

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

研究代表者：千葉大学大学院医学研究院整形外科 准教授 山崎正志

【目的】顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF) は顆粒球系細胞の増殖因子である。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、我々は脊髄損傷に対しても G-CSF が有効であると想定し、脊髄損傷モデルに対する G-CSF の効果について検討した。その結果、G-CSF は後肢運動機能を有意に回復させ、機序として骨髄由来細胞の脊髄損傷部への動員、神経細胞死抑制等が明らかとなった (Brain Res 1149: 223, 2007, J Neuropathol Exp Neurol 66: 724, 2007)。この研究成果をもとに、我々は 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する Phase I/IIa 臨床試験を計画し、自主臨床試験を開始した。

【方法】急性期脊髄損傷患者 (受傷後 48 時間以内) および圧迫性脊髄症急性増悪患者 (直近の 1 ヶ月間に日本整形外科学会頸髄症治療判定基準[JOA score]にて 2 点以上の悪化を認めた例) を対象とした。研究デザインはオープンラベル用量漸増試験で、第 1 段階は G-CSF 5 μ g/kg/日 (5 μ g 群)、第 2 段階は 10 μ g/kg/日 (10 μ g 群) を 5 日間点滴静注にて投与した。主要評価項目は G-CSF 投与開始後 1 ヶ月の時点での安全性評価とし、有害事象の有無を評価した。副次的評価項目として、G-CSF 投与後の運動・感覚麻痺の推移を American Spinal Injury Association (ASIA) score、ASIA Impairment Scale (AIS)、JOA score で評価した。また、脊髄障害性疼痛の評価を VAS を用いて行った。加えて、血液所見および MRI 所見の評価を行った。

【結果】平成 20-22 年度に、5 μ g 群 11 例、10 μ g 群 66 例に対して本試験を施行した。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。程度の差はあるものの全例で麻痺の改善が得られた。急性期脊髄損傷例：5 μ g 群 5 例、10 μ g 群 12 例で G-CSF 投与後 3 ヶ月以上の経過観察が可能であった。10 μ g 群の 12 例において ASIA score は運動で投与翌日より、触覚で投与 3 日目より、痛覚で投与 2 日目より投与前に比し有意な改善を認めた ($p < 0.05$) (千葉医学 86: 175-183, 2010)。圧迫性脊髄症急性増悪例：5 μ g 群 5 例、10 μ g 群 12 例が G-CSF 投与後 3 ヶ月以上の経過観察が可能であった。10 μ g 群の 12 例において JOA score の改善率は G-CSF 投与後 1 ヶ月で 41.3%、最終観察時で 65.0%であった (千葉医学 86: 11-18 & 233-239, 2010)。脊髄障害性疼痛：13 例で G-CSF 投与前から脊髄障害由来の疼痛を認めた。13 例中 11 例で G-CSF 投与後に疼痛が軽減し、2 例では完全に疼痛が消失した。11 例では投与開始から数日以内で疼痛軽減効果が見られた。11 例の VAS は投与前を 100mm として、投与後 1 ヶ月で 0~60(平均 43)mm に改善した。(千葉医学 86: 185-189, 2010)

【考察】数多くの神経保護薬が臨床応用に進めない主な理由は、薬剤のヒトに対する安全性が未確立なことである。この点、G-CSF は白血球減少症などに対してすでに臨床使用されている薬剤であり、早期に臨床試験を開始することが可能であった。今回の検討で、急

性脊髄損傷に対する G-CSF 投与の安全性が確認され、G-CSF の至適投与量・期間は 10 μ g/kg/日・5 日間と結論できた。しかし、脊髄障害の重症度、脊柱管狭窄の程度などの因子の影響で G-CSF の有効性にばらつきがでるといった問題点も浮上した。本試験は平成 22 年度に臨床試験 phase IIb に移行している。現在、対照群をおいた前向き多施設共同試験にて、G-CSF の有効性が最も期待できる症例（脊髄障害の重症度、脊柱管狭窄の程度など）の条件を絞り込む検討を進めている。それに引き続いて、絞り込んだ条件を満たす症例を対象としてランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験を行い、G-CSF の有効性を検証する計画である。

また、今回の解析で、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明らかとなった。また、その効果は、現在、臨床使用されている他の薬剤と比較して遜色のないものであった。今後、基礎研究にて G-CSF の疼痛軽減効果の機序を解明するとともに、疼痛治療薬としての G-CSF の可能性についても探って行きたい。

日本再生医療学会雑誌

再生医療

増刊号

2011
Vol.10
Suppl



第10回 日本再生医療学会総会
プログラム・抄録

1P-183 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¹, 国府田 正雄², 橋本 将行³, 橋本 光宏¹, 佐久間 毅¹, 加藤 啓¹, 大河 昭彦¹, 山崎 正志¹, 高橋 和久¹

¹千葉大学大学院 医学研究院 整形外科, ²千葉市立青葉病院, ³JFE川鉄千葉病院

【目的】我々は急性脊髄損傷に対するG-CSFの神経保護作用を明らかにし既に臨床試験を行っているが、G-CSF投与により骨髄中から末梢血中に動員されるCD34陽性造血幹細胞は下肢虚血性疾患や心筋梗塞において有用な治療法として報告されている。そこで我々は脊髄損傷モデルに対しG-CSFで末梢血中に動員された造血幹細胞を回収し損傷脊髄内に移植することで治療効果を高められるという着想に至った。**【対象および方法】**8~10週齢のNOD/scidマウスの第8胸髄レベルにIH impactor (60kdyn)による脊髄圧挫傷モデルを作成、1週後にC群にDMEM 3μlを、M群にヒト由来G-CSF動員末梢血単核球細胞を、CD34群にヒト由来G-CSF動員CD34陽性幹細胞を1.0×10⁶個損傷部に直接注入した。後肢運動機能はBMSで毎週評価し、損傷8週でScaner-40を用いた運動量解析を行った。損傷8週でマウスを屠殺し免疫組織学的検討を行った。**【結果】**BMSではM群、CD34群共にC群に比し移植後6~8週で有意な行動の改善を認めた (p<0.01)。Scaner-40ではC群に比しCD34群で有意に運動量が多かった (p<0.01)。また移植細胞は抗ヒトミトコンドリア抗体による免疫染色で損傷部より約2mm頭尾端まで残存し、Von Willebrand Factorで二重染色される血管系細胞へ分化していた。**【考察】**G-CSF投与で脊髄損傷急性期に二次損傷を軽減し、その後動員される幹細胞を回収し損傷部へ移植することで更なる機能回復が期待されると示唆された。

1P-185 Effects of carbamylated fusion protein erythropoietin on Parkinson's disease model rats

平 ジュディッチ, 亀田 雅博, 安原 隆雄, 王 飛霏, 菊池 陽一郎, 梁 ハン柏, 新光 阿以子, 若森 孝彰, 三好 康之, 伊達 勲
岡山大学大学院 脳神経外科

Background: EPO (erythropoietin) has neuroprotective effects on Parkinson's disease model (PD) of rats, but there are thromboembolic complications. To avoid them, we evaluated neuroprotective effects of CEPO-Fp (Carbamylated Erythropoietin Fusion Protein) and EPO-Fp on these models.

