

200918024A

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21年度 総括・分担研究報告書

平成22年(2010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 21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山崎 正志

平成 22 年(2010 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.	急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法：G-CSF 5 $\mu$ g/kg/日投与例の検討	
	高橋宏 佐久間毅 国府田正雄 林浩一 川辺純子 藤由崇之 古矢丈雄 山内友規 加藤啓 橋本将行 橋本光宏 村田淳 大河昭彦 高橋和久 山崎正志	----- 21
2.	圧迫性脊髄症急性増悪例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：G-CSF 5 $\mu$ g/kg/日投与例の検討	
	佐久間毅 高橋宏 国府田正雄 林浩一 川辺純子 藤由崇之 古矢丈雄 山内友規 加藤啓 橋本将行 橋本光宏 村田淳 大河昭彦 高橋和久 山崎正志	----- 33
3.	圧迫性脊髄症急性増悪期例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：G-CSF 10 $\mu$ g/kg/日投与例の検討	
	佐久間毅 高橋宏 国府田正雄 林浩一 川辺純子 藤由崇之 古矢丈雄 山内友規 加藤啓 橋本将行 橋本光宏 村田淳 大河昭彦 高橋和久 山崎正志	----- 43
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	----- 80
IV.	研究成果の刊行物・別冊	----- 85



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、平成 20 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、血液所見の評価を行う。平成 20 年および 21 年度に 34 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

国府田正雄

千葉市立青葉病院整形外科副部長

研究協力者：

佐久間毅

千葉大学大学院医学研究院整形外科学大  
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  
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  
大学院生

橋本光宏

千葉大学医学部附属病院整形外科

加藤啓

国保小見川総合病院整形外科

川辺純子

聖隷横浜病院整形外科

藤由崇之

君津中央病院整形外科

古矢丈雄

長崎労災病院整形外科

山内友規

Department of Anesthesiology, University of  
California, San Diego 研究員

門田領

沼津市立病院整形外科

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

染谷幸男

国保小見川総合病院整形外科

西尾豊

金沢病院整形外科

鎌田尊人

習志野第一病院整形外科

腰塚周平

明大前アットホーム整形リハビリクリニック

池田修

上都賀総合病院整形外科診療部長

橋本将行

千葉市立海浜病院整形外科主任医長

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

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立なことである。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)。

## 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

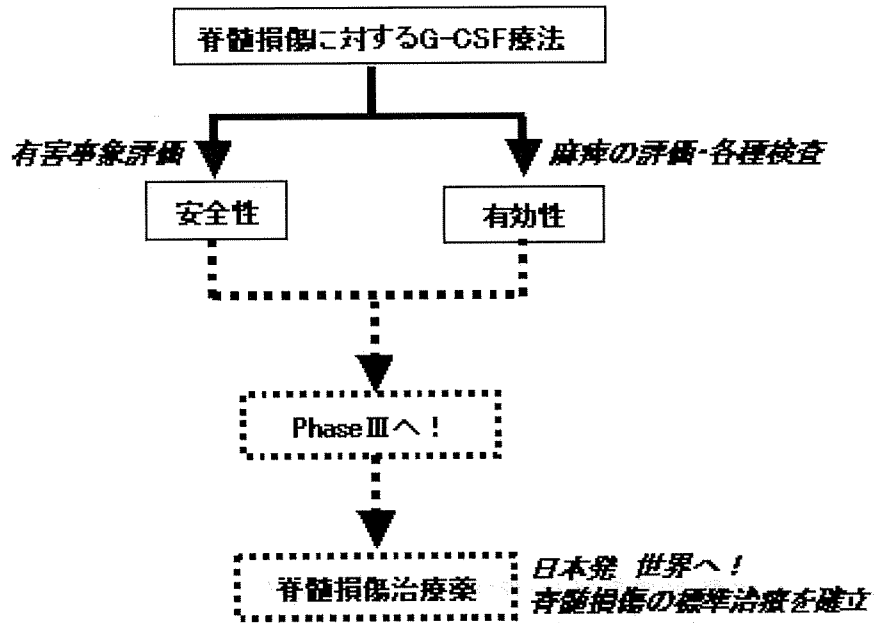


図1. 急性期脊髄損傷に対するG-CSF臨床試験の流れ図

B. 研究方法

1. 平成 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 16～70 歳）おと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。

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

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

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		←————→						● 最終 評価
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 15µg/kg/日×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。

研究分担者(国府田正雄): 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」にのっとり、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、同意年月日を記入する）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 年および 21 年度に 34 例に対して臨床試験を行った。

内訳は、急性脊髄損傷例に対して、G-CSF 5 $\mu$ g/kg/日 $\times$ 5 日間投与を 5 例、10 $\mu$ g/kg/日 $\times$ 5 日間投与を 12 例で行った。同様に、圧迫性脊髄症急性増悪例に対して、G-CSF 5 $\mu$ g/kg/日 $\times$ 5 日間投与を 5 例、10 $\mu$ g/kg/日 $\times$ 5 日間投与を 12 例で行った。

