

**健常小児ドナーからの骨髄・
末梢血幹細胞採取に関するガイドライン**

安井昌博

井口晶裕

日本造血・免疫細胞療法学会

日本小児血液・がん学会

日本輸血・細胞治療学会

目 次

I. 背景	2
II. 目的	3
III. インフォームドコンセントおよびインフォームドアセント	3
IV. 実施施設の適格性	4
V. 小児ドナーの安全性確保	5
VI. 自己血貯血	6
VII. ドナーの登録と安全性モニター	8
VIII. 骨髄採取	8
IX. 末梢血幹細胞 (PBSC) の動員	10
X. アフェレーシス	12
XI. 附記	14
XII. 参考文献	15

I. 背景

同種造血幹細胞移植 (Allo-HSCT) は血液難病を始め、先天性免疫不全や先天性代謝異常の一部において、根治を期待しうる治療として広く普及しているが、本治療を遂行する上で造血幹細胞ドナーの存在が必須であり、ドナーの人権擁護や安全性の保証が求められる。同種骨髄移植 (Allo-BMT) は当初血縁ドナーからの移植のみで始まったが、1991年に非血縁ドナーからの BMT を目的として骨髄バンクが設立され、ドナーの安全性確保のために、ドナー安全委員会から骨髄採取マニュアル第一版が2001年に公表された。一方、同種末梢血幹細胞移植 (Allo-PBSCT) は、2000年4月に健康保険適用が承認され、これに合わせて成人領域では日本造血細胞移植学会から2000年4月「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」が公表された。その後収集された有害事象報告、高齢ドナーの増加、非血縁ドナーへの拡大を受けて、2010年6月には第四版が公表された。同様に、骨髄採取マニュアルも有害事象報告を受けて改訂が加えられ、2011年4月に第四版が公表されている。

日本小児血液学会造血細胞移植委員会では、2000年4月に「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」と「小児における自己および同種造血幹細胞採取に関する技術指針」作成のためのワーキンググループを組織し、幾多の議論の後に2002年4月に日本小児血液学会理事会の承認を経て公表した(1,2)。一方、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は、日本造血細胞移植学会によって2000年4月より末梢血幹細胞 (PBSC) ドナーについて開始され、2005年4月か

らは骨髄 (BM) ドナーについても行われている。本登録によれば、小児ドナーにおいても重症の有害事象が PBSC ドナーで 3 例、BM ドナーで 6 例報告されており、小児ドナーの安全性向上のために、改めて健常小児ドナーからの骨髄・末梢血幹細胞採取に関するガイドラインを作成し、公表する必要があると認識された。

II. 目的

15 歳以下の健常な小児ドナーから、移植後の生着に必要な十分量の BM・PBSC を安全に採取するために、自己血の準備から全身麻酔下での BM 採取、あるいは G-CSF 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、全身麻酔下での BM 採取、あるいは 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。

なお、小児をドナー候補として検討を開始した時点で、HLA 検査を行う前に「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」に基づいた説明をドナー候補の小児およびその保護者に行い、同意を取得しなければならない。

III. インフォームドコンセントおよびインフォームドアセント

小児ドナーの保護者に対しては、allo-BMT あるいは allo-PBSC の概略と同種臍帯血移植 (allo-CBT) との比較を説明した上で、全身麻酔下の BM 採取あるいは G-CSF 投与およびアフエレーシスによる PBSC 採取の、いずれかの予定されている採取法について、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。小児ドナー本人に対しては、年齢や発達段階に応じたイラストなどのわかりやすい資料を用いて説明し、可能な年齢であればインフォームドコンセントあるいはインフォームドアセントを得る。

尚、同意書には以下の事項を含むものとする。

- ・ HLA 検査とその方法について説明を受け理解したこと。
- ・ Allo-HSCT について、BMT、PBSC、CBT の特徴、長所および短所につき説明を受け理解したこと。
- ・ 全身麻酔および BM 採取の方法と合併症について説明を受け理解したこと。
- ・ G-CSF 投与および PBSC 採取の方法と合併症について説明を受け理解したこと。
- ・ 自己血貯血と自己血輸血の方法と合併症について説明を受け理解したこと。
- ・ 十分な脱血量を確保するために、橈骨動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 BM 採取が必要となる場合がありうること。

