

総 説

遠心型血液成分分離装置を用いた末梢血幹細胞採取の安全性

石 田 明

慶応義塾大学医学部輸血・細胞療法部

Safety of Peripheral Blood Stem Cell Collection Using Cell Centrifuged Separation Device

Akaru Ishida

Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Faculty of Medicine, Keio University

Summary Recently, peripheral blood stem cell transplantation has become popular, and it has been accepted as a standard therapy for various solid tumors and hematological disorders. Peripheral blood stem cell harvest (PBSCH) is basically safe, however, some fatal adverse effects of G-CSF have been recently documented. Important things are to estimate the frequency of adverse effects of G-CSF, to follow up the donor information, and to observe the guidelines of PBSCH.

Key words: peripheral blood stem cell harvest, cell centrifuged separation device

1. 基本的事項

1.1 造血幹細胞移植

造血幹細胞移植 (Hematopoietic Stem Cell Transplantation; HSCT) は、白血病や悪性リンパ腫などの造血器腫瘍や再生不良性貧血などの造血障害、種々の固形腫瘍に対する標準的根治術として広く普及した治療法であり、大量化学療法や強力な免疫抑制療法施行後に自己の造血幹細胞 (Hematopoietic Stem Cell; HSC) を移植する自家移植と、非自己の HSC を移植する同種移植とがある。HSCT は、次の三つの目的で実施される。第一は、再生不良性貧血や種々の造血障害に対する HSC の補充である。第二は、大量化学・放射線療法後に伴う致死的造血障害の回避である。自家移植は、全てこの目的で実施される。第三は、慢性骨髄性白血病をはじめとする造血器腫瘍やその他の悪性腫瘍に対する同種免疫療法である。同種移植では、移植細胞群に含まれる免疫担当細胞が、宿主 (患者) 体内の腫瘍細胞に対して攻撃的に働くことによって高い抗腫瘍効果が得られることが知られており、ミニ移植はこの効果を期待した治療法である。また、現在臨床治療に用いられている HSC は、その供給源として骨髄、末梢血、臍帯血の 3 種類があり、その提供者 (ドナー) によって自己、同系 (一卵生双生児)、同種血縁、同種非血縁に区別される (図 1)。

HSC の供給源として末梢血を用いる末梢血幹細胞移植 (Peripheral Blood Stem Cell Transplantation; PBSCT) は、骨髄中の造血幹 (前駆) 細胞が、種々のサイトカインによって一時的に末梢血中に動員されることが明らかにされたのをきっかけにして、1980 年代後半から主に自家 HSCT において急速に普及した治療法である。1990 年代になって、G-CSF の単独投与でも HSC の高い動員効果が得られることから、健常人に G-CSF 製剤を投与して採取して移植に用いる、いわゆる同種 PBSCT が、HSCT の一手段として行われるようになった。

1.2 末梢血幹細胞採取

HSC 採取の側に立ってみると、骨髄採取と末梢血幹細胞採取 (Peripheral Blood Stem Cell Harvest; PBSCH) では、そのリスクが少なからず異なる。骨髄採取では、十分量の幹細胞が骨髄に存在するため前処置などは不要であるが、疼痛を回避するために全身麻酔下で採取する必要がある。麻酔に伴う合併症のリスクは避けられない。一方、定常状態の末梢血中には、HSC の重要なマーカーである CD 34 が陽性である細胞は 0.01~0.05% 程度しか存在しない。そのため、PBSCH では、十分量の末梢血 CD 34 陽性細胞を確保するために、化学療法や rhG-CSF などのサイトカイン投与など、HSC を末梢血中に動員する前処置が必要になる。PBSCH の対象が患者である自家

