

表1. 症例1の血液所見

	投与前	投与開始後											
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	10日	2週	1ヵ月	3ヵ月	
白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	8.2	25.2	21.2	25.0	26.2	25.0	11.2	9.7	12.5	4.7	7.2	4.7	
Seg (%)	78.6	92.3		87.0	89.5	85.0	75.2	73.4	82.3	73.0	70.7	51.9	
Mono (%)	2.9	2.4		4.0	2.5	4.0	4.0	3.1	2.7	7.0	2.8	3.8	
Ly (%)	15.0	4.6		4.0	4.0	3.5	13.4	16.6	11.6	14.5	21.4	30.9	
赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	461	460	464	487	487	486	485	500	488	420	449	379	
Hb (mg/dl)	14.1	14.2	14.3	14.7	14.8	14.7	14.8	15.2	14.8	12.8	13.6	11.7	
Hct (%)	41.9	42.1	42.5	44.7	44.7	44.6	44.3	45.5	43.4	37.5	40.5	35.7	
血小板 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	21.6	20.8	17.2	22.3	22.1	21.7	21.2	21.0	21.0	18.4	23.3	26.6	
CRP (g/dl)	0.1	0.6	0.5	0.3		0.3	0.2	0.1	0.4	6.2	0.8	0.0	

*投与開始後10日目で尿路感染症を発症

**投与開始後2ヵ月の時点で手術

【症例2】

61歳、男。後縦靭帯骨化症および黄色靭帯に伴う脊髄管狭窄に対し、44歳時にT11-L5椎弓切除術、46歳時にC4-7前方除圧固定術、58歳時にC3-T1椎弓形成術およびT9-12椎弓切除術を受けていた。3回目の手術後、下肢しびれは残るも、ロフトランド2本杖で歩行可能であった。3週間前から両下肢脱力を自覚、その後、両下肢のしびれが増悪、歩行困難となり、当院緊急入院となった。入院時は重度の両下肢麻痺を呈しており、起立不能であった。

入院時、T6以下の感覚低下があり、筋力は下肢が両側でMMT0~2であった。深部腱反射は両下肢で亢進し、バビンスキー反射は両側で陽性であった。膀胱直腸障害として頻尿を認めた。胸椎CTおよびMRIでは、T2/3およびT10/11高位で黄色靭帯骨化による後方からの硬膜管の圧排所見が顕著であった(図3および図4)。特にT10/11高位では1年前の画像所見と比較して、黄色靭帯骨化が著明に増大していた。以上より、黄色靭帯骨化による圧迫性胸髄症急性増悪と診断した。ASIA scoreは運動70/100、痛覚66/112、触覚66/112、肛門感覚有、AISはC、JOA scoreは1/11であ

った。本人・家族に臨床治験の同意を得た上で、G-CSF 375 $\mu\text{g}/\text{day}$ (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)の点滴投与を連続5日間行った。

白血球数は、G-CSF投与開始後1日目に19400、2日目に26500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3日目に26900と最高値に達した。投与開始後7日目(最終投与の3日後)には8100まで下降した(表2)。G-CSF投与後に副作用を疑わせる訴えはなかった。G-CSF投与開始後、感覚、運動も軽度の改善を認めた。投与後1日目のASIA scoreは運動70/100、痛覚78/112、触覚78/112、肛門感覚有、AISはC、JOA scoreは1.5/11であり、投与後1ヵ月目のASIA scoreは運動80/100、痛覚78/112、触覚78/112、肛門感覚有、AISはC、JOA scoreは4/11と改善を認めた。

リハビリ療法継続し、受傷後2ヵ月経過した時点でT2-3椎弓切除術およびT9-11椎弓切除術を施行した。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。受傷後3ヵ月、術後1ヵ月の時点で歩行器歩行が可能となり退院した。

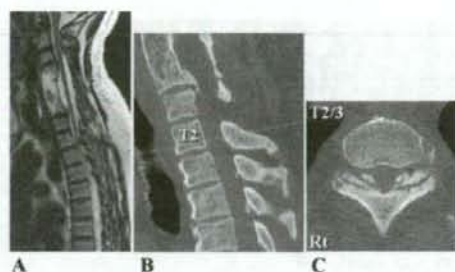


図3(症例2)

図3 入院時頸胸椎 MRI (A)および CT (B, C).
A: T2 強調正中矢状断像, B: 正中矢状断像,
C: 水平断像(T2/3).

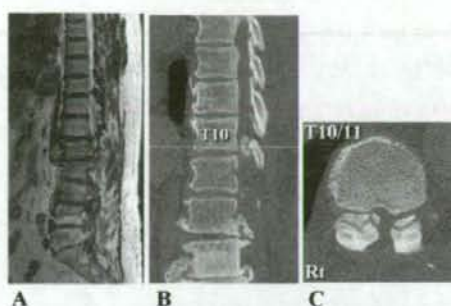


図4(症例2)

図4 入院時胸腰椎 MRI (A)および CT (B, C).
A: T2 強調正中矢状断像, B: 正中矢状断像,
C: 水平断像(T10/11).

