

造血幹細胞捐贈

吳懿峰¹ 邱雅雯² 王佐輔^{1,2,3}

¹慈濟綜合醫院 血液腫瘤科 ²慈濟骨髓幹細胞中心 ³慈濟大學醫學院 醫學系

摘要

目前異體造血幹細胞移植是一個可以治療許多血液疾病的重要方法。成人造血幹細胞捐贈的兩種方式，包含骨髓抽取和週邊血幹細胞採集，都是有效且安全的捐贈過程。捐贈之前，所有捐者必須經過醫療團隊的生理及心理評估，以排除幹細胞採集時的風險，避免幹細胞捐贈與移植過程危及捐贈者或受贈者之健康。另外，捐贈者必須充分了解幹細胞捐贈之過程與風險，且必須在沒有壓力下提供知情同意書予醫療團隊。骨髓幹細胞捐贈必須全身麻醉由雙側腸骨抽取，背痛、臀部疼痛、及疲勞為最常見副作用。週邊血幹細胞捐贈之捐贈者須接受五天白血球生長激素後由血液分離機離心造血幹細胞，骨頭肌肉酸痛、疲勞、頭痛為其最常見副作用。造血幹細胞捐贈造成健康捐者之副作用通常是輕微且短期的，而嚴重不良反應是極為罕見，目前並沒有明確證據顯示捐贈後會造成骨髓衰竭或是增加罹癌等長期副作用之風險。

關鍵詞：造血幹細胞移植 (Hematopoietic stem cell transplantation)
捐贈者 (Donor)
骨髓 (Bone marrow)
週邊血幹細胞 (Peripheral blood stem cell)
白血球生長激素 (Granulocyte colony-stimulating factor)
副作用 (Side effects)

引言

近年來，異體造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) 已成為一個公認可以用來成功地治療許多血液疾病的方法，每年有越來越多的患者接受這項治療。目前，在臨床使用上適合的造血幹細胞來源包括：週邊血幹細胞 (peripheral blood stem cell)、骨髓幹細胞 (bone marrow) 和臍帶血 (umbilical cord

blood)。成人造血幹細胞捐贈則包含骨髓抽取或週邊血幹細胞採集兩種方式，骨髓幹細胞抽取是一個建立已久、有效且安全的造血幹細胞收集方式，但在過去十年中，週邊血幹細胞已取代了骨髓幹細胞成為主要幹細胞移植的來源。在台灣，以2010年為例，95%的非親屬異體造血幹細胞捐贈使用週邊血幹細胞，其餘為骨髓幹細胞，而臍帶血僅佔非常少的數量。雖然目前在多數情況下異體幹細胞移植常使用週邊血

幹細胞，但考量幹細胞屬性不同且對捐、受贈者之影響不同，骨髓幹細胞仍然是一個重要的造血幹細胞來源。

現今，在47個國家共65個捐贈者資料庫及47個臍帶血庫中，共有超過一千九百萬名的志願捐贈者可提供挽救生命的造血幹細胞¹。全球的捐髓愛心，透過電腦與網路聯繫而匯聚，這些志願捐贈者為全球血液病患帶來一個可以獲得重生的寶貴機會。不論是骨髓幹細胞或週邊血幹細胞捐贈，其副作用的確可能會出現，但幸運的是，絕大多數造血幹細胞捐贈並無任何併發症產生，而嚴重不良反應也是極為罕見。故充分了解骨髓幹細胞與週邊血幹細胞捐贈過程中，對於捐贈者與受贈者的潛在不良反應，才能在捐贈之前給予捐贈者足夠的醫療評估與適當的風險解釋，預防並排除捐贈過程中可能的風險。如果不能確保捐贈者的健康無虞，那將使得更多的人害怕捐贈造血幹細胞，這會使許多病患得不到幹細胞的救助而危及生命，所以評估捐贈者之捐贈風險，包括身體和心理的安全及健康，是非常重要的關鍵。

本篇文章著重於探討成人非親屬之造血幹細胞捐贈的安全考量，冀望以文獻回顧的方式讓更多的醫師與醫療人員深入了解這個議題，進而在未來能協助提供最適合之捐贈者的造血幹細胞給予受贈者，並保障捐贈過程之安全，維護捐贈者知情同意並確保其承諾，如此才能達成移植與捐受雙方安全，促成善的循環。

評估捐贈者對受贈者之風險

捐贈者捐出幹細胞給受贈者，若其中帶有相關的感染性疾病，可能會對受贈者造成潛在的風險。造血幹細胞可以傳遞與血液相同之傳染性疾病，包含型B型肝炎病毒(HBV)、C型肝炎病毒(HCV)、人類免疫缺陷病毒(HIV)……等。故需要制定一套篩檢項目，包括詳細詢問病史、疾病的理學表徵及實驗室檢測數據等，以利評估捐贈者是否患有相關感染性疾病。

造血幹細胞捐贈者，必須先完成一份健康情形問卷，以利評估捐贈者的身體健康狀況，其完成的資料將會被嚴格保密，並由醫療人員

進行病史詢問，以了解其病史並確定疾病傳播危險的相關行為，其內容應包括罹患愛滋病毒的可能性、使用非處方藥品、免疫系統方面問題以及最近一年內皮膚或身體其他部位穿洞或刺青等經驗。確認上述健康情況無異常後，必須接受身體健康檢查，檢查項目包括：

1. 醫師問診(評估捐者的病史、家族史)。
2. X光檢查及心電圖(EKG)檢驗(評估捐者的心、肺功能)。
3. 感染性疾病檢驗：包括B型肝炎、C型肝炎、HIV(愛滋病毒)、STS(梅毒螺旋體, syphilis)、CMV(巨細胞病毒)、HTLV(人類嗜T細胞病毒)。
4. 血液、生化檢驗：包括血紅素、血球容積、全血球數量，尿液及糞便檢驗等。
5. 如果是女性，必須做懷孕檢驗。

上述之檢驗必須在受贈者開始進行殲滅化學治療之前完成檢驗結果，其檢驗目的在於保障捐者捐贈過程之安全，同時也保障受贈者可以接受到最適當的造血幹細胞。

上述感染性疾病的檢驗，若HIV、STS及HTLV其中一個結果呈陽性數值，則該捐者不可進行造血幹細胞捐贈。若為帶有B型肝炎捐者，僅可在找不到合適的捐者時，考慮採用。曾感染B肝而復原者，則可放心地捐贈，其B肝表面抗體可能對B肝帶原的受贈者可能更為有利^{2,3}；若不曾感染B肝之受贈者接受B肝表面抗原陽性捐者之造血幹細胞時，則可能會產生肝炎併發症和增加移植相關之死亡風險⁴，此時需考慮預防性給藥，以預防B肝病毒的活化⁵。若為C型肝炎病毒抗體檢測為陽性，目前慈濟骨髓幹細胞中心的非親屬捐贈是不接受C型肝炎陽性的捐贈者，但若為親屬間捐贈則可考慮檢測C型肝炎病毒核糖核酸(RNA)聚合酶鏈反應(PCR)，但陰性的RNA檢測結果並不能完全排除C型肝炎病毒傳染的可能，若是必須要接受此捐贈者，在捐贈前預先給予C型肝炎捐者干擾素- α 可能會有幫助⁶。捐者的巨細胞病毒血清狀況對移植成果並不如捐者之HLA配對吻合度或年齡那麼重要，而受贈者的巨細胞病毒血清狀況似乎才會影響到移植成效⁷。另

