

総 説

同種末梢血幹細胞移植のためのドナーサイタフェリシス

角 南 一 貴*・原 田 実 根**

*岡山大学医学部輸血部, **同第二内科

Donor Cytapheresis for Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation

Kazutaka Sunami* and Mine Harada**

**Division of Blood Transfusion, **Second Department of Medicine, Okayama University Medical School*

Summary Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (allo-PBSCT) is now increasingly used as an alternative to allogeneic bone marrow transplantation. PBSCs are generally mobilized for collection from normal donors using human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). The mobilization protocol (optimal dose of G-CSF and schedule), however, has not been fully established. Although the short-term safety of G-CSF seems acceptable, the long-term safety of G-CSF is unknown. In this review, dose and schedule of G-CSF administration, safety of the PBSC donors and future directions are discussed.

Key words: allogeneic blood stem cell transplantation, mobilization, G-CSF, apheresis

1. は じ め に

骨髓破壊的な治療後の造血能再構築を目的に、同種および自家移植として、骨髓中の造血幹細胞が長く利用されてきた。近年、化学療法による骨髓抑制後の造血能回復時に末梢血に造血幹細胞が大量に動員され¹⁾、造血因子を併用することにより、より大量の造血幹細胞が動員されるという事実がわかり²⁾、これを用いる自家末梢血幹細胞移植 (auto-PBSCT) が現在急速に普及しつつある。自家骨髓移植 (auto-BMT) に比べ auto-PBSCT は速やかな造血能回復が得られるため、抗生剤使用量の減少、輸血量の減少、重症感染症の頻度の減少、入院期間の短縮および医療費の軽減が得られるという利点があり³⁻⁶⁾、骨髓破壊的な治療後の造血能の再構築のための造血幹細胞源は骨髓 (BM) から末梢血幹細胞 (PBSC) にとって替わられてきている⁷⁾。

顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 単独投与によっても大量の PBSC を動員することが可能で⁸⁾、癌患者に対して、これを用いて行った結果、速やかな造血能回復が得られたとの報告^{9,10)} があり、造血因子単独投与によっても移植可能な PBSC は確保できると考えられる。現在多施設で、これを同種移植 (allogeneic transplantation) に応用する試みがなされ、

同種骨髓移植 (allo-BMT) と比べて速やかな血液学および免疫学的再構築が得られており¹¹⁻¹⁹⁾、auto-BMT が auto-PBSCT にとって替わられたのと同様に、allo-BMT が allo-PBSCT にとって替わられる可能性が示唆されている。この章では、同種末梢血幹細胞移植のための PBSC 動員、採取およびドナーの副作用について述べ、今後の課題についても言及したい。

2. G-CSF 単独投与による PBSC 動員

2.1 至適投与量および投与期間

現在 G-CSF を用いて末梢血幹細胞を動員することが一般的であり、いろいろな施設でいろいろな方法がとられている。今までの報告からは、G-CSF の投与量は 5~16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、投与期間は 4~6 日間で 1~3 回アフェリシスを行っている。表 1 に健常人ドナーにおける G-CSF の dose-finding study の報告のまとめを示す。九州大学第一内科の検討では、G-CSF を 5, 10, 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ をそれぞれ 5 日間投与し、6 日目にアフェリシスを行っている²⁰⁾。その結果は、CD 34 陽性細胞, colony-forming unit-granulocyte/macrophage (CFU-GM) および long-term culture-initiating cells (LTC-IC) は G-CSF の投与量依存性、時間依存性に増加した。その他の施設でも投与量