Methods: SD rats were divided into 3 groups: PBS, EPO-Fp and CEPO-Fp. Each group received a respective drug via i.p. injection for 3 days. At the second day, 6-OHDA was injected into right striatum. Behavioral tests were done at 1, 2, 3, 4 weeks after lesion. Blood sampling was taken day before and 3 days, 1 and 4 weeks after lesion.

Results: CEPO-Fp showed effectiveness in terms of improvement on behavioral tests. Amphetamine-induced rotation at EPO-Fp and CEPO-Fp groups was lower than PBS group. There was significant preservation of dopaminergic neurons in CEPO-Fp and EPO-Fp groups compared with PBS group. There are no hematological adverse effects in CEPO-Fp group, since hemoglobin and hematocrit levels remained stable. On the other hand, those values in EPO-Fp group increased, showing possibility of adverse effects.

Conclusion: These results suggest CEPO-Fp is a hopeful drug for PD model of rats.

1P-184 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を用いた神経保護療法 第二報

高橋 宏¹, 山崎 正志¹, 大河 昭彦¹, 橋本 光宏¹, 佐久間 毅¹, 加藤 啓¹, 国府田 正雄², 橋本 将行³, 高橋 和久¹

¹千葉大学大学院 医学研究院 整形外科, ²千葉市立青葉病院, ³JFE川鉄千葉病院

【目的】G-CSFは白血球系細胞の増殖因子であるが中枢神経系において神経保護作用を有すると報告されている。我々は脊髄損傷に対するG-CSFの神経保護作用の機序を解析し、動員された骨髄由来細胞が脊髄損傷部に生着する、直接的に神経細胞のapoptosisを抑制する等の結果を得た (Brain Res 1149:223,2007; J Neurophathol Exp Neurol 66:724,2007)。そこで我々は急性脊髄損傷に対するG-CSF投与臨床試験を開始し、その初期臨床例の成績について昨年度本学会で報告し、今回第二報として本試験の経過を報告する。**【対象、方法】**2008年6月から2010年3月にG-CSF療法を行い3カ月以上経過観察し得た急性脊髄損傷患者17例を対象とし、第1段階として5例にG-CSF 5μg/kg/日 (5μg群)、第2段階として12例に10μg/kg/日 (10μg群) を連続5日間点滴静注した。両群で神経症状の推移をASIA score, AISで評価し、有害事象の有無を観察した。**【結果】**AISは17例中9例で1段階の改善を認めた。10μg群の12例においてASIA scoreはMotorで投与翌日よりLight touchで投与3日目よりPin prickで投与2日目より投与翌日より有意な改善を認めた (p<0.05)。白血球数は両群で投与開始翌日より投与前に比し有意に上昇し (p<0.01) 5日目まで高値を維持し6日目に投与前の値に戻った。全例で有害事象はなかった。**【考察】**G-CSF投与療法の安全性が確認された。今後臨床試験phase IIbに進み、G-CSF神経保護療法の有用性を実証したい。

1P-186 末梢神経再生におけるBDNFの細胞起源

竹村 宣記¹, 小島 秀人², 今井 晋二¹, 笠原 俊幸¹, 樫美和子², 山川 勇³, 寺島 智也³, 木村 博², 松本 吉隆¹

¹滋賀医科大学 整形外科講座, ²滋賀医科大学 生化学分子生物学講座分子遺伝学, ³滋賀医科大学 内科学講座神経内科

目的: 脳由来神経栄養因子 (BDNF) は末梢神経再生において重要と考えられるが、BDNF分泌の細胞起源は不明である。今回、我々は遺伝子組み換えマウスを使用して、末梢神経再生における骨髄由来細胞に着目し、自分自身の骨髄由来細胞が放出するBDNFと神経再生との関連性を調べた。方法: 坐骨神経を圧挫して神経損傷モデルを作製。術後8週目まで、運動機能・神経伝達速度・SEIについてBDNF-k.o mouseとコントロールマウスを比較検討した。また、放射線照射したC57/BL6 mouseにGFP-Tg mouseの骨髄細胞を移植してGFPキメラマウスを作製し、神経損傷を加えた。神経損傷後4週目までの免疫組織学的評価とBDNFmRNAの発現をsplice variantに着目して細胞起源を検討した。結果: BDNF-k.o mouseは運動機能・神経伝達速度において回復が遅れ、完全回復しなかった。組織学的評価では、神経傷害部位とその末梢においてGFP陽性細胞が蓄積し、BDNF陽性細胞と重複を認めた。さらに、BDNFmRNAの発現に関しては、variantならびに5'の発現が見られた。これは骨髄細胞における発現と同じであった。考察: 神経再生時に分泌されるBDNFの起源は骨髄由来細胞と考えられた。今後、骨髄由来細胞から分泌されるBDNFが神経再生の主要な調節因子であることを解明するため、更なる実験が必要である。

Journal of Spine Research

Official Journal of the Japanese Society for
Spine Surgery and Related Research

第40回日本脊椎脊髓病学会抄録集

The 40th Annual Meeting of
the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research

Vol.2 No.3

March 2011



会 長：野原 裕(獨協医科大学医学部医学科整形外科学)

会 期：2011年 4 月21日(木)・22日(金)・23日(土)

開催地：東京都

p38 MAPK inhibitor の脊髄損傷における効果

森野 忠夫, 尾形 直則, 堀内 秀樹, 森実 圭,

山岡 豪大朗, 三浦 裕正*

愛媛大学医学部附属病院脊椎センター, *愛媛大学医学部
整形外科

【目的】脊髄損傷は四肢麻痺が永続する重篤な病態であるが、未だ効果的な治療法は開発されていない。本研究では、脊髄ラットを用いて細胞内シグナルの一つである p38 mitogen activated protein kinase (MAPK) の inhibitor の脊髄損傷に対する治療効果を検討した。

【方法】Wister ラット(雌, 3-6ヶ月)を用いた。T11 脊髄レベルに MASCIS impactor を用いて 10g x 25mm の強さで contusion injury を加え、脊損を作成した後、直後に L4/5 レベルから、SB 群として p38 MAPK inhibitor を 10µg、vehicle 群として非活性型の inhibitor を同量投与し、行動学的検討として、損傷後 3 日、1, 2, 3, 4, 5, 6 週後に BBB score を測定した。組織学的検討として、損傷後 1W で microglia の数 (OX-42 染色)、2W 後に軸索部の apoptosis 数 (TUNEL 染色) の評価、軸索伸展阻害因子であるコンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPGs)、その一つである Neurocan、逆行性トレーサー (Fluoro Ruby) による神経回路の評価、6W に neurofilament 染色で、白質部の残存軸索数を評価した。また、CSPGs と neurocan は Western blot にて損傷組織内の産生量を定量化した。【結果】BBB score は損傷後 2-6 週で、SB 群は vehicle 群に比べて有意に行動学的機能回復が認められた。1W 目では SB 群は microglia 数が有意に抑制されていた。2W 目の白質 apoptosis 数、CSPGs、Neurocan 産生も SB 群で有意に抑制されていた。損傷部尾側から注入したトレーサーも頭側で有意に多く取込みが認められた。6W 目では SB 群は vehicle 群に比べて有意に残存した neurofilament が白質に認められた。【考察】P38 MAPK は細胞の増殖・活性化・apoptosis に関与したシグナルである。そのシグナルを inhibit することにより、脊髄損傷後 2-6 週で運動機能の回復が認められた。そのメカニズムとして microglia の炎症反応を抑制し、その炎症によって引き起こされると考えられる白質での軸索伝導路 apoptosis を抑制すること、同時に軸索伸展阻害因子産生も抑制し、神経回路の再構築を增強することによって残存する軸索を増加させるとことが考えられた。P38MAPK inhibitor は脊損後の治療薬になり得る可能性が示唆された。

Effect of p38 MAPK inhibitor on spinal cord injury in rat
T. Morino, et al.