表2. 症例2の血液所見

	投与前	投与開始後										
		1日	2日	3日	4日	5日	7日	2週	3週	1か月	3か月	
白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	5.8	19.4	26.5	26.9	20.6	20.9	8.1	6.7	5.8	5.6	6.4	
Seg (%)	55.7	79.2			82.5	81.5	58.8	57.4	47.7	50.3	48.4	
Mono (%)	5.9	4.7			5.5	2.5	7.2	4.4	7.9	7.2	5.6	
Ly (%)	32.9	13.7			6.5	11.0	29.3	33.8	38.4	36.2	37.9	
赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	531	519	515	514	505	538	525	493	503	525	477	
Hb (mg/dl)	16.2	16.1	15.9	15.8	15.5	16.6	15.9	15.1	15.4	15.9	14.3	
Hct (%)	46.6	46.0	44.7	44.5	44.4	47.1	45.3	42.8	43.4	46.0	41.5	
血小板 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	26.1	16.6	23.8	23.0	24.1	24.6	23.5	21.3	26.0	26.4	27.4	
CRP (g/dl)	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2		0.3	0.1	0.1	0.4	

*投与開始後2カ月の時点で手術

【症例3】

41歳、男性。仕事作業中、約4mの高さから転落し受傷。転落直後より両下肢麻痺のため、当院救急外来に搬送された。来院時、下肢MMTは0であった。感覚はL1髄節以下で痛覚脱出を認めたが、触覚は一部保たれていた。胸椎単純X線像およびCT像では、T10のChance型骨折を認め、MRIではT9-10高位で脊髄圧迫を認め、T2強調正中矢状断像にて髄内高輝度変化を認めた(図5)。以上より外傷性胸髄不全損傷と診断した。ASIA scoreは運動50/100、痛覚76/112、触覚94/112、肛門感覚有、AISはB、JOA scoreは1.5/11であった。本人・家族に臨床治験の同意を得た上で、

G-CSF 300 $\mu\text{g}/\text{day}$ (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)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27600と最高値に達し、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7日目(最終投与の3日後)には10900に減少した(表3)。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。しかし、筋力の改善は得られなかった。投与後1日目のASIA scoreは運動50/100、痛覚80/112、触覚96/112、肛門感覚有、AISはB、JOA scoreは2.5/11であり、投

与後1ヵ月目の ASIA score は運動 50/100、痛覚 76/112、触覚 93/112、肛門感覚有、AIS は B、JOA score は 2.5/11 であった。

リハビリ療法継続し、受傷後 6 週間経過した時点で T7-L1 後方除圧固定術を施行した。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 1 ヶ月の時点でリハビリテーション目的に他医に転院となった。

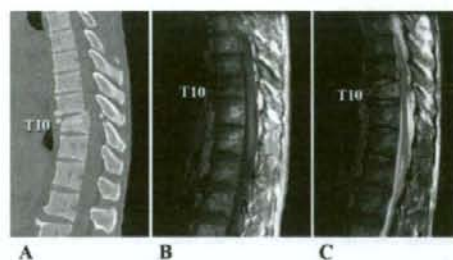


図5(症例3)

図 5 受傷当日胸椎 CT (A)および MRI (B, C).
A: 正中矢状断像, B: T1 強調正中矢状断像,
C: T2 強調正中矢状断像.

表3. 症例3の血液所見

	投与前	投与開始後											
		1日	2日	3日	4日	5日	7日	8日	2週	3週	1ヵ月	2ヵ月	
白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	14.1	27.6	26.4	27.1	24.9	27.3	10.9	11.5	7.2	7.9	5.8	5.1	
Seg (%)	71.7	89.0				93.5	71.5	73.0	59.9	72.5	45.0	49.8	
Mono (%)	4.6	5.0				3.5	9.5	9.5	8.3	8.0	9.5	7.1	
Ly (%)	21.4	5.0				2.5	14.5	10.0	28.7	17.0	36.5	33.1	
赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	397	378	364	377	392	412	399	423	372	380	381	327	
Hb (mg/dl)	13.6	13.0	13.1	13.2	13.5	14.0	13.3	14.3	12.6	12.5	12.2	10.1	
Hct (%)	40.1	38.5	36.3	38.1	39.1	41.3	39.4	41.8	36.7	37.7	37.2	30.9	
血小板 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	29.2	14.8	19.1	21.1	201.0	23.8	24.5	27.2	37.4	54.6	43.2	58.5	
CRP (g/dl)	0.1	1.4	1.7	0.9	0.5	0.5	3.2	1.8	0.2	0.3	0.9	0.2	

*投与開始後6週の時点で手術

【症例 4】

63 歳、男性。ワゴン車運転中に車同士の衝突事故で受傷、当院救急外来に搬送された。来院時、右側は C5 髄節以下、左側は 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 MMT で 1~3 であった。下肢 MMT は 5 と筋力低下はなかった。感覚は右上下肢が 3/10、左上下肢が 5~7/10 の痛覚鈍麻と、両手掌のしびれを認めた。颈椎単純 X 線像および CT 像では、C5 前方脱臼を認め、C5/6 椎間関節は両側が interlocking していた (図 6)。クラッチフィールドを装着し、意識下に重錘による頭蓋直達牽引にて整復を試みた。左側 C5/6 椎間関節は整

復されたが、右側は interlocking のままであったため、ハローベスト固定とした (図 6)。MRI では C5/6 高位で脊髄圧迫を認めた。髄内の輝度変化は明らかでなかった (図 6)。以上より外傷性頸髄不全損傷と診断した。ASIA score は運動 77/100、痛覚 62/112、触覚 62/112、肛門感覚有、AIS は C、JOA score は 2.5/17 であった。本人・家族に臨床治験の同意を得た上で、G-CSF 300 $\mu\text{g}/\text{day}$ (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) の点滴投与を連続 5 日間行った。

