

201015022A

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22年度 総括・分担研究報告書

平成23年(2011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 22 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山崎 正志

平成 23 年(2011 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(G-CSF)を用いた神経保護療法：頸髄損傷例に対する多施設前向き比較対照試験	
	高橋宏, ほか	----- 47
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(G-CSF)を用いた神経保護療法：頸髄症例に対する多施設前向き比較対照試験	
	佐久間毅, ほか	----- 67
3.	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)を用いた神経保護療法：胸髄症例に対する多施設前向き比較対照試験	
	佐久間毅, ほか	----- 82
4.	脊髄障害性疼痛に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の治療効果	
	加藤啓, ほか	----- 96
5.	マウス脊髄損傷モデルに対する G-CSF 動員末梢血幹細胞移植の治療効果	
	高橋宏, ほか	----- 106
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	----- 115
IV.	研究成果の刊行物・別冊	----- 125

**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、有効性の評価を主目的とする Phase IIb 臨床試験（多施設前向き比較対照試験）を施行した。急性期脊髄損傷患者（受傷後 48 時間以内）および圧迫性脊髄症急性増悪患者を試験に登録し、施設ごとに G-CSF 群（G-CSF 10 μ g/kg/日を連続 5 日間点滴静注）および対照群（G-CSF 投与なし）に振り分けた。運動・感覚麻痺の推移、安全性の評価を行った。G-CSF 群 60 例、対照群 67 例が評価の対象となった。急性期脊髄損傷例では G-CSF 群で運動麻痺の改善が有意に良好であった。圧迫性脊髄症急性増悪例では G-CSF 群で運動・感覚麻痺の改善が有意に良好であった。G-CSF 投与期間中および投与後に重篤な有害事象の発生はなかった。今回の結果から、G-CSF 神経保護療法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における脊髄障害を軽減させる効果を有すると考えられ、G-CSF が急性脊髄損傷に対する新たな治療薬となり得る可能性が示された。

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

国府田正雄

千葉市立青葉病院整形外科副部長

花岡英紀

千葉大学医学部附属病院臨床試験部部長

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

高橋宏

千葉大学大学院医学研究院整形外科学

加藤啓

千葉大学大学院医学研究院整形外科学

橋本光宏

千葉大学大学院医学研究院整形外科学

林浩一

成田赤十字病院整形外科

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

上都賀総合病院整形外科

山内友規

Department of Anesthesiology, University of California, San Diego

門田領

沼津市立病院整形外科

萬納寺誓人

千葉市立青葉病院整形外科

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

みずき整形外科医院

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

柏市立柏病院整形外科

橋本 将行

JFE 川鉄千葉病院整形外科

吉永 勝訓

千葉県リハビリテーションセンター

須田 浩太

北海道中央労災病院せき損センター整形外科

楫野 知道

北海道中央労災病院せき損センターリハビリテーション科・整形外科

上田 明希

北海道中央労災病院せき損センター整形外科

伊藤 康夫

神戸赤十字病院整形外科

植田 尊善

総合せき損センター整形外科

相澤 俊峰

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻
外科病態学講座整形外科学

小野 睦

弘前大学大学院医学研究科整形外科学

今釜 史郎

名古屋大学大学院医学研究科運動形態外
科学整形外科学

金村 徳相

愛知厚生連江南厚生病院整形外科

高橋 和久

千葉大学大学院医学研究院整形外科学

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。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正常に修復させることは不可能とされており、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[1, 2]。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いるといえる。

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[3]。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。

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ロンである。メチルプレドニゾロンの大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る[4, 5]。本邦でも 1997 年より急性期脊髄損傷の治療薬として認可され、現在も使用されている。しかし、近年その効果を疑問視する報告が散見され [6-9]、さらに呼吸器、消化器系への副作用

A. 研究目的

が高率に発生する[10]ため、代替薬の必要性が高まっている。

一方、圧迫性脊髄症では通常、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脊髄障害が緩徐に進行する[11, 12]。その病態の詳細については不明な点が多いが、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や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[13-21]。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には脊髄内部での神経細胞やグリア細胞の細胞死が関与していると考えられており[11, 12, 17, 20, 21]、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[22]。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[23, 24]。

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[25, 26]。本邦では、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臨床的に行われている。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[27]、脳卒中モデルに対する神経保護作用[28, 29]などが報告されており、海外では脳梗塞に対する臨床試験が報告されている[30]。これらの報告から、我々はG-CSFが損傷脊髄に対しても神経保護作用を有するという仮説を立てた。そしてこの仮説を実

証するため、我々はラットおよびマウスの脊髄損傷モデルにG-CSFの投与を行ったところ、投与後に後肢機能が有意に改善した。さらに我々は、G-CSFの損傷脊髄に対する作用機序について検討を進めた。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、③Oligodendrocyte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- β)発現を抑制する、⑤血管新生を促進する、という効果が明らかとなった[19, 31-34]。これらのデータから、G-CSFが急性期脊髄損傷および圧迫性脊髄症の急性増悪期において神経保護作用を有する可能性が示唆された。

