

はじめに

胸椎後縦靭帯骨化症(以下 OPLL)に対する後方除圧固定術は、術後麻痺のリスクが少ない優れた術式として認識されている⁹⁾。今回同手術を施行し、術後に脊髄症の特異な悪化をきたした1例を経験したので報告し、その機序について考察する。

症例提示

患者：71歳、女性。

主訴：歩行障害、両下肢しびれ。

現病歴：2年前より両下肢のしびれが出現し、1年前より歩行障害、感覚障害も出現した。腰部脊柱管狭窄症の診断にて他院で除圧術を行うも改善なく、その後胸椎 OPLL を指摘され当院へ紹介受診となった。身長152cm、体重83kg、BMI 35.9と高度肥満を呈していた。

既往歴：25年前に頸椎 OPLL に対し C3-7椎弓形成術を行っており、術後は JOA スコア17点満点中11点で長期経過していた。糖尿病を合併していた。

身体所見：上肢の筋力は正常だったが、左下肢に筋力低下を認めた。乳頭部以下で痛覚鈍麻と両下肢のしびれを認めた。両下肢の深部腱反射は亢進し、尿漏れなどの排尿障害も認めた。歩行はつたい歩きがわずかに可能な程度であり、JOA スコ

アは11点満点中3.5点であった。

画像所見：CT では C2—T3 に及ぶ OPLL を認めた(図1)。後弯部の T2/3 高位で最も骨化が強く、嚙状 OPLL を呈しており、最大骨化占拠率は62%であった。一見連続型 OPLL のようだったが、T2/3 高位では骨化の途絶を認め、同部での脊椎の可動性が考えられた。MRI では同部に前方からの著しい脊髄圧排を認めた(図2)。

手術：C6から T6 の範囲で椎弓根スクリューを用いた後方固定と、T2、3椎弓切除を行った。椎弓根スクリューは、頭側は椎骨動脈が横突孔内を走行していない左 C6 と両側 C7、T1、尾側は両側 T4、5、6 に刺入した。頸胸移行部の手術であり、固定力強化のため可及的に太い径のロッドである DePuy 社の Mountaineer[®](ロッド径3.5mm)と Expedium[®](ロッド径5.5mm)を選択した(図3b、c)。ロッドの設置に際して左側では刺入したスクリューの位置から過度な Bending をしないと難しかったため、Lateral connector を使用した。術中モニタリングは重度脊髄症のためか、終始 CMAP の波形は全く検出されなかった。術中エコーでは前方の OPLL による脊髄圧迫は残存していた(図3a)。術中に後弯の矯正は行わず、*In situ* で固定した。術直後は明らかな下肢神経症状の悪化は認めなかった。

術後経過：後療法としては、術翌々日のドレーン抜去後から特に制限なく離床訓練を開始した。固定性が良好と判断し、外固定は行わなかった。術後4日目の訓練時に、座位になると5分程で下

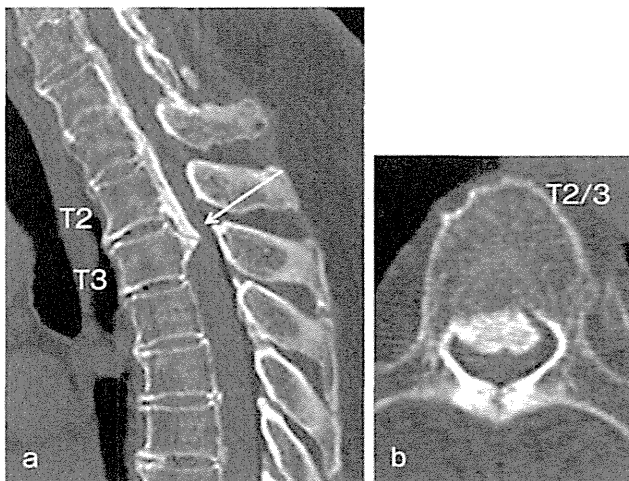


図1 術前 CT
a：矢状断再構築像。矢印：骨化の途絶部 b：横断像(T2/3高位)

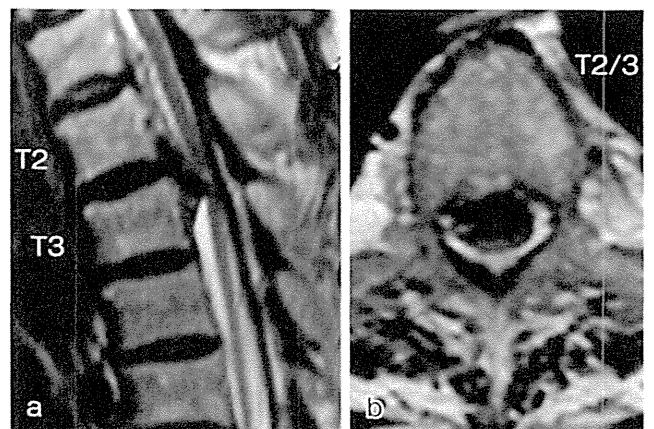


図2 術前 MRI
a：T2強調矢状断像。b：T2強調横断像(T2/3高位)

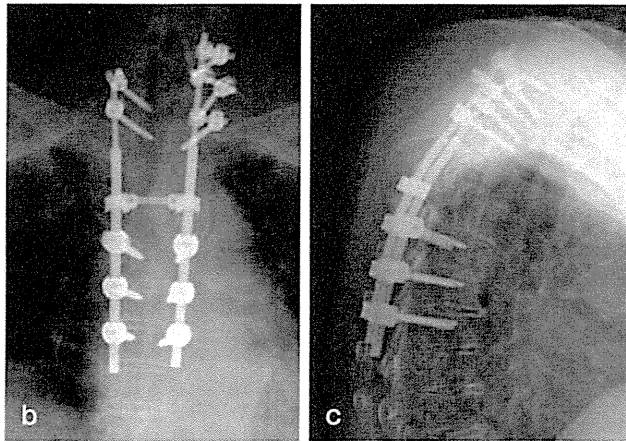
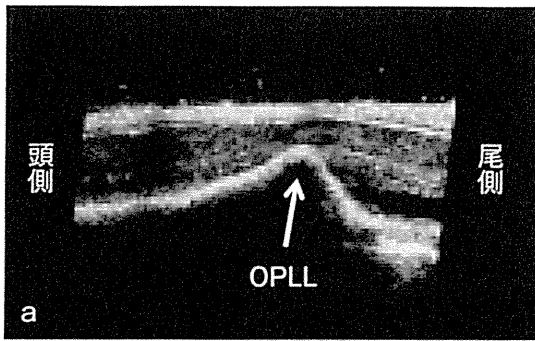


図3a 術中エコー画像
 図3b 術後単純X線正面像
 図3c 術後単純X線側面像

肢筋力がMMTで5から2まで低下するという現象を認めた。筋力低下は可逆性で、5分間の安静臥床にて回復した。この現象は再現性を認めた。画像検査では硬膜外血腫やImplant failureは認めなかった。X線動態撮影ではC6-T6後弯角が仰臥位、座位ともに36°であり、Instrumentationにより制動は得られていた。臥位では筋力が回復するため、直ちに安静臥床として経過観察したところ、4週間後には座位をとっても下肢筋力は低下しなくなったため、離床訓練を再開した。術後3か月で独歩可能となり、自宅退院となった。術後8か月ではJOAスコアが7.5点まで回復し、平林の改善率は53.3%であった。

考 察

胸椎 OPLL は生理的後弯が存在するため、後方除圧しても前方からの脊髄圧迫が解除されにくい。また静的圧迫だけでなく、骨化が途絶して胸椎の可動性が残存している部位での動的圧迫が

神経症状の悪化に関与していると考えられている³⁾。そのために後方除圧単独では成績不良で、特に占拠率の高い嚙状 OPLL では成績不良であることが松山らにより報告されている⁴⁾。そのため当院では高い安全性と良好な成績の観点から Instrumentation を使用した後方除圧固定術を行っている。後弯矯正に関しては、われわれは脊髄症の改善には後弯矯正よりも固定により脊髄の動的圧迫を制御する効果が主と考え、現在まで *in situ* で固定を行い、良好な成績が得られてきた⁶⁾。後弯矯正により脊髄圧迫が軽減されることに疑う余地はないが、今さらには術中エコーでの脊髄前方圧迫の程度と術後症状の回復の程度に関連がないことから、後弯矯正は有効ではあるものの過大には必要としないことを示唆している¹⁾。また過度の矯正は Sagittal imbalance や Implant loosening の危険因子となりうるため推奨されない。このような観点からわれわれは後弯矯正については重視していない。