白血球数は、G-CSF 投与開始後 1 日目に 32400 と最高値に達し、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 6 日目 (最終投与の 2 日後) には 14000 に減少

した(表4)。G-CSF 投与後に副作用を疑わせる訴えはなかった。G-CSF 投与開始後、感覚、運動とも軽度の改善を認めた。投与後1日目のASIA scoreは運動83/100、痛覚65/112、触覚82/112、肛門感覚有、AISはC、JOA scoreは3/15であった。

受傷後9日目でC5脱臼の観血整復およびC5-6前方後方固定術を施行した。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。術直後に両上下肢麻痺の増悪を認めたが、麻痺は自然回復の傾向にあり、現在、経過観察中である。投与後1ヵ月目のASIA scoreは運動59/100、痛覚86/112、触覚86/112、肛門感覚有、AISはCであった。

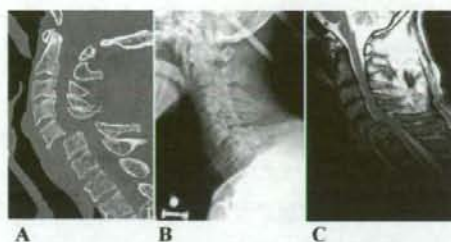


図6(症例4)

図6 受傷当日頸椎CT正中矢状断像(A)、ハローベスト固定後頸椎X線側面像(B)およびMRI T2強調正中矢状断像(C)。

表4. 症例4の血液所見

	投与前	投与開始後										
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	9日	10日	2週	3週	
白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	12.5	32.4	30.6	27.4	26.0	21.6	14.0	9.6	10.4	9.9	5.8	
Seg (%)			95.0	94.0	90.0							
Mono (%)			1.5	2.0	6.0							
Ly (%)			2.0	2.0	3.5							
赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	454	376	376	387	407	387	399	403	367	337	367	
Hb (mg/dl)	14.2	12.0	11.7	12.0	12.6	12.4	12.5	12.7	11.7	10.6	11.7	
Hct (%)	41.6	35.1	35.4	36.1	38.2	36.3	37.3	38.1	34.3	31.2	34.7	
血小板 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	37.8	27.8	27.4	26.5	28.2	28.9	28.0	293.0	28.0	28.1	41.2	
CRP (g/dl)			2.6	1.5	0.8					0.1	0.5	

*投与開始後9日の時点で手術

D. 考察

平成20年度は、急性期脊髄損傷患者3例、圧迫性脊髄症急性増悪患者1例に対して、G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を5日間点滴静注投与する臨床試験を施行した。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。白血球数の増加については、投与開始の翌日には19400以上に上昇し、投与期間中および最終投与の翌日までは19400~32400の値が維持

された。最終投与の2日後には10000台に低下し、そして、最終投与の3日後には、ほぼ投与前の値に戻った。白血球分画では、好中球が選択的に増加していた。赤血球および血小板の増加はなかった。CRPの増加はなく、その他の項目でも増加したものはなかった。今回の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。今回のG-CSF投与量5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間は、これまでに心筋梗塞に対して行われた臨床試験と同一の投与量であ

り(Valgimigli, 2005)、投与開始後の血液所見の変化も Valgimigli らの報告と類似している。

今回施行した臨床試験は phase I・IIa であり、急性脊髄損傷に対する G-CSF を用いた神経保護療法についての安全性確認を主目的としたものである。試験デザインとしては、オープンラベル用量漸増試験で、コントロールは設定していない。試験薬の用法、用量、投与期間については、第1段階として G-CSF を 5 μ g/kg/日 \times 5 日間を 5 例に、第2段階として 10 μ g/kg/日 \times 5 日間を 5 例に、第3段階として 15 μ g/kg/日 \times 5 日間を 5 例に、そして第4段階で 15 μ g/kg/日 \times 10 日間を 5 例で施行する計画であり、今回は、その第1段階に相当する。投与量を設定するにあたって、台湾で行われた脳梗塞に対する臨床試験の報告(Shyu, 2006)を参考にした。Shyu らは、G-CSF を 15 μ g/kg/日 \times 5 日間皮下注で投与しており、我々も最終投与量を 15 μ g/kg/日で設定した。

臨床試験 phase I・IIa で G-CSF 投与の安全性が確認できれば、次の段階として、G-CSF の治療効果の評価を主目的とする臨床試験 phase IIb に進む計画である。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とする。試験薬の用法、用量、投与期間としては、G-CSF を 15 μ g/kg/日 \times 10 日間点滴静注する治療群と、生理食塩水を同一条件で点滴静注するコントロール群を無作為に設定する。G-CSF 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。今回の試験でも、G-CSF 投与後に全例で何らかの神経症状の改善が得られた。しかし、脊髄不全損傷では、自然経過で神経症状の改善がある程度得られるため、G-CSF 投与が有意に神経症状の改善をもたらしたか否かの評価は容易ではない。臨床試験 phase IIb を完遂することにより、G-CSF が脊髄

損傷治療薬としての評価に耐えうるものであるかを明らかにしたい。

[参考文献]