これらの根拠から我々は、急性期脊髄損傷例および圧迫性脊髄症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の医師主導型自主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月に開始となり、第1段階のG-CSF 5 μ g/kg/日の5日間連続投与、続いて、第2段階のG-CSF 10 μ g/kg/日の5日間連続投与を行った[35, 36, 37]。結果として、G-CSF神経保護療法の安全性が確認され、G-CSFの至適投与量・投与期間は10 μ g/kg/日の5日間連続投与と結論された。この結果を踏まえ、我々はG-CSF神経保護療法の有効性評価を主目的とするPhase IIb臨床試験を開始した。今回は、頸髄損傷例、頸髄症例および胸髄症例に対する臨床試験の結果を報告する。

B. 研究方法

1. 急性期脊髄損傷例（頸髄損傷例）

試験デザインは、オープンラベル多施設前向き比較対照試験とした。

対象は 16 歳から 85 歳の急性期頸髄損傷患者(受傷後 48 時間以内)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・狭心症の治療を受けている患者、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患者については除外した。以上の条件を満たす患者に、今回の G-CSF 神経保護療法についての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。

2009 年 8 月以降、急性期頸髄損傷患者を試験に登録し、施設ごとに G-CSF 群(G-CSF 10 μ g/kg/日を連続 5 日間点滴静注)および対照群 (G-CSF 投与なし) に振り分けた。対照群では G-CSF を投与しない以外は、G-CSF 群と同等の治療を行った。G-CSF 群および対照群のいずれの症例に対しても、メチルプレドニゾロン大量投与療法は行わなかった。

G-CSF 群については投与期間中及び投与後の有害事象の有無を確認した。さらに、定期的に血液検査を行い副作用の確認を行った。重篤な偶発症により投与継続不可能な場合、登録後に不適合であることが判明した場合、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。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こととした。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こととした。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こととした。

G-CSF 群および対照群において、受傷時、受傷後 3 ヶ月時の神経学的所見の推移を比較検討した。神経学的所見の評価としては、運動麻痺、感覚麻痺の程度を American Spinal Injury Association (ASIA)スコア（運動：0～100 点、痛覚：0～112 点）を用いて評価した。さらに、運動麻痺の改善については、ASIA 運動スコア改善点数（受傷後 3 ヶ月時の運動スコア－受傷時の運動スコア）、感覚麻痺の改善については、ASIA 痛覚スコア改善点数（受傷後 3 ヶ月時の痛覚スコア－受傷時の痛覚スコア）を算出し、G-CSF 群と対照群における差を比較検討した。また、脊髄損傷の重症度の評価は、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）における 5 段階評価で行った[38, 39]。

統計学的処理は、血液所見については Student-t 検定を、また、神経学的評価としては ASIA 運動・疼痛スコア改善点数については Mann-Whitney U 検定を、AIS の改善については Fisher's exact probability test を使用した。

2. 圧迫性脊髄症急性増悪例（頸髄症例）

試験デザインは、オープンラベル多施設前向き比較対照試験とした。

対象は 20 歳から 85 歳の圧迫性頸髄症急

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[JOAスコア]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・狭心症の治療を受けている患者、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患者については除外した。以上の条件を満たす患者に、今回のG-CSF神経保護療法についての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。

2010年4月以降、圧迫性頸髄症急性増悪例を試験に登録し、施設ごとにG-CSF群(G-CSF 10 μ g/kg/日を連続5日間点滴静注)および対照群(G-CSF投与なし)に振り分けた。G-CSF投与(観察開始)から1ヵ月間は、基本的には手術を行わない方針とし、運動・感覚麻痺の評価を行った。投与(観察開始)後1ヵ月以降では、患者の希望に応じて手術を行なった。また、投与(観察開始)から1ヵ月以内の期間であっても、患者の希望があれば手術を行う方針とした。G-CSF投与(観察開始)から手術までの期間は、両群とも安静、頸椎カラー固定などの保存療法を同等に行った。

主要評価項目は、G-CSF投与(観察開始)後、1ヵ月間の神経症状の推移とした。運動・感覚麻痺の推移を理学所見にて確認し、JOAスコア(0~17点)で評価した[38]。また、上下肢の筋力および上下肢・体幹の痛覚をAmerican Spinal Injury Association (ASIA)スコア(運動スコア:0~100点、痛覚スコア:

0~112点)[39]に準じて評価した。これらの値に対する統計学的処理には

Mann-Whitney U検定を用い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。また、有害事象(副作用)の有無を観察し、加えて血液所見の解析を行った。

3. 圧迫性脊髄症急性増悪例(胸髄症例)

試験デザインは、オープンラベル多施設前向き比較対照試験とした。

対象は20歳から85歳の圧迫性胸髄症急性増悪患者(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[上肢スコアを除く11点満点][JOAスコア]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・狭心症の治療を受けている患者、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患者については除外した。以上の条件を満たす患者に、今回のG-CSF神経保護療法についての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。

2010年4月以降、圧迫性胸髄症急性増悪例を試験に登録し、施設ごとにG-CSF群(G-CSF 10 μ g/kg/日を連続5日間点滴静注)および対照群(G-CSF投与なし)に振り分けた。G-CSF投与(観察開始)から1ヵ月間は、基本的には手術を行わない方針とし、運動・感覚麻痺の評価を行った。投与(観察開始)後1ヵ月以降では、患者の希望に応じて手術を行なった。また、投与(観察開