結果として、全例で運動・感覚麻痺の改善が得られた。また、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 (表 1-13)。

この臨床試験の初期経過については、第 44 回日本脊髄障害医学会、第 24 回日本整形外科学会基礎学術集会、第 9 回日本再生医療学会、第 25 回欧州頸椎外科学会、第 37 回米国頸椎外科学会にてすでに報告した。

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

表1. 急性脊髄損傷に対するG-CSF投与症例

症例 No.	年齢 (歳)/ 性別	身長(cm)/ 体重(kg)	受傷機転	損傷高位	受傷～投与 開始 (時間)	G-CSF投与後 観察期間 (月)
1	64/M	170/75	Fall	C3/4	7	12
2	41/M	170/60	Fall	Th10	6	12
3	63/M	167/53	Traffic Accident	C5/6	5	6
4	40/F	164/84	Fall	C3/4	4	6
5	54/M	173/61	Fall	C5/6	10	6
6	54/M	164/59	Fall	C6/7	7	6
7	53/F	160/50	Traffic Accident	C6/7	48	3
8	39/M	177/71	Sports	C4/5	48	6
9	38/M	183/80	Fall	C3/4	48	3
10	64/M	159/40	Fall	C5/6	12	3
11	71/M	162/53	Fall	C3/4	24	2
12	59/F	160/55	Fall	C3/4	24	1
13	62/M	162/49	Traffic Accident	C4/5	6	3
14	51/M	175/85	Traffic Accident	C5/6	48	3
15	68/M	177/63	Fall	C4/5	24	3
16	61/M	172/63	Traffic Accident	C4/5	24	3
17	67/M	154/70	Fall	C5/6	24	1

症例1-5:G-CSF 5 $\mu$ g/kg/日投与, 症例6-17:G-CSF 10 $\mu$ g/kg/日投与

表2. 急性脊髄損傷に対するG-CSF投与前後のAIS

症例 No.	AIS			
	投与前	7日	1ヵ月	最終観察時
1	C	C	C	D
2	B	B	B	C
3	C	C	C	C
4	D	D	D	D
5	C	D	D	D
6	D	E	E	E
7	A	A	A	A
8	D	D	D	E
9	D	E	E	E
10	D	D	D	D
11	C	C	C	C
12	C	C	C	C
13	D	D	D	D
14	D	D	D	D
15	C	C	C	C
16	C	C	D	D
17	D	D	D	D

症例1-5:G-CSF 5 $\mu$ g/kg/日投与, 症例6-17:G-CSF 10 $\mu$ g/kg/日投与

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

表3. 急性脊髄損傷に対するG-CSF投与前後のASIA score

症例 No.	ASIA score											
	運動				触覚				痛覚			
	投与前	7日	1ヵ月	6ヵ月	投与前	7日	1ヵ月	6ヵ月	投与前	7日	1ヵ月	6ヵ月
1	53	72	78	80	64	100	103	100	54	82	94	100
2	50	50	50	72	94	95	93	96	76	76	76	88
3	77	80	59	65	62	70	86	86	62	69	86	86
4	59	68	71	71	50	51	55	55	50	51	55	55
5	54	87	92	94	72	112	112	112	64	72	90	64
	58.6±10.8	71.4±14.0	70.0±16.4	76.4±11.2	68.4±16.3	85.6±24.7	89.8±21.8	89.8±21.6	61.2±10.1	70.0±11.7	80.2±15.6	78.6±18.5
6	84	100	100		84	112	112		84	110	80	
7	27	35	35		27	29	29		27	29	29	
8	98	99	99		112	112	112		106	112	112	
9	70	100	100		84	95	95		84	95	95	
10	87	94	91		72	112	80		62	62	62	
11	33	47	47		38	40	40		32	40	40	
12	32	42	42		30	45	45		30	45	45	
13	82	86	94		107	112	112		106	106	112	
14	88	94	94		102	112	112		102	104	108	
15	37	46	46		50	50	50		28	48	48	
16	46	61	66		62	62	66		62	62	66	
17	80	82	82		102	104	104		102	103	103	
	63.7±26.4	73.8±25.7	74.7±25.7		72.5±30.8	82.1±33.8	79.8±32.2		68.8±32.8	76.3±31.4	75.0±30.5	

ASIA score: American Spinal Injury Association score (運動: 0-100, 触覚および痛覚: 0-112)  
症例1-5: G-CSF 5μg/kg/日投与, 症例6-17: G-CSF 10μg/kg/日投与

