

2008/8032A

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業

**急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー  
刺激因子を用いた神経保護療法：  
エビデンスの確立をめざした臨床試験**

平成20年度 総括・分担研究報告書

平成21年(2009年)3月

主任研究者 山崎 正志

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた

神経保護療法:エビデンスの確立をめざした臨床試験

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山崎 正志

平成 21 年(2009 年)3 月

## 目次

### I. 総括研究報告

- 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法：エビデンスの確立をめざした臨床試験  
山崎正志 ——— 1

### II. 分担研究報告

1. 急性脊髄損傷に対して顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)投与を施行した臨床試験例の検討  
山崎正志 川辺純子 国府田正雄 橋本将行 藤由崇之 古矢丈雄 遠藤友規 林浩一 村田淳 大河昭彦 高橋和久 ——— 15
2. ラット脊髄損傷モデルにおける顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)の血管系に対する効果  
川辺純子 国府田正雄 橋本将行 門田領 藤由崇之 古矢丈雄 遠藤友規 林浩一 村田淳 大河昭彦 高橋和久 山崎正志 ——— 65
3. ラット脊髄損傷モデルに対する顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)の治療効果とその機序  
門田領 国府田正雄 橋本将行 西尾豊 染谷幸男 萬納寺誓人 宮下智大 村田淳 大河昭彦 高橋和久 山崎正志 ——— 72
4. マウス脊髄損傷モデルに対する顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)の治療効果とその機序  
西尾豊 国府田正雄 橋本将行 鎌田尊人 染谷幸男 村田淳 大河昭彦 高橋和久 山崎正志 ——— 80

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ——— 91

### IV. 研究成果の刊行物・別冊 ——— 97

急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法：  
エビデンスの確立をめざした臨床試験

主任研究者：山崎正志 千葉大学大学院医学研究院整形外科学准教授

研究要旨：急性期脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)を用いた神経保護療法の安全性を確立し、治療効果を明らかにすることを目的とした。我々はG-CSFが脊髄損傷に対して治療効果を有することを基礎研究にて実証してきた。本研究では、脊髄損傷の臨床例におけるG-CSF神経保護療法の有用性を明らかにすることを目的とした。安全性確認を主目的とするphase I・IIa臨床試験を計画し、2008年3月に千葉大学医学部附属病院治験審査委員会の承認を得た。対象は急性期脊髄損傷患者および圧迫性脊髄症急性増悪患者である。研究デザインはオープンラベル用量漸増試験で、第1段階はG-CSF 5 $\mu$ g/kg/日を5日間、第2段階は10 $\mu$ g/kg/日を5日間、第3段階は15 $\mu$ g/kg/日を5日間、第4段階は15 $\mu$ g/kg/日を10日間点滴静注にて投与する。有害事象の有無を確認し、運動・感覚麻痺の推移、血液・MRI・髄液所見の評価を行う。平成20年度は4例に対して本試験を行い、程度の差はあるものの全例で麻痺の改善が得られた。G-CSF投与期間中および投与後に有害事象の発生はなかった。

分担研究者：

大河昭彦

千葉大学大学院医学研究院整形外科学講師

村田淳

千葉大学医学部附属病院リハビリテーション部准教授

研究協力者：

国府田正雄

千葉市立青葉病院整形外科副部长

橋本将行

千葉市立海浜病院整形外科主任医長

門田領

国保小見川総合病院整形外科医長

西尾豊

医療法人社団景翠会 金沢病院整形外科

川辺純子

千葉大学大学院医学研究院整形外科学大

学院生

藤由崇之

千葉大学大学院医学研究院整形外科学大学院生

古矢丈雄

千葉大学大学院医学研究院整形外科学大学院生

遠藤友規

千葉大学大学院医学研究院整形外科学大学院生

林浩一

千葉大学大学院医学研究院整形外科学大学院生

佐久間毅

千葉大学大学院医学研究院整形外科学大学院生

高橋宏

千葉大学大学院医学研究院整形外科学大学院生

萬納寺誓人

The Miami Project to Cure Paralysis, LPLC,  
University of Miami Miller School of Medicine  
研究員

宮下智大

国保松戸市立病院整形外科医長

染谷幸男

JA かみつが厚生連 上都賀総合病院整形  
外科医療情報科医長

鎌田尊人

医療法人社団菊田会 習志野第一病院整  
形外科救急部部長

腰塚周平

明大前アットホーム整形リハビリクリニック院  
長

池田修

JA かみつが厚生連 上都賀総合病院整形  
外科診療部長

吉永勝訓

千葉県リハビリテーションセンターセンター長  
高橋和久

千葉大学大学院医学研究院整形外科学教  
授

## A. 研究目的

脊髄損傷は、外傷による機械的障害である一次損傷と、それに引き続き生じる生物学的・生化学的反応により障害が拡大する二次損傷からなる。脊髄損傷急性期に対する治療は、二次損傷を抑制し組織損傷拡大を防ぐ、すなわち神経保護が主目的となる。現在、臨床に使用できる唯一の治療薬メチルプレドニソロンも二次損傷抑制が主な作用である。しかし、近年になりメチルプレドニソロン投与による合併症増加の報告やその効果自体を疑問視する報告もみられ、新たな急性期脊髄損傷治療薬

の開発が急務となっている。

顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)は顆粒球系細胞の増殖因子であり白血球減少症などに対して臨床に用いられている。脳卒中モデルに対する神経保護作用 (Schneider, 2005)が報告されていることから、脊髄損傷に対しても有効である可能性が想定される。そこで我々は、マウスおよびラット脊髄損傷モデルに対するG-CSFの治療効果について検討を行った。我々の解析から、G-CSFは骨髄由来細胞の脊髄損傷部への動員(Koda, 2007)、神経細胞死抑制 (Nishio, 2007)、Oligodendrocyte 細胞死抑制 (Kadota, in submission)、炎症性サイトカイン発現抑制・血管新生促進 (Kawabe, in submission)などの作用により、有意に機能回復を促進した。脊髄損傷急性期に対するG-CSFの治療効果に関しては、我々の報告が唯一であり、世界的にみても独創性は高いと考える。数多くの神経保護薬が臨床研究に進めない主な理由は、薬剤のヒトに対する安全性が未確かなことである。この点、G-CSFのように、すでに他疾患で安全性が確認されている薬剤は有利であり、これがG-CSF療法の長所である。海外では、すでに脳梗塞に対するG-CSFの臨床研究が行われ、その安全性が報告されている (Shyu, 2006)。

本研究の目的は、急性期脊髄損傷に対するG-CSFを用いた神経保護療法の前臨床試験 phase I・IIa にて本治療法の安全性を確立し、続いて phase IIb を行うことで、G-CSFの治療効果についての有効性を確認することである。臨床試験 phase IIb が完遂した後に、大規模な臨床試験 phase III に進み、脊髄損傷の標準治療の確立を本邦から世界へ発信したい(図1)。