始)から1ヵ月以内の期間であっても、患者の希望があれば手術を行う方針とした。

G-CSF 投与（観察開始）から手術までの期間は、両群とも床上安静などの保存療法を同等に行った。

主要評価項目は、G-CSF 投与（観察開始）後、1ヵ月間の神経症状の推移とした。運動・感覚麻痺の推移を理学所見にて確認し、JOA スコア(0～11 点) で評価した[38]。また、下肢の筋力および体幹・下肢の痛覚を American Spinal Injury Association (ASIA) スコア (運動スコア[上肢スコアを除く]: 0～50 点、痛覚[頸椎領域を除く]: 0～98 点)[39] に準じて評価した。これらの値に対する統計学的処理には Mann-Whitney U 検定を用い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。また、有害事象(副作用)の有無を観察し、加えて血液所見の解析を行った。

C. 結果

1. 急性期脊髄損傷例（頸髄損傷例）

1). 症例データ

計 56 例が本試験に登録され、うち 45 例が受傷後 3 ヶ月以上の経過観察が可能であり、評価の対象となった。G-CSF 群では 26 例が登録されたが、そのうち 1 例では G-CSF 投与開始翌日に 40 度以上の発熱を生じたため、G-CSF の投与を中止した。発熱の原因は尿路感染であることが判明し、抗菌剤の投与で解熱した。5 例は予約日に外来受診せず、経過観察ができなかった。1 例は手術後の麻痺例であったため、対象から除外した。最終的には 19 例が評価の対象となった（表 1）。対照群では 30 例が登録されたが、3 例は予約日に外来受診せず、経過観察ができなかった。1 例は受傷時の運動麻痺がなかったため解析から除外した。最終的には 26 例が評価の対象となった（表

1)。

2). 脊髄損傷の重症度（AIS）

AIS の変化を表に示す(表 2)。AIS で 1 段階以上の改善を認めた例は G-CSF 群で 19 例中 11 例(57.9%)、対照群で 26 例中 9 例(34.6%)であり、G-CSF 群で改善が良好であったが有意差はなかった(表 3)。G-CSF 群で、受傷時の AIS が A の運動感覚完全麻痺の 1 例は、投与後 3 ヶ月の時点でも A であった。

受傷時の運動感覚完全麻痺例(AIS: A)を除いた G-CSF 群 18 例、対照群 19 例を対象を絞り込んで解析すると、AIS で 1 段階以上の改善を認めた例が G-CSF 群で 18 例中 11 例(61.1%)、対照群で 19 例中 6 例(31.6%)であり、G-CSF 群で良好な改善を得たものの有意差の検出には至らなかった(表 4)。G-CSF 群で特徴的であったのは、受傷時の AIS が B および C であった 7 例では、全例が 1 段階以上の改善を示していたことである。そこで、さらに対象を受傷時の AIS が B および C の例に絞って解析した。その結果、G-CSF 群の改善が対照群に比し有意に良好であった($P<0.05$)(表 5)。

3). ASIA 運動スコア

全症例を対象とした解析では、受傷時の ASIA 運動スコアは G-CSF 群で 61.6 ± 27.3 、対照群で 51.3 ± 36.6 であったのに対し、受傷後 3 ヶ月の時点では G-CSF 群で 87.7 ± 17.5 、Control 群で 63.7 ± 36.5 と G-CSF 群で高値を示した。また、ASIA 運動スコア改善点数は G-CSF 群で 26.1 ± 18.9 、対照群で 12.2 ± 14.7 であり、G-CSF 群で有意に運動麻痺の改善を認めた($p<0.01$)(表 6)。続いて、受傷時の運動感覚完全麻痺例(AIS: A)を除いた不全麻痺症例（G-CSF 群 18 例、対照群 19 例）を対象として解析を行った。結果として、受傷時の ASIA 運動スコアは G-CSF 群で 63.6 ± 26.8 、対照群で 65.1 ± 32.6 であ

ったのに対し、受傷後3カ月の時点ではG-CSF群で 90.6 ± 12.3 、対照群で 80.2 ± 26.3 とG-CSF群で高値を示した。ASIA運動スコア改善点数はG-CSF群で 27.1 ± 18.9 、対照群で 15.1 ± 15.9 であり、G-CSF群で有意に運動麻痺の改善を認めた($p < 0.05$) (表6)。

4). ASIA 痛覚スコア

全症例を対象とした解析において、ASIA痛覚スコア改善点数はG-CSF群で 17.8 ± 23.2 、対照群で 11.6 ± 24.0 であり、G-CSF群で感覚麻痺の改善が良好であったが、有意差はなかった。(表7)。受傷時の運動感覚完全麻痺例(AIS: A)を除いた不全麻痺症例を対象とした解析でも、ASIA痛覚スコア改善点数はG-CSF群で 20.5 ± 23.0 、対照群で 13.8 ± 23.7 と、G-CSF群で感覚麻痺の改善が良好であったが、有意差はなかった。

5). 血液所見

G-CSF群におけるG-CSF投与前後の血液データを表に示す(表8)。白血球数については、投与前の値が $9.55 \pm 3.58 (\times 10^3/\mu l)$ であったのに比べて、投与開始後の白血球数の最高値は $34.2 \pm 10.9 (\times 10^3/\mu l)$ と投与前に比し有意に高値を示した($p < 0.01$)。白