表1 健康人ドナーにおける PBSC 動員のための G-CSF の dose-finding study

	<i>n</i>	G-CSF 投与量 ($\mu\text{g/kg/day}$)	投与 日数	処理 血液量 (L)	CD 34 ⁺ 数 ($\times 10^6$)	CFU-GM 数 ($\times 10^5$)	LTC IC 数 ($\times 10^4$)
Suzue ら ²¹⁾	4	2	5	3	75 $\pm$ 60	18 $\pm$ 7.0	NR
	5	5			130 $\pm$ 30	46 $\pm$ 33	
Grigg ら ²⁵⁾	15	3 $\sim$ 5	7 $\sim$ 10	0	21(7.3 $\sim$ 35)/L	8.0(2.9 $\sim$ 11)/L	NR
	15	10			54(36 $\sim$ 73)/L	15(8.0 $\sim$ 22)/L	
Harada ら ²⁰⁾	3	5	5	5	52.1 $\pm$ 8.1	10.5 $\pm$ 3.6	7.9 $\pm$ 2.2
	3	10			109.0 $\pm$ 31.8	18.9 $\pm$ 0.7	19.2 $\pm$ 1.7
	3	15			117.0 $\pm$ 54.4	37.7 $\pm$ 13.2	23.2 $\pm$ 7.3
Dreger ら ²³⁾	3	5 $\sim$ 6	4 $\sim$ 6	5 $\sim$ 10	1.0(0.8 $\sim$ 2.2)/kg/10 L	1.3(0.7 $\sim$ 1.9)/kg	NR
	6	10			5.5(0.9 $\sim$ 10.7)/kg/10 L	4.1(1.2 $\sim$ 10)/kg	
Stroncek ら ²²⁾	7	2	5	7 $\sim$ 10	1.1 $\pm$ 0.4	9.2 $\pm$ 6.3	NR
	20	5			2.8 $\pm$ 1.8	24.3 $\pm$ 17.5	
	31	7.5			4.1 $\pm$ 2.7	33.8 $\pm$ 34.7	
	27	10			4.7 $\pm$ 3.2	54.0 $\pm$ 84.6	
Waller ら ²⁴⁾	5	10	5	6 $\sim$ 12	4.3 $\pm$ 3.0	7.2 $\pm$ 4.4	NR
	14	(10 $\sim$ 12) $\times$ 2			10.7 $\pm$ 4.9	26.1 $\pm$ 39.4	

CFU-GM: colony-forming units-granulocyte/macrophage, LTC-IC: long-term culture-initiating cells, NR: not reported. 文献 56) より改変引用。

表2 健康人ドナーにおける G-CSF による PBSC 動員および採取

	<i>n</i>	G-CSF 投与量 ($\mu\text{g/kg/day}$)	投与 日数	アフエレシス 回数 (回)	処理 血液量* (L)	CD 34 ⁺ 数* ($\times 10^6/\text{kg}$)	CD 3 ⁺ 数* ($\times 10^8/\text{kg}$)
Anderlini ら ²⁸⁾	45	12	4	1	2.9(1 $\sim$ 3.4) $\times$ TBV	4.9(0.4 $\sim$ 19)	12.1(4.6 $\sim$ 23.5)
	32	12	5		2.9(2.3 $\sim$ 4.3) $\times$ TBV	7.8(1.1 $\sim$ 16.3)	14.2(5.9 $\sim$ 21.2)
Miflin ら ³⁵⁾	17	10	4 $\sim$ 7	1 $\sim$ 3	11(9 $\sim$ 14)	6.8(2.4 $\sim$ 15.6)	NR
Russell ら ⁴⁰⁾	14	4.8 $\sim$ 7.5	4 $\sim$ 5	1 $\sim$ 2	10.9(5.7 $\sim$ 33.3)	4.7(2.6 $\sim$ 7.4)	3.6(1.0 $\sim$ 6.2)
Bensingler ら ¹⁷⁾	53	16	5 $\sim$ 8	1 $\sim$ 4	NR	11.9(0.6 $\sim$ 40.1)	NR
Bacigalupo ら ¹⁵⁾	31	5 $\sim$ 10	7	1 $\sim$ 3	7.5	6.0(1.4 $\sim$ 8.3)	4.5(0.9 $\sim$ 15.2)
Shmitz ら ¹⁴⁾	8	5 $\sim$ 10	5 $\sim$ 6	1 $\sim$ 3	9 $\sim$ 10	6.7(2.2 $\sim$ 8.1)	3.4(1.4 $\sim$ 5.4)
Korbling ら ¹²⁾	9	12	4 $\sim$ 7	3 $\sim$ 4	(2 $\sim$ 3) $\times$ TBV	10.7(7.5 $\sim$ 22.5)	3.0(1.3 $\sim$ 15.2)
Rosenfeld ら ¹⁶⁾	19	16	6	2	NR	8.3(5.0 $\sim$ 25.6)	3.2(1.6 $\sim$ 7.2)
Aversa ら ⁵⁷⁾	17	12	5 $\sim$ 7	2 $\sim$ 4	NR	11.6(5.5 $\sim$ 19.0)	NR
Bishop ら ⁴³⁾	41	5	6 $\sim$ 7	3 $\sim$ 4	>12	7.7(1.6 $\sim$ 20.4)	6.9(4.2 $\sim$ 11.9)