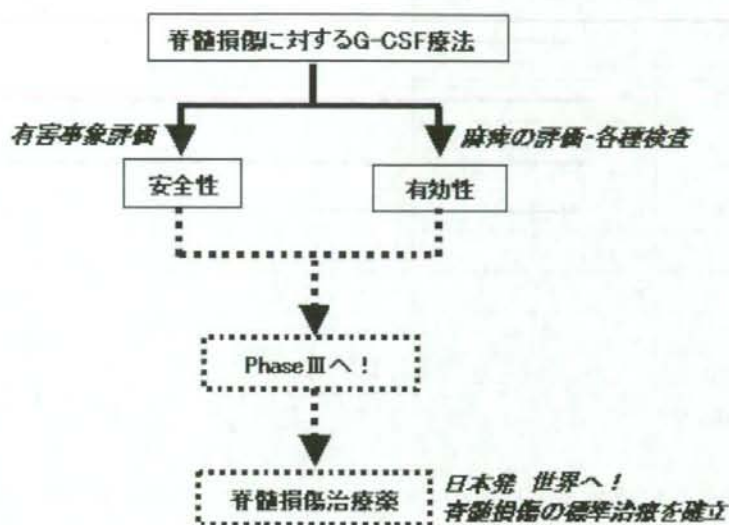


図1. 急性期脊髄損傷に対するG-CSF臨床試験の流れ図

## B. 研究方法

1. 平成 20-21 年度：臨床試験 phase I・IIa:

1). 対象患者：急性期脊髄損傷患者（受傷後 48 時間以内の例、性別不問、年齢 16～60 歳）および圧迫性脊髄症急性増悪患者（直近の 1 ヶ月間に日本整形外科学会頸髄症治療判定基準にて 2 点以上の悪化を認めた例、性別不問、年齢 20～75 歳）を対象とする。除外基準に抵触しないことが必須で、十分な説明を受けた後に、本人の自由意思による文書同意が

得られた患者を試験の対象とした。除外基準として、以下の項目を設定する。すなわち本剤過敏症、造血系悪性疾患の既往、心筋梗塞・狭心症の既往、血栓・塞栓症の既往、脾腫、意識障害、妊婦、その他である。

2). 試験の方法：試験デザインはオープンラベル用量漸増試験とし、コントロールは設定しない。

3). 試験のアウトライン：表1を参照。

表1. G-CSF 臨床試験 phase I・IIa のアウトライン

観察・検査項目	試験開始前	試験薬投与中	試験薬投与終了時	試験薬終了後1週	試験薬終了後1ヶ月	試験開始後6ヶ月	試験開始後1年
文書での同意取得	○	—	—	—	—	—	—
患者背景調査・登録	○	—	—	—	—	—	—

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
総括研究報告書

試験薬（フィルグ ラスチム）		←————→	—	—	—	—
有害事象の調査 <sup>a</sup>		←————→			● 安全性評価	————→
臨床症状観察		←————→				————→
臨床検査実施 <sup>b</sup>	○	←————→	○	○	○	○
MRI（脊髄）	○	—	○	—	○	○
脳脊髄液検査	○	—	○	—	—	—
X線検査	○	—	—	○	○	○

a: 有害事象は、副作用等好ましくない全ての事象のこと。

b: 血算、生化学検査

4). 試験薬の用法、用量、投与期間、目標症例数: G-CSFとして5 $\mu$ g/kg/日×5日間(5例)、10 $\mu$ g/kg/日×5日間(5例)、15 $\mu$ g/kg/日×5日間(5例)、15 $\mu$ g/kg/日×10日間(5例)。

5). 観察および検査項目: 有害事象の程度は副作用評価基準グレード1～4にて評価する。診療録、症例報告書に記載する。運動・感覚麻痺の推移を理学的所見にて確認し、American Spinal Injury Association (ASIA) score、ASIA impairment scale (AIS)、日本整形外科学会頸髄症治療判定基準 (JOA score)で評価する。また、血液・MRI・脳脊髄液所見の評価も行う。

6). 中止基準: 重篤な偶発症により投与継続不可能な場合、登録後に不適格であることが判明した場合、原疾患悪化のため投与継続が好ましくない場合、合併症増悪により試験継続困難な場合、患者側の理由、研究計画書違反が判明した場合、その他、医師が試験中止と判断した場合などである。

7). 有害事象発生時の取り扱い: 試験責任医

師・試験分担医師は、有害事象を認めたら直ちに適切な処置を行い診療録および症例報告書に記載する。試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。試験責任医師は、重篤な有害事象の発生を認めるときは、速やかに病院長に報告し、他の実施機関長・研究代表者に通知する。

8). 研究施設: 千葉大学医学部附属病院および関連施設

2. 平成 21-22 度: 臨床試験 phase IIb:

1). 対象患者: 1-1) 参照

2). 試験の方法: 試験デザインはランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験。

3). 試験のアウトライン: 表 2 を参照。

表 2. G-CSF 臨床試験 phase IIb のアウトライン

観察・検査項目	試験開始前	試験薬投与中	試験薬投与終了時	試験薬終了後1週	試験薬終了後1ヶ月	試験開始後6ヶ月	試験開始後1年
文書での同意取得	○	—	—	—	—	—	—
患者背景調査・登録	○	—	—	—	—	—	—
試験薬（フィルグラスチム）		←————→		—	—	—	—
有害事象の調査 <sup>a</sup>	←————→						
臨床症状観察	←————→						
臨床検査実施 <sup>b</sup>	○	←————→		○	○	○	○
MRI（脊髄）	○	—	○	—	○	○	○
脳脊髄液検査	○	—	○	—	—	—	—
X線検査	○	—	—	○	○	○	○

a: 有害事象は、副作用等好ましくない全ての事象のこと。

b: 血算、生化学検査

4). 試験薬の用法、用量、投与期間、目標症例数：G-CSFを15 $\mu$ g/kg/日 $\times$ 10日間点滴静注する治療群と、同一条件で生理食塩水を点滴静注するコントロール群を設定する。治療群およびコントロール群とも20例の試験を行う予定である。

5). 観察および検査項目：運動・感覚麻痺の推移を問診・理学的所見により確認し、ASIA score、AIS、JOA scoreにて評価する。有害事象の有無、血液・MRI・脳脊髄液所見を評価する。

