

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）
総合研究報告書

表19. 心筋梗塞に対するG-CSF臨床試験

報告者/報告年[文献]	対象疾患	症例数：G-CSF群/対照群	G-CSF投与量(μg/kg/日)/投与方法/投与期間	投与時期	主要評価項目/評価時期	結果	G-CSF投与後の有害事象
Valgimigliら/2005[40]	心筋梗塞 ST上昇	10/10	5/皮下注 /4日	発症後37± 66時間、 PCI直後に G-CSF投与	SPECT /投与後3ヵ月、6ヵ 月	G-CSF群でLVEF、 LVEDに改善傾向 があるも有意差な し	1例 軽度発熱 2例 頭痛
Inceら/2005[42]	心筋梗塞 ST上昇	15/15	10/皮下注 /6日	PCI後85± 30分にG- CSF投与	Echo /投与後1年	G-CSF群でLVEF、 LVEDが有意に改 善	なし
Engelmannら/2006[41]	心筋梗塞 ST上昇	23/21	10/皮下注 /5日	発症後6時 間から7日 PCI後1週 でG-CSF投 与	MRI, global (LVEF) and regional myocardial function /投与後3ヵ月	G-CSF群でregional myocardial function に改善傾向がある も有意差なし myocardial perfusion が投与後1ヵ月で改 善	G-CSF群 1例 骨痛 1例 心嚢液貯留 Placebo 群 1例 心嚢液貯留
Ripaら/2006[43]	心筋梗塞 ST上昇	39/39	10/皮下注 /6日	発症後12 時間以内に PCI、直 後からG- CSF投与	MRI systolic wall thickness /投与後6ヵ月	G-CSF群での有意 な改善なし	G-CSF群 8例 骨・筋痛 1例 スtent内血栓 Placebo群 3例 骨・筋痛 G-CSF群 7例 骨・筋痛 3例 倦怠感 2例 微熱 2例 発疹 1例 嘔気 Placebo群 1例 骨・筋痛 2例 倦怠感頭痛 1例 発熱 1例 発疹
Zohlhoferら/2006[45]	心筋梗塞 ST上昇	56/58	10/皮下注 /5日	発症後12 時間以内に PCI、直 後からG- CSF投与	SPECT, MRI Left ventricular infarct size /投与後4ヵ月、6ヵ 月	G-CSF群での有意 な改善なし	G-CSF群 7例 骨・筋痛 3例 倦怠感 2例 微熱 2例 発疹 1例 嘔気 Placebo群 1例 骨・筋痛 2例 倦怠感頭痛 1例 発熱 1例 発疹
Takanoら/2007[44]	心筋梗塞 total occlusion of LAD	18/22	2.5/皮下注 /5日	発症後12 時間以内に 登録、 PCI後24時 間以内に G-CSF投与 開始	SPECT LVEDV, LVESV, LVEF, myocardial perfusion /投与後4日、6ヵ月	G-CSF群でLVEFが 有意に改善、 LVESVは改善傾向	G-CSF群 1例 PCI後7日目に死亡 1例 狭心症 3例 微熱 Placebo群 1例 狭心症

PCI = percutaneous coronary interventions, SPECT = single photon emission computed tomography, LVEF = left ventricular ejection fraction, LVEDV = left ventricular end diastolic volume, LVESV = left ventricular end systolic volume

2). 神経疾患

神経疾患に対する G-CSF 投与の効果について、動物モデルを用いて解析した報告は多い。脳卒中モデル(ischemic stroke model)に対する G-CSF 投与が神経保護作用を発揮することが報告されている[28, 29]。機序としては、①CD34 陽性細胞を含んだ骨髄細胞の一部が神経細胞に transdifferentiation する[48]、②脳あるいは脊髄に移植された骨髄細胞が神経細胞やグリア細胞に分化する[49]、③G-CSF 受容体が神経細胞にあり直接的に

抗アポトーシス作用を発揮する[28, 29]、④ G-CSF に抗炎症作用がある[50]、という報告がある。筋萎縮性側索硬化症(ALS)のモデル動物に対して、骨髄細胞を経腹膜的に[49]、あるいは、臍帯血（造血系幹細胞を多く含む）を経静脈的に投与[51]したところ、寿命が延びたとの報告がある。また、ALS モデルに G-CSF を投与すると、行動の改善が得られたとする報告がある[52, 53]。

筋萎縮性側索硬化症に対する G-CSF 投与の臨床試験が 2 つ報告されている[54,

55](表 20)。いずれも、神経症状 (amyotrophic lateral sclerosis rating scale: ALSFRS) が主要評価項目となっている。試験結果としては、Zhang らの報告では、G-CSF 投与によって症状の進行が抑制されたという結果であり [54]、Neffussy らの報告では G-CSF 投与により症状の進行に抑制傾向があるものの有意差はなかったという結果であった [55]。急性心筋梗塞に対する臨床試験のように画像検査のみで効果の解析ができれば、評価が容易で安定しているが、神経疾患では神経症状の解析が主要評価項目となるため、評価が大変に煩雑となってしまう。

Neffussy らの試験では G-CSF 投与後に末梢血中に CD34 陽性細胞が増加したという結果が報告されている [55]。彼らは、G-CSF

によって骨髄から動因されたこれらの幹細胞が Blood brain barrier を通過して障害脊髄領域に移動し、神経保護に関与していると推察している [55]。