1. 門田領, 国府田正雄, 橋本将行, 西尾豊, 山崎正志, 大河昭彦. 脊髄損傷における顆粒球コロニー刺激因子の神経保護作用. 第41回日本脊髄障害医学会抄録集 p140, 2006.
2. 門田領, 国府田正雄, 染谷幸男, 萬納寺誓人, 山崎正志, 守屋秀繁. ラット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) の治療効果. 日整会誌 80(8): S1037, 2006.
3. 門田領, 国府田正雄, 西尾豊, 大河昭彦, 山崎正志. 脊髄損傷における顆粒球コロニー刺激因子の神経保護作用. 日脊障医誌 20: 180-181, 2007.
4. 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, 藤由崇之, 川辺純子, 遠藤友規, 古矢丈雄, 大河昭彦, 山崎正志, 守屋秀繁. ラット脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子の治療効果. 再生医療 6 Suppl: 234, 2007.
5. 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, 古矢丈雄, 藤由崇之, 川辺純子, 遠藤友規, 大河昭彦, 山崎正志, 守屋秀繁. 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(G-CSF)の治療効果. 日脊会誌 18: 76, 2007.
6. 川辺純子, 国府田正雄, 門田領, 西尾豊, 山崎正志, 大河昭彦. ラット脊髄圧挫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. 第42回日本脊髄障害医学会抄録集 p130, 2007.
7. 川辺純子, 国府田正雄, 橋本将行, 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(Granulocyte colony-stimulating Factor: G-CSF)の血管系に対する効果. 日整会誌 81(8): S944, 2007.
 8. 国府田正雄, 西尾豊, 岡田誠治, 鎌田尊人, 染谷幸男, 大河昭彦, 吉永勝訓, 守屋秀繁, 山崎正志. 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の効果. 再生医療 4 Supple: 232, 2005.
 9. 国府田正雄, 西尾豊, 岡田誠治, 鎌田尊人, 染谷幸男, 大河昭彦, 吉永勝訓, 守屋秀繁, 山崎正志. 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による骨髄由来細胞動員の効果. 日脊会誌 16: 220, 2005.
 10. 国府田正雄, 西尾豊, 守屋秀繁, 染谷幸男, 大河昭彦, 山崎正志. 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による骨髄由来細胞動員の効果. 日整会誌 79(8): S755, 2005.
 11. 国府田正雄, 西尾豊, 門田領, 川辺純子, 山崎正志. 脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の治療効果およびその作用メカニズムの解析. 整形外科 58:1464, 2007.
 12. 西尾豊, 国府田正雄, 鎌田尊人, 染谷幸男, 齊藤朋子, 大河昭彦, 吉永勝訓, 山崎正志. マウス脊髄損傷における顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor: GCSF)の治療効果. 日脊会誌 16: 219, 2005.
 13. 西尾豊, 国府田正雄, 染谷幸男, 山崎正志, 吉永勝訓, 守屋秀繁. マウス脊髄損傷における顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)の治療効果. 日整会誌 79(8): S793, 2005.
 14. Koda M, Nishio Y, Kamada T, Someya Y, Okawa A, Mori C, Yoshinaga K, Okada S, Moriya H, Yamazaki M: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilizes bone marrow-derived cells into injured spinal cord and promotes functional recovery after compression-induced spinal cord injury in mice. Brain Res 1149: 223-231, 2007.
 15. Nishio Y, Koda M, Kamada T, Someya Y, Kadota R, Mannoji C, Miyashita T, Okada S, Okawa A, Moriya H, Yamazaki M: Granulocyte colony-stimulating factor attenuates neuronal death and promotes functional recovery after spinal cord injury in mice. J Neuropathol Exp Neurol 66: 724-31, 2007.
 16. Schäbitz WR, Kollmar R, Schwaninger M, Juettler E, Bardutzky J, Schölzke MN, Sommer C, Schwab S: Neuroprotective effect of granulocyte colony-stimulating factor after focal cerebral ischemia. Stroke 34: 745-751, 2003.
 17. Schneider A, Kuhn HG, Schäbitz WR: A role for G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) in the central nervous system. Cell Cycle 4: 1753-1757, 2005.
 18. Shyu WC, Lin SZ, Lee CC, Liu DD, Li H: Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. CMAJ 174: 927-933,

- 2006.
19. Valgimigli M, Rigolin GM, Cittanti C, Malagutti P, Curello S, Percoco G, Bugli AM, Della Porta M, Bragotti LZ, Ansani L, Mauro E, Lanfranchi A, Giganti M, Feggi L, Castoldi G, Ferrari R: Use of granulocyte-colony stimulating factor during acute myocardial infarction to enhance bone marrow stem cell mobilization in humans: clinical and angiographic safety profile. *Eur Heart J* 26: 1838-1845, 2005.
- 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. 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.
- 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 日脊会誌 19:93, 2008
3. 国府田正雄, 川辺純子, 藤由崇之, 遠藤友規, 大河昭彦, 山崎正志. 急性期脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子の神経保護効果: 臨床試験第一報. 第 43 回日本脊髄障害医学会 2008 年 11 月 6-7 日 かでる 2・7 札幌市 抄録集 p147
4. 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
5. 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
- 学会発表
2. 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,
- 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。