6). 中止基準：1-6) 参照。

7). 有害事象発生時の取り扱い：1-7) 参照。

8). 研究施設：千葉大学医学部附属病院およ

び関連施設。

### 3. 研究体制

研究代表者（山崎正志）：研究の計画・総括、患者説明、薬剤投与、データ収集・解析。

研究分担者（大河昭彦）：薬剤投与、データ収集・解析。

研究分担者（村田 淳）：データ収集（特に感覚・運動麻痺の評価）、解析。

### 4. 倫理面への配慮

本研究は全てヘルシンキ宣言、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」のっとり、研究対象者に対する人権擁護に、以下のごとく充分注意しておこなう予定である。



1) 研究担当医師は研究を実施する前に、治験等審査委員会で承認の得られた同意説明文書を用いて、患者に研究の内容および患者の権利等を文書および口頭により十分な説明を行い、患者本人の自由意思による同意を文書（記名・捺印または署名し、同意年月日を入力する）にて得る。

2) 試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告書等では、被験者識別コード等を用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。

3) 被験者の検体等を病院外に出して測定等を行う場合は、匿名化・保管・廃棄方法、閲覧者の範囲等について規定する。

4) 有害事象発生時には、速やかに適切な診察と処置を行う。

5) あらかじめ被験者の同意を得ないで、同意説明文書で特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱わない。また、患者が本試験に参加しない場合、または途中で試験からの離脱を希望された場合にも不利益を受けることないよう、通常通りの治療を行う。

### C. 結果

われわれはマウス・ラット脊髄損傷モデルに対する G-CSF の治療効果につき検討を行い、G-CSF 投与により下肢機能が有意に回復することを明らかにしてきた。その機序として、骨髄由来細胞を脊髄損傷部への動員をすること (Koda, 2007)、神経細胞死を抑制すること (Nishio, 2007)、Oligodendrocyte の細胞死を抑制すること (Kadota, in submission)、炎症性

サイトカインの発現を抑制し、血管新生を促進すること (Kawabe, in submission) を報告した。

この観点から我々は、急性脊髄損傷に対する G-CSF を用いた神経保護療法の phase I・IIa 臨床試験を計画し、2008 年 3 月に千葉大学医学部附属病院治験審査委員会にて承認を得た。さらに厚生労働科学研究費補助金の交付を受け、平成 20 年度に 4 例に対して臨床試験を行った。現在まで有害事象の発生はなく、経過良好である。この臨床試験の初期経過については、第 43 回日本脊髄障害医学会（札幌市）ですでに報告した。また、第 24 回日本整形外科学会基礎学術集会、第 25 回欧州頸椎外科学会、第 37 回米国頸椎外科学会にて報告予定である。

### D. 考察

本研究により脊髄損傷に対する G-CSF 投与の安全性が明らかになり、その有効性が示されれば、続くべき phase III への足がかりとなり得る。また、脊髄損傷は新規に発生する症例数が決して多くはないため

（4000～5000 例/年）、製薬会社が積極的に治験へ参入するのは困難であり、まさしく厚生労働行政がリーダーシップをとって臨床試験・治験への道程を示すべき疾患の一つといえる。世界的にも脊髄損傷に対する治験がいくつか始まっているが、いずれもその効果は未定であり、本研究の結果は世界的に大きなインパクトを与え得ると考えている。また、現在研究がさかんに行われている細胞移植を中心とした再生医療的アプローチについても、G-CSF の神経保護療法と併用することにより、より治療効果を高められる可能性がある。

近年の医療の進歩により脊髄損傷患者の生

命予後は大幅に改善した。しかし、麻痺の回復に関しては不変であるため、長期的に麻痺を抱えたままで介護を要する者も多い。脊髄損傷の症状改善が得られれば、社会的負担の軽減につながる可能性があり、国民の福祉に寄与するところ大であると思われる。

#### E. 結論

急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法のエビデンス確立のために、安全性確認を主目的とした phase I・IIa 臨床試験を開始した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Yamazaki M, Someya Y, Aramomi M, Masaki Y, Okawa A, Koda M: Infection-related atlantoaxial subluxation (Grisel syndrome) in an adult with Down syndrome. *Spine* 33: E156-E160, 2008.
2. Yamazaki M, Okawa A, Hashimoto M, Aiba A, Someya Y, Koda M: Abnormal course of the vertebral artery at the craniovertebral junction in patients with Down syndrome visualized by 3-dimensional CT angiography. *Neuroradiology* 50: 485-490, 2008.
3. Matsumoto M, Chiba K, Toyama Y, Takeshita K, Seichi A, Nakamura K, Arimizu J, Fujibayashi S, Hirabayashi S, Hirano T, Iwasaki M, Kaneoka K, Kawaguchi Y, Ijiri K, Maeda T, Matsuyama Y, Mikami Y, Murakami H, Nagashima H, Nagata K, Nakahara S, Nohara Y, Oka S, Sakamoto K, Saruhashi Y, Sasao Y, Shimizu K, Taguchi T, Takahashi M, Tanaka Y, Tani T, Tokuhashi Y, Uchida K, Yamamoto K, Yamazaki M, Yokoyama T, Yoshida M, Nishiwaki Y: Surgical results and related factors for ossification of posterior longitudinal ligament of the thoracic spine: a multi-institutional retrospective study. *Spine*. 33:1034-1041, 2008.
4. Aramomi M, Masaki M, Koshizuka S, Kadota R, Okawa A, Koda M, Yamazaki M: Anterior pedicle screw fixation for multilevel cervical corpectomy and spinal fusion: technical note. *Acta Neurochir (Wien)*. 150: 572-582, 2008.
5. Sakakibara R, Yamazaki M, Mannouji C, Yamaguchi C, Uchiyama T, Ito T, Liu Z, Yamamoto T, Awa Y, Yamanishi T, Hattori T: Urinary retention without tetraparesis as a sequel to spontaneous spinal epidural hematoma. *Intern Med*. 47: 655-657, 2008.
6. Mannouji C, Yamazaki M, Kamegaya M, Saisu T, Minami S, Takahashi K: Paraparesis caused by rib exostosis in a child with Down syndrome: a case report. *Spine* 23: E911-E913, 2008.
7. Ogasawara A, Nakajima I, Nakajima I F, Goto K, Yamazaki M: Molecular basis for affected cartilage formation and bone union in fracture healing of the streptozotocin-induced diabetic rat. *Bone* 43: 832-839, 2008.
8. Fujiyoshi T, Yamazaki M, Kawabe J, Endo

