

圧迫性脊髄症急性増悪例に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を用いた神経保護療法：頸髄症例に対する多施設前向き比較対照試験

佐久間毅，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，鎌田尊人，池田修，橋本将行，橋本光宏，西尾豊，腰塚周平，村上正純，望月真人，南徳彦，相庭温臣，清水純人，安宅洋美，蓮江文男，吉永勝訓，村田淳，花岡英紀，相澤俊峰，小野睦，今釜史郎，金村徳相，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：圧迫性脊髄症急性増悪例に対する顆粒球コロニー刺激因子（Granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF）を用いた神経保護療法について、有効性の評価を主目的とする Phase IIb 臨床試験を施行した。2010 年 4 月以降、圧迫性頸髄症急性増悪例を試験に登録し、施設ごとに G-CSF 群(G-CSF 10 μ g/kg/日を連続 5 日間点滴静注)および対照群（G-CSF 投与なし）に振り分けた。G-CSF 投与（観察開始）から 1 ヶ月間は手術治療を行わず運動・感覚麻痺の評価を行った。G-CSF 群 21 例、対照群 27 例が 6 ヶ月以上観察可能であった。日整会頸髄症治療判定基準（17 点満点）は、投与直前（観察開始時）が G-CSF 群 8.2 ± 2.9 、対照群 8.3 ± 2.4 、1 ヶ月後が G-CSF 群 11.1 ± 2.7 (平均改善率 33.6%)、対照群 8.2 ± 2.3 (平均改善率-1.4%) ($p < 0.01$)、6 ヶ月後が G-CSF 群 12.7 ± 2.0 (平均改善率 49.7%)、対照群 11.7 ± 2.3 (平均改善率 38.4%)であった。今回の結果から、G-CSF 神経保護療法は圧迫性頸髄症急性増悪例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る。

A. 研究目的

圧迫性脊髄症では通常、ヘルニア、骨棘、靭帯骨化などによる慢性的な脊髄圧迫により脊髄障害が緩徐に進行する [1, 2]。その病態の詳細については不明な点が多いが、慢性的な圧迫によっても急性脊髄損傷と同様に神経細胞やグリア細胞の細胞死が惹起され、これによって脊髄の機能障害が起こると考えられている [3-11]。圧迫性脊髄症の患者において、時に比較的軽い外傷を契機に、または誘因無く急速な症状の増悪をみる事がある。こうした脊髄症の急性増悪には脊

髄内部での神経細胞やグリア細胞の細胞死が関与していると考えられており [1, 2, 7, 10, 11]、放置すると難治性となりうる。圧迫性脊髄症例の約 5%に急激な症状増悪が生じるとの報告がある [12]。また、早期に手術が行われた例では良好な症状改善が期待できるのに対し、保存療法が行われた例では悪化傾向を認めることが多い [13, 14]。

顆粒球コロニー刺激因子
(Granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF、一般名：フィルグラスチム)は血球系に作用する増殖因子であり、顆粒球系細胞の分

化・増殖・生存促進などの作用を有する[15,16]。本邦では、白血球減少症に対して、また末梢血幹細胞移植ドナーに対して、造血幹細胞の末梢血への動員のための投与が臨床的に行われている。中枢神経系においては、骨髄細胞を脳・脊髄中へ動員する作用や[17]、脳卒中モデルに対する神経保護作用[18,19]などが報告されており、海外では脳梗塞に対する臨床試験が報告されている[20]。これらの報告から、我々は G-CSF が損傷脊髄に対しても神経保護作用を有するという仮説を立てた。そしてこの仮説を実証するため、我々はラットおよびマウスの脊髄損傷モデルに G-CSF の投与を行ったところ、投与後に後肢機能が有意に改善した。さらに我々は、G-CSF の損傷脊髄に対する作用機序について検討を進めた。現在までに得られたデータから、①G-CSF により動員された骨髄由来細胞が脊髄損傷部に生着する、②直接的に神経細胞死を抑制する、③Oligodendrocyte の細胞死を抑制し髄鞘を保護する、④炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β)発現を抑制する、⑤血管新生を促進する、という効果が明らかとなった [9, 21-24]。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有する可能性が示唆された。

これらの根拠から我々は、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の医師主導型自主臨床研究を計画するに至った。われわれは G-CSF 神経保護療法の安全性確認を主目的とする Phase I/IIa 臨床試験を計画し、2008 年 3 月に千葉大学医学部附属病院治験審査委員会の承認を得た（承認番号 G19040）。本試験は 2008 年 6 月に開始となり、第 1 段階の G-CSF 5 μ g/kg/日の 5 日間連続投与、続いて、第 2 段階の G-CSF

10 μ g/kg/日の 5 日間連続投与を行った[25, 26]。結果として、G-CSF 神経保護療法の安全性が確認され、G-CSF の至適投与量・投与期間は 10 μ g/kg/日の 5 日間連続投与と結論された。この結果を踏まえ、我々は 2010 年 4 月から G-CSF 神経保護療法の有効性評価を主目的とする Phase IIb 臨床試験を開始した。今回は、頸髄症例に対する臨床試験の結果を報告する。

