

会告

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り、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」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ーシス中にgrade4(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

健常な血縁ドナーから、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。

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	R-0193	女	44	600 μ g/day 2回/day,5日間	4日目 アフエーシス中	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 \cdot)	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 アフレキシス中	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 \cdot)	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 アフレキシス中	2日後回復 カルチコール投与
10	血小板減少(1.8万/mm \cdot)	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 \cdot)	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 アフレキシス中	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 \cdot)	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
21	血小板減少(4.4万/mm \cdot)	R-1299	男	51	600 μ g/day 1回/day,5日間	5日目	8日後回復 無
22	-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 \cdot)	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 アフレキシス中	当日消失 採取中止、ミオコルスプレ ー、 パファリン 81、ニトログーム 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 µg/day 1-2回/day,6日間	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 µg/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 µg/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 (64)、ALT (109)	R-2025	男	23	600 µg/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 µg/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、平成15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

・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

健康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、健康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

アフエレーシスに習熟した医師（少なくともアフエレーシスを 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・監督の下にアフエ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。アフエ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エレーシスの間、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³⁻¹⁰⁾

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

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で行われている血小板アフェレーシスの厚生労働省採取基準（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 の動員及びアフェレーシスの可否を判定する。

・ PBSC の動員

健常人ドナーから 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/μL 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¹¹⁻¹⁶⁾ から、G-CSF の投与量が 10 μg/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 μg/kg/日以上での投与では、投与量依存的に動員効率が增大するかどう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¹⁴⁾。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 µg/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 µg/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^{13,14,17,18)}。一方、7 日目以降は CD34 陽性細胞の減少が観察されており¹⁴⁾、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¹⁸⁾、差があるとする場合¹⁶⁾があり、一定の成績は得られていない。

表3. 日本赤十字血液センターで用いられている厚生労働省採血基準 (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す。

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

400mL 献血			できます。
----------	--	--	-------

* 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。

以上より、同種末梢血幹細胞移植のための PBSC 動員には $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ あるいは $400 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ (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 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、filgrastim が $400 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 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)。

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 $3,300/\mu\text{L}$ 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 ($75 \times 10^4 / \mu\text{L}$)、白血球の増多 ($13,100/\mu\text{L}$)、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 $125,000/\mu\text{L}$ (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 $54.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 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。

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⁷⁾。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¹⁹⁾、脳血管障害³⁾、脾破裂^{20、21)}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²²⁾、痛風性関節炎²³⁾など炎症の増悪も指摘されている。その他、有害事象としては、一過性好中球減少症²⁴⁾、血小板減少²⁵⁾、不安定狭心症²⁶⁾、多型性浸出性紅斑²⁷⁾、膿瘍（肛門周囲、歯尖）²⁸⁾、毛細血管漏出性症候群²⁴⁾、などが報告されている。G-CSF 投与後、血小板の二次凝集が亢進するという報告¹³⁾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 よりアフェ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³⁰⁾。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。

・ アフェレーシス

アフェ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ェ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ェ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、採取のためのアフェレーシスでは、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ェレーシスに比べて、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、移植担当医がアフェレーシスに習熟していない場合には、アフェレーシスに伴う危険性の増大が危惧される。

2. アフェレーシスに関する注意

アフェレーシス当日、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。

アフェレーシス前、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、アフェレーシス中は 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。

アフェ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、アフェ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 回目のアフェレーシスによる PBSC 採取の中止を考慮する。

アフェ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 採取のためのアフェレーシス

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保が有利であり、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、マンシエ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^{31,32)}。また、採血および返血ラインの確保に際しては、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⁷⁾）、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³³⁾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³³⁾。

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 $\times 10^6$ /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³⁴⁾。

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) Miflin G, Charley C, Stainer C, Anderson S, Hunter A, Russell N. Stem cell mobilization in normal donors for allogeneic transplantation: analysis of safety and factors affecting efficacy. Br J Haematol 95:345-8. 1996
- 5) Anderlini P, Przepiorka D, Korbling M, Champlin R. Blood stem cell procurement: donor safety issues. Bone Marrow Transplant 21:S35-9,1998
- 6) Anderlini P, Donato M, Chan KW, et al. Allogeneic blood progenitor cell collection in normal donors after mobilization with filgrastim: the M.D. Anderson Cancer Center experience. Transfusion 39:555-60, 1999
- 7) 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