NR: not reported, TBV: total blood volume, *中央値. 文献 56) より改変引用。

は異なるが同様な傾向が認められている²¹⁻²⁵⁾。G-CSF の投与量が 10 $\mu\text{g/kg/day}$ では、それ以下の投与量と比べて、はるかに CD 34 陽性細胞が多く動員されるようである²²⁻²⁵⁾。G-CSF を 12 $\sim$ 16 $\mu\text{g/kg/day}$ という大量投与を行った結果、より大量の PBSC が動員された反面、毒性も強くなったとの報告がある²²⁾。G-CSF の投与量が 10 $\mu\text{g/kg/day}$ とそれ以上の投与量で PBSC の動員効果を比較検討した報告が 2 つあり、10 $\mu\text{g/kg/day}$ と比べ動員効果はほぼ変わらない²⁰⁾、および、はるかに動員効果がよい²⁴⁾ と報告している。

G-CSF 投与後、末梢血の CD 34 陽性細胞数は 3 日目から増加し始め、5 日目もしくは 6 日目がピークとなっている^{20,22,23,25-27,32)}。7 日間を超える投与を行っても末梢血中の CD 34 陽性細胞のピークはかわらず、

むしろ 7 日目以降の CD 34 陽性細胞数は減少している^{22,25)}。ほとんどの研究者たちは末梢血中の CD 34 陽性細胞数のピークは 5 日目または 6 日目と考えているようである (表 2)。Anderlini ら²⁸⁾ は MD Anderson Cancer Center において 77 人のドナーを対象に G-CSF を 4 日間投与した群と 5 日間投与した群で採取 CD 34 陽性細胞数を retrospective に比較検討をしている。その結果、CD 34 陽性細胞数は 4 日目に採取したものと比べ 5 日目に採取したもののほうがはるかに多いと報告している。Sato ら²⁹⁾ は健康人ドナーに G-CSF 2 $\mu\text{g/kg/day}$ を 5 日間投与し、至適採取時期の決定のため time-course study を行っている。これによると最後の G-CSF を投与してから 24 $\sim$ 30 時間の間が最も至適な時期であるとし、G-CSF を投与して

から2時間は末梢血中のCFU-GMは増加しないので、leukapheresisは少なくともG-CSFを投与2時間後から開始するべきとしている。以上の報告から考えると、G-CSFは10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を4~6日間投与するのがよいと思われる。

2.2 投与方法

PBSC動員のためのG-CSF投与は、1日1回皮下投与が一般的であるが、MD Anderson Cancer Centerでは1日2回投与(6 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 2$)が好んで用いられている^{12,28,30,31}。Waller²⁴)らはG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日2回投与した群は10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回投与した群と比べてはるかにCD 34陽性細胞が多く動員されると報告しているが、1日投与量が同じで1回投与と分割2回投与で動員されるCD 34陽性細胞数に差が生じるか否かについては明らかではない。そこで、我々はG-CSFの1日投与量が同じで1日1回投与と1日2回投与でCD 34陽性細胞数に差があるかどうか検討を行った³²。6人のドナーにG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日2回、12時間毎に投与を行った群と5人のドナーに10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回投与した群と比較したが、2群間で動員されるCD 34陽性細胞数に差がなく、副作用の出現率にも差はなかった。したがって、G-CSFの2回分割投与はそれほど有利ではないと考えられる。

3. 移植に必要なPBSC量

auto-PBSCT後の生着を得るための移植細胞数に関する検討は数多くなされており、これらの結果からallo-PBSCT後の生着に必要な移植細胞数の目標が推定可能である。一般に、auto-PBSCTにおいては三血球系の早期生着と維持には少なくとも移植細胞中のCD 34陽性細胞が $2 \times 10^6/\text{kg}$ は必要であるといわれている³³。allo-PBSCTにおいては移植片対宿主病(graft versus host disease, GVHD)の予防にmethotrexateを用いることもあり、auto-PBSCTと比べてより多くのCD 34陽性細胞が必要と予想される。実際にallo-PBSCTを行った結果から、必要最小量のCD 34陽性細胞は $4 \times 10^6/\text{kg}$ ^{13,30}、または $2.2 \times 10^6/\text{kg}$ ¹⁴)と考えられている。Seattleグループはauto-PBSCTにおいて血小板の回復が遅れる症例はCD 34陽性細胞が $5 \times 10^6/\text{kg}$ より少ない量を移植した場合が多い^{9,10})ので、allo-PBSCTにおいては $5 \times 10^6/\text{kg}$ 以上と目標値を高く設定している¹⁷。allo-PBSCTに関する第1回国際シンポジウムでは、