表4. 急性脊髄損傷に対するG-CSF投与前後の血液所見の変化

	投与前	G-CSF投与開始後									最終 観察時
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	1ヵ月		
5μg群	WBC (×10 <sup>3</sup> /μL)	11.3 ±2.1	28.6* ±3.2	27.5* ±3.9	28.7* ±4.0	27.7* ±4.5	24.2* ±4.9	12.7 ±3.1	9.1 ±1.9	6.6 ±1.5	6.5 ±0.8
	CRP (mg/dL)	0.26 ±0.4	1.18* ±0.4	1.98* ±1.1	2.06 ±1.7	1.73 ±1.8	1.05 ±0.9	1.13 ±0.9	1.53 ±1.56	0.75 ±0.2	0.23 ±0.25
10μg群	WBC (×10 <sup>3</sup> /μL)	10.1 ±2.8	26.0* ±6.1	28.6* ±7.0	31.8* ±6.9	27.0* ±6.7	27.0* ±10.4	13.7 ±4.0	11.6 ±3.6	7.2 ±2.0	6.9 ±1.5
	CRP (mg/dL)	1.42 ±1.9	2.50* ±2.4	2.84 ±3.3	2.16 ±2.0	1.75 ±1.6	1.21 ±0.9	1.37 ±1.7	0.53 ±0.3	1.09 ±1.5	0.60 ±0.3

\*: 投与前に比して有意に上昇 (p<0.05)

表5. 圧迫性脊髄症急性増悪に対するG-CSF (5 μg/kg/日) 投与症例

症例 No	年齢 (歳)	性別	原疾患	脊髄最大 圧迫高位	身長 (cm)	体重 (kg)	G-CSF投与後 観察期間
1	61	男	胸椎黄色靭帯骨化症	T10/11	168	85.5	6ヵ月
2	68	男	胸椎後縦靭帯骨化症	T4/5	166	60.8	6ヵ月
3	51	男	胸椎後縦靭帯骨化症	T1/2	161	86	3ヵ月
4	37	男	胸椎後縦靭帯骨化症	T3/4	195	150	3ヵ月
5	35	男	頸胸椎後縦靭帯骨化症	C6/7	173	110	3ヵ月

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

表6. 圧迫性脊髄症急性増悪例に対するG-CSF(5 $\mu$ g/kg/日)投与後の神経症状の変化

症例 No	JOA score		AIS		ASIA score								
	投与前	最終 観察時	投与前	最終 観察時	運動			触覚			痛覚		
					投与前	投与終了後	最終 観察時	投与前	投与終了後	最終 観察時	投与前	投与終了後	最終 観察時
1	1/11	4/11	C	C	70	80	80	66	78	78	66	78	78
2	3/11	8/11	C	E	94	98	100	63	64	108	63	64	102
3	6/11	11/11	C	E	91	98	100	78	86	112	78	96	112
4	2/11	6.5/11	C	C	76	87	92	86	86	100	86	86	100
5	2.5/17	4.5/17	C	C	64	74	75	68	72	72	68	72	72

JOA score: 日本整形外科学会頸髄症治療判定基準

AIS: American Spinal Injury Association (ASIA) impairment scale

ASIA score: American Spinal Injury Association score

表7. 圧迫性脊髄症急性増悪例に対するG-CSF(5 $\mu$ g/kg/日)投与後の末梢血中白血球数の変化

症例 No	投与前	投与開始後								
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	2週間	1ヵ月
1	5.8	19.4	26.5	26.9	20.6	20.9	NA	8.1	6.7	5.6
2	7.1	27.5	26.2	27.4	24.4	17.1	10.5	10.1	9.9*	6.4
3	5.7	15.2	15.5	14.5	10.5	9	6	4.2	7.4	5.4
4	8	43.2	29.3	23.6	24.6	21.6	10.3	9.1	11.5*	12.2**
5	9.5	28.1	27.7	32.2	36.5	35.4	15.1	9.7	5.7	7.1

単位:  $\times 10^3/\text{mm}^3$

NA: 未検

\*手術に伴う上昇

\*\*創感染に伴う上昇

表8. 圧迫性脊髄症急性増悪例に対するG-CSF(5 $\mu$ g/kg/日)投与後の顆粒球分画の変化

症例 No	投与前	投与開始後								
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	2週間	1ヵ月
1	55.7	79.2	NA	NA	82.5	81.5	NA	58.8	57.4	50.3
2	70.9	87.5	NA	NA	84.5	78	63.5	66	84.5*	69.3
3	46.4	76.9	71.7	NA	NA	57.3	43	40.9	82.9*	51.1
4	63.8	82	89.5	NA	NA	81.5	69	NA	NA	68.5
5	67.6	84.9	83.4	83	79	74.5	69.8	NA	54.1	72.4

単位: %

NA: 未検

\*手術に伴う上昇

表9. 圧迫性脊髄症急性増悪例に対するG-CSF(5 $\mu$ g/kg/日)投与後のCRP値の変化

症例 No	投与前	投与開始後								
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	2週間	1ヵ月
1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	NA	NA	0.3	0.1
2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3	0.2	0.3	0.8	4.2*	0.3
3	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0	0.1	0.1	1.3*	0.1
4	2.8	3.2	3.2	2.7	2.4	2.3	2.3	NA	16.7*	13.8**
5	0.6	0.6	0.8	0.9	0.8	0.9	0.8	NA	0.6	0.1

