

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
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)	152	1263-1264	2010
Hashimoto M, Mochizuki M, Aiba A, Okawa A, Hayashi K, Sakuma T, Takahashi H, Koda M, Takahashi K, Yamazaki M	C5 palsy following anterior decompression and spinal fusion for cervical degenerative diseases	Eur Spine J	19	1702-1710	2010
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	17	756-759	2010
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	19 Supple 2	S96-S99	2010
Hashimoto M, Mochizuki M, Aiba A, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M	Etiology of cervical spondylotic myelopathy and surgical results of anterior cervical surgery in elderly patients	J Spine Res	2	198-201	2011

Hashimoto M, Mochizuki M, Aiba A, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M	Assessment of C5 palsy after anterior cervical surgery	J Spine Res	2	376-380	2011
Fujiyoshi T, Yamazaki M, Okawa A, Furuya T, Koda M, Takahashi K, Konishi H	Outcome of posterior decompression surgery for cervical OPLL patients of the K- line (-) group: laminoplasty versus posterior decompression with instrumented fusion	J Spine Res	2	231-235	2011
Yamazaki M, Okawa A, Sakuma T, Takahashi H, Kato K, Hashimoto M, Koda M	Posterior decompression with instrumented fusion for thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament: clinical results and mechanisms for the improvement of myelopathy	J Spine Res	2	241-243	2011
Ikeda Y, Nakajima A, Aiba A, Koda M, Yamazaki M	Association between serum leptin and bone metabolic markers, and the development of heterotopic ossification of the spinal ligament in female patients with ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL)	Eur Spine J			2011 Jan 22. [Epub ahead of print]

Someya Y, Koda M, Hashimoto M, Okawa A, Masaki Y, Yamazaki M	Pathophysiology of the damaged spinal cord seen in the autopsy of a woman nine years after operation for severe cervical spondylotic myelopathy	J Spinal Cord Med	(in press)		
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	35	67-73	2011
Nakajima A, Kaneyama R, Watanabe H, Murakami M, Nakagawa K, Aoki Y, Yamazaki M, Furufu T, Suguro T	Acupuncture needle-associated prosthetic knee infection after total knee arthroplasty	Mod Rheumatol	20	627-631	2010
Sainoh T, Ohtori S, Inoue G, Koshi T, Yamashita M, Yamauchi K, Suzuki M, Orita S, Eguchi Y, Ochiai N, Kishida S, Kuniyoshi K, Nakamura J, Aoki Y, Ishikawa T, Miyagi M, Arai G, Kamoda K, Suzuki M, Takaso M, Toyone T, Yamazaki M, Takahashi K	Clinical results and complications after sacropelvic fixation for lumbar spinal deformity	Chiba Med J	86	225-231	2010

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	35	E971-E975	2010
安宅洋美, 磯野史朗, 山崎正志, 丹野隆明, 宮下智大	上位頸椎病変を伴う関節リウマチ症例における睡眠時無呼吸症候群の病態	J Spine Res	2	35-42	2011
山崎正志	脊椎外科医が求めるCT画像とその役割について	日本放射線技術学会雑誌	67	69-75	2011
山崎正志	脊椎外科Q&A	THE SPINE perspectives	17	8-10	2010
中島新, 山崎正志, 高橋和久	骨折骨癒合研究の最近の進歩, 分子細胞生物学の視点から	千葉医学	86	83-91	2010
山崎正志	頸椎後方インストゥルメンテーション手術の精度・安全性向上のための最近の工夫	J Spine Res	1	1641-1645	2010
山崎正志	後縦靭帯骨化症 (OPLL)	Medical Practice	27	760-762	2010
林浩一, 山崎正志, 大河昭彦, 国府田正雄, 橋本将行, 高橋和久	中心性頸髄損傷の病態と治療	千葉医学	86	167-173	2010
国府田正雄, 橋本将行, 林浩一, 大河昭彦, 高橋和久, 山崎正志	脊髄再生研究の最前線	J Spine Res	1	131-136	2010
藤由崇之, 山崎正志, 小西宏昭, 大河昭彦, 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	J Spine Res	1	1797-1800	2010
新靱正明, 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	J Spine Res	1	1818-1821	2010

