

位で脊髄圧迫を認め、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、外傷性胸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、その後も感覚障害領域は縮小していった。受傷後1週間の時点では、筋力の改善は得られていなかった。受傷後6週間の時点でT7-L1後方除圧固定術を施行した。受傷後6カ月の最終観察時、両下肢のMMT2～3と下肢筋力の改善がみられていた。

症例3

63歳男性。車同上の衝突事故で受傷し、当院へ救急搬送された。来院時、右側はC5髄節以下、左側は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のMMTが1～3であった。下肢MMTの筋力低下はなかった。感覚については、右上下肢が3/10、左上下肢が5～7/10の痛覚鈍麻と、両手掌のしびれを認めた。頸椎単純X線像およびCT像では、C5前方脱臼を認め、C5/6椎間関節は両側で嵌頓していた。MRIではC5/6高位で脊髄圧迫を認めた。髄内の輝度変化は明らかでなかった。以上より、外傷性頸髄不全損傷と診断した。

G-CSF投与翌日より、感覚、運動ともに軽度の改善を認めた。受傷後9日目でC5脱臼の観血整復およびC5-6前方後方固定術を施行した。術直後に両上下肢麻痺の増悪を生じたが、麻痺は自然回復の傾向となった。受傷後6カ月の最終観察時には、歩行器歩行可能となっていた。

症例4

40歳女性。スロープにて転倒し受傷。四肢完全麻痺のため当院へ救急搬送された。既往歴として、19歳時に転落受傷による第1腰椎破裂骨折があり、38歳時に外傷性脊髄空洞症に対して胸椎部のS-Sシャント手術を受けたが、両上下肢不全麻痺が残存していた。来院時、四肢麻痺は改善傾向にあったが、受傷前と比べて左上肢筋力は三角筋以下でMMT4と低下を認めた。右上肢に筋力低下はなかった。左下肢筋力はMMT1と受傷前より著明に低下していた。右下肢筋力は近位筋がMMT4～5、足関節以下がMMT0と、受傷前と同様であった。両下肢の痛覚鈍麻、右手指のしびれが受傷後に加わった。頸椎単純X線、CT検査

では、骨傷は認めなかった。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投与翌日より、自覚的に両上下肢の筋力の改善を認めた。受傷6カ月の最終観察時、受傷前と同レベルまで上下肢の筋力は回復していた。

症例5

54歳男性。自宅にて転倒し受傷。受傷直後は両上下肢完全麻痺であった。他院からG-CSF投与目的で当院へ紹介入院となった。転院時、両側C6髄節以下の不全麻痺を呈しており、上肢筋力は手関節背屈がMMT3、手指筋力はMMT0～1であった。下肢筋力はMMT3～4であった。C7髄節以下で4/10の痛覚鈍麻を認めた。頸椎単純X線像で、明らかな骨傷は認めないものの後咽頭腔がやや拡大していた。頸椎MRIではC5/6で脊髄の前後からの圧迫と、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、下肢筋力の回復を自覚し、痛覚鈍麻のレベルが1髄節低下した。受傷5日目には右手指の筋力がMMT3まで回復した。受傷3カ月の最終観察時には、独歩が可能となり、箸での食事も可能となった。しかし、圧迫性脊髄症の増悪に伴うと考えられる感覚障害が新たに生じていた。

症例6

71歳男性。自宅にて転倒し受傷。四肢不全麻痺にて近医に入院となった。受傷後2週間の時点で当院へ転院となった。転院時、左側でC5髄節以下、右側でC6髄節以下の不全麻痺を呈しており、上肢筋力は手関節背屈がMMT4、手指がMMT2～3、下肢近位筋はMMT4と上肢優位の筋力低下を認めた。前腕以下の痛覚鈍麻を認めた。頸椎単純X線およびCT像では、C2-6高位に後縦靭帯骨化を認め、C4/5高位で骨化の連続性が途切れていた。明らかな骨傷は認めなかった。頸椎MRIではC3-6高位で脊髄圧迫を認め、T2強調正中矢状断像でC4/5高位を中心に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投与開始5日目には感覚障害高位が1～2髄節低下した。投与後11日目にC3-6後方除圧術を施行した。神経症状は徐々に回復し、受傷後

3ヵ月の最終観察時には、杖無し歩行が可能となり、自助具を用いて食事も可能となっていた。

V. 考 察

G-CSF投与に伴う副作用として、骨髓造血能の亢進による腰部と骨盤部の骨痛、全身倦怠感、頭痛、発熱、不眠、食思不振、悪心・嘔吐、等が報告されている[20-22]。しかし、これらの副作用は一過性であり、休薬すると通常2～3日以内に症状は消失するとされている。また、重篤な副作用として、稀ながら脳梗塞、心筋梗塞などの血管病変の悪化や脾臓破裂などが報告されている[23,24]。今回のG-CSF臨床試験例においては、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。

ところで、G-CSFを投与することにより動員される末梢血幹細胞は、血管を構成する細胞を増殖させる能力を持つとされる。急性心筋梗塞モデルにおいては、この末梢血幹細胞が血管内皮細胞を増生させて心筋を保護し、また、投与した細胞の一部が心筋となることで、治療効果があるされる[25]。最近では、心筋梗塞に対して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[26-31]。また、脳虚血モデルにおいて、G-CSFが神経保護作用を有するとの報告もなされ、海外では脳梗塞に対する臨床研究が行われている[14]。さらに、筋萎縮性側索硬化症においてもG-CSF投与が症状の進行を遅らせる可能性があるとされ、臨床試験例が開始された[32,33]。

上述のように、種々の疾患に対するG-CSF投与の臨床試験が報告されているが、急性脊髄損傷

に対するG-CSF投与の報告は渉猟しうの限り他にない。これまでに行われた心筋梗塞および脳梗塞に対するG-CSF臨床試験のデータを表6にまとめる(表6)[14,26-31]。投与量は、2.5～15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と試験によって異なるが、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を投与する報告が多い。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が[26]、これは今回の我々の結果に合致するものであった。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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与に比べて上昇が著しく、このような上昇所見については注意を要する。

