

頸髄症における有限要素法を用いた髄内応力分布に関する研究 —第1報—

小澤浩司、坂元尚哉\*、嶺岸由佳\*、佐藤正明\*、井樋栄二

東北大学大学院医学研究科整形外科学分野

\*東北大学大学院医工学研究科医工学専攻

**研究要旨** 頸髄症では圧迫により生じる脊髄内の高い応力により神経組織が障害され、頸椎矢状面アライメントはその応力と除圧後の応力変化に影響を与えると考えられる。本研究では有限要素法により脊髄内の応力を解析し、さらにアライメントが脊髄内の応力に与える影響を検討した。その結果、アライメントと圧迫により脊髄内応力は大きな影響を受け、除圧法により応力の改善が異なることが示された。

A. 研究目的

頸髄症では圧迫により生じる脊髄内の高い応力により神経組織が障害される。圧迫の形態、程度により脊髄内の応力分布が異なり、頸椎の矢状面アライメントも脊髄内応力に影響を与えると考えられる。さらに頸椎アライメントは除圧後の応力分布の変化にも影響を与えると考えられる。本研究では、頸髄症において脊髄有限要素法解析により脊髄内の応力を解析し、さらに頸椎アライメントが髄内応力分布に与える影響を解析した。

B. 研究方法

①頸椎アライメントが前弯、直線、後弯の頸髄症、それぞれ1例ずつのMRIT2強調正中矢状断像をもとにC2-7にかけて脊髄前縁と後縁をスプライン曲線に近似し、脊髄矢状断形状を抽出した。有限要素法ソフト（Ansys Ver. 6）を用いて、C2とC7の頭尾側端を直線で結んだモデルを三角形要素で分割し、それぞれの脊髄モデルになるよう

強制変位を与え、髄内の応力を解析した。材料定数として灰白質、白質の初期弾性率を5 kPa、Poisson's ratioを0.49とした。弾性解析を行い、応力はMeses相当応力により評価した（図1）。

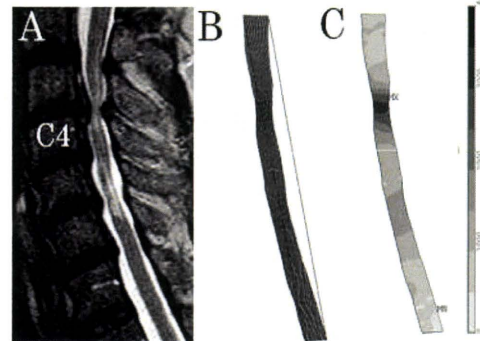


図1 A. MRIT2強調正中矢状断像

B. 変形図 C. 応力分布図

②頸髄症のMRIを用いた先行研究により最大圧迫部で脊髄の前後径は除圧後、圧迫を受けていない部の70%に回復していた。各頸髄症モデルで、圧迫部位で前方に脊髄前後径が正常の70%に復元したモデル（前方除圧モデル）と後方に脊髄前後径が正常の70%に復元したモデル（後方除圧モデル）を作成し、応力の変化を解析した。そして

前後径が減少している脊髄変形領域の平均応力を各モデルで比較した。

### C. 研究結果

①正常脊髄モデルでは全般に髄内応力は低かった(図2)。前弯、直線、後弯各アライメントの頸髄症で最大応力領域はMRI 髄内T2 高輝度領域と一致していた(図3, 4, 5)。正常脊髄モデルでは応力の最大値は1.4 kPa で全体の平均応力は0.4kPa であった。頸髄症モデルでは応力の最大値は2.4 ~3.4 kPa、脊髄変形領域の平均応力は1.2 ~1.8kPa で、正常脊髄に比べ明らかに高かった。(図6)。