IV.実施施設の適格性

1. 施設の体制（以下は採取施設認定基準に準ずる）

1) 責任体制の整備

健常小児ドナーにおける BM・PBSC 採取に伴う危険性を実施施設として認識し、健常小児ドナーからの BM・PBSC 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

厚生労働省「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、輸血責任医師を置くこと。

3) 麻酔科が設置され、常勤の日本麻酔科学会専門医または麻酔標榜医がいて、麻酔責任医師が定められていること。

4) 感染症対策委員会が設置され、重篤な感染症発生時の対策マニュアルが整備されていること。

5) 医療事故対策委員会が設置され、重大な事故発生時の対策マニュアルが整備されていること。

6) 緊急時に対応すべき救急処置室及び集中治療室を完備していること。

7) 採取実施施設の条件

① BM 採取においては、少なくとも 10 例以上実行した経験を有する常勤医師が確保されていること。

② PBSC 採取においては、少なくとも 30 例以上実行した経験を有する医師が確保されていること。あるいは PBSC 採取を 10 例以上実行した経験を有する医師が確保され、かつ施設として少なくとも PBSC 採取を 30 回以上実行した経験を有すること。日本輸血・細胞学会認定医の指導・監督の下にアフエレーシスを実施できる日本輸血・細胞学会認定施設が望ましい。

③ 迅速に CD34 陽性細胞数が測定できる体制が確立されていること。

2. 実施体制

1) スタッフ

小児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、小児ドナーの安全性を最優先し、BM・PBSC 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

① BM 採取においては麻酔科医の全身管理下にあるため、採取責任医師あるいは採取担当医師は速やかに採取の中止を含めた適切な処置を、麻酔科医と

の協議の上で判断できる体制を確保すること。

- ② PBSC 採取においては心電図・酸素飽和度モニター、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

- ① BM 採取においては適切に管理された手術室で行う。
- ② PB 採取においては小児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。保護者の付き添いにより、ドナーの安心が得られるような配慮を行う。

4) 作業基準の作成

- ① BM 採取においては、本ガイドラインが作業基準（マニュアル）となりうる。
- ② PBSC 採取においては、アフエレーシスの作業基準を、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。

5) 採取記録の保存

- ① BM 採取においては、麻酔記録および穿刺回数・総採取量・総有核細胞数を含む採取記録要旨を保存すること。
- ② PBSC 採取においては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、原則として「院内における血液細胞処理のための指針」に従う。

V. 小児ドナーの安全性確保

1) 小児ドナーの年齢

本ガイドラインの対象とする年齢は、BM ドナーの場合は 1 歳以上 15 歳以下とし、PBSC ドナーの場合は 10 歳以上 15 歳以下とする。1 歳未満の乳児や重度の心身障害のある同胞については、細胞源のいかんにかかわらず原則として allo-HSCT のドナーとはしない。

2) 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
- ・ 血栓症の既往のある人
- ・ 冠動脈疾患または脳血管障害の既往のある人

- ・ 治療を必要とする心疾患、肺疾患、腎疾患、肝疾患を有する人
- ・ 治療または精密検査が必要な臨床検査値異常を有する人
(ただし、軽度で是正可能と考えられる鉄欠乏性貧血は除く)
- ・ 自己免疫疾患を有する人
- ・ 神経疾患を有する人
- ・ コントロール不良の高血圧を有する人
(安静時収縮期 $>160\text{mmHg}$ または拡張期 $>100\text{mmHg}$)
- ・ コントロール不良の高脂血症を有する人
(総コレステロール $>240\text{mg/dL}$ 、但し LDL-C $<140\text{ mg/dL}$ を除く)
- ・ 投薬治療が必要な糖尿病
(空腹時血糖 $>125\text{mg/dL}$ または随時血糖 $>200\text{mg/dL}$) 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
- ・ ファンconi貧血、サラセミアなどの先天性血液疾患
- ・ 間質性肺炎を合併あるいは既往として有する人
- ・ 悪性腫瘍の既往

