

in clinical settings, cannot be evaluated by assessment of allodynia. Therefore, we cannot show the effects of G-CSF for dysesthesia, resulting in limited clinical relevance of the present result. In near future, we better use the assessment tool for dysesthesia.²⁸ Finally, there was discrepancy between limited period of effectiveness of G-CSF for CCI-induced mechanical allodynia and histological changes. As we previously showed by preliminary human clinical trial of G-CSF for neuropathic pain related to spinal cord lesions,¹⁰ the duration of G-CSF effect was approximately 3 to 4 months in average. The reason why the effects of G-CSF for neuropathic pain is transient although the histological change is obvious because precise mechanism of action of G-CSF for spinal cord lesion-related neuropathic pain is still unclear as same as that for CCI-induced mechanical allodynia. Further exploration is needed to clarify this issue.

CONCLUSION

The present results demonstrate a therapeutic effect of delayed G-CSF treatment for CCI-induced neuropathic pain. The data are relevant to the clinical treatment of neuropathic pain, because, in most cases, patients must be treated not in the acute stage but in the subacute/chronic stage. The elucidation of the therapeutic time window is especially important to guide the future clinical application of G-CSF treatment for peripheral nerve injury-induced neuropathic pain.

► Key Points

- ❑ Delayed G-CSF significantly attenuates mechanical allodynia induced by CCI of sciatic nerve.
- ❑ G-CSF reduced the number of activated microglia in the affected dorsal horn of the spinal cord lumbar enlargement.
- ❑ G-CSF reduced the expression level of p-p38MAPK and IL-1 β .

References

1. Backonja MM. Neuropathic pain therapy: from bench to bedside. *Semin Neurol* 2012;32:264–8.
2. 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.
3. Roberts AW. G-CSF: a key regulator of neutrophil production, but that's not all! *Growth Factors* 2005;23:33–41.
4. Shäbitz WR, Kollmar R, Schwaninger M, et al. Neuroprotective effect of granulocyte colony-stimulating factor after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2003;4:745–51.
5. Schneider A, Krüger C, Steigleder T, et al. The hematopoietic factor G-CSF is a neuronal ligand that counteracts programmed cell death and drives neurogenesis. *J Clin Invest* 2005;115:2083–98.
6. Nishio Y, Koda M, Kamada T, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) attenuates neuronal death and promotes functional recovery after spinal cord injury in mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:724–31.
7. Kawabe J, Koda M, Hashimoto M, et al. Neuroprotective effects of granulocyte colony-stimulating factor and relationship to promotion of angiogenesis after spinal cord injury in rats. *J Neurosurg Spine* 2011;15:414–21.
8. 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;21:2580–7.
9. 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.
10. Kato K, Yamazaki M, Okawa A, et al. Intravenous administration of granulocyte colony-stimulating factor for treating neuropathic pain associated with compression myelopathy: a phase I and IIa clinical trial. *Eur Spine J* 2013;22:197–204.
11. Chao PK, Lu KT, Lee YL, et al. Early systemic granulocyte-colony stimulating factor treatment attenuates neuropathic pain after peripheral nerve injury. *PLoS One* 2012;7:e43680.
12. Bennett GJ, Chung JM, Honore M, et al. Models of neuropathic pain in the rat. *Curr Protoc Pharmacol* 2003;chap 5:unit 5.32.
13. Kadota R, Koda M, Kawabe J, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) protects oligodendrocyte and promotes hind limb functional recovery after spinal cord injury in rats. *PLoS One* 2012;7:e50391.
14. Zhang YQ, Guo N, Peng G, et al. Role of SIP30 in the development and maintenance of peripheral nerve injury-induced neuropathic pain. *Pain* 2009;146:130–40.
15. Cao H, Zhang YQ. Spinal glial activation contributes to pathological pain states. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:972–83.
16. Gwak YS, Kang J, Unabia GC, et al. Spatial and temporal activation of spinal glial cells: role of gliopathy in central neuropathic pain following spinal cord injury in rats. *Exp Neurol* 2012;234:362–72.
17. Ji RR, Suter MR. p38 MAPK, microglial signaling, and neuropathic pain. *Molecular Pain* 2007;3:33.
18. Zelenka M, Schafers M, Sommer C. Intraneural injection of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha into rat sciatic nerve at physiological doses induces signs of neuropathic pain. *Pain* 2005;116:257–63.
19. Ren K, Torres R. Role of interleukin-1 β during pain and inflammation. *Brain Res Rev* 2009;60:57–64.
20. Rotshenker S, Amar S, Barak V. Interleukin-1 activity in lesioned nerve. *J Neuroimmunol* 1992;39:75–80.
21. Hashizume H, DeLeo JA, Colburn RW, et al. Spinal glial activation and cytokine expression after lumbar root injury in the rat. *Spine* 2000;25:1206–17.
22. Uceyler N, Sommer C. Cytokine regulation in animal models of neuropathic pain and human diseases. *Neurosci Lett* 2008;437:194–8.
23. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK, et al. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J Neurosci* 2008;28:5189–94.
24. Schäfers M, Sorkin L. Effect of cytokines on neuronal excitability. *Neurosci Lett* 2008;437:188–93.
25. Sommer C, Petrusch S, Lindenlaub T, et al. Neutralizing antibodies to interleukin-1 receptor reduce pain associated behavior in mice with experimental neuropathy. *Neurosci Lett* 1999;270:25–8.
26. Schafers M, Brinkhoff J, Neukirchen S, et al. Combined epineural therapy with neutralizing antibodies to tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 receptor has an additive effect in reducing neuropathic pain in mice. *Neurosci Lett* 2001;310:113–6.
27. Tanaka H, Kaneko T. Pharmacokinetics of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in the rat. Single and multiple dosing studies. *Drug Metab Dispos* 1991;19:200–4.
28. Olmarker K, Størkson R, Berge OG. Pathogenesis of sciatic pain: a study of spontaneous behavior in rats exposed to experimental disc herniation. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002;27:1312–7.