脳梗塞に対する G-CSF 投与による臨床試験は、唯一 Shyu らによって報告されている [30]。この試験も神経症状が主要評価項目である。試験結果としては、G-CSF 投与により神経症状が有意に改善したと報告されている。しかし、Shyu らの報告では G-CSF 投与の症例数が 7 例（コントロールは 3 例のみ）と少ないことから、エビデンスレベルに問題があると考えられる。また、我々が渉猟しえた限りでは、この報告以降に脳梗塞に対する G-CSF 療法についての報告はない。

表20. 神経疾患に対するG-CSF臨床試験

報告者/報告年 [文献]	対象疾患	症例数: G-CSF群/ 対照群	G-CSF投与量 (μg/kg/日) /投与方法 /投与期間	投与時期	主要評価項目 /評価時期	結果	G-CSF投与後の有害事象
Shyuら /2006 [30]	脳梗塞	7/3	15/皮下注 /5日	発症後5日以内	神経症状 (NIHSS, ESS, EMS, BI) /投与後12ヵ月	G-CSF群で NIHSS, ESS, EMS, BIの有意な改善	3例 頭痛、骨痛、肝機能障害 (いずれも投与終了時には軽快)
Zhangら /2008 [54]	筋萎縮性側索硬化症	10/なし	2/皮下注 /5日	発症後3.5年以上、投与前3ヵ月間の経過観察期間を設ける	神経症状 (ALSFRS) /投与後3ヵ月、6ヵ月	投与前3ヵ月間に比し投与後の最初の3ヵ月間は ALSFRSの低下	2例 投与後3日目に感染 3例 投与後2～3日目に軽度発熱
Neffussyら 2009 [55]	筋萎縮性側索硬化症	19/20	5/皮下注 /4日 (3ヵ月間を1サイクルとして投与)	発症後6年以内	神経症状 (ALSFRS) /投与後6ヵ月	G-CSF群で ALSFRSの低下に抑制傾向があるものの有意差はなし	1例 骨・筋痛

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, ESS = European Stroke Scale, EMS = ESS Motor Subscale, BI = Barthel Index, ALSFRS = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale

2. 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 療法に至適投与量・投与期間

我々はまず、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

保護療法について、安全性確認を主目的とする Phase I/IIa 臨床試験を行った。その第 1 段階として、我々は脊髄損傷の 6 例および頸髄症・胸髄症の 5 例に対して、G-CSF 5μg/kg/日を 5 日間点滴静注投与した。その

結果として、有害事象の発生を認めず、程度の差はあるものの全例で何らかの神経症状の改善をみた[35]。他の領域における G-CSF 投与の臨床試験としては、前述のごとく心筋梗塞、筋萎縮性側索硬化症、脳梗塞を対象とした試験の報告がある [30, 39-44, 53, 54]。それらの試験での G-CSF 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/日を投与した報告が多い(表 19、表 20)。これらの報告を考慮して我々は、第 2 段階として頸髄症・胸髄症の 12 例に対して G-CSF 10 μ g/kg/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、全例で何らかの神経症状の改善を得ることが出来た[36]。以上より、

今回の G-CSF 10 μ g/kg/日を 5 日間点滴静注という投与量・方法・期間であれば、G-CSF 神経保護療法の安全性に問題はないと考えた。

G-CSF 10 μ g/kg/日 \times 5 日間投与を行った諸家の報告と比べて、圧迫性脊髄症に対する我々の試験では白血球数の上昇は低い傾向にあった(表 21)。このことは、諸家の報告が脳梗塞や心筋梗塞といった疾患の急性期に G-CSF を投与したのに対し、我々の試験は圧迫性脊髄症という慢性疾患に対する投与であったためと考える。また、諸家の投与方法が皮下注であったのに対し、自験例では静注であり、投与方法の違いも一因と考えられた[55]。

表 21. 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)	投与方法	投与期間 (日)	白血球数の最高値 ($\times 10^3/\mu$ l)
Shyu ら [30]	7	脳梗塞	15	皮下注	5	42.9 \pm 9.6
Valgimigli ら [40]	10	心筋梗塞	5	皮下注	4	35 \pm 11
Engelmann ら [41]	23	心筋梗塞	10	皮下注	5	42.9 \pm 25.7
Ince ら [42]	15	心筋梗塞	10	皮下注	6	55 \pm 8
Ripa ら [43]	39	心筋梗塞	10	皮下注	6	51 \pm 8
Takano ら [44]	18	心筋梗塞	2.5	皮下注	5	29.4 \pm 9.0
Zohlhofer ら [45]	56	心筋梗塞	10	皮下注	5	48 \pm 15
Nefussy ら [55]	19	筋萎縮性側索硬化症	5	皮下注	4	30.0 \pm 7.2
高橋ら [35]	6	脊髄損傷	5	静注	5	32.0 \pm 5.9
佐久間ら [36]	5	圧迫性脊髄症	5	静注	5	26.7 \pm 10.7
佐久間ら [37]	12	圧迫性脊髄症	10	静注	5	30.0 \pm 6.3

3. 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 神経保護療法の有効性

1) 急性期脊髄損傷例（頸髄症例）

急性期脊髄損傷患者における障害脊髄・馬尾神経領域の病態は、損傷高位、損傷程度によって異なる。したがって、全ての脊髄損傷患者を対象として G-CSF 投与による臨床試験を行うと、安定した評価が行いにくい。今回の臨床試験 Phase IIb を行うにあ

たっては、試験の対象を頸髄損傷例に絞り、G-CSF 療法の有効性の評価の精度を上げるように努めた。

今回の検討で、脊髄損傷の重症度に関して、G-CSF 群では AIS で 1 段階以上の改善を認めた例が 57.9%であったのに対し、対照群では 34.6%に過ぎなかった。有意差は検出できなかったが、G-CSF 群で改善が良好であった。

