

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
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
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
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
Yamazaki M, Okawa A, Fujiyoshi T, Kawabe J, Yamauchi T, Furuya T, Takaso M, Koda M	Simulated surgery for a patient with NF-1 who had severe cervicothoracic kyphoscoliosis and an anomalous vertebral artery	Spine	35	E368-E373	2010
Yamazaki M, Okawa A, Furuya T, Koda M	Cervical kyphosis with myelopathy and anomalous vertebral artery entry at C7 treated with pedicle screw and rod fixation	Acta Neurochir (Wien)	152	1263-1264	2010

Hashimoto M, Mochizuki M, Aiba A, Okawa A, Hayashi K, Sakuma T, Takahashi H, Koda M, Takahashi K, Yamazaki M	C5 palsy following anterior decompression and spinal fusion for cervical degenerative diseases	Eur Spine J	19	1702-1710	2010
Yamauchi T, Yamazaki M, Okawa A, Furuya T, Hayashi K, Sakuma T, Takahashi H, Yanagawa N, Koda M	The usefulness and reliability of highly functional open source DICOM software OsiriX in spine surgery: a technical note	J Clin Neurosci	17	756-759	2010
Kadota R, Yamazaki M, Endo T, Okawa A, Koda M	Image fusion for preoperative evaluation of vertebral artery in a patient with atlantoaxial vertical subluxation and chronic renal failure	Eur Spine J	19 Supple 2	S96-S99	2010
Hashimoto M, Mochizuki M, Aiba A, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M	Etiology of cervical spondylotic myelopathy and surgical results of anterior cervical surgery in elderly patients	J Spine Res	2	198-201	2011
Hashimoto M, Mochizuki M, Aiba A, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M	Assessment of C5 palsy after anterior cervical surgery	J Spine Res	2	376-380	2011
Fujiyoshi T, Yamazaki M, Okawa A, Furuya T, Koda M, Takahashi K, Konishi H	Outcome of posterior decompression surgery for cervical OPLL patients of the K- line (-) group: laminoplasty versus posterior decompression with instrumented fusion	J Spine Res	2	231-235	2011

Yamazaki M, Okawa A, Sakuma T, Takahashi H, Kato K, Hashimoto M, Koda M	Posterior decompression with instrumented fusion for thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament: clinical results and mechanisms for the improvement of myelopathy	J Spine Res	2	241-243	2011
Ikeda Y, Nakajima A, Aiba A, Koda M, Yamazaki M	Association between serum leptin and bone metabolic markers, and the development of heterotopic ossification of the spinal ligament in female patients with ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL)	Eur Spine J			2011 Jan 22. [Epub ahead of print]
Someya Y, Koda M, Hashimoto M, Okawa A, Masaki Y, Yamazaki M	Pathophysiology of the damaged spinal cord seen in the autopsy of a woman nine years after operation for severe cervical spondylotic myelopathy	J Spinal Cord Med	(in press)		
Takaso M, Nakazawa T, Imura T, Okada T, Fukushima K, Ueno M, Saito W, Shintani R, Sakagami H, Takahashi K, Yamazaki M, Ohtori S, Kotani T	Less invasive and less technically demanding decompressive procedure for lumbar spinal stenosis- appropriate for general orthopaedic surgeons?	Int Orthop	35	67-73	2011

Nakajima A, Kaneyama R, Watanabe H, Murakami M, Nakagawa K, Aoki Y, Yamazaki M, Furufu T, Suguro T	Acupuncture needle- associated prosthetic knee infection after total knee arthroplasty	Mod Rheumatol	20	627-631	2010
Sainoh T, Ohtori S, Inoue G, Koshi T, Yamashita M, Yamauchi K, Suzuki M, Orita S, Eguchi Y, Ochiai N, Kishida S, Kuniyoshi K, Nakamura J, Aoki Y, Ishikawa T, Miyagi M, Arai G, Kamoda K, Suzuki M, Takaso M, Toyone T, Yamazaki M, Takahashi K	Clinical results and complications after sacropelvic fixation for lumbar spinal deformity	Chiba Med J	86	225-231	2010
Ataka H, Tanno T, Miyashita T, Isono S, Yamazaki M	Occipitocervical fusion has potential to improve sleep apnea in patients with rheumatoid arthritis and upper cervical lesions	Spine	35	E971-E975	2010
安宅洋美, 磯野史 朗, 山崎正志, 丹 野隆明, 宮下智大	上位頸椎病変を伴う関 節リウマチ症例におけ る睡眠時無呼吸症候群 の病態	J Spine Res	2	35-42	2011
山崎正志	脊椎外科医が求めるCT 画像とその役割につい て	日本放射線技 術学会雑誌	67	69-75	2011
山崎正志	脊椎外科Q&A	THE SPINE perspectives	17	8-10	2010
中島新, 山崎正志 , 高橋和久	骨折骨癒合研究の最近 の進歩, 分子細胞生物 学の視点から	千葉医学	86	83-91	2010

山崎正志	頰椎後方インストゥルメンテーション手術の精度・安全性向上のための最近の工夫	J Spine Res	1	1641-1645	2010
山崎正志	後縦靭帯骨化症 (OPLL)	Medical Practice	27	760-762	2010
林浩一, 山崎正志, 大河昭彦, 国府田正雄, 橋本将行, 高橋和久	中心性頰髄損傷の病態と治療	千葉医学	86	167-173	2010
国府田正雄, 橋本将行, 林浩一, 大河昭彦, 高橋和久, 山崎正志	脊髄再生研究の最前線	J Spine Res	1	131-136	2010
藤由崇之, 山崎正志, 小西宏昭, 大河昭彦, 蓮江文男, 田中正, 高橋和久	頰椎後縦靭帯骨化症K-line(-)例に対する後方除圧固定術の成績	J Spine Res	1	1797-1800	2010
新邇正明, 政木豊, 大河昭彦, 山崎正志	前方椎弓根スクリューを用いた多椎間頸椎前方除圧固定術における骨癒合過程と合併症	J Spine Res	1	1818-1821	2010
金塚彩, 佐久間毅, 高橋宏, 林浩一, 橋本光宏, 大河昭彦, 喜多恒次, 高橋和久, 山崎正志	頰椎椎弓形成術後に骨化が増大し手術を要した胸椎後縦靭帯骨化症の1例	関東整災誌	41	289-293	2010
佐久間毅, 山崎正志, 国府田正雄, 高橋宏, 加藤啓, 林浩一, 橋本将行, 橋本光宏, 大河昭彦, 高橋和久	脊柱靭帯骨化症に伴う脊髄障害性疼痛に対し顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)が著効した2例	千葉医学	86	185-189	2010

