

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，山崎正志，国府田正雄，佐久間毅，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，鎌田尊人，池田修，橋本将行，橋本光宏，西尾豊，腰塚周平，吉永勝訓，村田淳，花岡英紀，須田浩太，楫野知道，上田明希，伊藤康夫，植田尊善，大河昭彦，高橋和久

主任研究者： 山崎正志 千葉大学大学院医学研究院整形外科学准教授

分担研究者： 大河昭彦 千葉大学大学院医学研究院整形外科学講師

分担研究者： 村田淳 千葉大学医学部附属病院リハビリテーション部准教授

分担研究者： 国府田正雄 千葉市立青葉病院整形外科副部長

分担研究者： 花岡英紀 千葉大学医学部附属病院臨床試験部部長

研究要旨：急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子（Granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF）を用いた神経保護療法について、有効性の評価を主目的とする Phase IIb 臨床試験を施行した。2009年8月以降、急性期頸髄損傷患者(受傷後48時間以内)を試験に登録し、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群19例、対照群26例が3ヵ月以上観察可能であった。受傷時、受傷後3ヵ月時のASIAスコアおよびAISを評価し、ASIA運動・痛覚スコア改善点数を算出した。AISで1段階以上の改善を認めた例がG-CSF群で11例(57.9%)、対照群で9例(34.6%)であった。ASIA運動スコア改善点数はG-CSF群で26.1 \pm 18.9、対照群で12.2 \pm 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)。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における脊髄麻痺の改善を促進させる効果を有すると考えられる。

A. 研究目的

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治療す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しまっているといえる。

一方、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。

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し、現在、白血球減少症、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して臨床使用されている [11]。一方、中枢神経系において G-CSF は、骨髄細胞を脳、脊髄中へ動員する [12]、神経細胞のアポトーシスを抑制する [13, 14]、炎症性サイトカインの発現を低下する [15, 16]、といった神経保護作用を有するという報告がなされ、海外では脳梗塞に対する臨床研究が報告されている [17]。これらの報告より、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、我々は脊髄損傷モデルにおいてその作用機序、有用性を検討し、報告してきた [18-30]。現在までのところ、以下のような機序が考えられる。① G-CSF により動員された骨髄由来細胞が脊髄損傷

部に生着する [18]。骨髄キメラマウスを用いた検討では、G-CSF 投与により脊髄損傷部への骨髄由来細胞動員が促進されており、その一部はアストロサイトやオリゴデンドロサイトへと分化していた。②直接的にアポトーシスを抑制する [13, 19]。G-CSF は *in vitro* において培養神経細胞の抗アポトーシス蛋白発現を増加させ、グルタミン酸誘導性細胞死を抑制した。また、マウス脊髄損傷モデルにおいて、G-CSF は神経細胞のアポトーシスを抑制し、後肢機能を回復させた。③オリゴデンドロサイトの細胞死を抑制し、髄鞘を保護する [31]。G-CSF 受容体は脊髄中のオリゴデンドロサイトには発現していないことからこの作用は間接的なものと考えられる。④炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-1 β) 発現を抑制する [15, 16, 25, 26]。これら炎症性サイトカインは損傷後急性期に細胞毒性を発揮し組織破壊に関与することから、G-CSF による炎症性サイトカイン発現抑制は組織保護と関係している可能性が高い。⑤血管新生を促進する [29, 30]。G-CSF の神経保護の効果はこれらを介した二次損傷軽減と考えられる [22]。

これらの根拠から、我々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対する G-CSF 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、2008年6月より安全性確認を主目的とする Phase I/IIa 臨床試験を開始した。この試験デザインはオープンラベル用量漸増試験で、コントロールを設定しないものである。第一段階として5例に G-CSF として 5 μ g/kg/日を連続5日間点滴静注投与し、第二段階として12例に 10 μ g/kg/日を連続5日間点滴静注投与した [32-34]。その結果、全例で程度の差はあるものの運動、感覚麻痺の改善を認めた。血液所見に

において投与期間中に白血球数の有意な上昇を認めたが投与終了後速やかに投与前の値に戻り、また、重篤な有害事象の発生を認めることはなく、急性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 G-CSF 投与の安全性を確認した。

しかし急性脊髄損傷では、受傷時の損傷の程度により神経症状の改善の程度が異なる。また、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。そこで今回は、G-CSF 神経保護療法の有効性を検証するため多施設前向き比較対照試験(Phase IIb 臨床試験)を開始した。今回の試験では、G-CSF の投与量・投与期間を 10 μ g/kg/日の 5 日間連続投与とし、対象を頸髄損傷患者に限定した。さらに、G-CSF を投与せずに同様の治療を行う対照群との比較を行った。