檢測捐者先前是否有感染過水痘帶狀疱疹病毒 (Varicella-zoster virus, VZV) 和艾伯斯坦-巴爾病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 可能是有幫助的，這些檢測若呈陽性並不需被排除，只要修改移植過程與方法或移植後的監測方式即可。

幹細胞來源對受贈者的影響

骨髓幹細胞與週邊血幹細胞有著不同的表現型與生物學特性上的差異。由於驅動週邊血幹細胞時能收集到較多 CD34 表面抗原陽性的幹細胞，在移植時可見到受贈者白血球與血小板回復較快⁸。然而，因週邊血幹細胞含有較多的 T 細胞，所以在移植後可能產生慢性排斥 (chronic graft-versus-host disease, cGVHD) 反應的機會較高。許多研究嘗試分析不同幹細胞來源對於移植成果之確切影響，但仍未有一致之結論。在 2005 年，由 “Stem Cell Trialists” 進行一個包含 1,111 個使用殲滅性化學治療 (myeloablative chemotherapy) 的親屬間移植的整合分析⁹ 顯示，使用骨髓幹細胞或週邊血幹細胞並不影響病患之整體存活率或非血癌復發之死亡率；但次族群分析中顯示，若病患之病情為高復發風險者，則使用週邊血幹細胞會有較好的五年存活率 (39% vs. 29%; $p < 0.01$)。另外，值得注意的是週邊血幹細胞移植所引起慢性排斥亦顯著影響受贈者的生活品質。骨髓幹細胞移植在復發風險較低的患者中可提供較好的移植成果，尤其在非惡性之血液疾病，如再生性不良貧血 (aplastic anemia)，骨髓幹細胞仍是主要的選擇。由此可知，若以受贈者方面考量造血幹細胞之來源，需考量病患之疾病狀況與復發風險來做決定。

評估捐贈者之捐贈風險

捐者在捐贈前的病史和理學檢查，應著重在捐者安全與預期捐贈過程風險之有關事項評估，而不是單單只有文中上述感染性疾病篩檢之病史，對於所有的捐者應包括已知健康問題，藥物和過敏家族史的評估。骨髓幹細胞捐贈者應詢問先前是否接受過外科手術和麻醉之風險，也應該包含評估神經系統、呼吸系統、

心血管和肌肉骨骼等問題，若曾患有肌肉骨骼症狀的捐者，需要仔細檢查脊柱和下肢，而肥胖捐者須先觸診以確定前、後腸骨脊是否可以辨認。週邊血幹細胞捐贈者應詢問其之前全血或血液分離術之捐贈史，系統性的回顧應包括仔細的心血管和神經系統的檢討，以及過往建立靜脈管路之問題、自體免疫性疾病、脾臟疾病和血紅素疾病等有關的問題。捐者的身體理學檢查主要集中在神經系統，呼吸系統和心血管系統。此外，週邊血幹細胞捐贈者的檢查應包括靜脈通路的評估和腹部脾臟檢查是否腫大。

捐者病史和理學檢查並非無所不包的健康檢查，與造血幹細胞捐贈過程無關的日常保健檢查 (例如：子宮頸抹片檢查、乳房 X 光攝影或腹部超音波…等) 並不會包含在捐者健康篩檢項目中。造血幹細胞捐贈的評估對捐贈者也是一個很好的機會，可以提醒個人注意自身健康與篩檢的重要性。對於那些疏於自我保健的人，此時應建議他們注意自身慢性病之追蹤並定時返診或按照目前健保規範進行規則健康篩檢。

捐贈者的實驗室檢查

造血幹細胞捐者的實驗室檢查包括內容：全血球計數、血清電解質、麩丙酮酸轉胺酶 (Alanine Aminotransferase, ALT)、麩草醯轉胺酶 (Aspartate Aminotransferase, AST)、膽紅素、肌酸酐 (Creatinine, CRE)、尿素氮 (Blood Urea Nitrogen, BUN)、血清總蛋白和白蛋白等。週邊血幹細胞捐者還需要檢驗有鹼性磷酸酶 (Alkaline phosphatase, ALP) 和乳酸脫氫酶 (Lactic dehydrogenase, LDH) 檢測。若為帶有鎌狀血球或海洋性貧血帶基因 (Sickle cell or thalassemia trait) 的捐者，是可以捐贈骨髓幹細胞。然而，若捐者患有嚴重乙型海洋性貧血、鎌狀血球貧血或其他複雜性鎌刀血紅素，則不宜施打白血球生長因子¹⁰⁻¹²，亦不可捐贈骨髓。另外，女性捐者必須評估懷孕與否，過去確實有在懷孕中期且安全捐贈骨髓幹細胞的病例報導¹³，然而目前在懷孕期間仍是不適合成為非親屬之骨髓幹細胞捐贈者。另外，雖然過去文獻中也有孕婦成功捐贈週邊血幹細胞之案例^{14,15}，但由於白血

球生長因子對於造成畸胎的可能性不能完全排除 (Pregnancy category: C)，一般還是認為懷孕婦女不適合注射白血球生長因子，所以目前公認懷孕期間不可以捐贈週邊血幹細胞。

幹細胞捐贈的心理層面

造血幹細胞移植是一項重大的醫療處置，它所須花費的代價甚高，若能成功對受贈者的影響極大。但是除了受贈者之外，它的過程與結果也可能影響捐贈者的心理並造成極大的壓力，甚至影響捐贈者的家庭，因此評估與了解捐贈者的意願及心理狀態亦是必要的。在評估時應去了解捐者捐贈造血幹細胞的動機是什麼？捐贈的真正動機是幫助他人，還是涉及其他想法，或者是不切實際的期望報酬或個人利益等？有些捐贈者一心以為捐贈骨髓一定可以救人一命，所以當日後接到受贈者移植失敗或往生的訊息時，反而會陷入很深的失落感中，所以捐贈者是否對移植結果過度樂觀期待也應該被重視。有研究顯示當被問到捐贈的動機時，捐贈者可能表示有好幾個動機^{16,17}，然而無私利他或關心他人的福祉，才應該是捐贈主要的根本原則¹⁸。目前國際間的共識認為幹細胞捐贈應當遵循自願、無酬的原則^{19,20}，沒有分別心、不求回報的付出才是助人的最佳表現方式。在許多國家的骨髓庫都堅持對於配對到的捐者只做說明，既不鼓勵、也不道德勸說，不給捐者不必要的壓力。捐贈者不會因為捐贈造血幹細胞而得到任何金錢報酬，亦不需要在捐贈過程中支付任何費用，從配對至捐贈幹細胞過程所產生之檢驗、醫療費用或旅費則由健保及受贈之病患支付；若是捐者要求金錢報酬或主動欲吸引媒體關注則不適任為器官捐贈者^{21,22}。

親屬間捐贈者可能與非親屬捐贈者有著不同的動機，他們可能會受到更多與捐贈相關的情感因素及心理壓力^{23,24}。捐者有時也可能會受到強迫²⁵，早期的非親屬捐贈報告中顯示，在20個捐贈者當中，有9個人指出其親戚或朋友是不贊成捐贈的²⁶，故過度的鼓吹也有可能造成捐者被強迫捐贈。Switzer et al.的研究指出如果非親

