

- experimental spinal cord injury in rats. Neurotrauma 2009, Abstract p23.
9. Koda M, Hayashi K, Hashimoto M, Sakuma T, Takahashi H, Okawa A, Yamazaki M. Transplantation of activated macrophage for chronic spinal cord injury in rats. Neurotrauma 2009, Abstract p31.
10. Hashimoto M, Furuya T, Koda M, Hayashi K, Murata A, Okawa A, Dezawa M, Tabata Y, Takahashi K, Yamazaki M. Effects of bFGF incorporated gelatin hydrogel and bone marrow stromal cell-derived neural progenitor cell transplantation in a rat spinal cord contusion model. Neurotrauma 2009, Abstract p97.
11. Fujiyoshi T, Yamazaki M, Konishi H, Okawa A, Kawabe J, Furuya T, Hayashi K, 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. 37th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society, Abstract p137.
12. Yamazaki M, Koda M, Kawabe J, Hayashi K, Sakuma T, Takahashi H, Okawa A. Neuroprotective effects of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on the injured spinal cord: experimental studies and its early clinical trial. 37th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society, Abstract p229.
13. Aramomi M, Masaki Y, Okawa A, Yamazaki M. Anterior pedicle screw fixation for multilevel cervical corpectomy and fusion: clinical case series. 37th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society, Abstract p193-194.
14. Nakajima F, Ikeda Y, Aoki Y, Yamagata M, Yamazaki M. Evaluation of upper extremity function recovery using the hand function test (STEF) after laminoplasty. 37th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society, Abstract p285.
15. 川辺純子, 国府田正雄, 門田領, 西尾豊, 橋本将行, 藤由崇之, 古矢丈雄, 遠藤友規, 大河昭彦, 高橋和久, 山崎正志. パネルディスカッション「脊髄修復の促進技術」脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子の治療効果. 第24回日本整形外科学会基礎学術集会, 日整会誌 83(8):S1015, 2009.
16. 山崎正志, 大河昭彦, 望月真人, 国府田正雄, 高橋和久. シンポジウム「胸椎 OPLL に対する手術治療—The Cutting Edge」胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術の成績. 第44回日本脊髄障害医学会, 抄録集 p51.
17. 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, 再生医療 8 suppl: 172, 2009.
18. 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，再生医療 8 suppl: 173, 2009.
19. 安宅洋美, 丹野隆明, 宮下智大, 山崎正志. 関節リウマチ症例における軸椎椎弓根スクリュー刺入の可否に関する検討. 第 38 回日本脊椎脊髄病学会, 日脊会誌 20(1):132, 2009.
20. 望月真人, 相庭温臣, 山崎正志. 頸椎 OPLL に対する前方除圧術の工夫と成績. 第 38 回日本脊椎脊髄病学会, 日脊会誌 20(1):172, 2009.
21. 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 38 回日本脊椎脊髄病学会, 日脊会誌 20(1):278, 2009.
22. 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 38 回日本脊椎脊髄病学会, 日脊会誌 20(1):279, 2009.
23. 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, 大河昭彦, 山崎正志, 高橋和久. 脊髄損傷慢性期における細胞外マトリックス分解酵素によるグリア瘢痕抑制効果. 第 38 回日本脊椎脊髄病学会, 日脊会誌 20(1):290, 2009.
24. 安宅洋美, 丹野隆明, 宮下智大, 山崎正志. 上位頸椎病変を有する関節リウマチ手術症例における睡眠時無呼吸症候群の検討. 第 38 回日本脊椎脊髄病学会, 日脊会誌 20(1):132, 2009.
25. 望月真人, 相庭温臣, 山崎正志. 頸椎後縦靭帯骨化症に対するわれわれの方法による前方骨化摘出固定術の成績. 第 82 回日本整形外科学会学術総会, 日整会誌 83(2):S265, 2009.
26. 林浩一, 橋本将行, 山崎正志, 大河昭彦, 国府田正雄. ラット脊髄損傷に対する人工多能性幹(iPS)細胞由来 astrocyte 移植の効果. 第 24 回日本整形外科学会基礎学術集会, 日整会誌 83(8):S1068, 2009.
27. 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を用いた多椎間頸椎前方除圧固定術における骨癒合過程と合併症. 第 18 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会, 抄録集 p. 102-3.
28. 藤由崇之, 山崎正志, 小西宏昭, 大河昭彦, 須藤英文, 蓮江文男, 田中正, 高橋和久. 頸椎後縦靭帯骨化症 K-line(-)例に対する後方除圧固定術の成績. 第 18 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会, 抄録集 p. 288-9.
29. 高橋宏, 佐久間毅, 林浩一, 大河昭彦, 国府田正雄, 山崎正志. 急性期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. 第 44 回日本脊髄障害医学会, 抄録集 p84.
30. 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療法. 第 44 回日本脊髄障害医学会, 抄録集 p84.
31. 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人工多能性幹(iPS)細胞由来 astrocyte 移植効果の検討. 第 44 回日本脊髄障害医学会, 抄録集 p98.
32. 国府田正雄, 林浩一, 橋本将行, 大河昭彦, 山崎正志. 慢性期脊髄損傷に対する活性化マクロファージ移植の治療効果.