B. 研究方法

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、メチルプレドニゾン大量投与療法は行われなかった。

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)

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ヵ月時の痛覚スコア－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[35]。

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 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。

C. 結果

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, 2)。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1-3)。

表1. G-CSF群および対照群の症例データ

		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)		

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2. G-CSF群症例

No.	受傷時 年齢	性	身長 (cm)	体重 (kg)	受傷機転	損傷 高位	受傷～初診 (時間)	受傷～G-CSF 投与開始(時間)	経過観察期間 (月)
1	54	男	164	59	転倒転落	C6/7	2	7	3
2	53	女	160	50	交通事故	C6/7	2	48	3
3	39	男	177	71	スポーツ	C4/5	2	48	3
4	38	男	183	80	転倒転落	C3/4	3	48	3
5	64	男	159	40	転倒転落	C5/6	8	12	3
6	59	女	160	55	転倒転落	C3/4	2	24	3
7	62	男	162	49	交通事故	C4/5	2	6	3
8	51	男	175	85	交通事故	C5/6	3	48	3
9	68	男	177	63	転倒転落	C4/5	12	24	3
10	61	男	172	63	交通事故	C4/5	2	24	3
11	65	男	160	60	転倒転落	C3/4	1	15	3
12	43	男	173	79	転倒転落	C4/5	6	12	3
13	68	女	155	45	転倒転落	C5/6	6	36	3
14	54	女	160	60	交通事故	C4/5	3	48	3
15	66	女	147	35	転倒転落	C4/5	6	48	3
16	65	男	152	47	落下物	C5/6	6	48	3
17	62	男	174	64	交通事故	C3/4	3	48	3
18	62	女	152	65	転倒転落	C4/5	3	24	3
19	63	男	156	60	転倒転落	C3/4	3	48	3

表3. 対照群症例

No.	受傷時 年齢	性	身長 (cm)	体重 (kg)	受傷機転	損傷 高位	受傷～初 診(時間)	経過観察期間 (月)
1	60	男	168	52	転倒転落	C3/4	4	3
2	41	男	167	62	その他	C4/5	4.5	3
3	79	男	164	68	転倒転落	C4/5	4	3
4	65	男	163	62	交通事故	C3/4	4	3
5	78	女	148	62	転倒転落	C3/4	48	3
6	26	男	170	62	交通事故	C5/6	3	3
7	41	女	166	41	交通事故	C5/6	24	3
8	58	男	172	41	転倒転落	C3/4	3	3
9	23	男	168	68	交通事故	C5/6	10	3
10	66	男	168	60	転倒転落	C5/6	2.5	3
11	84	女	145	48	交通事故	C2/3	3	3
12	58	男	163	70	交通事故	C4/5	1	3
13	64	女	150	54	交通事故	C3/4	2	3
14	37	女	167	93	転倒転落	C4/5	5	3
15	63	女	161	45	転倒転落	C3/4	6	3
16	41	男	165	68	転倒転落	C5/6	3	3
17	63	男	166	50	転倒転落	C2/3	13	3
18	61	男	164	62	転倒転落	C5/6	6	3
19	75	男	160	57	交通事故	C5/6	6	3
20	52	男	165	60	転倒転落	C4/5	48	3
21	68	男	177	80	転倒転落	C4/5	6	3
22	27	男		60	スポーツ	C5/6	3	3
23	72	男	153	54	転倒転落	C6/7	4	3
24	70	男		73	転倒転落	C6/7	4	3
25	63	男	158	58	転倒転落	C4/5	3	3
26	85	男	158	53	転倒転落	C3/4	48	3

2. 脊髄損傷の重症度（AIS）

AIS の変化を表に示す(表 4)。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 5)。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 カ月の時点でも 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 例に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 6)。

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 7)。

表4：AIS

受傷時	G-CSF群					受傷時	対照群				
	受傷後3ヵ月						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5. 全症例におけるAISの変化

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6. 不全麻痺例(AIS: B, C, D)におけるAISの変化

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7. 不全麻痺例(AIS: B, C)におけるAISの変化

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

3. ASIA 運動スコア

ASIA スコアの変化を表に示す(表 8, 9)。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 10)。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 ヶ月の時点では 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 10)。

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 11)。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(表 11)。