3) 小児ドナー候補者の適格性チェック

責任医師が小児ドナー候補者および保護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)、採取前検査(ECG、胸部 X 線写真、血液像を含む全血球計算値、生化学、凝固能、感染症、尿定性など)を実施し、日本赤十字社血液センターの血小板アフェレ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。BM ドナーでは検査可能な年齢なら呼吸機能検査を行い、PBSC ドナーでは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

小児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、適格基準を外れる小児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ドナー適格性を判定する。

VI.自己血貯血(小児における自己および同種造血幹細胞採取に関する技術指針より引用、改変)

若年者ドナーからの自己血採血は、採血の困難さのみならずドナーにとって精神的な

侵襲になる危険性を有することがある。また、ドナーへの同種血輸血は、ドナーに肝炎感染などのリスクを与えるのみならず、移植患者へ不適合な白血球を混入する可能性があるために、避けるのが原則である。このような場合は、「ドナーの安全な自己血貯血」および「ドナーに対して同種血輸血を行わない」の原則に立ち、採取量およびドナー適格性を検討する。

1. 小児の自己血貯血量の決定(3, 4, 5)

1) 1回自己血採血量は以下のように決定する。

成人の1回自己血採血量は循環血液量の10% (8 mL/kg 体重) であるが、小児は成人に比較し体重当たりの循環血液量が多いため、循環血液量の12%の自己血採血(10 mL/kg 体重)が可能である。厳密な小児の循環血液量算定にはMorseらの計算式が有用であるが、本指針ではより簡便で実用的な「10 mL/kg ドナー体重」を用いる。但し、Morseらのデータから中学生以上は実質的に成人と同様に「8 mL/kg ドナー体重」として扱う。

2) 総貯血量は以下のように決定する。

- a. BM採取の際の自己血総貯血量は原則として「骨髄採取予定量- (10 mL×kg ドナー体重)」とする。
- b. PBSC採取においてはドナー体重から推定される1回の採血可能な自己血量が、アフエレーシス体外循環回路の容量より多い場合(1回自己血量 \geq 体外循環回路内容量)は自己血貯血は不要であるが、回路内容量が1回の自己血採血量を超える場合は、その差に相当する血液量を貯血し、アフエレーシス時に体外循環回路の充填(priming)に用いる。必要とされる貯血量が1回自己血採血量を超える場合は複数回に分けて貯血する。

2. 小児における自己血採血の注意点

小児から自己血採血を行う際には、以下の点に注意する。

- 1) 理解力: 学童以上では説明することで協力を得られるが、幼児では突然不穏状態になり、強制的な処置を必要とすることもある。事前に採取医がコミュニケーションをとっておくことが必要である。
- 2) 血管確保: 確実に血管確保することが安全かつ円滑にアフエレーシスを行うために重要である。また、血管に応じた採取針を選択する。
- 3) 自己血採取時の補液: 6才未満では補液ルートを確保し、予定採血と同量の生理的食塩水を採血と同時に点滴することが望ましい。
- 4) 抗凝固剤比率: 1回採血量が少ない場合、血液量に対する抗凝固剤が過剰にならないように注意する。
- 5) 穿刺部位はポピドンヨード・エタノールで念入りに消毒し、無菌的に採血する。

6)疼痛緩和の目的で穿刺予定部位にエムラクリーム®を10cm²あたり1g密封法で塗布、またはエムラパッチ®を1枚60分間貼付することも推奨される。

VII.ドナーの登録と安全性モニター

採取終了後、1週間から1ヶ月程度を目処に、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。血縁造血幹細胞ドナーフォローアップ事業は、2005年4月より、血縁者ドナーの安全を担保しつつ、不可避免的に発生するかもしれないドナーの有害事象を骨髄・末梢血ドナー双方について前方視的に把握し、その回避策を検討することにより将来のドナーにおける一層の安全確保を目的に、一ドナーにつき、1)採取事前登録、2)急性期有害事象報告、3)同意を得られたドナーにおける毎年5年間のお見舞い手紙を、当面5年間の新規登録+5年間のフォローアップを目途に実行されている。またこの事業に登録することにより、適格者は血縁造血幹細胞ドナー(骨髄・末梢血)傷害保険に加入することができる。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血縁造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。