今回施行した臨床試験はphase I・IIaであり、急性脊髄損傷に対するG-CSFを用いた神経保護療法についての安全性確認を主目的としたものである。試験デザインとしては、オープンラベル用量漸増試験で、コントロールは設定していない。試験薬の用法、用量、投与期間については、第1段階としてG-CSFを5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間を5例に、第2段階として10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間を5例に、第3段階として15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間を5例に、第4段階として15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 10$ 日間を5例に施行する計画であり、今回は、その第1段階に相当する。最終段階での投与量を設定するにあたっては、台湾で行われた脳梗塞に対する臨床試験の投与量を参考とした[14]。しかし、白血球数の上昇等の今後の試験の結果を解析した上で、最終段階での投与量を変更する可能性は否定できない。

臨床試験phase I・IIaでG-CSF投与の安全性が

表6 諸家によるG-CSF臨床試験のデータ

報告者 [文献]	症例数	対象疾患	G-CSF投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	投与期間 (日)	白血球数の最高値 ($10^3/\mu\text{l}$)
Shyuら[14]	7	脳梗塞	15	5	42.9 ± 9.6
Valgimigliら[26]	20	心筋梗塞	5	4	35 ± 11
Engelmannら[27]	44	心筋梗塞	10	5	42.9 ± 25.7
Inceら[28]	30	心筋梗塞	10	6	55 ± 8
Ripaら[29]	78	心筋梗塞	10	6	51 ± 8
Takanoら[30]	40	心筋梗塞	2.5	5	29.4 ± 9
Zohlhoferら[31]	114	心筋梗塞	10	5	48 ± 15
自験例	6	脊髄損傷	5	5	32.0 ± 5.9

確認できれば、次の段階として、G-CSF の治療効果の評価を主目的とする臨床試験 phase IIb に進む計画である。急性脊髄損傷では、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。臨床試験 phase IIb を完遂することにより、G-CSF が脊髄損傷治療薬としての評価に耐えうるものであるかを明らかにしたい。

謝 辞

本研究は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、課題「急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法：エビデンスの確立をめざした臨床試験（H20-臨床研究-一般-013）」からの補助を受けて行われた。

SUMMARY

We have started a Phase I and IIa clinical trial to assess the safety and feasibility of neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for patients with acute spinal cord injury (SCI). Six patients with acute SCI were received intravenous G-CSF injection ($5 \mu\text{g}/\text{kg}$ per day) for 5 days. After injection, we had neurological evaluations with American Spinal Cord Injury Association (ASIA) score, and confirmed side effects for medication with physical findings and laboratory data. In all 6 patients, some neurological improvement was obtained after medication. Mean white blood cell (WBC) counts were 25.2 to 38.4 ($\times 10^3/\mu\text{l}$) 1 days after medication; that was higher than previous counts. From 1 day to 5 days after the medication, during the administration, WBC counts kept higher than previous counts, and 1 days after the end of medication, WBC counts returned to the previous rate. No severe adverse effects were seen in all patients after G-CSF injection.

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. *J Neurosurg* 2000; 93: 1-7.
- 5) 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.
- 6) Pollard ME, Apple DF. Factors associated with improved neurologic outcomes in patients with incomplete tetraplegia. *Spine* 2003; 28: 33-9.
- 7) 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.
- 8) 北川誠一, 湯尾 明. G-CSFの基礎, 作用機序. *Biotherapy* 1992; 6: 20-8.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Schäbitz WR, Kollmar R, Schwanager 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) Gibson CL, Jones NC, Prior MJ, Bath PM, Murphy SP. G-CSF suppresses edema formation and reduces interleukin-1 β expression after cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25: 431-9.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 川辺純子, 国府田正雄, 門田 領, 大河昭彦, 山崎正志. ラット脊髄圧挫損傷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.
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) Murata M, Harada M, Kato S, Takahashi S, Ogawa H, Okamoto S, Tsuchiya S, Sakamaki H, Akiyama Y, Kadera Y. Peripheral blood stem cell mobilization and apheresis: analysis of adverse events in 94 normal donors. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1065-71.
 - 22) 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.
 - 23) 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.
 - 24) 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.
 - 25) 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.
 - 26) 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.
 - 27) 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.
 - 28) 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.
 - 29) 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.
 - 30) 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.
 - 31) Zohnhofer D, Ott I, Mehili 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
-

〔症例〕 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

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 ¹⁾	喜多	恒次 ²⁾	安宅	洋美 ³⁾
吉永	勝訓 ⁴⁾	村田	淳 ⁵⁾	橋本	光宏	大河	昭彦
高橋	和久						

(2009年10月2日受付, 2009年11月16日受理)

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、安全性確認を主目的とした phase I・IIa 臨床試験を開始した。直近1ヵ月間に日本整形外科学会頸髄症治療判定基準にて2点以上の悪化を認められた5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 μ g/kg/日を連続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、MRI所見の評価を行った。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。American Spinal Injury Association scoreは投与前の平均が運動79点、触覚72点、痛覚72点であり、投与後は運動89点、触覚94点、痛覚93点となった。白血球数は投与開始の翌日には15,200以上に上昇し、投与期間中は15,200~43,200の値が維持され、最終投与の3日後には、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: 脊髄症, 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学, ¹⁾上都賀総合病院, ²⁾成田赤十字病院, ³⁾松戸市立病院, ⁴⁾千葉リハビリテーションセンター, ⁵⁾千葉大学医学部附属病院リハビリテーション部

Tsuyoshi Sakuma, Masashi Yamazaki, Masao Koda, Masayuki Hashimoto, Hiroshi Takahashi, Koichi Hayashi, Junko Kawabe, Takayuki Fujiyoshi, Takeo Furuya, Tomonori Yamauchi, Ryo Kadota, Tomohiro Miyashita, Chikato Mannoji, Yukio Someya, Yutaka Nishio, Takahito Kamada, Shuhei Koshizuka, Osamu Ikeda¹⁾, Tsuneji Kita²⁾, Hiromi Ataka³⁾, Katsunori Yoshinaga⁴⁾, Atsushi Murata⁵⁾, Mitsuhiro Hashimoto, Akihiko Okawa and Kazuhisa Takahashi: Europrotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor for five patients with rapidly aggravating compression myelopathy.

