

海外における同種末梢血幹細胞ドナーの安全性に関する情報

報告者	観察ドナー数	自覚症状等(%)			
		骨痛	頭痛	倦怠	その他
Sato ^{9),*}	15	60			発疹, 発熱: 7
Matsunaga ^{9),*}	3	66	66		
Suzue ^{9),*}	9	100	100	100	胸痛: 80, 目まい/筋肉痛: 40, 食欲不振: 20
Bensinger ^{9),*}	8	25			
Bishop ^{9),*}	25	76	52		発熱: 28, 悪寒: 20
Russell ^{9),*}	14	100			感冒様症状: 43
Stronck ^{9),*}	62	87	35	18	吐気: 15, 局所反応: 10, 寝汗: 6, 不眠: 6, 呼吸困難: 3
Grigg ^{6),*}	28	93	33	63	目まい: 20, 感冒様症状: 17, 筋肉痛: 17, 過呼吸: 3
Dreger ^{9),*}	9	100			
Schmitz ^{9),*}	8	66			
Azavedo ^{9),*}	17	100	100		
Lane ^{9),*}	8			100	筋肉痛: 100
Link ^{9),*}	10	70	70		
Kadar ^{9),*}	29	90	11	6	不眠: 3
Korbling ^{9),*}	41	63	76		踝腫脹: 3, 液貯留/体重増加: 28
Anderlini ⁹⁾	77	82	69	35	吐気: 10
Bensinger ^{9),*}	8	25			
Weaver ^{9),*}	4	100			
Weinthal ^{9),*}	19	47			吐気: 10
Anderlini ¹¹⁾	1				心筋梗塞
	1				脳血管障害
Parkkali ¹⁵⁾	1				急性虹彩炎
Spitzer ¹⁶⁾	1				痛風
Becker ¹⁷⁾	1				脾破裂
Falzetti ¹⁸⁾	1				脾破裂

(文献 9, 14, 15, 16, 17, 18より引用, *は文献 9 中より引用)

図表—1 : 2000年4月から2005年3月までに日本造血細胞移植学会ドナー登録センターに報告された急性期比較的重篤有害事象 (): case numbers

(日本造血細胞移植学会)

	初回のG-C-S-F等予備から起算した発症日と消退日	
	発症	消退
明らかに重篤**：20 (3,264=0.61%)		
間質性肺炎 (2)	Day3~day25	Day6~Day70
狭心症様発作 (低酸素血症有り又は無し) (4)	Day2~Day4	Day4~Day6
腹水、心嚢液貯留、全身浮腫	Day7	Day9
くも膜下血腫 (手術)	Day23	Day48
後腹膜血腫/貧血 (手術)	Day4	Day25
深部静脈血栓症	Day14	-
胆石胆嚢炎/痛風発作 (手術)	Day2	Day19
発熱又は感染症 (6)	Day2~Day7	Day12~day32
血痰	Day3	Day5
椎間板ヘルニア (手術)	Day7	Day62
出血性胃潰瘍	Day8	Day16
恐らくG-C-S-F関連、一過性**：21 (3,264=0.64%)		
血小板減少 (1.8~6.6x10 ⁴ /mL) (13)	Day2~Day6	Day8~Day111
幹機能異常 (7),	Day3~Day10	Day11~36
食欲不振、吐気、嘔吐	Day4	Day19
恐らくアフェレーシス関連、一過性**：6 (3,264=0.18%)		
迷走神経反射 (2)	Day4	Day4~Day5
テタニー	Day4	Day6
四肢知覚異常	Day4	Day6
刺入部血腫	Day7	Day13
偏頭痛	Day9	Day10

*: 採取チームによる判定

**：ドナーセンターによる分類

図表-2: 年次健康診断により得られたドナーの健康状態 (最長 5 年間、1,673 人から得られた 4,556 報告, 数字は人数, 一人が複数の以上があった場合は主たるものを採用)

(日本造血細胞移植学会)

A. 異常なし :	1,252 (74.8%)
B. 異常あり:	421 (25.2%)
1. 提供前から在り:	95 (5.7%)
2. 提供後出現, 一過性又は生活習慣によると思われるもの等、例 : 風邪, 交通事故, 妊娠, 高血圧症, 糖尿病, 外科手術 等:	140 (8.4%)
3. 提供後出現、2 以外:	186 (11.1%)
1) 非腫瘍性:	175
2) 血液以外の腫瘍:	10
3) 血液腫瘍:	1