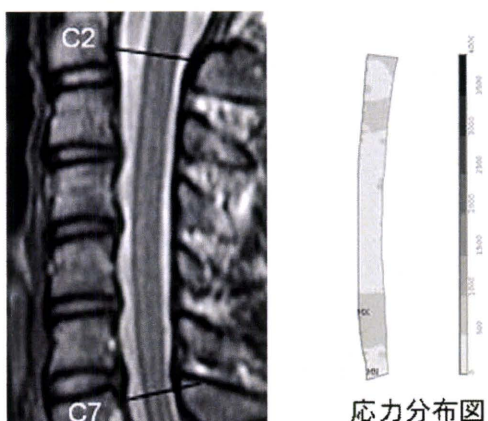


図2 正常脊髄と応力分布図

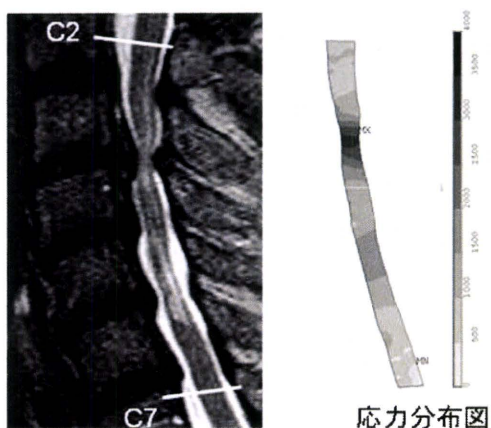


図3 頸髄症(前弯アライメント)と応力分布図

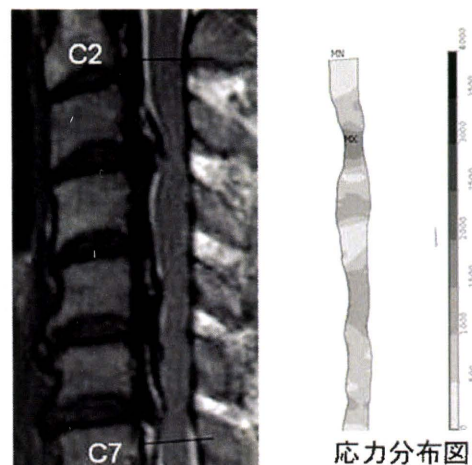


図4 頸髄症(直線アライメント)と応力分布図

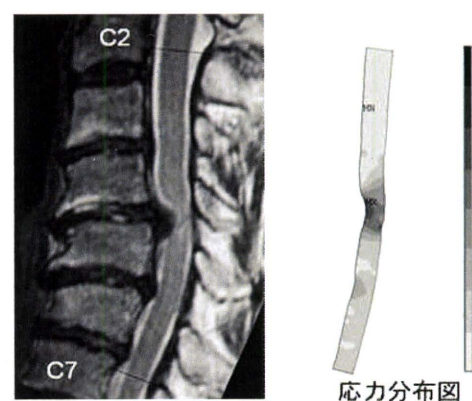


図5 頸髄症(後弯アライメント)と応力分布図

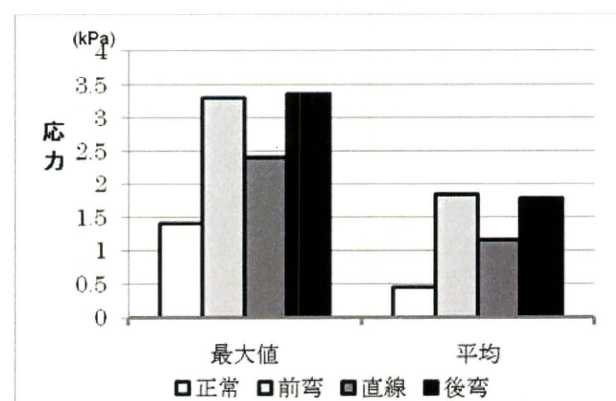


図6 頸髄症における最大応力と圧迫領域平均応力

②頸髄症前弯モデルで、変形領域の平均応力は除圧前と比べ前方除圧後 82%、後方除圧後 81%に減少した。直線モデルで前方除圧後 94%、後方除圧後 95%に減少した。後弯モデルで前方除圧後 83%、後方除圧後 88%に減少した（図 7）。