屬之捐贈者覺得捐贈過程有壓力，不論是受到鼓勵或勸阻，他們在捐贈後不太可能有正面的捐贈經驗¹⁶，這將不是大家樂見的結果，這也是為什麼捐贈者必須在隱匿、自願、不受強制、並充份了解捐贈幹細胞的過程與風險之後，才能做出無私地奉獻一己的造血幹細胞。為了確保公正的評估，無論是親屬間或非親屬間的捐贈，捐者之評估與解釋都建議由一個不參與照顧受贈者的臨床醫師來進行¹⁰。

造血幹細胞捐贈者的同意

造血幹細胞的捐者必須在捐贈前提供書面同意書。每個人應有同意捐贈或者不捐贈其幹細胞的權利，同意的過程不應有被強迫、欺騙或者利誘之情形。雖然造血幹細胞的捐者大多已是志願參與幹細胞資料庫的潛在捐贈者，但仍必須在捐贈前再次得到關於造血幹細胞捐贈之相關資訊，也就是說捐者必須接收到清楚描述造血幹細胞的捐贈過程、潛在風險和可能的替代方案後，再次取得其同意²⁷。另外，捐者可以提出任何有關捐贈過程的疑問，且必需得到相關解答。目前慈濟骨髓幹細胞中心並不接受未成年兒童成為非親屬之造血幹細胞捐贈者；在某些情況下，未成年兒童可捐贈造血幹細胞給他們的兄弟姐妹，在這樣的情況中，家長通常會為他們的孩子同意，但是這可能造成利益之衝突。兒童的知情同意書需要特別的關注，他們的恐懼和疑慮可能是複雜且難懂的²⁸。

骨髓幹細胞捐贈

骨髓幹細胞捐贈是在全身麻醉的情形下，由雙側的臀部後側腸骨上方 (posterior superior iliac crest) 來抽取。一般而言，預估抽取的骨髓量，主要是依據患者體重，但以捐贈者體重為上限，約每公斤15~20 C.C.，總共抽取出600~1,500 C.C.的骨髓液 (其中包含血漿、已分化或未分化之各種血球以及造血幹細胞)，希望能取得以受贈者體重計算，至少每公斤體重有 2×10^8 個有核血球細胞。而造血幹細胞具有自我繁殖功能，隨時補充人體損耗的血液細胞；在

捐贈完後，體內其他造血幹細胞可不斷分化成熟，製造各種新的血液細胞(如紅血球、白血球、血小板等)，人體可於四至六週內再生補足被抽取之骨髓。抽取骨髓幹細胞時，骨髓腔內之血液亦同時會被抽取出來，若一次損失太多紅血球及血液會造成捐者貧血或血壓過低，所以捐贈者需要在骨髓幹細胞捐贈前先準備自體捐血作為捐贈當天回輸之血液。

骨髓幹細胞捐贈之副作用

美國國家骨髓資料庫回顧1987年12月到1999年12月總共9245個骨髓捐贈者²⁹，在捐贈完第二天時有82%的捐者表示有背痛或臀部疼痛，33%的捐者有喉嚨痛，而17%的人有頭痛的情形，但是大多數都是輕度的(grade I)疼痛。在捐贈完一個月時，有80%之捐者的疼痛都已完全恢復。在一年追蹤時，只有不到10%的人仍有疼痛的問題，這和捐贈前的基準值非常接近。除了疼痛之外，最常見的捐贈後症狀是疲勞(59%)，而此症狀在一個月後便降至5%。骨髓捐贈後常見的症狀與時間的關連可見圖表1。另外此研究中有345件可能為嚴重事件之通報，且經由5位醫師共同審查後，其中125件(1.35%)被認定為與捐贈相關之副作用，其中116件為與骨髓幹細胞抽取直接相關，69件(0.7%)為物理性傷害，45件(0.5%)為麻醉相關反應，1件(0.01%)為感染，1件為癲癇發作。在嚴重不良反應中，67位捐者(0.7%)需要數個月時間恢復，其餘事件(大多為麻醉相關反應)全部在捐贈完幾個小時到幾天之內恢復。

另一個由歐洲骨髓移植學會為造血幹細胞捐贈(73%為親屬間捐贈)進行之回溯性研究，收案對象包含從1993年到2005年共27,770位骨髓幹細胞捐贈者³⁰，研究結果發現共有12件(0.07%)為嚴重不良事件，4件為急性心肌梗塞，1件為深部靜脈栓塞或肺栓塞、1件為出血、2件為嚴重高血壓、1件為急性肺水腫及3件不明反應等。其中僅有1位男性親屬間捐贈者於捐贈後第7天發現深部靜脈栓塞併發嚴重肺栓塞而死亡，後來此捐贈者之家屬被發現患有遺傳性抗凝血酵素缺乏症(antithrombin deficiency)，捐

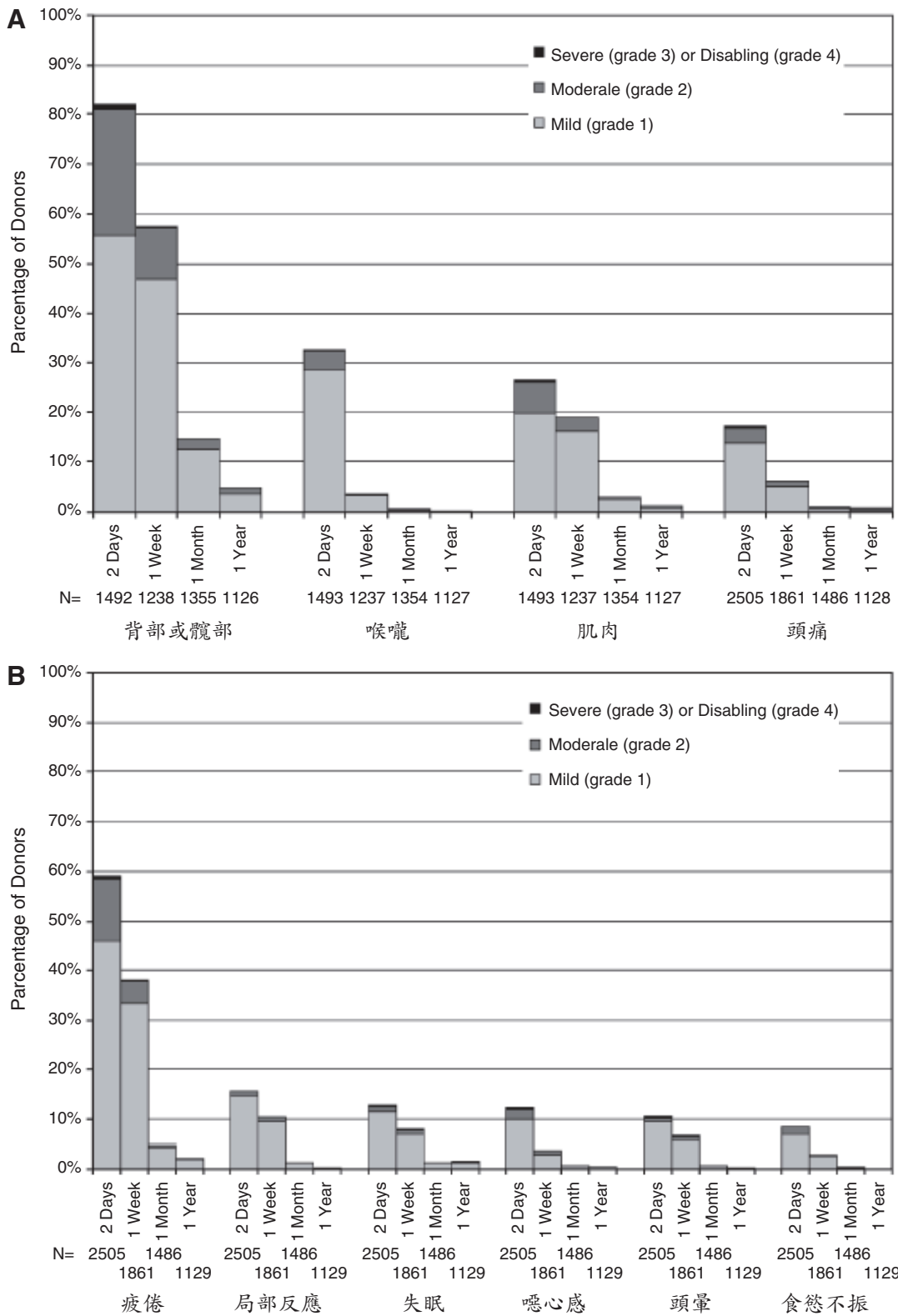
贈者也有可能患有此病，但事後未能有機會去確認。美國國家骨髓庫的統計報告則有4位捐者於骨髓幹細胞捐贈後死亡，分別為心室顫動、呼吸驟停、急性心肌梗塞和肺栓塞，捐贈的死亡風險估計在一萬分之一左右¹⁰。