Key words : spinal cord injury, p38 MAPK inhibitor

慢性期脊髄損傷に対する活性化マクロファージ移植の治療効果

國府田 正雄, 林 浩一*, 藤由 崇之*, 橋本 将行**,
佐久間 毅*, 高橋 宏*, 加藤 啓*, 大河 昭彦*,
高橋 和久*, 山崎 正志*

千葉市立青葉病院整形外科, *千葉大学大学院医学研究院
整形外科, **川鉄千葉病院整形外科

【目的】活性化マクロファージは貪食作用・神経栄養因子の分泌などにより軸索再生を促進する作用を持ち、脊髄損傷急性期・亜急性期では機能回復を促進することが報告されており、海外では実際に臨床試験も行われた。活性化マクロファージは脊髄損傷慢性期における再生に非許容的な脊髄内微小環境を許容的環境へと誘導しうる可能性があると考え、移植実験を行った。

【方法】Green fluorescent protein (GFP) トランスジェニッククラット骨髄細胞を採取し、培養皿に付着する細胞を macrophage colony stimulating factor 存在下に培養したマクロファージを得た。免疫染色により確認したところ、95%以上が CD11b 陽性のマクロファージであった。移植 24 時間前に 50 ng/ml のインターフェロン γ を投与し、マクロファージを活性化した。成 SD ラット雌 9-10 週齢を全身麻酔下に T9-10 レベル椎弓切除後 IH impactor をもちいて 200kdyn の脊髄圧挫損傷を作成し、4 週後に活性化マクロファージを損傷部に直接注入した。移植後 8 週間、BBB locomotor scale にて後肢運動機能回復を評価した。知覚機能も評価した。皮質脊髄路トレーシング・免疫染色・real-time PCR などにて評価を行った。【結果】BBB locomotor scale では、活性化マクロファージ移植群においても有意な回復はみられなかった。圧刺激・熱刺激ではとくに allodynia はみられなかった。皮質脊髄路トレーシングの結果、活性化マクロファージ移植群において損傷部尾側に少数のラベルされた皮質脊髄路軸索を認めた。Real-time PCR では活性化マクロファージを移植したラット脊髄において glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) の発現の著明な上昇を認めた。【結論】慢性期脊髄損傷モデルに対する活性化マクロファージ移植は若干の組織学的改善は認めたものの、機能回復促進にはいたらなかった。移植の部位(本研究では損傷中心部だったが損傷周辺部に変えるなど)・移植細胞数・あるいはマクロファージ活性化のプロトコルなどさまざまな条件につき、さらに検討する余地がある。

Therapeutic effects of activated macrophage transplantation for chronic spinal cord injury

M. Koda, et al.

Key words : macrophage, cell transplantation, chronic spinal cord injury

術中超音波による脊髄と硬膜の定量的動態解析 —頸椎椎弓形成術術中の観察

木村 敦, 星地 亜都司, 井上 泰一, 星野 雄一
自治医科大学整形外科

【目的】脳脊髄の血管床の拍動に伴い、脳脊髄液も拍動して一定の方向に流れることが知られている。この硬膜拍動の再開が脊椎手術において脊髄除圧の指標とされることもあるが、硬膜や脊髄の拍動と脊髄の除圧状態との関連は十分に検討されていない。本研究の目的は、頸椎椎弓形成術の術中超音波所見の定量的動態解析により、硬膜および脊髄の拍動と脊髄除圧との関連を明らかにすることである。【方法】2008年4月から2010年9月に棘突起縦割法椎弓形成術を行い、術中超音波によって除圧を確認した頸椎症69例を対象とした。疾患の内訳は、頸椎症性脊髄症 (CSM) 48例、後縦韌帯骨化症 (OPLL) 21例である。MRI上の再狭窄部の脊髄横断像において、除圧状態をタイプ1: non-contact, タイプ2: contact and apart, タイプ3: contactの3つに分類した (Seichi et al., J Neurosurg Spine 2010)。さらに動画解析ソフト (VW-HLMA, Keyence) を用いて、脊髄および硬膜の動態を定量化した。【結果】術中超音波による除圧分類は、タイプ1が37例、タイプ2が19例、タイプ3が13例であった。脊髄拍動の振幅は平均 0.28 ± 0.17 mmであり、硬膜の振幅はその約半分の 0.14 ± 0.68 mmであった。除圧タイプ別にみた脊髄の振幅は、タイプ1, 2, 3がそれぞれ 0.26 ± 0.12 , 0.41 ± 0.19 , 0.13 ± 0.07 であった。タイプ2の振幅が他の2つのタイプに比較して有意に大きかった ($p < 0.01$)。脊髄と硬膜の振幅の間には正の相関関係があった ($r = 0.35$, $p = 0.0026$)。しかし除圧タイプ別にとみると、タイプ3では脊髄と硬膜の振幅に相関関係がなく ($r = -0.29$, $p = 0.07$)。脊髄が椎体後面に密着してほとんど拍動がないにもかかわらず、硬膜だけが拍動する症例が30%以上あった。【考察】脊髄が完全に浮上するタイプ1よりも、脊髄が椎体後面に周期的に接するタイプ2の方が脊髄の拍動が大きかった理由として、タイプ1では脊髄が高く浮上することによって神経根や歯状韌帯が緊張する可能性や、タイプ2においては脊髄の前面と後面で髄液の流速に差がある可能性が考えられる。【結論】脊髄の除圧状態と脊髄および硬膜拍動との関連を明らかにした。脊髄と硬膜の拍動には相関があるが、除圧が完全ではなくても硬膜だけが拍動する症例があった。術中超音波検査は脊髄除圧の確認に重要である。

Ultrasonographic quantification of spinal cord and dura mater dynamics during laminoplasty in patients with cervical myelopathy

A. Kimura, et al.

Key words: spinal cord, ultrasonography, laminoplasty

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

佐久間 毅, 山崎 正志, 國府田 正雄*, 加藤 啓, 高橋 宏, 古丈 文雄, 橋本 将行**, 橋本 光宏, 大河 昭彦, 高橋 和久
千葉大学大学院医学研究科整形外科学, *千葉市立青葉病院, **JFE川鉄千葉病院

【目的】我々は圧迫性脊髄症の急性増悪期例に対するG-CSF神経保護療法について、安全性確認を主目的とする臨床試験 phase I・IIaを進めている。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、昨年の本学会にて報告した。今回は、第2段階のG-CSF $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与例について経過を報告する。

【方法】対象は20歳から75歳で、直近の1ヵ月間に日本整形外科学会頸椎症治療判定基準 (JOAスコア) にて2点以上の悪化を認めたものとした。G-CSFは $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を連続5日間点滴静注とした。神経学的所見については American Spinal Injury Association (ASIA) スコア, JOAスコアで評価した。加えて、血液所見の評価を行った。