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 20 歳から 85 歳の圧迫性頸髄症急性増悪患者(直近の 1 ヶ月間に日本整形外科学会頸髄症治療判定基準[JOA スコア]にて 2 点以上の悪化を認めたもの)とした。但し安全性の配慮のため、①本剤の成分に過敏症の患者、②白血病などの造血系悪性疾患の既往をもつ患者、③過去 5 年以内の悪性疾患の既往をもつ患者、④心筋梗塞・狭心症の治療を受けている患者、⑤血栓・塞栓症の既往またはその傾向をもつ患者、⑥脾腫のある患者、⑦意識障害を有する患者、⑧妊婦、⑨脳梗塞などの神経症状評価に影響を及ぼしうる神経疾患を併発している患者については除外した。以上の条件を満たす患者に、今回の G-CSF 神経保護療法についての十分な説明を行った後に、本人の自由意志による文書同意が得られた患者を試験の対象とした。

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

察開始) 後 1 ヶ月以降では、患者の希望に応じて手術を行なった。また、投与(観察開始)から 1 ヶ月以内の期間であっても、患者の希望があれば手術を行う方針とした。G-CSF 投与(観察開始)から手術までの期間は、両群とも安静、頸椎カラー固定などの保存療法を同等に行った。

主要評価項目は、G-CSF 投与(観察開始)後、1 ヶ月間の神経症状の推移とした。運動・感覚麻痺の推移を理学所見にて確認し、JOA スコア(0~17 点) で評価した[27]。また、上下肢の筋力および上下肢・体幹の痛覚を American Spinal Injury Association (ASIA) スコア(運動スコア: 0~100 点、痛覚スコア: 0~112 点)[28] に準じて評価した。これらの値に対する統計学的処理には Mann-Whitney U 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。また、有害事象(副作用)の有無を観察し、加えて血液所見の解析を行った。

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

C. 結果

1. 症例データ

計 63 例が本試験に登録され、うち 48 例が G-CSF 投与(観察開始)後 6 ヶ月以上の経過観察が可能であり、評価の対象となった。G-CSF 群では 22 例が登録されたが、うち 1 例は G-CSF 投与開始翌日に発熱が生じ、投与が中止となった。最終的には 21 例が評価の対象となり、疾患内訳は頸椎症性脊髄症 13 例、頸椎後縦靭帯骨化症 8 例であった(表 1, 2)。対照群では 41 例が登録されたが、8 例は観察開始から 1 ヶ月以内に手術が行われたため試験から除外した。1 例では脊髄腫瘍の合併のため、5 例では運動スコア、痛覚スコアの記載に不備があったため、評価の対象から除外した。最終的には 27 例が評価の対象となった。疾患内訳は頸椎症性脊髄症 15 例、頸椎後縦靭帯骨化症 12 例であった(表 1, 3)。

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

症例 No.	年齢 (歳) /性別	診断	責任 高位	術式	G-CSF投 与開始～ 手術 (日)	G-CSF投 与後 経過期間 (月)
1	67/男	後縦靱帯骨化症	C5/6	未手術	未手術	6
2	75/男	後縦靱帯骨化症	C3/4	C2-T1後方除圧固定術	49	6
3	64/男	後縦靱帯骨化症	C3/4	C2-T1後方除圧固定術	41	6
4	46/男	頸椎症性脊髄症	C5/6	C3-7椎弓形成術	94	6
5	66/男	頸椎症性脊髄症	C4/5	C3-7椎弓形成術	73	6
6	67/男	頸椎症性脊髄症	C4/5	C2-T1後方除圧固定術	67	6
7	59/男	頸椎症性脊髄症	C3/4	C3-7椎弓形成術	28	6
8	69/男	頸椎症性脊髄症	C3/4	C3-7椎弓形成術	32	6
9	75/男	頸椎症性脊髄症	C3/4	C2-T1椎弓形成術	60	6
10	71/男	頸椎症性脊髄症	C4/5	未手術	未手術	6
11	67/男	頸椎症性脊髄症	C4/5	C3-7椎弓形成術	74	6
12	68/女	頸椎症性脊髄症	C3/4	C3-7椎弓形成術	40	6
13	35/男	後縦靱帯骨化症	C3/4	C2-T3椎弓切除術	63	6
14	51/男	頸椎症性脊髄症	C4/5	C4-5前方固定術	38	6
15	59/男	後縦靱帯骨化症	C4/5	C3-7椎弓形成術	37	6
16	74/男	頸椎症性脊髄症	C4/5	C3-7椎弓形成術	62	6
17	56/男	頸椎症性脊髄症	C3/4	C3-7椎弓形成術	113	6
18	66/女	後縦靱帯骨化症	C5/6	C2-T1後方除圧固定術	28	6
19	64/女	後縦靱帯骨化症	C3/4	C2-T1後方除圧固定術	82	6
20	62/男	後縦靱帯骨化症	C4/5	C2-T1後方除圧固定術	66	6
21	66/男	頸椎症性脊髄症	C4/5	C2-T1後方除圧固定術	79	6