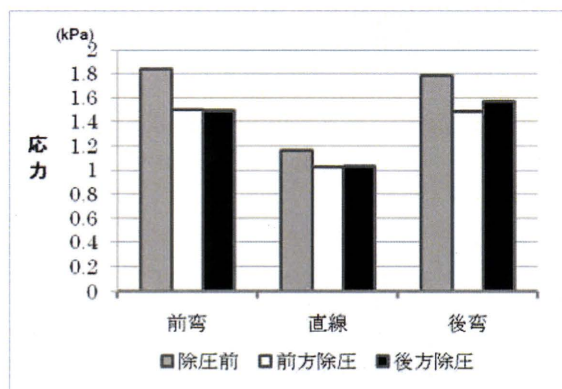


図 7 頸髄症における最大応力と圧迫領域

#### D. 考察

本研究で頸髄症モデル内で応力が高い領域と MRIT2 強調画像における高信号領域がよく一致した。圧迫による脊髄内の力学状態の変化が頸髄症の発症に大きく関与していることが示された。

頸椎前弯モデルと直線モデルで前方除圧と後方除圧の間に応力の差はなかったが、著しい後弯では前方除圧の方が応力の減少が大きかった。小西らは頸椎アライメントと圧迫程度をまとめて評価できる K ラインを提唱し、手術法選択の指標とした（脊椎脊髄学会誌 13:82 2002）。著しい後弯では後方除圧後に脊髄腹側からの圧迫が残り、手術成績が劣ることを示した。本研究で後方除圧により脊髄前後径が後方に回復しても、脊髄の彎曲が残り応力集中の改善が劣ることが示された。

本モデルでは脊髄の彎曲、形態から脊髄

内の応力を求めた。そして除圧方法によりその応力がどのように変化するかを明らかにした。今後、応力の変化と術後の回復を照らし合わせ応力と神経障害の関係を明らかにして、個々の患者の状態に合わせた手術法選択に利用できることが期待できる。

#### E. 結論

頸椎アライメントと圧迫により脊髄内応力は大きな影響を受け、除圧方法により改善の程度が異なった。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

胸椎 OPLL に対する後弯矯正を加えた後方除圧固定術が脊髄に及ぼす影響

－有限要素モデルによる検討－

分担研究者 土屋 弘行 金沢大学整形外科教授

研究要旨 我々は胸椎 OPLL に対して 2 つのステップに分けた脊髄全周除圧術を行い良好な成績を得ている。第 1 ステップでは、後方除圧と後弯矯正を加えた dekyphosis stabilization を行い、第 2 ステップで前方除圧を行っている。本研究ではこの第 1 ステップを有限要素モデルで再現し、OPLL により脊髄に生じる応力の変化を検討した。後方除圧手術を行うと脊髄に生じる応力は約 50% 減少した。さらに後方除圧手術後に後弯矯正を行うと応力は矯正前と比べて約 36% 減少した。本研究により脊髄全周除圧術における後方除圧、後弯矯正が脊髄の除圧に有用であることが生体力学的にも証明された。

A. 目的

胸椎後縦靭帯骨化症（OPLL）に対して、われわれは後方と前方からの二期的な脊髄全周除圧術を行い、脊髄の安全な除圧を図ってきた。最近ではさらに、胸椎の後弯を軽減し固定する方法（dekyphosis stabilization）を取り入れて脊髄全周除圧を行い良好な成績を得ている。そこで今回は胸椎 OPLL の有限要素モデルを作成し、後方除圧および後弯矯正を再現し、その際の脊髄に生じる応力変化を生体力学的に検討した。

B. 対象と方法

胸椎 OPLL のモデルはトヨタテクニカルデベロップメントの人体有限要素モデルである THUMS<sup>®</sup>（Total Human Model for Safety）をもとに作成した。THUMS<sup>®</sup>から頭部、脊柱部（頸椎～腰椎）、肋骨部までをとりだし、脊髄、OPLL、OYL を新たに追加

した。OPLL は Th8/9 レベルで骨化した場合を想定した。モデルは後方除圧手術前モデルと後方除圧手術後モデルを作成し OPLL により脊髄に生じる応力を解析した。また後方除圧手術後モデルを約 7 度まで後弯矯正しその際の脊髄に生じる応力の変化を解析した。