末梢血幹細胞提供との関連が否定できないとして採取チーム又はドナーセンターにより判定された比較的重篤な晩期有害事象 (全て上記 B-3 に属した, (): 人数と提供後発症月非腫瘍性:

甲状腺機能異常 (7, 10~34 mo), 子宮筋腫 (3, 14~36 mo), 慢性関節リウマチ (2, 20~23 mo), 脳梗塞 (2, 7~33 mo), くも膜下血腫 (1, 9 mo), 白内障 (1, 7 mo), 眼底出血 (1, 33 mo), アトピー性皮膚炎 (1, 12 mo), 葡萄膜炎 (1, 20 mo), 気管支喘息 (1, 20 mo), 特発性血小板減少性紫斑病 (1, 27 mo), 子宮内膜症 (1, 20 mo), 奇胎 (1, 9 mo), 脳動脈瘤 (1, 24 mo),

血液以外の腫瘍:

乳がん (6, 4~43 mo), 胃がん (1, 23 mo), 子宮がん (1, 10 mo), 脳腫瘍 (1, 6 mo), 咽頭癌 (1, 13 mo),

血液腫瘍:

急性骨髄性白血病 (1, 14 mo),

(附 : 提供前から在った骨髄増殖性疾患の白血病化:(1, 48 mo))

図表一3: 海外の末梢血幹細胞ドナーにおける死亡症例

(日本造血細胞移植学会)

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 edt.

Blackwell Science, Inc. Massachusetts, USA, pp421-430, 1999

3) 企業提供情報

図表—4

・G-CSF の副作用としての脾腫、脾臓破裂について

*海外における同種末梢血幹細胞ドナーにおける2例の脾破裂の報告

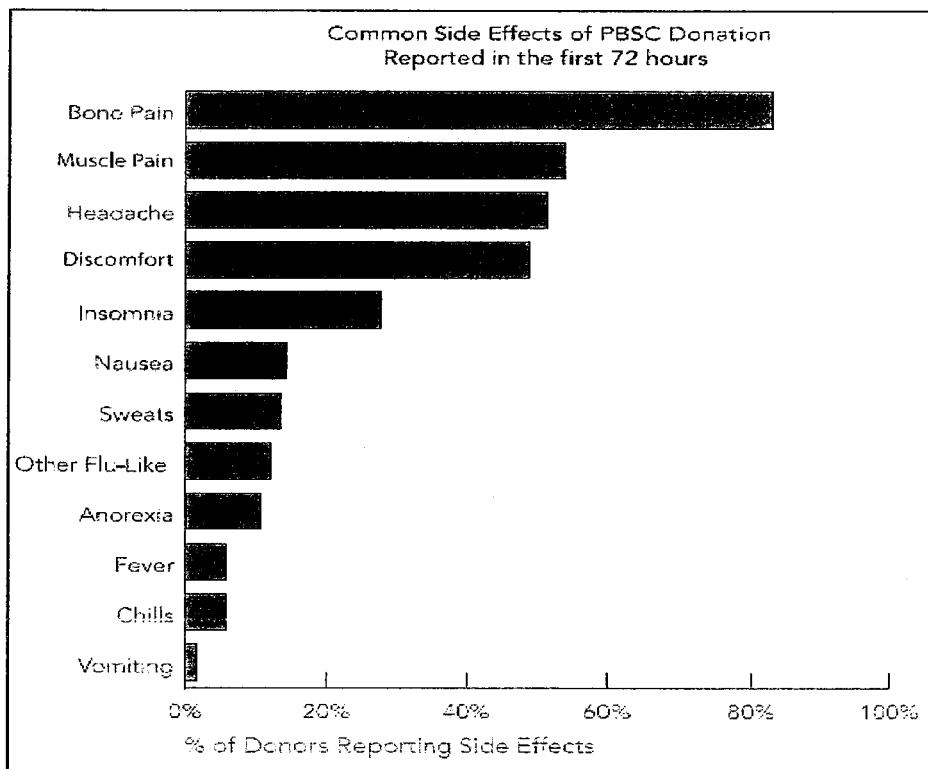
(1) 「Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem-cell mobilization in a healthy donor」 Lancet, Vol 353, Feb. 13, 1999, research letter

