

総説

## 安全な顆粒球輸血を目指したガイドライン案の作成

大坂 顯通<sup>2)</sup> 大戸 齊<sup>3)</sup> 菊田 敦<sup>4)</sup>  
小原 明<sup>5)</sup> 月本 一郎<sup>6)</sup> 石田 明<sup>7)</sup>  
前川 平<sup>8)</sup> 長田 広司<sup>9)</sup> 星 順隆<sup>9)</sup>

顆粒球輸血研究会<sup>1)</sup>, 順天堂大学医学部輸血幹細胞制御学<sup>2)</sup>, 福島県立医科大学輸血・移植免疫部<sup>3)</sup>, 同 小児科<sup>4)</sup>,  
東邦大学医学部大森病院輸血部<sup>5)</sup>, 同 第1小児科<sup>6)</sup>, 慶應義塾大学医学部輸血・細胞療法部<sup>7)</sup>,  
京都大学医学部輸血細胞治療部<sup>8)</sup>, 東京慈恵会医科大学輸血部<sup>9)</sup>

(平成16年6月28日受付)

(平成16年8月27日受理)

### GUIDELINES FOR THE SAFETY MANAGEMENT OF GRANULOCYTE TRANSFUSION

Akimichi Ohsaka<sup>1,2)</sup>, Hitoshi Ohto<sup>1,3)</sup>, Atsushi Kikuta<sup>1,4)</sup>, Akira Ohara<sup>1,5)</sup>, Ichiro Tsukimoto<sup>1,6)</sup>,  
Akaru Ishida<sup>1,7)</sup>, Taira Maekawa<sup>1,8)</sup>, Kouji Osada<sup>1,9)</sup> and Yasutaka Hoshi<sup>1,9)</sup>

<sup>1)</sup>Granulocyte Transfusion Study Group, <sup>2)</sup>Department of Transfusion Medicine and Stem Cell Regulation, Juntendo University School of Medicine, <sup>3)</sup>Division of Blood Transfusion and Transplantation Immunology, Fukushima Medical University Hospital,  
<sup>4)</sup>Department of Pediatrics, Fukushima Medical University School of Medicine,  
<sup>5)</sup>Division of Transfusion, Toho University Omori Hospital, <sup>6)</sup>First Department of Pediatrics, Toho University School of Medicine, <sup>7)</sup>Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Keio University Hospital, <sup>8)</sup>Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Kyoto University Hospital, <sup>9)</sup>Department of Transfusion Service, Jikei University Hospital

**Key words** : granulocyte transfusion, guideline, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) neutropenia

### I 背景

広域抗生物質や抗真菌剤などの感染症に対する治療法が進歩したにもかかわらず、高度の好中球減少症に合併する細菌感染症や真菌感染症は、依然として造血幹細胞移植やがん化学療法の治療の妨げとなっている。顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)は種々の病態に伴う好中球減少症に対して広く使用されているが、G-CSFの投与によっても好中球数が増加せず、合併した感染症が長期化重症化する症例もしばしば経験される。このような患者に対して顆粒球輸血(GTX)を行い、一部の症例ではその有効性が認められていたものの、従来の方法では治療効果を得る充分量の顆粒球が

採取されず、コンスタントな治療効果が得られなかったこともあり、G-CSF登場以後は次第に行われなくなった<sup>1,2)</sup>。

顆粒球の採取効率はアフエレーシス直前のドナー白血球数に依存することから、健康人ドナーにG-CSFを投与し大量の顆粒球を採取して患者へ輸注する「G-CSFを用いるGTX」の再評価が必要と考えられる。G-CSFで動員した顆粒球を輸注するGTXの有効性は海外では既に明らかにされており<sup>3)-5)</sup>、わが国においても散発的に報告されている<sup>6,7)</sup>。しかし、GTXの適応と実施期間、患者およびドナーの選択、顆粒球の採取方法などは実施施設により様々である。多施設アンケート調査

の結果から、頻度は低いものの GTX を必要とする症例が存在すること、および非血縁ドナーによる GTX が予想以上に実施されていることなどが明らかとなった<sup>9) 10)</sup>。