表3. 对照群症例

症例 No.	年齢 (歳) /性別	診断	責任 高位	術式	観察開始 ～手術 (日)	観察開始 後経過期間 (月)
1	79/女	後縦靱帯骨化症	C3/4	C2-7後方除圧固定術	65	6
2	85/男	後縦靱帯骨化症	C3/4	C1-7椎弓形成術	65	6
3	63/男	後縦靱帯骨化症	C3/4	C2-T1後方除圧固定術	64	6
4	64/男	後縦靱帯骨化症	C4/5	C2-T1後方除圧固定術	57	6
5	74/男	頸椎症性脊髄症	C3/4	C1-T1後方除圧固定術	78	6
6	39/男	頸椎症性脊髄症	C3/4	C2-T1後方除圧固定術	93	6
7	54/男	後縦靱帯骨化症	C5/6	C2-7椎弓形成術	28	6
8	84/男	頸椎症性脊髄症	C3/4	C2-7椎弓形成術	31	6
9	85/男	後縦靱帯骨化症	C3/4	C3-5後方除圧固定術	29	6
10	53/男	後縦靱帯骨化症	C4/5	C2-7前方除圧固定術	68	6
11	75/女	頸椎症性脊髄症	C3/4	C3-5選択的椎弓形成術	29	6
12	63/男	頸椎症性脊髄症	C5/6	C4-6選択的椎弓形成術	39	6
13	75/男	頸椎症性脊髄症	C5/6	C4-6選択的椎弓形成術	32	6
14	82/女	頸椎症性脊髄症	C3/4	C3-5選択的椎弓形成術	42	6
15	46/男	後縦靱帯骨化症	C4/5	C3-6前方固定術	34	6
16	63/男	後縦靱帯骨化症	C4/5	C2-7椎弓形成術	53	6
17	42/男	後縦靱帯骨化症	C3/4	C3-4前方除圧固定術	37	6
18	61/男	頸椎症性脊髄症	C3/4	C3-7椎弓形成術	52	6
19	72/男	頸椎症性脊髄症	C3/4	C3-7椎弓形成術	75	6
20	80/男	頸椎症性脊髄症	C4/5	C3-7椎弓形成術	28	6
21	69/女	頸椎症性脊髄症	C4/5	C2-7椎弓形成術	30	6
22	56/男	頸椎症性脊髄症	C3/4	C2-7椎弓形成術	42	6
23	85/男	頸椎症性脊髄症	C4/5	C5-7椎弓形成術	29	6
24	69/男	後縦靱帯骨化症	C4/5	C3-7椎弓形成術	52	6
25	70/女	後縦靱帯骨化症	C5/6	C3-T1椎弓形成術	43	6
26	82/女	頸椎症性脊髄症	C5/6	C3-7椎弓形成術	34	6
27	55/男	頸椎症性脊髄症	C3/4	C3-5前方除圧固定術	30	6

2. JOA スコア

投与(観察開始)1 ヶ月前の JOA スコアは G-CSF 群 12.6±2.6、対照群 12.8±2.5、投与直前(観察開始時)の JOA スコアは、G-CSF 群 8.2±2.9、対照群 8.3±2.4 と、両群間に有意差を認めず、全例で投与前の 1 ヶ月間に、JOA スコアで 2 点以上の脊髄症の悪化を認めていた(表 4, 5, 6)。投与(観察開始)1 ヶ月後の JOA スコアは、G-CSF 群で 11.1±2.7(平均改善率 33.6%)、対照群 8.2±2.3(平均改善

率-1.4%)と、G-CSF 群では脊髄症の有意な改善を認めた ($p<0.01$)。G-CSF 群では 21 例中 19 例で、対照群では 27 例全例で投与(観察開始)後 1 ヶ月以降に手術が行われた。6 ヶ月後の JOA スコアは、G-CSF 群で 12.7±2.0(平均改善率 49.7%)、対照群で 11.7±2.3(平均改善率 38.4%)と、G-CSF 群での改善が良好であったが有意差はなかった(表 4, 5, 6)。

表4. G-CSF群および対照群におけるJOAスコアの変化

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

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5 G-CSF群におけるJOAスコアの変化

症例 No.	JOAスコア(点)				改善率(%)	
	投与1ヵ月前	投与直前	投与1ヵ月後	投与6ヵ月後	投与1ヵ月後	投与6ヵ月後
1	16.5	11.5	14.0	14.0	45.5	45.5
2	16.0	8.5	14.5	14.5	70.6	70.6
3	14.0	9.5	14.5	15.0	66.7	73.3
4	14.0	11.5	14.0	16.0	45.5	81.8
5	12.0	7.5	13.0	14.0	57.9	68.4
6	6.0	0.0	4.5	11.0	26.5	64.7
7	13.5	5.0	10.0	13.5	41.7	70.8
8	14.5	10.0	11.5	14.0	21.4	57.1
9	12.0	9.0	12.0	13.0	37.5	50.0
10	13.5	10.0	10.5	10.5	7.1	7.1
11	14.0	11.5	11.5	12.5	0	18.2
12	11.0	7.0	11.0	11.0	40.0	40.0
13	12.0	6.5	7.0	10.0	4.8	33.3
14	13.5	9.0	11.5	14.5	31.3	68.8
15	8.0	6.0	8.0	12.0	18.2	54.5
16	12.0	7.0	9.0	11.5	20.0	45.0
17	16.0	13.5	15.0	15.0	42.9	42.9
18	10.5	6.5	9.5	9.5	28.6	28.6
19	9.0	5.5	9.0	9.0	30.4	30.4
20	13.5	7.0	11.0	13.5	40.0	65.0
21	13.0	10.0	12.0	12.0	28.6	28.6
平均	12.6	8.2	11.1**	12.7**	33.6	49.7
±SD	±2.6	±2.9	±2.7	±2.0	±18.6	±20.3