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

¹⁾ Kamitsuga General Hospital, Tochigi 322-8550.

²⁾ Narita Red Cross Hospital, Chiba 286-8523.

³⁾ Matsudo City hospital, Chiba 271-8511.

⁴⁾ Chiba Rehabilitation Center, Chiba 266-0005.

⁵⁾ 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 October 2, 2009, Accepted November 16, 2009.

I. 緒 言

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]。その病態形成の詳細なメカニズムは現在のところ不明であるが、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・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[3-10]。

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[1,2,7,11]、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]。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[16]、脳卒中モデルに対する神経保護作用[17]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[18]。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。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る[10,19-22]。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る。

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。本試験は2008年6月に開始となったが、今回は、第1段階のG-CSF 5 μ g/kg/日の投与例5例について、その臨床経過を報告する。なお、第1段階は探索的試験であり、安全性の確認が主目的のためコントロールは設定しなかった。

II. 方 法

対象は20歳から75歳の圧迫性脊髄症急性増悪患者 (直近の1ヵ月間に日本整形外科学会頸髄症治療判定基準にて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・狭心症の既往をもつ患者、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・既往をもつ患者については除外した。以上の条件を満たす患者に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。

G-CSFは5 μ g/kg/日を連続5日間点滴静注とした。試験デザインはオープンラベル用量漸増試験とし、コントロールは設定しなかった。有害事象の程度は副作用評価基準グレード1~4にて評価した。運動・感覚麻痺の推移を理学所見にて確認、American Spinal Injury Association (ASIA) score (運動: 0~100点, 触覚: 0~112点, 痛覚: 0~112点)[23]、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)[23]、日本整形外科学会頸髄症治療判定基準 (JOA score) (0~17点, 胸髄症では0~11点)

[24]で評価した。加えて、血液所見およびMRI所見の評価を行った。

Ⅲ. 結 果

5例に対してG-CSFの投与が行われた。全例が脊柱靱帯骨化症に伴う脊髄症患者であった(表1)。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(表2)。末梢血中の白血球数は投与開始後1日目(投与翌日)には15,200以上に上昇し、投与期間中は15,200~43,200の値が維持され、投与開始後7日目(最終投与の3日後)には、ほ

ぼ投与前の値に戻った(表3)。白血球数が最高値に達したのは、症例2および4で投与開始後1日目、症例3で2日目、症例1で3日目、症例5で4日目であった(表3)。白血球分画では顆粒球の選択的な増加であり、単核球やリンパ球の増加は認めなかった(表4)。赤血球および血小板数の増加は認めなかった。CRPは術後および創感染に伴う上昇はあったが、G-CSF投与に伴う上昇は認めなかった(表5)。その他の血液検査項目でも、明らかな異常所見は認めなかった。G-CSF投与期間中および投与後に、G-CSF投与に伴う有害事象の発生はなかった。

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	原疾患	脊髄最大 圧迫高位	身長 (cm)	体重 (kg)	G-CSF投与後 観察期間
1	61	男	胸椎黄色靱帯骨化症	T10/11	168	85.5	6ヵ月
2	68	男	胸椎後縦靱帯骨化症	T4/5	166	60.8	6ヵ月
3	51	男	胸椎後縦靱帯骨化症	T1/2	161	86	3ヵ月
4	37	男	胸椎後縦靱帯骨化症	T3/4	195	150	3ヵ月
5	35	男	頸胸椎後縦靱帯骨化症	C6/7	173	110	3ヵ月

表2 G-CSF投与後の神経症状の変化

症例 No	JOA score		AIS		ASIA score								
	投与前	最終 観察時	投与前	最終 観察時	運動			触覚			痛覚		
					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	1/11	4/11	C	C	70	80	80	66	78	78	66	78	78
2	3/11	8/11	C	E	94	98	100	63	64	108	63	64	102
3	3.5/11	11/11	C	E	91	98	100	78	86	112	78	96	112
4	2/11	6.5/11	C	C	76	87	92	86	86	100	86	86	100
5	2.5/17	4.5/17	C	C	64	74	75	68	72	72	68	72	72

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	2週間	1ヵ月	
1	5.8	19.4	26.5	26.9	20.6	20.9	NA	8.1	6.7	5.6	
2	7.1	27.5	26.2	27.4	24.4	17.1	10.5	10.1	9.9	6.4	
3	5.7	15.2	15.5	14.5	10.5	9	6	4.2	7.4	5.4	
4	8	43.2	29.3	23.6	24.6	21.6	10.3	9.1	11.5	12.2	
5	9.5	28.1	27.7	32.2	36.5	35.4	15.1	9.7	5.7	7.1	

単位: ×103/mm³

NA: 未検

*手術に伴う上昇

**創感染に伴う上昇

表4 G-CSF投与後の顆粒球分画の変化

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	2週間	1ヵ月
1	55.7	79.2	NA	NA	82.5	81.5	NA	58.8	57.4	50.3
2	70.9	87.5	NA	NA	84.5	78	63.5	66	84.5	69.3
3	46.4	76.9	71.7	NA	NA	57.3	43	40.9	82.9	51.1
4	63.8	82	89.5	NA	NA	81.5	69	NA	NA	68.5
5	67.6	84.9	83.4	83	79	74.5	69.8	NA	54.1	72.4

単位: %

NA: 未検

*手術に伴う上昇

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	2週間	1ヵ月
1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	NA	NA	0.3	0.1
2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3	0.2	0.3	0.8	4.2	0.3
3	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0	0.1	0.1	1.3	0.1
4	2.8	3.2	3.2	2.7	2.4	2.3	2.3	NA	16.7	13.8*
5	0.6	0.6	0.8	0.9	0.8	0.9	0.8	NA	0.6	0.1