G-CSF は好中球減少症以外に、末梢血造血幹細胞の動員を目的として使用されるが、同種末梢血幹細胞移植の健康保険適用は健全な「血縁ドナー」に G-CSF を投与して末梢血幹細胞を採取する場合に限られている。一方、わが国においては顆粒球採取を目的として健康人に G-CSF を投与することは、現時点では健康保険適用が承認されていない。従って、ドナーおよび受血患者双方の安全性を確保するという観点から、わが国において安全な GTX を実施するために一定の基準が必要であると考えられる。

顆粒球輸血研究会は、2001 年 11 月輸血学会会員および GTX に携わっている有志をコアに発足し、これまでわが国における GTX の在り方について議論を重ねてきた。その結果「安全な顆粒球輸血を目指したガイドライン案（以下ガイドライン）」を作成し、2003 年第 51 回日本輸血学会総会において報告した<sup>10)</sup>。以下、顆粒球輸血研究会で作成したわが国における GTX のガイドラインを提示する。

## II 目 的

健全なドナー由来の顆粒球を輸注することでのみ患者の救命が可能であると判断される場合に、ドナーおよび受血患者双方の安全性を確保し、G-CSF を用いる GTX を安全かつ効果的に行うための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あり、G-CSF を用いる GTX を推奨するものではない。

## III GTX の適応

好中球減少症の患者が難治性感染症 敗血症(敗血症疑いを含む)、肝脾腫瘍、蜂窩織炎、骨髄炎などに罹患し、G-CSF を投与しても好中球減少症が改善せず、抗生物質、抗真菌剤、外科的処置など種々の治療に反応しない場合に GTX を考慮する。原則として、回復可能と考えられる好中球減少症を対象とする。具体的には、造血幹細胞移植

症例およびがん化学療法による高度の好中球減少症患者に難治性感染症を併発した場合を対象とする。

## IV 実施施設の適格性

### 1. 施設の体制

#### 1) 責任体制の整備

ドナーおよび受血患者双方の安全性を確保して GTX を実施する責任体制が確立されている必要がある。顆粒球採取をアフゼーシス法で行う場合には、健康人ドナーに対するアフゼーシスに伴う危険性を実施施設として認識し、その具体的な作業基準を施設の倫理委員会などで承認した上で、アフゼーシス責任医師を任命して責任体制を明確にしておく必要がある。

#### 2) 輸血療法委員会の設置

GTX は赤十字血液センターから供給されていない特殊な血液製剤を使用する、いわゆる院内採血による輸血療法に該当する。従って、厚生省(当時)の勧告に従って「輸血療法の実施に関する指針」<sup>11)</sup>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が必要である。

#### 3) 実施施設の条件

顆粒球採取をアフゼーシス法で行う場合には、アフゼーシスに習熟した医師が確保されていることが必要である。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か、習熟した医師のいる施設に採取を依頼する必要がある。日本輸血学会認定医の指導・監督の下にアフゼーシスを実施できる日本輸血学会認定施設が望ましい。後述するように、輸血後移植片対宿主病(PT-GVHD)を防止する目的で採取された顆粒球製剤に対して放射線照射を行うことになるので、血液製剤に対する放射線照射を実施できない医療施設において GTX を行うことは適切でないと考えられる。

### 2. 実施体制

#### 1) スタッフ

ドナーの安全性確保の観点から、アフゼーシスによる顆粒球採取中は少なくとも 1 名の医師、看護師、臨床工学士あるいは臨床検査技師による常時監視体制が整っていることが必要である。

## 2) 緊急時の体制

顆粒球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, 救急医薬品が整備され, 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が必要である。

## 3) 採取環境

採血は, 輸血部採血室など空調設備の整った明るく清潔な専用の部屋で行うことが望ましい。また, 顆粒球採取をアフエーシス法で行う場合には, ドナーが数時間にわたり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が望ましい。