JOA スコア: 日本整形外科学会頸髄症治療判定基準(17点満点)

** : 投与直前と比し有意に改善 (p<0.01)

表6. 対照群におけるJOAスコアの変化

症例 No.	JOAスコア(点)				改善率(%)	
	1ヵ月前	観察開始時	1ヵ月後	6ヵ月後	1ヵ月後	6ヵ月後
1	11.5	9	9	10	0	12.5
2	11	7	7	10	0.0	30.0
3	14.5	10	9	13.5	-14.3	50.0
4	8.5	4.5	4.5	5	0.0	4.0
5	14.5	10.5	10	11.5	-7.7	15.4
6	14	11	11	14	0.0	50.0
7	12	10	10	13	0.0	42.9
8	12.5	9	9	12	0.0	37.5
9	13	10.5	10.5	13	0.0	38.5
10	13.5	8.5	9	13	5.9	52.9
11	13.5	9	9	13.5	0.0	56.2
12	12	8.5	8.5	13.5	0.0	58.8
13	13.5	9.5	8.5	10	-13.3	6.7
14	16.5	11	11	13.5	0.0	41.7
15	15	9.5	9.5	12	0.0	33.3
16	14.5	6	6	13	0.0	63.6
17	16	6.5	6.5	11.5	0.0	47.6
18	13	9	9	12.5	0.0	43.8
19	8.5	6.5	6.5	8.5	0.0	19.0
20	13	4	4	13.5	0.0	73.1
21	12.5	4.5	4.5	12	0.0	60.0
22	13.5	9.5	9.5	14.5	0.0	66.7
23	14	6	6	12	0.0	54.4
24	5	3	3	6	0.0	21.4
25	14	11	11	11.5	0.0	8.3
26	13	10.5	10.5	11.5	0.0	15.4
27	13	11	10.5	13	-8.3	33.3
平均	12.8	8.3	8.2	11.7**	-1.4	38.4
±SD	±2.5	±2.4	±2.3	±2.3	±4.3	±19.9

JOA スコア: 日本整形外科学会頸髄症治療判定基準(17点満点)

** : 投与直前と比し有意に改善 (p<0.01)

3. 運動スコア

投与直前(観察開始時)の運動スコアは、G-CSF 群で 90.1±6.9、対照群 92.1±5.4 と、両群間に有意差を認めなかった。1 ヶ月後の運動スコアは、G-CSF 群で 96.2±5.9(平均増加点数 6.1)、対照群で 91.7±5.4(平均増加点数 0)と、G-CSF 群で上下肢の筋力が有意に改善していた ($p<0.01$)。6 ヶ月後の運動スコアは、G-CSF 群で 98.1±2.6(平均増加点数 8.0)、対照群で 97.1±3.8(平均増加点数 5.1) と、G-CSF 群で筋力の改善が良好であったが有意差はなかった(表 7, 8, 9)。

4. 痛覚スコア

投与直前(観察開始時)の痛覚スコアは、G-CSF 群 82.2±21.0、対照群 81.6±20.7 と、両群間に有意差を認めなかった。1 ヶ月後の痛覚スコアは、G-CSF 群で 91.0±21.9(平均増加点数 8.9)、対照群で 81.3±20.5(平均増加点数 0.2)と、G-CSF 群で痛覚の改善が有意に良好であった ($p<0.01$)。6 ヶ月後の痛覚スコアは、G-CSF 群で 97.7±18.4(平均増加点数 15.5)、対照群で 93.4±17.0(平均増加点数 11.8)と、G-CSF 群で痛覚の改善が良好であったが有意差はなかった (表 8, 9, 10)。

表7. 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>
運動スコア(点)			
投与直前/ 観察開始時	90.1 ± 6.9 (73~99)	92.1 ± 5.4 (78~99)	0.41
1 ヶ月後	96.2 ± 5.9 (74~100)	91.7 ± 5.4 (78~99)	<0.01
6 ヶ月後	98.1 ± 2.6 (92~100)	97.1 ± 3.8 (86~100)	0.8
運動スコア増加点数(点)			
1 ヶ月後	6.1 ± 4.1 (1~17)	0.0 ± 1.1 (-5~2)	<0.01
6 ヶ月後	8.0 ± 5.7 (1~23)	5.1 ± 3.8 (0~12)	0.08