単位: mg/dl

NA: 未検

*手術に伴う上昇

**創感染に伴う上昇

症例 1

61歳, 男, 胸椎黄色靱帯骨化症。後縦靱帯骨化および黄色靱帯骨化に伴う脊柱管狭窄に対し, 44歳時にT11-L5椎弓切除術, 46歳時にC4-7前方除圧固定術, 58歳時にC3-T1椎弓形成術およびT9-12椎弓切除術を受けていた。3回目の手術後, 下肢しびれは残るも, ロフストランド2本杖で歩行可能であった。3週間前から両下肢脱力を自覚, その後, 両下肢のしびれが増悪, 歩行困難となり, 当院緊急入院となった。入院時は重度の両下肢麻痺を呈し, 起立不能であった。

入院時, T6以下の感覚鈍麻があり, 筋力は両下肢が両側でMMT0~2であった。深部腱反射は両下肢で亢進し, バビンスキー反射は両側で陽性であった。膀胱直腸障害として頻尿を認めた。胸椎CTおよびMRIでは, T2/3およびT10/11高位で黄色靱帯骨化による後方からの脊髄圧迫が顕著であった。特にT10/11高位では1年前の画像所見と比較して, 黄色靱帯骨化が著明に増大していた。

G-CSF投与開始後4日目に, 両下肢筋力の回復を自覚した。神経症状の改善は投与開始後1ヵ月目でピークとなり, その後も改善は維持されていた。投与開始後2ヵ月の時点でT2-3椎弓切除術およびT9-11椎弓切除術を施行した。術後は位置覚の改善を認めた。投与後6ヵ月目には, つままり歩きが可能となっていた。

症例 2

68歳, 男, 胸椎後縦靱帯骨化症。特に誘因なく歩行障害が出現し, 当院へ紹介受診となった。その後, 歩行障害が急激に進行し起立歩行困難となったため, 手術目的に入院となった。

入院時, T6以下の感覚鈍麻があり, 筋力は両下肢が両側でMMT2~4であった。深部腱反射は両下肢で亢進し, バビンスキー反射は両側で陽性であった。膀胱直腸障害として尿失禁を認めた。胸椎CTではT4/5に限局型の後縦靱帯骨化と黄色靱帯骨化を認め, 骨化占拠率は83%であった。

G-CSF投与開始後7日目に, 両下肢筋力の回

復としびれの範囲の縮小を自覚した。投与開始後10日目にT1-7後方除圧固定術を施行した。術後は運動、感覚ともに右肩あがりに改善した。神経症状の改善は投与開始後3ヵ月目でピークとなり、その後も改善は維持されていた。投与後6ヵ月の時点で、独歩可能である。

症例3

51歳、男、胸椎後縦靭帯骨化症。48歳時に頸椎後縦靭帯骨化症の診断にてC3-6椎弓形成術を他院にて受けていた。術後経過は良好でJOA scoreは16/17であった。しかし、術後3年経過した時点から背部痛、歩行障害が出現し、当院へ紹介受診となった。その後、歩行障害が急激に進行したため手術目的に入院となった。

入院時、T5以下の感覚鈍麻があり筋力は下肢が両側でMMT3～5であった。深部腱反射は両下肢で軽度亢進し、バビンスキー反射は両側で陽性であった。膀胱直腸障害は認めなかった。胸椎CTではT1-3に後縦靭帯骨化と黄色靭帯骨化を認めた。T1/2での骨化占拠率は61%であった。

G-CSF投与開始後6日目に、両下肢筋力の回復としびれの範囲の縮小を自覚した。投与開始後10日目にC7-T5後方除圧固定術を施行した。術後は運動、感覚ともに右肩あがりに改善した。投与後3ヵ月の時点で、歩行障害は完全に回復していた。

症例4

37歳、男、胸椎後縦靭帯骨化症。高度肥満の体型であり、糖尿病、拡張型心筋症の治療を他科で受けていた。誘因なく両下肢しびれが出現し、半年間で急速に歩行障害が進行し起立困難となったため、手術目的に当院に紹介入院となった。

入院時、T8以下の感覚鈍麻があり、筋力は下肢が両側でMMT1～3であった。深部腱反射は両下肢で亢進し、バビンスキー反射は両側で陽性であった。膀胱直腸障害として残尿感を認めた。胸椎CTではT3-6に後縦靭帯骨化と黄色靭帯骨化、T7/8に黄色靭帯骨化を認め、T3/4での骨化占拠率は80%であった。

G-CSF投与開始後5日目に、両下肢筋力の回復を自覚した。投与開始後9日目にT1-10後方除圧

固定術を施行した。術後17日目に創感染に対し洗浄・デブリードマンを施行し、感染は治癒した。術後は運動、感覚ともに徐々に改善した。投与後3ヵ月の時点で、つかまり立ちが可能であった。

症例5

35歳、男、頸胸椎後縦靭帯骨化症。高度肥満の体型であった。頸胸腰椎に多発する後縦靭帯骨化および黄色靭帯骨化に対し、他院で4度の手術を受けていた。前回の手術後は支持歩行可能であったが、急速に歩行障害が増悪し起立困難となったため当院へ紹介入院となった。

入院時、C8以下の感覚鈍麻があり筋力は手指の筋力が両側でMMT3～4、下肢の筋力が両側でMMT1～4であった。深部腱反射の亢進は認めなかった。膀胱直腸障害としては残尿感を認めた。頸胸椎MRIおよびCTではC6/7高位で後縦靭帯骨化による脊髄圧迫が著しかった。

G-CSF投与開始後3日目に、両上下肢筋力の回復を自覚した。神経症状は徐々に改善し、投与開始後3ヵ月目で、つかまり歩きが可能となった。

IV. 考 察

今回施行した臨床試験はphase I・IIaであり、圧迫性脊髄症の急性増悪例に対するG-CSF神経保護療法についての安全性確認を主目的としたものである。その第1段階として、圧迫性脊髄症の急性増悪患者5例に対して、G-CSF 5 μ g/kg/日を5日間点滴静注投与した。その結果、G-CSF投与期間中および投与後に有害事象の発生はなく、今回の投与量および投与方法であれば、G-CSF神経保護療法の安全性に問題はないと考えられた。今回のG-CSF投与量5 μ g/kg/日 \times 5日間は、これまでに心筋梗塞に対して行われたValgimigliらの臨床試験と同一の投与量であり、投与開始後の血液所見の変化も彼らの報告と類似している[9]。心筋梗塞に対する他施設での臨床試験では、G-CSF 10 μ g/kg/日を4～6日間皮下注で投与している[25,26]。われわれも、今後は第2段階としてG-CSF投与量を10 μ g/kg/日 \times 5日間と増量した臨床試験を行い、これらのデータと比較検討する必要がある。