第 44 回日本脊髄障害医学会，抄録集

p98.

33. 高橋宏, 山崎正志, 大河昭彦, 国府田正雄, 橋本将行, 林浩一, 佐久間毅, 高橋和久. 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を用いた神経保護療法:Phase I-IIa 臨床試験. 第9回日本再生医療学会総会, 再生医療 9 suppl: 220, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

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 μ 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
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 千葉大学医学部附属病院整形外科講師
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
分担研究者：国府田正雄 千葉市立青葉病院整形外科副部長

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。2008年6月から2009年9月までの期間に、急性期脊髄損傷患者6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 μ 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。白血球数は投与前が7.2~14.1($\times 10^3/\mu$ l)であったのに対し、投与開始の翌日には25.2~38.4($\times 10^3/\mu$ l)に上昇し、投与期間中は17.3($\times 10^3/\mu$ l)以上の値が維持され、投与開始後7日目には、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

脊髄損傷急性期の病態には一次損傷と二次損傷に大別される。一次損傷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病態であり、各種治療の主たる標的となりうる [1]。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、機能予後を改善することが可能である。

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 [2,3]、本邦でも1997年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 [4-6]、さらに呼吸器、消化器系への副作用が高率に発生するため [7]、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、一般名:フィルグラスチム)は白血球系細胞の栄養因子であり、顆粒球系細胞の分化・増殖・生存促進などの作用を有する。現在、白血球減少症に対する治療薬として、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を目的とする臨床使用が行われている [8]。一方、中枢神経系においては、脳虚血モデル等を用いた基礎研究で、G-CSFが中枢神経に対する保護作用を有するという報告が数多くなさ

れている[9-13]。また、海外では脳梗塞に対する G-CSF 投与の臨床研究が報告されている [14]。これらの報告をもとに我々は、脊髄損傷に対しても G-CSF 投与による神経保護効果が期待できると考え、脊髄損傷動物モデルを用いて G-CSF 神経保護療法の有用性を検討してきた[15-19]。その結果、G-CSF 投与が脊髄損傷モデルの後肢機能を回復させることが明らかとなった。その作用機序としては、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[15]、②G-CSF が直接的に神経細胞のアポトーシスを抑制する [16]、③ Oligodendrocyte の細胞死を抑制し、髄鞘を保護する[17]、④炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β)の発現を抑制する[17]、⑤血管新生を促進する[18]、等が考えられた。これらの根拠から、我々は急性期脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法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。今回は、臨床試験の初期例 6 例の経過について報告する。

B. 研究方法

2008 年 6 月から 2009 年 9 月までの期間に当院にて加療した急性期脊髄損傷患者 6 例を対象とした(表 1)。受傷時年齢は平均 55.5 歳であり、受傷時から最終経過観察時までの期間は平均 6 ヶ月であった。転落、交通事故による高エネルギー外傷が 3 例、転倒による低エネルギー外傷が 3 例であった。損傷高位は、頸髄が 5 例、胸髄が 1 例であった。

試験の対象は G-CSF 投与について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とした。安全性を考慮する為の除外基準として、以下の項目を設定した。すなわち、本剤過敏症をもつ患者、造血

系悪性疾患・心筋梗塞・狭心症・血栓・塞栓症の既往を有する患者、脾腫を有する患者、来院時意識障害のある患者、妊婦に対しては、除外基準とした。

上述の 6 例に対して、G-CSF として 5 μ g/kg/日 で連続 5 日間の点滴静注を行った。試験デザインはオープンラベル用量漸増試験とし、コントロールを設定しなかった。運動・感覚麻痺の推移を理学的所見にて確認するため、American Spinal Injury Association (ASIA) score (運動:0~100 点、触覚:0~112 点、痛覚:0~112 点)、ASIA impairment scale (AIS) (A: 完全麻痺、B: 感覚のみ残存、C: 運動不全麻痺 MMT3 未満、D: 運動不全麻痺 MMT3 以上、E: 正常)で評価した[19]。加えて、血液、MRI 検査を行った。また、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、患者側の理由や、研究計画書違反が判明した場合、医師が試験中止と判断した場合は試験を中止するように定めた。

C. 研究結果

6 症例の神経症状の変化を表 2 に示す(表 2)。ASIA score は、G-CSF 投与後に全例で運動および感覚で何らかの改善が得られた。AIS は、2 例で投与前 C が最終経過観察時 D へ、1 例で投与前 B が最終経過観察時 C へと改善した。

末梢血中の白血球数は、投与前が 8.6~14.1 $\times 10^3/\mu$ l であったのが、投与開始後 1 日目(投与翌日)には 25.2~38.4 に上昇し、以降、5 日目(投与終了翌日)まで 17.3~41.6 と高値を維持した。6 日目(投与終了翌々日)には白