運動スコア: 0~100点

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8. G-CSF群における運動・痛覚スコアの変化

症例 No.	運動スコア			運動スコア 増加点数		痛覚スコア			痛覚スコア 増加点数	
	投与直前	1ヵ月後	6ヵ月後	1ヵ月後	6ヵ月後	投与直前	1ヵ月後	6ヵ月後	1ヵ月後	6ヵ月後
1	93	99	99	6	6	107	109	110	2	3
2	96	100	100	4	4	69	112	112	43	43
3	89	100	100	11	11	106	110	110	4	4
4	95	100	100	5	5	95	111	102	16	7
5	89	98	99	9	10	105	108	108	3	3
6	74	91	97	17	23	62	83	101	21	39
7	93	100	99	7	6	62	94	109	32	47
8	96	99	100	3	4	62	62	109	0	47
9	89	98	99	9	10	106	111	112	5	6
10	89	96	92	7	3	104	104	104	0	0
11	95	96	97	1	2	104	104	105	0	1
12	93	96	98	3	5	62	62	62	0	0
13	73	74	93	1	20	62	66	80	4	18
14	95	99	100	4	5	92	94	105	2	13
15	99	100	100	1	1	56	62	64	6	8
16	98	100	100	2	2	62	62	102	0	40
17	93	99	99	6	6	110	112	112	2	2
18	82	93	92	11	10	62	68	72	6	10
19	86	89	98	3	12	56	56	56	0	0
20	88	97	99	9	11	91	111	108	20	17
21	88	97	99	9	11	91	111	108	20	17
平均	90.1	96.2**	98.1**	6.1	8.0	82.2	91.0	97.7*	8.9	15.5
±SD	±6.9	±5.9	±2.6	±4.1	±5.7	±21.0	±21.9	±18.4	±12.0	±16.9

運動スコア: 0~100点, 痛覚スコア: 0~112点

*: 投与直前に比し有意に改善 (p<0.05)

** : 投与直前と比し有意に改善 (p<0.01)

表9. 対照群における運動・痛覚スコアの変化

症例 No.	運動スコア			運動スコア 増加点数		痛覚スコア			痛覚スコア 増加点数	
	投与直前	1ヵ月後	6ヵ月後	1ヵ月後	6ヵ月後	投与直前	1ヵ月後	6ヵ月後	1ヵ月後	6ヵ月後
1	92	92	97	0	5	92	92	109	0	17
2	95	95	98	0	3	62	62	92	0	30
3	98	98	100	0	2	62	62	104	0	42
4	88	88	88	0	0	62	62	62	0	0
5	96	91	100	-5	4	104	104	104	0	0
6	99	99	100	0	1	112	112	112	0	0
7	90	90	92	0	2	84	84	108	0	24
8	92	90	96	2	4	106	102	110	4	4
9	90	90	96	0	6	103	101	107	2	4
10	88	88	100	0	12	78	78	90	0	12
11	94	94	98	0	4	62	62	100	0	38
12	96	96	100	0	4	62	62	102	0	40
13	88	86	96	2	8	92	92	92	0	0
14	92	92	96	0	4	112	112	112	0	0
15	96	96	100	0	4	62	62	67	0	5
16	96	96	100	0	4	62	62	82	0	20
17	85	85	94	0	9	87	87	87	0	0
18	100	100	100	0	0	96	96	96	0	0
19	86	86	98	0	12	62	62	62	0	0
20	89	89	100	0	11	72	72	96	0	24
21	93	93	100	0	7	62	62	62	0	0
22	93	93	100	0	7	112	112	112	0	0
23	82	82	94	0	12	70	70	99	0	29
24	78	78	86	0	8	38	38	62	0	24
25	100	100	100	0	0	106	106	106	0	0
26	94	94	94	0	0	84	84	84	0	0
27	96	96	100	0	4	96	96	102	0	6
平均	92.1	91.7	97.1**	0.0	5.1	81.6	81.3	93.4*	0.2	11.8
±SD	±5.4	±5.4	±3.8	±1.1	±3.8	±20.7	±20.5	±17.0	±0.8	±14.5

運動スコア: 0~100点, 痛覚スコア: 0~112点

*: 投与直前に比し有意に改善 (p<0.05)

** : 投与直前と比し有意に改善 (p<0.01)

表10. G-CSF群および対照群における痛覚スコアの変化

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

痛覚スコア: 0~112点

表11. G-CSF投与後の血液データの変化

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

投与開始後の最高値：投与開始後7日目までの最高値

5. 血液所見

G-CSF 群では、末梢血中の白血球数が、G-CSF 投与直前の $6.3 \pm 1.7 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ から投与後には $27.6 \pm 6.1 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ まで上昇した。最高値は $40.4 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ であった（表11）。白血球数の増加の大部分は顆粒球の増加によるものであり、リンパ球の増加は認めなかった。また、単球の増加を認めた。CRP の増加は認めなかった。

6. 有害事象

G-CSF 群として登録された1例で、G-CSF 投与開始の翌日に 38°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。G-CSF 投与後に骨痛を訴えた例はなく、肝機能障害を生じた例もなかった。

D. 考察

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 ヶ月の時点で 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 ヶ月の時点での 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 ヶ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 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。

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。

[引用文献]

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Yamaura I, Yone K, Nakahara S, Nagamine T, Baba H, Uchida K, Komiya S. Mechanism of destructive pathologic changes in the spinal cord under chronic mechanical compression. *Spine* 2002; 27: 21-6.
9. 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.
10. 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.
11. 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].
12. 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.
13. 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.
14. Wang YL, Tsau JC, Huang MH. The prognosis of patients with cervical spondylotic myelopathy. *Kaohsiung J Med Sci* 1997; 13: 425-31.
15. 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.
16. Roberts AW. G-CSF: a key regulator of neutrophil production, but that's no all! *Growth Factors* 2005; 23, 33-41.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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

ニ一刺激因子(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.