表8. G-CSF群におけるASIAスコアの変化

No.	運動スコア			痛覚スコア			受傷時 完全麻痺 の有無
	受傷時	受傷後 3ヵ月	改善 点数	受傷時 (投与前)	受傷後 3ヵ月	改善 点数	
1	84	100	16	84	72	-12	
2	27	35	8	27	29	2	○
3	98	99	1	106	112	6	
4	70	100	30	84	95	11	
5	87	91	4	62	62	0	
6	32	80	48	30	62	32	
7	82	94	12	106	112	6	
8	88	94	6	102	108	6	
9	37	80	43	28	100	72	
10	46	80	34	62	66	4	
11	14	51	37	21	62	41	
12	73	100	27	64	68	4	
13	34	87	53	66	86	20	
14	75	95	20	104	104	0	
15	73	100	27	84	112	28	
16	91	100	9	104	112	8	
17	70	99	29	62	112	50	
18	14	87	73	51	112	61	
19	76	94	18	104	103	-1	
平均±	61.6	87.7**	26.1	71.1	88.9**	17.8	
SD	±27.3	±17.5	±18.9	±30.0	±24.9	±23.2	

運動スコア: 0~100点, 痛覚スコア: 0~112点

*: 受傷時に比し有意に改善 (p<0.05)

** : 受傷時に比し有意に改善 (p<0.01)

表9. 対照群におけるASIAスコアの変化

No.	運動スコア			痛覚スコア			受傷時 完全麻痺 の有無
	受傷時	受傷後 3ヵ月	改善 点数	受傷時	受傷後 3ヵ月	改善 点数	
1	78	100	22	111	112	1	
2	4	8	4	12	16	4	○
3	61	99	38	112	112	0	
4	48	90	42	80	112	32	
5	0	0	0	20	56	36	○
6	19	24	5	62	26	-36	○
7	12	35	23	20	101	81	
8	7	55	48	62	87	25	
9	96	100	4	112	112	0	
10	10	29	19	16	28	12	○
11	96	100	4	102	112	10	
12	90	90	0	36	36	0	
13	90	96	6	112	112	0	
14	40	46	6	38	42	4	
15	97	90	-7	112	112	0	
16	42	46	4	32	48	16	○
17	76	98	22	85	97	12	
18	92	94	2	未検	未検	未検	
19	95	97	2	未検	未検	未検	
20	78	90	12	未検	未検	未検	
21	96	100	4	未検	未検	未検	
22	11	6	-5	未検	未検	未検	○
23	23	41	18	未検	未検	未検	
24	12	17	5	20	20	0	○
25	13	19	6	未検	未検	未検	
26	49	83	34	未検	未検	未検	
平均±	51.3	63.6**	12.2	66.1	77.7*	11.6	
SD	±36.6	±36.5	±14.7	±39.4	±37.5	±24.0	

運動スコア: 0~100点, 痛覚スコア: 0~112点

*: 受傷時に比し有意に改善 (p<0.05)

** : 受傷時に比し有意に改善 (p<0.01)

表10. G-CSF群および対照群における運動スコアの変化

		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11. G-CSF群および対照群における痛覚スコアの変化

		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

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12）。白血球数については、投与前の値が 9.55 ± 3.58 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)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 ± 10.9 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)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 ± 3.20 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)、投与開始後の最高値が 29.3 ± 10.3 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)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12. G-CSF群におけるG-CSF投与前後の血液データ

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

D. 考察

1. 急性期脊髄損傷例に対する G-CSF 神経保護療法の有効性

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 ヶ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. G-CSF 投与による血液所見の変化と神経保護作用

今回の検討で、白血球数については、投与期間中は投与前に比し有意な上昇を認めた。また、白血球分画においては好塩基球、単核球においても有意な上昇を認め、好酸球においても有意差はないものの上昇の傾向を認めた。一方、リンパ球においては投与に伴う上昇はみられなかった。G-CSF を

投与することにより動員される末梢血単核球系の幹細胞（自家末梢血由来 CD34 陽性細胞）は、血液や血管を構成する細胞を形成する能力を持つ。急性心筋梗塞モデルにおいて、この末梢血幹細胞が血管内皮細胞を増生させ、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、治療効果を発揮するという報告がある[36]。今回の結果から、骨髄由来単核球系細胞の動員がなされていたことが示され、これが神経症状の回復に関与している可能性が考えられる。

3. G-CSF 神経保護療法の安全性

G-CSF を投与することにより、骨髄造血能が亢進し、それに伴う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・嘔吐などの副作用が報告されている[37-41]。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。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と脾臓破裂などの合併症が起こった例の報告がある[40, 41]。今回の G-CSF 投与例において、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。1 例で尿路感染に伴う発熱のため G-CSF 投与を中止したが、G-CSF 投与に伴う副作用ではないと判断した。1 例で軽度の肝機能障害を認めたが、自然軽快した。以上のように、今回の投与量、投与方法、投与期間であれば、急性期脊髄損傷患者に対する G-CSF 神経保護療法の安全性に問題はないと考える。

