PBSC の動員及びアフエレーシスによる PBSC 採取を受ける予定のドナーに対して、同種骨髄移植の代替法としての同種末梢血幹細胞移植の概略を説明した上で、G-CSF 投与およびアフエレーシスの目的、方法、危険性と安全性について詳しく説明し、文書による同意を得る。未成年者をドナーとする場合は保護者からのインフォームドコンセントと本人からのインフォームドコンセントが必要である。この際、G-CSF 投与後の長期予後調査への協力を依頼する。

尚、同意書には以下の事項を含むものとする。

- ・同種造血幹細胞移植について、末梢血幹細胞移植および骨髄移植の特徴、長所および短所につき、十分な説明を受け理解したこと。
- ・G-CSF 投与に伴って有害事象が生じうること。
- ・末梢血幹細胞採取および骨髄採取について、十分な説明を受け理解したこと。
- ・安全な採血ルートを確認するために、深部静脈へのカテーテル挿入がありうること。
- ・十分量の PBSC が採取できない場合、PBSC 採取の中止あるいは全身麻酔下の骨髄採取が必要となる場合がありうること。

・実施施設の適格性

1. 施設の体制

1) 責任体制の整備

健常人ドナーにおける末梢血幹細胞の動員・採取に伴う危険性を実施施設として認識し、その具体的作業基準を各施設の倫理委員会、または臨床研究審査委員会などで承認した上で、健常人ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に関する責任医師を任命して責任体制を明確にすること。

2) 輸血療法委員会の設置

末梢血幹細胞採取は一種の院内採血であることから、厚生労働省の勧告にしたがって「輸血療法の実施に関する指針」に示されている院内輸血療法委員会を設置し、責任医師を置くこと。

3) 実施施設の条件

アフレーシスに習熟した医師（少なくともアフレーシスを 30 回以上実行した経験を有する）が確保されていること。習熟した医師がいない場合は、習熟のための方策を講ずる（例えば、赤十字社血液センターでトレーニングを受ける、など）あるいは習熟した医師のいる施設に採取を依頼すること。日本輸血学会認定医の指導・監督の下にアフレーシスを実施できる日本輸血学会認定施設が望ましい。

2. 実施体制

1) スタッフ

ドナーの安全性確保の観点から、移植患者の主治医とは別の医師がドナーの主治医を担当し、ドナーの安全性を最優先し、PBSC の動員・採取に当たることを原則とする。アフレーシスによる末梢血幹細胞採取中は、少なくとも 1 名の医療スタッフ（医師、看護師、臨床工学技士など）による常時監視体制が整っていること。

2) 緊急時の体制

採取中のドナーの容態急変に備えて酸素ボンベ（または配管）蘇生セット、救急医療品が整備され、迅速に救急措置ができる医師が常に確保されていること。

3) 採取環境

ドナーが数時間に及ぶアフレーシスの間、快適に過ごせる環境（採取専用スペース、採取専用ベッド、毛布、テレビなど）が確保されていること。

4) 作業基準の作成

末梢血幹細胞採取のためのアフエレーシスの作業基準(マニュアル)を、各施設の条件や使用する血球分離装置の機種に合わせて作業手順書として作成しておくこと。(附記参照)

5) 採取記録の保存

アフエレーシスの全経過を正確に記録し、採取記録要旨を保存すること。また、末梢血幹細胞を凍結保存する場合は具体的な方法(保存液、凍結方法、細胞濃度など) を記録し保存する。

ドナーの安全性確保

ドナーの適格性

1) ドナーの年齢

ドナーの安全性が検討されている赤十字血液センターの血小板採取を目的とした成分採血の対象年齢は 18-54 歳である。一方、2000 年 7 月 21 日公表のガイドライン第 2 版では、ドナーの年齢の上限を 65 歳、下限を 10 歳としていた。そこで、今回の改訂では、10 歳以上 18 歳未満および 55 歳以上 66 歳未満のドナー候補者については、倫理委員会あるいは IRB での審議を経るなど、各施設の責任でより慎重に適格性を判定する。

2) G-CSF 投与に関する適格性³⁾

これまでの知見から、ドナーとして G-CSF 投与を避け、採取を回避するケースとして、以下の場合が考えられる。

- ・ G-CSF に対するアレルギーのある人
- ・ 妊娠あるいは妊娠している可能性のある人
- ・ 血栓症の既往あるいはリスク：基礎疾患として高血圧、冠動脈疾患、脳血管障害、糖尿病、高脂血症などを有する人
- ・ 脾腫を認める人
- ・ 白血球増多、血小板増多など骨髄増殖性疾患が疑われる人
- ・ 間質性肺炎を合併あるいは既往として有する人
- ・ 癌の既往(G-CSF による腫瘍の再発や新たな発生を否定できないため) を有する人
- ・ 治療を必要とする心疾患、肺疾患、腎疾患を有する人
- ・ 自己免疫疾患を有する人
- ・ 肝機能障害を有する人
- ・ 神経障害を有する人