【結果】12例に対してG-CSF投与が行なわれた。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。G-CSF投与後1ヶ月のJOAスコアの改善率は41.3%であった。11例に対し、G-CSFを投与して1ヵ月以上経過した後に手術を施行した。最終観察時のJOAスコアの改善率は65.0%であった。末梢血中の白血球数は投与開始後1日目には $22.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上に上昇し、投与期間中は $12.0 \sim 50.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ の値が維持された。白血球分画では顆粒球の選択的な増加であった。その他の血液検査項目では、G-CSF投与に伴う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。

【展望】今回の試験でG-CSFの投与量を $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ に増量しても、本治療法の安全性に問題はなかった。また、投与した全例で神経症状が改善した。圧迫性脊髄症では、通常、自然経過での症状回復がほとんどないことから、G-CSF投与がその改善をもたらした可能性が高いと考える。今後は、G-CSFの治療効果の評価を主目的とする臨床試験 Phase IIbに進み本治療法の有用性を実証したい。

Neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor for rapidly aggravating compression myelopathy: A phase I and IIa clinical trial

T. Sakuma, et al.

Key words: myelopathy, G-CSF, neuroprotective therapy

急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を用いた神経保護療法; Phase I・IIa 臨床試験 第二報

高橋 宏, 山崎 正志, 大河 昭彦, 橋本 光宏,
佐久間 毅, 加藤 啓, 國府田 正雄*, 橋本 将行**,
高橋 和久

千葉大学大学院医学研究院整形外科, *千葉市立青葉病院,
**JFE 川鉄千葉病院

【目的】顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)は白血球系細胞の増殖因子だが中枢神経系においても神経保護作用を有すると報告されている。我々は脊髄損傷に対するG-CSFの神経保護作用の機序を解析し、動員された骨髄由来細胞が脊髄損傷部に生着する、直接的に神経細胞のapoptosisを抑制する等の結果を得た(Brain Res 1149:223,2007, J Neuropathol Exp Neurol 66:724,2007)。これらの根拠から我々は急性脊髄損傷に対するG-CSF投与臨床試験を2008年より開始し、初期例(G-CSF 5 μ g/kg/day, 5日間投与)の成績につき昨年度本学会で報告した。今回は第二報としてG-CSF 10 μ g/kg/day, 5日間投与例を含め、本試験の経過を報告する。【対象, 方法】2008年6月から2010年3月の期間にG-CSF療法を行い、3か月以上経過観察し得た急性期脊髄損傷患者17例を対象とした。第1段階として5例に5 μ g/kg/日(5 μ g群)、第2段階として12例に10 μ g/kg/日(10 μ g群)のG-CSFを連続5日間点滴静注した。投与開始時期は受傷後48時間以内とし、両群で運動・感覚麻痺の推移をASIA score, AISで評価し、有害事象の有無を観察した。【結果】17例の受傷時年齢, 経過観察期間は5 μ g群で平均52.4歳, 平均9.6ヵ月, 10 μ g群で平均57.3歳, 平均7.5ヵ月であり, 受傷機転は転倒が11例, 交通外傷が5例, スポーツが1例であった。神経症状については, AISは17例中9例で1段階の改善を認めた。10 μ g群の12例においてASIA scoreはMotorで投与翌日より, Light touchで投与3日目より, Pin prickで投与2日目より投与前に比し有意な改善を認めた($p < 0.05$)。白血球数は投与開始翌日には5 μ g群で $28.6 \pm 3.2 (\times 10^3/\mu\text{l})$, 10 μ g群で 25.9 ± 6.1 と投与前に比し有意に上昇し($p < 0.01$)、5日間高値を維持し6日目には両群とも投与前の値に戻った。両群で白血球数の上昇程度に差はなく、他の血液所見も差はなかった。全例有害事象の発生はなかった。【考察】G-CSF投与後の有害事象の発生は両群ともになく、本治療法の安全性が確認された。神経症状はG-CSF投与後に有意に改善したが、脊髄損傷では自然経過である程度神経症状の改善が得られるため、今回の結果のみではG-CSF投与が改善をもたらしたか否かは断定できない。今後はコントロール群を設定する臨床試験phase IIbに進み、G-CSF神経保護療法の有用性を実証したい。

頸髄損傷後徐脈を心拍ゆらぎで評価しアミノフィリンで治療する

石河 紀之, 鈴木 哲哉, 宮腰 尚久*, 島田 洋一*
秋田赤十字病院整形外科, *秋田大学大学院整形外科

【目的】頸髄損傷により交感神経系が遮断されると、副交感神経系が優勢になり全身状態が不安定となる。この時発生する徐脈は心停止を来すことがある。当科では本症に対しアミノフィリンを投与する薬物治療を行っている。自律神経機能は心拍ゆらぎを解析することにより評価できるとされる。本研究では、頸髄損傷後の自律神経機能を心拍ゆらぎで評価し、アミノフィリンの治療効果を検討した。【対象と方法】2008~2010年に受傷後24時間以内に入院した頸髄損傷のうち、AIS3以上の合併症のない36例を対象とした。男性27名女性9名、平均61.8歳である。初診時のASIA Impairment ScaleはA:7, B:1, C:12, D:16例であった。脈拍数54/分(以下P54)以下を徐脈とした。P49以下が持続する場合、アミノフィリンを0.5mg/kg/hrで標準1週間静脈内持続投与した。6例7回、24時間心電図における心拍ゆらぎをスペクトル解析し自律神経機能評価を行った。【結果】初診時は平均P73.8であった。徐脈は21例(55.6%)。受傷後平均3.8病日に発生し、平均P48.8となった。12例は平均1.9日で自然回復し平均65.3となった。9例では徐脈が持続しアミノフィリンを投与した。投与開始24時間以内に脈拍数は上昇し、平均P59.1に改善した。中毒症状はみられなかった。心拍ゆらぎ解析は、徐脈例で低周波成分/高周波成分比が3以下であった。これは交感神経系に対する副交感神経系優位を示す。正常な日内変動は消失していた。アミノフィリンにより徐脈から回復すると、スペクトル波形は正常化した。非徐脈例でも低周波成分/高周波成分比が3以下であった。非徐脈例であっても頸髄損傷後は交感神経系に対し副交感神経系が不自然に優位となり、全身状態が不安定となっていることが示された。【考察と結論】頸髄損傷後の徐脈は55.6%に発生し、自然回復する例と持続し薬物治療の適応となる例があった。徐脈に対するアミノフィリン治療は安全で有効であった。心拍ゆらぎのスペクトル解析では、交感神経系に対する副交感神経系の不自然な優位性が確認され、受傷後の全身状態の不安定性が示された。

Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor on patients with acute spinal cord injury: A phase I and IIa clinical trial
H. Takahashi, et al.
Key words: spinal cord injury, G-CSF, clinical trial

Aminophylline for the treatment of bradycardia after cervical spinal cord injury and heart rate variability
N. Ishikawa, et al.
Key words: cervical spine, spinal cord injury, heart rate variability

脊柱靱帯骨化症における神経障害性疼痛

竹下 克志, 藤原 奈佳子*, 中村 耕三, 戸山 芳昭**
東京大学整形外科, *愛知県立大学看護学部・大学院看護学
研究科, **厚労省脊柱靱帯骨化症に関する研究班