血球数は低下し始め、7日目（投与終了3日後）には9.7～16.2と投与前と同じレベルに戻った（表3）。白血球における好中球数は、投与前が5.6～10.1であり、投与開始後1日目（投与翌日）には20.0～35.7と上昇し、以降5日目（投与終了翌日）まで高値を維持した。そして、投与6日目（投与終了翌々日）には投与前と同じレベルに戻った（表4）。一方、他の画分（単球、リンパ球等）はG-CSF投与によって変化せず、赤血球数、血色素数、血小板数も変化しなかった。CRP値はG-CSF投与により上昇することはなかった（表5）。生化学検査において、肝機能、腎機能等の数値は、G-CSF投与による変化を生じなかった。G-CSF投与に伴う有害事象の発生は投与期間中および投与後に認められなかった。

症例 1

63歳、男性。約2mの高所から転落し受傷。転落直後より四肢麻痺のため、当院へ救急搬送された。来院時、両側C6髄節以下の不全麻痺を呈しており、上肢筋力は手関節以下が徒手筋力テスト(MMT)で0～1、下肢MMTは3～5と上肢優位の筋力低下を認めた。感覚はC6髄節以下での痛覚鈍麻と、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が、明らかな骨傷を認めなかった。頸椎MRIではC3-6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。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。

G-CSF投与翌日には、感覚障害のレベルが1～2髄節下がり、その後受傷後1週間までの間に感覚障害領域は縮小していった。筋力も投与翌日より徐々に改善が見られた。受傷後

2ヵ月の時点で頸椎椎弓形成術施行を施行した。手術直前には、感覚障害は両下腿に軽度残存しているのみであった。受傷後1年の最終観察時には、歩行器歩行により自立し、自宅での生活が可能となっていた。

症例 2

41歳、男性。約4mの高所から転落し受傷。転落直後より両下肢麻痺のため、当院へ救急搬送された。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。以上より、外傷性胸髄不全損傷と診断した。

G-CSF投与翌日には感覚障害のレベルが1～2髄節下がり、その後も感覚障害領域は縮小していった。受傷後1週間の時点では、筋力の改善は得られていなかった。受傷後6週間の時点でT7-L1後方除圧固定術を施行した。受傷後6ヵ月の最終観察時、両下肢のMMT2～3と下肢筋力の改善がみられていた。

症例 3

63歳、男性。車同士の衝突事故で受傷し、当院へ救急搬送された。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、上肢筋力は手関節以下のMMTが1～3であった。下肢MMTの筋力低下はなかった。感覚については、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。頸椎単純X線像およびCT像では、C5前方脱臼を認め、C5/6椎間関節

は両側で嵌頓していた。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。以上より、外傷性頸髄不全損傷と診断した。

G-CSF投与翌日より、感覚、運動ともに軽度の改善を認めた。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。術直後に両上下肢麻痺の増悪を生じたが、麻痺は自然回復の傾向となった。受傷後6ヵ月の最終観察時には、歩行器歩行可能となっていた。

症例4

40歳、女性。スロープにて転倒し受傷。四肢完全麻痺のため当院へ救急搬送された。既往歴として、19歳時に転落受傷による第1腰椎破裂骨折があり、38歳時に外傷性脊髄空洞症に対して胸椎部のS-Sシャント手術を受けたが、両上下肢不全麻痺が残存していた。来院時、四肢麻痺は改善傾向にあったが、受傷前と比べて左上肢筋力は三角筋以下でMMT4と低下を認めた。右上肢に筋力低下はなかった。左下肢筋力はMMT1と受傷前より著明に低下していた。右下肢筋力は近位筋がMMT4～5、足関節以下がMMT0と、受傷前と同様であった。両下肢の痛覚鈍麻、右手指のしびれが受傷後に加わった。頸椎単純X線、CT検査では、骨傷は認めなかった。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。

G-CSF投与翌日より、自覚的に両上下肢の筋力の改善を認めた。受傷6ヵ月の最終観察時、受傷前と同レベルまで上下肢の筋力は回復していた。

症例5

54歳、男性。自宅にて転倒し受傷。受傷直

後は両上下肢完全麻痺であった。他院からG-CSF投与目的で当院へ紹介入院となった。転院時、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がMMT3、手指筋力はMMT0～1であった。下肢筋力はMMT3～4であった。C7髄節以下で4/10の痛覚鈍麻を認めた。頸椎単純X線像で、明らかな骨傷は認めないものの後咽頭腔がやや拡大していた。頸椎MRIではC5/6で脊髄の前後からの圧迫と、T2強調正中矢状断像にて髄内高輝度変化を認めた。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。

G-CSF投与翌日に、下肢筋力の回復を自覚し、痛覚鈍麻のレベルが1髄節低下した。受傷5日目には右手指の筋力がMMT3まで回復した。受傷3ヵ月の最終観察時には、独歩が可能となり、箸での食事も可能となった。しかし、圧迫性脊髄症の増悪に伴うと考えられる感覚障害が新たに生じていた。

症例6

71歳、男性。自宅にて転倒し受傷。四肢不全麻痺にて近医に入院となった。受傷後2週間の時点で当院へ転院となった。転院時、左側でC5髄節以下、右側で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がMMT4、手指がMMT2～3、下肢近位筋はMMT4と上肢優位の筋力低下を認めた。前腕以下の痛覚鈍麻を認めた。頸椎単純X線およびCT像では、C2-6高位に後縦靭帯骨化を認め、C4/5高位で骨化の連続性が途切れていた。明らかな骨傷は認めなかった。頸椎MRIではC3-6高位で脊髄圧迫を認め、T2強調正中矢状断像でC4/5高位を中心に髄内高輝度変化を認めた。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。