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および感覚麻痺の改善が得られた。今回はコントロールを設定していないため結論できないが、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十分に期待される。現在、圧迫性頸髄症急性増悪例に対する有効な治療薬はない。したがって、G-CSF神経保護療法の有効性、安全性が証明され、臨床の現場での使用が可能となれば、患者にとって大きな福音となろう。

G-CSF神経保護療法の投与量を設定するにあたっては、台湾で行われたShyuらの脳梗塞に対する臨床試験の報告を参考にした[27]。この報告では、G-CSF 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を連続5日間皮下注で投与しており、われわれも臨床使用のG-CSF投与量を15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を念頭に計画している。臨床試験phase I・IIaでは、第1段階としてG-CSFを5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間を5例に、第2段階として10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間を5例に、第3段階として15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間を5例に、そして第4段階で15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 10$ 日間を5例で施行する計画をたてており、今回は、その第1段階に相当する。今後は、各段階ごとに有害事象の有無、検査データ、神経所見を検討し、その結果を加味して、次の段階へと試験を進めて行きたい。

臨床試験phase I・IIaでG-CSF投与の安全性が確認できれば、次の段階として、G-CSFの治療効果の評価を主目的とする臨床試験phase IIbに進む計画である。phase IIbでは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予定である。試験薬の用法、用量、投与期間として、現段階では、G-CSF 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を連続10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計画を立てている。そして、G-CSF治療群およびコントロール群とも20例の試験を行う予定である。今回の試験では、G-CSF投与後に全例で何らかの神経症状の改善が得られた。しかし、圧迫性脊髄症では、自然経過で神経症状の寛解、増悪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。臨床試験phase IIbを完遂することにより、G-CSFが圧迫性脊髄症の急性増悪例に対する治

療薬としての評価に耐えうるものであるかを明らかにしたい。

謝 辞

本研究は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、課題「急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法：エビデンスの確立をめざした臨床試験（H20-臨床研究-一般-013）」からの補助を受けて行われた。

SUMMARY

We have started a phase I and IIa clinical trial that evaluates the safety of neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) for patients with rapidly aggravating compression myelopathy. The trial was performed in five patients, in whom the Japanese Orthopaedic Association score for cervical myelopathy decreased 2 points or more during a recent one-month period. After obtaining informed consent from the patients, G-CSF (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) was intravenously administered for five consecutive days. We evaluated the presence of diverse events that related to the G-CSF therapy. We also evaluated motor and sensory functions of the patients and their damaged spinal cord magnetic resonance imaging findings. In all of the five patients, neurological improvement of both motor and sensory functions was obtained, though the degree of the improvement differed depending on the patient. On the day following the start of G-CSF therapy, white blood cell count increased more than 15,200. It was maintained from 15,200 to 43,200 during the administration, and returned to preadministration levels by the third day after the final administration. No adverse event occurred during or after the administration.

文 献

- 1) Kameyama T, Hashizume Y, Ando T, Takahashi A, Yanagi T, Mizuni 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) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 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) 北川誠一, 湯尾 明. G-CSFの基礎, 作用機序. *Biotherapy* 1992; 6: 20-8.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) Ince H, MD, Petzsch M MD, Kleine H D MD, Schmidt H MD, Rehders T MD, Körber T MD, Schümichen C MD, Freund M MD, Nienaber C A MD. Preservation from left ventricular remodeling by front-integrated revascularization and stem cell liberation in evolving acute myocardial infarction by use of granulocyte-colony-stimulating factor (FIRSTLINE-AMI) *Circulation* 2005; 112: 3097-106.

- 26) Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, Park KW, Cho HJ, Koo BK, Kim YJ, Soo Lee D, Sohn DW, Hans KS, Oh BH, Lee MM, Park YB. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004; 363: 751-6.
- 27) 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.
-

〔症例〕 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

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¹⁾ 蓮江 文男²⁾
吉永 勝訓³⁾ 村田 淳⁴⁾ 花岡 英紀⁵⁾ 橋本 将行
橋本 光宏 大河 昭彦 高橋 和久

(2010年6月15日受付, 2010年7月1日受理)

要 旨

我々は、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 (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臨床試験を進めている。本試験の第1段階でG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与の安全性が確認されたのに引き続き、今回は、第2段階としてG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の投与を行った。直近1ヵ月間に日本整形外科学会頸髄症治療判定基準にて2点以上の悪化を認めた12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 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を連続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。American Spinal Injury Association scoreは投与直前の平均が運動91.0 \pm 6.5点、触覚91.6 \pm 17.4

千葉大学大学院医学研究院整形外科学

¹⁾ 松戸市立病院, ²⁾ 君津中央病院, 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, ⁵⁾ 千葉大学医学部附属病院臨床試験部

Tsuyoshi Sakuma, Masashi Yamazaki, Masao Koda, Hiroshi Takahashi, Kei Katoh, Koichi Hayashi, Junko Kawabe, Takayuki Fujiyoshi, Takeo Furuya, Tomonori Yamauchi, Ryo Kadota, Tomohiro Miyashita, Chikato Mannoji, Yukio Someya, Yutaka Nishio, Takahito Kamada, Shuhei Koshizuka, Osamu Ikeda, Hiromi Ataka¹⁾, Fumio Hasue²⁾, Katsunori Yoshinaga³⁾, Atsushi Murata⁴⁾, Hideki Hanaoka⁵⁾, Masayuki Hashimoto, Mitsuhiro Hashimoto, Akihiko Okawa and Kazuhisa Takahashi: Neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor for rapidly aggravating compression myelopathy: a Phase I and IIa clinical trial.

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

¹⁾ Matsudo City Hospital, Chiba 271-8511.