今回はさらに、運動スコアで上下肢の筋

力を、そして、痛覚スコアで上下肢および体幹の感覚の評価を行った。その結果、G-CSF 群では、G-CSF 投与後3ヵ月の時点で運動スコアに関して、対照群に比して有意に点数の増加を認めた。一方、痛覚スコアに関しては差がなかった。このことより、投与されたG-CSFは、脊髄損傷によって障害された下行性伝導路および髄節の細胞に対して神経保護作用を発揮し、運動系の機能の改善をもたらした可能性が考えられる。

これまでのところ、脊髄損傷の麻痺の改善を促進させるという点でエビデンスが報告された薬物治療は、メチルプレドニゾロンの大量投与療法のみである。実際に、メチルプレドニゾロンの量投与療法は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。今回の結果から、G-CSF 神経保護療法が、急性期脊髄損傷に対する薬物療法として有用である可能性が示された。今回の試験では、G-CSF 投与に関連した重篤な有害事象の発生はなく、その安全性についてもメチルプレドニゾロン大量投与療法より勝っていると思われる。

今回の試験で特に興味深かったのは、G-CSF 群で受傷時の 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。統計学的にも、対象を受傷時の AIS が B および C の例に絞った解析で、G-CSF 群の改善が対照群に比して有意に良好であるという結果であった。今後、G-CSF 療法の適応について議論を進める上では、AIS が B および C、すなわち、感覚のみ残存、運動不全麻痺 MMT3 未満という中等からやや重度の脊髄損傷の患者に

対する G-CSF の効果の検討が重要と思われる。すなわち、これらの重症度の脊髄損傷患者に対して、G-CSF 神経保護療法が最も効果を発揮する可能性があると考えられる。症例数を増やし、試験デザインをランダム化二重盲検プラセボ比較対照試験とすることで、急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法の有効性について、高いエビデンスを得たいと考える。

2) 圧迫性脊髄症急性増悪例（頸髄症例）

圧迫性脊髄症急性増悪例に対する G-CSF 投与による臨床試験では、神経症状の改善が主要評価項目となるため、評価が煩雑となり、安定した評価を行いにくい。今回の臨床試験 Phase IIb を行うにあたっては、試験の対象を頸髄症例に絞り、G-CSF 療法の有効性の評価の精度を上げるように努めた。

今回の検討で、G-CSF 群では、G-CSF 投与後1ヵ月の時点で JOA スコアの改善率が33.6%となった。これに対して、対照群では観察開始から1ヵ月の時点での JOA スコアの改善率は-1.4%であり、脊髄症の程度は横ばい、あるいはやや悪化という結果であった。両群とも、G-CSF 投与（観察開始）から1ヵ月間は手術を行っておらず、頸部のカラー固定、安静などの保存治療を同等に行った。したがって、今回の結果から、投与された G-CSF が損傷脊髄に対して神経保護作用を発揮し脊髄症を軽減させたと考えられる。

今回はさらに、運動スコアで上下肢の筋力を、そして、痛覚スコアで上下肢および体幹の痛覚の評価を行った。その結果、G-CSF 群では、G-CSF 投与後1ヵ月の時点で運動スコア、痛覚スコアともに、対照群に比して有意に点数の増加を認めた。このことより、投与された G-CSF は、脊髄圧迫

によって障害された上行性伝導路、下行性伝導路および髄節の細胞に対して神経保護作用を発揮し、運動および感覚系の機能の改善をもたらした可能性が考えられる。

これまでのところ、脊髄症を改善させるという点でエビデンスが得られている薬物治療はない。今回の結果から、G-CSF 神経保護療法が、脊髄症に対する保存治療(薬物療法)として有用な可能性が出てきた。すなわち、G-CSF 療法を導入することにより、一部の症例では手術を回避できる可能性がある。合併症に対する治療を手術に先立って行う必要がある例など、何らかの理由で手術の待機を求められる例では特に有用であろう。今回の試験では、比較的重度の脊髄症を有する例が G-CSF 投与の対象となった。今後、G-CSF 療法の適応について議論を進める上では、軽度あるいは中等度の脊髄症例に対しても G-CSF の効果を検討する必要がある。

今回、G-CSF 投与後 6 ヶ月の時点では、有意差はなかったものの G-CSF 群で脊髄症の改善が良好であった。G-CSF 投与後 1 ヶ月以降に大部分の例で手術が行われていることから、この改善は手術による効果が主であったと考えられる。したがって、1 ヶ月から 6 ヶ月までの期間の G-CSF の効果を正確に評価するのは困難である。しかし、投与後 1 ヶ月間、G-CSF が神経保護作用を発揮し脊髄症を改善させたという事実から、投与後 1 ヶ月から 6 ヶ月の期間にも、G-CSF は何らかの神経保護作用を引き続き発揮し、脊髄症の改善に寄与した可能性は十分に考えられる。今回の検討では症例数が少なく、さらには、頸椎症性脊髄症や後縦靭帯骨化症などの種々の病態、および種々の手術術式の症例をまとめて解析した。病態ごと、手術法ごとに解析を進めることにより、