堀江らは胸椎 OPLL の後方除圧固定術後に生じた麻痺に対し、2か月間の安静臥床にて改善が得られた1例を報告し、原因の一つとして椎弓根スクリューの逸脱による固定力低下の可能性を挙げている²⁾。本症例ではスクリューは椎弓根内に刺入され、X線動態撮影でも制動が得られていたにもかかわらず、神経症状の悪化をきたした。胸椎後弯部での占拠率の高い骨化の途絶した嚙状 OPLL で、除圧後のエコーでも前方からの脊髄圧迫が残存していたことから、後方除圧しても脊髄に余裕のない状態であり、高度肥満のために荷重によりわずかにロッドがしなることで、脊髄に動的圧迫が生じたことが原因と推測された。

松本らは胸椎 OPLL に対する手術例について多施設後ろ向き研究を行い、154例中18例(11.7%)に術後脊髄症状悪化を生じたと報告している。行われている術式が様々で、悪化の原因も骨化摘出による直接的な脊髄損傷、後方除圧単独による後弯変形の進行、硬膜外血腫など症例により様々だが、そのうち12例は術後平均5.6日(1~30日)で自然回復が得られたと報告している⁴⁾。このことから、胸椎 OPLL の手術では術後一過性麻痺がしばしば起こり得ることを想定して治療に臨むべきで

あると考えられた。本症例では骨化摘出は行わず、術直後の脊髄症状の悪化もないことから直接的な脊髄損傷は否定的であり、MRIで硬膜外血腫も認めなかったこと、および体位による症状変化を認めたことから動的因子の関与が考えられた。

われわれは胸椎 OPLL に対する後方除圧固定術では、術後 JOA スコアがピークに達するまで平均9.5か月と脊髄症状が緩徐に改善すること、および最終的な治療成績は骨化摘出術と遜色ないことを報告している⁷⁾。これらを十分理解した上で、術後神経症状の悪化が生じた際には安易に追加手術を行うのではなく、原因を究明した上で適切な治療を選択する必要があると考えられる。

今後の予防策としては、高度肥満を呈するような重度脊髄症の症例では、外固定や離床の時期など後療法について慎重に吟味する必要があると思われる。ロッドのしなりを抑えるという意味では、さらに太い径のロッドを装着できるような新しいデバイスの開発など、固定力を高める手技的な工夫も必要と考えられる。

結 語

上位胸椎 OPLL に対する後方除圧固定術後に脊髄症が座位にて増悪、仰臥位にて軽快した1例を経験した。胸椎後弯部での大きい嘴状 OPLL のた

め、後方除圧しても前方からの脊髄圧迫が十分解除されず、わずかなロッドのしなりで脊髄の動的圧迫が起こったことが原因と考えられた。胸椎 OPLL では術後に一過性の麻痺がしばしば起こりうること、後方除圧固定術での脊髄症の改善は緩徐であることを念頭に置き、術後悪化が認められた際には原因を究明した上で適切な治療を選択する必要がある。

文献

- 1) 今釜史郎, 松山幸弘, 石黒直樹: 胸椎後縦靭帯骨化症に対する一期的後方除圧固定術の手術成績. 臨整外. 2012; 47: 431-436
- 2) 堀江裕美子, 築瀬 誠, 成瀬隆裕ほか: 胸椎後縦靭帯骨化症の後方除圧固定術後に生じた麻痺に対し, 安静臥床にて良好な改善が得られた1例. J Spine Res. 2010; 1: 1806-1811
- 3) 飯島 靖, 山崎正志, 大河昭彦ほか: 胸髄症の急性増悪をきたした30歳台前半発症の脊柱靭帯骨化症の1例. 関東整災誌. 2011; 42: 296-301
- 4) 松本守雄, 千葉一裕, 戸山芳昭ほか: 胸椎後縦靭帯骨化症に対する手術成績に影響を与える因子の検討—多施設後ろ向き研究. 臨整外. 2008; 43: 531-538
- 5) 松山幸弘, 佐藤公治, 川上紀明ほか: 胸椎後縦靭帯骨化症—術後症状悪化例の検討. 臨整外. 2000; 35: 39-46
- 6) 山崎正志: 胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術 後弯矯正および脊髄症改善の機序を中心に. 脊椎脊髄. 2009; 22: 679-686

シンポジウム

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—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：医師主導型自主臨床試験*

山崎正志¹ 国府田正雄¹ 佐久間 毅¹ 高橋 宏¹ 加藤 啓¹
 橋本光宏¹ 林 浩一¹ 川辺純子¹ 藤由崇之¹ 古矢丈雄¹
 山内友規¹ 門田 領¹ 萬納寺誓人¹ 宮下智大¹ 染谷幸男¹
 鎌田尊人¹ 池田 修¹ 橋本将行¹ 須田浩太² 楫野知道²
 上田明希² 伊藤康夫³ 植田尊善⁴ 相澤俊峰⁵ 小野 睦⁶
 今釜史郎⁷ 金村徳相⁸ 大河昭彦¹ 高橋和久¹

Key words: Neuroprotective therapy, Granulocyte colony-stimulating factor, Spinal cord injury

*Clinical trial of neuroprotective therapy using G-CSF for patients with acute spinal cord injury and rapidly progressive compression myelopathy

¹千葉大学大学院医学研究院整形外科. Masashi Yamazaki, Masao Koda, Tsuyoshi Sakuma, Hiroshi Takahashi, Kei Kato, Mitsuhiro Hashimoto, Koichi Hayashi, Junko Kawabe, Takayuki Fujiyoshi, Takeo Furuya, Tomonori Yamauchi, Ryo Kadota, Chikato Mannoji, Motohiro Miyashita, Yukio Someya, Takahito Kamada, Osamu Ikeda, Masayuki Hashimoto, Akihiko Okawa, Kazuhisa Takahashi : Department of Orthopaedic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine

²北海道中央労災病院せき損センター. Kota Suda, Tomomichi Kajino, Haruki Ueda: Spinal Cord Injury Center, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

³神戸赤十字病院整形外科. Yasuo Ito: Department of Orthopaedic Surgery, Kobe Red Cross Hospital

⁴総合せき損センター整形外科. Takayoshi Ueta: Department of Orthopaedic Surgery, Japan LHWO Spinal Injuries Center

⁵東北大学大学院医学系研究科医科学専攻外科病態学講座整形外科. Toshimi Aizawa: Department of Orthopaedic Surgery, Tohoku University School of Medicine

⁶弘前大学大学院医学研究科整形外科. Atsushi Ono: Department of Orthopaedic Surgery, Hirosaki University Graduate School of Medicine

⁷名古屋大学大学院医学研究科運動形態外科学整形外科. Shiro Imagama: Department of Orthopaedic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

⁸江南厚生病院脊椎脊髄センター. Tokumi Kanemura: Spine Center, Konan Kosei Hospital

緒 言

顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF) は血球系に作用する増殖因子であり、顆粒球系細胞の分化・増殖・生存促進などの作用を有する¹⁾。本邦では、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臨床的に行われている。中枢神経系においては、骨髄細胞を脳・脊髄中へ動員する作用や²⁾、脳卒中モデルに対する神経保護作用³⁾などが報告されており、海外では脳梗塞に対する臨床試験が報告されている⁴⁾。これらの報告から、われわれは G-CSF が損傷脊髄に対しても神経保護作用を有するという仮説を立てた。そしてこの仮説を実証するため、われわれはラットおよびマウスの脊髄損傷モデルに G-CSF の投与を行ったところ、投与後に後肢機能が有意に改善した。さらにわれわれは、G-CSF の損傷脊髄に対する作用機序について検討を進めた。現在までに得られたデータから、① G-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、③ oligodendrocyte 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

表 1 G-CSF 神経保護療法臨床試験における対象患者の選択・除外基準(千葉大学病院)

1. 選択基準(以下の条件をすべて満たす患者)
 - ① 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にて 2 点以上の悪化を認めたもの)
 - ② 性別: 不問
 - ③ 年齢: 16-85 歳(急性期脊髄損傷患者), 20-85 歳(圧迫性脊髄症急性増悪患者)
 - ④ 除外基準に抵触しない患者
 - ⑤ 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後, 十分な理解の上, 患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者
2. 除外基準
 - ① 本剤の成分に過敏症の患者
 - ② 白血病など造血系悪性疾患の既往を持つ患者
 - ③ 過去 5 年以内の悪性疾患の既往を持つ患者
 - ④ 心筋梗塞・狭心症の治療を受けている患者
 - ⑤ 血栓・塞栓症の既往またはその傾向を持つ患者
 - 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患者
 - ⑩ その他, 試験責任・分担医師が被験者として不適当と判断した患者

進する, という効果が明らかとなった⁵⁾⁻⁹⁾.