単位: mg/dl

NA: 未検

\*手術に伴う上昇

\*\*創感染に伴う上昇

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

表10. 圧迫性脊髄症急性増悪に対するG-CSF 10 µg/kg/日投与症例

症例 No.	年齢(歳) /性別	身長 (cm)	体重 (kg)	原疾患	脊髄最大 圧迫高位	手術術式	G-CSF投与 ～手術の期 間(日)	G-CSF投 与後観察 期間(月)
1	46/男	172	79	胸椎後縦靱帯骨化症	T7/8	後方除圧固定術	59	6
2	67/男	159	66	頸椎後縦靱帯骨化症	C5/6	未手術	未手術	6
3	75/男	160	55	頸椎後縦靱帯骨化症	C3/4	後方除圧固定術	49	6
4	64/男	166	75	頸椎後縦靱帯骨化症	C3/4	後方除圧固定術	41	6
5	32/男	178	85	胸椎後縦靱帯骨化症	T7/8	後方除圧固定術	29	6
6	67/男	167	69	胸椎黄色靱帯骨化症	T11/12	椎弓切除術	33	6
7	46/男	173	50	頸椎症性脊髄症	C5/6	椎弓形成術	94	3
8	43/男	179	75	胸髄ヘルニア	T9/10	脊髄ヘルニア手術	36	3
9	66/男	164	67	頸椎症性脊髄症	C4/5	椎弓形成術	73	3
10	71/男	170	54	頸椎後縦靱帯骨化症	C3/4	未手術	未手術	3
11	67/男	180	87	頸椎症性脊髄症	C4/5	後方除圧固定術	67	3
12	74/男	154	50	頸椎症性脊髄症	C7/T1	椎弓形成術	30	3

表11. 圧迫性脊髄症急性増悪例に対するG-CSF 10 µg/kg/日投与前後のJOA scoreの変化

症例 No.	投与1ヵ月前	投与直前	投与1ヵ月後	投与3ヵ月後
1	7.5/11	5.5/11	6.5/11	7/11
2	14.5/17	11.5/17	12.5/17	14/17
3	16/17	8.5/17	14.5/17	14.5/17
4	14/17	9.5/17	14.5/17	14.5/17
5	6/11	4/11	6/11	6/11
6	6/11	4/11	6.5/11	6.5/11
7	14/17	11.5/17	14/17	14/17
8	6/11	3/11	7.5/11	7.5/11
9	12/17	7.5/17	13/17	14/17
10	7/17	4.5/17	8/17	8/17
11	6/17	0/17	4.5/17	4.5/17
12	13.5/17	11/17	14.5/17	14.5/17

JOA score: 日本整形外科学会頸髄症治療判定基準 (頸髄症: 0-17, 胸髄症: 0-11)



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

表12. 圧迫性脊髄症急性増悪例に対するG-CSF 10 $\mu$ g/kg/日投与後のASIA scoreの変化

症例 No.	ASIA score											
	運動				触覚				痛覚			
	投与直前	7日後	1ヵ月後	3ヵ月後	投与直前	7日後	1ヵ月後	3ヵ月後	投与直前	7日後	1ヵ月後	3ヵ月後
1	92	94	94	97	85	85	85	100	84	85	85	98
2	93	98	99	97	106	109	111	110	107	109	109	108
3	96	100	100	100	112	112	112	112	69	112	112	112
4	89	96	100	100	106	108	112	110	106	110	110	110
5	100	100	100	100	82	84	84	97	82	84	84	97
6	96	100	100	100	88	100	94	94	90	97	101	94
7	95	99	100	100	89	108	110	112	95	99	111	96
8	89	95	94	96	112	112	112	112	86	88	94	98
9	89	97	98	99	105	108	109	109	105	108	108	108
10	88	97	100	100	62	96	94	99	62	96	99	104
11	74	84	91	94	62	63	64	63	62	62	83	82
12	91	97	100	100	90	96	102	102	90	101	102	102
	91.0	96.4*	98.0*	98.6*	91.6	98.4	99.1	101.7	86.5	95.9	99.8*	100.8*
	$\pm 6.5$	$\pm 4.4$	$\pm 3.2$	$\pm 2.1$	$\pm 17.4$	$\pm 14.8$	$\pm 15.3$	$\pm 13.8$	$\pm 15.9$	$\pm 14.4$	$\pm 11.0$	$\pm 8.4$

ASIA score: American Spinal Injury Association score (運動: 0-100, 触覚・痛覚: 0-112)

\*: 投与直前と比し有意に改善 (p<0.05)

