

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カ月前	観察開始時	1カ月後	6カ月後	1カ月後	6カ月後
1	5.5	3	3	5	0.0	25.0
2	6.5	3.5	3.5	5.5	0.0	26.7
3	5	3	3	7	0.0	50.0
4	11	3	3	8	0.0	62.5
5	9.5	5.5	5.5	8	0.0	45.5
6	9	6	6	8	0.0	40.0
7	6.5	4.5	4.5	7.5	0.0	46.1
8	7	4.5	4.5	4.5	0.0	0.0
9	6	4	4	10.5	0.0	92.9
10	8	6	6	8	0.0	40.0
11	8.5	5.5	5.5	6	0.0	9.1
12	9	1.5	3	7	15.8	57.9
13	9	5.5	5.5	9.5	0.0	72.7
14	6.5	2.5	2.5	7	0.0	52.9
平均	7.6	4.1	4.3	7.2**	1.1	44.3
±SD	±1.8	±1.4	±1.3	±1.7	±4.2	±24.5

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 ($p < 0.01$)

3. 運動スコア

投与直前(観察開始時)の運動スコアは、G-CSF 群 41.9 ± 7.8 、対照群 37.0 ± 15.5 と、両群間に有意差を認めなかった。1カ月後の運動スコアは、G-CSF 群 44.7 ± 7.6 、対照群 38.6 ± 12.6 であり、増加点数は G-CSF 群 2.8 ± 2.8 点、対照群 1.6 ± 5.3 点と、G-CSF 群では下肢の筋力が有意に改善していた ($p < 0.05$)。6カ月後の運動スコアは、G-CSF 群 48.1 ± 5.0 、対照群 46.1 ± 7.8 、増加点数は G-CSF 群 6.2 ± 3.9 点、対照群 9.1 ± 12.7 点と、両群間に有意差を認めなかった(表 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 68.3 ± 9.7 、対照群 74.1 ± 9.8 と、両群間に有意差を認めなかった。1カ月後の痛覚スコアは、G-CSF 群 74.7 ± 10.4 、対照群 74.9 ± 8.9 であり、増加点数は G-CSF 群 6.4 ± 5.5 点、対照群 1.0 ± 3.2 点と、G-CSF 群で体幹・下肢の痛覚の改善が有意に良好であった ($p < 0.01$)。6カ月後の痛覚スコアは、G-CSF 群 91.5 ± 7.3 、対照群 82.9 ± 8.2 であり、増加点数は G-CSF 群 23.2 ± 12.4 点、対照群 8.8 ± 10.6 点と、G-CSF 群で体幹・下肢の痛覚の改善が有意に良好であった ($p < 0.01$) (表 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	p
運動スコア(点)			
投与直前/ 観察開始時	41.9 ± 7.8 (22~50)	37.0 ± 15.5 (0~50)	0.884
1ヵ月後	44.7 ± 7.6 (25~50)	38.6 ± 12.6 (20~50)	0.241
6ヵ月後	48.1 ± 5.0 (34~50)	46.1 ± 7.8 (22~50)	0.682
運動スコア増加点数(点)			
1ヵ月後	2.8 ± 2.8 (0~9)	1.6 ± 5.3 (0~20)	<0.05
6ヵ月後	6.2 ± 3.9 (0~12)	9.1 ± 12.7 (0~40)	0.682

運動スコア（上肢スコアを除く）：0~50点

表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	42	44	50	2	8	70	71	98	1	28
2	50	50	50	0	0	68	70	85	2	17
3	43	48	50	5	7	78	87	97	9	19
4	46	50	50	4	4	76	87	80	11	4
5	41	50	50	9	9	76	88	98	12	22
6	41	44	50	3	9	59	62	92	3	33
7	22	25	34	3	12	68	72	98	4	30
8	50	50	50	0	0	48	65	87	17	39
9	41	41	49	0	8	62	63	98	1	36
10	43	45	48	2	5	78	82	82	4	4
平均	41.9	44.7	48.1*	2.8	6.2	68.3	74.7	91.5**	6.4	23.2
±SD	±7.8	±7.6	±5.0	±2.8	±3.9	±9.7	±10.4	±7.3	±5.5	±12.4