これらの根拠から, われわれは, 急性期脊髄損傷例および圧迫性脊髄症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の医師主導型自主臨床研究を計画するに至った. 安全性確認を主目的とする Phase I/IIa 臨床試験は 2008 年 6 月に開始となり, 第 1 段階の G-CSF 5 μ g/kg/日の 5 日間連続投与, 続いて, 第 2 段階の G-CSF 10 μ g/kg/日の 5 日間連続投与を行った¹⁰⁾⁻¹⁴⁾. 結果として, G-CSF 神経保護療法の安全性が確認され, G-CSF の至適投与量・投与期間は 10 μ g/kg/日の 5 日間連続投与と結論された. この結果を踏まえ, われわれは G-CSF 神経保護療法の有効性評価を主目的とする Phase IIb 臨床試験を開始した¹⁵⁾.

対象と方法

試験デザインは, オープンラベル多施設前向き比較対照試験とし, 選択基準を満たし除外基準に抵触しない患者を試験の対象とした(表 1).

1. 急性期脊髄損傷例

2009 年 8 月以降, 対象患者を試験に登録し, 施設ごとに G-CSF 群(G-CSF 10 μ g/kg/日を連続 5 日間点滴静注)および対照群(G-CSF 投与なし)に振り分け

た. 対照群では G-CSF を投与しない以外は, G-CSF 群と同等の治療を行った. G-CSF 群および対照群のいずれの症例に対しても, メチルプレドニゾロン大量投与療法は行わなかった.

受傷時, 受傷後 3 ヶ月時の運動麻痺の程度を American Spinal Injury Association (ASIA) スコアを用いて評価した. また, 脊髄損傷の重症度の評価は, ASIA Impairment Scale (AIS) における 5 段階評価で行った.

2. 圧迫性脊髄症急性増悪例(頸髄症例・胸髄症例)

2010 年 4 月以降, 対象患者を試験に登録し, 施設ごとに G-CSF 群(G-CSF 10 μ g/kg/日を連続 5 日間点滴静注)および対照群(G-CSF 投与なし)に振り分けた. G-CSF 投与(観察開始)から 1 ヶ月間は, 基本的には手術を行わない方針とした. G-CSF 投与(観察開始)から手術までの期間は, 両群とも保存療法を同等に行った.

主要評価項目は, G-CSF 投与(観察開始)後 1 ヶ月間の神経症状の推移とし, 日本整形外科学会頸髄症治療判定基準 (JOA スコア) で評価した.

結 果

今回の臨床試験例では, G-CSF 投与期間中および

表 2 G-CSF 群および対照群の症例データ (急性脊髄損傷例)

	G-CSF 群	対照群
症例数	19	26
性別		
男	13	20
女	6	6
年齢(歳)	57.7±9.34 (38-68)	58.5±18.0 (23-85)
受傷機転		
転倒転落	11	16
交通事故	6	8
スポーツ	1	1
落下物	1	0
その他	0	1
損傷高位		
C2/3	0	2
C3/4	5	7
C4/5	8	7
C5/6	4	8
C6/7	2	2
受傷～初診 (時間)	3.95±2.74 (1-12)	10.3±14.6 (1-48)
受傷～G-CSF 投与開始 (時間)	32.4±16.6 (6-48)	

表 3 ASIA Impairment Scale (急性脊髄損傷例)

受傷時	受傷後 3 ヶ月									
	G-CSF 群					対照群				
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
A	1					4	2	1		
B			1	1			1	1		
C				4	1		1	2	2	
D				7	4				9	3

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

11 例(57.9%), 対照群で 9 例(34.6%) であり, G-CSF 群で改善が良好であったが有意差はなかった(表 3).

ASIA 運動スコア改善点数は G-CSF 群で 26.1±18.9, 対照群で 12.2±14.7 であり, G-CSF 群で有意に運動麻痺の改善を認めた(p<0.01)(表 4). 続いて, 受傷時の完全麻痺例(AIS: A)を除いた不全麻痺症例(G-CSF 群 18 例, 対照群 19 例)を対象として解析を行った. 結果として, ASIA 運動スコア改善点数は G-CSF 群で 27.1±18.9, 対照群で 15.1±15.9 であり, G-CSF 群で有意に運動麻痺の改善を認めた(p<0.05)(表 4).

投与後に重篤な有害事象の発生はなかった.

1. 急性期脊髄損傷例

G-CSF 群では 19 例が, 対照群では 26 例が評価の対象となった(表 2).

AIS で 1 段階以上の改善を認めた例は G-CSF 群で

2-A. 圧迫性脊髄症急性増悪例(頸髄症例)

G-CSF 群では 21 例が, 対照群では 27 例が評価の対象となった(表 5).

投与(観察開始)1 ヶ月後の JOA スコアは, G-CSF 群で 11.1±2.7(平均改善率 33.6%), 対照群 8.2±2.3(平均改善率-1.4%)と, G-CSF 群では脊髄症の有意

表 4 G-CSF 群および対照群における ASIA 運動スコアの変化(急性脊髄損傷例)

		G-CSF 群	対照群	p
全症例	受傷時	61.6±27.3 (14-98)	51.3±36.6 (0-97)	0.497
	受傷後 3 ヶ月	87.7±17.5 (35-100)	63.7±36.5 (0-100)	0.052
	運動スコア 改善点数(点)	26.1±18.9 (1-73)	12.2±14.7 (-7-48)	<0.01
不全麻痺症例 (AIS: B, C, D)	受傷時	63.6±26.8 (14-98)	65.1±32.6 (7-97)	0.475
	受傷後 3 ヶ月	90.6±12.3 (51-100)	80.2±26.3 (19-100)	0.417
	運動スコア 改善点数(点)	27.1±18.9 (1-73)	15.1±15.9 (-7-48)	0.044

運動スコア: 0-100 点

表5 G-CSF 群および対照群の症例データ (頸髄症例)

	G-CSF 群	対照群
症例数	21	27
性別		
男	18	21
女	3	6
年齢(歳)	35-75 (63.2±9.8)	39-85 (67.6±13.6)
疾患内訳		
頸椎症性脊髄症	13	15
後縦靭帯骨化症	8	12
手術術式		
椎弓形成術	10	17
椎弓切除術	1	0
後方除圧固定術	7	6
前方除圧固定術	1	4
未手術	2	0
G-CSF 投与～手術(日)	28-113 (59.3±23.6)	
観察開始～手術(日)		28-93 (46.6±18.3)

表6 G-CSF 群および対照群における JOA スコアの変化(頸髄症例)

	G-CSF 群	対照群	p
JOA スコア(点)			
1カ月前	12.6±2.6 (6.0-16.5)	12.8±2.5 (5.0-16.5)	0.771
投与直前/ 観察開始時	8.2±2.9 (0-13.5)	8.3±2.4 (3.0-10.5)	0.859
1カ月後	11.1±2.7 (4.5-15.0)	8.2±2.3 (3.0-11.0)	<0.01
6カ月後	12.7±2.0 (9.0-16.0)	11.7±2.3 (5.0-14.5)	0.208
改善率(%)			
1カ月後	33.6±18.6 (0-70.6)	-1.4±4.3 (-14.3-0.0)	<0.01
6カ月後	49.7±20.3 (7.1-81.8)	38.4±19.9 (4.0-73.1)	0.07

JOA スコア：日本整形外科学会頸髄症治療判定基準(17点満点)

な改善を認めた(p<0.01). G-CSF 群では19例で、対照群では27例全例で投与(観察開始)後1カ月以降に手術が行われた。6カ月後のJOAスコアは、G-CSF 群で12.7±2.0(平均改善率49.7%)、対照群で11.7±2.3(平均改善率38.4%)と、G-CSF 群での改善が良好であったが有意差はなかった(表6)。

表7 G-CSF 群および対照群の症例データ (胸髄症例)