4. G-CSF の至適投与量・期間・方法

近年、心筋梗塞に対して各国で 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[42-49]。また、近年脳虚血モデルにおいて、G-CSF は、神経細胞

のアポトーシスを抑制する[13, 14]、炎症性サイトカインの発現を低下する[15, 16]、といった神経保護作用を有するという報告がされ、海外では脳梗塞に対する臨床研究が報告されている[17]。さらに、筋萎縮性側索硬化症（ALS）においても G-CSF 投与により動員される末梢血幹細胞により症状の進行を遅らせるという報告があり、臨床試験例の報告も散見される[50, 51]。

上述のように、多岐にわたる疾患に対して、諸家より G-CSF 投与臨床試験が行われているが、急性脊髄損傷患者に対する投与の報告は渉猟しうる限りない。近年行われた、心筋梗塞、脳梗塞に対する諸家の臨床試験の報告[17, 42-49]をまとめると、G-CSF の投与量は、2.5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と報告によって異なるが、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を投与した報告が多い。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[43]が、これは我々の結果と合致するものであった[32-34]。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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与に比べて上昇傾向にあった。

投与量を設定するにあたって、台湾で行われた脳梗塞に対する臨床試験の報告では 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与を行っていたが[17]、その他の心筋梗塞に対する報告では、いずれも 2.5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 4-6$ 日投与であった。Abdel-Latif らは心筋梗塞に対する臨床試験のメタ解析を行っているが[52]、これによると G-CSF 投与量が 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の群と 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満の群で心機能の回復に差は見られなかったと報告しているが、諸家の報告では 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 5日間投与の例が多く、今回我々も投与量を 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ に設定した。また、今回の我々の結果では白血球数の最

高値はわずかに $50.0 \times 10^3 / \mu\text{l}$ を超える症例もあり、当初我々は $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与までを計画していたが、白血球数上昇に伴う脾臓破裂などの重篤な合併症の発生を考慮し、最終投与量は $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与に設定した。

5. 今後の臨床試験の計画

急性期脊髄損傷に対する 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 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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, Piepmeier J, Sonntag VK, Wagner F, Wilberger JE, Winn HR, Young W. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury: results of the third national acute spinal injury randomized controlled trial. *JAMA* 1997; 277: 1597-604.
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. Pollard 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. 北川誠一, 湯尾明. G-CSF の基礎, 作用機序. *Biotherapy* 1992; 6: 20-8.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Gibson CL, Jones NC, Prior MJ, Bath PM, Murphy SP. G-CSF suppresses edema formation and reduces interleukin-1 α expression after cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25: 431-9.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 国府田正雄, 西尾豊, 岡田誠治, 鎌田尊人, 染谷幸男, 大河昭彦, 吉永勝訓, 守屋秀繁, 山崎正志. マウス脊髄損傷モデルに対する顆粒球コロニー刺激因子による骨髄由来細胞動員の効果. *日脊会誌* 16: 220, 2005.
21. 国府田正雄, 西尾豊, 守屋秀繁, 染谷幸男, 大河昭彦, 山崎正志. マウス脊