G-CSF 神経保護療法を併用する手術治療について、その有効性を明らかにできる可能性はあると考える。

今後の研究で、G-CSF を術前（手術待機期間中）に投与し脊髄障害を軽減させた後に手術を行う方法（いわゆる G-CSF 併用手術治療）によって、手術単独で得られる脊髄症の改善よりも、より良好な改善が得られるというエビデンスが得られれば、G-CSF 神経保護療法を併用して手術を受ける患者の恩恵は大きい。特に、何らかの合併症を有し、術前にその治療が優先されるために長い待機期間が必要となる患者では、この G-CSF 神経保護療法の併用が有用と思われる。

3) 圧迫性脊髄症急性増悪例（胸髄症例）

今回の検討で、G-CSF 群では、G-CSF 投与後 1 ヶ月の時点で JOA スコアの改善率が 29.1%となった。これに対して、対照群では観察開始から 1 ヶ月の時点での JOA スコアの改善率は 1.1%であり、脊髄症の程度は横ばいという結果であった。両群とも、G-CSF 投与（観察開始）から 1 ヶ月間は手術を行っておらず、床上安静などの保存治療を同等に行った。したがって、今回の結果から、投与された G-CSF が損傷脊髄に対して神経保護作用を発揮し脊髄症を軽減させたと考えられる。

今回はさらに、運動スコアで下肢の筋力を、そして、痛覚スコアで体幹および下肢の痛覚の評価を行った。その結果、G-CSF 群では、G-CSF 投与後 1 ヶ月の時点で運動スコア、痛覚スコアともに、対照群に比して有意に点数の増加を認めた。このことより、投与された G-CSF は、脊髄圧迫によって障害された上行性伝導路、下行性伝導路および髄節の細胞に対して神経保護作用を

発揮し、運動および感覚系の機能の改善をもたらした可能性が考えられる。

今回、G-CSF 投与後 6 ヶ月の時点では、有意差はなかったものの G-CSF 群で脊髄症の改善が良好であった。さらに、痛覚スコアでは、対照群に比して有意に点数の増加を認めた。G-CSF 投与後 1 ヶ月以降に大部分の例で手術が行われていることから、この改善は手術による効果が主であったと考えられる。したがって、1 ヶ月から 6 ヶ月までの期間の G-CSF の効果を正確に評価するのは困難である。しかし、投与後 1 ヶ月間、G-CSF が神経保護作用を発揮し脊髄症、特に痛覚麻痺を改善させたという事実から、投与後 1 ヶ月から 6 ヶ月の期間にも、G-CSF は何らかの神経保護作用を引き続き発揮し、脊髄症の改善に寄与した可能性は十分に考えられる。

これまでのところ、胸髄症を改善させるという点でエビデンスが得られている薬物治療はない。胸髄症では、胸椎の生理的後弯、血流の分水界を含む事などによる胸髄の脆弱性等により、胸髄は易損性が高く、頸髄症に比べ重症化しやすく回復が得られにくい事が指摘されている[57]。今回の結果から、G-CSF 神経保護療法が、胸髄症に対する保存治療(薬物療法)として有用な可能性が出てきた。すなわち、G-CSF 療法を導入することにより、一部の症例では手術を回避できる可能性がある。合併症に対する治療を手術に先立って行う必要がある例など、何らかの理由で手術の待機を求められる例では特に有用であろう。今回の試験では、比較的軽度の胸髄症を有する例が G-CSF 投与の対象となった。今後、G-CSF 療法の適応について議論を進める上では、軽度あるいは中等度の胸髄例に対しても G-CSF の効果を検討する必要がある。

今後の研究で、G-CSF を術前（手術待機期間中）に投与し脊髄障害を軽減させた後に手術を行う方法（いわゆる G-CSF 併用手術治療）によって、手術単独で得られる胸髄症の改善よりも、より良好な改善が得られるというエビデンスが得られれば、G-CSF 神経保護療法を併用して手術を受ける患者の恩恵は大きい。特に、何らかの合併症を有し、術前にその治療が優先されるために長い待機期間が必要となる患者では、この G-CSF 神経保護療法の併用が有用と思われる。

4. 障害脊髄に対する G-CSF の神経保護作用の機序

我々は、ラットおよびマウスにおいて圧挫による脊髄損傷モデルを作成し、受傷直後から G-CSF を投与する実験を行った。その結果、G-CSF 投与群では後肢機能の改善が有意に良好であった[19, 34]。さらに我々は、脊髄損傷モデルにおける G-CSF 神経保護療法の機序の解析を進めきたが、これまでの主要な研究成果を以下に示す。

①G-CSF により動員された骨髄由来の幹細胞が脊髄の損傷領域に生着し、脊髄再生を促進する。②G-CSF の受容体が神経細胞に存在し、G-CSF は直接的に神経細胞のアポトーシスを抑制する。③G-CSF が Oligodendrocyte のアポトーシスを抑制し髄鞘を保護する。脊髄のグリア細胞に関して、G-CSF 受容体の存在が Astrocyte で確認されたが、Oligodendrocyte では証明できていない。おそらくは G-CSF 投与後、Astrocyte を介して Oligodendrocyte の機能が調節されていると考えられる。④G-CSF が損傷脊髄部での炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β)発現を抑制し、⑤血管新生を促進する[19, 31-34]。