	G-CSF 群	対照群
症例数	10	14
性別		
男	9	11
女	1	3
年齢(歳)	32-74 (49.7±8.9)	22-72 (53.1±10.6)
疾患内訳		
胸椎後縦靭帯骨化症	5	4
胸椎黄色靭帯骨化症	2	6
胸椎症性脊髄症	3	4
手術術式		
椎弓切除術	5	10
後方除圧固定術	5	4
G-CSF 投与～手術(日)	29-101 (43.6±15.6)	
観察開始～手術(日)		28-70 (48.5±13.3)

表8 G-CSF 群および対照群における JOA スコアの変化(胸髄症例)

	G-CSF 群	対照群	p
JOA スコア(点)			
1カ月前	6.6±1.7 (3.5-9.0)	7.6±1.8 (6.0-11.0)	0.771
投与直前/ 観察開始時	3.8±1.3 (1-5.5)	4.1±1.4 (1.5-6.0)	0.501
1カ月後	5.7±2.4 (1.0-9.0)	4.3±1.3 (2.5-6.0)	0.061
6カ月後	7.8±1.7 (6.5-10.0)	7.2±1.7 (4.5-10.5)	0.379
改善率(%)			
1カ月後	29.1±20.5 (0.0-63.6)	1.1±4.2 (0.0-15.8)	<0.01
6カ月後	55.3±21.6 (23.5-84.6)	44.3±24.5 (4.0-92.9)	0.254

JOA スコア：日本整形外科学会頸髄症治療判定基準(上肢スコアを除く11点満点)

2-B. 圧迫性脊髄症急性増悪例(胸髄症例)

G-CSF 群では10例が、対照群では14例が評価の対象となった(表7)。

投与(観察開始)1カ月後のJOAスコアはG-CSF 群5.7±2.4、対照群4.3±1.3であり、改善率はG-CSF 群29.1±20.5%、対照群1.1±4.2%と、G-CSF 群では脊髄症の有意な改善を認めた(p<0.01)。G-CSF 群、対

照群ともに全例で投与(観察開始)後1カ月以降に手術が行われた。6カ月後のJOAスコアはG-CSF群7.8±1.7, 対照群7.2±1.7であり, 改善率は6カ月でG-CSF群55.3±21.6%, 対照群44.3±24.5%と, 両群間に有意差は認めなかった(表8)。

考 察

1. G-CSF 神経保護療法の有効性

1) 急性期脊髄損傷例

今回の検討で, G-CSF 群では投与後3カ月の時点で対照群に比して, 有意に運動スコア点数の増加を認めた。このことより, 投与されたG-CSFは, 脊髄損傷によって障害された下行性伝導路および髄節の細胞に対して神経保護作用を発揮し, 運動系の機能の改善をもたらした可能性が考えられる。

これまでのところ, 脊髄損傷の麻痺の改善を促進させるという点でエビデンスが報告された薬物治療は, メチルプレドニゾロンの大量投与療法のみである。実際に, メチルプレドニゾロンの量投与療法は急性期脊髄損傷の治療薬として認可され, 現在も使用されている。しかし, 近年その効果を疑問視する報告が散見され¹⁶⁾, さらに呼吸器・消化器系への副作用が高率に発生する¹⁷⁾ため, 代替薬の必要性が高まっている。今回の結果から, G-CSF 神経保護療法が, 急性期脊髄損傷に対する薬物療法として有用である可能性が示された。今回の試験では, G-CSF 投与に関連した重篤な有害事象の発生はなく, その安全性についてもメチルプレドニゾロン大量投与療法より勝っていると思われる。

2) 圧迫性脊髄症急性増悪例

今回の検討で, G-CSF 群では投与後1カ月の時点でのJOAスコアの平均改善率が頸髄症例で33.6%, 胸髄症例で29.1%となった。これに対して, 対照群では観察開始から1カ月の時点でのJOAスコアの改善率は横ばい, あるいはやや悪化という結果であった。両群とも, G-CSF 投与(観察開始)から1カ月間は手術を行っておらず, 保存治療を同等に行った。したがって, 今回の結果から, 投与されたG-CSFが障害脊髄に対して神経保護作用を発揮し脊髄症を軽減させたと考えられる。

これまでのところ, 脊髄症を改善させるという点でエビデンスが得られている薬物治療はない。今回の結果から, G-CSF 神経保護療法が, 脊髄症に対する保存治療(薬物療法)として有用な可能性が出てきた。すな

わち, G-CSF 療法を導入することにより, 一部の症例では手術を回避できる可能性がある。合併症に対する治療を手術に先立って行う必要がある例など, 何らかの理由で手術の待機を求められる例では特に有用であろう。

2. G-CSF 神経保護療法の安全性

G-CSF 投与に伴う副作用として, 骨髄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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。今回のG-CSF 臨床試験例においては, G-CSF 投与期間中および投与後に重篤な有害事象の発生みられなかった。

これまでに行われた急性心筋梗塞および神経疾患に対するG-CSF 投与による臨床試験においても, 重篤な有害事象の報告はない^{4), 20), 21)}。今回の試験の結果と併せて, 急性期脊髄損傷例および圧迫性頸髄症急性増悪例に対するG-CSF 神経保護療法は安全に施行可能と考えられる。

結 論

G-CSF 神経保護療法は急性期脊髄損傷患者および圧迫性脊髄症急性増悪患者における脊髄障害を軽減させる効果を有すると考えられ, G-CSF が急性脊髄損傷に対する新たな治療薬となりうる可能性が示された。

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。

文 献

- 1) Roberts AW. G-CSF: a key regulator of neutrophil production, but that's no all! Growth Factors 2005; 23: 33-41.
- 2) 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.
- 3) Schneider A, Kruger C, Steigleder T, et al. The hematopoietic factor G-CSF is neuronal ligand that counteracts programmed cell death and drives neurogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 2083-98.
 - 4) Shyu WC, Lin SZ, Lee CC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2006; 174: 927-33.
 - 5) Koda M, Nishio Y, Kamada T, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilizes bone marrow-derived cells into injured spinal cord and promotes functional recovery after compression-induced spinal cord injury in mice. *Brain Res* 2007; 1149: 223-31.
 - 6) Nishio Y, Koda M, Kamada T, et al. 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.
 - 7) Kawabe J, Koda M, Hashimoto M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) exerts neuroprotective effects via promoting angiogenesis after spinal cord injury in rats. *J Neurosurg Spine* 2011; 15: 414-21.
 - 8) 国府田正雄, 西尾豊, 門田領他. 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.
 - 9) 国府田正雄, 西尾豊, 門田領他. 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. *日整会誌* 2012; 86: 495-8.
 - 10) 高橋宏, 山崎正志, 大河昭彦他. 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* 2010; 86: 175-83.
 - 11) 佐久間毅, 山崎正志, 国府田正雄他. 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) 山崎正志, 佐久間毅, 高橋宏他. 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. *整形外科* 2011; 62(7月増刊号): 749-54.
 - 13) Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, et al. Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury: a phase I/IIa clinical trial. *Eur Spine J* 2012 Mar 6. [Epub ahead of print]
 - 14) Sakuma T, Yamazaki M, Okawa A, et al. Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for patients with worsening symptoms of compression myelopathy, part 1: a phase I and IIa clinical trial. *Eur Spine J* 2012; 21: 482-9.
 - 15) Sakuma T, Yamazaki M, Okawa A, et al. Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for patients with worsening symptoms of thoracic myelopathy, a multicenter prospective controlled trial. *Spine* 2012; 37: 1475-8.
 - 16) Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. *J Neurosurg* 2000; 93: 1-7.
 - 17) Matsumoto T, Tamaki T, Kawakami M, et al. 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.
 - 18) Murata M, Harada M, Kato S, et al. Peripheral blood stem cell mobilization and apheresis: analysis of adverse events in 94 normal donors. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1065-71.
 - 19) Falzetti F, Aversa F, Minelli O, et al. Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem cell mobilization in a healthy donor. *Lancet* 1999; 353: 555.
 - 20) Takano H, Hasegawa H, Kuwabara Y, et al. Feasibility and safety of granulocyte colony-stimulating factor treatment in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2007; 122: 41-7.
 - 21) Nefussy B, Artamonov I, Deutsch V, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration for treating amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 1: 1-7.