【目的】 圧迫性脊椎疾患では麻痺に劣らず痛みやしびれ重要な問題であるが, 侵害受容性疼痛と異なり治療抵抗性という特徴から神経障害性疼痛あるいは脊髄障害性疼痛と呼ばれることがある。本研究の目的は圧迫性脊椎疾患の代表でもある脊柱靱帯骨化症における神経障害性疼痛を検討することで, 治療の一助とすることである。

【方法】 脊柱靱帯骨化症研究班より患者の会(全国脊柱靱帯骨化症患者家族連絡協議会)に調査協力を要請し, 郵送による回収を行った。調査内容は患者背景・治療内容, Numerical Rating Scale(NRS)による痛み・しびれ, 神経障害性疼痛質問票としてPainDETECT (pD-q: Freynhagen 2006 Curr Med Res Opin を住谷らが翻訳した日本語版), 不安・うつを評価するHADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)などを調査した。

【結果】 解析対象数は892例で, 男502・女379, 年齢66.6 ± 9.9歳であった。骨化は頸椎 OPLL815, 胸椎 OPLL150, 胸椎 OYL121, 腰椎 OPLL91などで, 併存疾患は高血圧319, 腰椎疾患251であった。NRSで痛みは平均4.3 ± 2.7, しびれは4.6 ± 2.8と高く, NRS5以上が48.8%, 52.3%と約半数を占めていた。pD-qは神経障害性疼痛227 (29.8%)と3割にあり, 疑いを含むと446 (58.5%)と6割となった。HADSは16.8 ± 6.3と高く, 日本のカットオフ値11点以上は83.5%と高率であった。HADSとpD-qの相関は0.51 (95%信頼区間0.45-0.56)であった。

【結語】 OPLLにおいて強い痛み・しびれが半数に, 神経障害性疼痛が3割に生じており, 不安や抑うつと関連がある。

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

一臨床試験例での解析

加藤 啓, 山崎 正志, 佐久間 毅, 高橋 宏, 橋本 光宏,
林 浩一, 古矢 文雄, 橋本 将行, 國府田 正雄,
大河 昭彦, 高橋 和久
千葉大学医学研究院整形外科

【はじめに】 脊髄障害性疼痛は圧迫性脊髄症や脊髄損傷後などに発症し, アロディニアに代表される難治性神経因性疼痛である。我々は, 平成20年より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が, G-CSF 投与後, 脊髄症の改善とともに, 予期せぬ効果として疼痛が軽減した例を少なからず経験した。このことから, G-CSFが脊髄障害性疼痛に対して何らかの効果をもつことが示唆された。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検討した。【対象および方法】 G-CSF神経保護療法を行った圧迫性脊髄症急性増悪例57例のうち, G-CSF投与前から脊髄障害由来の疼痛を認め, 投与後に3ヵ月以上経過観察しえた13症例を対象とした。男11例, 女2例, 年齢は32~77(平均67.4)歳, 疾患内訳は頸椎 OPLL5例, 頸椎性脊髄症1例, 胸椎 OPLL3例, 胸椎 OYL2例, その他2例であった。G-CSF 10μg/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。【結果】 13症例中11症例で, G-CSF投与後に疼痛が軽減し, 2例では完全に疼痛が消失した。11例では投与開始から数日以内で疼痛軽減効果が見られた。11例でVASは投与前を100mmとして, 投与後1ヵ月で0~60(平均43)mmに改善した。6例では投与後2~6ヵ月で疼痛が再燃した。発症からの罹病期間, 投与前後の神経症状の改善率は, 疼痛軽減効果に影響していなかった。無効例2例は頸椎 OPLL例で, 疼痛を足部に認め, 障害脊髄高位より疼痛発現部位が遠位側に存在するbelow-level painであった。しびれについては多少軽減する症例もあったが, 疼痛に比べて改善の程度が不良であった。【考察】 今回の解析で, 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明らかとなった。また, その効果は, 現在使用が認められている他の薬剤と比較して遜色のないものであった。興味深いことに, 効果の持続期間は2日月程度と考えられた。今後, 基礎研究にてG-CSFの疼痛軽減効果の機序を解明するとともに, 疼痛治療薬としてのG-CSFの可能性を探って行きたい。

Neuropathic pain in patients with the ossification of spinal ligament

K. Takeshita, et al.

Key words: neuropathic pain, ossification of spinal ligament, painDETECT

Effects of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) on spinal neuropathic pain: Analyses on the clinical trial cases

K. Kato, et al.

Key words: spinal neuropathic pain, granulocyte colony stimulating factor(G-CSF), clinical trial

脊髄発生時のアクソンガイダンスにおけるヘパラン硫酸の役割

松本 高寛, 播戸谷 勝三, 土井 俊郎, 山口 悠*, 岩本 幸英
九州大学医学研究院 整形外科, *サンフォード・バーナム医学研究所

【目的】脊髄発生において、アクソンは Netrin-1 などの可溶性因子によってガイダンスされる。一方、ヘパラン硫酸 (Heparan Sulfate; HS) が神経発生に必須であることが、HS の合成酵素である Exostosin 1 (EXT1) のコンディショナルノックアウトシステムを用いて証明された。Netrin-1 は HS に強く結合することが知られているため、本研究ではアクソンガイダンスにおける HS と Netrin-1 の関係を解析した。【方法】脊髄の発生時の交連神経アクソンの背側から腹側への伸長は、アクソンガイダンスの解析に最も適したモデルのひとつである。今回、発生段階に脊髄背側に特異的に発現する Wnt1 を用いて、EXT1 を交連神経特異的に欠損させ (EXT/Wnt1 マウス)、変異個体の組織学的解析を行った。また、胎生約 11.5 日の胎仔より、脊髄背側の組織片、交連神経細胞を採取し *In vitro* の解析を行った。【結果】EXT/Wnt1 マウスは、Netrin-1 やそのレセプターである deleted colorectal cancer (DCC) のノックアウトマウスと類似した交連神経のアクソンガイダンスの異常を認めた。さらに、EXT/Wnt1 マウスより採取した HS を欠損する交連神経細胞は Netrin1 による刺激に反応しないこと、その際 Netrin1 DCC の下流に存在する MAPK 経路が活性化されていないことが、*in vitro* の解析にて確認された。【考察】今回の研究により、アクソンガイダンスにおける Netrin1 DCC の情報伝達には、HS が必須であることが示された。脊髄再生には、損傷されたアクソンの秩序だった再接続が必須である。そのため、Netrin1 DCC HS 複合体によるアクソンガイダンス制御メカニズムの解析は、脊髄再生研究に際しての新しい分子的基盤を提供すると考えられた。

Roles of heparan sulfate in axon guidance of spinal development

Y. Matsumoto, et al.

Key words : axon guidance, heparan sulfate, spinal cord

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, 國府田 正雄*, 橋本 将行**, 橋本 光宏, 佐久間 毅, 加藤 啓, 大河 昭彦, 山崎 正志, 高橋 和久
千葉大学大学院医学研究院整形外科, *千葉市立青葉病院, **JFE 川鉄千葉病院