血球分画に関して、顆粒球数は投与前の値が $7.39 \pm 3.20 (\times 10^3/\mu l)$ 、投与開始後の最高値が $29.3 \pm 10.3 (\times 10^3/\mu l)$ と、投与前に比し有意に高値を示した($p < 0.01$)。同様に単核球数も有意な増加を認めた($p < 0.01$)。好塩基球数の増加でも有意差が検出された($p < 0.05$)。しかし、好酸球数は増加傾向があったが有意差はなく、リンパ球数においては投与に伴う上昇は見られなかった。また、CRP値は投与前の値が 3.30 ± 6.86 であったのに対し、投与期間中の最高値は 4.93 ± 6.55 であり有意な上昇はみられなかった。

6). 有害事象

G-CSF群として登録された1例で、G-CSF投与開始の翌日に 40°C 以上の発熱を生じたため、G-CSFの投与を中止した。発熱の原因は尿路感染であることが判明し、抗菌剤の投与で解熱した。G-CSF投与との関連はないと判断した。また、別の1例でG-CSF投与5日目にGOT:91、GPT:99と軽度の肝機能異常を認めたが、経過観察により正常値に戻った。G-CSF投与後に骨痛を訴えた例はなかった。

表1. G-CSF群および対照群の症例データ（頸髄損傷例）

		G-CSF群	対照群	<i>p</i>
症例数		19	26	
性別	男	13	20	
	女	6	6	
年齢(歳)		57.7 ± 9.34 (38~68)	58.5 ± 18.0 (23~85)	0.871
受傷機転	転倒転落	11	16	
	交通事故	6	8	
	スポーツ	1	1	
	落下物	1	0	
	その他	0	1	
損傷高位	C2/3	0	2	
	C3/4	5	7	
	C4/5	8	7	
	C5/6	4	8	
	C6/7	2	2	
受傷～初診 (時間)		3.95 ± 2.74 (1~12)	10.3 ± 14.6 (1~48)	0.068
受傷～G-CSF投与 開始(時間)		32.4 ± 16.6 (6~48)		

表2 : AIS（頸髄損傷例）

G-CSF群					対照群						
受傷時	受傷後3ヵ月					受傷時	受傷後3ヵ月				
	A	B	C	D	E		A	B	C	D	E
A	1					A	4	2	1		
B			1	1		B		1	1		
C				4	1	C		1	2	2	
D				7	4	D				9	3

表3. 全症例におけるAISの変化（頸髄損傷例）

全症例	G-CSF群 (19例)		対照群 (26例)		<i>p</i>
1段階改善	9例	47.4%	8例	30.8%	0.205
2段階改善	2例	10.5%	1例	3.8%	0.382
1段階以上改善	11例	57.9%	9例	34.6%	0.106

表4. 不全麻痺例(AIS: B, C, D)におけるAISの変化（頸髄損傷例）

不全麻痺例 (AIS: B, C, D)	G-CSF群 (18例)		対照群 (19例)		<i>p</i>
1段階改善	9例	50.0%	6例	31.6%	0.210
2段階改善	2例	11.1%	0例	0.0%	0.230
1段階以上改善	11例	61.1%	6例	31.6%	0.070

表5. 不全麻痺例(AIS: B, C)におけるAISの変化（頸髄損傷例）

不全麻痺例 (AIS: B, C)	G-CSF群 (7例)		対照群 (7例)		<i>p</i>
1段階改善	5例	71.4%	3例	42.9%	0.589
2段階改善	2例	28.6%	0例	0.0%	0.231
1段階以上改善	7例	100.0%	3例	42.9%	0.035

表6. G-CSF群および対照群における運動スコアの変化（頸髄損傷例）

		G-CSF群	対照群	<i>p</i>
全症例	受傷時	61.6±27.3 (14~98)	51.3±36.6 (0~97)	0.497
	受傷後3ヵ月	87.7±17.5 (35~100)	63.7±36.5 (0~100)	0.052
	運動スコア 改善点数(点)	26.1±18.9 (1~73)	12.2±14.7 (-7~48)	0.0067
不全麻痺症 例 (AIS:B, C, D)	受傷時	63.6±26.8 (14~98)	65.1±32.6 (7~97)	0.475
	受傷後3ヵ月	90.6±12.3 (51~100)	80.2±26.3 (19~100)	0.417
	運動スコア 改善点数(点)	27.1±18.9 (1~73)	15.1±15.9 (-7~48)	0.044

運動スコア: 0~100点

表7. G-CSF群および対照群における痛覚スコアの変化（頸髄損傷例）

		G-CSF群	対照群	<i>p</i>
全症例	受傷時	71.1±30.0 (21~106)	66.1±39.4 (12~112)	0.874
	受傷後3ヵ月	88.9±24.9 (29~112)	77.7±37.5 (16~112)	0.558
	痛覚スコア 改善点数(点)	17.8±23.2 (-12~72)	11.6±24.0 (-36~81)	0.486
不全麻痺症例 (AIS:B, C, D)	受傷時	73.6±28.5 (21~106)	81.8±34.6 (20~112)	0.251
	受傷後3ヵ月	92.2±20.8 (62~112)	95.6±27.7 (36~112)	0.354
	痛覚スコア 改善点数(点)	20.5±23.0 (-12~72)	13.8±23.7 (0~81)	0.254