26. 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.
27. 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.
28. 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.

E. 結論

圧迫性頸髄症急性増悪患者 48 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感覚麻痺の改善を認めた。以上より、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. Sakuma T, Yamazaki M, Koda M, Okawa A, Hashimoto M, Hashimoto M, Mannoji M, Furuya T, Takahashi H, Kato K. Neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor for patients with rapidly aggravating compression myelopathy: a phase I and IIa clinical trial. 2nd Annual Meeting, Cervical Spine Research Society-Asia Pacific Section. April 28-30, 2011, Paradise Hotel Busan, Korea. (Abstract p250)
 2. Sakuma T, Yamazaki M, Koda M, Kato K, Takahashi H, Hashimoto M, Okawa A. Neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor for rapidly aggravating compression myelopathy: 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 p263)
 3. Sakuma T, Takahashi H, Hayashi K, Hashimoto M, Hashimoto M, Koda M, Okawa A, Yamazaki M. Neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor for patients with rapidly aggravating compression myelopathy: phase I and 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): S342, 2010
 4. 佐久間毅, 山崎正志, 国府田正雄, 加藤啓, 高橋宏, 古矢丈雄, 橋本将行, 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: Phase I・IIa 臨床試験. 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):539, 2011
 5. 佐久間毅, 加藤啓, 高橋宏, 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)を用いた神経保護療法: Phase I/IIa 臨床試験. 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
 6. 佐久間毅, 加藤啓, 高橋宏, 大河昭彦, 国府田正雄, 山崎正志. 脊柱靱帯骨化

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.
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 p169

7. 佐久間毅, 山崎正志, 加藤啓, 高橋宏,
古矢丈雄, 山内友規, 川辺純子, 林浩一,
藤由崇之, 橋本将行, 橋本光宏, 国府田
正雄, 大河昭彦, 高橋和久. 圧迫性脊髄
症急性増悪例に対する顆粒球コロニー
刺激因子(G-CSF)投与による神経保護療
法. 第 25 回日本整形外科学会基礎学術
集会. 平成 22 年 10 月 14-15 日 国立京
都国際会館 京都市. 日整会誌
84(8):S1052, 2010
8. 佐久間毅, 山崎正志, 国府田正雄, 橋本
将行, 高橋宏, 林浩一, 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: Phase
I-IIa 臨床試験. 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):603, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究について、本年度は特許取得や実用
新案登録はない。

圧迫性脊髄症急性増悪例に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を用いた神経保護療法：胸髄症例に対する多施設前向き比較対照試験

佐久間毅，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，鎌田尊人，池田修，橋本将行，橋本光宏，西尾豊，腰塚周平，村上正純，望月真人，南徳彦，相庭温臣，清水純人，安宅洋美，蓮江文男，吉永勝訓，村田淳，花岡英紀，相澤俊峰，小野睦，今釜史郎，金村徳相，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：圧迫性脊髄症急性増悪例に対する顆粒球コロニー刺激因子（Granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF）を用いた神経保護療法について、有効性の評価を主目的とする Phase IIb 臨床試験を施行した。2010 年 4 月以降、圧迫性胸髄症急性増悪例を試験に登録し、施設ごとに G-CSF 群(G-CSF 10 μ g/kg/日を連続 5 日間点滴静注)および対照群（G-CSF 投与なし）に振り分けた。G-CSF 投与（観察開始）から 1 ヶ月間は手術治療を行わず運動・感覚麻痺の評価を行った。G-CSF 群 10 例、対照群 14 例が 6 ヶ月以上観察可能であった。JOA スコアの改善率は、G-CSF（観察開始）投与後 1 ヶ月で G-CSF 群 29.1 \pm 20.5%、対照群 1.1 \pm 4.2%($p<0.01$)、6 ヶ月で G-CSF 群 55.3 \pm 21.6%、対照群 44.3 \pm 24.5%であった。ASIA 運動スコア増加点数は 1 ヶ月で G-CSF 群 2.8 \pm 2.8 点、対照群 1.6 \pm 5.3 点($p<0.05$)、6 ヶ月で G-CSF 群 6.2 \pm 3.9 点、対照群 9.1 \pm 12.7 点、痛覚スコア増加点数は 1 ヶ月で G-CSF 群 6.4 \pm 5.5 点、対照群 1.0 \pm 3.2 点($p<0.01$)、6 ヶ月で G-CSF 群 23.2 \pm 12.4 点、対照群 8.8 \pm 10.6 点($p<0.01$)であった。今回の結果から、G-CSF 神経保護療法は圧迫性胸髄症急性増悪例における運動・感覚麻痺を軽減させる効果を有すると考えられる。

A. 研究目的

圧迫性脊髄症はヘルニア、骨棘、靭帯骨化などによる慢性的な脊髄圧迫により緩徐進行性の脊髄障害を来す疾患群である[1, 2]。圧迫性脊髄症の患者において、時に比較的軽い外傷を契機に、または誘因無く急速な症状の増悪をみる事がある。こうした脊髄症の急性増悪は脊髄内部での神経細胞・グリア細胞の細胞死が関与していると考えられており[1-4]、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[5]。また、早期に手術が行われた例では良好な症状改善が期待できるのに対し、保存療法が行われた例では悪化傾向を認めることが多い[6, 7]。