- 8) Cavallaro AM, Lilleby K, Majolino I, et al. Three to six year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Bone Marrow Transplant* 25:85-9, 2000
- 9) Gutierrez-Delgado F, Bensinger W. Safety of granulocyte colony-stimulating factor in normal donors. *Curr Opin Hematol* 8:155-60, 2001
- 10) Anderlini P, Chan FA, Champlin RE, Korbling M, Strom SS. Long-term follow-up of normal peripheral blood progenitor cell donors treated with filgrastim: no evidence of increased risk of leukemia development. *Bone Marrow Transplant* 30:661-3, 2002
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) Teshima A, Harada M: Mobilization of peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation. *Cytokines Cell Mol Ther* 3:101-104,1997
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) Falzetti F, Aversa F, Minelli O, Tabilio A. Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem-cell mobilisation in a healthy donor. *Lancet* 353:555, 1999
- 22) 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
- 23) Spitzer T, McAfee S, Pliguin 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
- 24) Anderlini P, Przepiorcka D, Seong D, Champlin R, Korbling M. Transient neutropenia in normal donors after G-CSF mobilization and stem cell apheresis. *Br J Haematol* 94:155-8, 1996

- 25) Okamoto S, Ishida A, Wakui M, Tanosaki R, Oda A, Ikeda Y. Prolonged thrombocytopenia after administration of granulocyte colony-stimulating factor and leukapheresis in a donor for allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 18:482-3, 1996
- 26) Vij R, Adkins DR, Brown RA, Khoury H, DiPersio JF, Goodnough T. Unstable angina in a peripheral blood stem and progenitor cell donor given granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion* 39:542-3, 1999
- 27) Mori T, Sato N, Watanabe R, Okamoto S, Ikeda Y. Erythema exsudativum multiforme induced by granulocyte colony-stimulating factor in an allogeneic peripheral blood stem cell donor. *Bone Marrow Transplant* 26:239-40, 2000
- 28) Hilbe W, Nussbaumer W, Bonatti H, Thaler J, Niederwieser D, Nachbaur D. Unusual adverse events following peripheral blood stem cell (PBSC) mobilisation using granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in healthy donors. *Bone Marrow Transplant* 26:811-3, 2000
- 29) de Azevedo AM, Goldberg Tabak D. Life-threatening capillary leak syndrome after G-CSF mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 28:311-2, 2001
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) Mifflin 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
- 34) Luider J, Brown C, Selinger S, et al.: Factors influencing yields of progenitor cells for allogeneic transplantation: optimization of G-CSF dose, day of collection, and duration of leukapheresis. *J Hematother* 6:575-580,1997

同種末梢血幹細胞ドナーの同意を得るに際しての説明用資料

同種末梢血幹細胞ドナーの同意を得るに際して、次の説明内容をもとにして個々のドナーに適した説明をし、自由意思による同意を文書で取得して下さい（ドナーが未成年の場合は保護者の同意も取得して下さい）。なお、この治療を実施する際には、同時に患者の同意も取得してから治療を開始して下さい。

説明内容としては以下の項目が含まれています。

1. 同種末梢血幹細胞移植とは
表1. 同種末梢血幹細胞移植が実施される場合
2. 末梢血幹細胞の採取方法について
3. 予想される効果および危険性について
4. 同種末梢血幹細胞移植以外の治療法について
5. 人権保護やプライバシーの保護について

また、説明に際しては、「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）」に詳しく記載されている内容を参考にして説明を行って下さい。

日本造血細胞移植学会
（2003年4月21日改訂第3版）

末梢血幹細胞を提供される予定のドナー候補の方へ
（同種末梢血幹細胞移植のための末梢血幹細胞の提供について）

日本造血細胞移植学会
（2003年4月21日改訂第3版）

1. 同種末梢血幹細胞移植とは

血液の癌である白血病や血液を造る力そのものが弱くなる再生不良性貧血といった血液難病の治癒的治療法として、これまで骨髓移植という治療が広く行われており、その治療効果が確認されています。