表13. 圧迫性脊髄症急性増悪例に対するG-CSF 10  $\mu$ g/kg/日投与後の血液データの変化

	投与直前	投与開始後									
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	14日	1ヵ月	3ヵ月
白血球 ( $\times 10^3/\mu$ l)	6.1 $\pm 1.6$	29.3* $\pm 4.8$	31.5* $\pm 5.6$	35.2* $\pm 7.2$	27.8* $\pm 9.3$	25.1* $\pm 8.0$	10.5 $\pm 2.8$	6.7 $\pm 1.6$	4.8 $\pm 1.9$	6.0 $\pm 1.9$	5.8 $\pm 1.8$
顆粒球 ( $\times 10^3/\mu$ l)	3.5 $\pm 1.1$	25.4* $\pm 4.2$	25.1* $\pm 8.8$	29.8* $\pm 6.2$	22.4* $\pm 7.7$	20.0* $\pm 6.5$	6.6 $\pm 2.2$	3.9 $\pm 1.2$	2.8 $\pm 1.4$	3.4 $\pm 1.2$	3.1 $\pm 1.3$
リンパ球 ( $\times 10^3/\mu$ l)	2.1 $\pm 0.7$	2.0 $\pm 0.9$	2.0 $\pm 0.6$	2.5 $\pm 0.8$	2.5 $\pm 1.1$	2.4 $\pm 0.9$	2.4 $\pm 0.9$	2.0 $\pm 0.6$	1.7 $\pm 0.5$	1.9 $\pm 0.8$	2.1 $\pm 0.9$
単球 ( $\times 10^3/\mu$ l)	0.4 $\pm 0.1$	0.9 $\pm 0.4$	1.0 $\pm 0.5$	1.4 $\pm 0.9$	1.5 $\pm 0.7$	1.6 $\pm 0.7$	1.0 $\pm 0.4$	0.5 $\pm 0.2$	0.3 $\pm 0.2$	0.4 $\pm 0.2$	0.4 $\pm 0.1$
Hb (g/dl)	14.7 $\pm 1.4$	14.1 $\pm 1.4$	13.9 $\pm 1.5$	14.1 $\pm 1.2$	14.0 $\pm 1.7$	14.1 $\pm 1.4$	14.9 $\pm 1.2$	14.7 $\pm 1.9$	13.6 $\pm 1.8$	13.6 $\pm 1.7$	13.6 $\pm 2.1$
血小板 ( $\times 10^4/\mu$ l)	210.8 $\pm 53.7$	187.1 $\pm 41.3$	178.9 $\pm 38.5$	192.6 $\pm 31.5$	171.6 $\pm 41.5$	160.8 $\pm 38.5$	157.2 $\pm 40.1$	159.7 $\pm 49.6$	243.0 $\pm 94.2$	241.4 $\pm 70.5$	214.2 $\pm 49.7$
CRP (mg/dl)	0.3 $\pm 0.8$	0.6 $\pm 1.3$	1.1 $\pm 2.6$	1.6 $\pm 3.4$	1.4 $\pm 2.4$	1.8 $\pm 2.9$	2.0 $\pm 4.3$	1.7 $\pm 3.3$	0.7 $\pm 1.2$	0.4 $\pm 0.5$	0.2 $\pm 0.2$

\*: 投与直前と比し有意に上昇 (p<0.05)

#### D. 考察

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立なことである。従って、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、この点も G-CSF の長所である。海外では、すでに脳梗塞に対する G-CSF の臨床研究にてその安全性が報告されている。

この観点からわれわれ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、平成 20 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。平成 20 年 11 月 4 日に厚生労働科学研究費補助金の交付を受け、平成 20 年および 21 年度に 34 例に対して試験を行った。投与後 1 ヶ月の時点で有害事象の

発生はなく、引き続き経過観察中である。

当初の計画では、G-CSF15  $\mu$ g/kg/日を10日間点滴静注の投与量・期間・方法で臨床試験 phase IIb の施行を予定していた。しかし、臨床試験 Phase I・IIa を施行した過程で、G-CSF10  $\mu$ g/kg/日の5日間点滴静注投与で、G-CSF の投与を受けた全例で感覚、運動の改善が得られた。さらに、G-CSF10  $\mu$ g/kg/日を5日間投与後に、末梢血中の白血球数が50000/ $\mu$ L 近くまで上昇する例があった。この結果から、G-CSF の投与量を15  $\mu$ g/kg/日まで増やした場合は、白血球数が50000/ $\mu$ L 以上に上昇する可能性が極めて高いと考えられた。白血球数が50000/ $\mu$ L 以上に上昇した場合はG-CSF の休薬が必要であることから、臨床試験を継続することが困難にあると考えられた。以上を総合して、臨床試験 Phase IIb はG-CSF10  $\mu$ g/kg/日を5日間点滴静注の投与量・期間・方法で行うのが望ましいと判断し、予定を変更した。