週邊血幹細胞捐贈

現在除傳統的骨髓捐贈外，臨床醫學研究發現人體週邊血液中亦有微量之造血幹細胞，只是平常之數量不足以提供病患移植所需之造血幹細胞量。捐贈周邊血幹細胞前五天需要施打白血球生長激素(Granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)，以增加造血並將骨髓內的造血幹細胞驅趕至週邊血液中，而後利用血液分離機以離心的方式，進行1~2次的白血球分離術以收集造血幹細胞，希望能取得以受贈者體重計算，至少每公斤體重有 2×10^6 個CD34抗原陽性之細胞。血液分離機分離幹細胞之過程與一般成分捐血類似(如：捐贈分離術血小板)，不需進行全身麻醉，只是分離過程較長，需要六至八小時才能完成，如果收集的造血幹細胞數量不足夠，捐贈者或許需要進行第二次的血液分離術。

白血球生長激素在健康捐者的短期影響

目前已有許多研究報告關於白血球生長激素的短期副作用^{10,31-37}，最常見的包括骨頭酸痛、頭痛、疲勞和噁心感，其他較少見的症狀如失眠、盜汗、頭暈…等亦有所見(詳見表一)；這些症狀出現的比率大多被認為與注射劑量有關，然而這些症狀在停止注射後幾天之內便會解除。另外，女性捐者似乎較常於注射後出現不適之症狀^{10,37}。注射白血球生長激素之後，若相關血液檢驗異常，可能包括短暫之鹼性磷酸酶(ALP)、乳酸脫氫酶(LDH)與麩丙酮酸轉胺酶(ALT)的上升(平均約兩倍的上升)，或偶見尿酸或電解值的輕微變化^{38,39}。以往文獻中提及，嚴重副作用造成捐贈無法完成的比例約為1-3%^{39,40}，隨者週邊血幹細胞捐贈者越來越多，白血球生長激素副作用的警覺與預防也逐



Reprinted from *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, Vol 14(9 Suppl), 2008 pp 29-36. John P. Miller, Elizabeth H. Perry, Thomas H. Price, Charles D. Bolan, Chatchada Karanes, Theresa M. Boyd, Pintip Chitphakdithai, Roberta J. King, "Recovery and safety profiles of marrow and PBSC donors: experience of the National Marrow Donor Program" with permission from Elsevier.

圖一、骨髓捐贈後常見的症狀與其隨時間之轉變，(A) 特定部位之疼痛，(B) 六個常見的症狀。

漸提升。一個由美國骨髓資料庫針對1997年2月到2007年12月共有7,850個週邊血幹細胞捐贈案例進行回溯性研究²⁹，結果顯示美國食物及藥品管理局共收到44件(0.6%)嚴重不良反應的通報，經過重新審視，其中39件被認為與注射白血球生長激素或捐贈過程相關，又以其中37件因需住院被確認為嚴重異常事件，其中25件為低血鈣(hypocalcemia)相關之副作用，4件為中央靜脈導管相關，4件與血小板低下相關，2件為肺炎，1件為氣喘及1件為深部靜脈栓塞等，而此報告中並未發現有捐贈相關之死亡。後來，美國國家骨髓資料庫於2009年的回溯性研究報告中指出，亦只有0.6%的週邊血幹細胞捐贈者會出現需要住院的嚴重症狀³⁶。

由歐洲骨髓移植學會針對從1993年到2005年共23,254位週邊血幹細胞捐贈案例進行回溯性研究³⁰，研究對象大多數(69%)為親屬間捐贈，研究結果發現其中共有25件(0.1%)嚴重不良事件，2件急性心肌梗塞，7件深部靜脈栓塞或肺栓塞、5件脾臟破裂、2件出血、1件心律不整、1件嚴重高血壓、1件癲癇、1件輸血反應之急性肺損傷及5件不明反應等。其中研究報告中有4位親屬間的捐贈者，在捐贈完30天內死亡，其中2位男性(43、52歲)捐贈者因心搏驟停(cardiac arrest)死於捐贈後第15與17天，兩者皆有抽煙而其中一人(43歲)有高血壓病史。另1位男性捐贈者(67歲)因腦出血死於捐贈完第29天，他的血小板最低仍有 $82 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，但他有心臟病史並且服用阿斯匹靈中，這三位捐贈者的突然死亡與周邊血幹細胞捐贈之間有二到四周的空檔，兩者間的關係仍然無法百分之百的肯定。另外有1位捐贈者(0.004%)則因人為疏失於捐贈當天死亡。美國國家骨髓庫在2005年的報告則有3位捐贈者在週邊血幹細胞捐贈後死亡，分別為鐮刀血球危象(sickle cell crisis)、中風和心臟驟停，報告中並未詳述此三件死亡個案，故其發生與捐贈的時序和因果關係也無法判斷¹⁰。目前專家們公認週邊血幹細胞捐贈的死亡風險不會高於骨髓幹細胞捐贈，估計可能風險在一萬分之0.5到1之間。

白血球生長激素最令大家所擔心的嚴重副

作用之一為脾臟破裂⁴¹⁻⁴⁴，最近有兩篇研究主要探討注射白血球生長激素驅動幹細胞之捐贈者脾臟變化，發現脾臟在注射五天的生長激素後平均增加了1.1-1.5公分^{45,46}，這與一般成年人脾臟大小約為11公分比起來大約增加了10-15%，這樣的增大在停止注射生長激素後3-4天便恢復原來的大小⁴⁶，目前尚未找到可預測脾臟變化的捐者因子或是血液指數^{45,46}。在Veerappan et al.於2007年的歷史文獻回顧中，僅發現有5位健康捐贈者在注射白血球生長激素後發生嚴重副作用⁴⁷，其中3位接受高於目前台灣常規使用的劑量(分別使用了16, 20, 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$)，雖然都沒有造成這5位捐贈者的死亡，但是其中有4位接受了脾臟切除手術，估計其發生率應在五分之一以下⁴⁸。雖然發生率極低，在注射白血球生長激素期間仍須提醒捐者避免強烈的上腹部撞擊且注意是否有突發性的左上腹疼痛。