<p>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</p>	<p>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</p>	<p>千葉医学</p>	<p>86</p>	<p>233-239</p>	<p>2010</p>
<p>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</p>	<p>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</p>	<p>千葉医学</p>	<p>86</p>	<p>175-183</p>	<p>2010</p>

佐久間毅, 山崎正志, 国府田正雄, 橋本将行, 高橋宏, 林浩一, 川辺純子, 藤由崇之, 古矢丈雄, 山内友規, 門田領, 宮下智大, 萬納寺誓人, 染谷幸男, 西尾豊, 鎌田尊人, 腰塚周平, 池田修, 喜多恒次, 安宅洋美, 吉永勝訓, 村田淳, 橋本光宏, 大河昭彦, 高橋和久	圧迫性脊髄症の急性増悪期に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 投与による神経保護療法を施行した5症例	千葉医学	86	11-18	2010
高橋宏, 佐久間毅, 林浩一, 大河昭彦, 国府田正雄, 山崎正志	急性脊髄損傷に対して顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)投与を施行した臨床試験例の検討	日脊障医誌	23	34-35	2010
佐久間毅, 高橋宏, 林浩一, 大河昭彦, 国府田正雄, 山崎正志	圧迫性脊髄症急性増悪例に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)投与による神経保護法	日脊障医誌	23	36-37	2010
山崎正志, 大河昭彦, 望月真人, 国府田正雄, 高橋和久	胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術の成績	日脊障医誌	23	14-15	2010
林浩一, 橋本将行, 国府田正雄, 大河昭彦, 山崎正志	ラット脊髄損傷に対する人工多能性幹(iPS)細胞由来astrocyte移植効果の検討	日脊障医誌	23	46-47	2010
大前隆則, 山崎正志, 大河昭彦, 藤由崇之, 高橋和久, 村上正純	特発性脊髄ヘルニアの1例	整形外科	61	628-632	2010

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

Ⅲ 研究成果の刊行物・別冊

※脊髄損傷関連論文のみ掲載

第3種郵便物認可

科学

✉ kagaku@asahi.com

脊髄損傷に新治療法

千葉大で臨床試験へ

脊髄損傷にともなう手足のまひなどの神経症状について、千葉大の山崎正志講師

(整形外科)らが新たな治療法の臨床試験をまもなく始め



る。交通事故やスポーツで脊髄を傷めた直後、細胞を活性化させる既存の薬剤を使う。使う薬はG-CSF(顆粒球コロニー刺激因子)。がん化学療法で、白血球を増やすのに使われることが多い。神

経細胞の損傷を抑え、脊髄で新しく神経細胞ができるのを促すはたつきもあることがわかってきたため、脊髄損傷の治療にも使えろと考えた。臨床試験の対象は10人。けがをしてから8時間以内で、合併症のない16〜70歳の患者に参加してもらう。5日かけてG-CSFを点滴し、1年にわたって経過をみる。

千葉大・脊髄損傷研究グループの国府田正雄医師らの動物実験では効果が確かめられている。生理食塩水を与えたマウスは受傷して6週間後に両足をわずかし動かせなかったのに、G-CSFを与え

たマウスは両足を規則正しく動かせたという。

山崎講師は「神経症状の完治はできないが、ある程度の改善は期待できる。(がん治療などでは)G-CSFに重大な副作用はない」と話す。(竹石涼子)

脊髄再生研究の最前線

Recent Progress in Spinal Cord Regeneration Research

國府田正雄*¹ 橋本将行*² 林 浩一*³,
大河昭彦*³ 高橋和久*³ 山崎正志*³

Masao Koda*¹, Masayuki Hashimoto*², Koichi Hayashi*³,
Akihiko Okawa*³, Kazuhisa Takahashi*³, Masashi Yamazaki*³

Key words : 脊髄損傷 (spinal cord injury), 再生医療 (regenerative medicine)

脊髄損傷の病態と治療法

脊髄損傷は、損傷後時間経過とともに損傷に対する生体反応により病態が複雑に変化するため、それぞれに応じた多様な治療が必要になってくる。

Schwabらは、脊髄損傷に対する治療法を5つのカテゴリーに分類した³¹⁾。

- 1) neuroprotection : 急性期の脊髄組織破壊を抑制し、機能温存・機能回復促進を図る
- 2) neurorestoration : 薬剤や再髄鞘化により軸索伝導性の回復を図る
- 3a) neuroregeneration/plasticity : antagonization of inhibitory factors : 軸索伸展阻害因子をブロックし再生を促す
- 3b) neuroregeneration/plasticity : axonal growth factors (neurotrophic) : 神経栄養因子などの軸索伸展促進因子を用いる
- 4) axon guidance towards site of deafferentation (specific regeneration) : 軸索ガイダンス因子を用いて、標的に軸索を誘導
- 5) neuro-reconstruction (cell and tissue transplantation) 組織または細胞移植により失われた脊髄組織を再建

必ずしもすべてのカテゴリーが明確に分かれる

わけではなく、それぞれが密接につながっているが、本稿では便宜上この分類に沿って脊髄再生研究の現状を概説したい。

Neuroprotection

脊髄損傷は外力による一次損傷と、引き続き起こる生化学的・生物学的反応である二次損傷に分類される。炎症、blood spinal cord barrierの破綻、neuronやoligodendrocyteの細胞死などを經由して、障害範囲が拡大していく。二次損傷を軽減すれば損傷拡大を最小限にとどめられる。現在脊髄損傷に対してはメチルプレドニゾロン多量投与療法が唯一の保険適応で、主要な作用機序は二次損傷軽減とされているが、臨床的には効果が不確実・副作用の問題があり近年その使用が疑問視されつつある。メチルプレドニゾロンの代替となる薬剤が多数検討されている。