33歳男性。G-CSF(Lenograstin) 16 μ g/Kg 1日1回皮下注を6日間受けた。G-CSF投与後72時間後にアフエレーシス(カテーテル使用)が行われた。左側肋下部痛を認めたが薬剤でコントロール可能であった。この時、脾腫は認めた。G-CSF投与6日目(3回目アフエレーシス施行)の夜に腹痛増強し左肩の放散熱まで出現。WBCの最高値は約8,000/ μ lであった。呼吸困難、貧血、低血圧、頻脈を伴いCTで脾破裂を確認。緊急手術施行し救命。

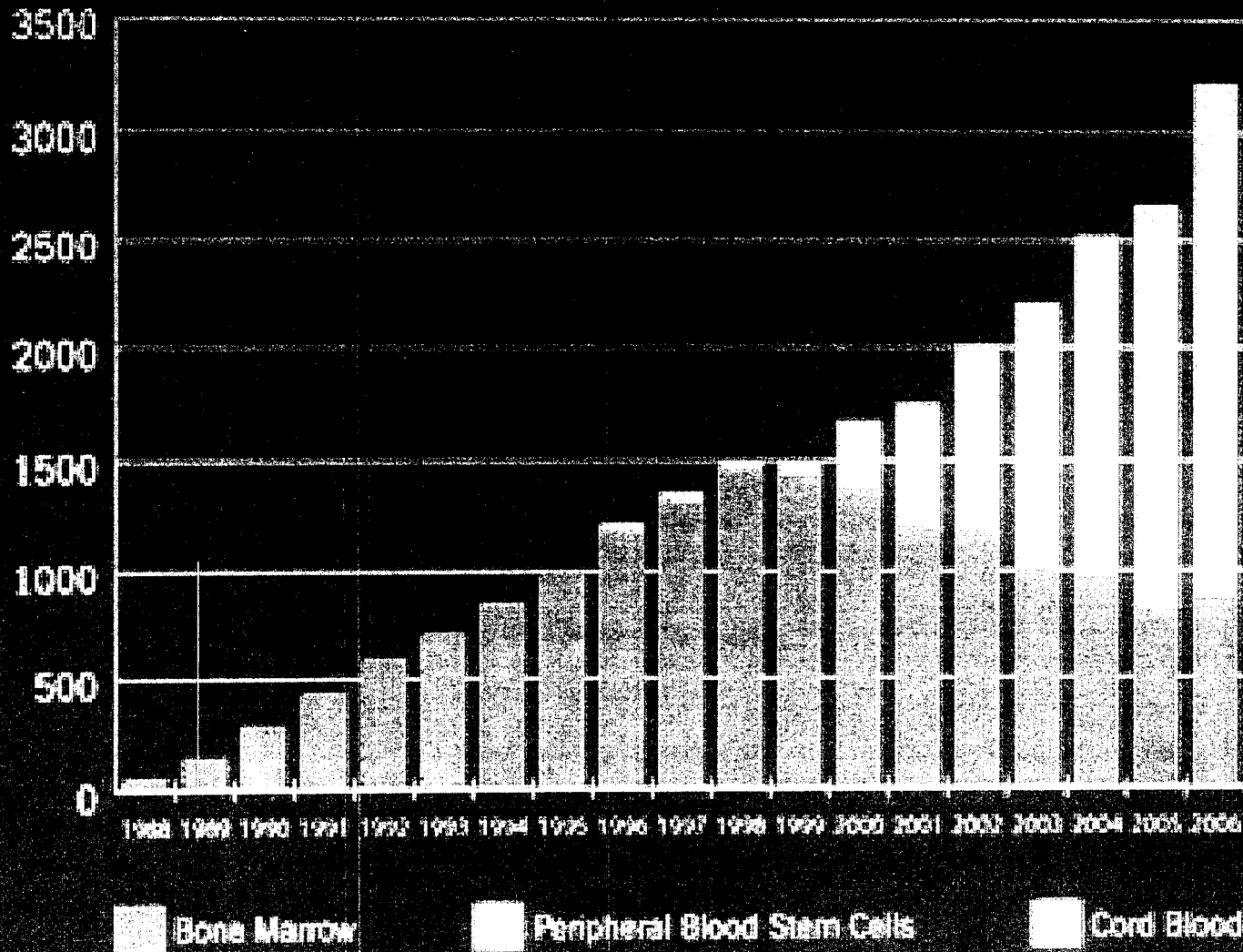
(2) 「Spontaneous splenic rupture following administration of granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF): occurrence in an allogenic donor of peripheral blood stem cells」 8) Pamela S Becker, Biology of blood and marrow transplantation 3:45-49, 1997