CD 34陽性細胞数の目標値として $2 \sim 3 \times 10^6/\text{kg}$ 以上と設定することが提案された³⁴。今までの報告では、ほとんどの症例で $5 \times 10^6/\text{kg}$ 以上のCD 34陽性細胞数が移植されているため^{11~17}、移植後の生着を得るための必要最小量のCD 34陽性細胞数を評価するのは難しいと思われる。G-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を4~5日間投与し、10~20 Lの血液処理量で1~2回のleukapheresisを行えば、ほとんどの例で、 $2 \sim 3 \times 10^6/\text{kg}$ 以上のCD 34陽性細胞が採取できている³⁵。しかし、採取できるCD 34陽性細胞数は個人差もあるため、PBSCを採取する2、3日前からCD 34陽性細胞数をモニターして、採取可能性を推定し、不足の場合はさらにPBSC採取を追加するかどうかを決定する必要があると思われる。PBSCの凍結の是非であるが、freshなPBSCと比べて、生着の面では問題ないとされている^{12,28}。

4. PBSC採取法

PBSCは通常、連続血球分離装置を用いて採取する。血液処理量としては通常、ドナーの全血液量の2倍程度を行うのが一般的である。最近、ドナーの全血液量の3~6倍程度の血液処理を行うlarge-volume leukapheresisも報告されている^{30,36~39}。抗凝固剤として一般的にはacid citrate dextrose-A (ACD-A)が単独で用いられている。ACD-Aを大量投与した場合クエン酸中毒(低Ca血症による悪心・嘔吐、しびれ、痙攣等)が出現することがあり、採取中はドナーの状態を慎重に観察する必要がある。large-volume leukapheresisでは大量のACD-Aを必要とし、これがクエン酸中毒を助長することがあるため、heparinを併用してACD-Aの投与量を減らす試み³⁷)や、持続的にCa製剤を投与し予防する試みがなされている³⁸。このほかに迷走神経反射を来すこともあり注意を要する。採取流量を十分確保するには太い静脈ラインを確保する必要があるが、挿入時に気胸を併発した報告⁴⁰)もあることから、中心静脈ラインは避け、できる限り末梢静脈ラインで行うべきである。

5. G-CSF投与による副作用および合併症

PBSCを動員できるサイトカインは多数知られているが、その中でもG-CSFは動員効果が高く、また、多数の癌患者および慢性好中球減少症症例に長期にわたって投与された成績の集積から、重大な副作用が少ないことを考慮して選択されている。これまでの

表3 G-CSF投与に関連する短期的な副作用

	<i>n</i>	骨痛	頭痛	悪心・嘔吐	発熱・寝汗	局所反応
Anderlini ら ⁴¹⁾	40	33	28	4	0	3
Stroncek ら ²²⁾	102	85	40	12	7	7
Rosenfeld ら ¹⁶⁾	19	13	10	6	NR	NR
Grigg ら ²⁵⁾	30	28	10	NR	NR	NR
Waller ら ²⁴⁾	19	17	2	0	NR	NR
Majolino ら ⁴²⁾	5	3	1	0	3	0
Harada ら ²⁰⁾	9	9	2	0	3	0
Bishop ら ⁴³⁾	41	34	18	9	11	NR
Yano ら ³²⁾	11	10	4	NR	7	NR

NR: not reported.