運動スコア(上肢スコアを除く)：0~50点、痛覚スコア(頸椎領域を除く)：0~98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)

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	43	43	45	0	2	64	64	91	0	27
2	48	48	50	0	2	64	64	72	0	8
3	50	50	50	0	0	76	74	86	2	10
4	20	20	40	0	20	64	64	92	0	28
5	22	22	22	0	0	74	74	74	0	0
6	30	30	50	0	20	92	92	94	0	2
7	40	40	50	0	10	76	76	84	0	8
8	48	48	48	0	0	88	88	88	0	0
9	50	50	50	0	0	72	72	90	0	18
10	48	48	50	0	2	76	76	76	0	0
11	48	48	50	0	2	74	74	74	0	0
12	0	20	40	20	40	60	72	82	12	22
13	48	50	50	2	2	88	88	88	0	0
14	23	23	50	0	27	70	70	70	0	0
平均	37.0	38.6	46.1	1.6	9.1	74.1	74.9	82.9	1.0	8.8
±SD	±15.5	±12.6	±7.8*	±5.3	±12.7	±9.8	±8.9	±8.2*	±3.2	±10.6

運動スコア(上肢スコアを除く):0~50点、痛覚スコア(頸椎領域を除く):0~98点
*: 投与直前に比し有意に改善 (p<0.05)

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

痛覚スコア(頸椎領域を除く):0~98点

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

投与開始後の最高値：投与開始後7日目までの最高値

5. 血液所見

G-CSF 群では、末梢血中の白血球数が、G-CSF 投与直前の $7.3 \pm 1.6 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ から投与後には $36.7 \pm 9.4 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ まで上昇した。最高値は $50.3 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ であった（表 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

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

D. 考察

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ヵ月から6ヵ月の期間にも、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[23]。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、比較的重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。

[参考文献]

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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Wang YL, Tsau JC, Huang MH. The prognosis of patients with cervical spondylotic myelopathy. *Kaohsiung J Med Sci* 1997; 13: 425-31.
8. Nicola NA, Metcalf D, Matsumoto M, et

- al. Purification of a factor inducing differentiation in murine myelomonocytic leukemia cells. Identification as granulocyte colony-stimulating factor. *J Biol Chem* 1983; 258, 9017-23.
9. Roberts AW. G-CSF: a key regulator of neutrophil production, but that's no all! *Growth Factors* 2005; 23, 33-41.
10. 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.
11. Schäbitz WR, Kollmar R, Schwaninger M, Juettler E, Bardutzky J, Schölzke MN, Sommer C, Schwab S. Neuroprotective effect of granulocyte colony-stimulating factor after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2003; 34: 745-51.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

20. 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. 圧迫性脊髄症の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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.

E. 結論

圧迫性胸髄症急性増悪患者 24 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、圧迫性胸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. 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。

脊髄障害性疼痛に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の治療効果

加藤啓, 山崎正志, 大河昭彦, 佐久間毅, 高橋宏, 橋本光宏, 古矢丈雄, 国府田正雄, 橋本将行, 萬納寺誓人, 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：我々は2008年から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の臨床試験を行っている。今回、G-CSF神経保護療法を行った圧迫性脊髄症急性増悪患者57例のうち、投与前から脊髄障害性疼痛を認めた13例を対象として、G-CSFの疼痛軽減効果を解析した。G-CSF 10 μ g/kg/dayを5日間連続点滴静注投与し、投与前後での疼痛の変化をVASにて評価した。11例で投与後に疼痛が軽減し、2例では完全に消失した。疼痛軽減効果は全例投与開始から1週間以内で認められた。無効例が2例あったが、投与後に疼痛の増悪した例はなかった。VASは投与前平均65.4mmから投与後1週間で35.4mmに減少した($p<0.01$)が、観察期間中に8症例で効果の減弱が見られ、6カ月では46.9mmと再度上昇した($p=0.02$)。効果の減弱は平均4.1か月で認められた。投与前後で神経症状の改善した例では、疼痛軽減効果が有意に良好であった($p=0.02$)。有痛期間や、投与時の脊髄除圧の有無、脊髄障害高位と疼痛部位の位置関係は効果に有意な関連を認めなかった。今回の検討から、G-CSFが脊髄障害性疼痛に対して疼痛軽減効果を有することが示唆された。