- T, Furuya T, Koda M, Okawa A, Takahashi K, Konishi H: A new concept for making decisions regarding the surgical approach for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament: the K-line. *Spine* 33: E990-E993, 2008.
9. Someya Y, Koda M, Dezawa M, Kadota T, Hashimoto M, Kamada T, Nishio Y, Kadota R, Mannoji C, Miyashita T, Okawa A, Yoshinaga K, Yamazaki M: Transplantation of bone marrow stromal cell-derived Schwann cell reduces cystic cavity, promotes axonal regeneration/sparing and functional recovery after contusion injury of adult rat spinal cord. *J Neurosurg Spine* 9: 600-610, 2008.
10. Koda M, Someya Y, Nishio Y, Kadota R, Mannoji C, Miyashita T, Okawa A, Murata A, Yamazaki M: Brain-derived neurotrophic factor suppresses anoikis-induced death of Schwann cells. *Neurosci Lett*. 444:143-147, 2008.
11. Yamazaki M, Okawa A, Mannoji C, Kadota R, Miyashita T, Koda M: C1 dome-like laminotomy and posterior C1-C2 polyaxial screw-rod fixation for a patient with cervical myelopathy due to retro-odontoid pseudotumor: technical note. *J. Clin. Neurosci.* 16: 99-103, 2009.
12. Ataka H, Tanno T, Yamazaki M: Posterior instrumented fusion without neural decompression for incomplete neurological deficits following vertebral collapse in the osteoporotic thoracolumbar spine. *Euro. Spine J* 18: 69-76, 2009.
13. Nishio Y, Koda M, Hashimoto M, Kamada T, Koshizuka S, Yoshinaga K, Onodera S, Nishihira J, Okawa A, Yamazaki M. Deletion of macrophage migration inhibitory factor attenuates neuronal death and promotes functional recovery after compression-induced spinal cord injury in mice. *Acta Neuropathol.* 117: 321-328, 2009.
14. Yamazaki M, Okawa A, Kadota R, Mannoji C, Miyashita T, Koda M: Surgical simulation of circumferential osteotomy and correction of cervico-thoracic kyphoscoliosis for an irreducible old C6-7 fracture dislocation. *Acta Neurochir (Wien)*(in press)
15. Mochizuki M, Aiba A, Hashimoto M, Fujiyoshi T, Yamazaki M: Cervical myelopathy in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament. *J Neurosurg Spine* 10: 122-128, 2009.
16. Miyashita T, Koda M, Yamazaki M, et al: Wnt-Ryk signaling mediates axon growth inhibition and limits functional recovery after spinal cord injury. *J Neurotrauma* (in press)
17. 小谷俊明, 長屋重幸, 園田優, 山崎正志, 茂手木博之, 南昌平: 脊髄 neuro-imaging の進歩: シネMRIを用いた頸髄運動の解析. *脊椎脊髄* 21: 108-114, 2008.
18. 山崎正志: 最新原著レビュー: 胸椎後縦靭帯骨化症に対する術式別の手術成績, 特に後方除圧固定術の適応について. *整形外科* 59: 435-438, 2008.
19. 宮下智大, 山崎正志, 大河昭彦, 国府田正雄, 高橋和久: 頸椎症性神経根症に

- に対する治療. 千葉医学 84: 61-67, 2008.
20. 山崎正志, 梁川範幸: 整形外科疾患に対する最新画像診断「上位頸椎インストゥルメンテーション手術における椎骨動脈走行の術前評価, 3次元CT血管造影法による解析」. 関節外科 27(10月増刊号): 44-51, 2008.
  21. 山崎正志: 特集: 頸椎インストゥルメンテーション「環軸椎固定, Magerl法・C1外側塊スクリュー」. 関節外科 27: 69-80, 2008.
  22. 山崎正志: 特集: 整形外科ナビゲーション支援手術「頸椎・胸椎手術における3次元実体模型の有用性, 術前手術シミュレーションおよび術中ナビゲーション」. JMIOS 49: 25-34, 2008.
  23. 山崎正志: 胸椎後縦靭帯骨化症に対する治療方針. マルホ整形外科セミナー放送内容集第188集. pp7-10, 2008.
  24. 山崎正志, 大河昭彦, 国府田正雄, 高橋和久, 梁川範幸: 上位頸椎インストゥルメンテーション手術における椎骨動脈の骨外・骨内走行の術前評価, 3次元CT血管造影法の有用性. 臨整外 43: 875-881, 2008.
  25. 古矢丈雄, 橋本将行, 国府田正雄, 大河昭彦, 山崎正志: ラット脊髄圧挫損傷モデルにおける骨髄間質細胞(BMSC)移植とRhoキナーゼ阻害薬の併用による治療効果. 日脊障医誌 21: 106-107, 2008.
  26. 川辺純子, 国府田正雄, 門田領, 大河昭彦, 山崎正志: ラット脊髄圧挫損傷モデルにおける顆粒球コロニー刺激因子の血管系に対する作用. 日脊障医誌 21: 112-113, 2008.
  27. 遠藤友規, 山崎正志, 大河昭彦, 門田領, 萬納寺誓人, 宮下智大, 川辺純子, 林浩一, 藤由崇之: 三次元画像構築が可能であるフリーストアの脊椎外科における有用性. 日脊障医誌 21: 124-125, 2008.
  28. 遠藤友規, 山崎正志, 大河昭彦, 門田領, 萬納寺誓人, 宮下智大, 川辺純子, 林浩一, 藤由崇之: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)と頸椎症性脊髄症の合併例に対する手術経験. 日脊障医誌 21: 154-155, 2008.
  29. 林浩一, 山崎正志, 大河昭彦, 門田領, 宮下智大, 遠藤友規: 頸椎椎弓形成術後に局所後弯が増強し歩行不能となった1例. 日脊障医誌 21: 152-153, 2008.
  30. 藤由崇之, 山崎正志, 大河昭彦, 門田領, 萬納寺誓人, 宮下智大, 川辺純子, 林浩一: 無症状の頸椎後縦靭帯骨化症例の検討. 日脊障医誌 21: 156-157, 2008.
  31. 榊原隆次, 山崎正志, 萬納寺誓人, 内山智之, 山口千晴, 服部孝道: 四肢麻痺消失後に尿閉が残存した特発性頸髄硬膜外血腫. 日脊障医誌 21: 80-81, 2008.
- 学会発表
1. 藤由崇之, 山崎正志: パネルディスカッション「小児の頸椎疾患」ダウン症候群の上位頸椎手術例における椎骨動脈走行異常. 第19回日本小児整形外科学会基礎学術集会 2008年12月11-12日 ホテルラフォーレ東京 東京都 日小整会誌 17(3): S472, 2008
  2. 山崎正志: セミナー「頸椎および胸椎後縦靭帯骨化症に対する手術成績, 特に後方除圧の限界と対策について」難治性疾患克服研究事業 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究. 平成20年度第2回班会議 2008年12月13日慶應義塾大学病院 新