表1 末梢血幹細胞採取における留意点と起こり得る問題点

	方法と留意点	起こり得る問題点 (合併症)
健常人ドナーからの末梢血幹細胞採取		
ドナーの適格性チェック	ガイドラインにしたがって適格性をチェック	不適格なドナーからの末梢血幹細胞採取
インフォームドコンセント	採取に関する十分な説明	十分な理解を得られないままに実施
G-CSF による末梢血幹細胞の動員	G-CSF の副作用を注意深く観察	G-CSF に伴う短期的な副作用
ライン確保	可能な限り末梢静脈からラインを確保	ライン確保に伴う合併症
アフエレスिस	採取に熟練した医師および関連スタッフで実施	セットの不備や未熟な技術に伴う合併症
	ドナーのバイタルサインと全身状態を注意深く観察	アフエレスिसに伴う合併症
	ドナーの安全性を最優先	過度の負荷による予想外の合併症
採取後フォローアップ	採取後早期の合併症を注意深く観察	G-CSF 投与、アフエレスिसに伴う合併症
	中・長期合併症に対する定期的なフォローアップ	G-CSF 投与に伴う中・長期合併症
患者からの末梢血幹細胞採取		
インフォームドコンセント	採取に関する十分な説明	十分な理解を得られないままに実施
G-CSF による末梢血幹細胞の動員	G-CSF の副作用を注意深く観察	G-CSF に伴う短期的な副作用
ライン確保	可能な限り末梢静脈からラインを確保	ライン確保に伴う合併症
アフエレスिस	採取に熟練した医師および関連スタッフで実施	セットの不備や未熟な技術に伴う合併症
	ドナーのバイタルサインと全身状態を注意深く観察	アフエレスिसに伴う合併症
	ドナーの安全性を最優先	過度の負荷による予想外の合併症
採取後フォローアップ	採取後早期の合併症を注意深く観察	G-CSF 投与またはアフエレスिसに伴う合併症

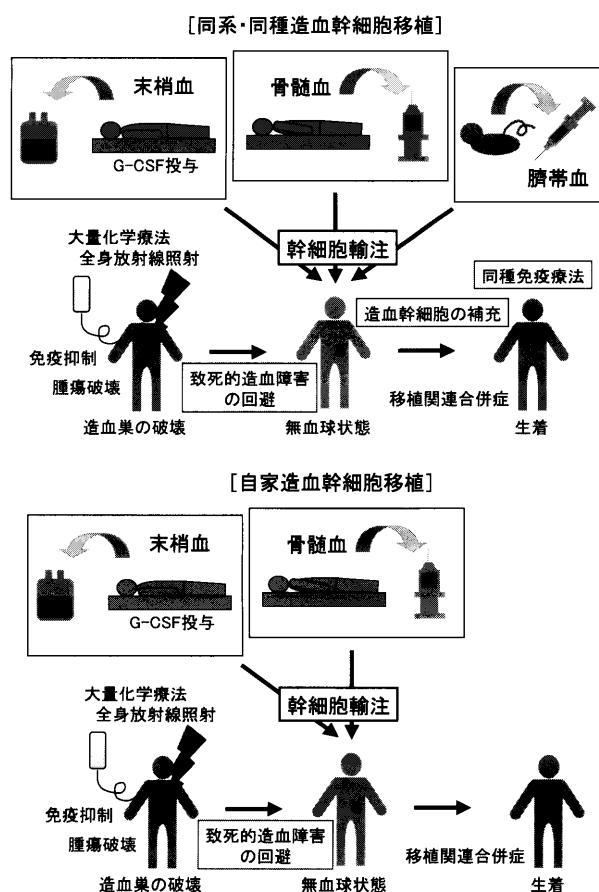


図1 同系・同種造血幹細胞移植と自家造血幹細胞移植の流れ

PBSCH の場合は、化学療法と rhG-CSF を併用した前処置法が最も効率的である。健常人ドナーからの同種 PBSCH の場合は、前処置として rhG-CSF を投与