急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法

実施計画書

臨床試験代表者

千葉大学医学部附属病院整形外科 教授 高橋 和久

臨床試験責任医師

千葉大学医学部附属病院整形外科 准教授 山崎 正志

臨床試験分担医師

千葉大学医学部附属病院整形外科 講師 大河 昭彦

千葉大学医学部附属病院リハビリテーション部 准教授 村田 淳

平成 21 年 1 月 11 日

目 次

1) 試験の背景	4
2) 試験の目的と必要性	4
3) 試験薬の概要	4
4) 対象患者	4
4.1 選択基準	4
4.2 除外基準	4
5) 被験者に説明し同意を得る方法	5
6) 試験の方法	5
6.1 試験の種類・デザイン	5
6.2 試験のアウトライン	5
6.3 被験者の試験参加予定期間	5
6.4 試験薬の用法・用量、投与期間	5
6.5 試験薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法	6
6.6 併用薬（療法）に関する規定	6
6.7 休薬の方法	6
6.8 試験薬の管理・交付手順	6
6.9 服薬指導情報	6
6.10 症例登録、割付方法	6
7) 試験の評価項目	7
7.1 主要評価項目	7
7.2 副次的評価項目	7
8) 観察および検査項目	7
8.1 患者背景	7
8.2 試験薬投与	7
8.3 試験薬および併用薬の服薬状況の確認	7
8.4 自他覚症状の確認	7
8.5 有害事象と副作用の確認	7
8.6 血圧・脈拍数	7
8.7 血液検査	7
8.8 血液生化学検査	7
8.9 尿検査	7
8.10 その他の特殊検査	7
9) 中止基準	7
10) 有害事象発生時の取り扱い	8
10.1 有害事象発生時の被験者への対応	8
10.2 重篤な有害事象の報告	8
10.3 重要な有害事象の報告	9

10.4	その他の有害事象	9
11)	実施計画書からの逸脱の報告	9
12)	試験の終了、中止、中断	9
12.1	試験の終了	9
12.2	試験の中止、中断	9
13)	試験実施期間	9
14)	データの集計および統計解析方法	10
14.1	主要評価項目	10
14.2	副次的評価項目	10
15)	目標症例数	10
16)	被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮ならびに個人情報保護	10
16.1	人権への配慮（プライバシーの保護）	10
16.2	安全性・不利益への配慮	10
16.3	個人情報保護	10
17)	患者の費用負担	10
18)	健康被害の補償および保険への加入	10
18.1	健康被害の補償	10
18.2	賠償保険への加入	11
19)	GCPおよびヘルシンキ宣言への対応	11
20)	記録の保存	11
21)	研究結果の公表	11
22)	研究組織	11
23)	研究資金および利益の衝突	11
24)	実施計画書等の変更	11
25)	参考資料、文献リスト	11

1) 試験の背景

外傷により脊髄が損傷されると、四肢の運動・感覚麻痺および膀胱・直腸機能障害など種々の症状を呈する。現在の医学では損傷した脊髄そのものを治すことは不可能であり、治療法は脱臼・骨折した脊椎を除圧・固定して安定化させる手術と、残存した機能を最大限に活用するためのリハビリテーションのみである。したがって、脊髄損傷後の機能予後は受傷後早期の組織損傷の程度によりほぼ決定されてしまっているといえる。

一方、過去の実験的研究から脊髄損傷急性期の病態には一次損傷と二次損傷があることが知られている。一次損傷とは外力による機械的な損傷であり、その程度は受傷の機転・外力の大きさにより規定されている。これに対して二次損傷とは一次損傷により惹起される生体の反応によって組織障害が拡大するプロセスをさし、各種治療の主たるターゲットとなりうる病態である。すなわち治療により二次損傷を抑制して組織障害を最小限に食い止めることで、機能予後を得られうる最大限に改善することが可能と思われる。

現在臨床に用いることのできる脊髄損傷治療薬はメチルプレドニゾン（大量投与法）のみであり、作用機序は膜安定化などにより二次損傷を抑制することによると考えられている。しかし近年になりその治療効果を疑問とする報告が相次ぎ、また症例によっては重篤な副作用をきたすこともあるため、メチルプレドニゾン大量投与法が必ずしも標準的治療法とはいえない状況になってきており新たな脊髄損傷治療薬の開発が切望されている。

顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF；フィルグラスチム)は血球系に作用する増殖因子であり、顆粒球系細胞の分化・増殖・生存促進などの作用を有する。白血球減少症に対して、また末梢血幹細胞移植ドナーに対して造血幹細胞の末梢血への動員のためなどの適応を有している。中枢神経系においては、骨髄細胞を脳・脊髄中へ動員することや(Kawada, 2006)、脳卒中モデルに対する神経保護作用(Schneider, 2005)などが報告されており、海外では脳梗塞に対する臨床研究が報告されている(Shyu, 2006)。これらより脊髄損傷に対してもG-CSFが治療効果を発揮しうる可能性が想定されたため、われわれはG-CSFの脊髄損傷に対する有効性およびその作用メカニズムにつき報告してきた。現在までに得られたデータから(1)G-CSFにより動員された骨髄由来細胞が脊髄損傷部に生着する(Koda, 2007)、(2)直接的に神経細胞死を抑制する(Nishio, 2007)、(3)Oligodendrocyteの細胞死を抑制し、髄鞘を保護する、(4)炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β)発現を抑制する、(5)血管新生を促進する、などがG-CSFの脊髄損傷に対する作用機序として想定される(國府田, 2007)。

これらの基礎データに基づき、脊髄損傷急性期に対するG-CSFを用いた神経保護療法の確立に向け、その安全性を証明するため本臨床研究を計画するに至った。

2) 試験の目的と必要性

脊髄損傷に対するG-CSF(フィルグラスチム)による神経保護療法の安全性につき検討することが本試験の主目的である。現在のところ脊髄損傷に対する有効な治療薬はなく、神経保護作用を持つ薬剤の開発が急務であることから、本試験の意義は大きいといえる。

3) 試験薬の概要

添付文書を参照

4) 対象患者

次の選択基準を満たし、除外基準にあてはまらない患者を対象とする。

4.1 選択基準

対象患者：以下の条件を全て満たす患者を対象とする。

- ①急性期脊髄損傷患者（受傷後 48 時間以内）。
- ②性別：不問
- ③年齢：16 歳— 70 歳
- ④除外基準に抵触しない患者。
- ⑤本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者。