22歳男性、G-CSF(錠剤名不明) 10 μ g/Kg 1日1回皮下注を6日間受けた。期間中発熱、頭痛、吐気、嘔吐を認めたが薬剤でコントロール可能であった。6及び7日目にアフエレーシス(カテーテル使用)が行われた。WBCの最高値は35,600/ μ lであった。8日目にカテーテルを抜去して12時間後に激しい嘔吐があり、気胸を認めた。脾腫はこの経過中なかった。この36時間後左側腹部痛、貧血、呼吸困難、低血圧、頻脈を伴いCTで脾破裂を確認。緊急手術を施行し救命。

図表—5 非血縁ドナー（NMDP）急性期有害事象



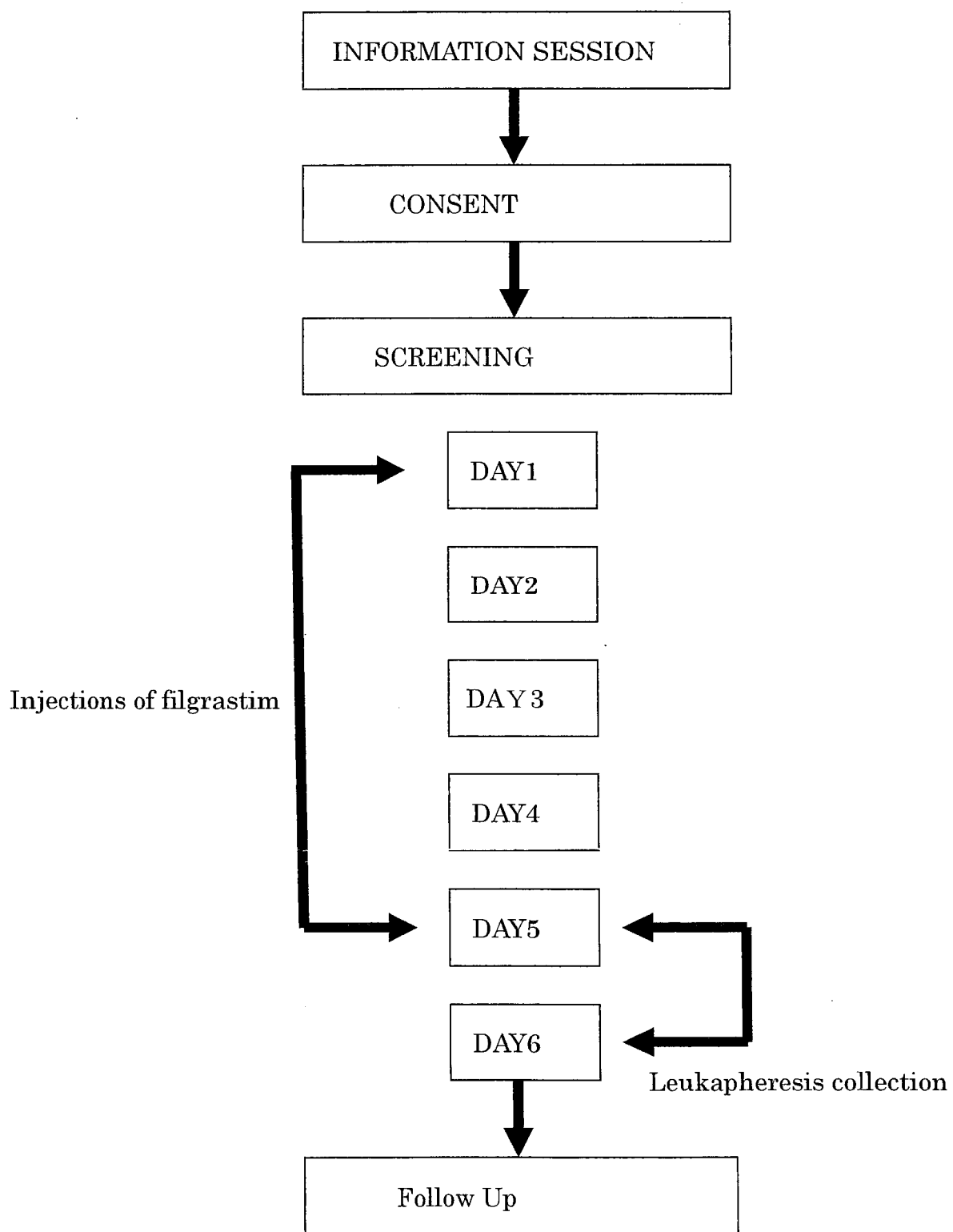
NMDP Transplants by Cell Source



NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM[®]

Creating Connections. Saving Lives.[™]

図表-8: コーディネートフロー (NMDP protocol より参照)



Mobilization : $10 \mu / \text{Kg/day}$

Collection : on day 5 and 6 day (12-24 liters)

Storage : minimum volume of 200ml containing ACD diluted 1:6 to 1:8 in autologous plasma.

Transportation : Kept between 2°C and 8°C

図表—9:G-CSF 投与に関するフローチャート (クリティカルパス)

同種末梢血幹細胞採取クリティカルパス		医療者用 No1																																													
患者氏名 様 指示日(/ /) 指示医署名()																																															
経過	入院	2日目	3日目	4日目(採取1日目)																																											
達成目標	◇採取に対する理解ができる ◇不安が最小限で落ち着いている ◇グランの副作用(腰痛、関節痛、頭痛、骨痛など)がコントロール			◇精神的に安定している ◇カテーテル挿入時、または挿入後出血なく経過する ◇採取中の血圧低下がない																																											
治療処置薬剤	①グランのM300 600 μg 疼痛時 ロキソニン1錠+セルベックス1錠	①グランのM300 600 μg	①グランのM300 600 μg ○ HKカテーテル挿入	①グランのM300 600 μg SC ()時 幹細胞採取 ()時から開始予定 ②透析室より呼び出しがあった際には入院カルテ、カルチコール(10mg)3A、生食1000mlおよびACD液 500ml、2本を持参する。 ③幹細胞採取中 ・生食 1000ml ・ACD液 1000ml 終了時へパロック。 ○ HKカテーテル挿入(前日未挿入時)																																											
検査	○ 検血・生化学 ○ 胸部X-P 心電図			□ 検血・生化学																																											
活動・安静度	☆制限なし	☆制限なし	☆制限なし	☆採取中ベッド上安静																																											
栄養(食事)	☆常食	☆常食	☆常食	☆常食 ☆採取終了まで牛乳禁																																											
清潔	☆入浴	☆入浴	☆入浴	☆清拭																																											
排泄				☆洋式トイレ使用																																											
教育指導(栄養)(服薬)	○入院時診療計画書 ○主治医による採取の説明・手術承諾書 ○褥創対策診療計画書記入		○挿入後は鼠径部が屈曲するような体位はしないよう説明 ○採取前牛乳禁説明	○カテーテル挿入中の注意点が理解できているか確認																																											