さらに最近、全身麻酔や手術を必要とすることなく、末梢血から種々の血液細胞（白血球、赤血球、血小板など）の源になる造血幹細胞を採取して、あるいは採取後一時冷凍保存して移植する、同種末梢血幹細胞移植という方法が、同種骨髓移植の代替法として実施されています。この方法は、ドナー（提供者）の末梢血中に循環している造血幹細胞を血球分離装置によって大量に採取し、これを骨髓移植と同様の方法で移植する治療法です。なお、通常末梢血中にはこの造血幹細胞はごく僅かしか循環しておりませんが、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）という薬をドナーに投与すると、より多くの造血幹細胞が骨髓から動員されてくることが判っています。この方法を使った移植は、世界で10,000例以上、わが国でも2,000例以上に行われていますが、移植されたドナーの末梢血幹細胞は順調に生着し、患者さんの造血回復が確認されています。

この方法は2000年4月に健康保険の適用が承認されました。次の表1に示す様な場合には、以上ご説明しました同種末梢血幹細胞移植を行うことが適していると考えられます。

表1. 同種末梢血幹細胞移植が実施される場合

骨髓からの幹細胞採取がドナーにおいて著しく負担になると考えられる場合 ・ 骨髓移植後の生着不全に対する再移植例
--

- ・骨髄移植後、基礎疾患が再発したため再移植の必要がある場合、等。

ドナーの安全性確保や希望により骨髄採取より末梢血幹細胞採取を優先させる場合

- ・骨髄採取のための全身麻酔に危険がともなうと判断されるドナー
- ・ドナーが全身麻酔下の骨髄採取より G-CSF 投与による末梢血幹細胞採取を希望する場合、等。

その他の理由により末梢血幹細胞移植が選択される場合

- ・移植後の早期生着を期待する場合、等。

2. 末梢血幹細胞の採取方法について

ドナー（提供者）となるあなたには、末梢血から十分量の造血幹細胞を採取するために G-CSF を 1 日 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ （又は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）を 1 回、または 2 回に分割し、5 日間または採取終了時まで連日皮下注射します。

そして投与開始 4 日目から 6 日目までの期間に 1 - 3 回、末梢血（静脈）から血球分離装置を用いて造血幹細胞を採取します。採取した細胞が十分量あることを確認してから患者さんに移植します。採取後すぐに移植せずに冷凍保存して、後日使用することもできます。

末梢血幹細胞の採取は、あなたの安全性に十分配慮して行われます。

具体的には、

- 1) 安全性の確保のため、G-CSF の使用前日から細胞採取の最終日までの約一週間は、主治医が責任を持ってあなたの安全管理を行います。必要な場合は入院していただき、入院中は専任の主治医が担当いたします。
- 2) G-CSF の投与および採取に先立ち血液、尿の検査、および胸部 X 線写真、心電図の検査を行うとともに、採取中、採取終了時および終了後にも安全性を確認するためにこれらの検査が適宜繰り返し行われます。また、G-CSF 投与中に脾臓が大きくなることが報告されており、このチェックのために腹部超音波検査が行われます。腹部超音波検査は身体に負担は全くありません。
- 3) G-CSF は少量の薬液が皮下注射で投与されます。次のような身体状況をお持ちの方は、G-CSF の投与を避ける、または慎重に行うなどの措置が取られます。またドナーの年齢は原則として 18-54 歳とし、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、それぞれの施設の倫理委員会あるいは臨床研究審査委員会等での審議を経るなど、各施設の責任でより慎重にドナーの適格性を判定します。
 - ・ G-CSF に対する薬剤アレルギーを有する方
 - ・ 妊娠あるいは妊娠している可能性のある方および授乳中の方
 - ・ 血栓症の既往あるいはリスク：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方
 - ・ 脾腫を認める方
 - ・ 白血球増多、血小板増多など骨髄増殖性疾患が疑われる方
 - ・ 間質性肺炎といわれる肺の病気を有する方あるいは既往を有する方
 - ・ これまでに癌の診断や治療を受けられたことのある方
 - ・ 現在治療中の、心臓、肺、腎臓の病気を有する方
 - ・ 自己免疫性疾患や炎症性疾患といわれる病気を有する方
 - ・ 肝機能障害を有する方
 - ・ 神経障害を有する方
- 4) G-CSF 投与中、血液検査において規定以上の白血球増加や血小板減少が見られた場合は G-CSF の投与量を減量するか、または G-CSF 投与を中止します。
- 5) 連続血球分離装置を用いた採取では、左（右）腕の静脈から血液を体外循環させ、血球分離装置によって末梢血単核細胞を選択的に採取し、残りの血液成分は右（左）腕の静脈へ返血します。もし両腕に十分な太さの血管がない場合には、あらかじめカテーテルと呼ばれる柔らかいチューブを、体の太い血管に入れておくことが検討されます。このカテーテ