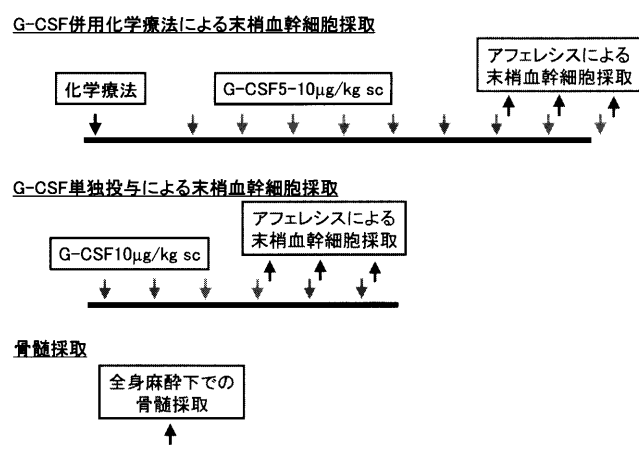


図2 骨髄採取および同種と自家各々の PBSCH の流れ

する方法がとられる。骨髄採取および同種と自家各々の PBSCH の流れを図2に、また PBSCH における留意点と起こり得る合併症を表1にまとめた¹⁾。

2. 健常人ドナーからの末梢血幹細胞採取

2.1 G-CSF による末梢血幹細胞動員

健常人から PBSCH を行う場合は、採取の4～7日前から大量の rhG-CSF を連日投与してアフエレスिसを実施する。RhG-CSF は、種々のサイトカインの中で、骨髄中の HSC (CD 34 陽性細胞) の動員効果が最も高く、また重篤な副作用の発生頻度は極めて低い安全な薬剤であることが知られている。ただし、対象が健常人である場合は究極の安全性確保が求められる

表2 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日改定第3版）²⁾

I. 背景	
II. 目的	
III. インフォームドコンセント	
IV. 実施施設の適格性	
1. 施設の体制	・責任医師の任命と責任体制の明確化 ・輸血療法委員会の設置 ・実施施設の条件（習熟医師，日本輸血学会認定施設） ・スタッフ（主治医と別の担当医設置，医療スタッフによる常時監視体制） ・緊急時の体制 ・採取環境 ・作業基準の作成 ・作業記録の保存
2. 実施体制	
V. ドナーの安全性確保～ドナーの適格性	・ドナーの年齢（18～54歳を原則，施設の責任で10～65歳にまで拡大可） ・G-CSF投与に関する適格性（投与を避けるべき基準を明記） ・ドナー候補者の適格性チェック ・第三者によるドナー候補者の適格性チェック
VI. 末梢血幹細胞の動員	・G-CSF投与に関する注意（中止基準を設定） ・G-CSFの投与量 ・有害事象
VII. アフェレシス	・末梢血幹細胞採取のためのアフェレシスの認識 ・アフェレシスに関する注意（採取前後の注意点） ・末梢血幹細胞採取のためのアフェレシス（具体的な方法を明記） ・採取に伴う副作用 ・採取PBSCの目標
VIII. ドナーの登録と安全性モニター	

ため，極めて稀な副作用についても正しく評価し対応策を立てておかなくてはならない。我が国では，同種PBSCTが普及したのを受けて，健常人ドナーの安全性を十分に確保する目的で，2000年に日本造血細胞移植学会と日本輸血学会の協力によって『健常人からの造血幹細胞採取のためのガイドライン』が作成された（表2）²⁾。

2.2 G-CSFの副作用

G-CSFの副作用としてよく知られているものを表3に示す。比較的軽度の副作用は，発熱，背部痛，頭痛，骨痛，発疹，肝機能障害，血小板減少，全身倦怠感，胸痛，血圧低下などがある。これらはいずれも一過性であり，対症療法で十分コントロール可能である。重篤な副作用としては，肺水腫や間質性肺炎などが知られている。これら重篤な副作用の所見が観察された場合は，即座に中止して適切な処置を行う必要がある。

PBSCTドナーの場合は，患者に普段投与する量の倍量以上に相当する，10 μ g/kg/日という量を投与しなければならない。そのため，患者と比べて副作用の頻度は高くなり，またより重症化する危険がある。健常人ドナーに大量に投与した場合，白血球減少，血小