再生医療の現況と最前線

脊髄損傷における G-CSF 神経保護療法の開発

高橋 宏 山崎 正志 大河 昭彦
古矢 文雄 花岡 英紀 国府田 正雄

金原出版株式会社

脊髄損傷における G-CSF 神経保護療法の開発

高橋 宏^{*1} 山崎 正志^{*2} 大河 昭彦^{*3}
古矢 丈雄^{*3} 花岡 英紀^{*1} 国府田 正雄^{*3}

要旨：われわれは、基礎実験において顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor ; G-CSF）の脊髄損傷に対する治療効果およびその作用メカニズムについて解析し、これらの根拠から、急性脊髄損傷患者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開始した。G-CSF の安全性評価を主目的とした Phase I / II a 臨床試験において、重篤な有害事象の発生を認めることなく、G-CSF 投与の安全性が確認され、また安全性と効果の面から、至適投与量は G-CSF : 10 μ g/kg 日を連続 5 日間点滴静注投与であると判断した。引き続き、Phase II b 1st step 臨床試験として G-CSF 神経保護療法の有効性評価を主目的とする多施設前向き比較対照試験を施行した。結果として G-CSF 投与群では Control 群に比し受傷 1 週の早期より有意な運動麻痺の改善を認め、受傷後 1 年まで維持されており、G-CSF 神経保護療法が、急性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唆された。

I. メチルプレドニゾン大量投与療法の問題点

過去の実験的研究から、脊髄損傷急性期の病態には一次損傷と二次損傷があることが知られてい

*1) Hiroshi TAKAHASHI, 東邦大学医療センター佐倉病院, 整形外科

*2) Masashi YAMAZAKI, 筑波大学大学院医学医療系, 整形外科

*3) Akihiko OKAWA et al, 千葉大学大学院医学研究院, 整形外科

*4) Hideki HANAOKA, 千葉大学医学部附属病院, 臨床試験部

Development of neuroprotective therapy using G-CSF for acute spinal cord injury

Key words : G-CSF, Neuroprotection, Spinal cord injury

る。一次損傷とは外力による機械的な損傷であり、その程度は受傷の機転・外力の大きさにより規定されている。これに対して二次損傷とは、一次損傷により惹起される生体の反応によって組織障害が拡大するプロセスを指し、各種治療の主たるターゲットとなりうる病態である。すなわち治療により二次損傷を抑制して組織障害を最小限に食い止めることで、機能予後を得られうる最大限に改善することが可能と思われる。

急性期脊髄損傷の治療として、現在、唯一臨床使用されている薬剤はメチルプレドニゾンである。メチルプレドニゾンの大量投与療法はリン脂質の過酸化防止、膜安定化、カルシウムイオンで活性化される酵素の抑制などを介して二次損傷を軽減する効果があるとされる¹⁾。本邦でも 1997 年より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²、さらに呼吸器、消化器系への副作用が高率に発生する³ため、代替薬の必要性が高まっている。

II. G-CSFの神経保護作用 — 基礎研究の結果 —

顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF) は白血球系細胞の栄養因子であり、顆粒球系細胞の分化・増殖・生存促進などの作用を有し、現在、白血球減少症、また末梢血幹細胞移植ドナーに対して造血幹細胞の末梢血への動員を目的として臨床使用されている。一方、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⁴。

これらの報告より、脊髄損傷に対しても G-CSF 投与による神経保護効果が期待できると仮説を立て、われわれは G-CSF の脊髄損傷に対する治療効果およびその作用メカニズムにつき、マウス・ラット脊髄損傷モデルを用いて解析してきた。現在までに得られたデータから想定される G-CSF の脊髄損傷に対する作用機序は、以下のごとくである。

- 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。骨髄キメラマウスを用いた検討では、G-CSF 投与により脊髄損傷部への骨髄由来細胞動員が促進されており、その一部はアストロサイトやオリゴデンドロサイトへと分化しており、G-CSF を投与されたマウスでは後肢機能の回復が促進されていた⁵。
- 2) 直接的にアポトーシスを抑制する。G-CSF は *in vitro* において培養神経細胞の抗アポトーシス蛋白発現を増加させ、グルタミン酸誘導性細胞死を抑制した。また、マウス脊髄損傷モデルにおいて、G-CSF は神経細胞のアポトーシスを抑制し、後肢機能を回復させた⁶。
- 3) オリゴデンドロサイトの細胞死を抑制し、

髄鞘を保護する。脊髄損傷後に G-CSF を投与したラットでは髄鞘染色にて残存する髄鞘面積がコントロールラットに比して大きく、髄鞘が保護されていることが確認できた⁷。

- 4) 炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-1 β) 発現を抑制する。これら炎症性サイトカインは損傷後急性期に細胞毒性を発揮し組織破壊に関与することから、G-CSF による炎症性サイトカイン発現抑制は組織保護と関係している可能性が高い⁷。
- 5) 血管新生を促進する。G-CSF を投与したラットでは損傷後急性期において vascular endothelial growth factor (VEGF), hepatocyte growth factor (HGF), fibroblast growth factor-2 (FGF-2) 等の血管新生促進サイトカインの発現上昇がみられ、組織学的解析にて G-CSF 投与ラットでは脊髄内の血管数が増加していた⁸。

III. G-CSF 神経保護療法の Phase I/IIa 臨床試験

これらの根拠からわれわれは、急性脊髄損傷患者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した。千葉大学医学部附属病院の治験審査委員会の承認を得て、安全性確認を主目的とする Phase I/IIa 臨床試験は 2008 年 6 月に開始となった。この試験デザインはオープンラベル用量漸増試験で、コントロールを設定しないものである。第一段階として 5 例に G-CSF として 5 μ g/kg/日を連続 5 日間点滴静注投与し、第二段階として 12 例に 10 μ g/kg/日を連続 5 日間点滴静注投与した。その結果、全例で程度の差はあるものの、運動、感覚麻痺の改善を認め、重篤な有害事象の発生を認めることはなく、G-CSF 投与の安全性が確認された。また、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⁹。

しかし急性脊髄損傷では、受傷時の損傷の程度により神経症状の改善の程度が異なる。また、自

表 1 G-CSF 神経保護療法 Phase II b 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)	急性期頸髄損傷患者 (受傷後 48 時間以内)
(2)	性別: 不問
(3)	年齢: 16~85 歳
(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得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

然経過で神経症状の改善がある程度得られるため、G-CSF 投与が有意に神経症状の改善をもたらしたか否かの評価は容易ではない。そこで、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 II b 臨床試験を開始した

IV. 頸髄損傷患者に対する多施設前向き比較対照試験 (Phase II b 1st step 臨床試験)

1. 対象・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)。

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。

受傷時以降、受傷 1 年までの期間に定期的に神経学的所見の推移を比較検討した。神経学的所見の評価としては、運動麻痺の程度を American Spinal Injury Association (ASIA) スコア (運動: 0~100 点) を用いて評価した。さらに、ASIA 運動スコア改善点数を算出し、G-CSF 群と対照群