これまでの研究で、頸椎症性脊髄症および脊髄損傷の患者の脊髄傷害部は、病理学的に類似している事が報告されている[20]。Yuらは、頸椎症性脊髄症の剖検例8例と頸椎症性脊髄症のモデル動物である twy マウス（自然発症的に C2/3 高位で脊髄圧迫を生じる）の脊髄を解析し、脊髄圧迫高位において神経細胞と oligodendrocyte に Fas を介したアポトーシスが生じていること、炎症細胞が増加していることを示した[21]。さらに Yu らは、twy マウスの脊髄における Fas 経路を抗体でブロックすることで、脊髄圧迫部位での神経細胞と oligodendrocyte のアポトーシスおよび炎症が抑制され、脊髄麻痺の程度が軽減したことを報告している[21]。上述の頸椎症性脊髄症と脊髄損傷の患者の脊髄の病態が類似しているという報告、および、我々がこれまでに脊髄損傷モデルを用いて行った G-CSF 神経保護療法の機序の解析結果を併せて考えると、今回の臨床試験において、G-CSF 投与により脊髄損傷例における障害脊髄および圧迫性脊髄症急性増悪例の脊髄圧迫部位で神経細胞や Oligodendrocyte のアポトーシスおよび炎症が抑制され、脊髄麻痺の改善が生じた可能性が考えられる。

5. G-CSF 神経保護療法の安全性

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[58-60]。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[61, 62]。今回の G-CSF 臨床試験例にお

いては、2 例で G-CSF 投与後の翌日に発熱が生じ、G-CSF の投与を中止した。2 例とも発熱の原因は尿路感染と判明し、G-CSF 投与との関連はないと判断された。1 例で軽度の肝機能異常を認めたが、経過観察のみで正常値に戻った。それ以外の有害事象の発生は、G-CSF 投与期間中および投与後にみられなかった。

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においても、重篤な有害事象の報告はない[30, 40-45, 54, 55]。今回の試験の結果と併せて、急性期脊髄損傷患者および圧迫性頸髄症急性増悪患者に対する G-CSF 神経保護療法は安全に施行可能と考えられる。

6. 今後のランダム化試験の必要性

急性期脊髄損傷患者および圧迫性頸髄症急性増悪患者に対する G-CSF 神経保護療法の有効性の証明については、よりエビデンスレベルを上げるためには、次の段階で試験デザインをランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験とする必要がある。試験薬の用法、用量、投与期間として、現段階では、G-CSF 10 μ g/kg/日を連続 5 日間点滴静注する治療群と、生理食塩水を同一条件で点滴静注するコントロール群を無作為に設定する予定である。ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験のデザインで臨床試験 Phase IIb を完遂することにより、急性期脊髄損傷患者および圧迫性頸髄症急性増悪患者に対する G-CSF 神経保護療法の有効性についての明らかな結論を得たい。

[引用文献]

1. Bailes Jr JE, Van der Veer CA. Surgical management of patients with sport-related spinal injuries. Clin Neurosurg 2001; 48:

- 243-59.
2. Jeffrey LJ, Jonas GJ, William YF. Non-surgical management of spinal cord injury. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 4: 469-82.
 3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. Jose E. Pereira, Luis M. Costa, Antonio M. Cabrita, Pedro A. Couto, Vitor M. Filipe, Luis G. Magalhaes, Michele Fornaro, Federica Di Scipio, Stefano Geuna, Ana C. Mauricio, Artur S.P. Varejao. Methylprednisolone fails to improve functional and histological outcome following spinal cord injury in rats. *Exp Neurol* 2009; 220: 71-81
 7. Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. *J Neurosurg* 2000; 93: 1-7.
 8. 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.
 9. Polland ME, Apple DF. Factors associated with improved neurologic outcomes in patients with incomplete tetraplegia. *Spine* 2003; 28: 33-9.
 10. 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.
 11. Kameyama T, Hashizume Y, Ando T, Takahashi A, Yanagi T, Mizuno J. Spinal cord morphology and pathology in ossification of the posterior longitudinal ligament. *Brain* 1995; 118: 263-78.
 12. Baba H, Maezawa Y, Imura S, Kawahara N, Nakahashi K, Tomita K. Quantitative analysis of the spinal cord motoneuron under chronic compression: an experimental observation. *J Neurol* 1996; 243: 109-6.
 13. Katoh K, Ikata T, Katoh S, Hamada Y, Nakauchi K, Sano T, Niwa M. Induction and its spread of apoptosis in rat spinal cord after mechanical trauma. *Neurosci*

- Lett 1996; 216: 9-10.
14. Liu XZ, Xu XM, Hu R, Du C, Zhang SX, McDonald JW, Dong HX, Wu YJ, Fan GS, Jacquin MF, Hsu CY, Choi DW. Neuronal and glial apoptosis after traumatic spinal cord injury. *J Neurosci* 1997; 17: 5395-406.
 15. Crowe MJ, Bresnahan JC, Shuman SL, Masters JN, Beattie MS. Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in rats and monkey. *Nat Med* 1997; 3: 73-6.
 16. Nakahara S, Yone K, Sakou T, Wada S, Nagamine T, Niiyama T, Ichijo H. Induction of apoptosis signal regulating kinase 1 (ASK1) after spinal cord injury in rats: Possible involvement of ASK1-JNK and -p38 pathways in neuronal apoptosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 442-50.
 17. Wada S, Yone K, Ishidou Y, Nagamine T, Nakahara S, Niiyama T, Sakou T. Apoptosis following spinal cord injury in rats and preventative effect of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. *J Neurosurg* 1999; 91: 98-104.
 18. Yamaura I, Yone K, Nakahara S, Nagamine T, Baba H, Uchida K, Komiyama S. Mechanism of destructive pathologic changes in the spinal cord under chronic mechanical compression. *Spine* 2002; 27: 21-6.
 19. 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.
 20. Fehlings MG, Skaf G. A review of the pathophysiology of cervical spondylotic myelopathy with insights for potential novel mechanisms drawn from traumatic spinal cord injury. *Spine* 1998; 23: 2730-7.
 21. Yu WR, Liu T, Kiehl TR, Fehlings MG. Human neuropathological and animal model evidence supporting a role for Fas-mediated apoptosis and inflammation in cervical spondylotic myelopathy. *Brain* 2011 Apr 13. [Epub ahead of print].
 22. Schmidt MH, Quinones-Hinojosa A, Rosenberg WS. Cervical myelopathy associated with degenerative spine disease and ossification of the posterior longitudinal ligament. *Semin Neuronal* 2002; 22: 143-8.
 23. Sampath P, Bendebba M, Davis JD, Ducker TB. Outcome of patients treated for cervical myelopathy: a prospective, multicenter study with independent clinical review. *Spine* 2000; 25: 670-6.
 24. Wang YL, Tsau JC, Huang MH. The prognosis of patients with cervical spondylotic myelopathy. *Kaohsiung J Med Sci* 1997; 13: 425-31.
 25. Nicola NA, Metcalf D, Matsumoto M, Johnson GR. Purification of a factor inducing differentiation in murine myelomonocytic leukemia cells. Identification as granulocyte colony-stimulating factor. *J Biol Chem* 1983; 258, 9017-23.