C. 結果

後方除圧手術後モデルでの脊髄に生じる応力は手術前モデルでの応力に比べて約 50% 減少していた。

後弯矯正を加えていない後方除圧手術後モデルと後弯矯正を加えたモデルを比較すると、その角度が大きくなるにつれて脊髄に生じる応力は減少した。5.7 度後弯矯正を行ったとき応力はもっとも減少し矯正前と比べて約 36% 減少した。

#### D. 考察

脊椎脊髓の解剖は複雑であり、特に脊髓の支持にかかわる要素は複雑なため、今回は比較的単純化したモデルで解析を行った。そのため応力の絶対値そのものは評価ができないがその変化量には意味があると考ええる。後方除圧手術後モデルでは手術前モデルと比較して脊髓に生じる応力が減少したが、これは椎弓が切除されて脊髓が前後から挟まれることがなく、脊髓の変形量が減少したためである。また後弯矯正を行うことにより脊髓に生じる応力は減少したが、これは後弯矯正により脊髓が後方にシフトし間接的に除圧を受けたためと考える。本モデルでは臨床での後方除圧、後弯矯正が再現されており、本術式における脊髓除圧効果が立証されたと考える。

#### E. 結論

THUMS<sup>®</sup>を使用した胸椎 OPLL 有限要素モデルの解析により、胸椎 OPLL に対する後方除圧および後弯矯正における脊髓への応力変化を評価した。後方除圧後に脊髓への応力は約 50%減少し、7 度の後弯矯正によりさらに約 36%減少した。

#### F. 研究発表

##### 1.学会発表

H22 年 10 月 14～15 日

第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会（京都）

「胸椎 OPLL に対する後弯矯正を加えた後方除圧固定術が脊髓に及ぼす影響  
ー有限要素モデルによる検討ー」

金沢大学整形外科

岡山忠樹，川原範夫，村上英樹，出村諭，

## IX. 治療法

## 後縦靭帯骨化症に伴う脊髄症急性増悪および脊髄障害性疼痛に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の治療効果

千葉大学大学院医学研究院整形外科学

山崎正志 佐久間毅 高橋宏 加藤啓 橋本光宏 国府田正雄 大河昭彦 高橋和久

分担研究者： 山崎正志 千葉大学大学院医学研究院整形外科学准教授

**【研究要旨】** 圧迫性脊髄症急性増悪例に対する顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF)を用いた神経保護療法について、Phase I/IIa 臨床試験の第2段階としてG-CSF 10 $\mu$ g/kg/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 $\mu$ 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点、痛覚86.5 $\pm$ 15.9点であったのに対し、投与後1ヵ月後は運動98.0 $\pm$ 3.2点、触覚99.1 $\pm$ 15.3点、痛覚99.8 $\pm$ 11.0点に改善した。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。

### A. 研究目的

圧迫性脊髄症はヘルニア、骨棘、靭帯骨化などによる慢性的な脊髄圧迫により緩徐進行性の脊髄障害を来す疾患群である[1, 2]。圧迫性脊髄症の患者において、時に比較的軽い外傷を契機に、または誘因無く急速な症状の増悪をみる事がある。こうした脊髄症の急性増悪は、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  $\mu$ g/kg/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  $\mu$ g/kg/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。

## B. 研究方法

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  $\mu$ 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。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。脊髄障害性疼痛投与評価はVASを用いて行った。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。

## C. 研究結果

### 1. 脊髄症に対する効果

12例に対してG-CSF投与が行なわれ、投与後3ヵ月間の評価が可能であった。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、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に手術を施行した。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られたが、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。

## 2. 脊髄障害性疼痛に対する効果

13例に対してG-CSF投与が行なわれ、投与後3ヵ月間の評価が可能であった。男11例、女2例、年齢は32~77(平均67.4)歳、疾患内

訳は頸椎後縦靭帯骨化症5例、頸椎症性脊髄症1例、胸椎後縦靭帯骨化症3例、胸椎黄色靭帯骨化症2例、その他2例であった。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に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。