3) ドナー候補者の適格性チェック

責任医師がドナー候補者に対して十分な問診と診察(血圧、脈拍、体温呼吸数などのバイタルサインチェック)、さらに同種骨髄移植ドナーに実施されている採取前検査(ECG、胸部 X 線写真、全血球計算、生化学、感染症検査など) を実施し、日本赤十字社血液センターの血小板アフエレーシスの採取基準(表 3)などを参考にしてドナーの適格性を慎重に判断する。G-CSF による脾腫大を考慮して腹部エコーなどによる脾腫のチェックを行う。

4) 第三者によるドナー候補者の適格性チェック

ドナー候補者の適格性の判断に際しては、可能な限り適格性の判断ができる各

専門領域の医師や麻酔科医など第三者の意見を求める。また、適格基準を外れるドナー候補者については倫理委員会あるいは IRB の審議を経るなど、各施設の責任でより慎重に PBSC の動員及びアフエレーシスの可否を判定する。

・ PBSC の動員

健康人ドナーから PBSC を動員する場合、G-CSF 単独投与による方法が最も一般的である。

1) G-CSF 投与に関する注意

G-CSF は皮下注で投与されるが、投与中は G-CSF 投与に伴う有害事象に留意し、発生時には適切に対処し、重篤な場合には中止する。G-CSF 投与後（開始後）は連日 G-CSF 注射前に白血球を計測し、50,000/ μ L を超えた場合には慎重に状態を観察し、G-CSF 投与量の減量や G-CSF 投与の中止を考慮する。

2) G-CSF の投与量

これまで行われた dose-finding study の成績⁴⁻⁹⁾ から、G-CSF の投与量が 10 μ g/kg（ドナー体重）/日までであれば、PBSC 中の CD34 陽性細胞の動員効果は投与量依存的で、G-CSF 投与に伴う主な副作用も許容範囲であるとされる。10 μ g/kg/日以上以上の投与では、投与量依存的に動員効率が增大するか否かについては議論の余地があり、一方副作用の増加が指摘されている⁷⁾。EBMT(European Group for Blood and Marrow Transplantation)や NMDP(National Marrow Donor Program)においても G-CSF の投与量は 10 μ g/kg/日が推奨されている³⁾。G-CSF の投与期間は 4-6 日間とする報告が多い。10 μ g/kg/日の G-CSF を 4-6 日間投与した場合、末梢血中の CD34 陽性細胞は G-CSF 投与の 5-6 日目にピークに達するという報告が多い^{6,7,10,11)}。一方、7 日目以降は CD34 陽性細胞の減少が観察されており⁷⁾、7 日以上 G-CSF 投与は有効ではない。G-CSF 投与に関して、1 日 1 回投与と 1 日 2 回（朝、夕）の分割投与を比較した場合、CD34 陽性細胞の動員効率や副作用に差がないとする報告¹¹⁾、差があるとする場合⁹⁾があり、一定の成績は得られていない。

以上より、同種末梢血幹細胞移植のための PBSC 動員には 10 μ g/kg/日あるいは 400 μ g/m²/日（ドナーによってはそれ以下の用量）の G-CSF を 4-6 日間皮下注で投与し、G-CSF 投与の 4-6 日目に 1-2 回のアフエレーシスを実施する方法が一般的と考えられる。また、アフエレーシス開始は G-CSF 投与後 4 時間以降が望ましい。保険診療で認められている G-CSF の投与量は lenograstim が 10 μ g/kg/日、filgrastim が 400 μ g/m²/日である。

3) 有害事象

G-CSF 投与に伴う短期的有害事象としては、重大なものとして、ショック、間質性肺炎のほか、腰痛、胸痛、骨痛、背部痛、関節痛、筋肉痛、血圧低下、肝機能異常（AST, ALT, LDH, ALP 上昇）発疹、紅斑、悪心、嘔吐、発熱、頭痛、倦怠感、動悸、尿酸値上昇、血清クレアチニン値上昇、CRP 値上昇などが知られている（日本医薬品集 2000）。