另外，較少人提及嚴重副作用之一為過敏反應，但目前也僅有零星個案報告⁴⁹⁻⁵³。一般仍須注意捐贈者對於大腸桿菌(*Escherichia coli*)之基因重組產物或其他血球生長因子是否有過敏史，故在首次注射後需在醫院中觀察一個小時，以防嚴重之過敏反應產生⁵³。其他罕見之嚴重副作用，如：心律不整、急性肺損傷、中風…等³⁰，其與白血球生長激素之間的關連仍有待證實。

最近，由慈濟骨髓幹細胞中心回溯性統計2008年到2009年之間的476位以注射白血球生長激素驅動之造血幹細胞捐贈者³⁷，在接受注射過程中的不舒服反應，常見的副作用依次為骨頭酸痛(64.9%)、肌肉酸痛(58.2%)、疲勞(44.1%)、頭痛(33.3%)、失眠(16.6%)與噁心感(13.9%) (詳見表一)，其中大多為輕微之症狀，服用Acetaminophen即可緩解，停止注射後不適狀況亦可回復。少數捐贈者(2.7%)因注射後不適狀況須減少注射白血球生長激素之劑量，但不影響捐贈。然而，有兩位捐者(0.4%)因注射後疑似產生嚴重不適而中斷捐贈，其中一位因嚴重頭痛而拒絕捐贈，另一位則是出現過敏反應，經適當醫療處置後皆立即恢復，並無死亡案例、需要住院或長期併發症發生。

表一：各國研究使用白血球生長激素副作用之常見副作用發生率

	日本	加拿大	美國	西班牙	義大利	德國	美國	台灣
	Murata M et al. [31] (n=94)	Karlsson L et al. [32] (n=116)	Horowitz MM et al. [10] (n=1080)	de la Rubia J et al. [33] (n=1538)	Martino M et al. [34] (n=184)	Hölig K et al [35] (n=3928)	Pulsipher MA et al. [36] (n=2408)	Chen SH et al. [37] (n=476)
疲勞 (Fatigue)	33.0%	77%	49%	6%	19.0%	--	69.8%	44.1%
噁心/食慾不振 (Nausea/anorexia)	10.6%	20%	11%	5%	12.0%	--	28.1%	13.9%
嘔吐 (Vomiting)	10.6%	20%	2%	--	--	--	5.4%	5.9%
骨頭痛 (Bone pain)	71.3%	68%	--	90%	71.2%	93.5%	82.7%	64.9%
肌肉及關節酸痛 (Myalgia/arthralgia)	--	--	54%	90%	--	--	74.1%	58.2%
頭痛 (Headache)	27.7%	74%	52%	33%	27.7%	34%	72.8%	33.0%
冒汗 (Sweats)	--	--	14%	2.2%	--	--	21.8%	9.5%
發燒 (Fever)	2.1%	10%	6%	6%	5.4%	--	15.0%	9.5%
發冷 (Chills)	--	10%	6%	--	--	--	14.1%	5.3%
失眠 (Insomnia)	13.8%	--	28%	1.3%	22.3%	--	43.3%	16.6%

--: 無資料。

週邊血幹細胞分離過程之副作用

週邊血幹細胞通常是在捐贈者注射白血球生長激素後，以血液分離機連續分離血液數小時後取得。在分離過程中，必須使用抗凝劑來避免血液凝固而造成管路阻塞，並防止收集到的幹細胞成品凝結，最常使用的抗凝劑為檸檬酸 (Citrate Dextrose Solution A)，雖然因為檸檬酸的代謝與分布較不會在捐贈者體內造成抗凝血作用，但是檸檬酸仍可能會結合血液中的鈣離子，進而造成低血鈣並引起相關症狀⁵⁴。低血鈣可能引起手指、腳趾或嘴巴等周圍有麻麻的感覺或感覺異常 (paresthesia)、肌肉抽搐 (twitching/tetany)、肌肉震顫 (tremor)、肌肉痙攣 (spasm)、頭痛、低血壓…等⁵⁵，雖然有研究擔心若血中游离鈣下降超過50%，有可能造成嚴重心律不整或癲癇發作⁵⁶，然而嚴重異常事件其實極少發生；因為首先檸檬酸由血液分離機回到捐贈者血液中時會被血液稀釋，並且可散佈到血管外間隙，而肝臟、腎臟與肌肉都可快速代謝檸檬酸以釋放被結合的鈣離子⁵⁵。另外，體內偵測到游离鈣降低會反應性地增加副甲狀腺素，以便從骨頭釋出鈣離子或同時加強腎臟再吸收鈣離

子⁵⁷。Reik et al.的研究發現在血液分離過程中最常見的副作用是感覺異常(39%)、低血壓(4%)及頭痛(1.4%)。以目前收集週邊血幹細胞之方式，若在血液分離時預防性地補充鈣離子，可有效地減少低血鈣所造成的副作用^{58,59}。另外在收集過程有可能產生寒顫是因血液不斷在體外循環而造成體溫下降所致，故在幹細胞分離過程可用毛毯或烤燈保暖。

Laspina et al.發現在分離式血小板捐贈過程中，捐贈者會出現有心電圖QTc延長之現象⁶⁰，雖然研究中所有的捐贈者都沒有發生心臟相關之不適，而且這樣的現象也都在收集完畢15分鐘後恢復，此篇研究的作者仍建議在血小板捐贈前檢查捐者是否有QT節段延長症候群 (long QT syndrome) 或詢問其是否有類似的疾病史及家族史，故目前在週邊血幹細胞捐贈之前亦須考量此問題。

幹細胞捐贈後的血球變化及免疫系統功能之影響

Miller et al.統計美國國家骨髓資料庫超過6500位健康捐贈者在骨髓或週邊血幹細胞捐贈後血球短期與長期變化²⁹。在骨髓幹細胞捐贈

後，白血球會比捐贈前的標準值略高一點(由平均 $6.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ 上升到 $9.7 \times 10^3/\mu\text{L}$)，一般推測是因為捐贈與麻醉後的壓力反應與血液流失後的血液濃縮反應(hemoconcentration)，而血小板會有輕微下降(由平均 $251 \times 10^3/\mu\text{L}$ 下降到 $214 \times 10^3/\mu\text{L}$)，這些變化會在一個月後回到捐贈前的標準值，之後於一年與三年的追蹤則與捐贈前無異。然而，變化較明顯的是血紅素，一般男性之血色素在捐贈後由 15.4g/dL 平均降至 12.4g/dL ，而女性則由平均 13.6g/dL 降至 10.3g/dL ，這樣的下降會在一個月左右明顯回升(男性回升至 14.4g/dL ，女性為 12.1g/dL)，並在一年追蹤時則已完全恢復。在注射白血球生長激素五天後，白血球總數平均會上升到 $38.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，在停止注射後逐漸下降，在捐贈週邊血幹細胞一個月後檢查可見輕微的白血球下降(由平均 $6.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ 下降到 $5.5 \times 10^3/\mu\text{L}$)，而血紅素也略降(男性至 13.8g/dL ，女性為 11.7g/dL)，這些下降在一年追蹤時亦可回到正常標準值。血小板的下降是週邊血幹細胞捐贈後較為明顯的變化，這通常是在收集幹細胞時，血小板同步被分離出來的結果；另外，白血球生長激素的刺激也佔有小部份影響。一般在週邊血幹細胞收集完畢後，血小板便由平均基準值 $253 \times 10^3/\mu\text{L}$ 下降至 $136 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，一個月後便回升至 $242 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，同樣在一年的追蹤亦可回復。