金塚彩, 佐久間毅, 高橋宏, 林浩一, 橋本光宏, 大河昭彦, 喜多恒次, 高橋和久, 山崎正志	頸椎椎弓形成術後に骨化が増大し手術を要した胸椎後縦靭帯骨化症の1例	関東整災誌	41	289-293	2010
佐久間毅, 山崎正志, 国府田正雄, 高橋宏, 加藤啓, 林浩一, 橋本将行, 橋本光宏, 大河昭彦, 高橋和久	脊柱靭帯骨化症に伴う脊髄障害性疼痛に対し顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)が著効した2例	千葉医学	86	185-189	2010
佐久間毅, 山崎正志, 国府田正雄, 高橋宏, 加藤啓, 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, 安宅洋美, 蓮江文男, 吉永勝訓, 村田淳, 花岡英紀, 橋本将行, 橋本光宏, 大河昭彦, 高橋和久	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(G-CSF)を用いた神経保護療法: Phase I/IIa臨床試験	千葉医学	86	233-239	2010
高橋宏, 山崎正志, 大河昭彦, 国府田正雄, 橋本将行, 橋本光宏, 林浩一, 佐久間毅, 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, 青木保親, 吉永勝訓, 村田淳, 高橋和久	急性脊髄損傷に対して顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)投与による神経保護療法を施行した6症例	千葉医学	86	175-183	2010

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
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	23	34-35	2010
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	23	36-37	2010
山崎正志, 大河昭彦, 望月真人, 国府田正雄, 高橋和久	胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術の成績	日脊障医誌	23	14-15	2010
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	日脊障医誌	23	46-47	2010
大前隆則, 山崎正志, 大河昭彦, 藤由崇之, 高橋和久, 村上正純	特発性脊髄ヘルニアの1例	整形外科	61	628-632	2010

山本陽平, 山崎正志, 大河昭彦, 大鳥精司, 古矢丈雄, 藤由崇之, 川辺純子, 山内友規, 林浩一, 今牧瑞浦, 東出高至, 荒木千裕, 谷澤徹, 梁川範幸, 川名秀忠, 石井猛, 高橋和久	第5腰椎神経根から発生し巨大後腹膜腫瘤を形成した砂時計型富細胞性神経鞘腫の1例	千葉医学	86	105-109	2010
加藤啓, 清水純人, 佐藤正樹, 染谷幸男, 山崎正志	急性四肢麻痺および呼吸麻痺により発症した頸髄神経鞘腫の1例	千葉医学	86	111-114	2010
木内均, 古矢丈雄, 大河昭彦, 藤由崇之, 川辺純子, 山内友規, 林浩一, 高橋和久, 山崎正志	広範囲後方要素切除により後方進入法で摘出を行った胸髄腹側髄膜腫の1例	関東整災誌	41	396-401	2010
宮下智大, 安宅洋美, 山崎正志, 高橋和久, 丹野隆明	腰椎変性すべり症に対する経筋膜的刺入椎弓根スクリューシステム併用低侵襲片側後側方固定術の骨癒合率と日本整形外科学会腰痛評価質問票 (JOABPEQ) による臨床成績	整形外科	61	1367-1369	2010
藤本和輝, 山崎正志, 林浩一, 高橋宏, 佐久間毅, 橋本光宏, 加藤啓, 宮内英聡, 根本哲治, 有田誠司, 柏原英彦, 大河昭彦, 高橋和久	献腎移植後30年経過時に頸髄症に対して後方除圧固定術が施行された1例	千葉医学	87	9-13	2011

[症例] 急性脊髄損傷に対して顆粒球コロニー刺激因子
(Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)
投与による神経保護療法を施行した6症例

高橋 宏 山崎 正志 大河 昭彦 国府田 正雄
橋本 将行 橋本 光宏 林 浩一 佐久間 毅
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¹⁾ 青木 保親²⁾ 吉永 勝訓³⁾ 村田 淳⁴⁾
高橋 和久

(2010年3月26日受付, 2010年5月24日受理)