- 棟 11 階大会議室 東京都
3. Fujiyoshi T, Kubo T, Chan C, Yamazaki M, Okawa A, Koda M, Hashimoto M, Mannoji C, Kawabe J, Furuya T, Endo T, Hayashi K, Takahashi K, Yamashita T. Interferon gamma treatment decreased CSPG expression and recovered hind-limb function after spinal cord injury in mice. The 26th Annual National Neurotrauma Society Symposium, July 27-30, 2008, The Hilton Walt Disney World Resort, Orlando
  4. Endo T, Tamura Y, Koda M, Yamazaki M, Okawa A, Hashimoto M, Fujiyoshi T, Kawabe J, Hayashi K, Furuya T, Takahashi T. The inhibition of EGFR by peptide drug synthesized in silico. The 26th Annual National Neurotrauma Society Symposium, July 27-30, 2008, The Hilton Walt Disney World Resort, Orlando
  5. Hayashi K, Hashimoto M, Koda M, Yamazaki M, Okawa A, Kawabe J, Fujiyoshi T, Endo T, Furuya T, Takahashi K. Preoperative and postoperative administration of phosphodiesterase 3 inhibitor rather exacerbate locomotor recovery in a spinal cord injury in rats. The 26th Annual National Neurotrauma Society Symposium, July 27-30, 2008, The Hilton Walt Disney World Resort, Orlando
  6. Kawabe J, Koda M, Hashimoto M, Fujiyoshi T, Hayashi K, Furuya T, Endo T, Okawa A, Yamazaki M, Takahashi K. Suppression of glial scar inhibition by promoting degradation of extracellular matrix after chronic spinal cord injury in rats. The 26th Annual National Neurotrauma Society Symposium, July 27-30, 2008, The Hilton Walt Disney World Resort, Orlando
  7. Koda M, Hashimoto M, Kawabe J, Fujiyoshi T, Hayashi K, Furuya T, Endo T, Okawa A, Yamazaki M. Constraint induced movement therapy for spinal cord hemisection injury in adult rats. The 26th Annual National Neurotrauma Society Symposium, July 27-30, 2008, The Hilton Walt Disney World Resort, Orlando
  8. Furuya T, Hashimoto M, Koda M, Murata A, Okawa A, Yamazaki M, Dezawa M, Matsuse D, Tabata Y, Takahashi K. Effects of BFGF incorporated gflatin hydrogel transplantation in a rat spinal cord contusion model. The 26th Annual National Neurotrauma Society Symposium, July 27-30, 2008, The Hilton Walt Disney World Resort, Orlando
  9. 林浩一, 山崎正志, 大河昭彦, 門田領, 宮下智大, 萬納寺誓人, 藤由崇之, 川辺純子, 遠藤友規, 古矢丈雄. 頸椎の開放性脱臼骨折に対する治療経験. 第 10 回ちば脊椎カンファレンス 2008 年 2 月 2 日 アパホテル&リゾート東京ベイ幕張 千葉市
  10. 藤由崇之, 山崎正志, 大河昭彦, 門田領, 萬納寺誓人, 宮下智大, 川辺純子, 林浩一, 遠藤友規, 古矢丈雄, 高橋和久. 頸椎後縦靭帯骨化症例における脊髄障害の病態, 無症候例から見た解析. 第 37 回日本脊椎脊髄病学会 2008 年 4 月 24-26 日 京王プラザホテル 東京都 日脊会誌 19: 241, 2008
  11. 川辺純子, 国府田正雄, 門田領, 橋本将

- 行, 萬納寺誓人, 宮下智大, 藤由崇之, 古矢丈雄, 遠藤友規, 林浩一, 大河昭彦, 山崎正志, 高橋和久. ラット脊髄圧挫損傷モデルにおける顆粒球コロニー刺激因子の血管系に対する効果. 第37回日本脊椎脊髄病学会 2008年4月24-26日 京王プラザホテル 東京都 日整会誌 19: 93, 2008
12. 高相晶士, 糸満盛憲, 中澤俊之, 井村貴之, 宮島玄陽, 齊藤亘, 江村星, 新谷りょう介, 高平尚伸, 大鳥精司, 井上雅俊, 中田好則, 山崎正志, 高橋和久. 高度脊柱変形手術における矢状面アライメント矯正効果. 第37回日本脊椎脊髄病学会 2008年4月24-26日 京王プラザホテル 東京都 日整会誌 19: 446, 2008
13. 大河昭彦, 山崎正志, 村上正純, 門田領, 萬納寺誓人, 宮下智大, 染谷幸男, 高橋和久. 脊髄腫瘍手術における3次元実体モデルの応用. 第81回日本整形外科学会学術総会 2008年5月22-25日 北海道厚生年金会館 札幌市 日整会誌 82(2): S60, 2008
14. 大河昭彦, 山崎正志, 藤由崇之, 川辺純子, 遠藤友規, 古矢丈雄, 林浩一, 大前隆則, 高橋和久. 特発性脊髄ヘルニアの1手術例. 第11回ちば脊椎カンファレンス 2008年7月19日 アパホテル&リゾート 東京ベイ幕張 千葉市
15. 川辺純子, 国府田正雄, 橋本将行, 藤由崇之, 林浩一, 遠藤友規, 古矢丈雄, 大河昭彦, 山崎正志, 高橋和久. ラット脊髄圧挫損傷慢性期における細胞外マトリックス分解促進による瘢痕抑制効果. 第23回日本整形外科学会基礎学術集会 2008年10月23-24日 国立京都国際会館 京都市 日整会誌 82(8): S917, 2008
16. 古矢丈雄, 橋本将行, 国府田正雄, 村田淳, 大河昭彦, 山崎正志, 高橋和久. ラット脊髄圧挫損傷モデルにおけるグリア前駆細胞由来アストロサイト移植の検討. 第23回日本整形外科学会基礎学術集会 2008年10月23-24日 国立京都国際会館 京都市 日整会誌 82(8): S1052, 2008
17. 遠藤友規, 国府田正雄, 田村裕, 大河昭彦, 山崎正志, 高橋和久. コンピューター上にて合成を行ったペプチド医薬によるEGFR阻害効果. 第23回日本整形外科学会基礎学術集会 2008年10月23-24日 国立京都国際会館 京都市 日整会誌 82(8): S1058, 2008
18. 藤由崇之, 久保武一, 山崎正志, 大河昭彦, 国府田正雄, 橋本将行, 川辺純子, 古矢丈雄, 山口淳, 山下俊英, 高橋和久. Interferon gamma (IFN $\gamma$ )の脊髄損傷治療効果. 第23回日本整形外科学会基礎学術集会 2008年10月23-24日 国立京都国際会館 京都市 日整会誌 82(8): S1215, 2008
19. 鈴木利直, 藤由崇之, 久保武一, 山崎正志, 大河昭彦, 国府田正雄, 橋本将行, 川辺純子, 古矢丈雄, 山口淳, 高橋和久. IFN $\gamma$ 刺激によるastrocyteへの影響. 第23回日本整形外科学会基礎学術集会 2008年10月23-24日 国立京都国際会館 京都市 日整会誌 82(8): S1215, 2008
20. 古矢丈雄, 橋本将行, 国府田正雄, 村田淳, 大河昭彦, 山崎正志, 出澤真理, 松瀬大, 田畑泰彦, 高橋和久. ラット脊髄圧挫損傷モデルにおけるbFGF徐放ゼラチンハイドロゲル移植の検討. 第23回日本整形外科学会基礎学術集会 2008年10