痛覚スコア: 0~112点

表8. G-CSF群におけるG-CSF投与前後の血液データ（頸髄損傷例）

	投与前	投与開始後の最高値	<i>p</i>
白血球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	9.55 \pm 3.58 (4~16.7)	34.2 \pm 10.9 (12.4~56.9)	<i>p</i> <0.01
顆粒球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	7.39 \pm 3.20 (2.79~14.3)	29.3 \pm 10.3 (10.2~49.5)	<i>p</i> <0.01
好酸球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.11 \pm 0.16 (0~0.73)	0.27 \pm 0.37 (0~1.22)	0.061
好塩基球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.023 \pm 0.029 (0~0.14)	0.079 \pm 0.10 (0~0.32)	0.017
単核球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.58 \pm 0.26 (0.25~1.38)	1.30 \pm 0.71 (0.12~3.10)	<i>p</i> <0.01
リンパ球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1.45 \pm 0.40 (0.84~2.51)	1.45 \pm 0.98 (0.13~3.93)	0.99
CRP (mg/dl)	3.30 \pm 6.86 (0~25.6)	4.93 \pm 6.55 (0.2~28.0)	0.41

投与開始後の最高値：G-CSF投与開始後7日目までの最高値

2. 圧迫性脊髄症急性増悪例（頸髄症例）

1). 症例データ

計63例が本試験に登録され、うち48例がG-CSF投与（観察開始）後6ヵ月以上の経過観察が可能であり、評価の対象となった。G-CSF群では22例が登録されたが、うち1例はG-CSF投与開始翌日に発熱が生じ、投与が中止となった。最終的には21例が評価の対象となり、疾患内訳は頸椎症性脊髄症13例、頸椎後縦靭帯骨化症8例であった（表9）。対照群では41例が登録されたが、8例は観察開始から1ヵ月以内に手術が行われたため試験から除外した。1例では脊髄腫瘍の合併のため、5例では運動スコア、痛覚スコアの記載に不備があったため、評価の対象から除外した。最終的には27例が評価の対象となった。疾患内訳は頸椎症性脊髄症15例、頸椎後縦靭帯骨化症12例であった（表9）。

2). JOA スコア

投与（観察開始）1ヵ月前のJOAスコアはG-CSF群12.6 \pm 2.6、対照群12.8 \pm 2.5、投与直前（観察開始時）のJOAスコアは、G-CSF群8.2 \pm 2.9、対照群8.3 \pm 2.4と、両群間に有意差を認めず、全例で投与前の1ヵ月間に、JOAスコアで2点以上の脊髄症の悪化を認めていた（表10）。投与（観察開始）1ヵ月後のJOAスコアは、G-CSF群で11.1 \pm 2.7（平均改善率33.6%）、対照群8.2 \pm 2.3（平均改善率-1.4%）と、G-CSF群では脊髄症の有意な改善を認めた（*p*<0.01）。G-CSF群では15例中14例で、対照群では27例全例で投与（観察開始）後1ヵ月以降に手術が行われた。6ヵ月後のJOAスコアは、G-CSF群で12.7 \pm 2.0（平均改善率49.7%）、対照群で11.7 \pm 2.3（平均改善率38.4%）と、G-CSF群での改善が良好であったが有意差はなかった（表10）。

3). 運動スコア

投与直前(観察開始時)の運動スコアは、G-CSF 群で 90.1±6.9、対照群 92.1±5.4 と、両群間に有意差を認めなかった。1 ヶ月後の運動スコアは、G-CSF 群で 96.2±5.9(平均増加点数 6.1)、対照群で 91.7±5.4(平均増加点数 0)と、G-CSF 群で上下肢の筋力が有意に改善していた (p<0.01)。6 ヶ月後の運動スコアは、G-CSF 群で 98.1±2.6(平均増加点数 8.0)、対照群で 97.1±3.8(平均増加点数 5.1) と、G-CSF 群で筋力の改善が良好であったが有意差はなかった(表 11)。

4). 痛覚スコア

投与直前(観察開始時)の痛覚スコアは、G-CSF 群 82.2±21.0、対照群 81.6±20.7 と、両群間に有意差を認めなかった。1 ヶ月後の痛覚スコアは、G-CSF 群で 91.0±21.9(平均増加点数 8.9)、対照群で 81.3±20.5(平均増加点数 0.2)と、G-CSF 群で痛覚の改善が有意に良好であった (p<0.01)。6 ヶ月後の痛覚スコアは、G-CSF 群で 97.7±18.4(平均増加点

数 15.5)、対照群で 93.4±17.0(平均増加点数 11.8)と、G-CSF 群で痛覚の改善が良好であったが有意差はなかった (表 12)。

5). 血液所見

G-CSF 群では、末梢血中の白血球数が、G-CSF 投与直前の $6.3 \pm 1.7 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ から投与後には $27.6 \pm 6.1 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ まで上昇した。最高値は $40.4 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ であった (表 13)。白血球数の増加の大部分は顆粒球の増加によるものであり、リンパ球の増加は認めなかった。また、単球の増加を認めた。CRP の増加は認めなかった。

6). 有害事象

G-CSF 群として登録された 1 例で、G-CSF 投与開始の翌日に 38℃以上の発熱を生じたため、G-CSF の投与を中止した。発熱の原因は尿路感染であることが判明し、抗菌剤の投与で解熱した。G-CSF 投与との関連はないと判断した。G-CSF 投与後に骨痛を訴えた例はなく、肝機能障害を生じた例もなかった。

表9. G-CSF群および対照群の症例データ(頸髄症例)