26. Roberts AW. G-CSF: a key regulator of neutrophil production, but that's no all! *Growth Factors* 2005; 23, 33-41.
27. Kawada H, Takizawa S, Takanashi 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.
28. 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.
29. Schneider A, Kruger C, Steigleder T, Weber D, Pitzer C, Laage R, Aronowski J, Maurer MH, Gassler N, Mier W, Hasselblat M, Kollmar R, Schwab S, Sommer C, Bach A, Kurn HG, Schäbitz WR. The hematopoietic factor G-CSF is neuronal ligand that counteracts programmed cell death and drives neurogenesis. *J Clin. Invest* 2005; 115: 2083-98.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 国府田正雄, 西尾豊, 門田領, 川辺純子, 山崎正志. 脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の治療効果およびその作用メカニズムの解析. *整形外科* 2007; 58: 1464.
34. 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.
35. 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, 越塚周平, 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* 2010; 86: 175-83.
36. 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*

- 2010; 86: 11-8.
37. 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 2010; 86: 233-9.
38. Masaki Y, Yamazaki M, Okawa A, Aramomi M, Hashimoto M, Koda M, Mochizuki M, Moriya H An analysis of factors causing poor surgical outcome in patients with cervical myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament: anterior decompression with spinal fusion versus laminoplasty. *J Spinal Disord Tech* 2007; 20: 7-13.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Kawada H, Fujita J, Kinjo K, Matsuzaki Y, Tsuma M, Miyatake H, Muguruma Y, Tsuboi K, Itabashi Y, Ikeda Y, Ogawa S, Okano H, Hotta T, Ando K, Fukuda K. Nonhematopoietic mesenchymal stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction. *Blood* 2004; 104: 3581-7.
47. Harada M, Qin Y, Takano H, Minamino T, Zou Y, Toko H, Ohtsuka M, Matsuura K, Sano M, Nishi J, Iwanaga K, Akazawa H, Kunieda T, Zhu W, Hasegawa H, Kunisada K, Nagai T, Nakaya H, Yamauchi-Takihara K, Komuro I. G-CSF prevents cardiac remodeling after myocardial infarction by activating the Jak-Stat pathway in cardiomyocytes. *Nat Med* 2005; 11 :305-11.
48. Mezey E, Key S, Vogelsang G, Szalayova I, Lange GD, Crain B. Transplanted bone marrow generates new neurons in human brains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 1364-9.
49. Corti S, Locatelli F, Donadoni C, Guglieri M, Papadimitriou D, Strazzer S, Del Bo R, Comi GP. Wild-type bone marrow cells ameliorate the phenotype of SOD1-G93A ALS mice and contribute to CNS, heart and skeletal muscle tissues. *Brain*. 2004; 127(Pt 11): 2518-32.
50. Hartung T. Anti-inflammatory effects of granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol*. 1998; 5: 221-5.
51. Garbuzova-Davis S, Willing AE, Zigova T, Saporta S, Justen EB, Lane JC, Hudson JE, Chen N, Davis CD, Sanberg PR. Intravenous administration of human umbilical cord blood cells in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis: distribution, migration, and differentiation. *J Hematother Stem Cell Res* 2003; 12: 255-70.
52. Pitzer, C, Kruger, C, Plaas, C, Kirsch, F, Dittgen, T, Muller, R, Laage R, Kastner S, Suess S, Spoelgen R, Henriques A, Ehrenreich H, Schäbitz WR, Back A, Schneider A. Granulocyte colony stimulating factor improves outcome in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2008; 131: 3335-47.
53. Henriques A, Pitzer C, Dittgen T, Klugmann M, Dupuis L, Schneider A. CNS-targeted viral delivery of G-CSF in an animal model for ALS: improved

- efficacy and preservation of the neuromuscular unit. *Molecular Therapy* 2011; 19: 284-92.
54. 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. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10: 430-1.
55. Nefussy B, Artamonov I, Deutsch V, Naparstek E, Nagler A, Drory VE. Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor administration for treating amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 1: 1-7.
56. 東純一, 栗本哲哉, 淡田修久, 澤村昭彦, 吉田弘之, 瀬戸米蔵, 望月則子, 金子龍彦, 下坂皓洋, 伊藤久男, 赤堀弘典, 参川和伸, 笹原邦宏, 高久史磨. 健常人における KRN 8601(rhG-CSF)の第1相臨床試験-単回皮下投与時の安全性及び薬物動態の検討-. *臨床医薬* 1989; 5: 223-52.
57. 山崎正志. 胸椎後縦靭帯骨化症例に対する後方除圧固定術の適応と成績. *脊椎脊髄* 2002; 15: 98-103.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.