²⁾ Kimitsu Chuo Hospital, Chiba 292-8535.

³⁾ Chiba Rehabilitation Center, Chiba 266-0005.

⁴⁾ Division of Rehabilitation, Chiba University Hospital, Chiba 260-8677.

⁵⁾ Clinical Research Center, Chiba University Hospital, Chiba 260-8677.

Tel. 043-226-2117. Fax. 043-226-2116. E-mail: masashiy@faculty.chiba-u.jp

Received June 15, 2010, Accepted July 1, 2010.

点、痛覚 86.5 ± 15.9 点であったのに対し、投与後1ヵ月後は運動 98.0 ± 3.2 点、触覚 99.1 ± 15.3 点、痛覚 99.8 ± 11.0 点に改善した。白血球数は投与前 $6.1 \pm 1.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ に対し、投与開始の翌日には $22.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上に上昇し、投与期間中は $22.7 \sim 47.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ の値が維持され、最終投与の3日後には、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: 脊髄症, 顆粒球コロニー刺激因子, 神経保護療法

I. 緒 言

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、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[3]。

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[4,5]。これまでに、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[6-10]。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(承認番号G19040)、2008年6月に開始となった。第1段階のG-CSF $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の投与例5例については、既に安全性を確認した[11]。今回は、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、試験結果を報告する。なお、Phase I/IIa臨床試験は探索的試験であり、安全性の確認が主目的のためコントロールは設定しなかった。

II. 方 法

対象は20歳から75歳の圧迫性脊髄症急性増悪患者(直近の1ヵ月間に日本整形外科学会頸髄症治療判定基準にて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、除外項目に抵触する患者については除外した。以上の条件を満たす患者に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。

G-CSFは $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を連続5日間点滴静注とした。試験デザインはオープンラベル用量漸増試験とし、コントロールは設定しなかった。全例G-CSF投与後1ヵ月間は手術や他の神経学的所見に影響を及ぼす治療は行わなかった。

主要評価項目はG-CSF投与開始後1ヵ月の時点での安全性評価とし、有害事象(副作用)の有無を評価した。有害事象の程度は副作用評価基準グレード1~4にて評価した。副次的評価項目として、G-CSF投与後の機能障害の推移を評価した。運動・感覚麻痺の推移を理学所見にて確認、American Spinal Injury Association (ASIA) score(運動: 0~100点, 触覚: 0~112点, 痛覚: 0~112点)[12]、日本整形外科学会頸髄症治療判定基準(JOA score)(0~17点, 胸髄症では0~11点)[13]で評価した。加えて、血液所見およびMRI所見の評価を行った。これらの値に対する統計学的処理にはMann-Whitney U Testを用い $P < 0.05$ を有意差ありとした。

III. 結 果

12例に対してG-CSF投与が行なわれた。症例は7例が脊柱靭帯骨化症, 4例が頸椎症, 1例が脊髄ヘルニアに伴う脊髄症患者であった(表1)。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2)。G-CSF投与後に、

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	身長 (cm)	体重 (kg)	原疾患	脊髄最大 圧迫高位	手術術式	G-CSF 投与 ~手術の期間 (日)	G-CSF 投与後観察 期間 (月)
1	46/男	172	79	胸椎後縦靱帯骨化症	T7/8	後方除圧固定術	59	6
2	67/男	159	66	頸椎後縦靱帯骨化症	C5/6	未手術	未手術	6
3	75/男	160	55	頸椎後縦靱帯骨化症	C3/4	後方除圧固定術	49	6
4	64/男	166	75	頸椎後縦靱帯骨化症	C3/4	後方除圧固定術	41	6
5	32/男	178	85	胸椎後縦靱帯骨化症	T7/8	後方除圧固定術	29	6
6	67/男	167	69	胸椎黄色靱帯骨化症	T11/12	椎弓切除術	33	6
7	46/男	173	50	頸椎症性脊髄症	C5/6	椎弓形成術	94	3
8	43/男	179	75	胸髄ヘルニア	T9/10	脊髄ヘルニア手術	36	3
9	66/男	164	67	頸椎症性脊髄症	C4/5	椎弓形成術	73	3
10	71/男	170	54	頸椎後縦靱帯骨化症	C3/4	未手術	未手術	3
11	67/男	180	87	頸椎症性脊髄症	C4/5	後方除圧固定術	67	3
12	74/男	154	50	頸椎症性脊髄症	C7/T1	椎弓形成術	30	3

表2 G-CSF 投与前後のJOA score の変化

症例 No.	投与1ヵ月前	投与直前	投与1ヵ月後	投与3ヵ月後
1	7.5/11	5.5/11	6.5/11	7/11
2	14.5/17	11.5/17	12.5/17	14/17
3	16/17	8.5/17	14.5/17	14.5/17
4	14/17	9.5/17	14.5/17	14.5/17
5	6/11	4/11	6/11	6/11
6	6/11	4/11	6.5/11	6.5/11
7	14/17	11.5/17	14/17	14/17
8	6/11	3/11	7.5/11	7.5/11
9	12/17	7.5/17	13/17	14/17
10	7/17	4.5/17	8/17	8/17
11	6/17	0/17	4.5/17	4.5/17
12	13.5/17	11/17	14.5/17	14.5/17

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

表3 G-CSF 投与後のASIA score の変化

症例 No.	ASIA score											
	運動				触覚				痛覚			
	投与直前	7日後	1ヵ月後	3ヵ月後	投与直前	7日後	1ヵ月後	3ヵ月後	投与直前	7日後	1ヵ月後	3ヵ月後
1	92	94	94	97	85	85	85	100	84	85	85	98
2	93	98	99	97	106	109	111	110	107	109	109	108
3	96	100	100	100	112	112	112	112	69	112	112	112
4	89	96	100	100	106	108	112	110	106	110	110	110
5	100	100	100	100	82	84	84	97	82	84	84	97
6	96	100	100	100	88	100	94	94	90	97	101	94
7	95	99	100	100	89	108	110	112	95	99	111	96
8	89	95	94	96	112	112	112	112	86	88	94	98
9	89	97	98	99	105	108	109	109	105	108	108	108
10	88	97	100	100	62	96	94	99	62	96	99	104
11	74	84	91	94	62	63	64	63	62	62	83	82
12	91	97	100	100	90	96	102	102	90	101	102	102
	91.0	96.4*	98.0*	98.6*	91.6	98.4	99.1	101.7	86.5	95.9	99.8*	100.8*
	±6.5	±4.4	±3.2	±2.1	±17.4	±14.8	±15.3	±13.8	±15.9	±14.4	±11.0	±8.4