における差を比較検討した。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. 症例データ

計 56 例が本試験に登録され、うち 41 例 (G-CSF 群: 17 例, Control 群: 24 例) は受傷後 1 年までの経過観察が可能であり、神経学的評価の対象となった (表 2)。

3. 麻痺による機能障害の程度 (AIS)

受傷後 1 年においては、AIS で 1 段階以上の改善を認めた例は G-CSF 群で 16 例 (88.9%)、Control 群で 9 例 (37.5%) であり、G-CSF 群で改善が良好であった (図 1)。

4. 運動麻痺の推移 (ASIA 運動スコア)

受傷後 1 週での ASIA 運動スコア改善点数は G-CSF 群で 14.4 ± 11.6 、Control 群で 2.58 ± 8.12 であり、G-CSF 群で受傷 1 週の早期より有意な運動麻痺の改善を認めた ($p < 0.01$)。その後、時間の経過とともに Control 群でも麻痺の自然回復がみられたものの、G-CSF 群における有意な運動麻痺の改善は受傷後 1 年まで維持されていた ($p < 0.05$)。これは受傷時 AIS が A であった完全麻痺例を除いた不全麻痺症例の解析においても同

表 2 症例データ

		G-CSF 群	Control 群
症例数		17	21
性別	男	11	19
	女	6	5
年齢 (歳)		57.1 ± 9.68 (38~68)	56.6 ± 17.9 (23~85)
受傷機転	転倒転落	9	13
	交通事故	6	9
	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	4	6
	C4/5	8	7
	C5/6	3	7
	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)		32.7 ± 16.4 (6~48)	—

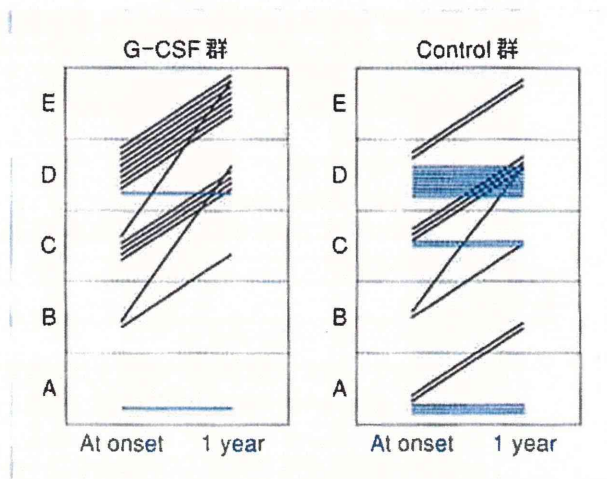


図 1 AIS の変遷

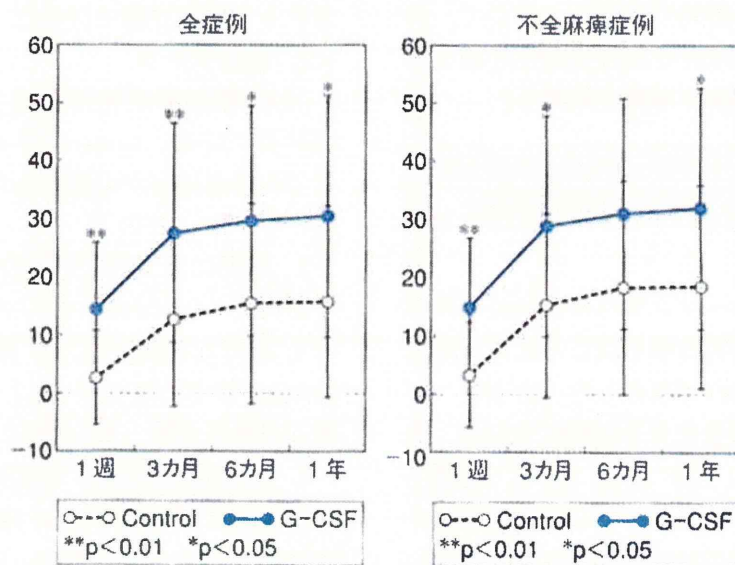


図 2 Motor score 獲得点数

様な傾向がみられていた (図 2)。

5. 血液所見

G-CSF 群における G-CSF 投与前後の血液データを表 3 に示す。白血球数については、投与開始

後に最高値で $34.2 \pm 10.9 (\times 10^3/\mu l)$ と投与前に比し有意に高値を示した ($p < 0.01$)。白血球分画に関しては、顆粒球数、単核球数において有意な増加を認め ($p < 0.01$)、好塩基球数の増加でも有

表 3 G-CSF 群における G-CSF 投与前後の血液データ

	投与前	投与開始後の最高値*	p 値
白血球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	9.55 \pm 3.58 (4~16.7)	34.2 \pm 10.9 (12.4~56.9)	<0.01
顆粒球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	7.39 \pm 3.20 (2.79~14.3)	29.3 \pm 10.3 (10.2~49.5)	<0.01
好酸球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.11 \pm 0.16 (0~0.73)	0.27 \pm 0.37 (0~1.22)	0.061
好塩基球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.023 \pm 0.029 (0~0.14)	0.079 \pm 0.10 (0~0.32)	0.017
単核球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.58 \pm 0.26 (0.25~1.38)	1.30 \pm 0.71 (0.12~3.10)	<0.01
リンパ球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1.45 \pm 0.40 (0.84~2.51)	1.45 \pm 0.98 (0.13~3.93)	0.99
CRP (mg/dl)	3.30 \pm 6.86 (0~25.6)	4.93 \pm 6.55 (0.2~28.0)	0.41

*投与開始後の最高値：G-CSF 投与開始後 7 日目までの最高値

意差が検出された ($p < 0.05$)。一方、好酸球数は増加傾向があったが有意差はなく、リンパ球数においては投与に伴う上昇はみられなかった。また、CRP 値は投与期間中に有意な上昇はみられなかった。

6. 有害事象

G-CSF 群として登録された 1 例で、G-CSF 投与開始の翌日に 40°C 以上の発熱を生じたため、G-CSF の投与を中止した。発熱の原因は尿路感染であることが判明し、抗菌剤の投与で解熱した。また、別の 1 例で G-CSF 投与 5 日目に軽度の肝機能異常を認めたが、経過観察により正常値に戻った。G-CSF 投与期間中および投与後に重篤な有害事象の発生はなかった。

V. 急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法の有効性

今回の検討で、G-CSF 群では投与後 1 週の早期より、対照群に比して有意に運動スコア点数の増加を認め、受傷 1 年の時点で運動麻痺の回復は維持されていた。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筋の細胞に対して受傷後早期の二次損傷を軽減し、運