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	胸椎後縦靭帯骨化症	T7/8	後方除圧固定術	59	6
2	67/男	159	66	頸椎後縦靭帯骨化症	C5/6	未手術	未手術	6
3	75/男	160	55	頸椎後縦靭帯骨化症	C3/4	後方除圧固定術	49	6
4	64/男	166	75	頸椎後縦靭帯骨化症	C3/4	後方除圧固定術	41	6
5	32/男	178	85	胸椎後縦靭帯骨化症	T7/8	後方除圧固定術	29	6
6	67/男	167	69	胸椎黄色靭帯骨化症	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	頸椎後縦靭帯骨化症	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カ月前	投与直前	投与1カ月後	投与3カ月後
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カ月後	3カ月後	投与直前	7日後	1カ月後	3カ月後	投与直前	7日後	1カ月後	3カ月後
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 $\pm 1.6$	29.3* $\pm 4.8$	31.5* $\pm 5.6$	35.2* $\pm 7.2$	27.8* $\pm 9.3$	25.1* $\pm 8.0$	10.5 $\pm 2.8$	6.7 $\pm 1.6$	4.8 $\pm 1.9$	6.0 $\pm 1.9$	5.8 $\pm 1.8$
顆粒球 ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	3.5 $\pm 1.1$	25.4* $\pm 4.2$	25.1* $\pm 8.8$	29.8* $\pm 6.2$	22.4* $\pm 7.7$	20.0* $\pm 6.5$	6.6 $\pm 2.2$	3.9 $\pm 1.2$	2.8 $\pm 1.4$	3.4 $\pm 1.2$	3.1 $\pm 1.3$
リンパ球 ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	2.1 $\pm 0.7$	2.0 $\pm 0.9$	2.0 $\pm 0.6$	2.5 $\pm 0.8$	2.5 $\pm 1.1$	2.4 $\pm 0.9$	2.4 $\pm 0.9$	2.0 $\pm 0.6$	1.7 $\pm 0.5$	1.9 $\pm 0.8$	2.1 $\pm 0.9$
単球 ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	0.4 $\pm 0.1$	0.9 $\pm 0.4$	1.0 $\pm 0.5$	1.4 $\pm 0.9$	1.5 $\pm 0.7$	1.6 $\pm 0.7$	1.0 $\pm 0.4$	0.5 $\pm 0.2$	0.3 $\pm 0.2$	0.4 $\pm 0.2$	0.4 $\pm 0.1$
Hb (g/dl)	14.7 $\pm 1.4$	14.1 $\pm 1.4$	13.9 $\pm 1.5$	14.1 $\pm 1.2$	14.0 $\pm 1.7$	14.1 $\pm 1.4$	14.9 $\pm 1.2$	14.7 $\pm 1.9$	13.6 $\pm 1.8$	13.6 $\pm 1.7$	13.6 $\pm 2.1$
血小板 ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	210.8 $\pm 53.7$	187.1 $\pm 41.3$	178.9 $\pm 38.5$	192.6 $\pm 31.5$	171.6 $\pm 41.5$	160.8 $\pm 38.5$	157.2 $\pm 40.1$	159.7 $\pm 49.6$	243.0 $\pm 94.2$	241.4 $\pm 70.5$	214.2 $\pm 49.7$
CRP (mg/dl)	0.3 $\pm 0.8$	0.6 $\pm 1.3$	1.1 $\pm 2.6$	1.6 $\pm 3.4$	1.4 $\pm 2.4$	1.8 $\pm 2.9$	2.0 $\pm 4.3$	1.7 $\pm 3.3$	0.7 $\pm 1.2$	0.4 $\pm 0.5$	0.2 $\pm 0.2$

\*: 投与直前と比し有意に上昇 ( $p < 0.05$ )

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
Zohlhofer 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