全国集計データでも、高頻度に見られる骨痛（71%）の他、全身倦怠感（33%）、頭痛（28%）、不眠（14%）、食思不振（11%）、悪心嘔吐（11%）などが報告されている¹²⁾。いずれも G-CSF 投与終了後 2-3 日以内で消失するが、必要に応じて鎮痛剤（アフエレーシス中の出血傾向を避けるため、アスピリン製剤以外の鎮痛剤が望ましい）などを投与する。G-CSF 投与を中止しなければならないような

重篤な有害事象はまれとされるが、これまで心筋梗塞¹³⁾、脳血管障害³⁾、脾破裂¹⁴⁾などの報告例の他、死亡例も報告されている(表2)。また、G-CSF投与に伴って急性虹彩炎¹⁵⁾、痛風性関節炎¹⁶⁾など炎症の増悪も指摘されている。C-CSF投与後、血小板の二次凝集が亢進するという報告⁶⁾があるが、血栓症発症との因果関係は明らかではない。一方、血小板減少($< 100,000/\mu\text{L}$)も高頻度(50%以上)にみられるが、G-CSFよりはアフエレーシスの影響が大きい。以上のように、G-CSF投与に伴う有害事象は、多くの場合一過性であり、許容範囲内と考えられる。小児においても、成人と同様な短期的有害事象が報告されている¹⁷⁾。なお、健常人に対するG-CSF投与に伴う長期的有害事象に関しては十分なデータは得られていないが、既に述べたように、最近わが国ではG-CSF投与を受けた血縁ドナーにおける骨髄増殖性疾患と急性骨髄性白血病の発症が報告された。その概要を表4に示す。日本造血細胞移植学会は「有害事象特別調査委員会」を設置し、(1)情報開示のあり方、(2)事務局の危機管理体制、(3)善後策について検討が行われた。その結果、今回の事例におけるG-CSFと白血病発症の因果関係については、「健常者に短期間G-CSFを投与しただけで白血病が発症する可能性は医学的には考えられないが、完全に否定することはできない」という見解が示された。

・アフエレーシス

アフエレーシスはリスクを伴う侵襲的手段であり、健常人ドナーの安全性確保のために注意深くアフエレーシスを実施することが要求される。

1. 末梢血幹細胞採取のためのアフエレーシスに関する認識

同種末梢血幹細胞移植のためのドナーは、末梢血幹細胞動員のために高用量のG-CSFが4-6日間投与され、採取のためのアフエレーシスでは、赤十字血液センターで通常業務として実施されている血小板アフエレーシスに比べて、数倍の処理血液量を要する体外循環が必要とされる。したがって、末梢血幹細胞採取は、従来の全身麻酔下の骨髄採取に比べ簡便ではあっても、安全性が高いとの根拠は定まっていない。

全身麻酔下の骨髄採取においては、麻酔科医が移植担当医とは異なる第三者の立場で介在しているが、末梢血幹細胞採取においては、移植担当医が採取にも関わる場合が少なくないと予想される。さらに、移植担当医がアフエレーシスに習熟していない場合には、アフエレーシスに伴う危険性の増大が危惧される。

2. アフエレーシスに関する注意

アフエレーシス当日、体調について問診するとともにバイタルサインをチェックし、採取困難な体調不良が無いことを確認して採取を開始する。

アフエレーシス前、終了直後、翌日、1週間後には必ず全血球計算(complete blood counts, CBC)、生化学、バイタルサインのチェックを行い、安全性を確認する。異常値があれば、それが正常化するまでフォローする。また、アフエレーシス中はECG、脈拍などの適切なモニターを必ず行い、記録を保存する。

アフエレーシス終了後に血小板の異常低下が無いことを確認する。なお、アフエレーシス直後の血小板が $80,000/\mu\text{L}$ よりも減少した場合は、PBSC採取産物より自己多血小板血漿を作成してドナーに輸注することが望ましい。また、このような場合は、2回目のアフエレーシスによるPBSC採取の中止を考慮する。