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）
分担研究報告書

G-CSF 投与開始 5 日目には感覚障害高位 歩行が可能となり、自助具を用いて食事も
が 1~2 髄節低下した。投与後 11 日目に C3-6 能となっていた。
後方除圧術を施行した。神経症状は徐々に回
復し、受傷後 3 ヶ月の最終観察時には、杖無し

表1. G-CSF 5 μ g/kg/日投与症例

症例 No	年齢 (歳)	性別	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
1	64	男	75	転落	C3/4	7	12ヵ月
2	41	男	55	転落	T10	6	6ヵ月
3	63	男	53	交通事故	C5/6	5	6ヵ月
4	40	女	84	転倒	C3/4	4	6ヵ月
5	54	男	61	転倒	C5/6	10	3ヵ月
6	71	男	45	転倒	C3/4	336	3ヵ月

表2. G-CSF 5 μ g/kg/日投与後の神経症状の変化

症例 No	ASIA									AIS		
	Motor			Light touch			Pin prick			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	投与前	投与終了後	最終観 察時			
1	53	72	80	53	72	80	53	72	80	C	C	D
2	50	50	72	50	50	72	50	50	72	B	B	C
3	77	86	60	77	86	60	77	86	60	C	C	C
4	59	68	71	59	68	71	59	68	71	D	D	D
5	54	80	94	72	112	112	64	80	64	C	D	D
6	80	82	97	80	82	97	80	82	97	C	D	D

投与終了後: 投与開始後7日目

ASIA score: American Spinal Injury Association score

AIS: American Spinal Injury Association (ASIA) impairment scale

表3. G-CSF 5 μ 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	1ヵ月	
1	8.6	25.2	21.2	25	26.2	25	11.2	9.7	7.2	
2	14.1	27.6	26.4	27.1	24.9	27.3	NA	10.9	5.8	
3	12.5	32.4	30.6	27.4	26	21.6	14	NA	5.8	
4	10.6	31.5	30.6	35.4	35.8	29.8	16.2	16.2	9.1	
5	10.5	26.4	28.5	28.4	25.7	17.3	9.2	NA	NA	
6	7.2	38.4	41.6	38.5	33.1	18.7	13.6	10.7	5.6	

単位: $\times 10^3/\mu l$

NA: Not Applicable 未検

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）
分担研究報告書

表4. G-CSF 5 μ g/kg/日投与後の好中球数の変化

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	1ヵ月
1	6.8	23.3	NA	21.8	23.4	21.3	8.4	7.1	5.1
2	10.1	24.6	NA	NA	NA	25.5	NA	7.8	2.6
3	NA	NA	29.1	25.8	23.4	NA	NA	NA	NA
4	NA	25.5	26.9	29.4	30.8	23.9	11.4	NA	6.3
5	9.0	20.0	25.4	25.3	21.2	14.2	6.3	NA	NA
6	5.6	35.7	38.9	35.2	27.8	15.4	11.1	8.4	NA

単位: $\times 10^3/\mu$ l

NA:Not Applicable 未検

表5. G-CSF 5 μ 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	1ヵ月
1	0	0.6	0.5	0.3	NA	0.3	0.2	0.1	0.8
2	0.1	1.4	1.7	0.9	0.5	0.5	NA	3.2	0.9
3	0.1	NA	2.6	1.5	0.8	NA	NA	NA	0.5
4	0.9	1.2	1.8	2	1.3	1.2	1.3	1.3	0.9
5	0.2	1.5	3.3	5.6	4.3	2.2	1.9	NA	NA
6	0.3	0.2	0.2	0.2	0.4	2.2	1.8	1.7	1.5

単位: mg/dl

NA:Not Applicable 未検

表6. 諸家によるG-CSF臨床試験のデータ

報告者 [文献]	症例数	対象 疾患	G-CSF投与量 (μ g/kg/日)	投与期間 (日)	白血球数の 最高値 ($10^3/\mu$ l)
Shyu ら [14]	7	脳梗塞	15	5	42.9 \pm 9.6
Valgimigli ら [26]	20	心筋梗塞	5	4	35 \pm 11
Engelmann ら [27]	44	心筋梗塞	10	5	42.9 \pm 25.7
Ince ら [28]	30	心筋梗塞	10	6	55 \pm 8
Ripa ら [29]	78	心筋梗塞	10	6	51 \pm 8
Takano ら [30]	40	心筋梗塞	2.5	5	29.4 \pm 9
Zohlhofer ら [31]	114	心筋梗塞	10	5	48 \pm 15
自験例	6	脊髄損傷	5	5	32.0 \pm 5.9

D. 考察

G-CSF 投与に伴う副作用として、骨髓造血能の亢進による腰部と骨盤部の骨痛、全身倦怠感、頭痛、発熱、不眠、食思不振、悪心・嘔吐、等が報告されている[20-22]。しかし、これらの副作用は一過性であり、休薬すると通常2～3日以内に症状は消失するとされている。また、重篤な副作用として、稀ながら脳梗塞、心筋梗塞などの血管病変の悪化や脾臓破裂などが報告されている [23, 24]。今回の G-CSF 臨床試験例においては、投与期間中および投与後に上記の有害事象の発生はみられなかった。