第12章：骨・関節系疾患の医療ニーズ

第1節 後縦靭帯骨化症

山崎正志
千葉大学

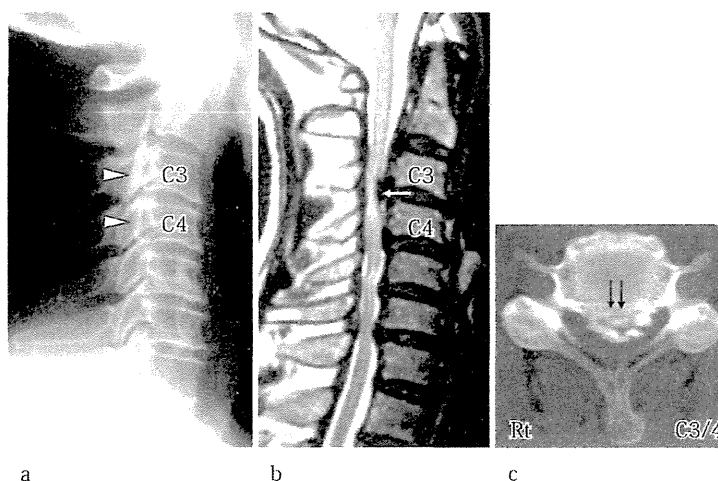
(株)技術情報協会

『希少疾患/難病 の診断・治療と製品開発』 抜刷

第1節 後縦靱帯骨化症

はじめに

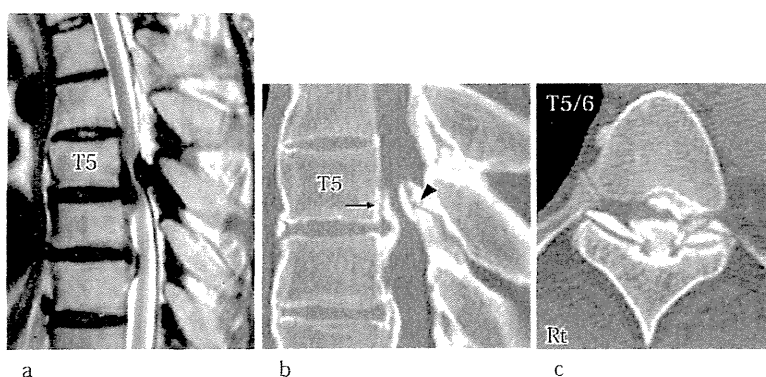
脊柱を構成する靱帯には、椎体間の靱帯として前縦靱帯 anterior longitudinal ligament, 後縦靱帯 posterior longitudinal ligament, 椎弓間の靱帯として黄色靱帯 yellow ligament/ ligamentum flavum などがある。後縦靱帯は椎体と椎間板の後面を覆う通常は1～2mmの厚さの線維性組織であるが、時に異所性に骨化して肥厚し、後縦靱帯骨化 ossification of posterior longitudinal ligament (OPLL) と呼ばれる (図1)。OPLL という単語は骨化そのものを指す場合もあり、また、骨化に伴う症状である後縦靱帯骨化症という意味で使用されることもあるので、その解釈には注意を要する¹⁻³⁾。



- a. 単純X線側面像：C2-C6高位にOPLLが存在 (矢頭)。単純X線では、骨化を判別しにくい場合が多い。
 b. MRI (T2強調矢状断像)：C3/4高位で脊髄は前方から著しい圧迫を受けている (矢印)。C4/5, C5/6, C6/7にも脊髄圧迫が存在する。
 c. CT水平断像：骨化の形態を明瞭に評価できる (二重矢印)。

図1 頸椎後縦靱帯骨化症例の単純X線, MRI, CT所見

OPLLは頸椎に多く発生するが、胸椎や腰椎にも生じる。OPLLには、黄色靱帯骨化 ossification of yellow ligament (OYL) / ossification of ligamentum flavum (OLF) などの他の脊柱靱帯の骨化が合併することが多い (図2)。脊柱管内に突出した靱帯骨化が脊髄を圧迫し、重篤な脊髄障害をきたす例がわが国で多いことから、本邦ではこれらの脊柱靱帯の骨化およびそれらによって引き起こされる症状を総称して脊柱靱帯骨化症と呼んでいる。脊柱靱帯骨化症は、全身の



- a. MRI (T2強調矢状断像)：T5/6で脊髄が前方後方から狭み込まれる形で高度の圧迫を受けていた。
 b. CT矢状断像：T5/6高位に嚙状のOPLLとOYLを認めた。OPLL (矢印), OYL (矢頭)とも骨化の途絶部が存在し、脊髄症増悪の要因として動的因子の関与が示唆された。
 c. CT水平断像 T5/6高位。

図2 重度の脊髄障害をきたした胸椎後縦靱帯骨化症・黄色靱帯骨化症例

骨化傾向を有する疾患，すなわち全身性特発性骨増殖症 diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH)，強直性脊椎骨増殖症 ankylosing spinal hyperostosis (ASH) の一部分症であるという説が有力である⁴⁾。

1. 疫学および成因

頸椎後縦靭帯骨化は 1960 年に本邦でその剖検例が初めて報告されて以来，頸髄症をきたす特異な疾患として注目されるようになった。当初，重度の脊髄症をきたす後縦靭帯骨化症の報告が本邦で多くなされたため，本症は“Japanese disease”ともいわれたが，その後の調査でアジアをはじめヨーロッパやアメリカなど世界中に広く分布することが分かってきた¹⁻³⁾。

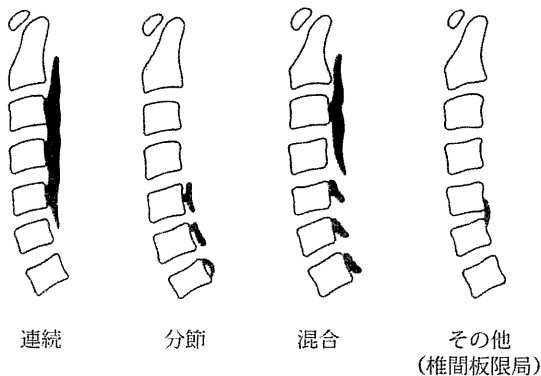
日本人成人の約 2% に OPLL が存在し，このうち約 15% が脊髄症状を有するとされる⁵⁾。初発年齢は 40～65 歳で，50 歳前後が多く，30 歳代の発症はまれである。頸椎 OPLL の男女比はおよそ 2:1 と男性に多いのに対し，胸椎 OPLL で手術に至る重度脊髄障害例は女性に多い。糖尿病の合併が多い¹⁻³⁾。

原因は，患者の両親，兄弟などの同一家族内に本症が多発する家族集積性が認められることから，遺伝的素因の関与が強く示唆されている¹⁻³⁾。

2. 診断

骨化が存在しても脊髄圧迫が軽度であれば，通常は無症候性である。初期症状としては上肢のしびれ，頸部の不快感などがあるが，非特異的である。その後，手指巧緻運動障害，痙性歩行，腱反射亢進，膀胱直腸障害などの脊髄症状が緩徐に進行することが多い。約 20% の例では外傷を契機に症状が増悪する。外傷性頸髄損傷が発生して初めて後縦靭帯骨化が発見される例もある^{1-3,5)}。

頸椎の側面単純 X 線像で，骨化の形態は連続型，分節型，混合型，その他型（椎間板限局型）に分類される（図 3）。ほとんどの例で骨化は経年的に進展する。固有・有効椎管前後径および骨化占拠率を計測する（図 4）。骨化占拠率が 40% を超えると脊髄症を発生しやすくなる。また，有効椎管前後径が 6mm 以下では，重度の脊髄症を発生しやすい^{1-3,5)}。



(厚生労働省・脊柱靭帯骨化症調査研究班)

図 3 頸椎後縦靭帯骨化の X 線像分類

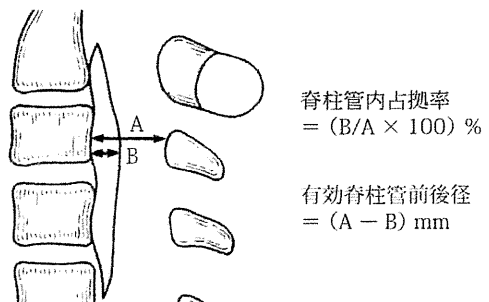


図 4 骨化椎管内占拠率および有効椎管前後径の計測方法

CT の再構築像で，骨化の椎管内への広がりを的確に把握できる。脊髄造影，MRI 検査で，通過障害部位と脊髄圧迫，髄内輝度変化を把握でき，これらは手術適応と手術範囲の決定，予後予測に必須である^{6,7)}。