観察	骨痛 □(有・無) ○(有・無) 疼痛部位 □() ○() 頭痛 □(有・無) ○(有・無) ロキソニン1T+セルベ	骨痛 □(有・無) ○(有・無) 疼痛部位 □() ○() 頭痛 □(有・無) ○(有・無) ロキソニン1T+セルベ	骨痛 □(有・無) ○(有・無) 疼痛部位 □() ○() 頭痛 □(有・無) ○(有・無) ロキソニン1T+セルベ	骨痛 □(有・無) ○(有・無) △(有・無) 疼痛部位 □() ○() △() 頭痛 □(有・無) ○(有・無) △(有・無) ロキソニン1T+セルベックス1C内服時間 (時分) (時分) (時分) 開始: 時 分 終了: 時 分 体重 開始前()kg 開始後()kg																																											
記録	(時分) (時分) (時分)	(時分) (時分) (時分)	(時分) (時分) (時分)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>開始前</th> <th>採取中</th> <th>採取中</th> <th>採取中</th> <th>終了後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T</td> <td>(:)</td> <td>(:)</td> <td>(:)</td> <td>(:)</td> <td>(:)</td> </tr> <tr> <td>P</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>BP</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>痺れ</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>カルチコール</td> <td>時間</td> <td>(:)</td> <td>(:)</td> <td>(:)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>フラッシュ</td> <td>量</td> <td>ml</td> <td>ml</td> <td>ml</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> カテ刺入部出血 □(有・無) ○(有・無) △(有・無) 発赤 ○(有・無) 疼痛 □(有・無) ○(有・無) △(有・無)			開始前	採取中	採取中	採取中	終了後	T	(:)	(:)	(:)	(:)	(:)	P						BP						痺れ						カルチコール	時間	(:)	(:)	(:)		フラッシュ	量	ml	ml	ml	
	開始前	採取中	採取中	採取中	終了後																																										
T	(:)	(:)	(:)	(:)	(:)																																										
P																																															
BP																																															
痺れ																																															
カルチコール	時間	(:)	(:)	(:)																																											
フラッシュ	量	ml	ml	ml																																											
時系列記録	有 □ ○ △	有 □ ○ △	有 □ ○ △	有 □ ○ △																																											
バリエーション	有・無	有・無	有・無	有・無 △																																											
担当看護師署名	○	○	○	□ ○ △																																											