アフエレーシス施行中に中等度、重度の有害事象が発生した場合はPBSC採取を中止する。

3. PBSC採取のためのアフエレーシス

血球分離装置を用いて PBSC を採取するためには採血および返血のための血管ルートを確認する必要がある。可能な限り太い静脈ラインの確認が有利であり、成人の場合両側前肘部の静脈を用いるのが望ましく、一方を採血、他方を返血とすれば実施は容易である。採血側の血流が不安定な場合は、マンシットを利用して更に圧迫を加えると血流の安定化が得られる。採血ルートはより太い留置針(側孔付きの 16-18G 針など)で血管確保を行う。返血ルートは、必ずしも前肘部静脈でなくてもよいが、18G 以上の針でルート確保ができる血管を選ぶ。採取ルートとして適切な血管確保ができない場合は、ドナーとして不適格と判断する。やむを得ない場合は大腿静脈あるいは鎖骨下など深部静脈を確保し、ダブル・ルーメンカテーテルを用いて採血および返血ルートとする。鎖骨下など深部静脈へのカテーテル挿入は合併症のリスクがあるため、十分な注意が必要であり、中心静脈のルート確保に習熟した専任医師がいない場合は避けるべきである。全身麻酔下の骨髄採取よりもアフエーシスによる PBSC 採取がより適切と判断される場合は、小児特有の配慮が必要である^{18, 19)}。また、採血および返血ラインの確認に際しては、穿刺部位の消毒を(ポピドンヨードなど)十分に行い、細菌感染などを防止する。

PBSC 採取のための処理血液量は 150-200mL/kg あるいは循環血液量の 2-3 倍が一般的で、血流速度 50-60mL/分で体外循環を行うと、アフエーシスの所要時間は 3 時間前後である。

4. 採取に伴う副作用

アフエーシスに伴う副作用として全身倦怠感(30%前後)のほか、四肢のしびれ(抗凝固剤として用いる ACD 液によるクエン酸中毒)、めまい、吐き気、嘔吐など血管迷走神経反射(vaso-vagal reflex, VVR)や一過性の hypovolemia による症状がみられる。特に VVR は重篤な場合は高度の「徐脈(脈拍数 29/分以下)」が出現し、意識喪失、失禁がみられることがあり、さらに「心停止」に至る可能性もあることから、ECG モニターが必須であり、硫酸アトロピン、エホチール、エフェドリンなどを直ちに静注するための準備が必要である。クエン酸中毒による低カルシウム血症はカルシウム液の持続注入(グルコン酸カルシウム 5-10mL/hr)によってほとんどの場合予防することができる。しかし、アフエーシス中は常にクエン酸中毒の危険(10mL/hr のカルシウム液の持続注入でも発生しうる場合がある)がありうるので注意する。

アフエーシスでは単核球だけでなく血小板も大量に採取されるので、採取後に血小板減少が高頻度(50%以上)にみられ、50,000/ μ L 未満の高度の血小板減少も少なからずみられており(5%前後)¹²⁾、注意を要する。したがって、アフエーシス終了後 1 週間くらいは必ず血小板数をチェックし、採取前値への回復を確認する。また、PBSC 動員からアフエーシス終了までアスピリン製剤は使用しない。

5. 採取 PBSC の目標

同種末梢血幹細胞移植では、生着に必要な PBSC の移植細胞数は十分明らかにされていない。移植細胞数は個々の患者とドナーの条件に応じて個別に設定する。移植後速やかな生着を得るために、同種末梢血幹細胞移植において輸注される CD34 陽性細胞の目標数は、4-5 $\times 10^6$ /kg (レシピエント体重)とする施設が多く、4 $\times 10^6$ /kg 以上が 4 $\times 10^6$ /kg 未満よりも生着がすみやかであるとする報告²⁰⁾もある。

一方、わが国では移植された CD34 陽性細胞が 1 $\times 10^6$ /kg でも生着は得られており¹⁾、その後の症例の集積により 2.5 $\times 10^6$ /kg 以上でも速やかな生着が得られることが明らかにされている²⁰⁾。

大部分の健常人ドナーでは生着に十分な量の PBSC の動員・採取が可能である。

しかし、一部の健常人ドナー（5-10%）では、PBSC 動員の至適条件でも十分量の PBSC が採取できない場合（CD34 陽性細胞 $<2 \times 10^6/\text{kg}$ ）があり、この poor mobilization は留意すべき点と考えられる。高齢者に多いことが指摘されているが、現在のところ、poor mobilization を予測する確実な方法はない。

移植後の生着に十分な量の PBSC が採取できなかった場合、末梢血からの PBSC 追加採取、または全身麻酔下の骨髄採取が必要になる可能性について、あらかじめ十分説明を行っておく。

・ドナーの登録と安全性モニター

日本造血細胞移植学会は、「同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ調査」を実施するために、PBSC 動員のために G-CSF 投与を受けた健常人ドナーを学会の全国集計センター事務局に登録し、短期、中期、長期の安全性を学会の責任においてモニターすることを決定した（1999年12月15日の理事会）。この登録モニター制は、同種末梢血幹細胞移植の保険適用をめぐる厚生労働省との議論、すなわち薬剤として認可された G-CSF を健常人に投与するという健康保険制度の中では異例の状況を考慮して、健常人ドナーの安全性確保のために提案されたものである。