本疾患は厚生労働省が特定疾患（いわゆる難病）に指定している。ただし，X 線像で骨化が証明されただけは認定基準を満たさず，OPLL が脊髄障害の原因となり著しい機能障害を伴う例が特定疾患として認定される⁵⁾。

3. 治療の現状と問題点

3.1 頸椎後縦靭帯骨化症

3.1.1 保存的療法

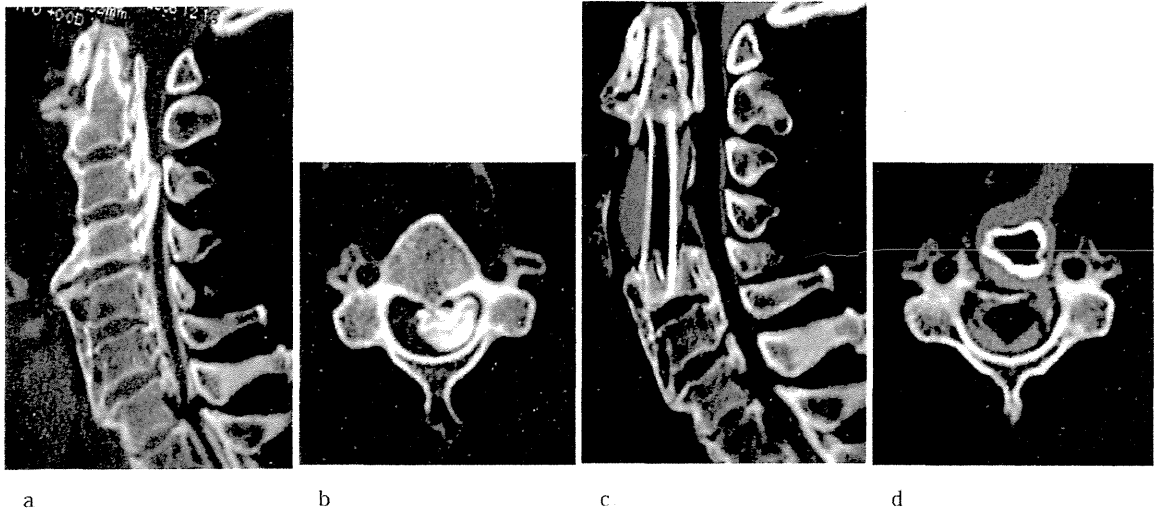
脊髄への動的圧迫因子の軽減を目的とする。大きな骨化が脊髄を前方から圧迫し、重度の脊髄障害を呈している例では、保存療法の効果は期待できないことが多い。

3.1.2 手術治療

機能障害の強い例、増悪を繰り返す例、進行の著しい例、保存的治療の効果のない例が手術の対象となる。

(1) 前方除圧固定術

前方からアプローチし、骨化（圧迫因子）を摘出すると同時に、脊椎を安定化させるため、骨移植術を追加する（図5）。本術式は骨化を完全に摘出する骨化摘出術と、骨化を摘出せず浮上のみにとどめる骨化浮上術に分かれ、症例に応じて選択される。成績は最も優れているが、手術の難度が高い、術後長期間の外固定を要するなどの問題点もある^{8,9)}。最近では、術後の外固定を簡略化する目的で、新しい前方インストゥルメンテーション手術が開発されている^{9,10)}

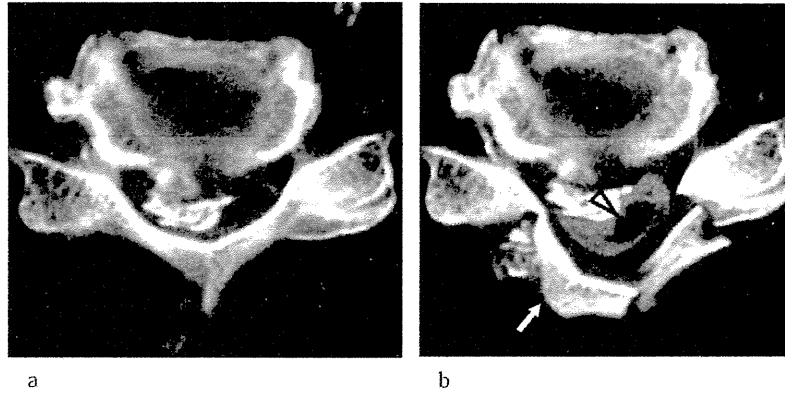


術前 (a, b) および術後 (c, d) のCTミエログラムにて、骨化が完全に開削され、脊髄が除圧されている。本例では自家腓骨が移植されている。

図5 頸椎前方除圧固定術

(2) 後方除圧術（頸部脊柱管拡大術・椎弓形成術）

脊髄を後方に移動させ、骨化による圧迫を軽減する（図6）。骨化の摘出は行わない。手術の難度が前方法に比して高くないため、多くの施設で行われている術式である。しかし、脊髄が後方に移動しない場合は、成績が劣るといった問題点がある¹¹⁾。我々は術式選択の新しい基準としてK-line（C2およびC7の脊柱管の midpoint を結ぶ線）を提唱した。OPLLがK-lineを超える例、いわゆるK-line（－）例では後方除圧術の成績が不良であり、前方除圧固定術が第一選択となる¹²⁾。

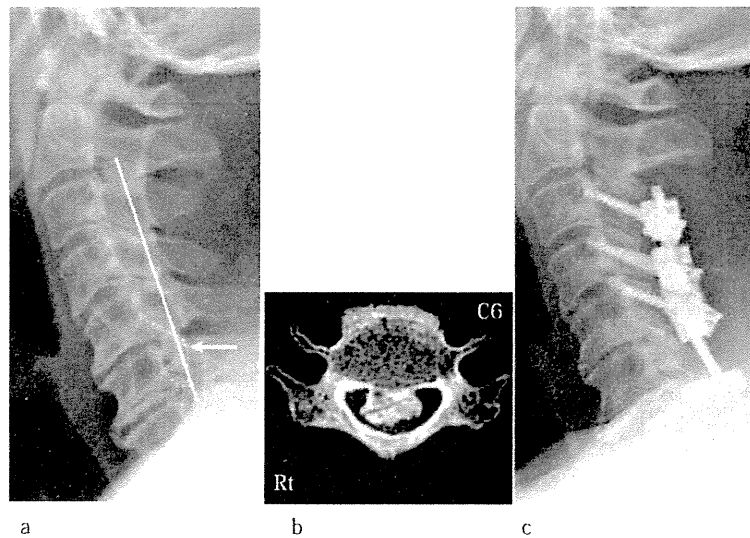


術前 (a) および術後 (b) の CT ミエログラムにて、椎弓が拡大され (矢印)、脊髄が後方に移動している。本例のような大きな骨化では、前方からの脊髄圧迫が一部残存する (矢頭)。

図 6 頸椎脊柱管拡大術

(3) 後方除圧固定術 (頸椎椎弓切除・形成術+後方インストゥルメンテーション固定)

脊髄の後方への移動が不十分であると予測され、さらに、最大圧迫高位で椎間の可動性が残っている例で、何らかの理由で前方除圧固定術が選択できない例に適応される。最近の研究で頸椎後縦靭帯骨化症における脊髄症の発症には、静的因子のみならず動的因子が少なからず関与することが明らかとなった¹³⁾。後方除圧固定術は、脊椎を固定することにより、脊髄障害の進行を防ぐ目的で行われる (図 7)¹⁴⁾。



a. 術前 X 線側面像：C5-C6 高位に OPLL が存在。OPLL は K-line を超えており (矢印) K-line (—) 型に分類される。
 b. 術前 CT 水平断像：C6 高位で骨化占拠率 93%。
 c. 術後 X 線側面像：C3-C7 椎弓切除+ C3-T1 後方インストゥルメンテーション固定術後。