動系の機能の改善をもたらした可能性が考えられる。以上より、G-CSF 神経保護療法が、急性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ン大量投与療法より勝っていると思われる。

VI. 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、骨髓造血能の亢進による腰部と骨盤部の骨痛、全身倦怠感、頭痛、発熱、不眠、食思不振、悪心・嘔吐、等が報告されている¹⁰⁾。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、まれながら脳梗塞、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おり、特に白血球数が $50.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ を超えると脾臓破裂の危険性が高まると報告されている¹¹⁾。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はみられなかった。

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。今回の試験の結果と併せて、急性脊髄損傷患者に対する G-CSF 神経保護療法は安全に施行可能と考えられる。

VII. G-CSF の至適投与量・期間・方法

近年行われた、心筋梗塞に対する諸家の臨床試験の報告をまとめると、G-CSF の投与量は $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、4~6 日間の投与となっている報告が多い¹²⁾。投与量を設定するにあたって、台湾で行われた脳梗塞に対する臨床試験の報告では $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与を行っており¹³⁾、当初われわれは $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与までを計画していた。しかし、本試験と並行して施行した圧迫性脊髄症急性増悪期症例に対する G-CSF 投与において $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与で十分な効果が得られたこと¹⁴⁾、および、今回のわれわれの結果で白血球数

の最高値はわずかに $50.0 \times 10^3/\mu l$ を超える症例もあり、白血球数上昇に伴う脾臓破裂などの重篤な合併症の発生を考慮し、最終投与量は $10 \mu g/kg/日 \times 5$ 日間投与に設定した。

VIII. 今後の展望

急性期脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法の有効性の証明について、よりエビデンスレベルを上げるためには、次の段階で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必要がある。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 G-CSF 治療群と、NASCIS II のプロトコールに基づくメチルプレドニゾン大量投与療法群を無作為に設定する予定である。ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験のデザインで臨床試験 Phase II b を完遂することにより、急性期脊髄損傷患者に対する G-CSF 神経保護療法の有効性についての明らかな結論を得たい。

一方、G-CSF によって骨髓中の造血幹細胞が末梢血中に動員されるが、この作用を利用して、G-CSF 投与後末梢血から幹細胞を採取・濃縮すれば、損傷脊髄への移植細胞に用いることができるのではと考えられる。すなわち、脊髄損傷患者に対して急性期に G-CSF により神経保護を図り、その際に末梢血に動員された骨髓由来の幹細胞を採取・保存して、脊椎固定術の際に脊髄損傷部に移植するという想定である。基礎研究においては、免疫不全マウス脊髄損傷モデルにヒト由来 G-CSF 動員末梢血由来幹細胞を移植することにより後肢機能の有意な回復を認め、損傷脊髄における血管新生を促進するという結果が得られている¹⁴⁾。自己細胞である G-CSF 動員末梢血幹細胞は極めて安全であり、実際の細胞採取等の際しても血液疾患などで手技・機器が確立されているため実用化は容易である。今後、細胞移植の併用についても臨床試験への準備を進めていく予定である。

〔多施設前向き比較対照試験に御協力いただいた藤山崇之、佐久間登、加藤 啓、稲田大悟、神谷光史

郎、林 浩一、門田 領、宮下智大、萬納寺誓人、染谷幸男、鎌田尊人、池田修、橋本光宏、橋本将行(千葉大学整形外科教室)、須田浩太、樹野知道、上田明希(北海道中央労災病院せき損センター)、伊藤康夫(神戸赤十字病院整形外科)、植田尊善(総合せき損センター整形外科)の諸先生に深謝する。

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)」および厚生労働省平成 24 年度革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業からの補助を受けて行われた。

文 献

- 1) Bracken MB et al : A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury ; results of the second national acute spinal cord injury study. *N Engl J Med* **322** : 1405—1411, 1990
- 2) Hurlbert RJ : Methylprednisolone for acute spinal cord injury ; an inappropriate standard of care. *J Neurosurg* **93** : 1—7, 2000
- 3) Matsumoto T et al : Early complications of high-dose methyl-prednisolone sodium succinate treatment in the follow-up of acute cervical spinal cord injury. *Spine* **26** : 426—430, 2001
- 4) Shyu WC et al : Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke : a randomized controlled trial. *CMAJ* **174** : 927—933, 2006
- 5) Koda M et al : Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilizes bone marrow-derived cells into injured spinal cord and promotes functional recovery after compression-induced spinal cord injury in mice. *Brain Res* **1149** : 223—231, 2007
- 6) Nishio Y et al : 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
- 7) Kadota R et al : Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) protects oligodendrocyte and promotes hindlimb functional recovery after spinal cord injury in rats. *PLoS One* **7** : e50391, 2012
- 8) Kawabe J et al : 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
- 9) Takahashi H et al : Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury ; a phase I / II a clinical trial. *Eur Spine J* 21 : 2580–2587, 2012
 - 10) Anderlini P et al : Clinical toxicity and laboratory effects of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) mobilization and blood stem cell apheresis from normal donors and analysis of charge for procedures. *Transfusion* 36 : 590–595, 1996
 - 11) Becker PS et al : Spontaneous splenic rupture following administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) occurrence in an allogeneic donor of peripheral blood stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 3 : 45–49, 1997
 - 12) Abdel-Latif A et al : Granulocyte colony-stimulating factor therapy for cardiac repair after acute myocardial infarction ; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 156 : 216–226, 2008
 - 13) Sakuma T et al : 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
 - 14) 高橋 宏ほか : 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. *日脊障医学会誌* 25 : 146–147, 2012

* * *

* *

原著論文

急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法の長期経過の検討 多施設前向き比較対照試験から

高橋宏*, 山崎正志***, 大河昭彦**, 古矢丈雄**, 加藤啓**, 國府田正雄**

*東邦大学医療センター佐倉病院 整形外科, **千葉大学大学院 医学研究院 整形外科,

***筑波大学医学医療系整形外科

急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法 Phase IIb 1st step 臨床試験について投与後 1 年経過例の成績を検討した。2009 年 8 月以降、急性頸髄損傷患者を試験に登録し、G-CSF 10 μ g/kg/日を連続 5 日間点滴静注する G-CSF 群 17 例と G-CSF を投与せず同様の治療を行う Control 群 24 例に振り分け、両群で受傷時～受傷 1 年までの ASIA score, AIS を評価し、Motor Score 獲得点数を算出した。Motor Score 獲得点数は受傷後 1 週の早期より G-CSF 群で早期より運動麻痺の改善を認め ($p < 0.01$)、受傷 1 年においても G-CSF 群で運動麻痺の回復が維持されており ($p < 0.01$)。G-CSF は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あるとして唆された。