移植前に登録されたドナーの安全性調査は、短期（従来の市販後調査に該当）、中長期（投与後1, 2, 3, 4, 5年）に行われる。別に定められた調査実施要綱にしたがって、ドナーは採取前に必ず日本造血細胞移植学会の同種末梢血幹細胞ドナー登録センターに登録し、移植医および移植施設はドナーの G-CSF 投与後の長期フォローアップ調査を必ず実施する。

[附記]

・アフエレーシスの作業基準について

各施設で作成される「アフエレーシスの作業基準(マニュアル)」には以下の項目を含むこと。

1. PBSC 採取のアフエレーシスにおける処理血液量は両腕法で 250mL/kg (ドナー体重) 片腕法 150mL/kg を上限とする。
2. アフエレーシス中に高頻度に発生するクエン酸中毒の対策を具体的にマニュアルに記載しておく。血球分離装置の機種によって、ACD の投与速度のモニター状態が異なるので、それぞれの機種に対応した作業基準が必要である。また、クエン酸中毒の初発症状としてはしびれのみではなく、胸部違和感、寒気、吐き気もあり、さらに嘔吐や不整脈を見るドナーが存在すること、さらに、クエン酸の感受性は個人差が大きいので投与量を調節する必要があることも作業基準に含める。
3. クエン酸中毒や迷走神経反射による気分不良に由来する嘔気、嘔吐が発生した場合は、採血・返血スピードを落とし、適切な処置を行い、症状が改善しない場合は中止する。特に、採血開始後にはドナーの観察を十分に行って初期症状の把握に努め、早めに対処することを心がけることが肝腎である。なお、一旦中止した採取を再開する場合は、責任医師と相談して再開を決定する。また、嘔気、嘔吐に対処するため、嘔吐用ガーグルベースン、ポリ袋、タオル、ティッシュペーパーなどを準備しておくとともに、十分量のグルコン酸カルシウムおよび持続点滴用マイクロインフュージョンポンプや昇圧剤(ドパミン、エホチール、エフェドリン、硫酸アトロピン)なども常備しておくこと。

・説明文と同意書の保管と提出について

同意書は説明文とともに保管する。必要な場合は、作業基準書とともに学会事務局に提出できるようにしておく。

文献

- 1) 原田実根、竹中克斗、中尾真二、ほか：本邦における血縁者間同種末梢血幹細胞移植の全国調査：現状と問題点. 臨床血液 40:1160-1167,1999
- 2) 日本造血細胞移植学会全国データ集計事務局：日本造血細胞移植学会平成 14 年度全国調査報告書、2002 年 10 月
- 3) Anderlini P, Korbling M Dale D, et al.: Allogeneic blood stem cell transplantation :Considerations for donors. Blood 90:903-908,1997
- 4) Dreger P, Haferlach T, Eckstein V, et al.: G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation; safety, kinetics of mobilization, and composition of the graft. Br J Haematol 87: 609-613, 1994
- 5) Grigg AP, Roberts AW, Raunow H, et al.: Optimizing dose and scheduling of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) for mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells in normal volunteers. Blood 86:4437-4445 ,1995
- 6) Harada M, Nagafuji K, Fujisaki T, et al.: G-CSF-induced mobilization of peripheral blood stem cells from healthy adults for allogeneic transplantation. J Hematother 5:63-71,1996
- 7) Stroncek DF, Clay ME, Petzoldi ML, et al.: Treatment of normal individuals with granulocyte-colony-stimulating factor: donor experiences and the effects on peripheral blood CD34⁺ cell counts and on the collection of peripheral blood stem cells. Transfusion 36: 601-610. 1996
- 8) Suzue T, Kawano Y, Takaue Y, et al.: Cell processing protocol for allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor. Exp Hemtol 22:888-892,1994
- 9) Waller CF, Bertz H, Wenger MK, et al.: Mobilization of peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation: efficacy and toxicity of a high-dose rhG-CSF regimen. Bone Marrow Transplant 18:279-283,1996
- 10) Teshima A, Harada M: Mobilization of peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation. Cytokines Cell Mol Ther 3:101-104,1997
- 11) Yano T, Katayama Y, Sunami K, et al.: C-CSF-induced mobilization of peripheral blood stem cells for allografting: comparative study of daily single versus divided dose of G-CSF . Int J Hematol 60:168-178, 1997
- 12) Murata M, Harada M, Kato S, et al.: Peripheral blood stem cell mobilization and apheresis: analysis of adverse events in 94 normal donors. Bone Marrow Transplant 24:1065-1071,1999
- 13) Bensinger WI, Clift RA, Anasetti C, et al.: Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony stimulating factor. Stem Cells 14:90-105,1996
- 14) Becker PS, Wegle M, Matous S, et al.: Spontaneous splenic reupture following administration of granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF) occurrence in an allogeneic donor of peripheral blood stem cells. Biol Blood Marrow Transplant 3:45-49,1997