図 7 頸椎後方除圧固定術

3.2 胸椎後縦靭帯骨化症

3.2.1 保存的療法

脊髄症が体幹装具装着などの保存療法で軽快する可能性は少ない。脊髄症が重度の場合、あるいは軽度であっても進行性の場合には手術療法を勧めるべきである。

3.2.2 手術治療

胸椎の手術では、脊柱が生理的に後弯している、進入路に制限がある、病変が多椎間におよぶ、脊髄が易損性であるなどの問題点が多く、頸椎や腰椎の手術に比して難度が高い。特に、胸椎 OPLL に対する手術治療では、術後の麻痺悪化例が少なからず報告されている¹⁵⁻¹⁹⁾。手術の安全性を向上させるために種々の術式、手技上の工夫が提唱され、熟練した脊椎外科専門医がみずからそれらを実践しているが、golden standard として誰もが納得できる術式はいまだ確立されていない。すなわち、胸椎 OPLL に対する手術は、脊椎脊髄外科領域の手術の中で、最も難度が高い手術のひとつである。

我々は胸椎 OPLL に対し 1973 年以降、後方除圧術（椎弓切除術、広範囲頸胸椎脊柱管拡大術）、骨化摘出術（前方除圧固定術、後方侵入脊髄前方除圧術）、後方除圧固定術（後方インストゥルメンテーション固定併用椎弓切除術）を症例に応じて選択し施行してきた^{16,17,20)}

その結果、後方除圧固定術の成績（脊髄症の改善）は後方除圧術より優れており、骨化摘出術と比べてほぼ同等であった^{17,20)}。また、後方除圧固定術単独で中長期的にも、ほぼ満足する結果が得られていた²¹⁻²³⁾。後方除圧固定術を選択しても、麻痺の発生を完全に避けることができないのは事実である²⁴⁾。しかし、後方除圧術、骨化摘出術と比べると、後方除圧固定術における術後麻痺の発生リスクは格段に低く、この意味から後方除圧固定術は、現在用いることのできる術式の中で最も安全な術式といえる。

4. 圧迫性脊髄症急性増悪例に対する G-CSF 神経保護療法の医師主導型自主臨床試験

4.1 G-CSF 神経保護療法とは

顆粒球コロニー刺激因子（Granulocyte colony-stimulating factor : G-CSF）は血球系に作用する増殖因子であり、顆粒球系細胞の分化・増殖・生存促進などの作用を有する^{25,27)}。本邦では、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臨床的に行われている。中枢神経系においては、骨髄細胞を脳・脊髄中へ動員する作用や、脳卒中モデルに対する神経保護作用などが報告されており、海外では脳梗塞に対する臨床試験が報告されている。これらの報告から、我々は G-CSF が損傷脊髄に対しても神経保護作用を有するという仮説を立てた。そしてこの仮説を実証するため、我々はラットおよびマウスの脊髄損傷モデルに G-CSF の投与を行ったところ、投与後に後肢機能が有意に改善した²⁸⁻³⁰⁾。さらに我々は、G-CSF の損傷脊髄に対する作用機序について検討を進めた。現在までに得られたデータから、① G-CSF により動員された骨髄由来幹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、③ Oligodendrocyte 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、という効果が明らかとなった²⁸⁻³⁰⁾。

4.2 Phase I/IIa 臨床試験

これらの根拠から我々は、圧迫性脊髄症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の医師主導型自主臨床研究を計画するに至った。安全性確認を主目的とする Phase I/IIa 臨床試験は 2008 年 6 月に開始となり、第 1 段階の G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の 5 日間連続投与、続いて、第 2 段階の G-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の 5 日間連続投与を行った。結果として、G-CSF 神経保護療法の安全性が確認され、G-CSF の至適投与量・投与期間は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の 5 日間連続投与と結論された^{25,31,32)}。

4.3 Phase IIb 臨床試験

Phase I/IIa 臨床試験の結果を踏まえ、我々は G-CSF 神経保護療法の有効性評価を主目的とする Phase IIb 臨床試験を開始した。試験デザインは、オープンラベル多施設前向き比較対照試験とした。2010 年 4 月以降、OPLL 症例を中心とする圧迫性脊髄症急性増悪患者（頸髄症例・胸髄症例）を試験に登録し、施設ごとに G-CSF 群（G-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を連続 5 日間点滴静注）および対照群（G-CSF 投与なし）に振り分けた。主要評価項目は、G-CSF 投与（観察開始）後、1 カ月間の神経症状の推移とし、日本整形外科学会頸髄症治療判定基準（JOA スコア）で評価した^{26,27,32)}。

結果として、G-CSF 群では投与後 1 ヶ月の時点での JOA スコアの平均改善率が頸髄症例で 33.6%、胸髄症例で 29.1%となった。これに対して、対照群では観察開始から 1 ヶ月の時点での JOA スコアの改善率は横ばい、あるいはやや悪化という結果であった。両群とも、G-CSF 投与（観察開始）から 1 ヶ月間は手術を行っておらず、保存治療を同等に行った。したがって、今回の結果から、投与された G-CSF が障害脊髄に対して神経保護作用を発揮し脊髄症を軽減させたと考えられる^{26, 27, 33)}。

4.4 G-CSF 神経保護療法の可能性

これまでのところ、脊髄症を改善させるという点でエビデンスが得られている薬物治療はない。今回の結果から、G-CSF 神経保護療法は圧迫性脊髄症急性増悪患者における脊髄障害を軽減させる効果を有すると考えられ、G-CSF が OPLL に伴う重度脊髄障害に対する新たな治療薬となり得る可能性が示された。すなわち、G-CSF 療法を導入することにより、一部の症例では手術を回避できる可能性がある。合併症に対する治療を手術に先立って行う必要がある例など、何らかの理由で手術の待機を求められる例では特に有用であると考えられる。

4.5 脊髄障害性疼痛に対する G-CSF の治療効果

脊髄症に対する G-CSF 神経保護療法の臨床試験を進める過程で、予期せぬ効果として、G-CSF 投与後に脊髄障害に起因する疼痛が軽減した例を少なからず経験した³⁴⁾。このことから G-CSF が脊髄障害性疼痛に対して何らかの疼痛軽減効果を有することが示唆された。脊髄障害性疼痛に関しては、いまだ適切な治療法が確立されていないのが現状である。脊髄障害性疼痛に対する G-CSF の有効性が証明されれば、痛みに苦しむ多くの患者の福音となるため、その有用性について検討する価値は高いと考える。

おわりに

後縦靭帯骨化症に伴う重度脊髄障害に対する診断法、治療法開発の動向について、自験例を中心に解説した。今回提示した研究は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班」および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「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ものであり、関係各位に感謝する。

文 献

- 1) 山崎正志：胸椎脊柱靭帯骨化症 (OPLL, OYL)。整形外科診療実践ガイド，守屋秀繁，糸満盛憲，内田淳正，荻野利彦，黒坂昌弘，戸山芳昭編，文光堂，東京，pp754-756，2006
- 2) 山崎正志：頸椎後縦靭帯骨化症。レジデント・コンパス整形外科編，高橋和久，菅野伸彦編，ライフサイエンス社，東京，pp106-107，2007
- 3) 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
- 4) 山崎正志：強直性脊椎骨増殖症。アトラス骨関節画像診断 5 脊椎・脊髄，戸山芳昭，山下敏彦編，中外医学社，東京，pp13-15，2011
- 5) 山崎正志：後縦靭帯骨化症はどのような病気か？そして，病気はどのように進むのか？（疫学・自然経過）。患者さんのための頸椎後縦靭帯骨化症ガイドブック—診療ガイドラインに基づいて—，日本整形外科学会診療ガイドライン委員会，頸椎後縦靭帯骨化症ガイドライン策定委員会，厚生労働省特定疾患対策研究事業「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」班編，南江堂，東京，pp9-18，2007
- 6) 山崎正志：胸椎後縦靭帯骨化症，黄色靭帯骨化症。脊椎脊髄 19：499-508，2006
- 7) 山崎正志：胸椎後縦靭帯骨化症，黄色靭帯骨化症。MB Orthop 24：53-59，2011