顆粒球コロニー刺激因子(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。白血球減少症に対して、また末梢血幹細胞移植ドナーの造血幹細胞動員などの適応を有している。中枢神経系においては脳卒中モデルに対する神経保護作用が報告されていることから脊髄損傷に対してもG-

*¹ 千葉市立青葉病院整形外科 [〒260-0852 千葉市中央区青葉町1273-2] Department of Orthopedic Surgery, Chiba Aoba Municipal Hospital

*² 千葉市立海浜病院整形外科

*³ 千葉大学大学院医学研究院整形外科

CSFが有効である可能性が想定され、我々はG-CSFの脊髄損傷に対する効果につき解析してきた。現在までに得られたデータから想定される作用機序は、①G-CSFにより動員された骨髄由来細胞が脊髄損傷部に生着²²⁾、②直接的に神経細胞死を抑制²⁷⁾、③oligodendrocyteの細胞死を抑制し、髄鞘を保護、④炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β)発現を抑制、⑤血管新生促進、などである。これらデータを基に2008年3月千葉大学医学部附属病院治験審査委員会にて承認を受け、安全性確認目的のphase I・IIa臨床試験を施行中である。本稿執筆中の2009年12月現在までにG-CSF投与による有害事象の発生はほとんどなく、投与した全例になんらかの神経学的改善を認めた。今後さらに容量を漸増し安全性を確かめたいうで、phase IIbへと進めるべく準備中である。

Neurorestoration

髄鞘の障害により軸索の持続的脱分極が起こり、伝導能が低下する。脱分極を抑制すれば残存する軸索の機能が改善される。脊髄損傷患者では神経学的に完全麻痺であっても軸索が部分的には残存していることが多いため、わずかな伝導能改善でも機能回復を促進できる可能性がある。4-アミノピリジンはfast-voltage-dependentカリウムチャンネル阻害により脱分極を防いで伝導能の低下を改善させる作用を持つ薬剤であり脊髄損傷モデル動物において歩行能力を改善させた¹⁶⁾。Acorda Therapeutics社にて脊髄損傷慢性期に対してphase IIIまで臨床試験が行われたが、有意な改善は得られなかった。

脊髄損傷後oligodendrocyteの細胞死による脱髄が起こり、軸索の伝導能低下の一因となっている⁹⁾。脱髄に陥った軸索の再髄鞘化は脊髄損傷では不十分であり³⁴⁾、治療介入の余地がある。内在性グリア前駆細胞の細胞死抑制や脱髄部への遊走促進、oligodendrocyteへの分化誘導などにより再髄鞘化を促進しうる。細胞移植による再髄鞘化としてはグリア前駆細胞、Schwann細胞³⁾、ES細胞由来oligodendrocyte前駆細胞²⁰⁾などの報告がある。なかでもES細胞由来oligodendrocyte前駆細胞

移植は米国カリフォルニア州のバイオベンチャーGeron社にて臨床試験開始目前となっており、全世界から注目を集めている。

Neuroregeneration/plasticity : antagonization of inhibitory factors

脊髄損傷後の軸索伸展阻害因子の主体は中枢神経系ミエリンに存在する阻害物質群(ミエリン関連阻害因子)と損傷後の癒痕組織で発現上昇する阻害因子群に大別される。

ミエリン関連阻害因子にはNogo A、myelin associated glycoprotein(MAG)やoligodendrocyte myelin glycoprotein(OMgp)などがある。これら阻害因子の共通する受容体としてNogo-66受容体(NgR)が、シグナルを細胞内に伝える機構としてp75NTR(低親和性神経成長因子受容体)がある。現在Novartis pharma社が海外で抗NgR抗体治療の臨床試験phase I・IIaを施行中である。

一方、脊髄損傷部にはastrocyteが増殖肥大してグリア癒痕を形成し軸索再生を阻害している。グリア癒痕中の阻害因子としてコンドロイチン硫酸プロテオグリカン(chondroitin sulfate proteoglycan; CSPG)やケラタン硫酸プロテオグリカンなどがある。CSPGの糖鎖をchondroitinase-ABCにより分解することで軸索再生が促進され、脊髄損傷後の機能回復が得られた¹⁾。

Chondroitinase-ABCは以前より椎間板ヘルニアに対するchemonucleolysisに用いられてきたことから脊椎外科医にもなじみが深く²⁾、比較的安全な薬剤であり臨床応用に期待が持てる。ほかに、脊髄損傷の損傷部に形成される線維芽細胞による線維性癒痕で発現上昇するsemaphorin 3Aには強力な軸索伸展阻害作用があり、semaphorin 3A阻害剤により脊髄切断モデルの軸索再生・機能回復がみられた¹⁹⁾。

このように脊髄内では多種のミエリン関連阻害因子、癒痕由来阻害因子が協調して軸索再生を阻害しており、治療効果を得るためには阻害因子群が脊髄損傷後のどの時期にどの部位でいかなる調節を受け、どの線維を阻害しているのかなどの詳細な把握および、どのような阻害因子を組み合わ