- 15) Parkkali T, Volin L, Siren MK, et al.: Acute iritis induced by granulocyte colony-stimulating factor used for mobilization in a volunteer unrelated peripheral blood progenitor cell donor. *Bone Marrow Transplant* 17:433-434,1996
- 16) Spitzer T, McAfee S, Pligun C, et al.: Acute gouty arthritis following recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy in an allogeneic blood stem cell donor(letter). *Bone Marrow Transplant* 21:966-967,1998
- 17) Kawano Y, Takaue Y, Watanabe T, et al.: Efficacy of the mobilization of peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor in pediatric donors. *Cancer Res* 59:3321-3324, 1999
- 18) 小児血液学会：健常小児ドナーからの造血幹細胞採取に関する倫理指針、2003
- 19) 小児血液学会：健常小児ドナーからの造血幹細胞採取に関する技術指針、2003
- 20) Miflin G, Russell NH, Hutchinson RM, et al.: Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for haematological malignancies: an analysis of kinetics of engraftment and GVHD risk. *Bone Marrow Transplant* 19:9-13,1997
- 21) Luider J, Brown C, Selinger S, et al.: Factors influencing yields of progenitor cells for allogeneic transplantation: optimization of G-CSF does, day of collection, and duration of leukapheresis. *J Hematother* 6:575-580,1997

表 1. 重篤な有害事象発生の報告

	有害事象	登録番号	性別	年齢	G-CSF投与方法	発現日	転帰・処置
1	低カルシウム血症によるテタニー	R-0193	女	44	600 μ g/day 2回/day,5日間	4日目 アフェレーシス中	2日後消失 カルチコール投与(6A)
2	腹水、心のう液貯留、全身浮腫	R-0239	女	38	300-600 μ g/day 1-2回/day,5日間	7日目	2日後回復 利尿剤(ラシックス)投与
3	血小板減少(6.6万/mm ³)	R-0251	男	20	290-580 μ g/day 1-2回/day,6日間	8日目	6日後回復 無
4	迷走神経反射	R-0383	男	60	775 μ g/day 1回/day,4日間	4日目 アフェレーシス中	1日後回復 無
5	胸部圧迫感	R-0365	男	60	700 μ g/day 2回/day,4日間	3~4日目	1日後消失 無
6	食欲不振・悪心・嘔吐	R-0128	女	49	600 μ g/day 2回/day,5日間	4日目	15日後回復 嘔け止め、補液投与
7	肝障害	R-0339	男	60	600 μ g/day 1回/day,5日間	9日目	27日後回復 PSL、SNMC投与
8	血小板減少(5.1万/mm ³)	R-0482	女	35	500-1000 μ g/day 1-2回/day,5日間	5日目	9日後回復 無
9	手足のしびれ、脱力	R-0473	女	33	600 μ g/day 2回/day,5日間	4日目 アフェレーシス中	2日後回復 カルチコール投与
10	血小板減少(1.8万/mm ³)	R-0597	女	39	300-600 μ g/day 1-2回/day,2日間	2日目	2日後回復 無
11	肝機能障害	R-0685	女	44	250-500 μ g/day 1-2回/day,5日間	4日目	7日後軽快 SNMC、ウルソ投与
12	血小板減少(5.5万/mm ³)	R-0552	男	55	600 μ g/day 1回/day,6日間	5日目	14日後回復 無
13	迷走神経反射(VVR)によると考えられる一過性徐脈、血圧低下。	R-1014	女	49	600 μ g/day 1回/day,5日間	4日目 アフェレーシス中	当日消失 流速減速。Semi Fowler's position
14	発熱から菌血症	R-0992	女	59	600 μ g/day 1回/day,6日間	3日目	13日後回復 クラビット、ボルタレンサボ投与
15	発熱及びALP上昇	R-1074	男	45	500 μ g/day 1-2回/day,5日間	6日目	20日後回復 入院及び通院加療
16	背部痛	R-1074	男	45	500 μ g/day 1-2回/day,5日間	12日目	10日後軽快 入院及び通院加療
17	発熱・SaO ₂ 低下・胸部不快感	R-1219	女	64	250-500 μ g/day 1-2回/day,2日間	2日目	2日後消失 ロキソニン投与
18	血小板減少(3.2万/mm ³)	R-0951	男	52	600 μ g/day 1回/day,6日間	8日目	6日後回復 無
19	右大腿部の皮下血腫	R-1111	女	45	450 μ g/day 1回/day,5日間	7日目	6日後回復 安静のみ
20	発熱、CRP上昇	R-1327	男	61	500 μ g/day 1-2回/day,5日間	5日目	9日後軽快 ホスミン点滴 ソルコーテフ注射