- 月 23-24 日 国立京都国際会館 京都市  
日整会誌 82(8): S1220, 2008
21. 藤由崇之, 山崎正志, 大河昭彦, 川辺純子, 古矢丈雄, 林浩一, 遠藤友規, 高橋和久. 頸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術は、なぜ有効か? 第 17 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会 2008 年 10 月 2-3 日 名古屋銀行協会倶楽部 名古屋市 抄録集 p174-5
22. 古矢丈雄, 山崎正志, 大河昭彦, 遠藤友規, 林浩一, 川辺純子, 藤由崇之, 高橋和久. 当科におけるアテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症に対する治療成績. 第 17 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会 2008 年 10 月 2-3 日 名古屋銀行協会倶楽部 名古屋市 抄録集 p180-1
23. 新初正明, 政木豊, 門田領, 大河昭彦, 山崎正志. 前方椎弓根スクリュー刺入角度の検討. 第 17 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会 2008 年 10 月 2-3 日 名古屋銀行協会倶楽部 名古屋市 抄録集 p182-3
24. 門田領, 新初正明, 政木豊, 大河昭彦, 山崎正志. 前方椎弓根スクリュー刺入に関する解剖学的検討. 第 17 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会 2008 年 10 月 2-3 日 名古屋銀行協会倶楽部 名古屋市 抄録集 p186-7
25. 遠藤友規, 山崎正志, 大河昭彦, 川辺純子, 林浩一, 藤由崇之, 古矢丈雄, 梁川範幸, 高橋和久. 三次元画像構築が可能であるフリーソフトウェアの脊椎外科における有用性と信頼性. 第 17 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会 2008 年 10 月 2-3 日 名古屋銀行協会倶楽部 名古屋市 抄録集 p244-5
26. 林浩一, 橋本将行, 国府田正雄, 大河昭彦, 山崎正志. ラット脊髄損傷に対するシロスタゾール投与の有用性. 第 43 回日本脊髄障害医学会 2008 年 11 月 6-7 日 かでの 2・7 札幌市 抄録集 p118
27. 藤由崇之, 山崎正志, 大河昭彦, 国府田正雄, 橋本将行, 久保武一. インターフェロンガンマの脊髄損傷治療効果. 第 43 回日本脊髄障害医学会 2008 年 11 月 6-7 日 かでの 2・7 札幌市 抄録集 p118
28. 川辺純子, 国府田正雄, 橋本将行, 大河昭彦, 山崎正志, 高橋和久. ラット脊髄圧挫損傷慢性期における細胞外基質分解促進によるグリア瘢痕抑制効果. 第 43 回日本脊髄障害医学会 2008 年 11 月 6-7 日 かでの 2・7 札幌市抄録集 p119
29. 古矢丈雄, 橋本将行, 国府田正雄, 村田淳, 出澤真理, 山崎正志. ラット脊髄圧挫損傷モデルにおける bFGF 徐放ゼラチンハイドロゲル移植の検討. 第 43 回日本脊髄障害医学会 2008 年 11 月 6-7 日 かでの 2・7 札幌市 抄録集 p120
30. 国府田正雄, 橋本将行, 古矢丈雄, 林浩一, 大河昭彦, 山崎正志. 脊髄圧挫損傷モデルに対する constraint-induced movement therapy の検討. 第 43 回日本脊髄障害医学会 2008 年 11 月 6-7 日 かでの 2・7 札幌市 抄録集 p147
31. 山崎正志, 藤由崇之, 川辺純子, 遠藤友規, 古矢丈雄, 林浩一, 国府田正雄, 大河昭彦, 高橋和久. 頸椎後縦靭帯骨化症の脊髄症状発現における静的および動的因子の関与, 無症候例から見た解析. 難治性疾患克服研究事業 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究 平成 20 年度第 2 回班会議 2008 年 12 月 13 日 慶應義塾大学

- 病院 新棟 11 階大会議室 東京都
32. 大前隆則, 大河昭彦, 藤由崇之, 川辺純子, 古矢丈雄, 林浩一, 遠藤友規, 山崎正志, 村上正純. 特発性脊髄ヘルニアの 1 例. 第 1173 回千葉医学会整形外科例会 2008 年 12 月 13-14 日 千葉大学医学部附属病院 第一講堂 千葉市
  33. 木内均, 大河昭彦, 山崎正志, 古矢丈雄, 藤由崇之, 川辺純子, 遠藤友規, 林浩一. 広範後方要素切除により後方アプローチで摘出を行った胸髄腹側髄膜腫の 1 例. 第 1173 回千葉医学会整形外科例会 2008 年 12 月 13-14 日 千葉大学医学部附属病院 第一講堂 千葉市
  34. 西能健, 大鳥精司, 山下正臣, 山内かづ代, 鈴木宗貴, 折田純久, 江口和, 萩原茂生, 山本陽平, 中山美恵, 山崎正志, 古志貴和. 腸骨スクリューを用いて再建した腰椎再手術 3 例の検討. 第 1173 回千葉医学会整形外科例会 2008 年 12 月 13-14 日 千葉大学医学部附属病院 第一講堂 千葉市
  35. 山崎正志, 大河昭彦, 川辺純子, 藤由崇之, 古矢丈雄, 遠藤友規, 林浩一, 高橋和久. 頸椎後縦靭帯骨化症に対する前方手術中に頸椎部クモ膜下出血を生じた 1 例. 第 12 回ちば脊椎カンファレンス 2009 年 2 月 14 日 アパホテル&リゾート東京ベイ幕張 千葉市
  36. 木内均, 古矢丈雄, 大河昭彦, 川辺純子, 林浩一, 藤由崇之, 遠藤友規, 山崎正志, 高橋和久. 広範後方要素切除により後方アプローチで摘出を行った胸髄腹側髄膜腫の 1 例. 第 49 回関東整形災害外科学会 2009 年 3 月 20-21 日 シェーンバツハ・サボー 東京都 抄録集 p76
  37. 大前隆則, 大河昭彦, 藤由崇之, 川辺純子, 古矢丈雄, 林浩一, 遠藤友規, 山崎正志, 村上正純. 特発性脊髄ヘルニアの 1 例. 第 49 回関東整形災害外科学会 2009 年 3 月 20-21 日 シェーンバツハ・サボー 東京都 抄録集 p129
  38. 古矢丈雄, 橋本将行, 国府田正雄, 村田淳, 大河昭彦, 山崎正志, 高橋和久. ラット脊髄圧挫損傷モデルにおけるグリア前駆細胞由来アストロサイト移植の検討. 第 8 回日本再生医療学会総会 2009 年 3 月 5-6 日 東京国際フォーラム 東京都 再生医療 8 suppl: 172, 2009
  39. 古矢丈雄, 橋本将行, 国府田正雄, 村田淳, 大河昭彦, 山崎正志, 出澤真理, 松瀬大, 田畑泰彦, 高橋和久. ラット脊髄圧挫損傷モデルにおける bFGF 徐放ゼラチンハイドロゲル移植の検討. 第 8 回日本再生医療学会総会 2009 年 3 月 5-6 日 東京国際フォーラム 東京都 再生医療 8 suppl: 173, 2009
  40. Fujiyoshi, T., Yamazaki, M., Okawa, A., Kawabe, J., Hayashi, K., Endo, T., Takahashi, K. Analysis of factors for the development of myelopathy in patients with cervical OPLL: static factor versus dynamic factor. 24th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society European Section/Spine Week 2008. May 26-27, 2008, Geneva Palexpo, Geneva
  41. Kawabe, J., Koda, M., Hashimoto, M., Kadota, R., Mannoji, C., Miyashita, T., Fujiyoshi, T., Okawa, A., Yamazaki, M., Takahashi, K. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) exerts neuroprotective effect via promoting