表3 G-CSF投与の副作用^{3～14)}

G-CSF投与との因果関係が明確にされているもの	G-CSF投与との因果関係が不明なもの
比較的軽度の副作用 ・発熱 ・背部痛 ・頭痛 ・骨痛 ・発疹 ・肝機能障害 ・血小板減少 ・全身倦怠感 ・胸痛 ・血圧低下	造血異常 ・骨髄異形成症候群 ・急性骨髄性白血病 ・慢性骨髄増殖性疾患 血栓性疾患 ・急性心筋梗塞 ・脳梗塞 その他 ・非ホジキンリンパ腫 ・痛風性関節炎 ・虹彩炎 ・心嚢液貯留
重篤な副作用 ・アナフィラキシーショック ・間質性肺炎 ・急性呼吸窮迫症候群 ・脾破裂	

板減少，アナフィラキシー，脾破裂などが挙げられる。脾破裂はこれまで3例が報告されており，健常人に大量のG-CSFを投与する場合は，必ず脾臓のサイズをモニターしながら行うべきである。また，アナフィラキシー例も報告されていることから，G-CSF製剤に

対するアレルギーの有無を前もって確認しておくことが重要である。血小板減少は、アフエレシスによって30～50%程度の血小板減少が観察され、場合によって1カ月以上遷延することもある。特に連日アフエレシスを実施する例は、採取後の血小板数の推移を注意深く観察していかなければならない。

健常人PBSCTドナーの合併症の中で、G-CSF投与との因果関係が明らかでないものも報告されている。急性心筋梗塞、脳血管障害、急性白血病、骨髓異形成症候群、慢性骨髓増殖性疾患、悪性リンパ腫、痛風性関節炎、虹彩炎、心嚢液貯留などである。G-CSFと血栓症との関連については、まだ結論は出されていない。白血球増多に伴って血液粘度が増加すれば、当然ながら血栓症を起こしやすくなる。そのため、白血球数が5万を超えた場合はG-CSFを減量し、7.5万に達したら中止する必要がある。血小板にはG-CSFの受容体があり、G-CSFが直接血小板活性化に作用する可能性を指摘するグループもある。しかし、G-CSFによる直接的な血小板の活性化反応は起こり得ないと主張する研究家もあり、結論は見出せていない。G-CSFと造血器腫瘍発症との関連については、*in vitro*の実験系で実証することは極めて困難である。造血器腫瘍の発症は造血細胞の多段階に及ぶ変異の結果と考えられており、G-CSFによる造血細胞への刺激が、直接白血病発症を引き起こすとは考えにくい。G-CSFを投与した健常人ドナーは果たして白血病を発症しやすくなるか否か？この疑問に対する一定の解答を導き出すために、我が国で長期にわたるコホート研究が開始された。

急性白血病の発症率は1～10/10万例/年程度であることから、健常人においてG-CSF投与と急性白血病の発症の関連性を調べるためには、少なくとも2,000例の健常人ドナーを10年間フォローアップしなければならない。そこで我が国では、健常人ドナーを長期にわたってフォローアップし、長期的合併症の正確な発生頻度を調査していく、いわゆるドナーフォローアップシステムの運営を2000年から開始した¹⁵⁾。現在までにドナー登録は2,000例以上に達しており、今後、登録ドナーへの定期的なアンケート調査を継続しながらフォローアップしていくことになっている(表4)。

2.3 アフエレシスの安全性

PBSCHにおけるアフエレシスは、献血センターで健常人ドナーから血小板の成分採血を行う場合のアフエレシスとほぼ同様の手法で行われる、非常に安全性

表4 健常人ドナーのフォローアップ調査の概要¹⁵⁾

調査の目的

- ・G-CSFを用いて末梢血幹細胞の動員を行った全てのドナーを調査し、未知の副作用の検出、副作用の発生状況の把握及び安全性・有効性に影響を与えられとされる要因を検出し、問題点・疑問点を明らかにする。
- ・追加事業として、上記の移植を施行したレシピエントにおける安全性、有害事象(短期)について把握する。
- ・G-CSF製造企業が行うべき市販後調査は、学会の調査によって得られるデータを学会に依頼して提供を受けることにより行うものとする。