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[8, 9]。

白血球減少症に対して、また末梢血幹細胞移植ドナーに対して、造血幹細胞の末梢血への動員のための投与が保険適当となっている。中枢神経系においては、骨髄細胞を脳・脊髄中へ動員する作用や[10]、脳卒中モデルに対する神経保護作用[11,12]などが報告されており、海外では脳梗塞に対する臨床試験が報告されている[13]。これらの報告から、脊髄損傷に対しても G-CSF が治療効果を発揮しうる可能性が想定されたため、われわれは G-CSF の脊髄損傷に対する有効性およびその作用メカニズムについて検討を進めてきた[14-18]。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た

（承認番号 G19040）。本試験は 2008 年 6 月に開始となり、第 1 段階の G-CSF $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の投与例 5 例[19]、および第 2 段階の G-CSF $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を投与した 12 症例について安全性を確認した[20]。引き続き我々は、G-CSF 神経保護療法の有効性評価を主目的とする Phase IIb 臨床試験を 2010 年 4 月より開始している。今回は、胸髄症例を対象とした試験の結果を報告する。

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 20 歳から 85 歳の圧迫性胸髄症急性増悪患者（直近の 1 ヶ月間に日本整形外

科学会頸髄症治療判定基準[上肢スコアを除く 11 点満点][JOA スコア]にて 2 点以上の悪化を認めたもの)とした。但し安全性の配慮のため、①本剤の成分に過敏症の患者、②白血病などの造血系悪性疾患の既往をもつ患者、③過去 5 年以内の悪性疾患の既往をもつ患者、④心筋梗塞・狭心症の治療を受けている患者、⑤血栓・塞栓症の既往またはその傾向をもつ患者、⑥脾腫のある患者、⑦意識障害を有する患者、⑧妊婦、⑨脳梗塞などの神経症状評価に影響を及ぼしうる神経疾患を併発している患者については除外した。以上の条件を満たす患者に、今回の G-CSF 神経保護療法についての十分な説明を行った後に、本人の自由意志による文書同意が得られた患者を試験の対象とした。

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

主要評価項目は、G-CSF 投与（観察開始）後、1 ヶ月間の神経症状の推移とした。運動・感覚麻痺の推移を理学所見にて確認し、JOA スコア（[上肢スコアを除く]0～11 点）で評価した[21]。また、下肢の筋力および体幹・下肢の痛覚を American Spinal Injury Association (ASIA) スコア（運動スコア[上肢

スコアを除く]：0～50点、痛覚[頸椎領域を除く]：0～98点) [22]に準じて評価した。これらの値に対する統計学的処理には Mann-Whitney U 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。また、有害事象(副作用)の有無を観察し、加えて血液所見の解析を行った。

C. 結果

1. 症例データ

計 31 例が本試験に登録され、うち 24 例が G-CSF 投与（観察開始）後 6 ヶ月以上の経過観察が可能であった。G-CSF 群では 11

例が登録されたが、うち 1 例は脊髄ヘルニアの合併のため評価から除外した。最終的には 10 例が評価の対象となり、疾患内訳は胸椎後縦靭帯骨化症 5 例、胸椎黄色靭帯骨化症 2 例、胸椎症性脊髄症 3 例であった（表 1, 2）。対照群では 20 例が登録されたが、4 例は観察開始から 1 ヶ月以内に手術が行われたため試験から除外した。2 例では脊髄腫瘍の合併のため、評価の対象から除外した。最終的には 14 例が評価の対象となった。疾患内訳は胸椎後縦靭帯骨化症 4 例、胸椎黄色靭帯骨化症 6 例、胸椎症性脊髄症 4 例であった（表 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	10	14	
性別			
男	9	11	
女	1	3	
年齢(歳)	32～74 (49.7 ± 8.9)	22～72 (53.1 ± 10.6)	0.214
疾患内訳			
胸椎後縦靭帯骨化症	5	4	
胸椎黄色靭帯骨化症	2	6	
胸椎症性脊髄症	3	4	
責任高位			
C7/T1	2	1	
T2/3	1	1	
T3/4	1	1	
T4/5	0	1	
T5/6	1	0	
T6/7	0	1	
T7/8	2	1	
T8/9	1	0	
T9/10	0	3	
T10/11	1	2	
T11/12	1	2	
T12/L1	0	1	
手術術式			
椎弓切除術	5	10	
後方除圧固定術	5	4	
G-CSF投与～手術(日)	29～101 (43.6 ± 15.6)		
観察開始～手術(日)		28～70 (48.5 ± 13.3)	

表2. G-CSF群症例

症例 No.	年齢 (歳) / 性別	診断	責任高位	術式	G-CSF投与開始～手術 (日)	G-CSF投与後経過期間 (月)
1	46/男	胸椎後縦靭帯骨化症	T7/8	後方除圧固定術	59	6
2	32/男	胸椎後縦靭帯骨化症	T7/8	後方除圧固定術	29	6
3	57/男	胸椎症性脊髄症	C7/T1	椎弓切除術	30	6
4	67/男	胸椎黄色靭帯骨化症	T11/12	椎弓切除術	33	6
5	74/男	胸椎症性脊髄症	C7/T1	椎弓切除術	30	6
6	34/男	胸椎後縦靭帯骨化症	T8/9	後方除圧固定術	101	6
7	36/男	胸椎後縦靭帯骨化症	T5/6	後方除圧固定術	45	6
8	41/男	胸椎黄色靭帯骨化症	T2/3	椎弓切除術	36	6
9	49/男	胸椎後縦靭帯骨化症	T3/4	後方除圧固定術	34	6
10	61/女	胸椎症性脊髄症	T10/11	椎弓切除術	39	6