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。

Key words: 急性脊髄損傷, 顆粒球コロニー刺激因子, 神経保護療法

千葉大学大学院医学研究院整形外科

¹⁾成田赤十字病院, ²⁾千葉労災病院

³⁾千葉リハビリテーションセンター, ⁴⁾千葉大学医学部附属病院リハビリテーション部

Hiroshi Takahashi, Masashi Yamazaki, Akihiko Okawa, Masao Koda, Masayuki Iwashimoto, Mitsuhiro Hashimoto, Koichi Hayashi, Tsuyoshi Sakuma, Junko Kawabe, Takayuki Fujiyoshi, Takeo Furuya, Tomonori Yamauchi, Ryo Kadota, Tomohiro Miyashita, Chikato Mannoji, Yukio Someya, Yutaka Nishio, Takahito Kamada, Shuhei Koshizuka, Osamu Ikeda, Tsuneji Kita¹⁾, Yasuchika Aoki²⁾, Katsunori Yoshinaga³⁾, Atsushi Murata⁴⁾ and Kazuhisa Takahashi: Six cases with acute spinal cord injury who underwent neuroprotective therapy by the administration of granulocyte colony-stimulating factor.

Department of Orthopedic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

¹⁾Narita Red Cross Hospital, Chiba 286-8523. ²⁾Chiba Rosai Hospital, Chiba 290-0003.

³⁾Chiba Rehabilitation Center, Chiba 266-0005. ⁴⁾Division of Rehabilitation, Chiba University Hospital, Chiba 260-8677. Tel. 043-226-2117. Fax. 043-226-2116. E-mail: masashiy@faculty.chiba-u.jp

Received March 26, 2010, Accepted May 24, 2010.

I. 諸 言

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ロンである。メチルプレドニゾロ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、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[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]、③Oligodendrocyte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。(申請番号: G19034)今回は、臨床試験の初期例6例の経過について報告する。

II. 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ヵ月であった。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

表1 顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)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

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。

III. 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

表2 G-CSF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

表4 G-CSF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: $\times 10^3/\mu\text{l}$

NA: Not Applicable 未検

表5 G-CSF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

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。

IV. 症 例

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髓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。髓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髓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高位に後縦靱帯骨化を認め、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高位を中心に髓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投与開始5日目には感覚障害高位が1～2髄節低下した。投与後11日目にC3-6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ヵ月の最終観察時には、杖無し歩行が可能となり、自助具を用いて食事も可能となっていた。

V. 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投与の報告は渉獵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6にまとめる(表6)[14,26-31]。投与量は、2.5～15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と試験によって異なるが、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与の報告では白血球数の最高値はいずれも $40.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ を超えており、5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間を5例に、第2段階として10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間を5例に、第3段階として15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間を5例に、第4段階として15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 10$ 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

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 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	投与期間 (日)	白血球数の最高値 ($10^3/\mu\text{l}$)
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
Zohnhofer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

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。

謝 辞

本研究は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、課題「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（H20-臨床研究-一般-013）」からの補助を受けて行われた。

SUMMARY

We have started a Phase I and IIa clinical trial to assess the safety and feasibility of neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for patients with acute spinal cord injury (SCI). Six patients with acute SCI were received intravenous G-CSF injection (5 μ g/kg per day) for 5 days. After injection, we had neurological evaluations with American Spinal Cord Injury Association (ASIA) score, and confirmed side effects for medication with physical findings and laboratory data. In all 6 patients, some neurological improvement was obtained after medication. Mean white blood cell (WBC) counts were 25.2 to 38.4 ($\times 10^3/\mu$ l) 1 days after medication; that was higher than previous counts. From 1 day to 5 days after the medication, during the administration, WBC counts kept higher than previous counts, and 1 days after the end of medication, WBC counts returned to the previous rate. No severe adverse effects were seen in all patients after G-CSF injection.