さらに、選択基準および除外基準を一部変更した。すなわち、対象患者年齢を、急性脊髄損傷例で「16歳-70歳」から「16歳-85歳」に、圧迫性脊髄症急性増悪例で「20歳-75歳」から「20歳-85歳」に変更した。高齢者の圧迫性脊髄症患者では、頸椎のアライメントや椎体のすべりなどの構築学的な要素から、急性増悪を呈する例が多い。したがって、高齢者は今回のG-CSF神経保護療法の対象となる患者が多い。我々は、これまでの試験の結果で、5  $\mu$ g/kg/日および10  $\mu$ g/kg/日投与例ともに、有害事象の発生はなく、本臨床試験の安全性を確認している。しかがって、除外基準を有していなければ、対象年齢の上限を85歳に変更し、高齢者での安全性を確認したい。

除外基準で、「心筋梗塞・狭心症の既往をもつ患者」を「心筋梗塞・狭心症の治療を受けている患者」に変更した。心筋梗塞の治療薬としてG-CSFが有効であるとする報告が数多くあり、臨床試験が行われている（Valgimigli M, Eur Heart J 2005, Engelmann MG, J Am Coll Cardiol 2006, Ince H, Circulation 2005, Ripa RS, Circulation 2006, Takano H, Int J Cardiol 2007, Zohnhofer D, JAMA 2006）。以上から、心筋梗塞に対するG-CSF投与は基本的に制限すべきものはないと考えられる。したがって、現在治療を受けていない患者であれば、本臨床試験の対象とすることに変更した。

さらに、除外基準で、「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」「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患者」に変更した。脳梗塞の治療薬としてG-CSFが有効であるとする報告が数多くあり、臨床試験が行われている（Shyu WC, CMAJ 2006）。以上から、脳梗塞に対するG-CSF投与は基本的に制限すべきものはないと考えられる。したがって、現在治療を受けていない患者であれば、本臨床試験の対象とすることに変更した。

上記の3項目を変更し、G-CSF10  $\mu$ g/kg/日投与で急性脊髄損傷例10例および圧迫性脊髄症急性増悪例10例の臨床試験を追加する計画を申請し、平成22年3月17日付けで千葉大学医学部附属病院治験審査委員会の承認を得ている。

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臨床試験を行った。34例に対して本試験を行い、全例で運動・感覚麻痺の改善が得られた。また、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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Miyashita T, Koda M, Kitajo K, Yamazaki M, Takahashi K, Kikuchi A, Yamashita T: Wnt-Ryk signaling mediates axon growth inhibition and limits functional recovery after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 26: 955-964, 2009.
6. 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-C7 fracture dislocation. *Acta Neurochir (Wien)* 151: 867-872, 2009.
7. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, Takahira N, Itoman M, Takahashi K, Yamazaki M, Otori S, Akazawa T, Minami S, Kotani T. Surgical management of severe scoliosis with high-risk pulmonary dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Int Orthop* 34: 401-406, 2010.
  8. Nakazawa T, Takaso M, Imura T, Adachi K, Fukushima K, Saito W, Miyajima G, Minatani A, Shinntani R, Itoman M, Takahashi K, Yamazaki M, Ohtori S, Sasaki A: Autogenous iliac crest bone graft versus banked allograft bone in scoliosis surgery in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Int Orthop* 2009 Jun 16. [Epub ahead of print]
  9. Kadota R, Yamazaki M, Endo T, Okawa A, Koda M: Image fusion for preoperative evaluation of vertebral artery in a patient with atlantoaxial vertical subluxation and chronic renal failure. *Eur Spine J* 2009 Jul 8. [Epub ahead of print]
  10. Fujiyoshi T, Yamazaki M, Okawa A, Kawabe J, Hayashi K, Endo T, Furuya T, Koda M, Takahashi K: Analysis of static versus dynamic factors for the development of myelopathy in patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. *J Clin Neurosci* 17: 320-324, 2010.
  11. Furuya T, Hashimoto M, Koda M, Okawa A, Murata A, Takahashi K, Yamashita T, Yamazaki M: Treatment of rat spinal cord injury with a rho-kinase inhibitor and bone marrow stromal cell transplantation. *Brain Res* 1295: 192-202, 2009.
  12. Aiba A, Nakajima A, Okawa A, Koda M, Yamazaki M: Evidence of enhanced expression of osteopontin in spinal hyperostosis of the twy mouse. *Spine* 34: 1644-1649, 2009.
  13. Hagihara Y, Nakajima A, Fukuda S, Goto S, Iida H, Yamazaki M: Effects of running exercise duration on the bone mineral density (BMD) of long bones in young growing rats. *Tohoku J Exp Med* 219: 139-143, 2009.
  14. Yamauchi T, Yamazaki M, Okawa A, Furuya T, Hayashi K, Sakuma T, Takahashi H, Yanagawa N, Koda M: The usefulness and reliability of highly functional open source DICOM software OsiriX in spine surgery: a technical note. *J Clin Neurosci* 2010 Mar 30. [Epub ahead of print]
  15. Yamazaki M, Okawa A, Fujiyoshi T, Kawabe J, Furuya T, Kon T, Koda M: Intraoperative spinal subarachnoid hematoma in a patient with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. *Spine* 35: E359-E362, 2010.
  16. Yamazaki M, Okawa A, Fujiyoshi T, Kawabe J, Yamauchi T, Furuya T, Takaso M, Koda M: Simulated surgery for a patient with NF-1 who had severe cervicothoracic kyphoscoliosis and an anomalous vertebral artery. *Spine* 35: E368-E373, 2010.