表3. 対照群症例

症例 No.	年齢 (歳) / 性別	診断	責任高位	術式	観察開始～手術 (日)	観察開始後経過期間 (月)
1	72/女	胸椎後縦靭帯骨化症	T2/3	後方除圧固定術	46	6
2	55/男	胸椎黄色靭帯骨化症	T9/10	椎弓切除術	59	6
3	44/男	胸椎黄色靭帯骨化症	T9/10	椎弓切除術	56	6
4	16/男	胸椎症性脊髄症	T4/5	椎弓切除術	50	6
5	38/男	胸椎後縦靭帯骨化症	T3/4	後方除圧固定術	48	6
6	22/男	胸椎症性脊髄症	T6/7	椎弓切除術	29	6
7	70/男	胸椎黄色靭帯骨化症	T10/11	椎弓切除術	48	6
8	57/女	胸椎症性脊髄症	T12/L1	椎弓切除術	35	6
9	66/女	胸椎後縦靭帯骨化症	T7/8	後方除圧固定術	70	6
10	56/男	胸椎黄色靭帯骨化症	T11/12	椎弓切除術	32	6
11	72/男	胸椎黄色靭帯骨化症	T11/12	椎弓切除術	64	6
12	42/男	胸椎後縦靭帯骨化症	T9/10	後方除圧固定術	46	6
13	63/男	胸椎黄色靭帯骨化症	T10/11	椎弓切除術	58	6
14	70/男	胸椎症性脊髄症	C7/T1	椎弓切除術	38	6

2. JOA スコア

投与(観察開始)1カ月前の JOA スコアは G-CSF 群 6.6±1.7、対照群 7.6±1.8、投与直前(観察開始時)の JOA スコアは G-CSF 群 3.8±1.3、対照群 4.1±1.4 と、両群間に有意差を認めず、全例で投与前の1ヵ月間に、JOA score で2点以上の低下を認めていた(表4, 5, 6)。投与(観察開始)1ヵ月後の JOA スコアは G-CSF 群 5.7±2.4、対照群 4.3±1.3 であり、改善率は G-CSF 群

29.1±20.5%、対照群 1.1±4.2%と、G-CSF 群では脊髄症の有意な改善を認めた(p<0.01)。G-CSF 群、対照群ともに全例で投与(観察開始)後1ヶ月以降に手術が行われた。行なった。6ヵ月後の JOA スコアは G-CSF 群 7.8±1.7、対照群 7.2±1.7 であり、改善率は6ヵ月で G-CSF 群 55.3±21.6%、対照群 44.3±24.5%と、両群間に有意差は認めなかった(表4, 5, 6)。

表4. G-CSF群および対照群におけるJOAスコアの変化

	G-CSF群	対照群	p
JOAスコア(点)			
1ヵ月前	6.6 ± 1.7 (3.5~9.0)	7.6 ± 1.8 (6.0~11.0)	0.771
投与直前/ 観察開始時	3.8 ± 1.3 (1~5.5)	4.1 ± 1.4 (1.5~6.0)	0.501
1ヵ月後	5.7 ± 2.4 (1.0~9.0)	4.3 ± 1.3 (2.5~6.0)	0.061
6ヵ月後	7.8 ± 1.7 (6.5~10.0)	7.2 ± 1.7 (4.5~10.5)	0.379
改善率(%)			
1ヵ月後	29.1 ± 20.5 (0.0~63.6)	1.1 ± 4.2 (0.0~15.8)	<0.01
6ヵ月後	55.3 ± 21.6 (23.5~84.6)	44.3 ± 24.5 (4.0~92.9)	0.254

JOAスコア:日本整形外科学会頸髄症治療判定基準

表5. G-CSF群におけるJOAスコアの変化

症例 No.	JOAスコア(点)				改善率(%)	
	投与1ヵ月前	投与直前	投与1ヵ月後	投与6ヵ月後	投与1ヵ月後	投与6ヵ月後
1	7.5	5.5	9	9	63.6	63.6
2	6	4	6	6	28.6	28.6
3	8	4.5	7	10	38.5	84.6
4	6	4	6.5	6.5	35.7	35.7
5	7.5	5	8.5	8.5	58.3	58.3
6	8	4	5.5	7	21.4	42.9
7	5	3	3.5	8	6.3	62.5
8	9	4	5.5	9.5	21.4	78.6
9	3.5	1	1	8.5	0.0	75.0
10	5	2.5	4	4.5	17.6	23.5
平均	6.6	3.8	5.7**	7.8**	29.1	55.3
±SD	±1.7	±1.3	±2.4	±1.7	±20.5	±21.6

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

** : 投与直前と比し有意に改善 (p<0.01)