ルは局所麻酔を使用して首、肩（鎖骨の下の部分）、そけい部（足の付け根の部分）などから入れることが可能であり、担当医が最も適切な方法を選択します。それぞれ長所と短所、入れることによって生じうる合併症もあるため、カテーテルを入れる場合には担当医が詳しく説明いたします。採取に必要な処理時間は、このような両腕法で約3時間、片腕の血管だけを用いておこなう片腕法で約4時間となります。採取に際しては、医療機器が備えられた専用のスペースが確保され、楽な姿勢が維持できるベッドやテレビ、空調設備等が用意されています。また、採取中は定期的に関診、血圧測定など体調のチェックが行われます。採取の直前および直後には、血液検査が行われ、血小板数などのチェックが行われます。

以上のように、末梢血幹細胞の採取では、あなたの安全確保を最優先して、熟練した専門医師が採取を担当するとともに、副作用が見られた場合はそれに対応できる専門領域の医師が待機し適切な処置を行います。また採取中は、常にあなたの側に医師、看護師あるいは臨床工学士等の医療スタッフが待機し安心して採取が受けられるように配慮します。

3. 予想される効果および危険性について

【効果】

G-CSF を使用することにより造血幹細胞が骨髓から末梢血中に動員され、移植に必要な造血幹細胞の採取が期待されます。この方法は、ドナーに全身麻酔や骨髓採取の手術を施すことなく、造血幹細胞を採取でき、かつ移植治療が可能になると考えられています。

【あなたにおける危険性】

このことに関して、G-CSF 投与に関連することと、血液分離装置による採取に関連することに分けて説明します。

G-CSF 投与に関連すること

G-CSF は、癌の患者さんにおいて化学療法後の白血球減少に対する有効な薬剤としてこれまできわめて多くの患者さんに投与されてきています。したがって安全性の高い薬剤といえますが、健康人ドナーに対して使用した場合、これまで以下のような副作用が報告されています。

1) 投与中又は投与後間もない時期の副作用

軽度なものとしては腰痛、胸痛、骨痛、背部痛、関節痛、筋肉痛、発疹、紅斑、悪心、嘔吐、発熱、倦怠感、頭痛、食思不振、動悸などの症状が認められています。特に腰部や胸部などの骨痛は約70%と高頻度に見られていますが、いずれも一過性であり通常の鎮痛剤で軽減します。血液検査では白血球増加、血小板減少、肝機能異常、尿酸値上昇、腎機能異常（血清クレアチニン値上昇）などが知られていますが、いずれも一過性であり、G-CSF 投与終了後2、3日で正常値に回復します。白血球増加、血小板減少に関しては、前述のように注意深く経過を見させていただき、必要に応じG-CSF の減量や中止を考慮します。

重大なものとしては、G-CSF に対するアレルギーによると思われるショック、間質性肺炎、血圧低下などが報告されています。また、きわめて稀な副作用として、心筋梗塞、脳血管障害、脾臓破裂などの他、急性虹彩炎、痛風などの増悪、さらには基礎疾患を有するドナーにおける死亡例も外国で報告されています。