A. 研究目的

脊髄障害性疼痛とは、文献上2009年以降に見られるようになった新しい概念である。厳密な定義は定められてはいないが、ヘルニア・靭帯骨化症などの圧迫性脊髄症や、急性脊髄損傷後などの脊髄障害に起因すると考えられる多彩な痛みを総称している。侵害受容性疼痛に比べ神経障害性疼痛の占める割合が大きいのが特徴であり、通常では痛みを起こさない程度の刺激が強い痛みを引き起こすアロディニアや、障害脊髄高位以下の締め付けられるような自発痛など

に代表される。NSAIDsの効果は低く、最近では末梢神経障害性疼痛で得られたエビデンスをもとに、プレガバリンなどの抗てんかん薬や一部の抗うつ薬などの有効性が解明されてきた[1-3]が、多くの症例で必ずしも十分な除痛効果が得られるわけではない。病態が十分に解明されておらず、症例によって治療反応性も異なるため、非常に難治性で完全に治療する方法がないのが現状である。本邦では平成22年度に厚生労働省により脊髄障害性疼痛症候群が研究奨励分野に指定され、研究が進められている。

我々は、2008年から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の臨床試験を進めている。G-CSFは血球系に作用する増殖因子であり、顆粒球系細胞の分化・増殖・生存促進などの作用を有する[4]。本邦ではがん化学療法による好中球減少症や、末梢血幹細胞移植時の造血幹細胞の末梢血への動員など目的で臨床使用されている。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[5]や、脳卒中モデルに対する神経保護作用[6]などが報告されており、海外では脳梗塞に対する臨床研究が報告されている[7]。以上より、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き報告してきた。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、などがG-CSFの脊髄損傷に対する作用機序として想定された[8-12]。これらの根拠から、慢性圧迫性脊髄症の急性増悪に対してもG-CSFが神経保護作用を有する可能性が示唆されたため、圧迫性脊髄症急性増悪患者に対する治療薬としてのG-CSFの安全性・有効性を確認するため臨床研究を開始した[13,14]。結果として、G-CSFの安全性が確認され、全例で神経症状の改善が認められた。さらに、予期せぬ効果として、G-CSF投与後に脊髄障害に起因する疼痛が軽減した例を少なからず経験した[15]。この

ことからG-CSFが脊髄障害性疼痛に対して何らかの疼痛軽減効果を有することが示唆された。今回は、臨床試験例におけるG-CSF投与後の脊髄障害性疼痛の変化を後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

対象は、2009年1月から2010年2月に千葉大学医学部附属病院で圧迫性脊髄症の急性増悪患者(日本整形外科学会頸髄症治療判定基準[JOA score]が直近の1か月で2点以上悪化)に対しG-CSFを投与した57例のうち、脊髄障害に由来すると思われる疼痛を認めた16例とし、その中で投与から6か月以上経過観察しえた13例について今回検討した。投与量は全例G-CSFを10 μ g/kg/day \times 5日間の点滴静注であった。疼痛評価には投与前後のVisual Analogue Scale(VAS)を用いた。American Spinal Injury Association score (ASIA) impairment scale(AIS)、JOA scoreを用いた神経症状の変化、有痛期間、MRIでの脊髄T2 High Signal Changeの有無、疼痛部位と障害脊髄高位とのデルマトームでの位置関係(障害髄節高位の痛みをAt-level pain、髄節より3髄節以上下位の痛みをBelow-level painと定義した)、および脊髄圧迫の有無について疼痛への関連を検討した。この際、疼痛の改善した群と改善が得られなかった群を二群に分けて検討した。統計学的評価にはフィッシャーの正確確率検定とウィルコクソンの符号付順位検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