#### D. 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、2.5~15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  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  $\mu$ g/kg/日 $\times$ 5 日間投与を行ったが、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  $\mu$ g/kg/日 $\times$ 5 日間投与と、今回の G-CSF 10  $\mu$ g/kg/日 $\times$ 5 日間投与での白血球上昇の比較では、10  $\mu$ g/kg/日投与で白血球数の上昇が高い傾向を認めたが、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  $\mu$ g/kg/日 $\times$ 5 日間投与と、今回の G-CSF 10  $\mu$ g/kg/日 $\times$ 5 日間投与での比較では、G-CSF 5  $\mu$ g/kg/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  $\mu$ g/kg/日 $\times$ 5 日間投与例では、ASIA score の運動で有意な改善を認めた。G-CSF 10  $\mu$ g/kg/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  $\mu$ g/kg/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  $\mu$ g/kg/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め、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  $\mu$ g/kg/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  $\mu$ g/kg/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<sup>3</sup>/ $\mu$ L 近くまで上昇した。したがって、10  $\mu$ g/kg/日以上の上昇は計画せず G-CSF 10  $\mu$ g/kg/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  $\mu$ g/kg/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。

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ヵ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。

## E. 結論

頸椎・胸椎後縦靭帯骨化症に伴う重度脊髄症に対して、G-CSF 神経保護療法が治療法の一つの選択肢になる可能性が示唆された。安全性確立の後には phase IIb に進み、本治療法の有効性を評価したい。

## 参考文献

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 Neuronal* 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. Zohnhofer 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(5-6): 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(1-2): 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.

## F. 研究発表

### 論文発表

1. 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)
2. Yamazaki M, Okawa A, Mannoji C, Fujiyoshi T, Furuya T, Koda M: Postoperative paralysis after posterior decompression with instrumented fusion for thoracic myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament. *J Clin Neurosci* 2010 Oct 26. [Epub ahead of print]
3. Fujiyoshi T, Kubo T, Chan CC, Koda M, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M. Interferon gamma decreases chondroitin sulfate proteoglycan expression and enhances hindlimb function following spinal cord injury in mice. *J Neurotrauma* 27: 2283-2294, 2010.
4. 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* 2010 Jun 21 [Epub ahead of print]
5. 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.
6. 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.
7. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, Okada T, Ueno M, Saito W, Takahashi K, Yamazaki M, Ohtori S. Surgical correction of spinal deformity in patients with congenital muscular dystrophy. *J Orthop Sci* 15: 493-501, 2010.
8. 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.
9. 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.
  10. 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.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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, 2010.
  14. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, Ueno M, Saito W, Shintani R, Takahashi K, Yamazaki M, Ohtori S, Okamoto M, Masaki T, Okamoto H, Okutomi T, Ishii K, Ueda Y: Can the caudal extent of fusion in the surgical treatment of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy be stopped at lumbar 5? *Eur Spine J* 19: 787-796, 2010.
  15. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, Okada T, Fukushima K, Ueno M, Takahira N, Takahashi K, Yamazaki M, Ohtori S, Okamoto H, Okutomi T, Okamoto M, Masaki T, Uchinuma E, Sakagami H: Surgical management of severe scoliosis with high risk pulmonary dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: patient function, quality of life and satisfaction. *Int Orthop* 34: 695-702, 2010.
  16. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, Okada T, Toyama M, Ueno M, Fukushima K, Saito W, Minatani A, Miyajima G, Fukuda M, Takahira N, Takahashi K, Yamazaki M, Ohtori S, Okamoto H, Okutomi T, Okamoto M, Masaki T: Two-year results for scoliosis secondary to Duchenne muscular dystrophy fused to lumbar 5 with