【緒言】

顆粒球コロニー刺激因子 G-CSF は、分子量 19.6 キロダルトンの糖タンパクで、造血系細胞の栄養因子の一つであるが、本邦では既に好中球減少症などの疾患に対し、臨床使用されている薬剤である。近年、脳梗塞に対する神経保護効果の報告がなされ、効果が疑問視されているメチルプレドニゾロンの代替薬として、我々は急性脊髄損傷に対しても G-CSF 投与による神経保護効果が期待できると考え、脊髄損傷モデルにおいてその作用機序を検討してきた。その結果 G-CSF 投与によりマウス脊髄損傷モデルにおける後肢機能の改善を促進するという事を明らかにした。これら基礎実験で G-CSF の効果を証明し、2008 年度より我々は急性脊髄損傷に対する G-CSF 投与 Phase I, IIa 臨床試験を開始し、その第 1 例の報告、5 例の初期臨床経過、17 例での臨床成績、前向き比較対照試験での短期臨床成績 といずれも本学会で報告してきた。まず、Phase I, IIa 臨床試験を行った結果、G-CSF 投与後に全例で神経症状は改善を認め、投与に伴う有害事象は認めず安全性を確認。また安全性と効果の面から、G-CSF の至適投与量は一日体重あたり 10 μ g、5 日間と判断した¹⁾。しかし、急性脊髄損傷において神経症状はある程度自然回復するため、G-CSF の真の効果については更なる検討の必要がある。そこで、Phase IIb 1st step として、対照群を置いた多施設前向き比較対照試験を行い、結果として G-CSF 投与群は対照群に比し受傷 3 ヶ月において有意な運動麻痺の改善を認め、不全麻痺症例、特に受傷時 AIS が B, C の重篤な不全麻痺症例において有意な運動麻痺の改善を認めることが示唆された。しかし、G-CSF 投与後の長期経過、

Long term follow-up of neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury

H. Takahashi, et al.

Key words : spinal cord injury (急性脊髄損傷), neuroprotective therapy (神経保護療法), G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子)

表 1 症例一覧

性別	G-CSF 群		Control 群	p
	男性 / 女性	11 / 6	19 / 5	
年齢(歳)	57.1 \pm 9.68 (38~68)		56.6 \pm 17.9 (23~85)	0.925
受傷機転	転倒、転落	9	13	
	交通事故	6	9	
	スポーツ	1	1	
	その他	1	1	
損傷高位	C2/3	0	2	
	C3/4	4	6	
	C4/5	8	7	
	C5/6	3	7	
	C6/7	2	2	
G-CSF 投与開始 時期(時間)	32.7 \pm 16.4 (6~48)			

麻痺の回復の程度については更なる議論を要する。そこで本研究の目的は、急性脊髄損傷に対する G-CSF 投与後の長期経過について前向き比較対照試験の結果を検証することである。

【対象と方法】

対象は 2009 年 8 月より 2011 年 3 月までに登録施設に来院した 75 歳以下、受傷後 48 時間以内の急性頸髄損傷患者である。本人の自由意思による同意を得た後試験に登録し、G-CSF 一日 10 μ g/kg を連続 5 日間投与する G-CSF 群、G-CSF を投与せず同様の治療を施行する Control 群に振り分けた。1 年以上経過観察し得た G-CSF 群 17 例と Control 群 24 例を解析の対象とした。神経学的評価は、American Spinal Injury Association (ASIA) score、および ASIA Impairment Scale (AIS)、ASIA Motor Score 獲得点数を、初診時、受傷 1 週、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年時まで確認した。

【結果】

症例の内訳を表 1 に示す。症例の平均年齢は G-CSF 群で 57.1 歳、Control 群で 56.6 歳、受傷機転は両群と

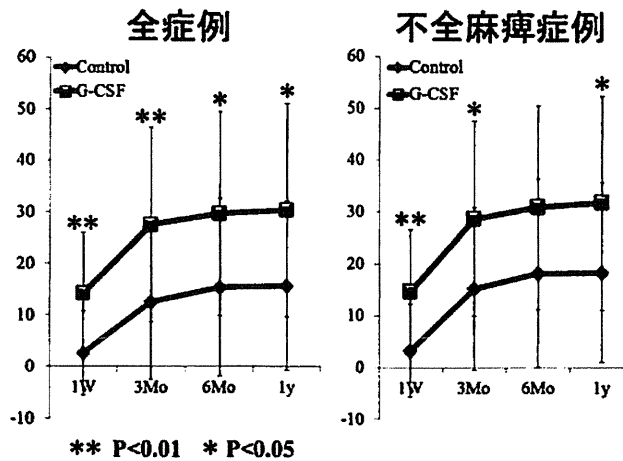


図1 ASIA Motor Score 獲得点数

も転倒、転落が最も多く、以下交通外傷、スポーツの順であった。損傷高位は Control 群で幅広く認められたが、両群間で受傷機転、損傷高位にかたよりはみられなかった。G-CSF の投与開始時期は受傷後平均 32.7 時間であった。

AIS で 1 段階以上改善した症例は G-CSF 群では 15 例 88.2% であったのに対し、Control 群では 9 例 37.5% と G-CSF 群で多く認めた。

ASIA Motor Score は、症例全体の解析においては G-CSF 群では Control 群に比し運動麻痺の回復を認め、Motor Score 獲得点数をみると (図 1)、G-CSF 群では受傷 1 週で 14.4 ± 11.6 であったのに対し、Control 群では 2.58 ± 8.12 にとどまり、G-CSF 群では Control 群に比し有意な運動麻痺の改善を受傷 1 週の早期より認めた ($P < 0.01$)。その後時間の経過とともに Control 群でも麻痺の自然回復がみられたものの、受傷 1 年における獲得点数は G-CSF 群で 30.5 ± 20.8 であったのに対し Control 群では 15.7 ± 16.4 にとどまり、G-CSF 群における有意な運動麻痺の改善は受傷後 1 年まで維持されていた ($P < 0.01$)。これは、受傷時 AIS が A であった完全麻痺症例を除いた不全麻痺症例、G-CSF 群 19 例、Control 群 16 例の解析においても同様な傾向がみられており、受傷 1 週での Motor Score 獲得点数は G-CSF 群で 14.8 ± 11.9 、Control 群で 3.26 ± 8.94 とやはり G-CSF 群で有意な麻痺の回復を認め、受傷 1 年においても G-CSF 群で 31.8 ± 20.7 、Control 群で 18.4 ± 17.3 と G-CSF 群で麻痺の回復は維持されている結果となった。