C. 結果

男性11例、女性2例、年齢は32-78(平均

62.5歳、疾患の内訳は後縦靭帯骨化症(OPLL)8例、黄色靭帯骨化症(OYL)2例、その他3例であった(表1)。責任高位は頸椎6例、胸椎6例、脊髄円錐部1例であった。有痛期間は4か月～28年(平均9.8年)で、7例が At-level pain、6例が Below-level pain であった。圧迫性脊髄症の急性増悪例のため、6例では投与から1か月以降に手術治療が行われた。

13症例中11例で10mm以上のVASの低下が認められた(表2)。完全に疼痛が消失した例も2例認められた。無効例が2例あったが、疼痛が増悪した例はなかった。有効例では全例、投与後数日から1週間以内に除痛効果が得られていた。VASは投与前平均65.4mmから投与後1週間で平均35.4mmに減少した($p<0.01$)。一方、除痛効果は8例で投与から2ヵ月以降(平均4.1ヵ月)に減弱が見られ、経過観察期間中に4例で効果消失を認めた。投与後6ヵ月の時点でのVASは46.9mmと再度上昇していた($p=0.02$)(表2)。

JOA scoreは13症例中9例で投与後に改善が見られた(表3)。ASIA scoreの運動と痛覚は投与後1ヵ月および6ヵ月でも、投与直前と比べ有意に改善を認めた(表4)。疼痛

に対して効果のなかった2例ではJOA scoreもASIA scoreも改善が得られていなかった。

末梢血中の白血球数は投与開始後1日目から有意に増加した(表5)が、投与終了後速やかに減少し、1週間の時点では投与前の値に戻っていた。白血球の分画中、顆粒球が著明に増加していたが、単球も有意に増加していた。CRPも有意に増加していたが、軽度の増加であり臨床的に問題となる値ではなかった。リンパ球数は投与前後で変化を認めなかった。投与期間中、および投与後に重篤な有害事象の発生は認めなかった。

VASが10mm以上改善したG-CSF有効群11例と改善しなかった無効群2例に分けて検討したところ、神経症状の改善が見られた症例では全例で除痛効果が得られ、有意な疼痛の軽減が得られていた($p=0.02$)。障害高位と疼痛の位置関係としては、At-level painは全例に有効であり、Below-level painは無効例が多く、その関連が示唆されたが、症例数が少ないこともあり有意差を認めるには至らなかった($p=0.10$)。一方で、有痛期間、MRIでのT2 High Signal Change(全例に存在)、投与時の脊髄圧迫については有意な関連を認めなかった。

表1. 脊髄障害性疼痛を有する圧迫性脊髄症急性増悪例13例のリスト

症例 No.	年齢 (歳) /性別	診断	責任 高位	有痛期 間 (年)	疼痛部位	G-CSF投与 後 経過期間
1	68/男	後縦靭帯骨化症	胸椎(T4/5)	0.7	below-level	12
2	46/男	後縦靭帯骨化症	胸椎(T6/7)	0.8	at-level	12
3	75/男	後縦靭帯骨化症	頸椎(C4/5)	3	below-level	12
4	64/男	後縦靭帯骨化症	頸椎(C4/5)	0.3	at-level	12
5	32/男	後縦靭帯骨化症	胸椎(T8/9)	4	at-level	12
6	58/男	後縦靭帯骨化症	頸椎(C5/6)	4	at-level	6
7	72/男	脊髄円錐症候群	円錐部(T12/L1)	4	below-level	12
8	67/男	黄色靭帯骨化症	胸椎(T11/12)	16	at-level	12
9	73/男	頸椎症性脊髄症	頸椎(C4/5)	13	below-level	12
10	71/男	後縦靭帯骨化症	頸椎(C5/6)	4	at-level	12
11	78/男	黄色靭帯骨化症	胸椎(T10/11)	19	below-level	12
12	70/女	後縦靭帯骨化症	頸椎(C4/5)	30	at-level	12
13	38/女	胸髄腫瘍	胸椎(T11/12)	28	below-level	12