# V ドナーの適格性

## 1. ドナーの選択

顆粒球採取のためのドナーは, 当該患者の血縁者もしくは親類縁者で同意が得られているものとする。現在わが国においては, 同種末梢血幹細胞移植時の末梢血幹細胞採取のために健康人に対してG-CSFの投与が行われているが, ドナーは血縁者に限られているのが現状である<sup>12)</sup>。従って, 現時点では顆粒球採取を目的に非血縁者ドナーに対してG-CSFを投与することは, 可能な限り避けるべきであると考えられる。将来的には, 患者の縁故者以外までドナーの対象が拡大される可能性はあるが, 本ガイドラインでは推奨しないものとする。また, 両親をドナーとする場合, 両親の血液型が同じ場合には父親を優先することが望ましい。その理由として, 輸血関連急性肺障害( TRALI )の報告例において原因ドナーは女性が多いこと, および理論的に母親は子供を免疫原として感作されている可能性があることがあげられる。

## 2. ドナーの年齢

日本赤十字社血液センターの血小板アフエーシスの採血基準に準じ, 原則として19~54歳を対象年齢とする。

## 3. ドナーの血液型

採取される顆粒球製剤には一定量のドナー由来赤血球が混入することになるので, 原則としてドナーは患者と同型の血液型[ ABO 型, Rh( D )型 ]とする。但し, 血漿除去を行うことが可能である

医療施設においては, ABO 副不適合( minor incompatibility )型ドナーから採取することはやむを得ないものとする。

## 4. 同一ドナーからの採取

GTX を行う際に多数のドナーを確保することが困難である状況では, 同一ドナーから連日採取する場合は2回に止めることが望ましい。また, ヘモグロビン値や血小板数の異常の有無を含めドナーの安全性に関しては十分に配慮する必要がある。

## 5. ドナーの適格性の判定

責任医師はドナー候補者に対して十分な問診, バイタルサインを含む診察, 予備検査を実施し, 赤十字血液センターの血小板アフエーシスの採取基準などを参考にして, ドナーの適格性を慎重に判断する。ドナーに実施する予備検査項目は, ABO 血液型, Rh( D )血液型, 不規則抗体スクリーニング, HBs 抗原, HBc 抗体, HCV 抗体, HIV-1/2 抗体, HTLV-I 抗体, 梅毒血清反応, 全血球計算値(白血球分画を含む), 肝機能( ALT )を実施する。ウイルス検査に関しては, 可能な限り赤十字血液センターで行われている高感度の核酸増幅検査( NAT )に準じて実施することが望ましい。顆粒球採取をアフエーシス法で行う場合には, ドナーの状況に応じた安全性のチェックを行う必要がある。

## 6. ドナーへの説明と同意

通常の輸血医療においては医療機関内での採血は必要ないが, GTX は赤十字血液センターから供給されていない血液製剤による治療であることから, 医療機関内での採血が必要である旨を先ず説明する。当該患者への GTX の必要性を説明した上で, G-CSF の投与および採血の目的, 方法, リスク, 安全性について説明し, 同意を得て署名してもらう。未成年者をドナーとする場合もドナー本人および親権者の同意を文書で得る必要がある。ドナーへの検査結果の通知に関して, 検査内容を予め採血時にドナーへ説明しておく必要がある。ドナーが検査結果の通知を希望する場合には個人情報秘密保持に留意し, 異常値が見出された場合にはその後の健康管理にも適切に対処する

必要がある。

### 7. ドナーの安全性モニター

同種末梢血幹細胞移植の場合には、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登録モニター制度が実施されている。従って、GTX の場合においても健常人ドナーの安全性確保を目的として、担当医師は短期および中長期（G-CSF の投与後 1, 2, 3, 4, 5 年）のフォローアップ調査を必ず実施すべきである。

### 8. G-CSF 投与に関する適格性

ドナーとして G-CSF の投与を避ける、あるいは慎重に行うべき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および授乳中の人
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 炎症性疾患および自己免疫疾患を有する人