調査方法

- ・同種末梢血幹細胞ドナー登録センター(ドナー登録センター)は、日本造血細胞移植学会の管理のもと、イービーエス株式会社に登録センター業務を委託する。
- ・登録期間:2000年4月1日～2005年3月31日(5年間)
- ・調査期間(ドナー)～短期:末梢血幹細胞採取後4週間、長期:5年間毎年1回
- ・重点調査項目(ドナー):採取末梢血幹細胞数、有害事象、長期安全性
- ・重篤な有害事象発生時は、適切な処置をしてドナーの安全性を確保→所定の用紙に必要事項を記載しドナー登録センターに報告

の高い処置である。ただし、PBSCHではより大量の血液処理が必要であること、採取目標量が設定されているため採取対象者に過度の負担を強いる危険性があること、患者の場合は臓器障害や体調不良の状況下で実施する可能性があること、等の点を十分留意しておかなければならない。

採取に際しては、まず可能な限り末梢静脈から血管確保を行う。確保したラインと遠心法による血液成分分離装置を接続し、採取を開始する。ラインから一定速度で採取された血液は、抗凝固剤入り細胞保存液であるACD-A液が加えられて成分分離装置内に取り込まれる。取り込まれた血液は、さらに遠心分離の原理で赤血球および顆粒球の層、単核球および血小板の層、血漿層、の三つに分離され、単核球を含む層だけが分離バッグ内に溜められ、残りの層はドナーに返血される。通常、1回の処理で5～10L(循環血液量の1～3倍)程度血液処理が可能である。採取が終了した時点で採取産物中のCD34陽性細胞数を即日測定し、十分なCD34陽性細胞数が得られない場合は、翌日、翌々日にも追加採取するべきかどうかを検討する。アフエレシスに伴う合併症と対応策を表5にまとめた。

アフエレシスに伴う合併症としては、穿刺部の血腫、神経損傷、動脈損傷、菌血症などのようにライン確保に伴う合併症と、迷走神経反射(Vaso-Vagal Reflex; VVR)、クエン酸中毒、血圧低下、不整脈、消化器症状、空気塞栓、血小板減少などのようにアフ

表5 末梢血幹細胞採取のためのアフエレシスに伴う合併症とその対処法¹⁾

アフエレシスに伴う合併症	対応策
ライン確保に関連するもの	
・穿刺部の血腫形成 ・動脈穿刺 ・神経損傷 ・菌血症	30分以上の圧迫止血 専門医への相談 抗生物質投与
アフエレシスに伴うもの	
・迷走神経反射 (Vaso-Vagal Reflex; VVR) = 徐脈, 血圧低下, 意識障害 ・クエン酸中毒～倦怠感, 口渴感, 手の痺れ, 筋肉硬直, テタニー様症状 ・血圧低下 ・不整脈 ・消化器症状～嘔気, 嘔吐 ・空気塞栓 ・血小板減少	採取中止, 補液, アトロピン投与 採取中止, カルチコール投与 低下が著しい場合は採取中止, 補液 採取中止, 不整脈の種類別対応 採取中止, 呼吸管理 止血 採取産物から血小板成分を分離して 返血