VIII.骨髄採取

1. 骨髄採取における安全性に関する基本的条件

本項では、主に小児の健常同胞ドナーから安全に骨髄を採取するための基本的条件について述べる。

1) 年齢およびドナー適格性

1才未満の乳児は骨成長が未熟でありかつ循環血液量が少なく自己血貯血も困難なため、allo-HSCTのドナーとすべきではない。また、幼児から就学前の小児においても腸骨の成長は未熟で自己血貯血のための血管も細いことから、他のソースの造血幹細胞移植も十分に検討し、慎重に対応すべきである。学童以上は、理解力もあり自己血採取も協力が得られやすく、比較的安全に骨髄採取を行う条件が整いやすい。健康診断により、貧血その他の疾患の有無を評価し、ドナーとしての適格性を慎重に判断する。

2) 骨髄採取量

骨髄採取量は「10~15 mL/kg 患者体重」を目安と、ドナー体重および患者との体重差などを考慮して決定する。10歳未満のドナーでは骨髄中のCD34陽性細胞の比率が高く、生着に必要な細胞数として成人ドナーの場合と同等の骨髄採取量を必要としないため(6)、過度の負担を避けるように配慮すべきである。

3) 骨髄採取の方法(骨髄採取マニュアル第四版 骨髄移植推進財団ドナー安全委員会

5～10 ページを参照；http://www.jmdp.or.jp/documents/file/04_medical/f-up02b-4.pdf)

- a. 麻酔：手術室で気管内挿管での全身麻酔を原則とする。
- b. 採取担当医師：採取責任医師または過去に骨髄採取を 10 例以上経験した医師の監督・指導の下に採取を実施する。
- c. 採取針：感染予防の点からもディスポ針を原則とする。太さは 15G までで、長さはドナーの皮下組織の厚さを考慮して骨髄に到達可能ななるべく短いものを使用する。採取針のグリップ部分（頭）が採取医師の母指球筋内側に当たる状態で、示指が針先端から少なくとも 1～2 cm まで届く長さを選ぶ（2 インチを推奨）。小児ドナーでは穿刺が浅めになるため、側孔付きは望ましくない。
- d. 抗凝固剤：ヘパリンを使用し、最終濃度は通常 10 単位/mL 前後とする。
- e. 希釈液：生理食塩水を用いることとし、組織培養液（RPMI1640 等）は使用しない。
- f. 採取バッグ：日本国内で承認されている骨髄採取キットはボーンマロウコレクションキット（製造元：フェンウォールインク、製造販売元：フレゼニウスカービジャパン株式会社）とボーンマロウコレクションシステム（製造元：バイオアクセス社、製造販売元：株式会社タスク）のいずれかである。
- g. 術野の消毒：外科手術と同様に術野を確実に消毒、ポビドンヨードで 2 回、アルコール 1 回で消毒・乾燥させて、滅菌覆布で無菌野を設定する。
- h. 穿刺部位の確認：最初に上後腸骨棘を確認、仙腸関節に沿って腸骨稜を確認し、上後腸骨棘を含む腸骨稜（翼）後ろ 1/3 を穿刺部位とする。下後腸骨棘近傍は上殿動脈穿刺の危険があり、避ける。穿刺部位の確認は必ず上級医師が対側も確認する。年長児～成人では上後腸骨棘を目標に垂直に穿刺する方法がとられているが、幼児～年少児では腸骨稜の厚さが薄いために、仙腸関節を穿刺するリスクが高くなるため、貫通しないように注意して、腸骨稜に添った腸骨翼を側面穿刺することも可能である。
- i. 穿刺手技：骨髄採取針の持ち方は、針先の斜面を錐もみ回転の内側にし、グリップ（頭）を母指球筋内側に当て、針先を示指で固定する。採取針を皮下組織に進める際はゆっくりと進め、骨膜に当たったところで骨の手応えを確認、針先が滑らないように骨表面と刺入角度を垂直に近くし、力を加えて錐もみしながら進める。利き腕でない手は皮膚が滑らないように固定すると共に、針先が滑りやすい場所では指腹を針に添えるとよい。皮質骨を抜けて抵抗がなくなるか、針先が 5 mm 強挿入されて針が固定できれば内針を抜き、素早くシリンジを挿入固定して、勢いよく陰圧をかけて吸引する。この際、シリンジが抜けないようにシリンジの外筒は採取針側に押さえて固定する。1 回の吸引は末梢血の混入を防ぐために 3～5 mL にとどめる。シリンジを外したら速やかに内針を挿入し、採取針全体を 180 度回転させ、再び新しいシリンジを挿入固定して 2 回目の吸引を行う。穿刺回数を増やさずに針先端の斜面の向きを変えることで、採取量の増加が期待できる。採取針の回転を 120 度にとどめて 3 回の吸引を行うこともある。一旦吸引