	G-CSF群	対照群	p
症例数	21	27	
性別			
男	18	21	
女	3	6	
年齢(歳)	35~75 (63.2 ± 9.8)	39~85 (67.6 ± 13.6)	0.198
疾患内訳			
頸椎症性脊髄症	13	15	
後縦靭帯骨化症	8	12	
責任高位			
C3/4	9	14	
C4/5	9	8	
C5/6	3	5	
手術術式			
椎弓形成術	10	17	
椎弓切除術	1	0	
後方除圧固定術	7	6	
前方除圧固定術	1	4	
未手術	2	0	
G-CSF投与~手術(日)	28~113 (59.3 ± 23.6)		
観察開始~手術(日)		28~93 (46.6 ± 18.3)	

表10. G-CSF群および対照群におけるJOAスコアの変化(頸髄症例)

	G-CSF群	対照群	<i>p</i>
JOAスコア(点)			
1カ月前	12.6 ± 2.6 (6.0~16.5)	12.8 ± 2.5 (5.0~16.5)	0.771
投与直前/ 観察開始時	8.2 ± 2.9 (0~13.5)	8.3 ± 2.4 (3.0~10.5)	0.859
1カ月後	11.1 ± 2.7 (4.5~15.0)	8.2 ± 2.3 (3.0~11.0)	<0.01
6カ月後	12.7 ± 2.0 (9.0~16.0)	11.7 ± 2.3 (5.0~14.5)	0.208
改善率(%)			
1カ月後	33.6 ± 18.6 (0~70.6)	-1.4 ± 4.3 (-14.3~0.0)	<0.01
6カ月後	49.7 ± 20.3 (7.1~81.8)	38.4 ± 19.9 (4.0~73.1)	0.07

JOAスコア: 日本整形外科学会頸髄症治療判定基準(17点満点)

表11. G-CSF群および対照群における運動スコアの変化(頸髄症例)

	G-CSF群	対照群	<i>p</i>
運動スコア(点)			
投与直前/ 観察開始時	90.1 ± 6.9 (73~99)	92.1 ± 5.4 (78~99)	0.41
1カ月後	96.2 ± 5.9 (74~100)	91.7 ± 5.4 (78~99)	<0.01
6カ月後	98.1 ± 2.6 (92~100)	97.1 ± 3.8 (86~100)	0.8
運動スコア 増加点数(点)			
1カ月後	6.1 ± 4.1 (1~17)	0 ± 1.1 (-5~2)	<0.01
6カ月後	8.0 ± 5.7 (1~23)	5.1 ± 3.8 (0~12)	0.08

運動スコア: 0~100点

表12. G-CSF群および対照群における痛覚スコアの変化(頸髄症例)

	G-CSF群	対照群	<i>p</i>
痛覚スコア(点)			
投与直前/ 観察開始時	82.2 ± 21.0 (56~110)	81.6 ± 20.7 (62~112)	0.88
1ヵ月後	91.0 ± 21.9 (56~112)	81.3 ± 20.5 (62~112)	0.13
6ヵ月後	97.7 ± 18.4 (56~112)	93.4 ± 17.0 (62~112)	0.15
痛覚スコア 増加点数(点)			
1ヵ月後	8.9 ± 12.0 (0~43)	0.2 ± 0.8 (0~4)	<0.01
6ヵ月後	15.5 ± 16.9 (0~47)	11.8 ± 14.5 (0~40)	0.21

痛覚スコア: 0~112点

表13. G-CSF投与後の血液データの変化(頸髄症例)

	正常値	投与直前	投与開始後 の最高値	<i>p</i>
白血球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	4.0~9.0	6.3 ± 1.7 (3.3~9.8)	27.6 ± 6.1 (17.6~40.4)	<0.01
顆粒球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1.8~5.0	3.9 ± 1.5 (2.0~8.9)	23.8 ± 4.9 (15.8~35.4)	<0.01
リンパ球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1.0~4.1	1.9 ± 0.7 (0.9~3.0)	1.6 ± 0.9 (0.9~3.7)	0.09
単球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.1~0.6	0.4 ± 0.2 (0.1~0.9)	0.8 ± 0.5 (0.1~2.4)	<0.01
CRP (mg/dl)	0.5以下	0.3 ± 0.6 (0.0~2.9)	0.4 ± 0.6 (0.0~2.8)	0.12

投与開始後の最高値：投与開始後7日目までの最高値

3. 圧迫性脊髄症急性増悪例（胸髄症例）

1). 症例データ

計 30 例が本試験に登録され、うち 24 例が G-CSF 投与（観察開始）後 6 ヶ月以上の経過観察が可能であった。G-CSF 群では 11 例が登録されたが、うち 1 例は脊髄ヘルニアの合併のため評価から除外した。最終的には 10 例が評価の対象となり、疾患内訳は胸椎後縦靭帯骨化症 5 例、胸椎黄色靭帯骨

化症 2 例、胸椎症性脊髄症 3 例であった（表 14）。対照群では 20 例が登録されたが、4 例は観察開始から 1 ヶ月以内に手術が行われたため試験から除外した。2 例では脊髄腫瘍の合併のため、評価の対象から除外した。最終的には 14 例が評価の対象となった。疾患内訳は胸椎後縦靭帯骨化症 4 例、胸椎黄色靭帯骨化症 6 例、胸椎症性脊髄症 4 例であった（表 14）。