以此篇大型的追蹤報告看來，不論是骨髓或週邊血幹細胞捐贈，捐贈者的所有血球檢驗數值約在一年後皆會回復到標準值，並於三年追蹤時保持平穩，所以並沒有證據顯示造血幹細胞的捐贈會產生幹細胞耗盡或是骨髓衰竭的疑慮。此外，日本骨髓庫與慈濟幹細胞中心亦曾分析二次捐贈骨髓的捐贈者，其捐出的第二次骨髓中有核細胞數並沒有下降⁶¹。

早期的研究顯示，在捐贈分離術血小板時可能同時分離出白血球而造成淋巴球的下降，亦有人擔心捐贈週邊血幹細胞後是否造成免疫功能下降，但是最近有研究顯示在長期捐贈血小板的捐者之淋巴球數量、淋巴球分類和免疫球蛋白G(IgG)與一般非捐贈者無顯著差別⁶²，

而在周邊血幹細胞捐贈後淋巴球雖有短暫的下降但在捐贈後30天已經回升⁶³，不論是T細胞、B細胞或是自然殺手細胞都已經恢復捐贈前的基準值⁶⁴。就免疫功能而言，雖有實驗⁶⁵及臨床研究⁶⁶顯示在使用生長激素後自然殺手細胞的活性有短暫的下降，但在所有的幹細胞捐贈後追蹤研究中並未有感染症增加之報導，此現象在臨床上對免疫系統功能的實際影響目前仍不明確。

造血幹細胞捐贈者之罹癌風險

白血球生長激素之主要作用為刺激白血球生長，但對於其他組織之細胞的作用則仍不清楚，由於不時有零星的個案報告指出周邊血幹細胞捐者產生血癌^{67,68}，雖然目前已知的報告皆為血液癌症的兄弟姐妹間之親屬捐贈，是否真為白血球生長激素造成或是因為遺傳因素的影響，目前仍無定論。一般人對於白血球生長激素的使用仍有許多疑慮，因此有許多研究嘗試釐清幹細胞捐贈者之癌症發生風險與其可能的關係。

在2008年的一個西班牙研究當中³³，針對736位非親屬週邊血幹細胞捐贈者進行回溯性研究，發現有五位捐贈者(0.68%)在長期追蹤時，罹患癌症(分別有兩位肺癌、一位大腸癌、一位甲狀腺癌和一位黑色素瘤)，雖然癌症診斷於捐贈後一到五年之間，但是這樣的發生率並不高於一般人，在此篇研究刊登並未發現有任何捐贈者罹患血液癌症。另一由歐洲骨髓移植學會在2009年發表的大型研究報告顯示³⁰，針對在51,024位親屬與非親屬造血幹細胞捐贈案例進行回溯性研究，發現有20位捐贈者在追蹤時罹患血液癌症(包含血癌與淋巴瘤)，其中8位是骨髓幹細胞捐贈而12位是週邊血幹細胞捐贈。估計每年每十萬人發生血液癌症的機率，在骨髓和週邊血幹細胞捐贈者間各為4與12，文中指出這發生率與美國國家癌症研究中心(NCI)之「監測、流行病學及最終結果計畫(Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [SEER])」之經年齡校正發生率並無差

異，若是與2007年台灣血液癌症每年每十萬人口發生率為13.6相比，因此捐贈者在捐贈造血幹細胞後之血液癌症發生率並沒有高出一般族群。文中也指出，雖注射白血球生長激素驅動之週邊血幹細胞捐贈者，似乎比骨髓幹細胞捐贈者有較高比例出現血液癌症，但是此研究中之週邊血幹細胞捐贈的罹癌者的年紀較骨髓幹細胞捐贈者的年紀大，而且有數據者皆為親屬間之捐贈，故年齡、遺傳因素及親屬暴露相同環境或許在此佔有某種程度的影響。同年，德國的骨髓捐贈中心亦統計12年間3928位的周邊血幹細胞捐贈者之追蹤³⁵，其中有122位(3.1%)使用白血球生長激素捐贈過兩次週邊血幹細胞，在最多之五年追蹤裡共有12位捐贈者罹癌，其一位是急性骨髓性白血病、一位是慢性淋巴性白血病、兩位是何杰金氏淋巴瘤，此骨髓惡性疾病發生率經該作者計算亦未較其國家之盛行率高。

有一些研究顯示，白血球生長激素長期使用在嚴重再生不良性貧血(severe aplastic anemia)⁶⁹或嚴重先天性中性球缺乏症(severe congenital neutropenia)⁷⁰的病患中，可能產生染色體7單套體(monosomy 7)之骨髓再生不良症候群(myelodysplastic syndrome)或急性骨髓性白血病。在乳癌病患接受化學治療後⁷¹，使用白血球生長激素可能增加誘發性之骨髓再生不良症候群或急性骨髓性白血病的風險，然而有些研究並不支持這樣的結論⁷²，另外需要注意這些研究對象並非是健康之個體，直接將此結果引用至一般健康捐贈者或許是不恰當的。Sakamaki et al. 在1995年報告三位注射白血球生長激素進行週邊血幹細胞捐贈，在捐贈五年後接受骨髓檢查，骨髓抹片與染色體核型並無異常⁷³，但是仍有研究發現注射白血球生長激素可能造成染色體變化^{74,75}。由於白血球生長激素之安全議題持續受到關注，美國國家骨髓資料庫學者使用了螢光原位雜交法(Fluorescence in situ hybridization, FISH)，分析22位週邊血幹細胞捐贈者與22位相配的對照者在捐贈完十二個月內進行五次檢驗，來了解注射白血球生長激素是否會造成細胞染色體不穩定而導致血癌⁷⁶。受試者的檢體來

自於注射白血球生長激素前、收集幹細胞前(即給予白血球生長激素的第5-7天)與捐贈後第2、6與12個月時。九個與血液癌症相關之常見染色體位點(各坐落於染色體7, 8, 9, 17, 21與22, 其中有3個位點在染色體7上)被用來分析是否有非整倍體(aneuploidy)。此分析也被評估染色體15與17的複製時序(replication timing)，結果沒有證據指出注射白血球生長激素引起的染色體不穩定。此項研究支持以往流行病學的研究數據且顯示，以白血球生長激素驅動之週邊血幹細胞捐贈者並沒有增加血液惡性疾病的風險⁷⁷。

但是，鑑於骨髓性白血病的發生率很低且繼發性白血病的潛伏期長，即使白血球生長激素可增加10倍的骨髓性白血病之罹癌率，也需要2000位周邊血幹細胞捐贈者追蹤十年才能偵測出來^{78,79}；雖然在臨床觀察和實驗研究都未能確立白血球生長激素與罹癌的關係，在獲得更明確的答案可釐清此疑慮之前，謹慎的評估捐贈者的血液癌症家族史並解釋可能的風險仍是必需的，周邊血幹細胞捐贈後的追蹤也需要10年的評估來為捐贈者確保健康的追蹤。

結論

造血幹細胞捐贈是一個安全的術式，嚴重不良事件發生率非常低。在捐贈之前，所有捐者必須經過仔細評估並充分知情，醫師需要了解捐贈者潛在的生理、心理問題和可能會增加風險的因素，而捐者必須在沒有脅迫或壓力下提供知情同意書。選擇骨髓或周邊血作為幹細胞之來源，對受贈者並非決定性的影響，但是對捐贈者的影響可能不同。雖然醫師在捐贈前後會盡力減少捐贈風險並且保障捐贈過程安全，但這並不代表捐贈者未來不會得到不相關之疾病或罹患癌症，後續的健康追蹤及自我注意仍是必需的。由另一個角度來思考，造血幹細胞的捐贈不僅是為受贈者提供一個恢復健康的機會，也是給捐贈者一個注意自己健康情形的機會，這樣大愛無私的助人過程無形中也幫助了自己，若能讓這樣的善念持續推廣，必能讓善的循環無限延續。