## VI 顆粒球の採取方法

### 1. G-CSF の投与

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、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の動員・採取に関するガイドライン<sup>12)</sup>に準じて投与することとする。但し、健常人に G-CSF を投与することは、血縁者間における同種末梢血幹細胞移植についてのみ保険適応が認められていることを考慮し、現時点では血縁者以外の健常人を顆粒球採取ドナーとすることは望ましくないと考えられる。従って、G-CSF の投与に関しては、顆粒球採取ではより短期間の投与を推奨する。具体的には、顆粒球を採取する 12～18

時間前に G-CSF 5～10 $\mu$ g/kg/日を皮下注で 1 回投与する。1 回の採取につき 1 回の投与を原則とする。前述したように、同一ドナーから顆粒球を連日採取する場合には 2 日までに止めることを原則とし、G-CSF を連日投与する場合も 2 日までとすることが望ましい。G-CSF を連日投与するドナーに対しては、白血球数の推移に十分注意を払う必要がある。G-CSF の投与前に白血球数を計測し、白血球数が 50,000/ $\mu$ L を超えた場合には G-CSF の減量を考慮し、75,000/ $\mu$ L を超えた場合は投与を中止する。G-CSF 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、重篤な場合には投与を中止する。

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<sup>13)</sup>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 値上昇）、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などが知られている<sup>14)</sup>。わが国における全国集計データでも高頻度に見られる骨痛のほか、全身倦怠感、頭痛、不眠、食思不振、悪心嘔吐などが報告されている<sup>15)</sup>。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（アフェレーシス中の出血傾向を避けるため、アスピリンなどの血小板凝集抑制作用を有する薬剤の使用には十分に注意すること）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稀とされるが、これまで心筋梗塞、脳血管障害、脾破裂などが報告されており注意が必要である<sup>16)17)</sup>。また、G-CSF 投与に伴って急性虹彩炎、痛風性関節炎など炎症の増悪も指摘されている。G-CSF 投与後、血小板の二次凝集が亢進するという報告があるが<sup>18)</sup>、血栓性エピソードとの因果関係は明らかではない。一方、血小板減少（< 100,000/ $\mu$ L）も高頻度（50% 以上）に見られるが、G-CSF よりアフェレーシスの影響が大きいと思われる。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。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。

## 2. 副腎皮質ステロイド剤の併用

G-CSF にデキサメサゾンを用いた場合の方が G-CSF 単独投与に比べ採取される顆粒球数は有意に高いことが明らかとなっている<sup>19)-21)</sup>。しかし、ステロイド剤の投与に伴って種々の有害事象が発生することも報告されている<sup>22)</sup>。ドナーに対する過度の負担を回避することは最も重要なことであるので、ステロイド剤を併用する場合にはドナーに対して十分なインフォームドコンセントを行う必要がある。また、採取された顆粒球機能に及ぼすデキサメサゾンの影響に関して一致した見解は得られていない。GTX の対象患者が小児の場合には、G-CSF 単独投与でも十分量の顆粒球が採取可能と考えられる。

## 3. 赤血球沈降促進剤の使用

hydroxyethyl starch (HES) などの赤血球沈降促進剤を使用することで、顆粒球の採取効率は上がることが明らかとなっている。しかし、ドナーへの蓄積性など安全性に関しては未解決の部分も残されている。現在、国内で使用が認められているのは低分子量の製剤のみであり、欧米で使用されているような高分子量の製剤を使用する場合には、医療施設毎の倫理委員会で検討するなど、注意して使用する必要がある。

## 4. 顆粒球の採取方法

顆粒球の採取方法には「バッグ法」<sup>23)</sup>と「アフエレーシス法」の2種類がある。

### 1) バッグ法

①抗凝固剤入りの輸血バッグを使用して、ドナーより全血 400mL または 200mL を採血する。採血後、顆粒球製剤を分離した後の血液をドナーへ返血するための静脈路を確保する。②採血バッグを大型遠心分離器 (1,500rpm, 15min, 20 の設定) で遠心する。③遠心後の採血バッグを分離スタンドにかけ、ゆっくりバッグを圧迫して血漿、パフィーコート、赤血球層の上 1/3 を子バッグへ分離する。子バッグをチューブシーラーで切断し、得られた血球成分を顆粒球製剤とする。④残り 2/3 の赤血球層はほぼ当量の生理食塩水で希釈し、よく攪拌した後ドナーへ返血する。⑤上記③