表4 G-CSFによる動員およびアフェレシスによる血小板減少

	<i>n</i>	G-CSF 投与量 ($\mu\text{g/kg/day}$)	アフェレシス 回数 (回)	処理 血液量 (L)	血小板数 ($\times 10^9/\text{L}$)
Miflin ら ³⁵⁾	17	10	1~3	11(9~14)	<100(10/17) <50(9/17)
Martinez ら ⁴⁵⁾	20	10	NR	10~12	<100(9/20) <50(1/20)
Anderlini ら ⁴¹⁾	40	12	1~3	3×TBV	129(93~196) 1回目のapheresis後 83(54~127) 2回目のapheresis後 54(39~80) 3回目のapheresis後
Stroncek ら ⁴⁶⁾	60	5~10	1	7~10	146±30, 10日目
Azevedo ら ¹⁸⁾	17	10	1~2	12~20	61(32~113)
Majolino ら ⁴²⁾	5	16	2~3	10	69(43~126)
Dreger ら ²³⁾	9	5~10	NR	5~10	119(80~137)
Huhn ら ²⁷⁾	8	5	0	—	150±30, 12日目
Yano ら ³²⁾	6	5×2	3	0.2/kg	125(78~162)
	5	10	2		120(77~164)

NR: not reported, TBV: total blood volume. 文献56)より改変引用。

報告からは、健常人ドナーにおいてはG-CSF投与量が16 $\mu\text{g/kg/day}$ までは耐用可能と考えられる。表3にG-CSF投与による副作用のまとめを示す^{16,20,22,24,25,32,41~43)}。最も多い副作用としては骨痛であり、部位としては背部、腰部および骨盤部が多い。その他の症状としては発熱・寝汗、頭痛、悪心・嘔吐および全身倦怠感である。これらの症状はG-CSFの投与量にある程度依存しているが個人差も大きい。これらの症状が強くG-CSF投与を継続できなかった症例は1~3%程度^{22,44)}で、ほとんどの症例は抗炎症剤の投与で耐用可能であり、G-CSF投与終了後速やかに消失する。

生化学検査の異常としてalkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP)の軽度上昇やNa, Mgの軽度低下が報告されているが、いずれもG-CSF投与終了後短期間で正常化している^{20,22,24,25,27,41)}。

血液学的には白血球増加以外に高頻度に血小板減少が認められる。表4に今までの報告のまとめを示

す^{18,23,27,32,35,41,42,45,46)}。血小板数はG-CSF投与前の30~50%ほど減少するようで、中には $5 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下になる症例もある¹⁷⁾。血小板減少はG-CSF投与後10~12日後まで続くことがあり、注意を要する。血小板減少の原因としてはapheresisの影響であるとの報告やapheresisしなくても血小板減少をきたすとの報告もあり^{22,23,27,41)}、詳細な機序はまだ明らかにされていない。現在までに健常人ドナーにおいて出血による合併症は報告されていないが、今後起こりうる可能性もあるため、apheresisの際には血小板数が $8 \sim 10 \times 10^4/\mu\text{l}$ より少ない場合は採取したplatelet-rich plasmaをドナーに返すべき^{36,47)}で、Anderliniらは $7 \times 10^4/\mu\text{l}$ より少なければapheresisをするべきではないとしている⁴⁸⁾。血小板減少とは対照的にG-CSFには血小板凝集能や凝固能を亢進させる作用があるという報告がある^{20,49~51)}。この点に関連してG-CSFの投与を受けたドナーが第1回目のapheresis後に心筋梗塞を発症した報告もあり¹⁷⁾、G-CSF投与後の白血球増加、血小板機能変化および凝固能変化と

血管病変の関連からも、血栓形成傾向のあるドナーへの G-CSF 投与は慎重に行わなければならない。その他の血液学的異常としては、一部のドナーに PBSC 採取後、1~3 週の間には好中球数が $1 \times 10^9/L$ 以下に減少したという報告がある^{46,52)}。また、PBSC 採取後に一過性にリンパ球減少をきたすという報告もある^{45,52)}。この現象は leukapheresis によるものなのか、G-CSF によるものなのかは明らかにされていない。Anderlini らは好中球減少およびリンパ球減少をきたしたドナーは無症状であり、その経過は self-limited であるため、定期的に血球計算をして follow-up することは必ずしも必要でないといっている⁴⁸⁾。

その他の合併症として、虹彩炎⁵³⁾、上強膜炎²⁷⁾ および脾破裂⁵⁴⁾ を起こしたとの報告もある。

G-CSF の短期的な副作用および合併症は上記の通りであるが、大多数のドナーに対しては安全性はほぼ確立してきている。しかし長期的な副作用および合併症のまとまった報告はなく、小児再生不良貧血および慢性好中球減少症で G-CSF を長期投与した症例の中に染色体異常が出現し骨髓異形成症候群や急性非リンパ性白血病を発症したとか健常人ドナーに G-CSF 投与し 5 年後の染色体検査では異常はなかったという症例報告に限られており^{55,58,59)}、長期の安全性についてはさらに検討が必要である。