エレシスそのものによる合併症がある。静脈穿刺は16～18 Gの穿刺針を使用するため、穿刺が不正確であったり抜針時の止血操作が不十分であったりすると血腫を生じることがある。血腫がみられなくとも、皮下あるいは筋肉内に内出血した血液が溜まる場合があり、2～3日後から穿刺部より末梢において広範囲に紫斑が現れる場合がある。静脈穿刺の際に、誤って動脈損傷や末梢神経損傷をしてしまう可能性もある。いずれの場合も、その場の状況を正しく判断して適切な処置を行うことが何より重要である。VVRは採取開始後比較的初期に起こり、冷汗、欠伸、気分不快、嘔吐、意識障害、血圧低下、徐脈などの症状を呈する。血圧低下や徐脈が著しい場合や意識障害を認めた場合は、採取を即座に中止してショック体位をとらせる必要がある。低血圧に対して補液を、徐脈に対してアトロピン投与を行う。採取後半になると、保存液ACD-A液に含まれるクエン酸の投与量あるいは投与速度が増えることにより、クエン酸中毒と呼ばれる副作用を認めることがある。クエン酸中毒は低カルシウム血症を意味し、口渴感、手足の痺れ、筋肉硬直、テタニーなどの症状を呈する。症状が強い場合はカルシウム製剤の投与が有効であるが、アフエレシス実施中にアフエレシスに使用しているラインから投与すると、ライン内で血液凝固を惹起する可能性があるため注意を要する。血圧低下は、体外循環に伴う循環血液量の低下が原因となる他、VVRによって生じる。対象が小児など低体重である場合は、循環血液量自体が少ないため、200 mL程度の体外循環血液量も無視出来ない。

3. その他の末梢血幹細胞採取の安全性について

3.1 自己末梢血幹細胞採取～化学療法とG-CSFを併用した動員

自家PBSCTは、悪性リンパ腫や多発性骨髄腫などの造血器腫瘍、種々の固形腫瘍を対象として実施されており、その多くで有効性が明らかにされている。自家移植の95%以上がPBSCTで占められているのは、PBSCTは、血球回復の速さ、移植細胞確保の安全性、複数回移植を繰り返すタンデム移植の可能性等、多くの面で骨髄移植に比べて優位性が知られていることが理由である。患者からPBSCを採取する場合は、前治療として特定のレジメンの化学療法を実施し、その血球回復期にG-CSFを投与して白血球数が5,000～20,000/ μ Lに達した時点でPBSCHを実施する。症例にもよるが、多くの場合は骨髄採取より安全性の高い処置であると言える。以下に、患者からのPBSCHの問題点を挙げてみる。その一つは前治療によって心機能障害などの問題がある例の場合である。この点において、患者からの採取は、当然ながら健常人からの採取と比べてリスクは高い。二つ目は腫瘍細胞の混入（コンタミネーション）の問題である。いくつかの疾患において、末梢血中の腫瘍細胞がアフエレシス産物中に混入している報告や、腫瘍細胞の混入したアフエレシス産物の移植が再発に関与した可能性を示唆する報告がなされている。しかしながら、混入した腫瘍細胞が再発に関与するかどうかについては賛否両論であり、結論は出ていない。三つ目は、アフエレシス時の全身状態の問題である。強力な化学療法後であるため、体力的に問題がある例、末梢からの血管確

保が困難な例、高度の貧血や血小板減少を有する例が認められることである。患者からの自己 PBSCH の際は、化学療法後に G-CSF を併用するのが一般的ではあるが、対象となる症例の特徴から中期あるいは長期的な副作用についての評価は非常に難しい。

3.2 小児領域における末梢血幹細胞採取

小児科領域における PBSCT では、患者本人あるいは同種移植の場合は血縁ドナーが小児である場合も少なくない。その場合は小児患者からアフェレシスを行うことになる。小児患者からのアフェレシスの方法等についても数多くの論文が知られており、我が国でも移植を実施している施設の多くでは施設内で小児患者の PBSCH を実施している。小児患者では体外循環血液量が少ないため、成人と同様の方法でアフェレシスを実施することが困難な場合も多い。循環血液量が 3 L 以下の場合、通常、成分分離装置のプライミングの際に、患者血液の比重に近い赤血球成分（輸血製剤）を装置のライン内に満たしておく処置がとられる。循環血液量の少ない患者は、血圧低下、クエン酸中毒などの副作用の発生頻度が高いため注意を要する。血縁者間同種移植の健常人ドナーが小児である場合は輸血製剤の使用も避けるべきであり、また自己血採取も容易ではない。現在のところ、10 歳未満の小児健常人ドナーからの PBSCT の実施については、各施設の判断に任せられているのが現状である。