17. Yamazaki M, Okawa A, Fujiyoshi T, Furuya T, Koda M: Posterior decompression with instrumented fusion for thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament. *Eur Spine J* 19: 691-698, 2010.
18. Yamazaki M, Okawa A, Furuya T, Koda M: Cervical kyphosis with myelopathy and anomalous vertebral artery entry at C7 treated with pedicle screw and rod fixation. *Acta Neurochir (Wien)* 2010 Mar 6. [Epub ahead of print]
19. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, Okada T, Fukushima K, Ueno M, Saito W, Shintani R, Sakagami H, Takahashi K, Yamazaki M, Ohtori S, Kotani T. Less invasive and less technically demanding decompressive procedure for lumbar spinal stenosis-appropriate for general orthopaedic surgeons? *Int Orthop*. 2010 Mar 14. [Epub ahead of print]
20. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, Ueno M, Saito W, Shintani R, Takahashi K, Yamazaki M, Ohtori S, Okamoto M, Masaki T, Okamoto H, Okutomi T, Ishii K, Ueda Y. Can the caudal extent of fusion in the surgical treatment of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy be stopped at lumbar 5? *Eur Spine J* 19: 787-796, 2010.
21. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, Okada T, Fukushima K, Ueno M, Takahira N, Takahashi K, Yamazaki M, Ohtori S, Okamoto H, Okutomi T, Okamoto M, Masaki T, Uchinuma E, Sakagami H. Surgical management of severe scoliosis with high risk pulmonary dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: patient function, quality of life and satisfaction. *Int Orthop*. 2010 Feb 16. [Epub ahead of print]
22. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, Okada T, Toyama M, Ueno M, Fukushima K, Saito W, Minatani A, Miyajima G, Fukuda M, Takahira N, Takahashi K, Yamazaki M, Ohtori S, Okamoto H, Okutomi T, Okamoto M, Masaki T. Two-year results for scoliosis secondary to Duchenne muscular dystrophy fused to lumbar 5 with segmental pedicle screw instrumentation. *J Orthop Sci* 15: 171-177, 2010.
23. Ataka H, Tanno T, Miyashita T, Isono S, Yamazaki M: Occipitocervical fusion has potential to improve sleep apnea in patients with rheumatoid arthritis and upper cervical lesions. *Spine (in press)*
24. Yamazaki M, Okawa A, Mannoji C, Fujiyoshi T, Furuya T, Koda M: Postoperative paralysis after posterior decompression with instrumented fusion for thoracic myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament. *J Clin Neurosci (in press)*
25. 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の検討. *日脊障医誌* 22: 128-129, 2009.
26. 川辺純子, 国府田正雄, 橋本将行, 大河昭彦, 山崎正志: 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グリア療痕抑制効果. *日脊障医誌* 22: 130-131, 2009.