せでブロックするのかを検討していくことが今後の課題となろう。

もう一つのアプローチとして、複数の阻害因子に反応する軸索内の共通シグナル分子をブロックする方法がある。Rho-ROCK系は軸索内でアクチン細胞骨格の制御にかかわっており、活性化されると軸索退縮を促進する²⁴⁾。NgR-p75NTR複合体の下流、またはCSPGなどによる刺激でもRho-ROCK系が活性化され、各種阻害因子に共通したエフェクターとして認識されるようになった。Rho阻害剤C3 transferase¹¹⁾やROCK阻害剤Y-27632¹³⁾にて脊髄損傷ラットの軸索再生および麻痺回復が促進された。Neuron内のcyclic AMP(cAMP)濃度を上昇させるとprotein kinase Aが活性化され、結果的にRhoが不活化され軸索伸展阻害因子の効果をブロックできる。cAMP分解酵素phosphodiesterase(PDE)の阻害剤投与により細胞内cAMP濃度を上昇させ、軸索再生を促進できる。PDE阻害剤rolipram投与により脊髄損傷ラットの軸索再生・麻痺回復が促進された²⁶⁾。Rolipramは抗うつ剤として臨床試験が行われており、脊髄損傷治療薬としても期待しうる。Rho阻害剤C3 transferaseを細胞膜透過型にmodifyした合成蛋白製剤Cethrinは米国のバイオベンチャーAlseres pharma社により臨床試験が施行されている。除圧術の際にフィブリン糊と混和して硬膜外腔に留置する方法で米国やカナダなどにおいてphase I・IIa臨床試験をほぼ終了し安全性が確認されたため、近日中のphase IIb入りに向けた準備段階とのことである。一方のROCK阻害剤Y-27632は投与量によってはastrocyteにおけるCSPGの発現上昇を引き起こす⁵⁾。このように、多種の細胞において作用しうるシグナル分子の阻害は時として思わぬ副作用をもたらすことがあるので注意を要する。

Neuroregeneration/plasticity : axonal growth factors(neurotrophic)

1950年代Levi-Montalciniらが神経成長因子(nerve growth factor ; NGF)⁷⁾を発見し、その後、brain-derived neurotrophic factor (BDNF)、

neurotrophin-3(NT-3)、さらにneurotrophin-4/5が相次いで発見され、NGFファミリーと総称されるようになった。このうちでもBDNF・NT-3は脊髄損傷に対する治療効果の報告が数多くされている。アデノウイルスベクターを用いた脊髄切断部へのBDNF遺伝子導入²³⁾により赤核脊髄路軸索の再生が促進され麻痺の回復が得られた、NT-3を分泌するように遺伝子導入された線維芽細胞の移植で皮質脊髄路軸索の再生が得られた¹⁵⁾などである。ほかにglial cell line-derived neurotrophic factor, Insulin like growth factor-1, basic fibroblast growth factor, hepatocyte growth factor²¹⁾など数多くの神経栄養因子・成長因子が有効である。臨床応用に向けた最大の問題点は安全性とdrug deliveryである。全身投与では脊髄内に必要な濃度が得られない場合がある。さらに、これら神経栄養因子・成長因子は神経系以外の細胞にもさまざまな作用を有しており全身投与では予想外の副作用が起こりうるため、十分な注意を要する。

Axon guidance towards site of deafferentation (specific regeneration)

発生段階で各種索路を誘引性または反発性にガイドするガイダンス因子群を用いて軸索再生を図る方法である。Netrin, semaphorin, slit, ephrinそれぞれのファミリーがよく知られている。細胞外マトリックス中のガイダンス活性を持つ物質として神経接着因子L1が知られている。神経接着因子L1の脊髄への遺伝子導入にて、軸索再生と機能回復が促進された⁶⁾。

成体脊髄においてもこれらガイダンス因子の多くは発現が維持されているが、発生段階における発現とは異なることもままある。その調節や生理的意義、そして脊髄損傷時における作用など、不明な点が多い。究極的にはこれらガイダンス因子を適切に発現させ、neuronへの投射を正しく再現させることができれば真の脊髄再生・機能再建が図れるであろうが、かなりハードルが高く、これからの研究課題である。

Neuro-reconstruction (cell and tissue transplantation)

脊髄損傷により失われた神経組織を組織または細胞移植により補充しようという方法である。古くは胎児由来脊髄組織を移植することで脊髄完全切断モデルにおいても著明な機能回復をみたという報告¹⁸⁾がなされたが、倫理的な側面・移植ドナー確保の問題から臨床応用はとうてい不可能であった。ここに大きな光を投げかけたのが幹細胞研究の進歩である。神経幹細胞は neuron, グリア細胞へ分化する能力(多分化能)を持ち、かつ未分化状態・多分化能を維持したまま分裂増殖できる(自己複製能)細胞である。神経幹細胞移植にて損傷脊髄内に適切な環境を導入し、脊髄再生を促進しうる可能性が示されてきた。脊髄損傷ラットにラット胎仔由来神経幹細胞を移植したところ機能回復が得られた²⁸⁾。ヒト胎児由来神経幹細胞移植のサル¹⁷⁾脊髄損傷モデルに対する有効性も報告されている。米国 Stemcells 社により先天性神経難病の一種 Batten 病に対する胎児由来神経幹細胞移植の臨床試験が開始されている。

ES 細胞は受精後間もない初期胚の特定領域の細胞を培養して得られる、人体すべての細胞に分化する能力を持つ細胞である。ES 細胞を神経幹細胞に分化させて脊髄損傷モデルマウスに移植したところ機能回復が促進された²⁵⁾。さらに、ヒト ES 細胞を oligodendrocyte 前駆細胞にまで分化させてから脊髄損傷モデルに移植すると、再髄鞘化が起り機能も有意に回復した²⁰⁾。この知見を基に米国カリフォルニア州のバイオベンチャー Geron 社がヒト ES 細胞由来 oligodendrocyte 前駆細胞 (GRNOPC1) 移植の臨床試験を米国食品医薬品局 (FDA) に申請し、受理された。このように ES 細胞はありとあらゆる細胞に分化する能力を持つため、脊髄損傷に対する治療においても試験管内で必要とされる細胞種を必要量作製することが理論上可能であり、その有用性は計り知れない。しかし Geron 社のヒト ES 細胞由来 oligodendrocyte 前駆細胞を用いた臨床試験は、前臨床試験の段階で合併症が出現したため一時停止中である。ES 細胞はあらゆる細胞に分化できるというその特性