E. 結論

急性期脊髄損傷患者および圧迫性頸髄症急性増悪患者に対して、G-CSF 神経保護療法の有効性を検証する多施設前向き比較対照試験を施行した。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。神経学的には G-CSF 投与により有意な運動・感覚麻痺の改善を認めた。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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. 山崎正志: 頸部・脊柱の変形. 整形外科領域ハンドブック Orthopaedic Access, 菅野伸彦, 高井信朗, 高橋和久, 土屋弘行編, メジカルビュー社, 東京, pp30-37, 2010.
2. 山崎正志: 後縦靭帯骨化症/黄色靭帯骨化症. 整形外科領域ハンドブック Orthopaedic Access, 菅野伸彦, 高井信朗, 高橋和久, 土屋弘行編, メジカルビュー社, 東京, pp254-255, 2010.
3. 山崎正志: 強直性脊椎骨増殖症. アトラス骨関節画像診断, 戸山芳昭編, 中外医学社, 東京, (印刷中)
4. 山崎正志: 上位頸椎手術. 整形外科治療と手術の合併症, 富士武史編, 金原出版, 東京, (印刷中)
5. 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.
6. 宮下智大, 山崎正志, 高橋和久: 頸部脊椎症に伴う頸部. 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.
7. Hayashi K, Hashimoto M, Koda M, Naito A, Murata A, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M. Transplantation of murine induced pluripotent stem (iPS) cell-derived astrocytes increases sensitivity to mechanical stimulus in a rat spinal cord injury model. J Neurosurg Spine (in press)
8. Kawabe J, Koda M, Hashimoto M, Fujiyoshi T, Furuya T, Endo T, Okawa A, Yamazaki M. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) exerts neuroprotective effects via promoting angiogenesis after spinal cord injury in rats. J Neurosurg Spine (in press)
9. Seichi A, Hoshino Y, Kimura A, Nakahara S, Watanabe M, Kato T, Atsushi O, Kotani Y, Mitsukawa M, Ijiri K, Kawahara N, Inami S, Chikuda H, Takeshita K, Nakagawa Y, Taguchi T, Yamazaki M, Endo K, Sakaura H, Uchida K, Kawaguchi Y, Neo M, Takahashi M, Harimaya K, Hosoe H, Imagama S, Taniguchi S, Ito T, Kaito T, Chiba K, Matsumoto M, Toyama Y. Neurological complications of cervical laminoplasty for patients with ossification of the posterior longitudinal ligament-A multi-institutional retrospective study-. Spine (Phila Pa 1976). 2011 Feb 1. [Epub ahead of print]
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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]
15. 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)
16. 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* 18: 294-296, 2011
17. Kamada T, Koda M, Dezawa M, Anahara R, Toyama Y, Yoshinaga K, Hashimoto M, Koshizuka S, Nishio Y, Yamazaki M: Transplantation of human bone marrow stromal cell-derived Schwann cells reduces cystic cavity and promotes functional recovery after contusion injury of adult rat spinal cord. *Neuropathology* 31: 48-58, 2011.
18. 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.
19. Fujiyoshi T, Kubo T, Chan CC, Koda M, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M: Interferon gamma decreases chondroitin sulfate proteoglycan expression and enhances hindlimb function following spinal cord injury in mice. *J Neurotrauma* 27: 2283-2294, 2010.
20. 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.
21. 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.
22. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, Okada T, Ueno M, Saito W, Takahashi K, Yamazaki M, Ohtori S. Surgical correction of spinal deformity in patients with congenital muscular dystrophy. *J Orthop Sci* 15: 493-501, 2010.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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* 34: 695-702, 2010.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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* 34: 855-861, 2010.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Yamazaki M, Someya Y, Aramomi M, Masaki Y, Okawa A, Koda M: Infection-related atlantoaxial subluxation (Grisel syndrome) in an adult with Down syndrome. *Spine* 33: E156-E160, 2008.
47. Yamazaki M, Okawa A, Hashimoto M, Aiba A, Someya Y, Koda M: Abnormal course of the vertebral artery at the craniovertebral junction in patients with Down syndrome visualized by 3-dimensional CT angiography. *Neuroradiology* 50: 485-490, 2008.
48. Matsumoto M, Chiba K, Toyama Y, Takeshita K, Seichi A, Nakamura K, Arimizu J, Fujibayashi S, Hirabayashi S, Hirano T, Iwasaki M, Kaneoka K, Kawaguchi Y, Ijiri K, Maeda T, Matsuyama Y, Mikami Y, Murakami H, Nagashima H, Nagata K, Nakahara S, Nohara Y, Oka S, Sakamoto K, Saruhashi Y, Sasao Y, Shimizu K, Taguchi T, Takahashi M, Tanaka Y, Tani T, Tokuhashi Y, Uchida K, Yamamoto K, Yamazaki M, Yokoyama T, Yoshida M, Nishiwaki Y: Surgical results and related factors for ossification of posterior longitudinal ligament of the thoracic spine: a multi-institutional retrospective study. *Spine* 33:1034-1041, 2008.
49. Aramomi M, Masaki M, Koshizuka S, Kadota R, Okawa A, Koda M, Yamazaki M: Anterior pedicle screw fixation for multilevel cervical corpectomy and spinal fusion: technical note. *Acta Neurochir (Wien)* 150: 572-582, 2008.
50. Sakakibara R, Yamazaki M, Mannouji C, Yamaguchi C, Uchiyama T, Ito T, Liu Z, Yamamoto T, Awa Y, Yamanishi T, Hattori T: Urinary retention without tetraparesis as a sequel to spontaneous spinal epidural hematoma. *Intern Med* 47: 655-657, 2008.
51. Mannouji C, Yamazaki M, Kamegaya M, Saisu T, Minami S, Takahashi K: Paraparesis caused by rib exostosis in a child with Down syndrome: a case report. *Spine* 23: E911-E913, 2008.
52. Ogasawara A, Nakajima A, Nakajima F, Goto K, Yamazaki M: Molecular basis for affected cartilage formation and bone union in fracture healing of the streptozotocin-induced diabetic rat. *Bone* 43: 832-839, 2008.
53. Fujiyoshi T, Yamazaki M, Kawabe J, Endo T, Furuya T, Koda M, Okawa A, Takahashi K, Konishi H: A new concept for making