4.2 除外基準

- ① 本剤の成分に過敏症の患者。
- ② 白血病など造血系悪性疾患の既往をもつ患者。
- ③ 過去 5 年以内の悪性疾患の既往をもつ患者。
- ④ 心筋梗塞・狭心症の既往をもつ患者。
- ⑤ 血栓・塞栓症の既往またはその傾向を持つ患者。
- ⑥ 脾腫のある患者。
- ⑦ 意識障害を有する患者。
- ⑧ 妊婦。
- ⑨ 脳梗塞など神経症状評価に影響を及ぼしうる神経疾患を併発している・既往を持つ患者。
- ⑩ その他、試験責任（分担）医師が被験者として不相当と判断した患者。

設定根拠；①—⑧：安全性への配慮のため、⑨：評価の正確性確保のため。

5) 被験者に説明し同意を得る方法

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、同意年月日を記入する）にて得る。同意文書には説明を行った医師の記名・捺印し、その日付を記入する。研究担当医師は同意文書およびその他の説明文書の写しを研究に参加することに同意した患者に交付するとともに、原本は所定の場所に保存する。

また、患者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者に情報提供し、当試験に参加するか否かについての意思を予め確認するとともに、事前に治験等審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者の再同意を得ることとする。

6) 試験の方法

6.1 試験の種類・デザイン

探索的臨床試験

6.2 試験のアウトライン

試験スケジュール（観察・検査・調査項目・実施期間）

試験スケジュールの概要を以下にまとめる。

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 ^a		←————→			●	————→	————→
					安全性評価		
臨床症状観察		←————→				————→	————→
臨床検査実施 ^b	○	←————→		○	○	○	○
MRI（脊髄）	○	—	○	—	○	○	○
脳脊髄液中タンパク・細胞	○	—	○	—	—	—	—
X線検査	○	—	—	○	○	○	○

○印：実施項目 —印：未実施項目 →印：随時実施項目

a：有害事象は、副作用等好ましくない全ての事象のことで、薬剤との因果関係は問わない。

b：臨床検査＝血算、Ret、白血球分画、CRP、T.P.、Alb、BUN、UA、Na、K、Cl、Ca、P、LDH、GOT、GPT、 γ -GPT

6.3 被験者の試験参加予定期間

有害事象の確認は、試験薬投与開始後1年までに行い、麻痺の改善程度など臨床症状の観察そのほかにも試験開始後1年時まで追跡する。

6.4 試験薬の用法・用量、投与期間

顆粒球コロニー刺激因子（フィルグラスチム）投与方法：

Step 1（5例）：顆粒球コロニー刺激因子（フィルグラスチム）として5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を点滴静注する。

投与終了後1ヵ月間の観察期間内に、試験薬との関連が疑われる重篤な有害事象の発生がないことを全例で確認できたら、次のStep2へ進む。

Step 2（5例）：同10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を点滴静注する。

投与終了後1ヵ月間の観察期間内に、試験薬との関連が疑われる重篤な有害事象の発生がないこと確認する。

投与期間：Step1-2 いずれも5日間。

6.5 試験薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法

一般名：フィルグラスチム

剤形・含有量：注射剤、300 μg または150 μg / アンプル

性状：無色澄明の液体

包装：ガラスアンプルまたはガラスシリンジ

表示：指定医薬品 処方箋医薬品

貯法：10℃以下に保存

6.6 併用薬（療法）に関する規定

① 併用禁止薬・禁止療法：メチルプレドニゾン大量療法

※上記薬剤を併用した場合は評価対象から除く。

② 併用可能薬：上記以外

6.7 休薬の方法

投与中に末梢血中白血球数が $50000/\text{mm}^3$ を超えた場合フィルグラスチムの減量を、末梢血中白血球数が $75000/\text{mm}^3$ 以上に増加したら休薬を要する。

6.8 試験薬の管理・交付手順

市販後の薬剤を使用するため、通常の院内取り扱い交付手順とする。

6.9 症例登録、割付方法

連続登録法：目標症例に達するまで連続登録する。

割付方法：①文書による同意を取得する。

②主治医（実施責任医師及び分担医師）は、試験薬を投与する。

③登録された患者は患者識別コードで特定する。原資料および患者識別コードの照合票は臨床研究実施責任者が厳重に保管することとする。

7) 試験の評価項目

7.1 主要評価項目

・急性期脊髄損傷患者を対象に試験薬を投与した時の安全性の評価を行う

7.2 副次的評価項目

・運動・知覚麻痺の推移：American Spinal Injury Association (ASIA) score

（運動・感覚麻痺の程度を評価）を用いる

・ASIA impairment scale (AIS)：麻痺による機能障害の程度を5段階に分けて評価

・脊髄MRI画像

8) 観察および検査項目

8.1 患者背景

カルテ番号、ID番号、患者イニシャル、性別、生年月日、入院・外来の別、身長、体重、合併症、既往歴、現病歴、前治療

8.2 試験薬投与

患者の同意取得後に投与

8.3 試験薬および併用薬の服薬状況の確認

当該調査期間における試験薬投与状況および併用薬の服薬状況をカルテ記載より確認の上%で評価し、症例報告書に記載する。

8.4 有害事象と副作用の確認

有害事象には、各種検査値異常も含める。内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性等をカルテおよび症例報告書（case report form, CRF）に記載する。必要があれば追跡調査する。程度については、副作用評価基準によるグレード1-4により評価する。