から、腫瘍化や予期しない分化などの危険性があるため、臨床試験に進むにあたり安全性の確認を十分すぎるほどに行っていく必要がある。

このように、神経幹細胞・ES 細胞とも脊髄損傷に対する治療効果には疑いが無いが、わが国においては中絶胎児組織由来細胞を利用することや胚の破壊に対し生命倫理問題の議論が不可避であり、臨床応用への見込みが立ち難い。この状況を打破しうるのが京都大学山中らの開発した人工多能性幹細胞 (iPS 細胞)³⁵⁾である。体細胞に 4 つないし 3 つの初期化遺伝子を組み込むことにより、ES 細胞同様の多能性を有する iPS 細胞を作製できる。iPS 細胞は適切な培養条件下で神経幹細胞さらに neuron, グリア細胞へ分化可能である。しかし iPS 細胞はそもそもの成り立ちがすでに成熟した体細胞を人工的にリプログラミングして未分化状態にもっていった細胞であり、安全性に問題がある。幸い iPS 細胞研究は全世界で驚くべき進歩をみせているので、将来的には腫瘍化などの心配がない安全な iPS 細胞が作られるものと楽観視している。

ほかにも幹細胞の性質を持ち、かつ採取が容易・安全性などの条件を満たしうる細胞として、骨髄中の造血幹細胞・骨髄間質細胞がある。すでにインド、チェコなどでヒト脊髄損傷患者に骨髄間質細胞移植が行われている。わが国でも関西医科大学で脊髄損傷患者に経静脈的に骨髄間質細胞を移植する臨床試験が行われた(2009年12月現在、中断されている)。

Aguayo らは1980年代に末梢神経移植により損傷脊髄の軸索再生、機能回復が促進されることを報告した¹⁰⁾。比較的再生しやすい末梢神経の環境を損傷脊髄に導入することで再生を促すという発想である。末梢神経移植は実際に台湾、ブラジルなどで脊髄損傷患者に対して施行されている。中枢神経と末梢神経の再性能の差はグリア細胞の差に起因すると考えられたため、末梢神経系の Schwann 細胞を移植することで治療効果が期待された³⁾。しかし実際の臨床応用を考えると Schwann 細胞を採取するには末梢神経を犠牲にする必要があり、合併症のリスクなどが危惧される。そこで代替として、骨髄間質細胞を Schwann 細胞

に分化させた細胞を損傷脊髄へ移植したところ、有効であった³²⁾。骨髄間質細胞は骨髄穿刺で採取した骨髄液から多量に培養可能なので、ドナーとしてはもってこいである。

脊髄内に存在する内在性の細胞を増殖・活性化・分化させることで機能修復を図るアプローチもこの neuro-reconstruction のカテゴリーに入る。成体脊髄にも神経幹細胞が存在し、損傷などに対応して増殖することが明らかにされた³⁶⁾。損傷脊髄内で増殖した神経幹細胞は通常、周辺の微小環境によりそのほとんどが astrocyte にしか分化できない⁴⁾が、環境因子や神経幹細胞そのものの manipulation により分化を制御しうる。適切な転写因子の遺伝子導入により損傷脊髄内で神経幹細胞を neuron, oligodendrocyte へ分化させることができた²⁹⁾。今後さらに詳細なメカニズムを明らかにして、損傷脊髄内での分化を適切にコントロールできるようになれば、内在性細胞による neuro-reconstruction が可能になるであろう。

脊髄再生研究の今後の展望

近年、脊髄損傷の病態に関する新たな知見が次々に報告され、従来の脊髄損傷病態生理のドグマが変容しつつある。例えば、損傷後脊髄に侵入してくる好中球は炎症を惹起し組織損傷を増悪させると考えられてきたが、最近、脊髄損傷後に好中球を除去したマウスでは麻痺の増悪を認めた³³⁾ことから、脊髄損傷後の組織修復に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。また従来は瘢痕を形成して再生を阻害する悪役とされていた反応性アストロサイトも、最近では組織損傷拡大を抑制する作用を持つことが示され^{12,30)}。損傷脊髄修復における重要性が示唆された。軸索再生と機能回復の関係も認識が変化しつつある。近年、損傷脊髄内の固有脊髄路 neuron がリレーして代償性に回路の再構築が起こることが明らかにされ⁸⁾、必ずしも長距離の軸索再生でなくても機能回復に寄与しうるということがわかってきた。このように脊髄損傷の病態生理の認識の変化とともに治療のストラテジーも変容していく可能性がある。

また、脊髄損傷の評価法開発も必要である。

MRI では、diffusion tensor tractography により脊髄内の軸索を詳細に描出・評価することが可能になった¹⁴⁾。損傷脊髄内の軸索残存程度を可視化することで予後予測や治療効果判定などに応用しうる。末梢血液など容易に採取できるサンプル中のバイオマーカーを開発することも有用であろう。これにより早期に予後をある程度予測できるようになれば、急性期の治療介入の適応決定や効果判定などに役立つ。

考えてみればごく当然のことであるが、脊髄再生研究は脊髄損傷病態生理のより詳細かつ正確な把握なくしては進歩しえない。いつか脊髄損傷を治せる日が来ることを信じて、今後さらに研究を進めていきたい。

文献

- 1) Bradbury EJ, Moon LD, Popat RJ et al : Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury. *Nature* 416 : 636-640, 2002
- 2) Brown MD : Update on chemonucleolysis. *Spine* 21 : 62S-68S, 1996
- 3) Bunge MB : Bridging areas of injury in the spinal cord. *Neuroscientist* 7 : 325-339, 2001
- 4) Cao QL, Howard RM, Dennison JB et al : Differentiation of engrafted neuronal-restricted precursor cells is inhibited in the traumatically injured spinal cord. *Exp Neurol* 177 : 349-359, 2002
- 5) Chan CC, Wong AK, Liu J et al : ROCK inhibition with Y27632 activates astrocytes and increases their expression of neurite growth-inhibitory chondroitin sulfate proteoglycans. *Glia* 55 : 369-384, 2007
- 6) Chen J, Wu J, Apostolova I et al : Adeno-associated virus vector-mediated L1 expression promotes functional recovery after spinal cord injury. *Brain* 130 : 954-969, 2007
- 7) Cohen S, Levi-Montalcini R : Purification and properties of a nerve growth-promoting factor isolated from mouse sarcoma 180. *Cancer Res* 17 : 15-20, 1957
- 8) Courtine G, Song B, Roy RR et al : Recovery of supraspinal control of stepping via indirect propriospinal relay connections after spinal cord injury. *Nature Med* 14 : 69-74, 2008
- 9) Crowe MJ, Bresnahan JC, Shuman SL et al : Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in rats and monkeys. *Nat Med* 3 : 73-76, 1997
- 10) David S, Aguayo AJ : Axonal elongation into peripheral nervous system "bridges" after central nervous system injury in adult rats. *Science* 214 : 931-933, 1981
- 11) Dergham P, Ellezam B, Essagian C et al : Rho signaling pathway targeted to promote spinal cord repair. *J Neurosci* 22 : 6570-6577, 2002