致謝

我們謹表示深切的感謝那些自願捐出他們的幹細胞的志願捐贈者，他們無所求地提供另一個陌生人有人生的第二次機會。我們也感謝所有醫生、護理及相關人員(包括移植中心，捐者中心，協助注射白血球生長激素的診所以及所有的慈濟志工們)的努力以促成進行造血幹細胞移植。另外，作者亦要感謝陳淑惠醫師、葉太原醫師對此文章的建議與指正。

參考文獻

- Bone Marrow Donors Worldwide <http://www.bmdw.org/>.
- Lau GK, Liang R, Lee CK, et al. Clearance of persistent hepatitis B virus infection in Chinese bone marrow transplant recipients whose donors were anti-hepatitis B core-and anti-hepatitis B surface antibody-positive. *J Infect Dis* 1998; 178: 1585-91.
- Park S, Kim K, Kim DH, et al. Changes of hepatitis B virus serologic status after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and impact of donor immunity on hepatitis B virus. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 1630-7.
- Lau GK, Lie AK, Kwong YL, et al. A case-controlled study on the use of HBsAg-positive donors for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2000; 96: 452-8.
- Giaccone L, Festuccia M, Marengo A, et al. Hepatitis B virus reactivation and efficacy of prophylaxis with lamivudine in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 809-17.
- Strasser SI, McDonald GB. Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: A guide to patient and donor management. *Blood* 1999; 93: 1127-36.
- Kollman C, Howe CW, Anasetti C, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood* 2001; 98: 2043-51.
- Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med* 2001; 344: 175-81.
- Djulgovic B. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5074-87.
- Horowitz MM, Confer DL. Evaluation of hematopoietic stem cell donors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005: 469-75.
- Adler BK, Salzman DE, Carabasi MH, et al. Fatal sickle cell crisis after granulocyte colony-stimulating factor administration. *Blood* 2001; 97: 3313-4.
- Grigg AP. Granulocyte colony-stimulating factor-induced sickle cell crisis and multiorgan dysfunction in a patient with compound heterozygous sickle cell/beta+ thalassemia. *Blood* 2001; 97: 3998-9.
- Calder C, Hays SR, Manes B, et al. Successful bone marrow harvest during pregnancy. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 631-2.
- 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* 2000; 25: 85-9.
- Leitner G, Loidolt H, Greinix HT, et al. Granulocyte colony-stimulating factor-induced allogeneic peripheral stem cell donation during early pregnancy. *Br J Haematol* 2001; 115: 233-4.
- Switzer GE, Dew MA, Butterworth VA, et al. Understanding donors' motivations: a study of unrelated bone marrow donors. *Soc Sci Med* 1997; 45: 137-47.
- Aurelio MT, Aniasi A, Haworth SE, et al. Analysis of the motivation for hematopoietic stem cell donation. *Transplant Proc* 2011; 43: 981-4.
- Altruism and confidentiality in organ donation. *Lancet* 2000; 355: 765.
- Shaw BE, Ball L, Beksac M, et al. Donor safety: the role of the WMDA in ensuring the safety of volunteer unrelated donors: clinical and ethical considerations. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 832-8.
- Boo M, van Walraven SM, Chapman J, et al. Remuneration of hematopoietic stem cell donors: principles and perspective of the World Marrow Donor Association. *Blood* 2011; 117: 21-5.
- Dew MA, Jacobs CL, Jowsey SG, et al. Guidelines for the psychosocial evaluation of living unrelated kidney donors in the United States. *Am J Transplant* 2007; 7: 1047-54.
- Kranenburg L, Zuidema W, Erdman R, et al. The psychological evaluation of Samaritan kidney donors: a systematic review. *Psychol Med* 2008; 38: 177-85.
- Chang G, McGarigle C, Spitzer TR, et al. A comparison of related and unrelated marrow donors. *Psychosom Med* 1998; 60: 163-7.
- Christopher KA. The experience of donating bone marrow to a relative. *Oncol Nurs Forum* 2000; 27: 693-700.
- Davies S. Bone marrow transplant raises issues of privacy. *Bmj* 1997; 314: 1356.
- Stroncek D, Strand R, Scott E, et al. Attitudes and physical condition of unrelated bone marrow donors immediately after donation. *Transfusion* 1989; 29: 317-22.
- Rosenmayr A, Hartwell L, Egeland T. Informed consent-suggested procedures for informed consent for unrelated haematopoietic stem cell donors at various stages of recruitment, donor evaluation, and donor workup. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 539-45.
- Heiney SP, Bryant LH, Godder K, Michaels J. Preparing children to be bone marrow donors. *Oncol Nurs Forum* 2002; 29: 1485-9.
- Miller JP, Perry EH, Price TH, et al. Recovery and safety profiles of marrow and PBSC donors: experience of the National Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow*