【目的】近年、急性脊髄損傷 (SCI) に対する細胞移植療法の有効性が多数報告されているが、倫理的問題、腫瘍化等の問題等が未だ解決されていない。一方、我々は SCI に対する G-CSF の神経保護作用を明らかにし既に臨床試験を開始しているが、G-CSF 投与により脊髄中から末梢血中に動員される CD34 陽性造血幹細胞は下肢虚血性疾患や心筋梗塞において有用な治療法として報告されている。そこで我々は脊髄損傷モデルに対し G-CSF にて末梢血中に動員された造血幹細胞を回収・濃縮して損傷脊髄内に直接移植することで治療効果を高められるのではという着想に至った。【対象および方法】8~10週齢の NOD/scid マウスに対し第 8 胸髄レベルに IH impactor (60kdyn) による脊髄圧挫損傷モデルを作成した。1 週後に C 群には DMEM 3 μ l を、M 群にはヒト由来 G-CSF 動員末梢血単核球細胞 (CD34 細胞純化なし) 1.0 \times 10⁶ 個を、CD34 群にはヒト由来 G-CSF 動員 CD34 陽性幹細胞 1.0 \times 10⁶ 個を損傷部に直接注入した。後肢運動機能は Basso Mouse Scale (BMS) で毎週評価し、損傷 8 週で Scanet-40 を用いた 30 分間歩行テストを行った運動量の解析及び Cat Walk を用いた歩容解析を行った。損傷 8 週でマウスを屠殺し脊髄の組織切片を作成し、組織学的及び免疫組織学的検討を行った。【結果】BMS では M 群、CD34 群ともに C 群に比し移植後 6~8 週において有意な行動の改善がみられた ($p < 0.01$)。M 群と CD34 群の間に有意差はなかった。Scanet-40 では C 群に比し CD34 群で有意に運動量が多かった ($p < 0.01$)。また、移植細胞は抗ヒトミトコンドリア抗体による免疫染色で損傷部より約 2mm 頭尾側までにわたり残存しており、血管系細胞マーカーである Von Willebrand Factor で二重染色される血管系細胞へ分化していた。【考察】骨髄単核球細胞等の血管系幹細胞投与は虚血組織において血管再生効果を有すると報告されているが、本研究でも移植群で行動学的改善を認め、移植細胞は血管系細胞に分化し血管新生の促進効果をもたらした可能性が示唆された。骨髄単核球細胞は比較的臨床使用が容易である為、脊髄損傷に対する細胞移植の早期臨床応用が期待される。また 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損傷部へ移植することで更なる機能回復が期待されることが示唆された。

Therapeutic effect of intraspinal transplantation of mobilized peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor for spinal cord injury in mice
H. Takahashi, et al.

Key words : spinal cord injury, intraspinal transplantation, granulocyte colony-stimulating factor



CSRS-AP 2011

Second Annual Meeting
Cervical Spine Research Society
Asia Pacific Section

April 28 - 30, 2011
Paradise Hotel Busan, Korea

GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR (G-CSF) REDUCED NEUROPATHIC PAIN IN PATIENTS WITH RAPIDLY AGGRAVATING COMPRESSION MYELOPATHY: ANALYSES OF CLINICAL TRIAL CASES

Kei Kato^{1*}, Masashi Yamazaki¹, Tsuyoshi Sakuma¹, Hiroshi Takahashi¹, Mitsuhiro Hashimoto¹, Takeo Huruya¹, Masayuki Hashimoto², Masao Koda³, Akihiko Okawa¹, Kazuhisa Takahashi¹

¹Department of Orthopaedics, Chiba University Graduate School of Medicine, Japan

²Department of Orthopedics, Chiba Kaihin Municipal Hospital, Japan

³Dept. of Orthop. Surg., Chiba Aoba Municipal Hospital, Japan

Introduction: In patients with spinal cord lesions including compression myelopathy and spinal cord injury, neuropathic pain such as allodynia frequently develops. However, therapeutic treatments for neuropathic pain have not been fully established. We conducted a clinical trial of neuroprotective therapy using granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) for rapidly aggravating compression myelopathy (Abstracts p.191 and p.263, 38th Annual Meeting, CSRS). In trial cases, we unexpectedly encountered patients in whom allodynia was relieved after G-CSF administration, simultaneously with the relief of myelopathy. From this, we have hypothesized that G-CSF has a therapeutic effect on neuropathic pain in patients with spinal cord lesions. In the present study, we analyzed the reduction of neuropathic pain in patients who underwent the G-CSF clinical trial.

Methods: From June 2008 through October 2010, a total of 57 patients with rapidly aggravating myelopathy underwent G-CSF neuroprotective therapy. The trial was performed in patients whose JOA score decreased 2 or more points during a recent one-month period. Among them, 13 patients (11 men and 2 women) complained of neuropathic pain associated with spinal cord lesions before the G-CSF administration. Age at administration ranged 32 to 78 years old (mean: 62.5 years). Diagnosis was cervical OPLL in 5 patients, thoracic OPLL in 3 patients, thoracic ossification of the yellow ligament in 2 patients, and other in 2 patients. G-CSF 10 μ g/kg/day was intravenously administered for 5 consecutive days, and followed-up for 6 months or more. The grade of pain was evaluated using a visual analog scale (VAS) before and after G-CSF administration. Neurological status was evaluated from the JOA and ASIA scores. In MR images, T2 high intensity lesions and compression of spinal cord were evaluated. Statistical analysis was performed using a Mann-Whitney U test and Fisher's exactly probability test.

Results: In 11 of the 13 patients, pain was relieved within several days after G-CSF administration. Pain disappeared completely in 2 patients. The mean VAS was 65.4/100 mm before administration, and it decreased to 35.4/100 mm at 1 week after administration. In 8 out of the 11 patients, the pain-relieving effect of G-CSF was not maintained for more than 6 months; and pain recurred 4 to 6 months after G-CSF administration (mean: 4.1 months). The mean VAS in 13 patients increased to 47.7/100 mm at 6 months after the administration. In patients in whom satisfactory improvement of myelopathy was obtained after G-CSF administration, a pain-relieving effect was evident. No relationship was found between the pain-relieving effect and duration of myelopathy, T2 high intensity lesions or compression of the spinal cord.

Conclusions: The present results demonstrate that G-CSF has a pain-relieving effect for neuropathic pain in patients with rapidly aggravating compression myelopathy. Interestingly, the pain-relieving effect was maintained for approximately 4 months. In addition, there were patients in whom no pain-relief was obtained after G-CSF administration. A randomized controlled double blind clinical trial will be required to establish the clinical usefulness of G-CSF for neuropathic pain.