ところで、G-CSF を投与することにより動員される末梢血幹細胞は、血管を構成する細胞を増殖させる能力を持つとされる。急性心筋梗塞モデルにおいては、この末梢血幹細胞が血管内皮細胞を増生させて心筋を保護し、また、投与した細胞の一部が心筋となることで、治療効果があるされる[25]。最近では、心筋梗塞に対してG-CSF 投与臨床試験が行われ、その安全性、治療効果が報告されている[26-31]。また、脳虚血モデルにおいて、G-CSF が神経保護作用を有するとの報告もなされ、海外では脳梗塞に対する臨床研究が行われている[14]。さらに、筋萎縮性側索硬化症においても G-CSF 投与が症状の進行を遅らせる可能性があるとして、臨床試験例が開始された [32, 33]。

上述のように、種々の疾患に対する G-CSF 投与の臨床試験が報告されているが、急性脊髄損傷に対する G-CSF 投与の報告は渉猟しうる限り他にない。これまでに行われた心筋梗塞および脳梗塞に対する G-CSF 臨床試験のデータを表 7 まとめる(表7) [14, 26-31]。投与量は、2.5～15 μ g/kg/日と試験によって異なるが、

10 μ g/kg/日を投与する報告が多い。また、白血球数は G-CSF 投与により投与翌日より有意に上昇し、投与終了後5日以内に正常値に戻ると報告されているが[26]、これは今回の我々の結果に合致するものであった。また、10 μ g/kg/日×5日間投与の報告では白血球数の最高値はいずれも $40.0 \times 10^3 / \mu$ l を超えており、5 μ g/kg/日投与に比べて上昇が著しく、このような上昇所見については注意を要する。

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×5日間を5例に、第2段階として 10 μ g/kg/日×5日間を5例に、第3段階として 15 μ g/kg/日×5日間を5例に、第4段階として 15 μ g/kg/日×10日間を5例に施行する計画であり、今回は、その第1段階に相当する。最終段階での投与量を設定するにあたっては、台湾で行われた脳梗塞に対する臨床試験の投与量を参考とした[14]。しかし、白血球数の上昇等の今後の試験の結果を解析した上で、最終段階での投与量を変更する可能性は否定できない。

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。急性脊髄損傷では、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) Pannu R, Barbosa E, Singh AK, Singh I. Attenuation of acute inflammatory response by atorvastatin after spinal cord injury in rats. *J Neurosci Res* 2005; 79: 340-50.
- 2) Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, Eisenberg HM, Flamm E, Leo-Summers L, Maroon J. A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury: results of the second national acute spinal cord injury study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1405-11.
- 3) Bracken MB, Shepard MF, Holford TR, Leo Summers L, Aldrich EF, Fazl M, Fehlings M, Herr DL, Hitchon PW, Marshall LF, Nockels RP, Pascale V, Perot PL Jr, Piepmeier J, Sonntag VK, Wagner F, Wilberger JE, Winn HR, Young W. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury: results of the third national acute spinal injury randomized controlled trial. *JAMA* 1997; 277:1597-604.
- 4) Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. *J Neurosurg* 2000; 93: 1-7.
- 5) Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L, Vital JM, Lassie P, Thicoipe M, Dabadie P. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. *Spinal Cord* 2000; 38: 71-6.
- 6) Polland ME, Apple DF. Factors associated with improved neurologic outcomes in patients with incomplete tetraplegia. *Spine* 2003; 28: 33-9.
- 7) Matsumoto T, Tamaki T, Kawakami M, Yoshida M, Ando M, Yamada H. Early complications of high-dose methyl-prednisolone sodium succinate treatment in the follow-up of acute cervical spinal cord injury. *Spine* 2001; 26: 426-30.
- 8) 北川誠一, 湯尾明. G-CSF の基礎, 作用機序. *Biotherapy* 1992; 6: 20-8.
- 9) Kawada H, Takizawa S, Takanashi T, Morita Y, Fujita J, Fukuda K, Takagi S, Okano H, Ando K, Hotta T. 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* 2006; 113: 701-10.
- 10) Schneider A, Kuhn HG, Schäbitz WR. A role for G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) in the central nervous system. *Cell Cycle* 2005; 4: 1753-7.
- 11) 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* 2003; 34: 745-51.
- 12) Gibson CL, Jones NC, Prior MJ, Bath PM, Murphy SP. G-CSF suppresses edema formation and reduces interleukin-1 β expression after cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25: 431-9.
- 13) Komine-Kobayashi M, Zhang N, Liu M, Tanaka R, Hara H, Osaka A, Mochizuki H,