- 12) Faulkner JR, Herrmann JE, Woo MJ : Reactive astrocytes protect tissue and preserve function after spinal cord injury. *J Neurosci* 24 : 2143-2155, 2004
- 13) Fournier AE, Takizawa BT, Strittmatter SM : Rho kinase inhibition enhances axonal regeneration in the injured CNS. *J Neurosci* 23 : 1416-1423, 2003
- 14) Fujiyoshi K, Yamada M, Nakamura M et al : In vivo tracking of neural tracts in intact and injured spinal cord of marmosets by diffusion tensor tractography. *J Neurosci* 27 : 11991-11998, 2007
- 15) Grill R, Murai K, Blesch A et al : Cellular delivery of neurotrophin-3 promotes cortico spinal axonal growth and partial functional recovery after spinal cord injury. *J Neurosci* 17 : 5560-5572, 1997
- 16) Hayes KC : Fampridine-SR for multiple sclerosis and spinal cord injury *Expert Rev Neurother* 7 : 453-461, 2007
- 17) Iwanami A, Kaneko S, Nakamura M et al : Transplantation of human neural stem cells for spinal cord injury in primates. *J Neurosci Res* 80 : 182-190, 2005
- 18) Iwashita Y, Kawaguchi S, Murata M : Restoration of function by replacement of spinal cord segments in the rat. *Nature* 367 : 167-170, 1994
- 19) Kaneko S, Iwanami A, Nakamura M et al : A selective Sema3A inhibitor enhances regenerative responses and functional recovery of the injured spinal cord. *Nat Med* 12 : 1380-1389, 2006
- 20) Keirstead HS, Nistor G, Bernal G et al : Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury. *J Neurosci* 25 : 4694-4705, 2005
- 21) Kitamura K, Iwanami A, Nakamura M et al : Hepatocyte growth factor promotes endogenous repair and functional recovery after spinal cord injury. *J Neurosci Res* 85 : 2332-2342, 2007
- 22) Koda M, Nishio Y, Kamada T et al : 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* 1149 : 223-231, 2007
- 23) Koda M, Hashimoto M, Murakami M et al : Adenovirus vector-mediated in vivo gene transfer of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) promotes rubrospinal axonal regeneration and functional recovery after complete transection of the adult rat spinal cord. *J Neurotrauma* 21 : 329-337, 2004
- 24) Koh CG : Rho GTPases and their regulators in neuronal functions and development. *Neurosignals* 15 : 228-237, 2007
- 25) Kumagai G, Okada Y, Yamane J et al : Roles of ES cell-derived gliogenic neural stem/progenitor cells in functional recovery after spinal cord injury. *PLoS One* 4 : e7706, 2009
- 26) Nikulina E, Tidwell JL, Dai HN et al : The phosphodiesterase inhibitor rolipram delivered after a spinal cord lesion promotes axonal regeneration and functional recovery. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 8786-8790, 2004
- 27) Nishio Y, Koda M, Kamada T et al : Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) attenuates neuronal death and promotes functional recovery after spinal cord injury in mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 66 : 724-731, 2007
- 28) Ogawa Y, Sawamoto K, Miyata T et al : Transplantation of in vitro-expanded fetal neural progenitor cells results in neurogenesis and functional recovery after spinal cord contusion injury in adult rats. *J Neurosci Res* 69 : 925-933, 2002
- 29) Ohori Y, Yamamoto S, Nagao M et al : Growth factor treatment and genetic manipulation stimulate neurogenesis and oligodendrogenesis by endogenous neural progenitors in the injured adult spinal cord. *J Neurosci* 26 : 11948-11960, 2006
- 30) Okada S, Nakamura M, Katoh H et al : Conditional ablation of Stat3 or Socs3 discloses a dual role for reactive astrocytes after spinal cord injury. *Nat Med* 12 : 829-834, 2006
- 31) Schwab JM, Bregtzel K, Mueller C et al : Experimental strategies to promote spinal cord regeneration—an integrative perspective. *Prog in Neurobiol* 78 : 91-116, 2006
- 32) Someya Y, Koda M, Dezawa M et al : Reduction of cystic cavity, promotion of axonal regeneration and sparing, and functional recovery with transplanted bone marrow stromal cell-derived Schwann cells after contusion injury to the adult rat spinal cord. *J Neurosurg Spine* 9 : 600-610, 2008
- 33) Stirling DP, Liu S, Kubes P et al : Depletion of Ly6G/Gr-1 leukocytes after spinal cord injury in mice alters wound healing and worsens neurological outcome. *J Neurosci* 29 : 753-764, 2009
- 34) Suyama K, Watanabe M, Sakai D et al : Nkx2.2 expression in differentiation of oligodendrocyte precursor cells and inhibitory factors for differentiation of oligodendrocytes after traumatic spinal cord injury. *J Neurotrauma* 24 : 1013-1025, 2007
- 35) Takahashi K, Yamanaka S : Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131 : 1-12, 2007
- 36) Yamamoto S, Yamamoto N, Kitamura T et al : Proliferation of parenchymal neural progenitors in response to injury in the adult rat spinal cord. *Exp Neurol* 172 : 115-127, 2001

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

高橋 宏 山崎 正志 大河 昭彦 国府田 正雄
橋本 将行 橋本 光宏 林 浩一 佐久間 毅
川辺 純子 藤由 崇之 古矢 丈雄 山内 友規
門田 領 宮下 智大 萬納寺 誓人 染谷 幸男
西尾 豊 鎌田 尊人 腰塚 周平 池田 修
喜多 恒次¹⁾ 青木 保親²⁾ 吉永 勝訓³⁾ 村田 淳⁴⁾
高橋 和久