2) 投与後、長期的な副作用

健康人に対する長期的（数年以上）な影響に関しては、十分なデータは得られていません。しかし、わが国ではG-CSF の投与を受けた血縁ドナー2例における骨髓増殖性疾患（G-CSF 投与後1年目のフォローアップ時に診断）と急性骨髄性白血病（G-CSF 投与後14ヶ月目に診断）の発症が報告されました。日本造血細胞移植学会の見解は、「健康者に短期間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」とされています。

G-CSF に対する副作用は、多くの場合一過性であり、ドナーであるあなたへの負担は少ないものと思われますが、担当医師は、稀な副作用に対しても、常に注意しながらG-CSF の投与を行います。その他、製剤としてのG-CSF に含まれる添加物には、問題となる成分は入っていません。G-CSF を使用することによって、副作用と思われる症状がありましたら担当の医師に申し出てください。直ちに適切な処置を行います。

血球分離装置による採取に関連すること

1) 採取のための血管確保に関すること

採血用と返血用のために左右の腕のなるべく太い静脈に、やや太めの注射針が入れられます。また小児では小児特有の配慮がなされます。もし両腕に十分な太さの血管がない場合には、首、肩（鎖骨の下の部分）、そけい部（足の付け根の部分）などから太い静脈にカテーテルを入れる場合、稀に出血、感染などの危険性が報告されています。肩からカテーテルを入れる場合、合併症として気胸が稀にみられます。

2) 採取中に関すること

採取中の副作用として、全身倦怠感、手足のしびれ、および血管迷走神経反射に伴うめまい、吐き気、嘔吐などがみられることがあります。全身倦怠感は約30%と多く見られ、また手足のしびれは、採取中に分離装置内を循環する血液が固まらないようにするために用いる薬剤（抗凝固剤）によります。また、きわめて稀なことですが、血管迷走神経反射によると考えられる一過性の心停止が発生した方がわが国で1件報告されています。幸い迅速な処置により回復し、後遺症無く社会復帰されています。

3) 採取後に関すること

末梢血幹細胞の採取では血小板も大量に採取されます。このため血小板減少が約50%に見られます。採取終了後は血小板数をチェックしますが、規定以下の減少の場合は、採取した末梢血幹細胞の中から、あなたの血小板成分を分離して、点滴注射で返血する処置を行います。

現在わが国では、末梢血幹細胞移植のためのドナーの方の安全性を確保するため、日本造血細胞移植学会と日本輸血学会によって末梢血幹細胞の動員採取に関するガイドラインが作成され、またドナーとなられる方は全員登録し、採取中はもとより採取後の健康状態の追跡調査を実施するシステムができています。

【患者さんにおける危険性】

この治療方法は2000年4月に、健康保険の適用となった治療法ですが、患者さんにとっては、次のような治療の危険性等が考えられます。

- ・ 移植幹細胞数が少ないために生着不全を生ずる可能性
- ・ 大量に混入するTリンパ球の移植によって移植片対宿主病（GVHD）が増悪し、重症化する可能性

これらについては十分に配慮し予防、治療を行っていきますが、万一患者さんにこれら所見が認められた場合は直ちに適切な処置を行います。

なお、この方法で患者さんに移植された細胞が万一生着しなかった場合は、ドナーのあなたから再度末梢血幹細胞を採取したり、全身麻酔下で骨髄の採取をお願いしなければならない可能性もあります。

4. 同種末梢血幹細胞移植以外の治療法について

患者さんの病気を治療する方法としては、適切なドナーがいる場合は骨髄移植があります。その他、薬剤のみで治療する化学療法もあります。

骨髄移植は、ドナーの骨髄から造血幹細胞を採取し、薬剤や放射線による患者さんの病気の治療後に骨髄幹細胞を移植する治療方法です。既に国内では約8,000例以上に行われており、その有用性は確認されています。この治療を行うためには、あなたの骨髄液を十分量採取するために何回か場所を変えて腰の骨（腸骨）を採取針で刺し注射器で吸引しますので、全身麻酔または硬膜外麻酔をかけて行う必要があります。麻酔による重大な事故はほぼ10,000回に1回程度と言われています。また、骨髄を採取した場所の痛みがしばらく続きますが、通常1週間以内には日常生活に差し支えなくなるようになります。