- Mizuno Y, Urabe T. Neuroprotective effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in transient focal ischemia of mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 402-13.
- 14) Shyu WC, Lin SZ, Lee CC, Liu DD, Li H. Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2006; 174: 927-33.
- 15) 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* 2007; 1149: 223-31.
- 16) 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* 2007; 66: 724-31.
- 17) 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* 2007; 20: 180-1.
- 18) 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* 2008; 21: 112-3.
- 19) Maynard FM Jr, Bracken MB, Creasey G, Dittunno JF Jr, Donovan WH, Ducker TB, Garber SL, Marino RJ, Stover SL, Tator CH, Waters RL, Wilberger JE, Young W. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. *Spinal Cord* 1997; 35: 266-74.
- 20) Anderlini P, Przepiorka D, Seong D, Miller P, Sundberg J, Lichtiger B, Norfleet F, Chan KW, Champlin R, Korbling M. Clinical toxicity and laboratory effects of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) mobilization and blood stem cell apheresis from normal donors and analysis of charge for procedures. *Transfusion* 1996; 36: 590-5.
- 21) Murata M, Harada M, Kato S, Takahashi S, Ogawa H, Okamoto S, Tsuchiya S, Sakamaki H, Akiyama Y, Kodera Y. Peripheral blood stem cell mobilization and apheresis: analysis of adverse events in 94 normal donors. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1065-71.
- 22) Bensinger WI, Clift TA, Anasetti C, Appelbaum FA, Demirer T, Rowley S, Sandmaier BM, Torok-Storb R, Buckner CD. Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony stimulating factor. *Stem Cells* 1996; 14: 90-105.
- 23) Becker PS, Wagle M, Matous S, Swanson RS, Pihan G, Lowry PA, Stewart FM, Heard SO. 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.
- 24) Falzetti F, Aversa F, Minelli O, Tabilio A. Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem cell mobilization in a

- healthy donor. *Lancet* 1999; 353: 555.
- 25) Iwasaki H, Kawamoto A, Ishikawa M, Oyamada A, Nakamori S, Nishimura H, Sadamoto K, Horii M, Matsumoto T, Murasawa S, Shibata T, Suehiro S, Asahara T. Dose-dependent contribution of CD34-positive cell transplantation to concurrent vasculogenesis and cardiomyogenesis for functional regenerative recovery after myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113: 1311-25.
- 26) 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* 2005; 26: 1838-45.
- 27) Engelmann MG, Theiss HD, Hennig-Theiss C, Huber A, Wintersperger BJ, Werle-Ruedinger AE, Schoenberg SO, Steinbeck G, Franz WN. Autologous bone marrow stem cell mobilization induced by granulocyte colony-stimulating factor after subacute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing late revascularization: final results from the G-CSF-STMI (Granulocyte Colony-Stimulating Factor ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1712-21.
- 28) Ince H, Petzsch M, Kleine HD, Eckard H, Rehders T, Burska D, Kische S, Freund M, Nienaber CA. Prevention of left ventricular remodeling with granulocyte colony-stimulating factor after acute myocardial infarction: final 1-year results of the Front-integrated Revascularization and Stem Cell Liberation in Evolving Acute Myocardial Infarction by Granulocyte Colony-Stimulating Factor(FIRSTLINE-AMI) Trial. *Circulation* 2005; 112: 173-80.
- 29) Ripa RS, Jorgensen E, Wang Y, Thune JJ, Nilsson JC, Sondergaard L, Johnsen HE, Kober L, Grande P, Kastrup J. Stem cell mobilization induced by subcutaneous granulocyte colony-stimulating factor to improve cardiac regeneration after acute ST-elevation myocardial infarction: result of the double-blind, randomized, placebo-controlled stem cells in myocardial infarction (STEMMI) trial. *Circulation* 2006; 113: 1983-92.
- 30) Takano H, Hasegawa H, Kuwabara Y, Nakayama T, Matsuno K, Miyazaki Y, Yamamoto M, Fujimoto Y, Okada H, Okubo S, Fujita M, Shindo S, Kobayashi Y, Komiyama N, Takekoshi N, Imai K, Himi T, Ishibashi I, Komuro I. Feasibility and safety of granulocyte colony-stimulating factor treatment in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2007; 122: 41-7.
- 31) Zohlnhofer D, Ott I, Mehilli J, Schomig K, Michalk F, Ibrahim T, Meisetschlager G, von Wedel J, Bollwein H, Seyfaith M, Dirschinger J, Schmitt C, Schwaiger M, Kastrati A, Schomig A; REVIVAL-2 Investigators. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 1003-10.

32) Zhang Y, Wang L, Fu Y, Song H, Zhao H, Deng M, Zhang J, Fan D. Preliminary investigation of effect of granulocyte colony stimulating factor on amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2009; 10: 430-1.

33) Martinez HR, Gonzalez-Garza MT, Moreno-Cuevas JE, Caro E, Gutierrez-Jimenez E, Segura JJ. Stem-cell transplantation into the frontal motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Cytotherapy* 2009; 11: 26-34.

E. 結論

G-CSF 5 μ g/kg/日を連続5日間点滴静注する臨床試験を行った。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. 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.

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. Yamazaki M, Koda M, Kawabe J, Hayashi K, Sakuma T, Takahashi H, Okawa A. Neuroprotective effects of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on the injured spinal cord: experimental studies and its early clinical trial. 37th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society, Abstract p229.