(2010年3月26日受付, 2010年5月24日受理)

要 旨

急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF) を用いた神経保護療法について、安全性確認を主目的とした Phase I・IIa 臨床試験を開始した。2008年6月から2009年9月までの期間に、急性期脊髄損傷患者6例に対して本試験を施行した。本人の自由意思による文書同意を得た後、G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を5日間点滴静注投与した。投与後に有害事象の有無を確認し、運動・感覚麻痺の推移の評価を行った。神経所見については、G-CSF投与後に、程度の差はあるものの全例で運動・感覚麻痺の改善が得られた。白血球数は投与前が7.2~14.1 ($\times 10^3/\mu\text{l}$) であったのに対し、投与開始の翌日には25.2~38.4 ($\times 10^3/\mu\text{l}$) に上昇し、投与期間中は17.3 ($\times 10^3/\mu\text{l}$) 以上の値が維持され、投与開始後7日目には、ほぼ投与前の値に戻った。G-CSF投与期間中および投与後に有害事象の発生はなかった。

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

千葉大学大学院医学研究院整形外科

¹⁾成田赤十字病院, ²⁾千葉労災病院

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

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

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

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

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

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

I. 諸 言

脊髄損傷急性期の病態には一次損傷と二次損傷に大別される。一次損傷は外力による機械的な損傷であり、その程度は受傷の機転・外力の大きさにより規定されている。これに対して二次損傷は一次損傷により惹起される生体の反応によって組織障害が拡大する病態であり、各種治療の主たる標的となりうる[1]。すなわち、治療により二次損傷を抑制して組織障害を最小限に食い止めることで、機能予後を改善することが可能である。

急性期脊髄損傷の治療として、現在、唯一臨床使用されている薬剤はメチルプレドニゾロンである。メチルプレドニゾロンの多量投与療法はリン脂質の過酸化防止、膜安定化、カルシウムイオンで活性化される酵素の抑制などを介して二次損傷を軽減する効果があるとされ[2,3]、本邦でも1997年より急性期脊髄損傷の治療薬として使用されている。しかし、近年、その効果を疑問視する報告が散見され[4-6]、さらに呼吸器、消化器系への副作用が高率に発生するため[7]、代替薬の必要性が高まっている。顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony stimulating factor: G-CSF、一般名: フィルグラスチム)は白血球系細胞の栄養因子であり、顆粒球系細胞の分化・増殖・生存促進などの作用を有する。現在、白血球減少症に対する治療薬として、また、末梢血幹細胞移植ドナーに対して造血幹細胞の末梢血への動員を目的とする臨床使用が行われている[8]。一方、中枢神経系においては、脳虚血モデル等を用いた基礎研究で、G-CSFが中枢神経に対する保護作用を有するという報告が数多くなされている[9-13]。また、海外では脳梗塞に対するG-CSF投与の臨床研究が報告されている[14]。こ

れらの報告をもとに我々は、脊髄損傷に対してもG-CSF投与による神経保護効果が期待できると考え、脊髄損傷動物モデルを用いてG-CSF神経保護療法の有用性を検討してきた[15-19]。その結果、G-CSF投与が脊髄損傷モデルの後肢機能を回復させることが明らかとなった。その作用機序としては、①G-CSFにより動員された骨髄由来細胞が脊髄損傷部に生着する[15]、②G-CSFが直接的に神経細胞のアポトーシスを抑制する[16]、③Oligodendrocyteの細胞死を抑制し、髄鞘を保護する[17]、④炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β)の発現を抑制する[17]、⑤血管新生を促進する[18]、等が考えられた。これらの根拠から、我々は急性期脊髄損傷に対するG-CSF神経保護療法の臨床試験を千葉大学医学部附属病院の治験審査委員会に申請し、2008年3月に承認された。(申請番号: G19034)今回は、臨床試験の初期例6例の経過について報告する。

II. 方 法

2008年6月から2009年9月までの期間に当院にて加療した急性期脊髄損傷患者6例を対象とした(表1)。受傷時年齢は平均55.5歳であり、受傷時から最終経過観察時までの期間は平均6ヵ月であった。転落、交通事故による高エネルギー外傷が3例、転倒による低エネルギー外傷が3例であった。損傷高位は、頸髄が5例、胸髄が1例であった。

試験の対象はG-CSF投与について十分な説明を受けた後に、本人の自由意思による文書同意が得られた患者とした。安全性を考慮する為の除外基準として、以下の項目を設定した。すなわち、本剤過敏症をもつ患者、造血系悪性疾患・心筋梗

表1 顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)投与症例

症例No	年齢(歳)	性別	体重(kg)	受傷機転	損傷高位	受傷～投与開始(時間)	G-CSF投与後観察期間
1	64	男	75	転落	C3/4	7	12ヵ月
2	41	男	55	転落	T10	6	6ヵ月
3	63	男	53	交通事故	C5/6	5	6ヵ月
4	40	女	84	転倒	C3/4	4	6ヵ月
5	54	男	61	転倒	C5/6	10	3ヵ月
6	71	男	45	転倒	C3/4	336	3ヵ月

塞・狭心症・血栓・塞栓症の既往を有する患者、脾腫を有する患者、来院時意識障害のある患者、妊婦に対しては、除外基準とした。

上述の6例に対して、G-CSFとして5 μ g/kg/日で連続5日間の点滴静注を行った。試験デザインはオープンラベル用量漸増試験とし、コントロールを設定しなかった。運動・感覚麻痺の推移を理学的所見にて確認するため、American Spinal Injury Association (ASIA) score (運動: 0~100点, 触覚: 0~112点, 痛覚: 0~112点), ASIA impairment scale (AIS) (A: 完全麻痺, B: 感覚のみ残存, C: 運動不全麻痺MMT3未満, D: 運動不全麻痺MMT3以上, E: 正常)で評価した[19]。加えて、血液、MRI検査を行った。また、重篤な偶発症により投与継続不可能な場合、登録後に不適格であることが判明した場合、原疾患悪化のため投与継続が好ましくない場合、合併症増悪により試験継続困難な場合、患者側の理由や、研究計画書違反が判明した場合、医師が試験中止