ASIA score: American Spinal Injury Association score (運動: 0-100, 触覚・痛覚: 0-112)

*: 投与直前と比し有意に改善 (P<0.05)

表4 G-CSF投与後の血液データの変化

	投与直前	投与開始後									
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	14日	1ヵ月	3ヵ月
白血球 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6.1 ± 1.6	29.3* ± 4.8	31.5* ± 5.6	35.2* ± 7.2	27.8* ± 9.3	25.1* ± 8.0	10.5 ± 2.8	6.7 ± 1.6	4.8 ± 1.9	6.0 ± 1.9	5.8 ± 1.8
顆粒球 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3.5 ± 1.1	25.4* ± 4.2	25.1* ± 8.8	29.8* ± 6.2	22.4* ± 7.7	20.0* ± 6.5	6.6 ± 2.2	3.9 ± 1.2	2.8 ± 1.4	3.4 ± 1.2	3.1 ± 1.3
リンパ球 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2.1 ± 0.7	2.0 ± 0.9	2.0 ± 0.6	2.5 ± 0.8	2.5 ± 1.1	2.4 ± 0.9	2.4 ± 0.9	2.0 ± 0.6	1.7 ± 0.5	1.9 ± 0.8	2.1 ± 0.9
単球 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.4 ± 0.1	0.9 ± 0.4	1.0 ± 0.5	1.4 ± 0.9	1.5 ± 0.7	1.6 ± 0.7	1.0 ± 0.4	0.5 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.1
Hb (g/dl)	14.7 ± 1.4	14.1 ± 1.4	13.9 ± 1.5	14.1 ± 1.2	14.0 ± 1.7	14.1 ± 1.4	14.9 ± 1.2	14.7 ± 1.9	13.6 ± 1.8	13.6 ± 1.7	13.6 ± 2.1
血小板 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	210.8 ± 53.7	187.1 ± 41.3	178.9 ± 38.5	192.6 ± 31.5	171.6 ± 41.5	160.8 ± 38.5	157.2 ± 40.1	159.7 ± 49.6	243.0 ± 94.2	241.4 ± 70.5	214.2 ± 49.7
CRP (mg/dl)	0.3 ± 0.8	0.6 ± 1.3	1.1 ± 2.6	1.6 ± 3.4	1.4 ± 2.4	1.8 ± 2.9	2.0 ± 4.3	1.7 ± 3.3	0.7 ± 1.2	0.4 ± 0.5	0.2 ± 0.2

*: 投与直前と比し有意に上昇 ($P < 0.05$)

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、ASIA scoreの運動と痛覚については投与直前と投与1ヵ月及び3ヵ月の間に有意差を認めた(表3)。また、運動に関しては、投与後7日目でも有意差が検出できた(表3)。10例に対し、G-CSFを投与して1ヶ月以上経過した後手術を施行した。末梢血中の白血球数は投与前 $6.1 \pm 1.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ に対し、投与開始後1日目(投与翌日)には $22.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上に上昇し、投与翌日から投与5日目(最終投与翌日)までは $22.7 \sim 47.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ の値が維持され、投与直前の値に比べて有意に高かった(表4)。最終投与の3日後には、ほぼ投与前の値に戻った。白血球分画では顆粒球の選択的な増加であり、白血球同様に投与翌日から投与5日目までは投与前の値に比べて有意に高かった。CRPは2例でG-CSF投与後に尿路感染症を発症したため、平均値は上昇傾向を認めしたが、その他の症例ではCRPの上昇は認めなかった。その他の血液検査項目では、明らかな異常所見は認めなかった。G-CSF投与期間中および投与後に、G-CSF投与に伴う有害事象の発生はなかった。

IV. 考 察

今回施行した臨床試験はPhase I/IIaであり、圧迫性脊髄症の急性増悪例に対するG-CSF神経保護療法についての安全性確認を主目的としたものである。その第1段階として、我々は圧迫性脊髄症の急性増悪患者5例に対して、G-CSF $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を5日間点滴静注投与する試験をすでに行った。その結果として、有害事象の発生を認めず、全例で運動・感覚障害の改善をみた[11]。他の領域におけるG-CSF投与の臨床試験としては、脳梗塞、心筋梗塞、筋萎縮性側索硬化症を対象とした試験の報告がある[14-22]。それらの試験でのG-CSF投与量は、 $2.5 \sim 15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と試験によって異なるが、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を投与する報告が多い(表5)。以上より我々は、今回、第2段階としてG-CSF $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を5日間点滴静注する試験を行った。結果として、有害事象の発生を認めず、全例で運動・感覚障害の改善をみた。以上より、今回の投与量および投与方法であれば、G-CSF神経保護療法の安全性に問題はないと考えられた。

今回、G-CSF $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与を行っ

表5 諸家によるG-CSF臨床試験のデータ

報告者 [文献]	症例数	対象疾患	G-CSF投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	投与方法	投与期間 (日)	白血球数の 最高値 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)
Shyuら[14]	7	脳梗塞	15	皮下注	5	42.9 \pm 9.6
Valgimigliら[15]	20	心筋梗塞	5	皮下注	4	35 \pm 11
Engelmannら[16]	44	心筋梗塞	10	皮下注	5	42.9 \pm 25.7
Inceら[17]	30	心筋梗塞	10	皮下注	6	55 \pm 8
Ripaら[18]	78	心筋梗塞	10	皮下注	6	51 \pm 8
Takanoら[19]	40	心筋梗塞	2.5	皮下注	5	29.4 \pm 9
Zohnhoferら[20]	114	心筋梗塞	10	皮下注	5	48 \pm 15
Nefussyら[21]	39	筋萎縮性側索硬化症	5	皮下注	4	30.0 \pm 7.2
佐久間ら[11]	5	圧迫性脊髄症	5	静注	5	26.7 \pm 10.7
自験例	12	圧迫性脊髄症	10	静注	5	29.8 \pm 6.2