また、末梢血中に造血幹細胞を動員する働きを持つ薬剤としては、G-CSFの他にGM-CSFやStem cell factorなどがありますが、いずれもまだ研究段階の薬剤であり、保険診療が新しく承認された同種末梢血幹細胞移植という治療を行うためには、効果と副作用の面からG-CSFのみが使用されています。

5. 人権保護やプライバシーの保護について

当院では、この治療法を選ぶにあたって、あなた並びに患者さんの意思を大切にします。したがって、この治療について何か説明を求めたいことがあった場合や、薬の使用中に何か問題がおきたり、心配なことがありましたら、いつでも遠慮なく担当医に申し出てください。

また、当院では、あなたがこの治療に参加することによって得られた情報は、この治療を評価するためだけに使われ、あなたの名前や治療上の様々な事柄については、そのプライバシー（秘密）を必ず守ります。

この説明を聞かれてよくわからないことがありましたら、なんでも担当医にお尋ねください。そして納得していただけたら、別紙に署名捺印をお願いします。

同種末梢血幹細胞移植患者の同意を得るに際しての説明用資料

患者の同意を得るに際して、次の説明内容をもとにして個々の患者に適した説明をし、自由意思による同意を文書で取得して下さい（患者が未成年の場合は保護者の同意も取得して下さい）。なお、この治療を実施する際には、同時にドナーの同意も取得してから治療を開始して下さい。

説明内容としては以下の項目が含まれています。

6. 同種末梢血幹細胞移植とは
表1. 同種末梢血幹細胞移植が実施される場合
7. 治療の方法について
8. 予想される効果および危険性について
9. 同種末梢血幹細胞移植以外の治療法について
10. 人権保護やプライバシーの保護について

また、説明に際しては、「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）」に詳しく記載されている内容を参考にして説明を行って下さい。

日本造血細胞移植学会
（2003年4月21日改訂第3版）

末梢血幹細胞移植を受けられる予定の患者さんへ （同種末梢血幹細胞移植について）

日本造血細胞移植学会
（2003年4月21日改訂第3版）

1. 同種末梢血幹細胞移植とは

血液の癌である白血病や血液を造る力そのものが弱くなる再生不良性貧血といった血液難病の治療的治療法として、これまで骨髓移植という治療が広く行われており、その治療効果が確認されています。

さらに最近、全身麻酔や手術を必要とすることなく、末梢血から種々の血液細胞（白血球、赤血球、血小板など）の源になる造血幹細胞を採取して、あるいは採取後一時冷凍保存して移植する、同種末梢血幹細胞移植という方法が、同種骨髓移植の代替法として実施されています。この方法は、ドナー（提供者）の末梢血中に循環している造血幹細胞を血球分離装置によって大量に採取し、これを骨髓移植と同様の方法で移植する治療法です。なお、通常末梢血中にはこの造血幹細胞はごく僅かしか循環しておりませんが、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）という薬をドナ

ーに投与すると、より多くの造血幹細胞が骨髄から動員されてくることが判っています。この方法を使った移植は、世界で10,000例以上、わが国でも2,000例以上に行われていますが、移植されたドナーの末梢血幹細胞は順調に生着し、患者さんの造血回復が確認されています。

この方法は2000年4月に健康保険の適用が承認されました。次の表1に示す様な場合には、以上ご説明しました同種末梢血幹細胞移植を行うことが適していると考えられます。