図表—10:アフエレーシスに関するフローチャート

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。0
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。

同種末梢血幹細胞採取クリティカルパス

医療者用

患者氏名 様 指示日(/ /) 指示医署名() 指示受看護師署名()

月 日	5日目(採取2日目)		6日目	
経過				
達成目標	*退院基準 ◇貧血症状がない ◇カテーテル抜去部からの出血がない ◇疼痛がコントロールできる			
治療処置薬剤	①グランM300 600 μ g Si ()時 幹細胞採取 ()時から開始予定 ②透析室より呼び出しがあった際には入院カルテ、生食1000mlおよびACD液500ml、2本を持参する。 ③幹細胞採取中 ・生食 1000ml ・ACD液 1000ml 終了時へパロック。 ・HKカテ抜去後圧迫止血確認 (時 分) Dr () ・HKカテ抜去3時間後止血確認 (時 分) Ns ()			
検査	□検血・生化学			
活動・安静度	☆採取終了後車椅子にて帰室 ☆HKカテ抜去後 3時間安静 止血確認後歩行可		☆制限なし	
栄養(食事)	☆常食 ☆採取終了まで牛乳禁		☆常食	
清潔	☆清拭		☆入浴	
排泄	☆洋式トイレ使用			
教育指導(栄養)(服薬)	○カテ抜去後の注意点を説明 ○食事指導			
観察	骨痛 □(有・無) ○(有・無)△(有・無) 疼痛部位 □()○()△() 頭痛 □(有・無) ○(有・無)△(有・無) ロキソニン1T+セルベックス1C内服時間 (時 分)(時 分)(時 分) 開始: 時 分 終了: 時 分 体重 開始前()kg 開始後()kg		骨痛 □(有・無) ○(有・無)△(有・無) 疼痛部位 □()○()△() 頭痛 □(有・無) ○(有・無)△(有・無) ロキソニン1T+セルベックス1C内服時間 (時 分)(時 分)(時 分)	
記録	カテ刺入部 出血 □(有・無) ○(有・無)△(有・無) 発赤 ○(有・無) 疼痛 □(有・無) ○(有・無)△(有・無)		カテ刺入部(抜去部) 出血 □(有・無) ○(有・無)△(有・無) 発赤 ○(有・無) 疼痛 □(有・無) ○(有・無)△(有・無)	
	カルチールフラッシュ 時間 (:) (:) (:) 量 ml ml ml			
時系列記録 有	□	○	△	□ ○ △
バリエーション			△ 有・無	有・無
担当看護師署名	□	○	2△	□ ○ △