*Corresponding Author: Kei Kato (pu_tarou1111@yahoo.co.jp)

FP03-04

A PHASE I AND IIA CLINICAL TRIAL USING GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR (G-CSF) AS A NEUROPROTECTIVE THERAPY FOR ACUTE SPINAL CORD INJURY

Hiroshi Takahashi^{1*}, Masashi Yamazaki¹, Akihiko Okawa¹, Masao Koda¹, Masayuki Hashimoto¹, Mitsuhiro Hashimoto¹, Takayuki Fujiyoshi², Takeo Furuya¹, Tsuyoshi Sakuma¹, Kei Kato¹, Kazuhisa Takahashi¹

¹Spine Section, Department of Orthopaedic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Japan

²Department of Orthopaedic Surgery, Kimitsu General Hospital, Japan

Introduction: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is a 19.6 kDa glycoprotein and an important cytokine that is commonly used to treat neutropenia. Several reports have indicated that G-CSF also has non-hematopoietic functions and could potentially be used as a drug for neuronal injury, including stroke and neurodegenerative disease. Thus, we hypothesized that administration of G-CSF might have neuroprotective effects for acute spinal cord injury (SCI), and examined its effect using compression-induced spinal cord injury models in rodents. We previously reported that G-CSF mobilized bone marrow-derived cells into the injured spinal cord, and directly suppressed neuronal apoptosis (Brain Res 1149:223, 2007, J Neuropathol Exp Neurol 66:724, 2007). Based on those results, we have started a phase I and IIA clinical trial to assess the safety and feasibility of neuroprotective therapy using G-CSF for patients with acute SCI. The aim of the present study was to confirm the safety and feasibility of G-CSF administration for acute SCI.

Methods: The trial was performed in a total of 17 SCI patients within 48 hours of onset. Informed consent was obtained from all patients. In the first step, G-CSF (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) was intravenously administered for five consecutive days to five patients (5 μg group). In the second step, G-CSF (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) was similarly administered to 12 patients (10 μg group). We evaluated the presence of adverse events related to the G-CSF therapy. We also evaluated motor and sensory functions of the patients using American Spinal Cord Injury Association (ASIA) score and ASIA impairment scale (AIS).

Results: In all 17 patients, neurological improvement was obtained after G-CSF administration. AIS increased one step in 9 of 17 patients. A significant increase of ASIA motor score was detected one day after the injection ($p < 0.01$), and both light touch and pin prick scores improved three days after the injection ($p < 0.05$) comparative to the pre-administration level. Mean white blood cell (WBC) counts rose to 28.6 ± 3.2 ($\times 10^3/\mu\text{L}$) in the 5 μg group and 25.9 ± 6.1 in the 10 μg group one day following the start of G-CSF therapy. During the administration, WBC counts remained at higher levels than those observed before administration ($p < 0.01$). Three days after the final administration, WBC counts returned to the pre-administration levels. No adverse effects were seen after G-CSF injection.

Conclusions: We have initiated a clinical trial of neuroprotective therapy using G-CSF for acute SCI. The results indicate that low to moderate doses of G-CSF are essentially safe and a degree of neurological recovery was obtained in all patients. We suggest that G-CSF could be a therapeutic drug for injured spinal cord.

*Corresponding Author: Hiroshi Takahashi (hirochann@syd.odn.ne.jp)

NEUROPROTECTIVE THERAPY USING GRANULOCYTE-COLONY STIMULATING FACTOR FOR PATIENTS WITH RAPIDLY AGGRAVATING COMPRESSION MYELOPATHY: A PHASE I AND IIA CLINICAL TRIAL

Tsuyoshi Sakuma*, Masashi Yamazaki, Masao Koda, Akihiko Okawa, Mitsuhiro Hashimoto, Masayuki Hashimoto, Chikato Mannoji, Takeo Huruya, Hiroshi Takahashi, Kei Kato

Spine Section, Department of Orthopaedic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Japan

Introduction: Rapidly aggravating compressive myelopathy results in severe neurological deficits with poor functional recovery due to limited axonal regeneration. To date, early surgical treatment is the only effective therapy. In previous reports, we have shown that granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), a hematopoietic growth factor, has neuroprotective effects against experimental spinal cord injury. Based on these experimental results, we began a phase I and IIa clinical trial to evaluate the safety of neuroprotective therapy using G-CSF for patients with rapidly aggravating compression myelopathy.

Methods: Patients whose Japanese Orthopaedic Association (JOA) score for cervical myelopathy had decreased two points or more during a recent one-month period were eligible for entry in this study. After giving informed consent, patients received intravenous G-CSF (10 μ g/kg/day) for five consecutive days. We monitored the study patients for adverse events related to G-CSF therapy and also evaluated their motor and sensory functions. To facilitate our evaluation of neurological improvements after the neuroprotective therapy, we did not perform surgery during the first month following G-CSF administration, after which we then performed surgery in accord with the patient's wishes.

Results: A total of twelve patients were enrolled in the first stage of this trial, including six with cervical and/or thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament and ossification of the ligamentum flavum, four with cervical spondylotic myelopathy, one with a cervical extradural tumor, and one with spinal cord herniation. One month after administration, the mean JOA recovery rate was 41.3%, and ASIA motor scores had significantly improved compared with the corresponding scores before G-CSF administration. Eleven patients underwent surgical treatment at one month or later after G-CSF administration. Six months after G-CSF administration, the mean JOA recovery rate was 65.0%, and ASIA motor, light touch, and pin prick scores showed significant improvement compared with the corresponding scores before G-CSF administration. On the day following the start of G-CSF therapy, white blood cell counts increased to more than 22700 (cells/mm³), ranged from 12000 to 50000 (cells/mm³) during the period of administration, and returned to preadministration levels within three days after completion of G-CSF treatment. No adverse events occurred during or after G-CSF administration.

Conclusions: These study results indicate that G-CSF administration at 10 μ g/kg/day for five days is safe for patients with rapidly aggravating compression myelopathy and may be effective in promoting neurological improvement. We are planning next to proceed with a phase IIb clinical trial (randomized double-blinded study) in order to more precisely determine the efficacy of G-CSF therapy.

*Corresponding Author: Tsuyoshi Sakuma (sack244@yahoo.co.jp)

第84回

日本整形外科学会学術総会

抄録集 I

The 84th Annual Meeting of
the Japanese Orthopaedic Association
ABSTRACTS I

会長 戸山芳昭 (慶應義塾大学医学部整形外科)

会期 平成23年5月12日(木)～15日(日)

会場 パシフィコ横浜(横浜市)

第1日 5月12日(木) 第1会場

8:45~10:35 パネルディスカッション1

脊髄難治性腫瘍の治療戦略

座長 馬場 久敏 (福井大)
田口 敏彦 (山口大)

- 1-1-P1-1 脊髄星細胞腫の手術成績 慶大整形 中村 雅也他...S10
 1-1-P1-2 脊髄腫内上衣腫の治療成績を左右する予測因子は? 浜松医大整形 松山 幸弘他...S10
 1-1-P1-3 再発あるいは悪性髄内腫瘍に対する治療戦略 北大神経外科 飛騨 一利他...S11
 1-1-P1-4 脊髄腫外腫瘍の治療戦略と展望 一難治例を中心に 東北大大学院整形 小澤 浩司他...S11
 1-1-P1-5 転移性硬膜内脊髄腫瘍の治療戦略と展望 東海大整形 渡辺 雅彦他...S12

10:55~11:55 招待講演1

座長 中村 雅也 (慶大)

- 1-1-IL1 Molecularly targeted therapy for malignant gliomas: Targeting oncogenic signaling networks and their metabolic consequences
 The David Geffen UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA, USA P.S. Mischel ...S13

12:20~13:30 ランチョンセミナー1

座長 松本 守雄 (慶大)

- 1-1-LS1 Health related quality of life (HRQOL) measures in adult degenerative lumbar disease
 Dept. of Orthop., Univ. of Louisville, and Norton Leatherman Spine Center,
 Louisville, KY, USA S.D. Glassman ...S13