- angiogenesis after spinal cord injury in rats. Annual Meeting, EuroSpine/Spine Week 2008. May 26-27, 2008, Geneva Palexpo, Geneva
42. Yamazaki, M., Okawa, A., Fujiyoshi, T., Kawabe, J., Endo, T., Furuya, T., Hayashi, K. Evaluation of anomalous vertebral artery in patients who had instrumentation surgery at the craniovertebral junction. 24th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society European Section/Spine Week 2008. May 26-27, 2008, Geneva Palexpo, Geneva
43. Ataka, T., Tanno, T., Yamazaki, M. Feasibility of C2 pedicle screw placement in patients with rheumatoid arthritis. 24th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society European Section/Spine Week 2008. May 26-27, 2008, Geneva Palexpo, Geneva
44. Endo, T., Yamazaki, M., Okawa, A., Kawabe, J., Hayashi, K., Fujiyoshi, T., Furuya, T., Takahashi, K., Yanagawa, N. The usefulness and reliability of a high functional open source DICOM software in spine surgery. 24th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society European Section/Spine Week 2008. May 26-27, 2008, Geneva Palexpo, Geneva
45. Ataka, H., Tanno, T., Yamazaki, M. High incidence of sleep apnea syndrome in patients with rheumatoid arthritis and upper cervical lesions. 36th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society. December 4-6, 2008, Renaissance Austin Hotel, Austin, Texas
46. Fujiyoshi, T., Yamazaki, M., Okawa, A., Kawabe, J., Furuya, T., Endo, T., Hayashi, K., Takahashi, K. Analysis of factors for the development of myelopathy in patients with cervical OPLL: static factor versus dynamic factor. 36th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society. December 4-6, 2008, Renaissance Austin Hotel, Austin, Texas
47. Kawabe, J., Koda, M., Hashimoto, M., Kadota, R., Fujiyoshi, T., Okawa, A., Yamazaki, M., Takahashi, K. Granulocyte colony-stimulating factor promotes angiogenesis and displays neuroprotective effects after spinal cord injury in rats. 36th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society. December 4-6, 2008, Renaissance Austin Hotel, Austin, Texas
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
本研究について、本年度は特許取得や実用新案登録はない。

急性脊髄損傷に対して顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)投与を施行した臨床試験例の検討

山崎正志 川辺純子 国府田正雄 橋本将行 藤由崇之 古矢丈雄 遠藤友規 林  
浩一 村田淳 大河昭彦 高橋和久

主任研究者：山崎正志 千葉大学大学院医学研究院整形外科学准教授

分担研究者：大河昭彦 千葉大学大学院医学研究院整形外科学講師

分担研究者：村田淳 千葉大学医学部附属病院リハビリテーション部准教授

研究要旨：急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)を用いた神経保護療法について、安全性確認を主目的とした phase I/IIa 臨床試験を開始した。平成 20 年度は、急性期脊髄損傷患者(受傷後 48 時間以内の例)3 例、圧迫性脊髄症急性増悪患者(直近1ヵ月間に日本整形外科学会頸髄症治療判定基準にて 2 点以上の悪化を認めた例)1 例に対して本試験を施行した。本人の自由意思による文書同意を得た後、G-CSF 5 $\mu$ g/kg/日を 5 日間点滴静注投与した。投与後に有害事象の有無を確認し、運動・感覚麻痺の推移、MRI 所見の評価を行った。神経所見については、G-CSF 投与後に、程度の差はあるものの全例で運動・感覚麻痺の改善が得られた。白血球数は投与開始の翌日には 19400 以上に上昇し、投与期間中は 19400~32400 の値が維持され、最終投与の 3 日後には、ほぼ投与前の値に戻った。G-CSF 投与期間中および投与後に有害事象の発生はなかった。

#### A. 研究目的

脊髄損傷は本邦で年間約 4000 人が受傷、その疾患の難治性により、現在の患者総数は 20 万人以上といわれている。急性期脊髄損傷の治療として、現在、唯一臨床使用されている薬剤はメチルプレドニゾンである。メチルプレドニゾンの多量投与療法はリン脂質の過酸化防止、膜安定化、カルシウムイオンで活性化される酵素の抑制などを介して二次損傷を軽減する効果があるとされ、本邦でも 1990 年代より急性期脊髄損傷の治療薬として使用されている。しかし、近年その効果を疑問視する報告が散見され、さらに副作用も無視し難いため代替薬の必要性が高まっている。顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony stimulating factor: G-CSF)は白血球系細胞の

栄養因子であるが、近年、脳虚血モデルにおける神経保護作用が報告され(Schabitz 2003, Schneider 2005)、我々も脊髄損傷モデルにおける治療効果を報告してきた(第 20、21、22 回日本整形外科学会基礎学術集会)。その作用機序としては抗炎症効果、ニューロン、オリゴデンドロサイトのアポトーシス抑制効果、脱髄抑制効果、血管新生促進効果などを介した二次損傷軽減と考えている。これらの根拠から、我々は急性期脊髄損傷に対する G-CSF の臨床試験を千葉大学医学部附属病院の治験審査委員会に申請し、2008 年 3 月に承認された。今回、急性期脊髄損傷に対する G-CSF 投与の臨床試験例の初期臨床経過について報告する。