27. 古矢丈雄, 橋本将行, 国府田正雄, 松瀬大, 大河昭彦, 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. 日脊障医誌 22: 132-133, 2009.
28. 古矢丈雄, 山崎正志, 大河昭彦, 国府田正雄, 高橋和久: 環軸椎回旋位固定の病態と治療. 千葉医学 85: 61-69, 2009.
29. 山崎正志: 脊柱後弯症の病態と治療-胸椎後縦靭帯骨化症と後弯: 胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術, 後弯矯正および脊髄症状改善の機序を中心に. 脊椎脊髄 22: 679-686, 2009.
30. 赤澤努, 南昌平, 小谷俊明, 山崎正志: 脊柱後弯症の手術支援ツール: 三次元実体モデル. 脊椎脊髄 22: 492-497, 2009.
31. 根尾昌志, 佐野茂夫, 池永稔, 山崎正志: 脊椎シンプランテーションのピットフォール. THE SPINE perspectives 16: 1-6, 2009.
32. 山崎正志: 特集: 後縦靭帯骨化症(OPLL)の病態と治療「胸椎 OPLL に対する手術法の成績と問題点」. CLINICAL CALCIUM 19: 95-100, 2009.
33. 山崎正志: 特集: 脊椎外傷の治療 update 「上位頸椎損傷の治療, 歯突起骨折を中心に」. 整災外 52: 1587-1596, 2009.
34. 鈴木都, 大河昭彦, 村上正純, 染谷幸男, 門田 領, 宮下智大, 萬納寺誓人, 高橋和久, 山崎正志: 対麻痺が癌の初発症状となった転移性胸髄内腫瘍の 1 例. 千葉医学 85: 135-138, 2009.
35. 山崎正志: 整形外科医が求める CT 画像とその役割について, 脊椎を中心に. 放射線分科会誌 53: 25-28, 2009.
36. 古矢丈雄, 山崎正志, 大河昭彦, 高橋和久: アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症に対する治療成績. 日本脊椎インストゥルメンテーション学会誌 8: 7-11, 2009
37. 藤由崇之, 山崎正志, 大河昭彦, 川辺純子, 古矢丈雄, 高橋和久: 頸椎後縦靭帯骨化症に対する頸椎後方除圧固定術の有用性, 無症候例から見た解析. 日本脊椎インストゥルメンテーション学会誌 8: 12-15, 2009
38. 山崎正志: 胸椎手術における三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. OS NOW Instruction No. 14 内視鏡・ナビゲーションを併用した脊椎手術: 最新の手術手技の見逃せないポイント, 馬場久敏編, メジカルビュー社, 東京, pp102-117, 2010.
39. 宮下智大, 山崎正志, 高橋和久: 頸部脊椎症に伴う頸部痛. 運動器の痛みプライマリケア: 頸部・肩の痛み, 菊地臣一編, 南江堂, 東京, pp175-181, 2010.
40. 佐久間毅, 山崎正志, 国府田正雄, 橋本将行, 高橋宏, 林浩一, 川辺純子, 藤由崇之, 古矢丈雄, 山内友規, 門田領, 宮下智大, 萬納寺誓人, 染谷幸男, 西尾豊, 鎌田尊人, 腰塚周平, 池田修, 喜多恒次, 安宅洋美, 吉永勝訓, 村田淳, 橋本光宏, 大河昭彦, 高橋和久: 圧迫性脊髄症の急性増悪期に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 投与による神経保護療法を施行した 5 症例. 千葉医学 86: 11-18, 2010.
41. 高橋宏, 佐久間毅, 林浩一, 大河昭彦, 国府田正雄, 山崎正志: 急性脊髄損傷に対して顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 投与を施行した臨床試験例の検討. 日脊障医誌 (印刷中)

42. 佐久間毅, 高橋宏, 林浩一, 大河昭彦, 国府田正雄, 山崎正志: 圧迫性脊髄症急性増悪例に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)投与による神経保護法. 日脊障医誌(印刷中)
  43. 林浩一, 山崎正志, 大河昭彦, 国府田正雄, 橋本将行, 高橋和久: 中心性頸髓損傷の病態と治療. 千葉医学(印刷中).
- 学会発表
1. Kawabe J, Koda M, Hashimoto M, Fujiyoshi T, Furuya T, Endo T, Hayashi K, Okawa A, Yamazaki M. Neuroprotective effects of Granulocyte colony stimulating factor on acute spinal cord injury: experimental study and clinical experience. 25th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society-European Section, Abstract p111.
  2. Aramomi M, Masaki Y, Kadota R, Okawa A, Yamazaki M. Anterior pedicle screw fixation for multilevel cervical corpectomy and fusion: cadaveric study and clinical case series. 25th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society-European Section, Abstract p58.
  3. Ataka H, Tanno T, Miyashita T, Yamazaki M. O-C2 angle has a major impact on the sleep apnea syndrome in patients with rheumatoid arthritis and upper cervical lesions. 25th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society-European Section, Abstract p61.
  4. Mochizuki M, Aiba A, Kadota R, Yamazaki M. Clinical outcome of anterior decompression and arthrodesis with a dynamic cervical plate for cervical spondylotic myelopathy in elderly patients. 25th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society-European Section, Abstract p120.
  5. Fujiyoshi T, Yamazaki M, Okawa A, Kawabe J, Hayashi K, Furuya T, Yamauchi T, Sakuma T, Takahashi H, Konishi H, Takahashi K. The outcome of posterior decompression surgery for patients with cervical myelopathy due to the K-line(-)-type OPLL: laminoplasty versus posterior decompression with instrumented fusion. 25th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society-European Section, Abstract p128.
  6. Kadota R, Aramomi M, Masaki Y, Mochizuki M, Aiba A, Okawa A, Yamazaki M. Insertion angle of anterior pedicle screw fixation for multilevel cervical corpectomy and fusion: an anatomical study. 25th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society-European Section, Abstract p141.
  7. Hayashi K, Hashimoto M, Yamazaki M, Okawa A, Koda M, Kawabe J, Fujiyoshi T, Endo T, Furuya T, Sakuma T, Takahashi H, Takahashi K. Effects of cilostazol on an acute or chronic spinal cord injury model of rats. 25th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society-European Section, Abstract p144.
  8. Hayashi K, Hashimoto M, Yamazaki M, Okawa A, Koda M, Sakuma T, Takahashi T. Transplantation of astrocytes derived from induced pluripotent stem cell on an