3. 川辺純子, 国府田正雄, 門田領, 西尾豊, 橋本将行, 藤由崇之, 古矢丈雄, 遠藤友規, 大河昭彦, 高橋和久, 山崎正志. パネルディスカッション「脊髄修復の促進技術」脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子の治療効果. 第24回日本整形外科学会基礎学術集会, 日整会誌 83(8):S1015, 2009.

4. 高橋宏, 佐久間毅, 林浩一, 大河昭彦, 国府田正雄, 山崎正志. 急性期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. 第44回日本脊髄障害医学会, 抄録集 p84.

5. 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療法. 第44回日本脊髄障害医学会, 抄録集 p84.

6. 高橋宏, 山崎正志, 大河昭彦, 国府田正雄, 橋本将行, 林浩一, 佐久間毅, 高橋和久. 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を用いた神経保護療法:Phase I-IIa 臨床試験. 第9回日本再生医療学会総会, 再生医療 9 suppl:

220, 2010.

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。

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
法：G-CSF 5 μ 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
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 千葉大学医学部附属病院整形外科講師
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
分担研究者：国府田正雄 千葉市立青葉病院整形外科副部長

研究要旨：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(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。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5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 μ g/kg/日を連続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。American Spinal Injury Association score は投与前の平均が運動79点、触覚72点、痛覚72点であり、投与後は運動89点、触覚94点、痛覚93点となった。白血球数は投与開始の翌日には15200以上に上昇し、投与期間中は15200~43200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

圧迫性脊髄症はヘルニア、骨棘、靭帯骨化などによる慢性的な脊髄圧迫により緩徐進行性の脊髄障害を来す疾患群である[1, 2]。その病態形成の詳細なメカニズムは現在のところ不明であるが、慢性的な圧迫によっても急性脊髄損傷と同様に神経細胞・グリア細胞の細胞死が惹起され、これによって脊髄の機能障害が起こると考えられている[3-10]。

圧迫性脊髄症の患者において、時に比較的軽い外傷を契機に、または誘因無く急速な症状の増悪をみる事がある。こうした脊髄症の急性増悪は脊髄内部での神経細胞・グリア細胞の細胞死が関与していると考えられており[1, 2,

7, 11]、放置すると難治性となりうる。圧迫性脊髄症例の約5%に急激な症状増悪が生じるとの報告がある[12]。また、早期に手術が行われた例では良好な症状改善が期待できるのに対し、保存療法が行われた例では悪化傾向を認めることが多い[13, 14]。

顆粒球コロニー刺激因子

(Granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF、一般名：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[15]。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の投与が保険適当となっている。中枢神

経系においては、骨髄細胞を脳・脊髄中へ動員する作用や[16]、脳卒中モデルに対する神経保護作用[17]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[18]。これらの報告から、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いて検討を進めてきた。現在までに得られたデータから、①G-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、②直接的に神経細胞死を抑制する、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[10, 19-22]。これらのデータから、G-CSF が圧迫性脊髄症の急性増悪期においても神経保護作用を持つ可能性が示唆される。

以上より、圧迫性脊髄症の急性増悪例に対する治療薬としての G-CSF の安全性・有効性を証明するため臨床研究を計画するに至った。われわれは G-CSF 神経保護療法の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。本試験は 2008 年 6 月に開始となったが、今回は、第 1 段階の G-CSF 5 μ g/kg/日の投与例 5 例について、その臨床経過を報告する。なお、第 1 段階は探索的試験であり、安全性の確認が主目的のためコントロールは設定しなかった。

B. 研究方法

対象は 20 歳から 75 歳の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もの)とした。但し安全性の配慮のため、①本剤の成分に過敏症の患者、②白血病などの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もつ患者、⑥脾腫のある患者、⑦意識障害を有する患者、⑧妊婦、⑨脳梗塞などの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・既往をもつ患者については除外した。以上の条件を満たす患者に十分な説明を行った後に、本人の自由意志による文書同意が得られた患者を試験の対象とした。

G-CSF は 5 μ g/kg/日を連続 5 日間点滴静注とした。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。有害事象の程度は副作用評価基準グレード 1～4 にて評価した。運動・感覚麻痺の推移を理学所見にて確認、American Spinal Injury Association (ASIA) score (運動:0～100 点、触覚:0～112 点、痛覚:0～112 点)[23]、ASIA impairment scale (AIS) (A: 完全麻痺、B: 感覚のみ残存、C: 運動不全麻痺 MMT3 未満、D: 運動不全麻痺 MMT3 以上、E: 正常) [23]、日本整形外科学会頸髄症治療判定基準 (JOA score) (0～17 点、胸髄症では 0～11 点) [24]で評価した。加えて、血液所見および MRI 所見の評価を行った。

C. 研究結果

5 例に対して G-CSF の投与が行われた。全例が脊柱靱帯骨化症に伴う脊髄症患者であった(表 1)。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(表 2)。末梢血中の

白血球数は投与開始後1日目（投与翌日）には15200以上に上昇し、投与期間中は15200～43200の値が維持され、投与開始後7日目（最終投与の3日後）には、ほぼ投与前の値に戻った（表3）。白血球数が最高値に達したのは、症例2および4で投与開始後1日目、症例3で2日目、症例1で3日目、症例5で4日目であった（表3）。白血球分画では顆粒球の選択的な増加であり、単核球やリンパ球の増加