## B. 研究方法

- 1) 対象患者：急性期脊髄損傷患者（受傷後48時間以内の例、性別不問、年齢16～60歳）および圧迫性脊髄症急性増悪患者（直近の1ヵ月間に日本整形外科学会頸髄症治療判定基準にて2点以上の悪化を認めた例、性別不問、年齢20～75歳）を対象とした。除外基準に抵触しないことが必須で、十分な説明を受けた後に、本人の自由意思による文書同意が得られた患者を試験の対象とした。除外基準として、以下の項目を設定した。すなわち本剤過敏症、造血系悪性疾患の既往、心筋梗塞・狭心症の既往、血栓・塞栓症の既往、脾腫、意識障害、妊婦、その他である。
- 2) 試験の方法：試験デザインはオープンラベル用量漸増試験とし、コントロールは設定しなかった。
- 3) 試験薬の用法・用量・投与期間：G-CSFとして5 $\mu$ g/kg/日を連続5日間点滴静注した。
- 4) 観察および検査項目：有害事象の程度は副作用評価基準グレード1～4にて評価し、カルテ・症例報告書に記載した。運動・感覚麻痺の推移を理学的所見にて確認、American Spinal Injury Association (ASIA) score、ASIA impairment scale (AIS)、日本整形外科学会頸髄症治療判定基準 (JOA score)で評価した。加えて、血液・MRI・脳脊髄液検査を行った。
- 5) 中止基準：重篤な偶発症により投与継続不可能な場合、登録後に不適格であることが判明した場合、原疾患悪化のため投与継続が好ましくない場合、合併症増悪により試験継続困難な場合、患者側の理由、研究計画書違反が判明した場合、その他、医師が試験中止と判断した場合などは試験を中止するように定めた。
- 6) 有害事象発生時の取り扱い：試験責任医

師・試験分担医師は、有害事象を認めたら直ちに適切な処置を行いカルテ・症例報告書に記載する。試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。試験責任医師は、重篤な有害事象の発生を認めたときは、速やかに病院長に報告し、他の実施機関長・研究代表者に通知する。

- 7) 研究施設：千葉大学医学部附属病院。

## C. 研究結果

### 【症例1】

63歳、男性。畑作業中に2mほどの脚立から転落。転落直後より四肢が動かないことを自覚。家人を呼び救急要請し当院救急外来に搬送された。来院時、意識は清明。バイタルサインは安定していた。前胸部に擦過傷を認めるほかは明らかな外傷はなかった。両側C6髄節以下の不全麻痺を呈しており、上肢筋力は手関節背屈掌屈、指伸展屈曲が徒手筋力テスト (MMT)で0～1、下肢MMTは3～5と上肢優位の筋力低下を認めた。下肢の深部腱反射は亢進しており、Babinski反射は両側で陽性であった。感覚はC6髄節以下で5～8/10の痛覚鈍麻と、両上肢、臍以下のしびれ痛みを認めた。頸椎単純X線像およびCT像では軽度の頸椎症性変化を認めたものの、明らかな骨傷を認めなかった(図1)。頸椎MRIでは、C3-4、C4-5、C5-6高位で脊髄圧迫を認め、C3-4高位ではT2強調正中矢状断像にて髄内高輝度変化を認めた(図2)。以上より骨傷を伴わない外傷性頸髄不全損傷と診断した。ASIA scoreは運動53/100、痛覚54/112、触覚64/112、肛門感覚有、AISはC、JOA scoreは1.5/17であった。本人・家族に臨床試験の同意を得た上で、G-CSF 375 $\mu$ g/day (5 $\mu$ g/kg/day)

の点滴投与を、受傷当日から連続5日間行った。

白血球数は、G-CSF投与開始後1日目に25200に上昇し、以後、投与開始後5日目まで20000以上の値であった。投与開始後4日目に26200と最高値に達した。投与開始後6日目（最終投与の2日後）には11200に減少し、投与開始後7日目（最終投与の3日後）には9700まで下降した（表1）。G-CSF投与後に副作用を疑わせる訴えはなかった。神経症状は感覚障害のレベルがG-CSF投与翌日には1-2髄節下がり、その後も受傷後1週間の間に感覚障害部位は縮小していった。筋力も改善が見られた。投与後1日目のASIA scoreは運動58/100、痛覚60/112、触覚64/112、肛門感覚有、AISはC、JOA scoreは2.5/17であり、投与後1ヵ月目のASIA scoreは運動78/100、痛覚94/112、触覚103/112、肛門感覚有、AISはC、JOA scoreは5.5/17と改善を認めた。

受傷後2週間目の頸髄MRIでは矢状断像でのT2強調像髄内輝度変化領域は受傷時MRIと比較すると、軽度縮小していた（図2）。リハビリ療法継続し、受傷後2ヵ月経過した時点で頸椎椎弓形成術施行を施行した。手術直前の時点で、感覚障害は両下腿に軽度残存しているのみであり、筋力も改善が見られていた。

術後もG-CSF投与の副作用と思われる有害事象の発生はなかった。術後4週での頸椎MRIでは脊柱管拡大による後方徐圧が完成しており、C3-4高位に髄内高輝度変化の残存を認めた（図2）。リハビリを継続した結果、受傷後4ヵ月、術後2ヵ月の時点で、感覚障害はほ

ぼ消失し、両手指先の腫れぼったい違和感が残存するのみであった。運動機能は四肢ともに改善傾向であり、右手関節以遠もMMT3～4まで改善を認めた。リハビリテーション目的に他医に転院となった。

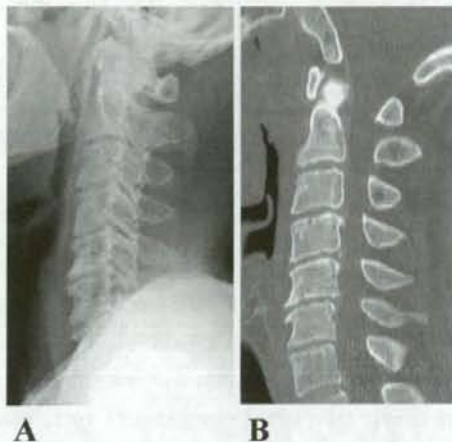


図1(症例1)

図1A: 受傷当日頸椎単純X線側面像. B: 受傷当日CT正中矢状断再構築像.

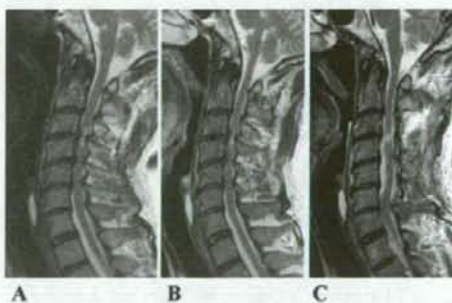


図2(症例1)

図2 頸椎MRI T2強調正中矢状断像. A: 受傷当日, B: 受傷後2週, C: 術後4週.