8.6 血液検査

血算（白血球数を含む）、末梢血白血球分画、網状赤血球数、CRP、T.P.、Alb、BUN、UA、Na、K、Cl、Ca、P、LDH、GOT、GPT、 γ -GPT

8.7 MRI 検査

脊髄 MRI 画像

8.8 脳脊髄液検査

脳脊髄液中細胞数・分画、タンパク濃度

8.9 血圧・脈拍数

適宜測定する。調査項目とはしない。

8.10 その他の特殊検査

実施しない。

9) 中止基準

以下のような場合には試験を中止する。試験を中止した場合は、その理由を明らかにして、記入用紙に記入する。

1. 重篤な随伴症状または偶発症が発現、投与継続が不可能と認められた場合
2. 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
3. 原疾患の悪化のため、試験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合
4. 合併症の増悪により試験の継続が困難な場合
5. 患者側の理由（同意の撤回、試験中止の申し入れ、多忙、転院、転居）
6. その他の研究計画書違反が判明した場合
7. その他、医師が試験を中止とすることが適当と判断した場合

10) 有害事象発生時の取り扱い

10.1 有害事象発生時の被験者への対応

試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に簡潔なく記載する。また、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。

予想される有害事象（副作用）

顆粒球コロニー刺激因子（フィルグラスチム）

主な有害事象：

承認時安全性評価・使用成績調査対象 6,391 例中 679 例（10.6%）に 1,139 件の副作用が認められた。主な症状は筋・骨格系障害 163 件（骨痛 96 件（1.5%）、腰背部痛 52 件（0.8%）等）であった。また、臨床検査値異常変動は 6,391 例中 654 例（10.8%）に認められ、主なものは LDH 上昇（3.5%）、ALP 上昇（3.2%）であった。なお、5%を超える頻度の副作用は認められていない。

重大な副作用：

1) ショック（頻度不明）

2) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎が発現または増悪することがある。徴候また

は症状として、発熱・咳嗽・呼吸困難および胸部レントゲン異常等がみられる。

3) 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがある。徴候または症状として、急速に進行する呼吸困難・低酸素血症および両側びまん性浸潤影などの胸部レントゲン異常等がみられる。

4) 芽球の増加（頻度不明）：急性骨髄性白血病・骨髄異形成症候群患者において芽球の増加を促進することがある。

5) 脾破裂（頻度不明）：本剤の過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性がある。

10.2 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象の定義（薬事法施行規則第 283 条に準じて定義）

- 1) 死亡または死亡につながるおそれ
- 2) 入院または入院期間の延長
- 3) 障害または障害につながるおそれ
- 4) 後世代における先天性の疾病または異常

○報告の対象となる有害事象：試験期間中の全ての重篤な有害事象、および試験終了（中止）後に試験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象について報告する。

○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（臨床試験部）に報告するとともに、多施設で試験を実施している場合は、その実施機関の長および研究代表者に通知すること。報告は第一報（緊急報告）および第二報（詳細報告）とする。

○市販後の薬剤等においては、厚生労働省の「医薬品・医療用具等安全性情報報告制度」により厚生労働省に報告する。

10.3 重篤な有害事象発生時の試験継続

Step1 (5 μg/kg/日)で試験薬との関連が疑われる重篤な有害事象が発生した場合、試験を中止する。Step2 (10 μg/kg/日)で試験薬との関連が疑われる重篤な有害事象が発生した場合は、引き続き症例に対してそれぞれ一つ前の Step に戻り（すなわち Step2→1）、試験を継続する。

試験薬との関連性がないと考えられる重篤な有害事象が発生した場合には、同様の投与量で試験を継続する。

10.4 重要な有害事象の報告

重篤な有害事象の基準を満たさないが、重要な有害事象の条件を満たす場合は、速やかに重篤な有害事象の報告に準じて報告を行う。

10.5 その他の有害事象

有害事象には、各種検査値異常も含める。内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性等をカルテおよび症例報告書（case report form, CRF）に記載する。必要があれば追跡調査する。程度については、副作用評価基準によるグレード 1～4 により評価する。以上の手順により症例調査用紙に記入する。

11) 実施計画書からの逸脱の報告

GCP に準じ、以下の事項を遵守する。

○試験責任医師または試験分担医師は、研究代表者の事前の合意および治験審査委員会の事前の審査に基づく病院長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

- 試験責任医師または試験分担医師は、被験者の緊急の危険を回避するため等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意および治験審査委員会の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、試験責任医師または試験分担医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および治験審査委員会に提出し、研究代表者、治験審査委員会および病院長の承認を得るものとする。
- 試験責任医師または試験分担医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し、試験責任医師は、医療機関で定めた所定の様式により病院長および試験の代表者に報告しなければならない。試験責任医師は、これらの写しを保存しなければならない。

12) 試験の終了、中止、中断

12.1 試験の終了

試験の終了時には、試験責任医師は、速やかに試験終了報告書を病院長に提出する。

12.2 試験の中止、中断

試験責任医師は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

- ①試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- ②被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
- ③予定症例数または予定期間に達する前に、(中間解析等により)試験の目的が達成されたとき。
- ④治験審査委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

治験審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、試験を中止する。試験の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

13) 試験実施期間

平成 20 年承認日から平成 22 年 3 月 31 日 (登録締切 21 年 3 月 31 日)