表2. G-CSF投与後のVASの変化

症例 No.	投与直前	投与 1週間後	投与 1ヵ月後	投与 3ヵ月後	投与 6ヵ月後
1	50	25	25	25	25
2	60	30	30	30	20
3	50	30	30	50	50
4	50	25	25	45	45
5	80	0	0	0	0
6	50	40	40	40	50
7	90	90	90	90	90
8	90	40	40	60	60
9	70	70	70	70	70
10	80	50	50	50	50
11	60	0	0	60	60
12	60	20	20	20	30
13	60	40	40	40	60
平均	65.4	35.4*	35.4*	44.6*	46.9*/**
±SD	±15.1	±25.0	±25.0	±23.2	±23.5

VAS:0~100mm

*: 投与直前に比し有意に改善 (p<0.05)

** : 投与1週間後と比し有意に増悪(p<0.05)

表3. JOAスコアの変化

症例 No.	JOAスコア(点)				改善率(%)	
	投与 1カ月前	投与 直前	投与 1カ月後	投与 6カ月後	投与 1カ月後	投与 6カ月後
1	8.5/11	1.5/11	6/11	8/11	47.4	68.4
2	7.5/11	5.5/11	6.5/11	10/11	18.2	81.8
3	16/17	8.5/17	14.5/17	14.5/17	70.6	70.6
4	14/17	9.5/17	14.5/17	14.5/17	66.7	66.7
5	6/11	4/11	6/11	6/11	28.6	28.6
6	7/11	5/11	6/11	6/11	16.7	16.7
7	7.5/11	5.5/11	5.5/11	5.5/11	0	0
8	6/11	4/11	6.5/11	6.5/11	35.7	35.7
9	15/17	13/17	13/17	13/17	0	0
10	7/17	4.5/17	8/17	8/17	28.0	28.0
11	6/11	4/11	6/11	6/11	28.6	28.6
12	13/17	11/17	11/17	11/17	0	0
13	5/11	3/11	3/11	3/11	0	0

JOAスコア：日本整形外科学会頸髄症治療判定基準
(頸髄症：0～17点，胸髄症：0～11点)

表4. ASIA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カ月 後	1カ月 後	6カ月 後	投与 直前	1カ月 後	6カ月 後	1カ月 後	6カ月 後	
1	82	100	100	18	18	63	98	102	35	39
2	92	94	97	2	5	84	85	98	1	14
3	96	100	100	4	4	69	112	112	43	43
4	89	100	100	11	11	106	110	110	4	4
5	100	100	100	0	0	82	84	99	2	17
6	95	95	95	0	0	28	32	32	4	4
7	100	100	100	0	0	84	84	84	0	0
8	96	100	100	4	4	90	101	94	11	4
9	100	100	100	0	0	106	106	106	0	0
10	88	100	100	12	12	62	94	99	32	37
11	94	94	97	0	3	88	94	96	6	8
12	100	100	100	0	0	62	62	62	0	0
13	94	94	94	0	0	90	90	90	0	0

平均 94.3 98.2* 98.7* 3.9 4.4 78.5 88.3** 91.5** 10.6 13.1
±SD ±5.5 ±2.8 ±2.2 ±6.0 ±5.8 ± ±22.8 ±22.2 ±15.3 ±16.1

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5. 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 \pm 1.7 (3.3~9.8)	27.7 \pm 4.5 (18.1~36.1)	<0.01
顆粒球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1.8~5.0	3.7 \pm 1.3 (2.0~6.6)	23.6 \pm 3.9 (15.6~31.9)	<0.01
リンパ球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1.0~4.1	2.1 \pm 1.1 (0.9~5.4)	1.8 \pm 0.9 (1.0~4.4)	0.09
単球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.1~0.6	0.4 \pm 0.1 (0.2~0.6)	0.9 \pm 0.4 (0.3~1.4)	<0.01
CRP (mg/dl)	0.5以下	0.1 \pm 0.1 (0.0~0.4)	0.5 \pm 0.6 (0.0~2.5)	<0.01