2). JOA スコア

投与(観察開始)1カ月前の JOA スコアは G-CSF 群 6.6 ± 1.7 、対照群 7.6 ± 1.8 、投与直前(観察開始時)の JOA スコアは G-CSF 群 3.8 ± 1.3 、対照群 4.1 ± 1.4 と、両群間に有意差を認めず、全例で投与前の1ヵ月間に、JOA score で2点以上の低下を認めていた(表 15)。投与(観察開始)1ヵ月後の JOA スコアは G-CSF 群 5.7 ± 2.4 、対照群 4.3 ± 1.3 であり、改善率は G-CSF 群 $29.1 \pm 20.5\%$ 、対照群 $1.1 \pm 4.2\%$ と、G-CSF 群では脊髄症の有意な改善を認めた($p < 0.01$)。G-CSF 群、対照群ともに全例で投与(観察開始)後1ヶ月以降に手術が行われた。行なった。6ヵ月後の JOA スコアは G-CSF 群 7.8 ± 1.7 、対照群 7.2 ± 1.7 であり、改善率は6ヵ月で G-CSF 群 $55.3 \pm 21.6\%$ 、対照群 $44.3 \pm 24.5\%$ と、両群間に有意差は認めなかった(表 15)。

3). 運動スコア

投与直前(観察開始時)の運動スコアは、G-CSF 群 41.9 ± 7.8 、対照群 37.0 ± 15.5 と、両群間に有意差を認めなかった。1ヵ月後の運動スコアは、G-CSF 群 44.7 ± 7.6 、対照群 38.6 ± 12.6 であり、増加点数は G-CSF 群 2.8 ± 2.8 点、対照群 1.6 ± 5.3 点と、G-CSF 群では下肢の筋力が有意に改善していた($p < 0.05$)。6ヵ月後の運動スコアは、G-CSF 群 48.1 ± 5.0 、対照群 46.1 ± 7.8 、増加点数は G-CSF 群 6.2 ± 3.9 点、対照群 9.1 ± 12.7 点と、両群間に有意差を認めなかった(表 16)。

4). 痛覚スコア

投与直前(観察開始時)の痛覚スコアは、G-CSF 群 68.3 ± 9.7 、対照群 74.1 ± 9.8 と、両群間に有意差を認めなかった。1ヵ月後の痛覚スコアは、G-CSF 群 74.7 ± 10.4 、対照群 74.9 ± 8.9 であり、増加点数は G-CSF 群 6.4 ± 5.5 点、対照群 1.0 ± 3.2 点と、G-CSF 群で体幹・下肢の痛覚の改善が有意に良好であった($p < 0.01$)。6ヵ月後の痛覚スコアは、G-CSF 群 91.5 ± 7.3 、対照群 82.9 ± 8.2 であり、増加点数は G-CSF 群 23.2 ± 12.4 点、対照群 8.8 ± 10.6 点と、G-CSF 群で体幹・下肢の痛覚の改善が有意に良好であった($p < 0.01$)(表 17)。

5). 血液所見

G-CSF 群では、末梢血中の白血球数が、G-CSF 投与直前の $7.3 \pm 1.6 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ から投与後には $36.7 \pm 9.4 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ まで上昇した。最高値は $50.3 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ であった(表 18)。白血球数の増加の大部分は顆粒球の増加によるものであり、リンパ球の増加は認めなかった。また、単球の増加を認めた。CRP の増加は認めなかった。

6). 有害事象

今回の試験では、G-CSF 投与後に骨痛を訴えた例はなく、肝機能障害を生じた例もなかった。

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14. G-CSF群および対照群の症例データ(胸髄症例)

	G-CSF群	対照群	<i>p</i>
症例数	10	14	
性別			
男	9	11	
女	1	3	
年齢(歳)	32~74 (49.7 ± 8.9)	22~72 (53.1 ± 10.6)	0.214
疾患内訳			
胸椎後縦靭帯骨化症	5	4	
胸椎黄色靭帯骨化症	2	6	
胸椎症性脊髄症	3	4	
責任高位			
C7/T1	2	1	
T2/3	1	1	
T3/4	1	1	
T4/5	0	1	
T5/6	1	0	
T6/7	0	1	
T7/8	2	1	
T8/9	1	0	
T9/10	0	3	
T10/11	1	2	
T11/12	1	2	
T12/L1	0	1	
手術術式			
椎弓切除術	5	10	
後方除圧固定術	5	4	
G-CSF投与～手術(日)	29~101 (43.6 ± 15.6)		
観察開始～手術(日)		28~70 (48.5 ± 13.3)	

表15. G-CSF群および対照群におけるJOAスコアの変化(胸髄症例)

	G-CSF群	対照群	<i>p</i>
JOAスコア(点)			
1カ月前	6.6 ± 1.7 (3.5~9.0)	7.6 ± 1.8 (6.0~111.0)	0.771
投与直前/ 観察開始時	3.8 ± 1.3 (1~5.5)	4.1 ± 1.4 (1.5~6.0)	0.501
1カ月後	5.7 ± 2.4 (1.0~9.0)	4.3 ± 1.3 (2.5~6.0)	0.061
6カ月後	7.8 ± 1.7 (6.5~10.0)	7.2 ± 1.7 (4.5~10.5)	0.379
改善率(%)			
1カ月後	29.1 ± 20.5 (0.0~63.6)	1.1 ± 4.2 (0.0~15.8)	<0.01
6カ月後	55.3 ± 21.6 (23.5~84.6)	44.3 ± 24.5 (4.0~92.9)	0.254