6. 今後の課題

PBSC 採取では全身麻酔や骨髓採取にともなうドナーの危険性や負担が少ない点が特筆され、このことは急増する非血縁者間の造血幹細胞移植のドナープール拡大に向けて最も期待できる点であるが、健常人ドナーに対して、G-CSF という造血因子が果たして長期的に安全かどうかははっきりしていないのが現状であり、この点を今後、長期的な follow-up によってデータを集積し、明らかにしていく必要がある。また、これまでの報告から、動員できる PBSC 量は個人差があり、十分な PBSC を確保する方法（例えば造血因子の併用による効率のよい PBSC の動員および造血幹細胞の *ex vivo* 増幅など）も検討していく必要がある。さらに、安全性を重視したドナーの適格条件の設定も確立していかなければならないであろう。健常人ドナーの安全性および負担の軽減が確立されれば、auto-BMT が auto-PBSCT にとって替わられたのと同様に、近い将来大部分の allo-BMT が allo-PBSCT にとって替わられるものと予想される。

文 献

- 1) Richman CM, Weiner RS, Yankee RA: Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood* **47**: 1031-1039, 1976
- 2) Teshima T, Harada M, Takamatsu Y, et al: Cytotoxic drugs and cytotoxic drugs/G-CSF mobilization of peripheral blood stem cells and their use for autografting. *Bone Marrow Transplant* **10**: 215-220, 1992
- 3) Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA, et al: Effect of peripheral blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* **339**: 640-646, 1992
- 4) To LB, Roberts MM, Haylock DN, et al: Comparison of hematological recovery times and supportive care requirements of peripheral blood stem cell transplants, autologous bone marrow transplants and allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* **9**: 279-284, 1992
- 5) Hartmann O, LeCarrollier AG, Blaise D, et al: Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas: hematologic recovery and costs: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* **126**: 600-607, 1997
- 6) Schmitz N, Linch DC, Dreger P, et al: Randomised trial of filgrastim-mobilised blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* **347**: 353-357, 1996
- 7) Gratwohl A, Baldmer H, Hermans J: Haematopoietic precursor cell transplant activity in Europe 1994. *Bone Marrow Transplant* **17**: 137-148, 1996
- 8) Dührsen U, Villeval JL, Boyd J, et al: Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in cancer patients. *Blood* **72**: 2074-2081, 1988
- 9) Bensinger WI, Singer J, Appelbaum E, et al: Autologous transplantation with peripheral blood mononuclear cells collected after the administration of recombinant human granulocyte colony stimulating factor. *Blood* **81**: 3158-3163, 1993
- 10) Bensinger WI, Longin K, Appelbaum E, et al: Peripheral blood stem cells (PBSCs) collected after recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF): an analysis of factors correlating with tempo of engraftment after transplantation. *Br J Haematol* **87**: 825-831, 1994
- 11) Bensinger WI, Clift R, Martin P, et al: Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced hematologic malignancies: a retrospective comparison with marrow transplantation. *Blood* **88**: 2794-2800, 1996
- 12) Korbling M, Przepiorka D, Huh YO, et al: Allogeneic blood stem cell transplantation for refractory leukemia and lymphoma: potential advantage of blood over marrow allografts. *Blood* **85**: 1659-1665, 1995
- 13) Bensinger WI, Weaver CH, Appelbaum F, et al: Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilised by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* **85**: 1655-1668, 1995
- 14) Schmitz N, Dreger P, Suttorp M, et al: Primary transplantation of allogeneic peripheral blood progenitor