した骨髄液は体内に戻さない。抜針と同時にガーゼで圧迫し、血腫を作らないように注意する。また、同一穿刺部位で深さを変えて吸引・採取することも可能である。この場合、貫通を防ぐためには始めに深めに穿刺し、2回目は針を回転させながら完全に抜けないように浅くして吸引・採取する。回転時の抵抗が弱くなることで、針が浅くなってきたのが感じ取れる。

同じ皮膚の穿刺孔を用いて採取針を皮下に至らせ、皮膚を数 mm ずつずらして新しい皮質骨を穿刺して採取を繰り返す。同じ皮質骨の穿刺孔に当たらないように注意する。皮膚の穿刺孔は片側当たり 2 ないし 3 カ所とする。骨髄採取は出血そのものであり、血圧の維持などに注意して進めるが、採取速度は 10 mL/kg/30 分以下とし、採取量（出血量）は麻酔科医にも伝える。貯血した自己血は採取開始後適宜輸血する。

j. 目標細胞数：有核細胞数として患者体重当たり 3×10^8 /kg、CD34 陽性細胞数として患者体重当たり 2×10^6 /kg であるが、採取開始時に有核細胞数を測定し、通常の細胞密度があれば初期の採取目標量でほぼ達成できる。原則的には採取途中で採取バッグ内の有核細胞数を測定し、採取終了時にも全採取有核細胞数を確認する。

k. 止血：採取終了直後に穿刺部位全体を少なくとも 3 分以上かけて圧迫止血するが、小児ドナーの場合呼吸運動を過度に抑制しないように注意する。止血を確認したらガーゼを厚めに覆って圧迫止血する。

l. 術後管理：抜管後、病室に戻るまではもっともリスクの高い時期であり、医師が必ず付き添う。全覚醒までは呼吸・循環モニターを装着し、少量の酸素投与も継続する。点滴ルートは食事が安定して摂取できることを確認するまでは維持する。予防的抗生剤の投与については、小児ドナーでの重篤な有害事象報告（腸骨骨髄炎、敗血症性ショック）から推奨される。

IX.末梢血幹細胞（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。日本造血細胞移植学会による「同種末梢血幹細胞外来採取血縁ドナー追加調査」（2008 年）では、すでに約 20%の施設で G-CSF の外来投与が安全に行われていたが、小児ドナーにおいては格別に注意を払って安全性を担保する。

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 投与後は G-CSF 注射前に全血球計算（complete blood counts, CBC）を行い、白血球 $50,000/\mu\text{L}$ 以上、血小板 $100,000/\mu\text{L}$ 以下になった場合は投与量を減量する。白血球数が $75,000/\mu\text{L}$ 、血小板 $50,000/\mu\text{L}$ 以下に達した場合は投与を一旦中止する。また、投与中、ドナーに副作用が発生した場合は、状態に応じて中止もしくは減量を検討する。

2) G-CSF の投与量

これまで行われた dose-finding study の成績(7-12)から、G-CSF の投与量が $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ (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。 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ /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(9)。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 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が推奨されている(13)。G-CSF の投与期間は4-6日間とする報告が多い。 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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(9, 12, 14, 15)。一方、7日目以降は CD34 陽性細胞の減少が観察されており(13)、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(15)、差があるとする場合(11)があり、一定の成績は得られていない。

以上より、allo-PBSCT 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 を皮下投与し、4-6日目に1-2回のアフェレーシスを実施する方法が妥当と考えられる。また、アフェレーシス開始は 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・filgrastim BS が $400 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ である。

3) G-CSF 投与に関連すると考えられる有害事象

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。

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(10)。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、脳血管障害、脾破裂などの報告例の他、死亡例も報告されている(17-19)。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(20, 21)。一方、血小板減少 (<