JOAスコア:日本整形外科学会頸髄症治療判定基準
(上肢スコアを除く11点満点)

表16. G-CSF群および対照群における運動スコアの変化(胸髄症例)

	G-CSF群	対照群	<i>p</i>
運動スコア(点)			
投与直前/ 観察開始時	41.9 ± 7.8 (22~50)	37.0 ± 15.5 (0~50)	0.884
1ヵ月後	44.7 ± 7.6 (25~50)	38.6 ± 12.6 (20~50)	0.241
6ヵ月後	48.1 ± 5.0 (34~50)	46.1 ± 7.8 (22~50)	0.682
運動スコア 増加点数(点)			
1ヵ月後	2.8 ± 2.8 (0~9)	1.6 ± 5.3 (0~20)	<0.05
6ヵ月後	6.2 ± 3.9 (0~12)	9.1 ± 12.7 (0~40)	0.682

運動スコア（上肢スコアを除く）：0~50点

表17. G-CSF群および対照群における痛覚スコアの変化(胸髄症例)

	G-CSF群	対照群	<i>p</i>
痛覚スコア(点)			
投与直前/ 観察開始時	68.3 ± 9.7 (59~78)	74.1 ± 9.8 (60~92)	0.364
1ヵ月後	74.7 ± 10.4 (62~88)	74.9 ± 8.9 (64~92)	0.578
6ヵ月後	91.5 ± 7.3 (80~98)	82.9 ± 8.2 (70~94)	<0.05
痛覚スコア 増加点数(点)			
1ヵ月後	6.4 ± 5.5 (1~17)	1.0 ± 3.2 (0~12)	<0.01
6ヵ月後	23.2 ± 12.4 (4~39)	8.8 ± 10.6 (0~28)	<0.01

痛覚スコア(頸椎領域を除く):0~98点

表18. G-CSF投与後の血液データの変化(胸髄症例)

	正常値	投与直前	投与開始後 の最高値	<i>p</i>
白血球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	4.0~9.0	7.3 ± 1.6 (5.0~10.3)	36.7 ± 9.4 (19.2~50.3)	<0.01
顆粒球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1.8~5.0	4.6 ± 1.4 (2.1~6.9)	30.6 ± 6.7 (16.6~40.5)	<0.01
リンパ球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1.0~4.1	2.1 ± 0.4 (1.5~2.5)	2.4 ± 0.7 (1.5~3.2)	0.29
単球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.1~0.6	0.4 ± 0.2 (0.2~0.8)	1.9 ± 0.9 (0.7~2.8)	<0.01
CRP (mg/dl)	0.5以下	0.1 ± 0.1 (0.0~0.3)	0.3 ± 0.2 (0.1~0.6)	0.08

投与開始後の最高値：投与開始後7日目までの最高値

D. 考察

1. 他領域における G-CSF 投与の臨床試験の文献的考察

今回の急性期脊髄損傷例および圧迫性脊髄症急性増悪例に対する G-CSF 神経保護療法の臨床試験を進めるにあたっては、これまでに行われた急性心筋梗塞および神経疾患に対する G-CSF 投与による臨床試験の報告が有用であった。

1). 急性心筋梗塞

G-CSF 投与による急性心筋梗塞後の障害心筋の再生促進を目的とした臨床試験が数多く行われてきた[40-45]。これらの臨床試験が行われた基盤には、動物モデルを用いた基礎研究でのデータの積み重ねが存在する。主要な報告として、①G-CSF 投与により骨髄内の幹細胞が梗塞領域に移動し心筋細胞に分化、これにより心筋の再生が促進する[46]、②心筋細胞に G-CSF 受容体が存在する[47]、③G-CSF の心筋細胞への直接作用により Jak/STAT 系シグナルが活性化し、抗アポトーシス蛋白である Bcl-2 が増加、これにより、心筋のアポトーシスが抑制される[47]、などが挙げられる。

臨床試験では、G-CSF 投与後に CD34 陽性細胞が末梢血中に増加することが示されている[40-45]。すなわち、G-CSF の作用により骨髄から幹細胞が末梢血中に移動してきたことが考えられる。これ以降の過程は臨床例では明らかにされていないが、基礎

研究のデータから推察すると、幹細胞が梗塞領域に移動して心筋細胞に分化した可能性は十分に考えられる。

急性心筋梗塞に対する G-CSF 投与の臨床試験では、SPECT、超音波、MRI などの画像検査による心臓の形態(壊死範囲の評価を含む)および心機能の解析が主要評価項目となっている[40-45](表 19)。評価が煩雑な症状についての解析を検討項目に入っていないことにより、安定した解析が可能となっている。これまでに、急性心筋梗塞に対する G-CSF 投与の臨床試験が数多く行われているが、評価方法が安定しているため試験が組みやすいという点が、一つの要因と思われる。

大部分の臨床試験が経皮的冠動脈形成術後に G-CSF を投与するという試験デザインとなっていることから、ランダム化試験が組みやすい。事実、多くの試験がランダム化試験として行われている[40-45]。臨床試験の成績に関しては、G-CSF 投与により心機能および形態の改善が有意差をもって証明されたとする報告[42, 44]、改善傾向はあるが有意差はなかったとする報告[40, 41]、改善がなかったとする報告[43, 45]があり、一定の結論は現在までのところ得られていない。