および④の操作はクリーンベンチ内で行うか、無菌接合装置を使用することが望ましい。⑥必要に応じて以上の操作を 2~3 回繰り返すことにより、目標の顆粒球数を確保する。

### 2) アフエレーシス法

アフエレーシスはリスクを伴う侵襲的手段であるので、健常人ドナーの安全性確保のために注意深く実施する必要がある。アフエレーシス当日は体調に関する問診を行ってバイタルサインをチェックし、採取困難な体調不良がないことを確認して採取を開始する。アフエレーシス中はバイタルサインや心電図などの適切なモニターを行い、アフエレーシス終了後には異常な血小板減少がないことを確認する。アフエレーシス施行中に中等度ないし重度の有害事象が発生した場合には直ちに採取を中止する。アフエレーシスに伴う副作用として、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ことがあるので、迅速に救急処置を行うための準備が必要である。また、抗凝固剤によるクエン酸中毒を予防する目的で、カルシウム液の持続注入 (グルコン酸カルシウム 5~10mL/hr) を行ってもクエン酸中毒のリスクが存在するので、アフエレーシス施行中は注意を要する。アフエレーシスに使用する機種により顆粒球採取の設定は異なるので、医療施設により適切な機種を選択し、その機種のマニュアルなどを参考にして対処する。

## VII 採取顆粒球の処理

PT-GVHD を予防する目的で、採取した顆粒球製剤に対して 15~50Gy の放射線照射を行う。原則として、照射後 3 時間以内に使用する。小児患者の場合には、過剰な心負荷を避けるために製剤の容量を減ずることを考慮する。但し、過度の遠心操作は顆粒球の凝集を惹起する可能性があるので注意を要する。

## VIII 投与の実際

### 1. 患者の前処置

顆粒球製剤の輸注前に、患者に抗ヒスタミン剤および副腎皮質ステロイド剤 (ソルコーテフ 100 mg など) の予防投与を行う。

## 2. 患者治療薬との併用

深在性真菌症などを併発してアンホテリシン B を投与中の患者では, GTX を行う場合はアンホテリシン B を中止後少なくとも 4 時間は間隔を空けるべきである.

## 3. 患者への投与

採取後に放射線照射された顆粒球製剤は, 速やかに輸血を開始する. 200mL を成人では 1~2 時間, 小児では 2~4 時間かけて輸血する. また, 輸血に際し白血球除去フィルターは使用しない.

## IX 効果判定と中止

GTX は原則として短期に集中して実施し, その度に効果判定を行う. 臨床効果の判定の基準としては感染症の治癒, あるいは解熱, CRP 低下または陰性化, 細菌学的培養検査の改善, 画像診断検査などを指標とする. GTX を中止する目安として, 臨床症状および炎症反応が完全に消失するまでというよりは, GTX を継続しなくとも感染症のコントロールが可能であると考えられる場合とする. また, 副作用出現時あるいは, GTX を 3~4 日連続施行しても臨床症状や検査所見が改善しない場合, GTX に不応と判定して中止する. いたずらに継続せず速やかに中止することは, ドナーの安全性を確保する意味でも重要である.

## 附 記

G-CSF を用いる GTX を安全かつ効果的に行うためのガイドライン案を提示した. G-CSF の長期的安全性が確立されていないことを含め, GTX は患者およびドナー双方にとってリスクがある輸血療法であることを銘記し, 慎重に実施すべきである.

顆粒球輸血研究会は任意の私的な研究団体であるが, 構成メンバーの多くは日本輸血学会の評議員であり, 日本輸血学会の委員会(細胞治療委員会)の委員でもある. 本ガイドライン案は安全な GTX を実施するための基準案であり, 日本輸血学会細胞治療委員会および平成 16 年度厚生労働科学研究所: 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「輸血用血液及び細胞療法の安全性に関する研究班(代表研究者: 星順隆)」において検討されることになっている. 顆粒球輸血

研究会としては, 本ガイドライン案をたたき台として多くの討議がなされ, コンセンサスが得られた最終的なガイドラインが作成されることを望んでいる.