は認めなかった（表4）。赤血球および血小板数の増加は認めなかった。CRPは術後および創感染に伴う上昇はあったが、G-CSF投与に伴う上昇は認めなかった（表5）。その他の血液検査項目でも、明らかな異常所見は認めなかった。G-CSF投与期間中および投与後に、G-CSF投与に伴う有害事象の発生はなかった。

表1. G-CSF (5 μ g/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

表2. G-CSF (5 μ 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

症例 1

61歳、男、胸椎黄色靭帯骨化症。後縦靭帯骨化および黄色靭帯骨化に伴う脊柱管狭窄に対し、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、起立不能であった。

入院時、T6以下の感覚鈍麻があり、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脊髄圧迫が顕著であった。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。

G-CSF 投与開始後 4 日目に、両下肢筋力の回復を自覚した。神経症状の改善は投与開始後 1 ヶ月目でピークとなり、その後も改善は維持されていた。投与開始後 2 ヶ月の時点で T2-3 椎弓切除術および T9-11 椎弓切除術を施行した。術後は位置覚の改善を認めた。投与後 6 ヶ月目には、つかまり歩きが可能となっていた。

症例 2

68 歳、男、胸椎後縦靭帯骨化症。特に誘因なく歩行障害が出現し、当院へ紹介受診となった。その後、歩行障害が急激に進行し起立歩行困難となったため、手術目的に入院となった。

入院時、T6 以下の感覚鈍麻があり、筋力は下肢が両側で MMT2-4 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尿失禁を認めた。胸椎 CT では T4/5 に限局型の後縦靭帯骨化と黄色靭帯骨化を認め、骨化占拠率は 83% であった。

G-CSF 投与開始後 7 日目に、両下肢筋力の回復としびれの範囲の縮小を自覚した。投与開始後 10 日目に T1-7 後方除圧固定術を施行した。術後は運動、感覚ともに右肩あがりに改善した。神経症状の改善は投与開始後 3 ヶ月目でピークとなり、その後も改善は維持されていた。投与後 6 ヶ月の時点で、独歩可能である。

症例 3

51 歳、男、胸椎後縦靭帯骨化症。48 歳時に頸椎後縦靭帯骨化症の診断にて C3-6 椎弓形成術を他院にて受けていた。術後経過は良好で JOA score は 16/17 であった。しかし、術後 3

年経過した時点から背部痛、歩行障害が出現し、当院へ紹介受診となった。その後、歩行障害が急激に進行したため手術目的に入院となった。

入院時、T5 以下の感覚鈍麻があり筋力は下肢が両側で MMT3-5 であった。深部腱反射は両下肢で軽度亢進し、バビンスキー反射は両側で陽性であった。膀胱直腸障害は認めなかった。胸椎 CT では T1-3 に後縦靭帯骨化と黄色靭帯骨化を認めた。T1/2 での骨化占拠率は 61% であった。

G-CSF 投与開始後 6 日目に、両下肢筋力の回復としびれの範囲の縮小を自覚した。投与開始後 10 日目に C7-T5 後方除圧固定術を施行した。術後は運動、感覚ともに右肩あがりに改善した。投与後 3 ヶ月の時点で、歩行障害は完全に回復していた。

症例 4

37 歳、男、胸椎後縦靭帯骨化症。高度肥満の体型であり、糖尿病、拡張型心筋症の治療を他科で受けていた。誘因なく両下肢しびれが出現し、半年間で急速に歩行障害が進行し起立困難となったため、手術目的に当院に紹介入院となった。

入院時、T8 以下の感覚鈍麻があり、筋力は下肢が両側で MMT1-3 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残尿感を認めた。胸椎 CT では T3-6 に後縦靭帯骨化と黄色靭帯骨化、T7/8 に黄色靭帯骨化を認め、T3/4 での骨化占拠率は 80% であった。

G-CSF 投与開始後 5 日目に、両下肢筋力の回復を自覚した。投与開始後 9 日目に T1-10 後方除圧固定術を施行した。術後 17 日目に創感染に対し洗浄・デブリードマンを施行し、

感染は治癒した。術後は運動、感覚ともに徐々に改善した。投与後3ヵ月の時点で、つかまり立ちが可能であった。

症例 5

35歳、男、頸胸椎後縦靭帯骨化症。高度肥満の体型であった。頸胸腰椎に多発する後縦靭帯骨化および黄色靭帯骨化に対し、他院で4度の手術を受けていた。前回の手術後は支持歩行可能であったが、急速に歩行障害が増悪し起立困難となったため当院へ紹介入院となった。

入院時、C8以下の感覚鈍麻があり筋力は手指の筋力が両側でMMT3-4、下肢の筋力が両側でMMT1-4であった。深部腱反射の亢進は認めなかった。膀胱直腸障害としては残尿感を認めた。頸胸椎MRIおよびCTではC6/7高位で後縦靭帯骨化による脊髄圧迫が著しかった。

G-CSF投与開始後3日目に、両上下肢筋力の回復を自覚した。神経症状は徐々に改善し、投与開始後3ヵ月目で、つかまり歩きが可能となった。

表3. G-CSF(5 μg/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4. G-CSF(5 μg/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