さらに、受傷 1 週の解析においては、G-CSF 群では麻痺が上行する症例が 1 例もみられなかったのに対し、Control 群では麻痺の上行に伴い Score が悪化する症例が 6 例 25% に見られ、優位に Control 群で麻痺が上行する症例を多く認め、G-CSF が受傷後急性期の麻痺の上行を予防、すなわち二次損傷を軽減していることが示唆された。

【考察】

我々の基礎実験のデータから、損傷脊髄への G-CSF の作用は、投与により動員される骨髄由来細胞が損傷

脊髄部に生着する²⁾、直接的にアポトーシスを抑制する³⁾、オリゴデンドロサイトの細胞死を抑制し、髄鞘を保護する⁴⁾、炎症性サイトカインの発生を抑制する⁴⁾、血管新生を促進する⁵⁾といった効果が判明しており、G-CSF はこれらの複合的な作用により急性脊髄損傷における二次損傷を軽減するものと考えられる。

【結語】

急性脊髄損傷に対する G-CSF 投与神経保護療法の長期経過を検証した。急性脊髄損傷における G-CSF 神経保護作用は、投与後 1 週の早期から効果を表し、投与後 1 年までの間その効果は維持されていた。G-CSF はメチルプレドニゾンに代わる新たな脊髄損傷治療薬となりうる可能性が示唆された。

【文献】

- 1) 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; 21: 2580-2587
- 2) 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: 223-231
- 3) Nisio 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: 724-731
- 4) Kadota R, Koda M, Kawabe J, et al. Granulocyte colony-stimulating factor protects oligodendrocyte and promotes hindlimb functional recovery after spinal cord injury in rats. *PLoS One* 2012; 7: e50-391
- 5) 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: 414-421

利益相反：無

原著論文

急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法と メチルプレドニゾン大量投与療法の比較検討 自主臨床試験から

高橋宏*, 山崎正志*, 大河昭彦*, 古矢丈雄*, 伊藤康夫*, 國府田正雄*

*東邦大学医療センター佐倉病院, **筑波大学医学医療系整形外科,

***千葉大学大学院 医学研究院 整形外科

急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法について, メチルプレドニゾン (MPSS) 大量投与療法との比較検討を行った。2009 年 8 月から 2011 年 11 月の急性頸髄損傷患者に G-CSF 10 μ g/kg/日を連続 5 日間点滴静注した G-CSF 群 25 例と, 2003 年 8 月から 2005 年 7 月の患者に NASCIS II プロトコールに基づき MPSS 大量投与療法を施行した MPSS 群 28 例を比較検討した。肺炎の発生は G-CSF 群で 1 例 (4.0%) だったのに対し MPSS 群では 12 例 (42.9%) であり MPSS 群で高率に肺炎の合併を認めた ($p < 0.01$) Motor Score 獲得点数は G-CSF 群で 26.8 ± 20.5 , MPSS 群で 13.6 ± 11.3 と G-CSF 群で良好な運動麻痺の改善を認め ($p < 0.01$)。G-CSF は MPSS に代わる新たな急性脊髄損傷治療薬となりうる可能性がある。

【緒言】

メチルプレドニゾンは, 急性脊髄損傷の治療に対し, 現在唯一臨床使用されている薬剤であり, リン脂質の過酸化防止, 膜安定化等による二次損傷の軽減効果があると報告されている¹⁾が, 近年その効果を疑問視する報告が散見され, また呼吸器系, 消化器系への影響などの副作用が高率に起こることから, 代替薬の必要性が急務となっている²⁾。

顆粒球コロニー刺激因子 Granulocyte Colony-Stimulating Factor G-CSF は, 分子量 19.6 キロダルトンの糖タンパクで, 造血系細胞の栄養因子の一つであるが, 本邦では既に好中球減少症などの疾患に対し, 一般に臨床使用されている薬剤である。近年, 脳梗塞に対する神経保護効果の報告がなされ, 効果が疑問視されているメチルプレドニゾンの代替薬として, 我々は急性脊髄損傷に対しても G-CSF 投与による神経保護効果が期待できると考え, 脊髄損傷モデルにおいてその作用機序を検討してきた。その結果 G-CSF 投与によりマウス脊髄損傷モデルにおける後肢機能の改善を促進するということを明らかにした³⁾。

これらの根拠から, 2008 年度より我々は急性脊髄損傷に対する G-CSF 投与 Phase I, IIa 臨床試験を開始しているが, その結果, G-CSF 投与後に全例で神経症状は改善を認め, 投与に伴う有害事象は認めず安全性を確認。また安全性と効果の面から, G-CSF の至適投与

量は一日体重あたり 10 μ g, 5 日間と判断した⁴⁾。しかし, 急性脊髄損傷において神経症状はある程度自然回復するため, G-CSF の真の効果については更なる検討の必要があり, 今後 G-CSF の効果を検証する Phase IIb 臨床試験に進むうえで, G-CSF と MPSS との効果の相違については更なる比較検討を要する。本研究の目的は, 急性脊髄損傷に対する G-CSF 投与臨床試験の成績と, MPSS 大量投与療法の成績を比較検討することである。

【対象と方法】

G-CSF 群の対象は 2009 年 8 月より 2011 年 11 月までに登録施設に来院した, 受傷後 48 時間以内の急性頸髄損傷患者である。本人の自由意思による同意を得た後試験に登録し, G-CSF 一日 10 μ g/kg を連続 5 日間投与した。75 歳以下で 3 ヶ月経過観察し得た 25 例を解析の対象とした。

MPSS 群の対象は, 伊藤らにより 2003 年 8 月から 2005 年 7 月までに行われた臨床試験の結果を Historical Control とした⁵⁾。受傷後 8 時間以内の急性頸髄損傷患者に対し, NASCIS II プロトコールに従い MPSS 大量投与療法を施行した症例のうち, 75 歳以下, 3 ヶ月経過観察し得た 28 例を解析の対象とした。

検討項目は, 有害事象の評価として, 投与 3 ヶ月までに起こった尿路感染, 肺炎, 胃潰瘍, 肝障害の発生率につき両群で比較検討。また, 神経学的評価として, ASIA score, AIS を受傷時, 受傷 3 ヶ月で確認し, 受傷 3 ヶ月での Motor Score 獲得点数を算出して比較検討した。