15:05~16:05 招待講演2

座長 千葉 一裕 (慶大)

- 1-1-IL2 Use of BMPs in the spine: Present, future, and next generation
The Emory Spine Center, Atlanta, GA, USA S.D. Boden ...S14

16:20~17:50 シンポジウム3

脊髄再生研究の臨床応用における課題とその最先端 —基礎から臨床へ—

座長 山崎 正志 (千葉大)
中村 雅也 (慶大)

- 1-1-S3-1 脊髄損傷の病態形成からみた治療戦略 九大高等研究院/整形 岡田 誠司他...S15
 1-1-S3-2 脊髄損傷に対する髄鞘再生による治療アプローチ 国立障害者リハビリセンター 緒方 徹他...S15
 1-1-S3-3 脊髄損傷に対する再生医療における新たなMRI評価法の確立 慶大整形 藤吉 兼浩他...S16
 1-1-S3-4 急性脊髄損傷および圧迫性脊髄症急性増悪例に対する G-CSF 神経保護療法
 — Phase I/IIa 臨床試験 — 千葉大大学院整形 山崎 正志他...S16
 1-1-S3-5 自家嗅粘膜移植による脊髄再生医療 阪大大学院脳神経外科 岩月 幸一他...S17

18:00~19:00 教育研修講演2

座長 持田 譲治 (東海大)

- 1-1-EL2 iPS細胞と霊長類遺伝子改変技術を用いた神経再生・疾患・創薬研究 慶大生理 岡野 栄之 ...S18

第1日 5月12日(木) 第2会場

8:45~10:35 パネルディスカッション2

各種の人工肘関節置換術 —第一世代から第三あるいは第四世代まで—

座長 榎垣 克記 (昭和大)
池上 博泰 (慶大)

- 1-2-P2-1 K-NOW, その理由と問題点 国立成育医療研究センター整形 関 敦仁他...S19
 1-2-P2-2 FINE Total Elbow Joint System を用いた TEA の臨床成績 東邦大整形 関口 昌之他...S19
 1-2-P2-3 Niigata-Senami-Kyocera (NSK) 人工肘関節置換術 —その開発, 長期成績と問題点—
 長岡赤十字病院整形 羽生 忠正他...S20
 1-2-P2-4 工藤式 Type-5 人工肘関節の特徴, 長期成績と問題点 相模原病院整形 森 俊仁他...S20
 1-2-P2-5 Linked type と unlinked type 人工肘関節の選択と中・長期成績 昭和大整形 榎垣 克記他...S21

1-1-S3-3

脊髄損傷に対する再生医療における新たなMRI評価法の確立

藤吉 兼浩¹ 辻 収彦² 足島 啓吾² 岡野 栄之²
千葉 一裕¹ 松本 守雄¹ 戸山 芳昭¹ 中村 雅也¹

われわれは脊髄の再生医療の実現に向けて基礎研究を行ってきた。なかでも神経幹細胞移植は脊髄再生の重要な戦略の1つであり、最近われわれは体性幹細胞である神経堤細胞と人工多能性幹(iPS)細胞を用いて研究を行い報告してきた(Tsujii et al, PNAS 2010, Nagoshi et al, Cell Stem Cell 2009)。一方、再生医療の実現には非侵襲的な損傷脊髄の新たな評価系の確立が必須である。核磁気共鳴画像法(MRI)は低侵襲であることから臨床現場ではなくてはならない検査法であることに異論はないが、従来のシーケンスでは損傷脊髄における組織特異的情報に乏しかった。そこでわれわれは、水分子の拡散を利用した拡散MRIに着目し研究を行ってきた。本シンポジウムでは、拡散MRIの最新技術である拡散テンソルトラクトグラフィ(DTT)とq-space imaging(QSI)を用いた脊髄損傷の新たな評価について述べる。1) DTT: 拡散の異方向性に着目したDTTは、コモンマーモセットを用いた脊髄損傷モデルにおいて脊髄内の軸索の情報をもたらす、関心領域を設定することにより投射路選択的な評価が可能であることを報告した(Fujiyoshi et al, J Neurosci 2008)。2) QSI: 拡散の変位に着目したQSIは組織の大きさをマイクロメートルオーダーで推測することが可能である。われわれは、QSIを応用し髄鞘を可視化する方法“Myelin map”を独自に開発し、サル脊髄損傷モデルと2種類の髄鞘形成不全マウスを用いて本法の妥当性を検証した。さらにわれわれは、Myelin mapを用いて脊髄再生には移植細胞の再髄鞘化が重要であることを明らかにした。DTT, QSIのいずれの方法も臨床応用に成功していること、さらには脊髄損傷のみならず中枢神経系疾患の診断と病態解明に貢献できる可能性があることを強調したい。

¹慶大整形 ²慶大生理

1-1-S3-4

急性脊髄損傷および圧迫性脊髄症急性増悪例に対するG-CSF神経保護療法—Phase I/IIa臨床試験—

山崎 正志 佐久間 毅 高橋 宏 加藤 啓
橋本 光宏 国府田 正雄 橋本 将行 大河 昭彦
高橋 和久

【目的】顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)は顆粒球系細胞の増殖因子である。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、われわれは脊髄損傷に対してもG-CSFが有効であると想定し、脊髄損傷モデルに対するG-CSFの効果について検討した。その結果、G-CSFは後肢運動機能を有意に回復させ、機序として骨髄由来細胞の脊髄損傷部への動員、神経細胞死抑制等が明らかとなった(Brain Res 1149: 223, 2007, J Neuropathol Exp Neurol 66: 724, 2007)。この研究成果をもとに、われわれは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するPhase I/IIa臨床試験を計画し、自主臨床試験を開始した。

【方法】急性期脊髄損傷および圧迫性脊髄症急性増悪患者を対象とした。研究デザインはオープンラベル用量漸増試験で、第1段階はG-CSF 5 μg/kg/日、第2段階は10 μg/kg/日 を5日間点滴注にて投与した。有害事象の有無を確認し、運動・感覚麻痺の推移、血液所見の評価を行った。

【結果】平成20-21年度に34例に対して本試験を行い、程度の差はあるものの全例で麻痺の改善が得られた。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(千葉医学 86: 11, 2010)。

【考察】数多くの神経保護薬が臨床応用に進めない理由は、薬剤のヒトに対する安全性が未確立なことである。この点、G-CSFは白血球減少症などに対してすでに臨床使用されている薬剤であり、早期に臨床試験を開始することが可能であった。最近では、心筋梗塞や脳梗塞に対するG-CSFの臨床試験の報告もあり、種々の分野でG-CSFの臨床使用の期待が高まっている。Phase I/IIa臨床試験にて安全性を確立した後に、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Phase IIb臨床試験に進み、G-CSFが脊髄損傷および脊髄症急性増悪に対する治療薬として評価に耐えうるものであるかを明らかにしたい。

千葉大大学院整形

CERVICAL SPINE RESEARCH SOCIETY



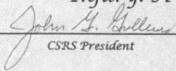
FOUNDED 1973

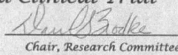
1st Place Clinical Science Award

Hiroshi Takahashi, MD

For paper entitled

Neuroprotective Therapy using Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) for Acute Spinal Cord Injury: A Phase I and II Clinical Trial


CSRS President


Chair, Research Committee