- 髄損傷モデルに対する顆粒球コロニー刺激因子による骨髄由来細胞動員の効果. 日整会誌 79(8): S755, 2005.
22. 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 58:1464, 2007.
23. 西尾豊, 国府田正雄, 鎌田尊人, 染谷幸男, 斉藤朋子, 大河昭彦, 吉永勝訓, 山崎正志. マウス脊髄損傷における顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)の治療効果. 日脊会誌 16: 219, 2005.
24. 西尾豊, 国府田正雄, 染谷幸男, 山崎正志, 吉永勝訓, 守屋秀繁. マウス脊髄損傷における顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)の治療効果. 日整会誌 79(8): S793, 2005.
25. 門田領, 国府田正雄, 染谷幸男, 萬納寺誓人, 山崎正志, 守屋秀繁. ラット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)の治療効果. 日整会誌 80(8): S1037, 2006.
26. 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 20: 180-181, 2007.
27. 門田領, 国府田正雄, 橋本将行, 西尾豊, 染谷幸男, 萬納寺誓人, 宮下智大, 藤由崇之, 川辺純子, 遠藤友規, 古矢丈雄, 大河昭彦, 山崎正志, 守屋秀繁. ラット脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子の治療効果. 再生医療 6 Suppl: 234, 2007.
28. 門田領, 国府田正雄, 橋本将行, 西尾豊, 染谷幸男, 萬納寺誓人, 宮下智大, 古矢丈雄, 藤由崇之, 川辺純子, 遠藤友規, 大河昭彦, 山崎正志, 守屋秀繁. ラット脊髄損傷モデルに対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の治療効果. 日脊会誌 18: 76, 2007.
29. 川辺純子, 国府田正雄, 門田領, 西尾豊, 山崎正志, 大河昭彦. 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. 第42回日本脊髄障害医学会抄録集 p130, 2007.
30. 川辺純子, 国府田正雄, 橋本将行, 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(Granulocyte colony-stimulating Factor: G-CSF)の血管系に対する効果. 日整会誌 81(8): S944, 2007.
31. Crowe MJ, Bresnahan JC, Shuman SL, Masters JN, Beattie MS. Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in rats and monkeys. Nat Med 1997; 3: 73-6
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Ellis SG, Penn MS, Bolwell B, Garcia M, Chako M, Wang T, Brezina KF, McConnell G, Topol EJ. Granulocyte colony stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: results of a pilot dose-escalation randomized trial. *Am Heart J* 2006; 152: 1051e9-1051e14.
44. 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.
45. 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.
46. Leone AM, Galiuto L, Garramone B, Rutella S, Giannico MB, Brugaletta S, Perfetti M, Liuzzo G, Porto I, Burzotta F, Niccoli G, Biasucci LM, Leone G, Rebuffi AG, Crea F. Usefulness of granulocyte colony-stimulating factor in patients with a large anterior wall acute myocardial infarction to prevent left ventricular remodeling (the rigenera study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 397-403.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Abdel-Latif A, Bolli R, Zuba-Surma EK, Tleyjeh IM, Hornung CA, Dawn B. Granulocyte colony-stimulating factor therapy for cardiac repair after acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2008; 156: 216-226.

E. 結論

急性期脊髄損傷患者 45 例に対して、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麻痺の改善を認めた。以上より、急性脊髄損傷患者に対する G-CSF 神経保護療法の有効性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
 6. 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期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.
- 学会発表**
1. Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, Koda M, Hashimoto M, Hashimoto M, Fujiyoshi T, Furuya T, Sakuma T, Kato K, Takahashi K. A phase I and IIa clinical trial using granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) as a neuroprotective therapy for acute spinal cord injury: 2nd Annual Meeting, Cervical Spine Research Society-Asia Pacific Section. April 28-30, 2011, Paradise Hotel Busan, Korea. (Abstract p70)
 2. Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, Koda M, Hashimoto M, Hashimoto M, Sakuma T, Kato K, Takahashi K. Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for acute spinal cord injury: a phase I and IIa clinical trial. 38th Annual Meeting, Cervical Spine Research Society. December 2-4, 2010, The Westin Charlotte, Charlotte, North Carolina. (Abstract p191)
 3. Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, Koda M, Hashimoto M, Hashimoto M, Hayashi K, Kato K, Takahashi K. Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for acute spinal cord injury: phase I, IIa clinical trial. EuroSpine 2010, Annual Meeting of the Spine Society of Europe. September 15-17, Reed Messe Wien Exhibition & Congress Center, Vienna. Eur Spine J 19 (Supple 3): S235-S236, 2010
 4. 高橋宏, 山崎正志, 大河昭彦, 橋本光宏, 佐久間毅, 加藤啓, 国府田正雄, 橋本将行, 高橋和久. 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を用いた神経保護療法: Phase I・IIa 臨床試験 第二報. 第40回日本脊椎脊髄病学会. 2010年4月21-23日 京王プラザホテル 東京都. J Spine Res 2(3):631, 2011
 5. 高橋宏, 山崎正志, 大河昭彦, 橋本光宏, 佐久間毅, 加藤啓, 国府田正雄, 橋本将行, 高橋和久. 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を用いた神経保護療法 第二報. 第10回日本再生医療学会総会. 2011年3月1-2日 京王プラザホテル 東京. 再生医療 10 suppl: 238, 2011
 6. 高橋宏, 国府田正雄, 橋本将行, 佐久間毅, 大河昭彦, 山崎正志. 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の検討: 第3報. 第45回日本脊髄障害医学

会. 2010年11月21-2日 松本文化会館 松本市. 抄録集 p115

7. 高橋宏, 山崎正志, 大河昭彦, 国府田正雄, 橋本将行, 林浩一, 佐久間毅, 高橋和久. 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony stimulating factor: G-CSF) を用いた神経保護療法の検討. 第39回日本脊椎脊髄病学会. 2010年4月22-24日 高知県立県民文化ホール 高知市. J Spine Res 1(3):590, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究について、本年度は特許取得や実用新案登録はない。