100,000/ μ L)も高頻度にみられるが、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(22)。最近わが国ではG-CSF投与を受けた血縁ドナーにおける急性骨髄性白血病の発症が報告された。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。その後のわが国の調査では、骨髄ドナーでの血液腫瘍発生は2/5921例(白血病2例)、末梢血幹細胞ドナーでは1/3262例(白血病1例)で有意差はないものと考えられる(厚生労働科学研究「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」)。欧州造血細胞移植グループ(EBMT)の調査では血液腫瘍の発生は骨髄ドナーで0.40/10000人一年、末梢血幹細胞ドナーで1.20/10000人一年であり、一般集団と比較し同等の発生率と考えられる(17)。米国のNMDPにおける非血縁末梢血幹細胞ドナー2408例の調査でも血液腫瘍では慢性リンパ性白血病が1例、非血液がんが25例発生しており、G-CSF投与で骨髄性白血病のリスクが増大する懸念は否定的である(18)。以上の結果をまとめると、10年程度の観察ではG-CSF使用ががん発生を助長する可能性は否定的と考えられる。

X.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. PBSC採取のためのアフエレーシスに関する認識

All^o-PBSCTのためのドナーは、PBSC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、PBSC採取には成分献血以上のリスクがあることを認識する必要がある。

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、PBSC採取においても同様に、輸血部医師などの第三者医師の介在が望まれる。

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、約1週間後には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バイタルサインを定期的に監視し、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。その時点での幹細胞の採取状況によって2回目のアフエレーシスによるPBSC採取の中止を検討する。

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。静脈留置針穿刺に際しては、30分ないし60分前に穿刺部位の皮膚に貼付用局所麻酔剤貼付、あるいはエムラクリーム/パッチを塗布/貼付する。可能な限り太い静脈ラインの確保が有利であり、両側前肘部の静脈を用いるのが望ましい。採血側の血流が不安定な場合は、マンシェ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。静脈確保が困難な場合は習熟した医師による撓骨動脈穿刺により血管ラインを確保する。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150-250mL/kgあるいは循環血液量の2-3倍が一般的で、血液流量は採血ラインを動脈に確保した場合40-60 mL/分程度、末梢静脈を採血ラインとして15-40 mL/分の流量で採取することも可能であり、「体重(kg)×1.5 mL/分」を超えない様にする。採取時間は処理量と血液流量によるが、長時間に及ぶのでストレスの軽減や水分の補給を心掛け、3時間以内を目安とする。アフエレーシスの上限は300mL/kgとする。

4. アフエレーシスに関連すると考えられる有害事象（巻末の資料も参照のこと）

アフエレ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モニターの準備が必須であり、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、アフエレ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。また、PBSC 動員からアフエレ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が、移植後速やかな生着を得るためにはわが国では一般に $2 \times 10^6/\text{kg}$ （レシピエント体重）の CD34 陽性細胞数が必要とされている。しかし、CD34 陽性細胞が $1-2 \times 10^6/\text{kg}$ でも生着は可能であると考えられている。

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では、PBSC 動員の至適条件でも CD34 陽性細胞 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上の PBSC が採取できない場合があり、日本造血細胞移植学会「同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ事業」の調査では CD34 陽性細胞 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上の PBSC が採取できない例が 9.5%、 $1 \times 10^6/\text{kg}$ 以上の PBSC が採取できない例が 2.1%にみられた。現在のところこのような 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、または血縁ドナーで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。

XI. 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 $300\text{mL}/\text{kg}$ （ドナー体重）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。