## 文 献

- 1) Strauss RG : Therapeutic granulocyte transfusions in 1993. *Blood*, 81 : 1675-1678, 1993.
- 2) Klein HG, et al. : Granulocyte transfusion therapy. *Semin Hematol*, 33 : 359-368, 1996.
- 3) Bensinger WI, et al. : The effects of daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration on normal granulocyte donors undergoing leukapheresis. *Blood*, 81 : 1883-1888, 1993.
- 4) Peters C, et al. : Leucocyte transfusions from rhG-CSF or prednisolone stimulated donors for treatment of severe infections in immunocompromised neutropenic patients. *Br J Haematol*, 106 : 689-696, 1999.
- 5) Price TH, et al. : Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 95 : 3302-3309, 2000.
- 6) 迫 正廣, 他: 顆粒球輸血における donor への granulocyte colony stimulating factor 前投与の有効性. *日本小児血液会誌*, 8 : 200-204, 1994.
- 7) 根本健二, 他: 寛解導入療法後に合併した頸部蜂窩織炎に対して顆粒球輸血が有効であった AML の 1 例. *日本小児血液会誌*, 15 : 197-201, 2001.
- 8) 大賀正一, 他: 顆粒球輸血の考え方 アンケート調査の結果から. *小児感染免疫*, 10 : 37-44, 1998.
- 9) 星 順隆, 他: 顆粒球輸血の実態調査. *日本輸血会誌*, 49 : 253, 2003.
- 10) 大坂顯通, 他: 安全な顆粒球輸血を目指したガイドライン案の作成. *日本輸血会誌*, 49 : 253, 2003.
- 11) 輸血療法の実施に関する指針, 血液製剤調査機構(編), 血液製剤の使用にあたって, 薬業時報社, 1999, 33-46.
- 12) 日本造血細胞移植学会・日本輸血学会: 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. *日本輸血会誌*, 49 : 525-535, 2003.
- 13) Niitsu N, et al. : Interstitial pneumonia in patients receiving granulocyte colony-stimulating factor during chemotherapy : survey in Japan 1991-96. *Br J Cancer* 76 : 1661-1666, 1997.
- 14) 日本医薬情報センター(編), 日本医薬品集 2004 (第 27 版), じほう社.

- 15) Murata M, et al. : Peripheral blood stem cell mobilization and apheresis : analysis of adverse events in 94 normal donors. *Bone Marrow Transplant*, 24 : 1065-1071, 1999.
  - 16) Fukumoto Y, et al. : Angina pectoris occurring during granulocyte colony-stimulating factor-combined preparatory regimen for autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with acute myelogenous leukaemia. *Br J Haematol*, 97 : 666-668, 1997.
  - 17) Falzetti F, et al. : Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem-cell mobilisation in a healthy donor. *Lancet*, 353 : 555, 1999.
  - 18) Shimoda K, et al. : Granulocyte colony-stimulating factor and platelet aggregation. *Lancet*, 341 : 633, 1993.
  - 19) Liles WC, et al. : A comparative trial of granulocyte-colony-stimulating factor and dexamethasone, separately and in combination, for the mobilization of neutrophils in the peripheral blood of normal volunteers. *Transfusion*, 37 : 182-187, 1997.
  - 20) Liles WC, et al. : Combined administration of G-CSF and dexamethasone for the mobilization of granulocytes in normal donors : optimization of dosing. *Transfusion*, 40 : 642-644, 2000.
  - 21) Stroncek DF, et al. : Administration of G-CSF plus dexamethasone produces greater granulocyte concentrate yields while causing no more donor toxicity than G-CSF alone. *Transfusion*, 41 : 1037-1044, 2001.
  - 22) Ghodsi Z and Strauss RG : Cataracts in neutrophil donors stimulated with adrenal corticosteroids. *Transfusion*, 41 : 1464-1468, 2001.
  - 23) 根本健二, 他 : G-CSF 併用血液バッグ採血による顆粒球採取法の開発. *日本輸血会誌*, 49 : 254, 2003.
-