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, Piepmeyer 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) Pollard 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, Ditunno 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, Przepiorcka 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) Zohlhofer 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.
-

[症例] 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 (G-CSF) を
用いた神経保護療法: Phase I/IIa 臨床試験

佐久間 毅 山崎 正志 国府田 正雄 高橋 宏
加藤 啓 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 安宅 洋美¹⁾ 蓮江 文男²⁾
吉永 勝訓³⁾ 村田 淳⁴⁾ 花岡 英紀⁵⁾ 橋本 将行
橋本 光宏 大河 昭彦 高橋 和久

(2010年6月15日受付, 2010年7月1日受理)

要 旨

我々は、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 (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 臨床試験を進めている。本試験の第1段階でG-CSF 5 μ g/kg/日投与の安全性が確認されたのに引き続き、今回は、第2段階としてG-CSF 10 μ g/kg/日の投与を行った。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12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 10 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は投与直前の平均が運動91.0 \pm 6.5点、触覚91.6 \pm 17.4

千葉大学大学院医学研究院整形外科学

¹⁾ 松戸市立病院, ²⁾ 君津中央病院, ³⁾ 千葉リハビリテーションセンター

⁴⁾ 千葉大学医学部附属病院リハビリテーション部, ⁵⁾ 千葉大学医学部附属病院臨床試験部

Tsuyoshi Sakuma, Masashi Yamazaki, Masao Koda, Hiroshi Takahashi, Kei Katoh, Koichi Hayashi, Junko Kawabe, Takayuki Fujiyoshi, Takeo Furuya, Tomonori Yamauchi, Ryo Kadota, Tomohiro Miyashita, Chikato Mannoji, Yukio Someya, Yutaka Nishio, Takahito Kamada, Shuhei Koshizuka, Osamu Ikeda, Hiromi Ataka¹⁾, Fumio Hasue²⁾, Katsunori Yoshinaga³⁾, Atsushi Murata⁴⁾, Hideki Hanaoka⁵⁾, Masayuki Hashimoto, Mitsuhiro Hashimoto, Akihiko Okawa and Kazuhisa Takahashi: Neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor for rapidly aggravating compression myelopathy: a Phase I and IIa clinical trial.

Department of Orthopedic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

¹⁾ Matsudo City Hospital, Chiba 271-8511.

²⁾ Kimitsu Chuo Hospital, Chiba 292-8535.

³⁾ Chiba Rehabilitation Center, Chiba 266-0005.

⁴⁾ Division of Rehabilitation, Chiba University Hospital, Chiba 260-8677.

⁵⁾ Clinical Research Center, Chiba University Hospital, Chiba 260-8677.

Tel. 043-226-2117. Fax. 043-226-2116. E-mail: masashiy@faculty.chiba-u.jp

Received June 15, 2010, Accepted July 1, 2010.

点、痛覚 86.5 ± 15.9 点であったのに対し、投与後1ヵ月後は運動 98.0 ± 3.2 点、触覚 99.1 ± 15.3 点、痛覚 99.8 ± 11.0 点に改善した。白血球数は投与前 $6.1 \pm 1.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ に対し、投与開始の翌日には $22.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上に上昇し、投与期間中は $22.7 \sim 47.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ 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。

Key words: 脊髄症, 顆粒球コロニー刺激因子, 神経保護療法

I. 緒 言

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]。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、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[3]。

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[4,5]。これまでに、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[6-10]。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た。

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(承認番号G19040)、2008年6月に開始となった。第1段階のG-CSF $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の投与例5例については、既に安全性を確認した[11]。今回は、第2段階のG-CSF $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を投与した12症例について、試験結果を報告する。なお、Phase I/IIa臨床試験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。

II. 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もの)とした。但し安全性の配慮のため、除外項目に抵触する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 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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。全例G-CSF投与後1ヵ月間は手術や他の神経学的所見に影響を及ぼす治療は行わなかった。

主要評価項目はG-CSF投与開始後1ヵ月の時点での安全性評価とし、有害事象(副作用)の有無を評価した。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。副次的評価項目として、G-CSF投与後の機能障害の推移を評価した。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)[12]、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)[13]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。これらの値に対する統計学的処理にはMann-Whitney U Testを用い $P < 0.05$ を有意差ありとした。

III. 結 果

12例に対してG-CSF投与が行なわれた。症例は7例が脊柱靭帯骨化症、4例が頸椎症、1例が脊髄ヘルニアに伴う脊髄症患者であった(表1)。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2)。G-CSF投与後に、

表1 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 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2 G-CSF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)