ドナー手帳について

小児ドナー本人あるいはその保護者（代諾者）にドナー手帳をわたして長期フォローアップに活用していくことが望ましい。

XII. 参考文献

1. 秋山祐一 2003. 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 日本小児血液学会雑誌 17: 172-173.
2. 今泉益栄 2003. 小児における自己および同種造血幹細胞採取に関する技術指針 日本小児血液学会雑誌 17: 174-177.
3. 田崎哲典 他. 1992. 小児の自己血輸血 日輸血会誌 38:625.
4. 寮 隆吉 他. 1994. 自己血輸血 Medical Technology 22:617.
5. Morse M et al. 1947. Blood volumes of normal children . Am J Physiol 151:448.
6. Yabe M, Morimoto T, Yabe H, et l. 2014. Feasibility of marrow harvesting from pediatric sibling donors without hematopoietic growth factors and allotransfusion. *Bone Marrow Transplant* 49 : 921-926.
7. Dreger, P., Haferlach, T., Eckstein, V., Jacobs, S., Suttorp, M., Loffler, H., Muller-Ruchholtz, W., and Schmitz, N. 1994. 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.
8. Grigg, A.P., Roberts, A.W., Raunow, H., Houghton, S., Layton, J.E., Boyd, A.W., McGrath, K.M., and Maher, D. 1995. 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.
9. Stroncek, D.F., Clay, M.E., Petzoldt, M.L., Smith, J., Jaszcz, W., Oldham, F.B., and McCullough, J. 1996. 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.
 10. Suzue, T., Kawano, Y., Takaue, Y., and Kuroda, Y. 1994. Cell processing protocol for allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor. *Exp Hematol* 22:888-892.
 11. Waller, C.F., Bertz, H., Wenger, M.K., Fetscher, S., Hardung, M., Engelhardt, M., Behringer, D., Lange, W., Mertelsmann, R., and Finke, J. 1996. 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.
 12. Harada, M., Nagafuji, K., Fujisaki, T., Kubota, A., Mizuno, S., Takenaka, K., Miyamoto, T., Ohno, Y., Gondo, H., Kuroiwa, M., et al. 1996. G-CSF-induced mobilization of peripheral blood stem cells from healthy adults for allogeneic transplantation. *J Hematother* 5:63-71.
 13. Anderlini, P., Korbling, M., Dale, D., Gratwohl, A., Schmitz, N., Stroncek, D., Howe, C., Leitman, S., Horowitz, M., Gluckman, E., et al. 1997. Allogeneic blood stem cell transplantation: considerations for donors. *Blood* 90:903-908.
 14. Teshima, T., and Harada, M. 1997. Mobilization of peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation. *Cytokines Cell Mol Ther* 3:101-114.
 15. Yano, T., Katayama, Y., Sunami, K., Deguchi, S., Nawa, Y., Hiramatsu, Y., Nakayama, H., Arakawa, T., Ishimaru, F., Teshima, T., et al. 1997. G-CSF-induced mobilization of peripheral blood stem cells for allografting: comparative study of daily single versus divided dose of G-CSF. *Int J Hematol* 66:169-178.
 16. Murata, M., Harada, M., Kato, S., Takahashi, S., Ogawa, H., Okamoto, S., Tsuchiya, S., Sakamaki, H., Akiyama, Y., and Kodera, Y. 1999. Peripheral blood stem cell mobilization and apheresis: analysis of adverse events in 94 normal donors. *Bone Marrow Transplant* 24:1065-1071.
 17. Halter, J., Kodera, Y., Ispizua, A.U., Greinix, H.T., Schmitz, N., Favre, G., Baldomero, H., Niederwieser, D., Apperley, J.F., and Gratwohl, A. 2009. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica* 94:94-101.

18. Pulsipher, M.A., Chitphakdithai, P., Miller, J.P., Logan, B.R., King, R.J., Rizzo, J.D., Leitman, S.F., Anderlini, P., Haagenson, M.D., Kurian, S., et al. 2009. Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. *Blood* 113:3604-3611.
19. Becker, P.S., Wagle, M., Matous, S., Swanson, R.S., Pihan, G., Lowry, P.A., Stewart, F.M., and Heard, S.O. 1997. Spontaneous splenic rupture 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.
20. Parkkali, T., Volin, L., Siren, M.K., and Ruutu, T. 1996. 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.
21. Spitzer, T., McAfee, S., Poliquin, C., and Colby, C. 1998. Acute gouty arthritis following recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy in an allogeneic blood stem cell donor. *Bone Marrow Transplant* 21:966-967.
22. Kawano, Y., Takaue, Y., Watanabe, T., Abe, T., Okamoto, Y., Iwai, A., Iwai, T., Watanabe, A., Ito, E., Makimoto, A., et al. 1999. Efficacy of the mobilization of peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor in pediatric donors. *Cancer Res* 59:3321-3324.