【結果】

症例の内訳を表 1 に示す。平均年齢は G-CSF 群で 57.2 歳, Control 群で 56.3 歳, 受傷機転は両群とも転

Analysis of neuroprotective therapy using G-CSF for acute spinal cord injury: a comparison with the MPSS therapy

H. Takahashi, et al.

Key words : acute spinal cord injury (急性脊髄損傷), G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子), MPSS (メチルプレドニゾン)

表 1 症例一覧

		G-CSF群	Control群	p
性別	男性/女性	18/7	23/5	
年齢(歳)		57.2 ± 9.32 (38~71)	56.3 ± 12.7 (18~75)	0.777
受傷機転	転倒、転落	15	17	
	交通事故	6	10	
	スポーツ	3	1	
	その他	1	0	
	C2/3	0	1	
損傷高位	C3/4	8	10	
	C4/5	9	6	
	C5/6	6	9	
	C6/7	2	2	
G-CSF投与開始 時期(時間)		31.3 ± 16.5 (6~48)		

表 2 有害事象, 脊髄損傷合併症頻度

	G-CSF群 (n=25)	MPSS群 (n=28)	p ^a
肺炎	1 (4.0%)	10 (35.7%)	0.004
尿路感染	4 (16.0%)	12 (42.9%)	0.033
胃潰瘍	0 (0%)	4 (14.3%)	0.069
肝障害	1 (4.0%)	1 (3.6%)	0.726

倒, 転落が最も多く, 以下交通外傷, スポーツの順であった。両群間で受傷機転, 損傷高位にかたよりはみられなかった。G-CSF の投与開始時期は受傷後平均 31.3 時間であった。

有害事象, 脊髄損傷合併症の頻度を表 2 に示す。MPSS 群では G-CSF 群に比し肺炎, 尿路感染の合併の割合が高率にみられており, G-CSF 投与の安全性が示唆される結果となった。また, G-CSF 投与後における採血結果の変遷については (表 3), G-CSF 投与に伴い白血球数, 顆粒球数, および単核球数の値は投与翌日より有意に上昇がみられ, 投与期間中は高値が維持されたが, それに伴う副作用は自覚的なもの, 他覚的なものを含め起きることはなかった。

神経学的評価では, AIS で 1 段階以上改善した症例は G-CSF 群では 17 例 68% であったのに対し, Control 群では 9 例 32.1% と G-CSF 群で多く認めた。さらに,

G-CSF 群では 2 段階の改善を認めたのが 4 例あったのに対し MPSS 群では 1 例もみられず, G-CSF で有意な麻痺の回復を認めた。ASIA Motor Score でも G-CSF 群では Control 群に比し運動麻痺の回復を認め, Motor Score 獲得点数は G-CSF 群では 26.8 ± 20.6 点の獲得に対し Control 群では 13.6 ± 11.3 点にとどまり, G-CSF 投与による有意な運動麻痺の回復が示唆された。また, 受傷時 AIS が B, C の重篤な不全麻痺症例の解析においても G-CSF 群で同様に運動麻痺の回復を認め, Motor Score 獲得点数は G-CSF 群では 47.4 ± 18.5 点の獲得に対し Control 群では 20.5 ± 13.6 点にとどまり, G-CSF 投与による有意な運動麻痺の回復が示唆された。

【考察】

我々の基礎実験のデータから, 損傷脊髄への G-CSF

表 3 G-CSF 群における採血結果の変遷

	投与前	投与期間中の 最大値	<i>p</i>
白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	9.55 \pm 3.58 (4~16.7)	34.2 \pm 10.9 (12.4~56.9)	<i>p</i> <0.01**
顆粒球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	7.39 \pm 3.20 (2.79~14.3)	29.3 \pm 10.3 (10.2~49.5)	<i>p</i> <0.01**
単核球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.58 \pm 0.26 (0.25~1.38)	1.30 \pm 0.71 (0.12~3.10)	<i>p</i> <0.01**
CRP (mg/dl)	3.30 \pm 6.86 (0~25.6)	4.93 \pm 6.55 (0.2~28.0)	0.41

の作用は、投与により動員される骨髄由来細胞が損傷脊髄部に生着する³⁾、直接的にアポトーシスを抑制する⁶⁾、オリゴデンドロサイトの細胞死を抑制し髄鞘を保護する⁷⁾、炎症性サイトカインの発生を抑制する⁷⁾、血管新生を促進する⁸⁾、といった効果が判明しており、一方 MPSS ではリン脂質の過酸化防止、膜安定化を通じた神経保護効果と考えられている¹⁾。副作用に関しては、G-CSF では腰部骨盤部の骨痛、脾臓破裂などの報告があり、特に重篤な副作用である脾臓破裂は白血球数が5万を超えると高率に発生すると言われている⁹⁾。一方 MPSS では呼吸器、消化器系への影響が無視しがたいと報告されている²⁾。

今回の G-CSF 症例においては、脊髄損傷による麻痺の影響の為、腰部、骨盤部の骨痛を訴える患者は1例もみられず、また懸念される脾臓破裂に関しても注意深い白血球数のモニタリングにより1例も起きることはなかった。一方、MPSS は過去の報告の通り呼吸器系の有害事象の頻度が高く、有害事象の面では G-CSF が有利な可能性が示唆された。

さらに、神経学的にも投与3ヵ月の経過ではあるが G-CSF 群で MPSS 群に比し有意な運動麻痺の回復が示唆され、G-CSF はその安全性のみならず効果の面でも MPSS に勝る可能性が示唆された。

【結語】

急性脊髄損傷に対して G-CSF 投与の安全性、効果を検証するため MPSS 大量投与療法との比較を行った。G-CSF は MPSS に比し脊髄損傷後の有害事象が少なく、安全性の高い薬剤であることが示唆された。急性脊髄損傷における G-CSF 神経保護作用は、投与後1週の早期から効果を表し、投与後1年までの間その効果は維持されていた。G-CSF はメチルプレドニゾンに代わる新たな脊髄損傷治療薬となりうる可能性が示唆された。