投与開始後の最高値：投与開始後7日目までの最高値

D. 考察

脊髄障害性疼痛は前述のように本邦で提唱された新しい概念であり、いまだ未解明な点が多い。本概念についての報告も、限られたものである[16,17]。現時点では明確な治療指針をたてるには到底到らず、さらなる大規模研究が必要な状況である。欧米では類似疾患として脊髄損傷後の神経障害性疼痛がこれに該当する。これについては報告がいくつか存在する。Baastrupらは脊髄損傷後の神経障害性疼痛に対する薬物治療のReviewを著している[18]が、治療のメカニズムとしては神経細胞の異常発火を抑制することを主としている。その中でも無作為化二重盲検試験の結果[1-3]から、抗けいれん薬でカルシウムチャンネルを拮抗するガバペンチン、プレガバリン、および三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンなどを第一選択薬として推奨している。これだけでは効果が不十分であったり、副作用等で使用できない場合には、第二選択薬として

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込阻害薬(SNRI)、さらには第三選択薬としてLamotrigineやTramadol、Opioidなども加え、多角的なフォーカスから治療していくことを重視している。しかし、これまでに行われた研究が十分な規模ではなく、未解明なことも多いためさらなる大規模な研究が必要と述べている。すなわち、脊髄障害性疼痛に関しては、いまだ適切な治療法が確立されていないのが現状のようである。

G-CSFの脊髄障害性疼痛に対する作用は解明されていない。涉猟しえた限りでは動物実験も含め、G-CSFを脊髄障害性疼痛に投与した研究は行われていない。しかし我々の動物実験による研究で、G-CSFが骨髄由来細胞を動員し、損傷した脊髄に直接的に作用する[9]ことや、炎症性サイトカイン(TNF- α , IL-1 β)の発現を抑制する[8]ことが考えられている。また炎症性疼痛に関しての報告ではあるが、BrackらはG-CSFがOpioidを含有する多核白血球の遊走を促進

し、局所鎮痛効果を発揮すると述べている [19]。これらの関与が示唆されるが、解明にはさらなる研究が必要である。今後、基礎研究も含めて原因の解明に努めたいと考えている。脊髄障害性疼痛に対する G-CSF の有効性が証明されれば、痛みを苦しむ多くの患者の福音となるため、その有用性について検討する価値は高いと考えている。

今後は本研究結果を踏まえ、対照群を設定した上で前向きに G-CSF の脊髄障害性疼痛に対する効果を解析していく予定である。検討項目としては VAS だけではなく、睡眠や活動性などの QOL に関わる項目についても調査を進めることが重要と考える。

[参考文献]

1. Siddall PJ, Middleton JW. A proposed algorithm for the management of pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2006; 44: 67-77.
2. Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, Ogün TC, Ugurlu H. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004; 29: 743-51.
3. Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 1547-60.
4. 北川誠一, 湯尾明. G-CSFの基礎, 作用機序. *Biotherapy* 1992; 6: 20-8.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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

- 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.
11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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
 15. 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. 千葉医学 2010; 86: 185-9.
 16. 植松弘進, 柴田政彦, 松村陽子, 松田陽一, 阪上学, 井上隆弥, 真下節. 当院における脊髄障害性疼痛の検討. PAIN RESEARCH 2010; 25: 19-25.
 17. 金景成, 井須豊彦, 森本大二郎, 菅原淳, 小林士朗. 脊髄障害性疼痛に対するケタミン使用の小経験. 日脊障医誌 2009; 22: 170-1.
 18. Bastrup C and Finnerup N B. Pharmacological management of neuropathic pain following spinal cord injury. CNS Drugs 2008; 22: 455-75.
 19. Brack A, Rittner H.L, Machelska H, Beschmann K, Sitte N, Schafer M, Stein C. Mobilization of opioid-containing polymorphonuclear cells by hematopoietic growth factors and influence on inflammatory pain. Anesthesiology 2004; 100: 149-57.
- E. 結論**
- G-CSF 神経保護療法の臨床試験を行った圧迫性脊髄症急性増悪患者 57 例のうち、投

与前から脊髄障害性疼痛を認めた13例を対象として、G-CSFの疼痛軽減効果を解析した。11例で投与後に疼痛が軽減し、2例では完全に消失した。G-CSFは脊髄障害性疼痛に対する新たな治療薬となり得る。

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. 日脊障医誌 23: 36-37, 2010.