- Transplant 2008; 14: 29-36.
30. Halter J, Koderá Y, Ispizua AU, et al. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica* 2009; 94: 94-101.
 31. 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* 1999; 24: 1065-71.
 32. Karlsson L, Quinlan D, Guo D, et al. Mobilized blood cells vs bone marrow harvest: experience compared in 171 donors with particular reference to pain and fatigue. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 709-13.
 33. de la Rubia J, de Arriba F, Arbona C, et al. Follow-up of healthy donors receiving granulocyte colony-stimulating factor for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection. Results of the Spanish Donor Registry. *Haematologica* 2008; 93: 735-40.
 34. Martino M, Console G, Dattola A, et al. Short and long-term safety of lenograstim administration in healthy peripheral haematopoietic progenitor cell donors: a single centre experience. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 163-8.
 35. Holig K, Kramer M, Kroschinsky F, et al. Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers: 12 years of single-center experience in 3928 donors. *Blood* 2009; 114: 3757-63.
 36. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Miller JP, et al. Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. *Blood* 2009; 113: 3604-11.
 37. Chen SH, Yang SH, Chu SC, et al. The role of donor characteristics and post-granulocyte colony-stimulating factor white blood cell counts in predicting the adverse events and yields of stem cell mobilization. *Int J Hematol* 2011; 93: 652-9.
 38. 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 charges for the procedures. *Transfusion* 1996; 36: 590-5.
 39. 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 CD34+ cell counts and on the collection of peripheral blood stem cells. *Transfusion* 1996; 36: 601-10.
 40. Anderlini P, Korbling M, Dale D, et al. Allogeneic blood stem cell transplantation: considerations for donors. *Blood* 1997; 90: 903-8.
 41. 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. *Biol Blood Marrow Transplant* 1997; 3: 45-9.
 42. Dincer AP, Gottschall J, Margolis DA. Splenic rupture in a parental donor undergoing peripheral blood progenitor cell mobilization. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 761-3.
 43. Balaguer H, Galmes A, Ventayol G, et al. Splenic rupture after granulocyte-colony-stimulating factor mobilization in a peripheral blood progenitor cell donor. *Transfusion* 2004; 44: 1260-1.
 44. Nuamah NM, Goker H, Kilic YA, et al. Spontaneous splenic rupture in a healthy allogeneic donor of peripheral-blood stem cell following the administration of granulocyte colony-stimulating factor (g-csf). A case report and review of the literature. *Haematologica* 2006; 91: ECR08.
 45. Platzbecker U, Prange-Krex G, Bornhauser M, et al. Spleen enlargement in healthy donors during G-CSF mobilization of PBPCs. *Transfusion* 2001; 41: 184-9.
 46. Stroncek D, Shawker T, Follmann D, et al. G-CSF-induced spleen size changes in peripheral blood progenitor cell donors. *Transfusion* 2003; 43: 609-13.
 47. Veerappan R, Morrison M, Williams S, et al. Splenic rupture in a patient with plasma cell myeloma following G-CSF/GM-CSF administration for stem cell transplantation and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 361-4.
 48. Tighe CC, McKoy JM, Evens AM, et al. Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the research on adverse drug events and reports project. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 185-92.
 49. Jaiyesimi I, Giralt SS, Wood J. Subcutaneous granulocyte colony-stimulating factor and acute anaphylaxis. *N Engl J Med* 1991; 325: 587.
 50. Keung YK, Suwanvecho S, Cobos E. Anaphylactoid reaction to granulocyte colony-stimulating factor used in mobilization of peripheral blood stem cell. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 200-1.
 51. Adkins DR. Anaphylactoid reaction in a normal donor given granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 1998; 16: 812-3.
 52. Batel-Copel L, Mommeja-Marin H, Oudard S, et al. Anaphylactic reaction after a first filgrastim (granulocyte-colony stimulating factor) injection. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 2428.
 53. Tulpule S, Shaw BE, Makoni P, et al. Severe allergic reaction with anaphylaxis to G-CSF (lenograstim) in a healthy donor. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 129-30.
 54. Hester JP, McCullough J, Mishler JM, et al. Dosage regimens for citrate anticoagulants. *J Clin Apher* 1983; 1: 149-57.
 55. Strauss RG. Mechanisms of adverse effects during hemapheresis. *J Clin Apher* 1996; 11: 160-4.
 56. Bunker JP, Bendixen HH, Murphy AJ. Hemodynamic effects of intravenously administered sodium citrate. *N Engl J Med* 1962; 266: 372-7.
 57. Silberstein LE, Naryshkin S, Haddad JJ, et al. Calcium homeostasis during therapeutic plasma exchange. *Transfusion* 1986; 26: 151-5.
 58. Bolan CD, Cecco SA, Wesley RA, et al. Controlled study of citrate effects and response to i.v. calcium administration during allogeneic peripheral blood progenitor cell donation. *Transfusion* 2002; 42: 935-46.
 59. Buchta C, Macher M, Bieglmayer C, et al. Reduction of adverse citrate reactions during autologous large-volume

- PBPC apheresis by continuous infusion of calcium-gluconate. *Transfusion* 2003; 43: 1615-21.
60. Laspina SJ, Browne MA, McSweeney EN, et al. QTC prolongation in apheresis platelet donors. *Transfusion* 2002; 42: 899-903.
 61. Chen SH, Yang SH, Chu SC, et al. Second donation from volunteer hematopoietic stem cell donors in Taiwan. *Tzu Chi Med J* 2011; 23:16-9.
 62. Lewis SL, Kutvirt SG, Bonner PN, et al. Effect of long-term platelet donation on lymphocyte subsets and plasma protein concentrations. *Transfus Sci* 1997; 18: 205-13.
 63. Korbling M, Anderlini P, Durett A, et al. Delayed effects of rhG-CSF mobilization treatment and apheresis on circulating CD34+ and CD34+ Thy-1dim CD38- progenitor cells, and lymphoid subsets in normal stem cell donors for allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 1073-9.
 64. Storek J, Dawson MA, Maloney DG. Normal T, B, and NK cell counts in healthy donors at 1 year after blood stem cell harvesting. *Blood* 2000; 95: 2993-4.
 65. Rondelli D, Raspadori D, Anasetti C, et al. Alloantigen presenting capacity, T cell alloreactivity and NK function of G-CSF-mobilized peripheral blood cells. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 631-7.
 66. Su YC, Li SC, Hsu CK, et al. G-CSF downregulates natural killer cell-mediated cytotoxicity in donors for hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011; 47: 73-81.
 67. Makita K, Ohta K, Mugitani A, et al. Acute myelogenous leukemia in a donor after granulocyte colony-stimulating factor-primed peripheral blood stem cell harvest. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 661-5.
 68. Bennett CL, Evens AM, Andritsos LA, et al. Haematological malignancies developing in previously healthy individuals who received haematopoietic growth factors: report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *Br J Haematol* 2006; 135: 642-50.
 69. Socie G, Mary JY, Schrezenmeier H, et al. Granulocyte-stimulating factor and severe aplastic anemia: a survey by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 2007; 109: 2794-6.
 70. Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* 2005; 90: 45-53.
 71. Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 196-205.
 72. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, et al. Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *Br J Haematol* 2010; 150: 196-9.
 73. Sakamaki S, Matsunaga T, Hirayama Y, et al. Haematological study of healthy volunteers 5 years after G-CSF. *Lancet* 1995; 346: 1432-3.
 74. Nagler A, Korenstein-Ilan A, Amiel A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor generates epigenetic and genetic alterations in lymphocytes of normal volunteer donors of stem cells. *Exp Hematol* 2004; 32: 122-30.
 75. Marmier-Savet C, Larosa F, Legrand F, et al. G-CSF-induced aneuploidy does not affect CD34+ cells and does not require cell division. *Blood* 2010; 115: 910-1.
 76. Hirsch B, Oseth L, Cain M, et al. Effects of granulocyte-colony stimulating factor on chromosome aneuploidy and replication asynchrony in healthy peripheral blood stem cell donors. *Blood* 2011; 118: 2602-8.
 77. Anderlini P, Chan FA, Champlin RE, et al. 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* 2002; 30: 661-3.
 78. Hasenclever D, Sextro M. Safety of AlloPBPC donors: biometrical considerations on monitoring long term risks. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: S28-30.
 79. Avalos BR, Lazaryan A, Copelan EA. Can G-CSF cause leukemia in hematopoietic stem cell donors? *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 1739-46.

Hematopoietic Stem Cell Donation

Yi-Feng Wu¹, Ya-Wen Chiu², and Tso-Fu Wang^{1,2,3}

¹*Department of Hematology and Oncology, Tzu-Chi General Hospital, Hualien, Taiwan;*

²*Buddhist Tzu-Chi Stem Cells Centre, Hualien, Taiwan;*

³*College of Medicine, Tzu-Chi University, Hualien, Taiwan*

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is now an important treatment for numerous hematologic diseases. Donors must be able to provide informed consent without coercion or pressure. Donors and graft products should be evaluated for the potential to transmit infections and other diseases that jeopardized the donor's and recipient's health during stem cell collection. Understanding of the potential physical and psychological complications of donation and the factors that may increase these risks is important. About the stem cell from bone marrow harvest, general anaesthesia is necessary, and the bone marrow will be aspirated from posterior crest area. The common side effect includes back pain and fatigue. If using the peripheral stem cell collection, 5-days G-CSF injection is necessary. The common side effect includes bone pain, fatigue and headache. Donation of hematopoietic stem cells, either bone marrow or peripheral blood collection, is a well-established and safe procedure. Serious adverse events are uncommon for healthy donors. Nevertheless, all donors must be carefully evaluated and fully informed before donation. (J Intern Med Taiwan 2012; 23: 282-295)