- decisions regarding the surgical approach for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament: the K-line. *Spine* 33: E990-E993, 2008.
54. Someya Y, Koda M, Dezawa M, Kadota T, Hashimoto M, Kamada T, Nishio Y, Kadota R, Mannoji C, Miyashita T, Okawa A, Yoshinaga K, Yamazaki M: Transplantation of bone marrow stromal cell-derived Schwann cell reduces cystic cavity, promotes axonal regeneration/sparing and functional recovery after contusion injury of adult rat spinal cord. *J Neurosurg Spine* 9: 600-610, 2008.
55. Koda M, Someya Y, Nishio Y, Kadota R, Mannoji C, Miyashita T, Okawa A, Murata A, Yamazaki M: Brain-derived neurotrophic factor suppresses anoikis-induced death of Schwann cells. *Neurosci Lett* 444:143-147, 2008.
56. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, Watanabe T, Saito W, Shintani, R, Takahira N, Itoman M, Moriya H, Takahashi K, Moriya H, Yamazaki M, Otori S, Nakata, Y., Inoue M, Akazawa T, Minami S, Kotani T: Scoliosis surgery with poor pulmonary function (%FVC<30) in neuromuscular disease. *Spinal Deformity* 23: 55-65, 2008.
57. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, Saito W, Takahira N, Itoman M, Takahashi K, Yamazaki M, Otori S, Inoue M, Nakata, Y., Akazawa T, Minami S, Kotani T: Postoperative bone regrowth and fate of spinous processes after minimally destabilizing laminotomy using spinous process osteotomy for mild lumbar degenerative spondylolisthesis. *Spinal Deformity* 23: 98-106, 2008.
58. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, Saito W, Itoman M, Takahashi K, Moriya H, Yamazaki M, Otori S, Akazawa T, Minami S, Kotani T: Comparative analysis of anterior instrumentation versus segmental pedicle screw instrumentation in idiopathic thoracolumbar and lumbar scoliosis. *Spinal Deformity* 23: 112-121, 2008.
59. Mochizuki M, Aiba A, Hashimoto M, Yamazaki M: Clinical outcomes of anterior decompression and arthrodesis with a dynamic cervical plate for cervical myelopathy in elderly patients. *The Journal of the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research* 19: 534-538, 2008.
60. 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.
61. 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.
62. 山崎正志: 脊椎外科 Q&A. *THE SPINE perspectives* 17: 8-10, 2010.
63. 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.
64. 山崎正志: 後縦靭帯骨化症 (OPLL). *Medical Practice* 27: 760-762, 2010.
65. 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.

66. 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.
67. 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.
68. 新羽正明, 山崎正志: 頸椎前方椎弓根スクリューを用いた多椎間頸椎前方固定術. 日脊会誌 20: 834-840, 2009.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 根尾昌志, 佐野茂夫, 池永稔, 山崎正志: 脊椎インプラメンテーションのピットフォール. THE SPINE perspectives 16: 1-6, 2009.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 小谷俊明, 長屋重幸, 園田優, 山崎正志, 茂手木博之, 南昌平: 脊髄 neuro-imaging の進歩: シネ MRI を用いた頸髄運動の解析. 脊椎脊髄 21: 108-114, 2008.
77. 山崎正志: 最新原著レビュー: 胸椎後縦靭帯骨化症に対する術式別の手術成績, 特に後方除圧固定術の適応について. 整形外科 59: 435-438, 2008.
78. 宮下智大, 山崎正志, 大河昭彦, 国府田正雄, 高橋和久: 頸椎症性神経根症に対する治療. 千葉医学 84: 61-67, 2008.
79. 山崎正志, 梁川範幸: 整形外科疾患に対する最新画像診断「上位頸椎インストゥルメンテーション手術における椎骨動脈走行の術前評価, 3次元 CT 血管造影法による解析」. 関節外科 27(10月増刊号): 44-51, 2008.
80. 山崎正志: 特集: 頸椎インストゥルメンテーション「環軸椎固定, Magerl 法・C1 外側塊スクリュー」. 関節外科 27: 69-80, 2008.
81. 山崎正志: 特集: 整形外科ナビゲーション支援手術「頸椎・胸椎手術における 3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」. J MIOS 49: 25-34, 2008.
82. 山崎正志: 胸椎後縦靭帯骨化症に対する治療方針. マルホ整形外科セミナー放送内容集第 188 集. pp7-10, 2008.
83. 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.
84. 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.