表1. 同種末梢血幹細胞移植が実施される場合

<p>骨髄からの幹細胞採取がドナーにおいて著しく負担になると考えられる場合</p> <ul style="list-style-type: none">・骨髄移植後の生着不全に対する再移植例・骨髄移植後、基礎疾患が再発したため再移植の必要がある場合、等。 <p>ドナーの安全性確保や希望により骨髄採取より末梢血幹細胞採取を優先させる場合</p> <ul style="list-style-type: none">・骨髄採取のための全身麻酔に危険がともなうと判断されるドナー・ドナーが全身麻酔下の骨髄採取より G-CSF 投与による末梢血幹細胞採取を希望する場合、等。 <p>その他の理由により末梢血幹細胞移植が選択される場合</p> <ul style="list-style-type: none">・移植後の早期生着を期待する場合、等。

2. 治療の方法について

まず、ドナー（提供者）となる方に、末梢血から十分量の造血幹細胞を採取するために G-CSF を1日 $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$ （又は $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ ）を1回、または2回に分割し、5日間または採取終了時まで連日皮下注射します。そして投与開始4日目から6日目までの期間に1-3回、末梢血（静脈）から血球分離装置を用いて造血幹細胞を採取します。ドナーの方から採取した幹細胞は、採取した細胞が十分量あることを確認し、さらに放射線照射や化学療法による移植前治療を行った後、移植されます。採取後すぐに移植せずに冷凍保存して、後日使用することもできます。

なお、この治療は同種骨髄移植と同じように造血が回復してくるまでの間は感染症にかかる危険性が高いため、無菌室で治療を行うのが一般的です。

3. 予想される効果および危険性について

【効果】

G-CSF を使用することにより造血幹細胞が骨髄から末梢血中に動員され、移植に必要な造血幹細胞の採取が期待されます。この方法は、ドナーに全身麻酔や骨髄採取の手術を施すことなく、造血幹細胞を採取でき、かつ移植治療が可能になると考えられています。

【あなたにおける危険性】

この治療法は、2000年4月に保険診療の適用となりましたが、あなたにとっては、次のような治療の危険性等が考えられます。

- 1) 移植された造血幹細胞が少ない場合には生着不全を生ずる可能性
- 2) 大量に混入する T リンパ球による重症 GVHD が発生する危険性

これらについては、十分に配慮し予防、治療を行っていきますが、万一患者さんであるあなたにこれらの所見が認められた場合は、直ちに適切な処置を行います。

【ドナーにおける危険性】

このことに関して、G-CSF 投与に関連することと、血球分離装置による採取に関連することについて説明します。

G-CSF 投与に関連すること

G-CSF は、癌の患者さんにおいて化学療法後の白血球減少に対する有効な薬剤としてこれまできわめて多くの患者さんに投与されてきています。したがって安全性の高い薬剤といえ

ますが、健常人ドナーに対して使用した場合、これまで以下のような副作用が報告されています。

1) 投与中又は投与後間もない時期の副作用

軽度なものとしては腰痛、胸痛、骨痛、背部痛、関節痛、筋肉痛、発疹、紅斑、悪心、嘔吐、発熱、倦怠感、頭痛、食思不振、動悸などの症状が認められています。特に腰部や胸部などの骨痛は約70%と高頻度に見られていますが、いずれも一過性であり通常の鎮痛剤で軽減します。血液検査では白血球増加、血小板減少、肝機能異常、尿酸値上昇、腎機能異常（血清クレアチニン値上昇）などが知られていますが、いずれも一過性であり、G-CSF投与終了後2、3日で正常値に回復します。白血球増加、血小板減少に関しては、前述のように注意深く経過を見させていただき、必要に応じG-CSFの減量や中止を考慮します。

重大なものとしては、G-CSFに対するアレルギーによると思われるショック、間質性肺炎、血圧低下などが報告されています。また、きわめて稀な副作用として、心筋梗塞、脳血管障害、脾臓破裂などの他、急性虹彩炎、痛風などの増悪、さらには基礎疾患を有するドナーにおける死亡例も外国で報告されています。

2) 投与後、長期的な副作用

健常人に対する長期的（数年以上）な影響に関しては、十分なデータは得られていません。しかし、わが国ではG-CSFの投与を受けた血縁ドナー2例における骨髄増殖性疾患（G-CSF投与後1年目のフォローアップ時に診断）と急性骨髄性白血病（G-CSF投与後14ヶ月目に診断）の発症が報告されました。日本造血細胞移植学会の見解は、「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」とされています。