4. 末梢血幹細胞採取の今後の展望¹⁶⁾

健常人ドナーからの PBSCH のガイドラインが作成されたこと、そして健常人ドナーフォローアップデータの構築システムが稼動したことにより、同種 PBSCT ドナーの安全性評価をよりの確に進めていくことが可能になった。今後、健常人ドナーの安全性、そして本処置と有害事象との因果関係がより明らかにされることになれば、骨髓バンクドナーの協力による非血縁者間 PBSCT への道も開かれることになる。もちろん、非血縁者間 PBSCT を実現していくためにはいくつかのハードルがあり、それらを一つ一つ解決していかなければならない（表 6）。

視点を変えてみると、造血細胞を利用した臓器・組織再生に向けての基礎研究が近年目覚ましく進歩を遂げており、そのうちいくつかについては、すでに臨床研究によるヒトでの有用性の評価も始められている。この再生医療の領域に造血細胞を用いる場合、その供給源は HSCT と同様、骨髓、末梢血、臍帯血の三つ

表 6 非血縁ドナー（骨髓バンクドナー）を対象とした末梢血幹細胞採取への課題

- 骨髓移植財団（骨髓バンク）の体制やシステム変更に向けての準備
- 究極の安全性確保を前提とした同種末梢血幹細胞採取に関するガイドラインの作成、徹底
- 血縁者末梢血幹細胞ドナー有害事象における、本治療法との因果関係の解明
- 本邦における血縁者間末梢血幹細胞ドナーの安全性に関するデータの集計
- 海外における非血縁者間末梢血幹細胞ドナーの安全情報の収集

が候補として挙げられている。HSCT と比べてより高齢でかつ合併症の多い患者群を対象とする再生医療の領域では、より低侵襲でかつ効率的な治療法の模索が大前提となる。その点、アフェレシスによる末梢血単核球分画の採取は、その安全性と安定性からみて、再生医療の細胞供給源として最も有力な手段となり得るものと期待できる。このように遠心分離によるアフェレシス法は今後に向けて無限の可能性を秘めた処置法として、今後その守備範囲はますます広がるであろう。

文 献

- 1) 石田 明: 末梢血幹細胞移植の適応と実施上の注意点. 臨床医 24: 1242-1247, 1998
- 2) 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改訂第 3 版, 日本造血細胞移植学会, 日本輸血学会. 2003
- 3) Waller CF, 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
- 4) Anderlini P, 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 charges for procedures. Transfusion 36: 590-595, 1996
- 5) Stroncek DF, 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
- 6) Bishop MR, et al: Allogeneic blood stem-cell collection following mobilization with low-dose granulocyte colony-stimulating factor. J Clin Oncol 15: 1601-1607, 1996
- 7) Parkkai T, 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
- 8) Balaguer H, et al: Splenic rupture after granulocyte-colony-stimulating factor mobilization in a peripheral blood progenitor cell donor. Transfusion 44: 1260-1261,

- 2004
- 9) Falzetti F, et al: Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem-cell mobilisation in a healthy donor. *Lancet* **353**: 9152, 1999
- 10) Kasper, et al: Splenic rupture in a patient with acute myeloid leukemia undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Ann Hematol* **2**: 91, 1999
- 11) Becker PS, 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
- 12) Uhl L, et al: Unexpected citrate toxicity and severe hypocalcemia during apheresis. *Transfusion* **37**: 1063-1065, 1997
- 13) Anderlini P, et al: Transient neutropenia in normal donors after G-CSF mobilization and stem cell apheresis. *Br J Haematol* **94**: 155-158, 1996
- 14) Banderenko N, et al: Thrombocytopenia in allogeneic peripheral blood stem cell collections. *Transfusion* **36**: 668-669, 1996
- 15) 同種末梢血細胞ドナーフォローアップ調査—実施要綱—第1版, 日本造血細胞移植学会, 2000
- 16) 石田 明, 池田康夫: 細胞治療の現状と展望. *感染・炎症・免疫* **28**: 20-27, 1998