表3 G-CSF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*
	±6.5	±4.4	±3.2	±2.1	±17.4	±14.8	±15.3	±13.8	±15.9	±14.4	±11.0	±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4 G-CSF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 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	6.1 ± 1.6	29.3* ± 4.8	31.5* ± 5.6	35.2* ± 7.2	27.8* ± 9.3	25.1* ± 8.0	10.5 ± 2.8	6.7 ± 1.6	4.8 ± 1.9	6.0 ± 1.9	5.8 ± 1.8
顆粒球 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	3.5 ± 1.1	25.4* ± 4.2	25.1* ± 8.8	29.8* ± 6.2	22.4* ± 7.7	20.0* ± 6.5	6.6 ± 2.2	3.9 ± 1.2	2.8 ± 1.4	3.4 ± 1.2	3.1 ± 1.3
リンパ球 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	2.1 ± 0.7	2.0 ± 0.9	2.0 ± 0.6	2.5 ± 0.8	2.5 ± 1.1	2.4 ± 0.9	2.4 ± 0.9	2.0 ± 0.6	1.7 ± 0.5	1.9 ± 0.8	2.1 ± 0.9
単球 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0.4 ± 0.1	0.9 ± 0.4	1.0 ± 0.5	1.4 ± 0.9	1.5 ± 0.7	1.6 ± 0.7	1.0 ± 0.4	0.5 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.1
Hb (g/dl)	14.7 ± 1.4	14.1 ± 1.4	13.9 ± 1.5	14.1 ± 1.2	14.0 ± 1.7	14.1 ± 1.4	14.9 ± 1.2	14.7 ± 1.9	13.6 ± 1.8	13.6 ± 1.7	13.6 ± 2.1
血小板 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	210.8 ± 53.7	187.1 ± 41.3	178.9 ± 38.5	192.6 ± 31.5	171.6 ± 41.5	160.8 ± 38.5	157.2 ± 40.1	159.7 ± 49.6	243.0 ± 94.2	241.4 ± 70.5	214.2 ± 49.7
CRP (mg/dl)	0.3 ± 0.8	0.6 ± 1.3	1.1 ± 2.6	1.6 ± 3.4	1.4 ± 2.4	1.8 ± 2.9	2.0 ± 4.3	1.7 ± 3.3	0.7 ± 1.2	0.4 ± 0.5	0.2 ± 0.2

*: 投与直前と比し有意に上昇 ($P < 0.05$)

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、ASIA scoreの運動と痛覚については投与直前と投与1ヵ月及び3ヵ月の間に有意差を認めた(表3)。また、運動に関しては、投与後7日目でも有意差が検出できた(表3)。10例に対し、G-CSFを投与して1ヶ月以上経過した後手術を施行した。末梢血中の白血球数は投与前 $6.1 \pm 1.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ に対し、投与開始後1日目(投与翌日)には $22.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上に上昇し、投与翌日から投与5日目(最終投与翌日)までは $22.7 \sim 47.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ の値が維持され、投与直前の値に比べて有意に高かった(表4)。最終投与の3日後には、ほぼ投与前の値に戻った。白血球分画では顆粒球の選択的な増加であり、白血球同様に投与翌日から投与5日目までは投与前の値に比べて有意に高かった。CRPは2例でG-CSF投与後に尿路感染症を発症したため、平均値は上昇傾向を認めしたが、その他の症例ではCRPの上昇は認めなかった。その他の血液検査項目では、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。

IV. 考 察

今回施行した臨床試験はPhase I/IIaであり、圧迫性脊髄症の急性増悪例に対するG-CSF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。その第1段階として、我々は圧迫性脊髄症の急性増悪患者5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試験をすでに行った。その結果として、有害事象の発生を認めず、全例で運動・感覚障害の改善をみた[11]。他の領域におけるG-CSF投与の臨床試験としては、脳梗塞、心筋梗塞、筋萎縮性側索硬化症を対象とした試験の報告がある[14-22]。それらの試験でのG-CSF投与量は、 $2.5 \sim 15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と試験によって異なるが、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を投与する報告が多い(表5)。以上より我々は、今回、第2段階としてG-CSF $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を5日間点滴静注する試験を行った。結果として、有害事象の発生を認めず、全例で運動・感覚障害の改善をみた。以上より、今回の投与量および投与方法であれば、G-CSF神経保護療法の安全性に問題はないと考えられた。

今回、G-CSF $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与を行っ