血球分離装置による採取に関連すること

1) 採取のための血管確保に関すること

採血用と返血用のために左右の腕のなるべく太い静脈に、やや太めの注射針が穿刺されます。また小児では小児特有の配慮がなされます。もし両腕に十分な太さの血管がない場合には、首、肩（鎖骨の下の部分）、そけい部（足の付け根の部分）などから太い静脈にカテーテルを入れる場合、稀に出血、感染などの危険性が報告されています。肩からカテーテルを入れる場合、合併症として気胸が稀にみられます。

2) 採取中に関連すること

採取中の副作用として、全身倦怠感、手足のしびれ、および血管迷走神経反射に伴うめまい、吐き気、嘔吐などがみられることがあります。全身倦怠感は約30%と多く見られ、また手足のしびれは、採取中に分離装置内を循環する血液が固まらないようにするために用いる薬剤（抗凝固剤）によります。また、きわめて稀なことですが、血管迷走神経反射によると考えられる一過性の心停止が発生した方がわが国で1件報告されています。幸い迅速な処置により回復し、後遺症無く社会復帰されています。

3) 採取後に関すること

末梢血幹細胞の採取では血小板も大量に採取されます。このため血小板減少が約50%に見られます。採取終了後は血小板数をチェックしますが、規定以下の減少の場合は、採取した末梢血幹細胞の中から血小板成分を分離して、点滴注射で返血する処置を行います。

現在わが国では、末梢血幹細胞移植のためのドナーの方の安全性を確保するため、日本造血細胞移植学会と日本輸血学会によって末梢血幹細胞の動員採取に関するガイドラインが作成され、またドナーとなられる方は全員登録し、採取中はもとより採取後の健康状態の追跡調査を実施するシステムができています。

なお、この方法で患者であるあなたに移植された細胞が万一生着しなかった場合は、同じドナーの方から再度末梢血幹細胞を採取したり、全身麻酔下で骨髄の採取をお願いし再度移植を行わなければならない可能性もあります。

4．同種末梢血幹細胞移植以外の治療法について

あなたの病気を治療する方法としては、適切なドナーがいる場合は骨髄移植があります。その他、薬剤のみで治療する化学療法もあります。

骨髄移植は、ドナーの骨髄から造血幹細胞を採取し、薬剤や放射線による患者さんの病気の治療後に骨髄幹細胞を移植する治療方法です。既に国内では約 8,000 例以上に行われており、その有用性は確認されています。この治療を行うためには、ドナーの骨髄液を十分量採取するために何回か場所を変えて腰の骨（腸骨）を採取針で刺し注射器で吸引しますので、全身麻酔または硬膜外麻酔をかけて行う必要があります。麻酔による重大な事故はほぼ 10,000 回に 1 回程度と言われています。また、骨髄を採取した場所の痛みがしばらく続きますが、通常 1 週間以内には日常生活に差し支えなくなるようになります。

また、末梢血中に造血幹細胞を動員する働きを持つ薬剤としては、G-CSF の他に GM-CSF や Stem cell factor などがありますが、いずれもまだ研究段階の薬剤であり、保険診療が新しく承認された同種末梢血幹細胞移植という治療を行うためには、効果と副作用の面から G-CSF のみが使用されています。

5．人権保護やプライバシーの保護について

当院では、この治療法を選ぶにあたって、あなた並びにドナーの方の意思を大切にします。したがって、この治療について何か説明を求めたいことがあった場合や、薬の使用中に何か問題がおきたり、心配なことがありましたら、いつでも遠慮なく担当医に申し出てください。

また、当院では、あなたがこの治療に参加することによって得られた情報は、この治療を評価するためだけに使われ、あなたの名前や治療上の様々な事柄については、そのプライバシー（秘密）を必ず守ります。

この説明を聞かれてよくわからないことがありましたら、なんでも担当医にお尋ねください。そして納得していただけたら、別紙に署名捺印をお願いします。