たが、諸家の報告と比べて白血球数の上昇は低い傾向にあった。このことは、諸家の報告が脳梗塞や心筋梗塞といった疾患の急性期に投与したのに対し、我々の対象が圧迫性脊髄症という慢性疾患に対する投与であったためと考える。また、諸家の投与方法が皮下注であったのに対し、自験例では静注であり、投与方法の違いも一因と考えられた[23]。一方、第1段階で我々が行ったG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与と、今回のG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与での白血球上昇の比較では、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与で白血球数の上昇が高い傾向を認めたと、両群間に統計学的有意差は検出できなかった。

神経所見については、G-CSF投与後に、投与直前に比して有意な運動及び痛覚の改善が得られ、触覚についても改善傾向が得られた。今回はコントロール群を設定していないため結論できないが、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十分に期待される。一方、第1段階で我々が行ったG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与と、今回のG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与での比較では、G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与例では、投与前に比し投与7日目のASIA scoreで統計学的に有意な改善は認めなかったが、G-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与例では、投与7日目のASIA scoreの運動で有意な改善を認めた。G-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与例では、投与後1ヶ月経過してから手術を施行しているのに対し、G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与例では投与終了後早期に手術を施行しているた

め、その後の比較は困難であるが、G-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与の方が、運動麻痺の改善に関して、より有効である可能性が示唆された。

次の段階として、選択基準および除外基準を一部変更してPhase I・IIa臨床試験を継続施行する計画である。すなわち、対象患者の年齢を20~75歳から20~85歳に変更し、高齢者に対しての試験を可能にする。また、除外基準を緩和し、心筋梗塞・狭心症の「既往をもつ患者」を「治療を受けている患者」に変更する。さらに、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・既往をもつ患者」を「併発している患者」に変更する。この変更により、対象患者選択の規制を緩和し、より多くの患者を対象にG-CSF療法の臨床試験を行う予定である。

当初は第3段階として、G-CSF 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与の安全性試験を予定していた。しかし、今回の試験でG-CSFの投与量が10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ でも神経所見の良好な回復が認められ、一方で、症例によっては白血球数が $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 近くまで上昇した。したがって、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の増量は計画せずG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与で、試験を継続する方針とした。

今後の予定として、G-CSFの治療効果の評価を主目的とする臨床試験Phase IIbに進む計画である。Phase IIbでは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予定である。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。今回の試験では、G-CSF投与後に全例で運動・感覚障害の改善が得られた。しかし、圧迫性脊髄症では、自然経過で神経症状の寛解、増悪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。臨床試験Phase IIbを完遂することにより、G-CSFが圧迫性脊髄症の急性増悪例に対する治療薬としての評価に耐えうるものであるかを明らかにしたい。

謝 辞

本研究は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、課題「急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法：エビデンスの確立をめざした臨床試験（H20-臨床研究-一般-013）」からの補助を受けて行われた。

SUMMARY

We have undertaken a Phase I and IIa clinical trial that evaluates the safety of neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) for patients with rapidly aggravating compression myelopathy. At the first stage of this trial, we confirmed the safety of administering G-CSF at 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$. In the present study, the second stage of this trial, we investigated the administration of G-CSF at 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$. The trial was performed in twelve patients in whom the Japanese Orthopaedic Association score for cervical myelopathy decreased two points or more during a recent one month period. After obtaining informed consent from the patients, G-CSF (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) was intravenously administered for five consecutive days. We evaluated the presence of adverse events related to G-CSF therapy. We also evaluated motor and sensory functions of the patients. In all twelve patients, neurological improvement of both motor and sensory functions was obtained, though the degree of the improvement differed among the patients. The mean American Spinal Injury Association score before G-CSF administration was 91.0 ± 6.5 points for motor function, 91.6 ± 17.4 for soft touch and 86.5 ± 15.9 for pin prick. One month after completing administration, the mean score improved to 98.0 ± 3.2 points for motor function, 99.1 ± 15.3 for soft touch and 99.8 ± 11.0 for pin prick. On the day following the start of G-CSF therapy, the mean white blood cell count increased to more than $22.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, compared with $6.1 \pm 1.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ before administration. It stabilized between 22.7 and $47.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ during administration, and returned to preadministration levels by the third day after the final administration. No adverse event occurred during or after the administration.

文 献

- 1) Kameyama T, Hashizume Y, Ando T, Takahashi A, Yanagi T, Mizuni 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) Schmidt MH, Quinones-Hinojosa A, Rosenberg WS. Cervical myelopathy associated with degenerative spine disease and ossification of the posterior longitudinal ligament. *Semin Neurol* 2002; 22: 143-8.
- 4) 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.
- 5) Roberts AW. G-CSF: a key regulator of neutrophil production, but that's no all! *Growth Factors* 2005; 23, 33-41.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) Zohlnhofer 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.
 - 21) Zhang Y, Wang L, Fu Y, Song H, Zhao H, Deng M, Zhang J, Fan D. Preliminary investigation of effect of granulocyte colony stimulating factor on amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler 2009; 10: 430-1.
 - 22) Nefussy B, Artamonov I, Deutsch V, Naparstek E, Nagler A, Drory VE. Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor administration for treating amyotrophic lateral sclerosis: A pilot study. Amyotroph Lateral Scler 2010; 11: 187-93.
 - 23) 東 純一, 栗本哲哉, 淡田修久, 澤村昭彦, 吉田弘之, 瀬戸米蔵, 望月則子, 金子龍彦, 下坂皓洋, 伊藤久男, 赤堀弘典, 参川和伸, 笹原邦宏, 高久史麿. 健常人におけるKRN 8601 (rhG-CSF) の第1相臨床試験-単回皮下投与時の安全性及び薬物動態の検討-. 臨床医薬 1989; 5: 223-52.