(報告順, 2003年3月31日現在)

表1. 重篤な有害事象発生の報告(2)

有害事象	登録番号	性別	年齢	G-CSF投与方法	発現日	転帰・処置
21 肝障害	R-1613	男	54	300-600 μ g/day 1-2回/day,5日間	4日目	28日後軽快 無
22 γ -GTP上昇	R-1074	男	45	500 μ g/day 1-2回/day,5日間	12日目	16日後未回復 入院及び通院加療
23 菌血症の疑	R-1350	男	46	250-500 μ g/day 1-2回/day,5日間	7日目	19日後回復 ソリタT3投与
24 血小板減少(5.3万/mm ³)	R-1563	女	52	600 μ g/day 1回/day,5日間	5日目	11日後回復 無
25 発熱、CRP上昇	R-1613	男	54	300-600 μ g/day 1-2回/day,5日間	2日目	30日後回復 解熱剤、抗生剤投与
26 肝障害	R-1613	男	54	300-600 μ g/day 1-2回/day,5日間	4日目	28日後軽快 無
27 間質性肺炎	R-1608	女	43	200-400 μ g/day 1-2回/day,3日間	3日目	3日後軽快 ソルメドロール
28 片頭痛発作	R-1625	女	22	600 μ g/day 1回/day,4日間	9日目	翌日回復 ソルデム、プリンペラン投与
29 狭心症様発作	R-1740	女	65	270-540 μ g/day 1-2回/day,4日間	4日目 アフレーンS中	当日消失 採取中止、ミオコルスプレー、 パファリン81、ニトロダームTTS
30 LDH上昇	R-1327	男	61	500 μ g/day 1-2回/day,5日間	3日目	16日後回復 無
31 ALP上昇	R-1327	男	61	500 μ g/day 1-2回/day,5日間	3日目	16日後回復 無
32 急性骨髄性白血病	R-0973	女	62	300-600 μ g/day 1-2回/day,6日間	1年2ヶ月日 目	別途報告書参照
33 肝酵素上昇	R-1876	男	56	250-500 μ g/day 1-2回/day,5日間	7日目	27日後軽快 無
34 椎間板ヘルニア	R-1987	女	63	600 μ g/day 1回/day,5日間	7日目	55日後軽快 ヘルニア摘出術
35 回転性めまい、下痢、黒色便、 AST \uparrow (64)、ALT \uparrow (109)	R-2025	男	23	600 μ g/day 1回/day,4日間	8日目	当日不変 メリスロン、セルベックス、ガスターD
36 肝障害	R-2119	女	55	500 μ g/day 1回/day,7日間	9日目	8日後軽快 安静臥床、強ミノ静注

(報告順, 2003年3月31日現在)

表2. 海外の末梢血幹細胞ドナーにおける死亡症例

平成 14 年 6 月 22 日に開催された平成 14 年度厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業「造血細胞の自己修復能力、再生能力を利用した治療法の開発と普及に関する研究」班の第一回会議で小寺良尚主任研究者より報告された資料に基づいてまとめられたもの。症例 1,2,3 は文献として公表されているが、その他は責任企業から情報提供を受けた海外の事例である。直接の因果関係は明らかになっていないが、症例 6 と症例 8 を除くすべての事例が心血管系疾患で療養中の方である。症例 6 は鎌状赤血球貧血患者をドナーとした事例である。症例 8 は、内頸静脈にカテーテルを挿入し採取した事例である。