- cells mobilised by filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor). *Blood* **85**: 1666-1672, 1995
- 15) Bacigalupo A, Van Lint MT, Valbonesi M, et al: Thiotepa cyclophosphamide followed by granulocyte colony-stimulating factor mobilised allogeneic peripheral blood cells in adults with advanced leukemia. *Blood* **88**: 353-357, 1996
 - 16) Rosenfeld C, Collins R, Pineiro L, et al: Allogeneic blood cell transplantation without posttransplant colony-stimulating factors in patients with hematopoietic neoplasm: a phase II study. *J Clin Oncol* **14**: 1314-1319, 1996
 - 17) 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
 - 18) Azevedo WM, Aranha FJ, Gouvea JV, et al: Allogeneic transplantation with blood stem cells mobilized by rhG-CSF for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* **16**: 647-653, 1995
 - 19) Ottinger HD, Beelen DW, Scheulen B, et al: Improved immune reconstitution after allotransplantation of peripheral blood stem cells instead of bone marrow. *Blood* **88**: 2775-2779, 1996
 - 20) 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
 - 21) Suzue T, Kawano Y, Takaue Y, et al: Cell processing protocol for allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor. *Exp Hematol* **22**: 888-892, 1994
 - 22) Stroncek DF, Clay ME, Petzoldt ML, et al: Treatment of normal individuals with granulocyte colony-stimulating factor: donor experiences and the effects on peripheral blood CD 34⁺ cell counts and on the collection of peripheral blood stem cells. *Transfusion* **36**: 601-610, 1996
 - 23) 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
 - 24) Waller CF, Bertz H, Wegener 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
 - 25) Grigg AP, Roberts AW, Raunow H, et al: Optimizing dose and scheduling of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) for mobilisation and collection of peripheral blood progenitor cells in normal volunteers. *Blood* **86**: 4437-4445, 1995
 - 26) Tjonnfjord GE, Steen R, Evensen SA, et al: Characterization of CD 34⁺ peripheral blood cells from healthy adults mobilized by recombinant human granulocyte colony stimulating factor. *Blood* **84**: 2795-2801, 1994
 - 27) Huhn RD, Yurkow EJ, Tushinski R, et al: Recombinant human interleukin-3 (rhIL-3) enhances the mobilization of peripheral blood progenitor cells by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) in normal volunteers. *Exp Hematol* **24**: 839-847, 1996
 - 28) Anderlini P, Przepiorka D, Hoh Y, et al: Duration of filgrastim mobilization and CD 34⁺ progenitor cell yields and lymphoid subsets in normal donors for allogeneic transplantation. *Br J Haematol* **93**: 940-942, 1996
 - 29) Sato N, Sawada K, Takahashi TA, et al: A time course study for optimal harvest of peripheral blood progenitor cells by granulocyte colony-stimulating factor in healthy volunteers. *Exp Hematol* **22**: 973-978, 1994
 - 30) Korbling M, Huh YO, Durett A, et al: Allogeneic blood stem cell transplantation: Peripheralization and yield of donor-derived primitive hematopoietic progenitor cells (CD 34⁺, Thy-1^{dim}) and lymphoid subsets, and possible predictors of engraftment and GVHD. *Blood* **86**: 2842-2845, 1995
 - 31) Korbling M, Chan KW, Anderlini P, et al: Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using normal patient-related pediatric donors. *Bone Marrow Transplant* **18**: 885-890, 1996
 - 32) Yano T, Katayama Y, Sunami K, et al: G-CSF-induced mobilization of peripheral blood stem cells for allografting: comparative study of daily single dose versus divided dose of G-CSF. *Int J Hematol* **66**: 169-178, 1997
 - 33) Bender JG, To LB, Willans S, et al: Defining a therapeutic dose of peripheral blood of stem cells. *J Hematother* **1**: 329-341, 1992
 - 34) Russell N, Gratwohl A, Schmitz N, et al: The place of blood stem cells in allogeneic transplantation. *Br J Haematol* **93**: 747-753, 1996
 - 35) Mifflin G, Charley C, Stainer C, et al: Stem cell mobilization in normal donors for allogeneic transplantation: analysis of safety and factors affecting efficacy. *Br J Haematol* **95**: 345-348, 1996
 - 36) Link H, Arseniev L, Bahre O, et al: Transplantation of allogeneic CD 34⁺ blood cells. *Blood* **87**: 4903-4909, 1996
 - 37) Malachowski ME, Comenzo RL, Hillyer CD, et al: Large-volume leukapheresis for peripheral blood stem cell collection in patients with hematologic malignancies. *Transfusion* **32**: 732-735, 1992
 - 38) Passos-Coelho JL, Braine HG, Wright SK, et al: Large volume leukapheresis using regional citrate anticoagulation to collect peripheral blood progenitor cells. *J Hematother* **4**: 11-19, 1995
 - 39) Hillyer CD, Tiegerman KO, Berkman EM: Increase in circulating colony-forming units-granulocyte-macrophage during large-volume leukapheresis: Evaluation of a new cell separator. *Transfusion* **31**: 327-332, 1991
 - 40) Russell JA, Luider J, Weaver M, et al: Collection of progenitor cells for allogeneic transplantation from peripheral blood of normal donors. *Bone Marrow Transplant* **15**: 111-115, 1995
 - 41) Anderlini P, Przepiorka D, Seong D, et al: Clinical toxicity and laboratory effects of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) mobilization and blood stem cell apheresis from normal donors, and analysis of changes for the procedures. *Transfusion* **36**: 590-595, 1996
 - 42) Majolino I, Buscemi F, Scime R, et al: Treatment of normal donors with rhG-CSF 16 µg/kg for mobilization of peripheral blood stem cells and their apheretic collec-