14) データの集計および統計解析方法

14.1 主要評価項目

- ①有害事象 (副作用) : 試験期間中 (試験薬投与開始から終了まで) 副作用、有害事象をめた場合は、事象の種類、程度、発現日、転記日、重篤度、処置、経過、転帰及び試験薬との因果関係について症例調査用紙に記載する。
- ②試験薬投与開始後 1 ヶ月の時点で安全性評価を行う。

14.2 副次的評価項目

- ①運動・知覚麻痺の推移: ASIA score にて、投与開始前・投与終了時・投与終了 1 週間後・投与終了 1 ヶ月後・6 ヶ月および 1 年後の麻痺の程度を評価する。
- ②麻痺による機能障害の程度: ASIA impairment scale (AIS) にて判定
- ③脊髄 MRI 画像: 検査は、投与開始前・投与終了時・投与終了 1 週間後・試験開始後 6 ヶ月および 1 年時に実施する。

15) 目標症例数等

脊髄損傷患者：10例（千葉大学医学部付属病院では3-4例程度を予定している）

16) 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮ならびに個人情報保護

16.1 人権への配慮（プライバシーの保護）

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めないようにする。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。

また、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。

16.2 安全性・不利益への配慮

有害事象発生時には、速やかに適切な診察と処置を行う。

16.3 個人情報保護

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。

17) 患者の費用負担

- ・試験参加に伴って特別に費用負担が増加することは無い。
- ・原疾患、他の合併症に対する治療に準じ試験薬投与中の患者に対する検査・処置・治療は健康保険の範囲内で行なわれる。
- ・発生する薬剤、諸検査などの費用は健康保険制度に基づいて支払うことになる。
- ・臨床研究のために生じる費用（保険適応外となるフィルグラスチム）は研究費でそれを賄う。

18) 健康被害の補償および保険への加入

18.1 健康被害の補償

健康被害の治療費は「自主臨床試験等における患者の費用負担の取扱要領」により取り扱うので、これに準拠する。

18.2 賠償保険への加入

賠償責任に備え、試験責任医師および試験分担医師は賠償責任保険に加入する。

19) GCPおよびヘルシンキ宣言への対応

本試験は臨床研究に関する倫理指針、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言（2000年改訂）を遵守して実施する。

20) 記録の保存

①保存すべき資料（カルテ・CRFを含む）

②保存期間及び保存場所、保存責任者

保存期間：試験終了の後、5年が経過した日まで

保存場所：〔カルテ〕 千葉大学医学部附属病院

〔症例調査票〕 千葉大学大学院 医学研究院 整形外科教室

保存責任者：山崎正志（千葉大学大学院 医学研究院 整形外科）

21) 研究結果の公表

発表者：山崎正志

発表時期：試験終了後1年以内

発表方法：所属学会および海外雑誌への投稿

22) 研究組織

試験代表者

高橋和久 千葉大学医学部附属病院 整形外科 教授

試験責任医師、臨床試験事務局

○山崎正志 千葉大学医学部附属病院 整形外科 准教授
043-222-7171 (内線: 5303)

試験分担医師

大河昭彦 千葉大学医学部附属病院 整形外科 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

試験協力医師

門田 領 千葉大学大学院医学研究院 整形外科 大学院生

萬納寺誓人 千葉大学大学院医学研究院 整形外科 大学院生

宮下智大 千葉大学大学院医学研究院 整形外科 大学院生

川辺純子 千葉大学大学院医学研究院 整形外科 大学院生

古矢丈雄 千葉大学大学院医学研究院 整形外科 大学院生

藤由崇之 千葉大学大学院医学研究院 整形外科 大学院生

遠藤友規 千葉大学大学院医学研究院 整形外科 大学院生

林 浩一 千葉大学大学院医学研究院 整形外科 大学院生

佐久間毅 千葉大学大学院医学研究院 整形外科 大学院生

高橋宏 千葉大学大学院医学研究院 整形外科 大学院生

効果安全評価委員

西尾 豊 金沢病院 整形外科 医師

23) 研究資金および利益の衝突

本試験は、厚生労働科学研究費補助金と一部患者負担（保険診療内）にて行われる。

24) 実施計画書等の変更

実施計画書や同意説明文書の変更（改訂）を行う場合は、予め治験等審査委員会に「臨床研究等変更許可願い」を提出し、承認を得る。

25) 参考資料、文献リスト

英文

Kawada H, Takizawa S, Takanashi T, et al., 2006. Administration of hematopoietic cytokines in the subacute phase after cerebral infarction is effective for functional recovery facilitating proliferation of intrinsic neural stem/progenitor cells and transition of bone marrow-derived neuronal cells. *Circulation*, 113, 701-710.

Koda M, Nishio Y, Kamada T, et al., 2007. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilizes bone marrow-derived cells into injured spinal cord and promotes functional recovery after compression-induced spinal cord injury in mice. *Brain Res*, 1149:223-231.

Nishio Y, Koda M, Kamada T, et al., 2007. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) attenuates neuronal death and promotes functional recovery after spinal cord injury in mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 66:724-731.

Schneider A, Krüger C, Steigleder T, et al., 2005. The hematopoietic factor G-CSF is a neuronal ligand that counteracts programmed cell death and drives neurogenesis. *J Clin Invest* 115, 2083-2098.

Shyu WC, Lin SZ, Lee CC, et al., 2006. Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *CMAJ*; 174: 927-33.

和文

國府田正雄、西尾 豊、門田 領、川辺純子、山崎正志, 2007. 脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の治療効果およびその作用メカニズムの解析. *整形外科*;58:1464.