学会発表

1. Kato K, Yamazaki M, Sakuma T, Takahashi H, Hashimoto M, Furuya T, Hashimoto M, Koda M, Okawa A, Takahashi K. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) reduced neuropathic pain in patients with rapidly aggravating compression myelopathy: analyses of clinical trial cases. 2nd Annual Meeting, Cervical Spine Research Society-Asia Pacific Section. April 28-30, 2011, Paradise Hotel Busan,

Korea. (Abstract p67)

2. 加藤啓, 山崎正志, 佐久間毅, 高橋宏,
橋本光宏, 林浩一, 古矢丈雄, 橋本将行,
国府田正雄, 大河昭彦, 高橋和久. 脊髄
障害性疼痛に対する顆粒球コロニー刺激
因子(G-CSF)の効果:臨床試験例での
解析. 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):636, 2011
3. 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

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。

マウス脊髄損傷モデルに対する G-CSF 動員末梢血幹細胞移植の治療効果

高橋宏，国府田正雄，橋本将行，橋本光宏，古矢丈雄，林浩一，佐久間毅，加藤啓，大河昭彦，高橋和久，山崎正志

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：マウス脊髄不全損傷モデルを作成し、顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)動員末梢血幹細胞移植の治療効果を検討した。対照群、G-CSF 動員単核球を移植する群、G-CSF 動員 CD34 陽性細胞を移植する群の 3 群に分け、①行動学的改善の推移、②移植後 8 週における移植細胞の残存の有無を検討した。結果として、①単核球および CD34 陽性細胞移植群においては対照群に比し、移植後 6 週から 8 週にかけて有意な行動の改善を認めた。さらに CD34 陽性細胞移植群では対照群に比し有意な運動量の回復を認めた。②移植細胞は一部で損傷部より約 2mm 頭尾側にわたり残存し、血管系の細胞へと分化していた。今回の結果から、急性脊髄損傷において単核球移植でも治療効果がみられたが CD34 陽性細胞移植においてより良好な治療効果が得られることが示唆された。臨床応用の面からは G-CSF 投与により脊髄損傷急性期の二次損傷を軽減し、さらにその後動員される幹細胞を回収して損傷部へ移植することで、更なる脊髄損傷の機能回復が期待される。

A. 研究目的

近年、急性脊髄損傷に対する細胞移植療法については、基礎実験の結果が多数報告されている。その中でも特に注目されているのは ES 細胞、iPS 細胞であり、これらの細胞移植においてはその有効性が報告されており、臨床応用への期待が高まっている。しかし、ES 細胞においては倫理的問題、拒絶反応の問題があり、また、iPS 細胞においては移植細胞の高率な腫瘍化が報告され、臨床応用はいまだ困難な状態である[1]。この面から、急性脊髄損傷に対する移植細胞としては、骨髄間質細胞や、造血幹細胞な

どの自己由来の細胞の方が臨床応用へ向けての検討が進めやすい。

我々は顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)投与が急性脊髄損傷における急性期の二次損傷を軽減させることを基礎実験において明らかにしてきた。既に臨床試験を開始している[2]が、G-CSF を投与すると末梢血中に造血幹細胞が多数動員される。この動員された造血幹細胞の中に表面に CD34 抗原を持つ骨髄単核球細胞の分画がある[3]。この G-CSF により動員された CD34 陽性末梢血幹細胞は、他の虚血性疾患に治療において有用であるという報告が散見される。下