と判断した場合は試験を中止するように定めた。

III. 結 果

6症例の神経症状の変化を表2に示す(表2)。ASIA scoreは、G-CSF投与後に全例で運動および感覚で何らかの改善が得られた。AISは、2例で投与前Cが最終観察時Dへ、1例で投与前Bが最終経過観察時Cへと改善した。

末梢血中の白血球数は、投与前が8.6~14.1 $\times 10^3/\mu$ lであったのが、投与開始後1日目(投与翌日)には25.2~38.4に上昇し、以降、5日目(投与終了翌日)まで17.3~41.6と高値を維持した。6日目(投与終了翌々日)には白血球数は低下し始め、7日目(投与終了3日後)には9.7~16.2と投与前と同じレベルに戻った(表3)。白血球における好中球数は、投与前が5.6~10.1であり、投与開始後1日目(投与翌日)には20.0~35.7と上昇し、以降5日目(投与終了翌日)まで高値を維

表2 G-CSF投与後の神経症状の変化

症例 No	ASIA									AIS		
	Motor			Light touch			Pin prick			投与前	投与終了後	最終観察時
	投与前	投与終了後	最終観察時	投与前	投与終了後	最終観察時	投与前	投与終了後	最終観察時			
1	53	72	80	53	72	80	53	72	80	C	C	D
2	50	50	72	50	50	72	50	50	72	B	B	C
3	77	86	60	77	86	60	77	86	60	C	C	C
4	59	68	71	59	68	71	59	68	71	D	D	D
5	54	80	94	72	112	112	64	80	64	C	D	D
6	80	82	97	80	82	97	80	82	97	C	D	D

投与終了後: 投与開始後7日目

ASIA score: American Spinal Injury Association score

AIS: American Spinal Injury Association (ASIA) impairment scale

表3 G-CSF投与後の末梢血中白血球数の変化

症例 No	投与前	投与開始後							
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	1ヵ月
1	8.6	25.2	21.2	25	26.2	25	11.2	9.7	7.2
2	14.1	27.6	26.4	27.1	24.9	27.3	NA	10.9	5.8
3	12.5	32.4	30.6	27.4	26	21.6	14	NA	5.8
4	10.6	31.5	30.6	35.4	35.8	29.8	16.2	16.2	9.1
5	10.5	26.4	28.5	28.4	25.7	17.3	9.2	NA	NA
6	7.2	38.4	41.6	38.5	33.1	18.7	13.6	10.7	5.6

単位: $\times 10^3/\mu$ l

NA: Not Applicable 未検

表4 G-CSF投与後の好中球数の変化

症例 No	投与前	投与開始後							
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	1ヵ月
1	6.8	23.3	NA	21.8	23.4	21.3	8.4	7.1	5.1
2	10.1	24.6	NA	NA	NA	25.5	NA	7.8	2.6
3	NA	NA	29.1	25.8	23.4	NA	NA	NA	NA
4	NA	25.5	26.9	29.4	30.8	23.9	11.4	NA	6.3
5	9.0	20.0	25.4	25.3	21.2	14.2	6.3	NA	NA
6	5.6	35.7	38.9	35.2	27.8	15.4	11.1	8.4	NA

単位: $\times 10^3/\mu\text{l}$

NA: Not Applicable 未検

表5 G-CSF投与後のCRP値の変化

症例 No	投与前	投与開始後							
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	1ヵ月
1	0	0.6	0.5	0.3	NA	0.3	0.2	0.1	0.8
2	0.1	1.4	1.7	0.9	0.5	0.5	NA	3.2	0.9
3	0.1	NA	2.6	1.5	0.8	NA	NA	NA	0.5
4	0.9	1.2	1.8	2	1.3	1.2	1.3	1.3	0.9
5	0.2	1.5	3.3	5.6	4.3	2.2	1.9	NA	NA
6	0.3	0.2	0.2	0.2	0.4	2.2	1.8	1.7	1.5

単位: mg/dl

NA: Not Applicable 未検

持した。そして、投与6日目（投与終了翌々日）には投与前と同じレベルに戻った（表4）。一方、他の画分（単球、リンパ球等）はG-CSF投与によって変化せず、赤血球数、血色素数、血小板数も変化しなかった。CRP値はG-CSF投与により上昇することはなかった（表5）。生化学検査において、肝機能、腎機能等の数値は、G-CSF投与による変化を生じなかった。G-CSF投与に伴う有害事象の発生は投与期間中および投与後に認められなかった。

IV. 症 例

症例 1

63歳男性。約2mの高所から転落し受傷。転落直後より四肢麻痺のため、当院へ救急搬送された。来院時、両側C6髄節以下の不全麻痺を呈しており、上肢筋力は手関節以下が徒手筋力テスト(MMT)で0~1、下肢MMTは3~5と上肢優位の筋力低下を認めた。感覚はC6髄節以下での痛覚鈍麻と、両上肢、臍以下のしびれ痛みを認め

た。頸椎単純X線像およびCT像では軽度の頸椎症性変化を認めたが、明らかな骨傷を認めなかった。頸椎MRIではC3-6高位で脊髄圧迫を認め、C3-4高位ではT2強調正中矢状断像にて髄内高輝度変化を認めた。以上より、骨傷を伴わない外傷性頸髄不全損傷と診断した。

G-CSF投与翌日には、感覚障害のレベルが1~2髄節下がり、その後受傷後1週間までの間に感覚障害領域は縮小していった。筋力も投与翌日より徐々に改善が見られた。受傷後2ヵ月の時点で頸椎椎弓形成術施行を施行した。手術直前には、感覚障害は両下腿に軽度残存しているのみであった。受傷後1年の最終観察時には、歩行器歩行により自立し、自宅での生活が可能となっていた。

症例 2

41歳男性。約4mの高所から転落し受傷。転落直後より両下肢麻痺のため、当院へ救急搬送された。来院時、下肢MMTは0であった。感覚はL1髄節以下で痛覚脱出を認めたが、触覚は一部保たれていた。胸椎単純X線像およびCT像では、T10のChance型骨折を認め、MRIではT9-10高