- tion for allogeneic transplantation. *Hematologica* **80**: 219-226, 1995
- 43) Bishop MR, Tarantolo SR, Jackson JD, et al: Allogeneic-blood stem-cell collection following mobilization with low-dose granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* **15**: 1601-1607, 1997
 - 44) Anderlini P, Przepiorka D, Lauppe J, et al: Stem cell apheresis: Results of the MD Anderson collection protocol in 167 normal donors. *Blood* **88**: 679a, 1996 (abstr, suppl 1)
 - 45) Martinez C, Urban-Ispizua A, Mazzara R, et al: Granulocyte colony-stimulating factor administration and peripheral blood progenitor cells collection in normal donors: analysis of leukapheresis-related side effects. *Blood* **87**: 4916-4917, 1996
 - 46) Stroncek DF, Clay ME, Smith J, et al: Changes in blood counts after the administration of granulocyte colony-stimulating factor and the collection of peripheral blood stem cells from healthy donors. *Transfusion* **36**: 596-600, 1996
 - 47) Bensinger WI, Buckner CD, Shannon-Dorcy K, et al: Transplantation of allogeneic CD 34⁺ peripheral blood stem cells in patients with advanced hematologic malignancy. *Blood* **88**: 4132-4138, 1996
 - 48) Anderlini P, Korbling M, Dale D, et al: Allogeneic blood stem cell transplantation: Considerations for donors. *Blood* **90**: 903-908, 1997
 - 49) Shimoda K, Okamura S, Harada N, et al: Identification of a functional receptor for granulocyte colony-stimulating factor on platelets. *J Clin Invest* **91**: 1310-1313, 1993
 - 50) Shimoda K, Okamura S, Inaba S, et al: Granulocyte colony-stimulating factor and platelet aggregation. *Lancet* **341**: 633, 1993
 - 51) Kuroiwa M, Okamura T, Kanaji T, et al: Effects of granulocyte colony-stimulating factor on hemostatic system in healthy volunteers. *Int J Hematol* **63**: 311-316, 1996
 - 52) Anderlini P, Przepiorka D, Seong D, et al: Transient neutropenia in normal donors after G-CSF mobilization and stem cell apheresis. *Br J Hematol* **94**: 155-158, 1996
 - 53) Parkkai T, Volin L, Siren M-K, et al: Acute iritis induced by granulocyte colony-stimulating factor in a volunteer unrelated peripheral blood progenitor cell donor. *Bone Marrow Transplant* **17**: 433-434, 1996
 - 54) Becker PS, Wagle M, Matous S, et al: Spontaneous splenic rupture following administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): Occurrence in an allogeneic donor of peripheral blood stem cells. *BB & MT* **3**: 45-49, 1997
 - 55) Sakamaki S, Matsunaga T, Hirayama Y, et al: Hematological study of healthy volunteers 5 years after G-CSF. *Lancet* **346**: 1432-1433, 1995
 - 56) Teshima T, Harada M: Mobilization of peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation. *Cytokines Cell Mol Ther* **3**: 101-114, 1997
 - 57) Aversa F, Tabilio A, Terenzi A, et al: Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical 'three-loci' incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human granulocyte colony stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum. *Blood* **11**: 3948-3955, 1994
 - 58) Kojima S, Tsuchida M, Matsuyama T: Myelodysplasia and leukemia after treatment of aplastic anemia with G-CSF. *New Engl J Med* **326**: 1294-1295, 1992
 - 59) Imashuku S, Hibi S, Nakajima F, et al: A review of 125 cases to determine the risk of myelodysplasia and leukemia in pediatric neutropenic patients after treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* **84**: 2380-2381, 1994