症例	年齢	性	合併症	発症日	転帰	参考文献
1	61	女	心不全		4 日目死亡	2)、3)
2	57	女	脳卒中	帰宅 24 時間以内	死亡	2)
3	64	男	心筋梗塞	動員終了後	死亡	1)
4	73	男	脳血管障害	数日後	2 週間後死亡	3)
5	67	男	硬膜下血腫	6 日目頃	31 日後死亡	3)
6	47	男	鎌状赤血球貧血 クライシス	4 日目	6 日目死亡	3)
7	未報告	男	脳血管障害	未報告	死亡	3)
8	50	女	空気塞栓	カテーテル抜去直後	翌日死亡	3)

1) Anderlini P et al : Allogeneic blood cell transfusion : Considerations for donors. Blood 90:903-908,1997

2) Confer DL & Stroneck DF : Bone marrow and peripheral blood stem cell donors. In Hematopoietic cell transplantation. Thomas ED, Blume KG, Forman SJ ed. Blackwell Science, Inc. Massachusetts, USA, pp421-430, 1999

3) 企業提供情報

表3. 日本赤十字血液センター採血基準（1999年4月1日より）

献血方法別の採血基準

	成分献血		全血献血	
	血漿成分献血	血小板成分献血	200mL 献血	400mL 献血
1 回献血量	300 ~ 600mL	400mL 以下	200mL	400mL
年齢	18 歳 ~ 69 歳*	18 歳 ~ 54 歳	16 歳 ~ 69 歳*	18 歳 ~ 69 歳*
体重	男性 45Kg 以上 女性 40Kg 以上			男女とも 50Kg 以上
最高血圧	90mmHg 以上			
血液比重等	血液比重 1.052 以上または血色素量が 12g/dL 以上（赤血球指数が標準域にある女性は 11.5g/dL 以上）	血液比重 1.052 以上または血色素量が 12g/dL 以上	血液比重 1.052 以上または血色素量が 12g/dL 以上	血液比重 1.053 以上または血色素量が 12.5g/dL 以上
血小板数		15 万/μL 以上 60 万/μL 以下		
年間献血回数	血小板成分献血 1 回を 2 回分に換算して、血漿成分献血と合計で 24 回以内		男性 6 回以内 女性 4 回以内	男性 3 回以内 女性 2 回以内
年間総献血量			200mL 献血と 400mL 献血を合わせて男性 1,200mL 以内、女性 800mL 以内	

* 65 歳以上の献血については、献血される方の健康を考え、60 ~ 64 歳の間に献血経験がある方に限りません。

献血間隔

今回の献血 次回の献血	血漿成分献血	血小板成分献血*	200mL 献血	400mL 献血
血漿成分献血	男女とも 2 週間後の同じ曜日から献血できます。	男女とも 4 週間後の同じ曜日 から献血でき ます。		男女とも 8 週間後の 同じ曜日から献 血できます。
血小板成分献血				
200mL 献血				男性は 12 週間後、 女性は 16 週間後の 同じ曜日から献 血できます。
400mL 献血				

* 血漿を含まない場合には、1 週間後に血小板献血が可能になります。ただし、4 週間に 4 回実施した場合には、次回までに 4 週間あけてください。

表4. 末梢血幹細胞ドナーに発症した骨髄増殖性疾患と急性骨髄性白血病の概要

	R-0779	R-0973
年齢 / 性	54 歳 / 男性	63 歳 / 女性
G-CSF 投与期間	2001 年 5 月 26 日 ~ 5 月 30 日	2001 年 9 月 6 日 ~ 9 月 11 日
1 年目健診日 / 施設	2002 年 6 月 17 日 / 採取施設以外	
報告受理日	2002 年 9 月 3 日	2002 年 11 月 22 日
経過		長期フォローアップの同意は得られなかった。2002 年 4 月、家族の勧めで近医にて検査、白血球数 3,300/ μ L と低下している以外は特に問題は認められなかった。2002 年 11 月 22 日、地元の病院より本ドナーが急性骨髄性白血病で入院したとの知らせが採取施設にあった。
有害事象内容	血小板の増多 ($75 \times 10^4 / \mu$ L)、白血球の増多 (13,100/ μ L)、好塩基球の増多 (8%)、現在、骨髄増殖性疾患 (CML は染色体分析などにより否定されている) として治療中。	急性骨髄性白血病の発症。初診時末梢白血球数 125,000/ μ L (芽球 98.5%)、化学療法を施行したが肺合併症のため死亡された。
特記事項	G-CSF 投与前値で血小板は $54.4 \times 10^4 / \mu$ L と、既に増加していた。	PBSCT を受けられた患者さんは白血病以外の疾患であり、移植後一旦退院された後、原病が再発し亡くなられたが、白血病の発症は認めなかった。