- 8) Mochizuki M, Aiba A, Hashimoto M, Fujiyoshi T, Yamazaki M: Cervical myelopathy in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament. *J Neurosurg Spine* 10 : 122-128, 2009
- 9) 山崎正志, 望月真人, 大河昭彦, 相庭温臣, 新羽正明, 藤由崇之, 古矢丈雄, 国府田正雄, 高橋和久, 小西宏昭 : 頸椎後縦靱帯骨化症に伴う重度脊髄障害に対する前方除圧固定術. *臨整外* 47 : 403-411, 2012
- 10) Aramomi M, Masaki M, Koshizuka S, Kadota R, Okawa A, Koda M, Yamazaki M: Anterior pedicle screw fixation for multilevel cervical corpectomy and spinal fusion : technical note. *Acta Neurochir (Wien)* 150 : 572-582, 2008
- 11) 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* 20 : 7-13, 2007
- 12) Fujiyoshi T, Yamazaki M, Kawabe J, Endo T, Furuya T, Koda M, Okawa A, Takahashi K, Konishi H : A new concept for making decisions regarding the surgical approach for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament: the K-line. *Spine* 33 : E990-E993, 2008
- 13) 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
- 14) Fujiyoshi T, Yamazaki M, Okawa A, Furuya T, Koda M, Takahashi K, Konishi H : Outcome of posterior decompression surgery for cervical OPLL patients of the K-line (-) group : laminoplasty versus posterior decompression with instrumented fusion. *J Spine Res* 2 (2) : 231-235, 2011
- 15) Matsumoto M, Chiba K, Toyama Y, Takeshita K, Seichi A, Nakamura K, Arimizu J, Fujibayashi S, Hirabayashi S, Hirano T, Iwasaki M, Kaneoka K, Kawaguchi Y, Ijiri K, Maeda T, Matsuyama Y, Mikami Y, Murakami H, Nagashima H, Nagata K, Nakahara S, Nohara Y, Oka S, Sakamoto K, Saruhashi Y, Sasao Y, Shimizu K, Taguchi T, Takahashi M, Tanaka Y, Tani T, Tokuhashi Y, Uchida K, Yamamoto K, Yamazaki M, Yokoyama T, Yoshida M, Nishiwaki Y : Surgical results and related factors for ossification of posterior longitudinal ligament of the thoracic spine : a multi-institutional retrospective study. *Spine* 33 : 1034-1041, 2008
- 16) 山崎正志 : 胸椎後縦靱帯骨化症例に対する後方除圧固定術の適応と成績. *脊椎脊髄* 15 : 98-103, 2002
- 17) 山崎正志, 池田義和, 大河昭彦, 後藤澄雄, 守屋秀繁, 望月真人 : 胸椎後縦靱帯骨化症に対する術式別の手術成績と適応, 後方除圧固定術を中心に. *別冊整形外科* 45 : 162-167, 2004
- 18) Yamazaki M, Okawa A, Koda M, Goto S, Minami S, Moriya H: Transient paraparesis after laminectomy for thoracic myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report. *Spine* 30 : E343-E346, 2005
- 19) Yamazaki M, Koda M, Okawa A, Aiba A : Transient paraparesis after laminectomy for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament and ossification of the ligamentum flavum. *Spinal Cord* 44 : 130-134, 2006
- 20) Yamazaki M, Mochizuki M, Ikeda Y, Sodeyama T, Okawa A, Koda M, Moriya H : Clinical results of surgery for thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament: operative indication of posterior decompression with instrumented fusion. *Spine* 31 : 1452-1460, 2006
- 21) 山崎正志 : 胸椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧固定術, 後弯矯正および脊髄症状改善の機序を中心に. *脊椎脊髄* 22 : 679-686, 2009
- 22) 山崎正志 : 胸椎後縦靱帯骨化症に対する手術治療の長期成績, 特に後方除圧固定術の適応について. *脊椎脊髄* 24 : 939-954, 2011
- 23) 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
- 24) 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* 18 : 294-296, 2011

- 25) 山崎正志, 佐久間毅, 高橋宏, 加藤啓, 大河昭彦, 国府田正雄: 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. *整形外科* 62 (7月増刊号): 749-754, 2011
- 26) 山崎正志, 高橋宏, 佐久間毅, 加藤啓, 藤由崇之, 古矢丈雄, 大河昭彦, 国府田正雄: 急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法: 医師主導型自主臨床試験. *Bone Joint Nerve* 1 : 563-568, 2011
- 27) 山崎正志, 国府田正雄, 佐久間毅, 高橋宏, 加藤啓, 橋本光宏, 林浩一, 川辺純子, 藤由崇之, 古矢丈雄, 山内友規, 門田頌, 萬納寺誓人, 宮下智大, 染谷幸男, 鎌田尊人, 池田修, 橋本将行, 須田浩太, 楫野知道, 上田明希, 伊藤康夫, 植田尊善, 相澤俊峰, 小野睦, 今釜史郎, 金村徳相, 大河昭彦, 高橋和久: 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: 医師主導型自主臨床試験. *日整会誌* 86 : 891-896, 2012
- 28) 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* 1149 : 223-231, 2007
- 29) 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* 66 : 724-731, 2007
- 30) Kawabe J, Koda M, Hashimoto M, Fujiyoshi T, Furuya T, Endo T, Okawa A, Yamazaki M : Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) exerts neuroprotective effects via promoting angiogenesis after spinal cord injury in rats. *J Neurosurg Spine* 15 : 414-421, 2011
- 31) Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, Sakuma T, Kato K, Hashimoto M, Hayashi K, Furuya T, Fujiyoshi T, Kawabe J, Yamauchi T, Mannoji C, Miyashita T, Kadota R, Hashimoto M, Ito Y, Takahashi K, Koda M : Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury : a phase I/IIa clinical trial. *Eur Spine J*. 2012 Mar 6. [Epub ahead of print]
- 32) Sakuma T, Yamazaki M, Okawa A, Takahashi H, Kato K, Hashimoto M, Hayashi K, Furuya T, Fujiyoshi T, Kawabe J, Mannoji C, Kadota R, Hashimoto M, Takahashi K, Koda M : Neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor for patients with worsening symptoms of compression myelopathy, part 1 : a phase I and IIa clinical trial. *Eur Spine J* 21 : 482-9, 2012
- 33) Sakuma T, Yamazaki M, Okawa A, Takahashi H, Kato K, Hashimoto M, Hayashi K, Furuya T, Fujiyoshi T, Kawabe J, Mannoji C, Miyashita T, Kadota R, Someya Y, Ikeda O, Yamauchi T, Hashimoto M, Aizawa T, Ono A, Imagama S, Kanemura T, Hanaoka H, Takahashi K, Koda M : Neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor for patients with worsening symptoms of thoracic myelopathy, a multicenter prospective controlled trial. *Spine*. 37 : 1475-1478, 2012
- 34) Yamazaki M, Sakuma T, Kato K, Furuya T, Koda M : Granulocyte colony-stimulating factor reduced neuropathic pain associated with thoracic compression myelopathy : report of 2 cases. *J Spinal Cord Med* (in press)

V. 資 料

本研究の計画・立案の経緯

2013/3 現在

日付	事項
2012/1/16	<p>院内の先端医療開発推進経費（制度）採択</p> <p>「POEMS（Crow-Fukase）症候群に対するサリドマイド（FPF300）併用自己末梢血幹細胞移植療法の有効性に関する自主臨床試験」</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 65歳以下の移植可能な症例に対するサリドマイドの有効性・安全性データを取得する目的 ● 先行するランダム化試験の結果と合わせ、申請資料として追加
2012/5/18	<p>自主臨床試験（高度医療） IRB 事前ヒアリング</p> <ul style="list-style-type: none"> ● サリドマイド使用により浮腫、胸腹水を減らすことで移植関連死が低下 ● 高度医療の場合、者自己負担について懸念がある。 ● 主要評価項目：24週後の血清 VEGF 値について、サリドマイドを使用することで安全に移植ができることを評価するならば、「移植移行の成功率」としてはどうか。 ● <u>移植可能の基準を設定することは可能かどうか。</u> ● 症例数 5 例のうち、1 例でも移行できなかった場合、有効性に影響を及ぼす可能性はあるか。
2012/8/10	<p>神経内科・臨床試験部 プロトコール打ち合わせ</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 移植前治療としてのミッションは病勢を落ち着かせることである ● 移植直前の VEGF 値高値の場合、再発率が高い ● 状態が悪くても移植するケースはある ● <u>移植移行の定義を設定する必要がある</u>
2012/10/12	<p>藤本製薬との打ち合わせ</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治験薬の提供の内諾を得た ● 医師主導治験として計画することとした
2012/11/2	血液内科・神経内科・臨床試験部 プロトコール打ち合わせ
2012/12/7	神経内科・臨床試験部 治験実施計画書（案）打ち合わせ
2013/1/4	<p>神経内科・臨床試験部 治験実施計画書（案）</p> <p>事前相談 相談事項 打ち合わせ</p>
2013/1/25	薬事戦略相談 事前面談
2013/3/1	薬事戦略相談 対面助言申込
2013/3/18	資料搬入