- segmental pedicle screw instrumentation. J Orthop Sci 15: 171-177, 2010.
17. 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.
18. 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.
19. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, Takahira N, Itoman M, Takahashi K, Yamazaki M, Otori S, Akazawa T, Minami S, Kotani T: Surgical management of severe scoliosis with high-risk pulmonary dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. Int Orthop 34: 401-406, 2010.
20. Nakazawa T, Takaso M, Imura T, Adachi K, Fukushima K, Saito W, Miyajima G, Minatani A, Shinntani R, Itoman M, Takahashi K, Yamazaki M, Ohtori S, Sasaki A: Autogenous iliac crest bone graft versus banked allograft bone in scoliosis surgery in patients with Duchenne muscular dystrophy. Int Orthop 34: 855-861, 2010.
21. 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.
22. 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.
23. 山崎正志：頸部・脊柱の変形. 整形外科領域ハンドブック Orthopaedic Access, 菅野伸彦, 高井信朗, 高橋和久, 土屋弘行編, メジカルビュー社, 東京, pp30-37, 2010.
24. 山崎正志：後縦靭帯骨化症/黄色靭帯骨化症. 整形外科領域ハンドブック Orthopaedic Access, 菅野伸彦, 高井信朗, 高橋和久, 土屋弘行編, メジカルビュー社, 東京, pp254-255, 2010.
25. 山崎正志：強直性脊椎骨増殖症. アトラス骨関節画像診断, 戸山芳昭編, 中外医学社, 東京, (印刷中)
26. 山崎正志：上位頸椎手術. 整形外科治療と手術の合併症, 富士武史編, 金原出版, 東京, (印刷中)
27. 山崎正志：胸椎手術における三次元実体模型の有用性：術前手術シミュレーションおよび術中ナビゲーション. OS NOW Instruction No. 14 内視鏡・ナビゲーションを併用した脊椎手術：最新の手術手技の見逃せないポイント, 馬場久敏編, メジカ

- ルビュー社, 東京, pp102-117, 2010.
28. 宮下智大, 山崎正志, 高橋和久: 頸部脊椎症に伴う頸部. 運動器の痛み. プライマリケア: 頸部・肩の痛み, 菊地臣一編, 南江堂, 東京, pp175-181, 2010.
29. 山崎正志: 脊椎外科 Q&A. THE SPINE perspectives 17: 8-10, 2010.
30. 山崎正志: 頸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.
31. 山崎正志: 後縦靭帯骨化症 (OPLL). Medical Practice 27: 760-762, 2010.
32. 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 (印刷中)
33. 林浩一, 山崎正志, 大河昭彦, 国府田正雄, 橋本将行, 高橋和久: 中心性頸髄損傷の病態と治療. 千葉医学 86: 167-173, 2010.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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ュ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.
38. 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: 頸椎後縦靭帯骨化症 K-line(-) 例に対する後方除圧固定術の成績. J Spine Res 1: 1797-1800, 2010.
39. 新靱正明, 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.
40. 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.
41. 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: 頸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.
42. 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.
43. 佐久間毅, 山崎正志, 国府田正雄, 高橋宏, 加藤啓, 林浩一, 川辺純子, 藤由崇之, 古矢丈雄, 山内友規, 門田領, 宮下智大, 萬納寺誓人, 染谷幸男, 西尾豊, 鎌田尊人, 腰塚周平, 池田修, 安宅洋美, 蓮江文男,

- 吉永勝訓, 村田淳, 花岡英紀, 橋本将行, 橋本光宏, 大河昭彦, 高橋和久: 圧迫性脊髄症急性増悪期例に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を用いた神経保護療法: Phase I/IIa 臨床試験. 千葉医学 86: 233-239, 2010.
44. 高橋宏, 山崎正志, 大河昭彦, 国府田正雄, 橋本将行, 橋本光宏, 林浩一, 佐久間毅, 川辺純子, 藤由崇之, 古矢丈雄, 山内友規, 門田領, 宮下智大, 萬納寺誓人, 染谷幸男, 西尾豊, 鎌田尊人, 腰塚周平, 池田修, 喜多恒次, 青木保親, 吉永勝訓, 村田淳, 高橋和久: 急性脊髄損傷に対して顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF) 投与による神経保護療法を施行した6症例. 千葉医学 86: 175-183, 2010.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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, 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.
49. 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.
50. 佐久間毅, 高橋宏, 林浩一, 大河昭彦, 国府田正雄, 山崎正志: 圧迫性脊髄症急性増悪期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.
51. 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.
52. 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.

#### 学会発表

1. 山崎正志, 藤由崇之, 林浩一, 佐久間毅, 高橋宏, 大河昭彦, 高橋和久. シンポジウム「高齢者脊椎疾患に対する手術戦略: 頸椎症性脊髄症」頸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術の成績, K-line(-)型高齢者