【文献】

- 1) Bracken MB, Shepard MF, Holford TR, et al. A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury: results of the second national acute spinal cord injury study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1405-1411
- 2) Matsumoto T, Tamaki T, Kawakami M, et al. Early complications of high-dose methyl-rednisolone sodium succinate treatment in the follow-up of acute cervical spinal cord injury. *Spine* 2001; 26: 426-430
- 3) 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: 223-231
- 4) 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; 21: 2580-2587
- 5) Ito Y, Sugimoto Y, Tomioka M, et al. Does high dose methylprednisolone sodium succinate really improve neurological status in patient with acute cervical cord injury? A prospective study about neurological recovery and early complications. *Spine* 2009; 34: 2121-2124
- 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: 724-731
- 7) Kadota R, Koda M, Kawabe J, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) protects oligodendrocyte and promotes hindlimb functional recovery after spinal cord injury in rats. *PLoS One* 2012; 7: e50-391
- 8) 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: 414-421

9) Becker PS, WagleMatous M, et al. Spontaneous splenic rupture following administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) occurrence in an allogeneic donor of peripheral blood stem cells. Biol Blood Marrow Transplant 1997; 3: 45-49

利益相反：無

圧迫性脊髄症に伴う脊髄障害性疼痛に対する G-CSF 神経保護療法の治療効果 医師主導型自主臨床試験による解析

加藤啓*, 古矢丈雄*, 稲田大悟*, 神谷光史郎*, 國府田正雄*, 大河昭彦*, 山崎志志**
*千葉大学大学院医学研究院整形外科, **筑波大学医学医療系整形外科

【緒言】

我々は G-CSF のもつ神経保護作用に着目し、圧迫性脊髄症急性増悪に対する臨床試験を行っている。神経症状の改善と同時に脊髄障害性疼痛が軽減した症例を経験したことから、G-CSF の脊髄障害性疼痛に対する有効性について昨年の本会で報告した¹⁾。今回、日常診療で難治することの多い圧迫性脊髄症術後の遺残性疼痛を主対象として G-CSF の効果について検討した。

【対象と方法】

圧迫性脊髄症に伴う脊髄障害性疼痛に対して G-CSF を投与し、6ヵ月以上経過観察し得た 17 症例を対象とした。病態が異なると考えられたことから、直近 1ヵ月の JOA スコアが 2 点以上悪化して投与後 2 週以降に手術を行った急性増悪群 7 例と、術後半年以上経過しても難治性疼痛が遺残していた後遺症群 10 例の二群に分類して検討した。投与量、期間は圧迫性脊髄症急性増悪例と同じく 10µg/kg/day×5 日間の点滴静注とした。投与前後の疼痛の変化は VAS で評価し、脊髄症の評価には JOA スコアを使用した。統計学的評価には Fisher の正確確率検定と Wilcoxon の符号付順位検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】

14 例が男性で、平均年齢は 63.7 歳、診断は OPLL11 例、OLF3 例と韌帯骨化症が多かった。障害脊髄高位は頸髄 9 例、胸髄 8 例であった。全例後方手術が行われ、必要に応じて Instrumentation 固定も併用されていた (表 1, 2)。

難治性疼痛を反映して全 17 症例で VAS は 50 以上であった。14 例で投与後 1 週間以内に VAS の改善を認め、そのうち 2 例では疼痛が完全に消失した (表 3)。急性増悪群では全例で VAS の改善が得られ、平均 VAS 値が投与前 71 から、投与後 1 週で 36 まで減少した (図 1)。3ヵ月以降に 4 例で VAS の再上昇が見られたものの、6ヵ月でも疼痛軽減効果が維持されていた。後遺症群でも投与前平均 72 から、投与後 1 週で 52 と有意な VAS の改善を認めた (図 2) が、3 例の無効例が存在した影響もあり、急性増悪群には程度が劣った。ま

Effects of G-CSF neuroprotective therapy on spinal neuropathic pain with compression myelopathy
K. Kato, et al.

Key words: spinal neuropathic pain (脊髄障害性疼痛), compression myelopathy (圧迫性脊髄症), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) (顆粒球コロニー刺激因子)

表 1 脊髄障害性疼痛に対する G-CSF 投与症例 (急性増悪群)

症例 No.	年齢 / 性別	診断	責任高位	手術術式 [範囲]	G-CSF 投与 ~ 手術 (週)
1	46/男	OPLL	T6-7	後方除圧固定 [T2-11]	8
2	75/男	OPLL	C4-5	後方除圧固定 [C2-7]	7
3	64/男	OPLL	C4-5	後方除圧固定 [C2-7]	2
4	32/男	OPLL	T9-10	後方除圧固定 [T7-12]	4
5	67/男	OLF	T11-12	椎弓切除 [T10-12]	5
6	36/男	OPLL	T6-6	後方除圧固定 [T2-10]	7
7	72/女	OPLL	T11-12	後方除圧固定 [T6-L3]	23

表 2 脊髄障害性疼痛に対する G-CSF 投与症例 (後遺症群)

症例 No.	年齢 / 性別	診断	責任高位	手術術式 [範囲]	手術 ~ G-CSF 投与 (年)
8	58/男	OPLL	C5-6	椎弓形成 [C3-6]	2
9	72/男	DH	T12-L1	後方除圧固定 [T9-L3]	0.5
10	71/男	OPLL	C5-6	椎弓形成 [C3-7]	3
11	78/男	OLF	T10-11	椎弓切除 [T10-12]	19
12	70/女	OPLL	C4-5	椎弓切除 [C3-5]	30
13	81/女	OPLL	C5-6	後方除圧固定 [C2-7]	1
14	67/男	OLF	T10-11	椎弓切除 [T9-11]	5
15	69/男	CSM	C4-5	後方除圧固定 [C4-5]	4
16	62/女	CSM	C5-6	椎弓形成 [C3-7]	10
17	63/女	OPLL	C5-6	後方除圧固定 [C3-7]	8

た 3ヵ月で 4 例、6ヵ月では全例で VAS の再上昇が認められ、3ヵ月の時点で G-CSF による疼痛軽減効果は消失していた。

急性増悪群では全例で G-CSF 投与後に JOA スコアの改善が得られ、改善率は 7 例中 6 例が術前の投与後 1ヵ月でも 32.3% と良好であった。一方、後遺症群では改善が 3 例のみで改善率も 7.3% と不良であったことから、慢性期の脊髄症に対する G-CSF の神経保護効果

表 3 G-CSF 投与前後の VAS の変化

症例 No.	VAS				
	投与前	1週	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
1	60	30	30	30	20
2	50	30	30	50	50
3	50	25	25	45	45
4	80	0	0	0	0
5	90	40	40	60	60
6	100	70	50	50	50
7	70	56	56	70	50
8	50	40	40	40	50
9	90	90	90	90	90
10	80	50	50	50	50
11	60	0	0	60	60
12	60	20	20	20	30
13	60	54	48	60	60
14	80	80	80	80	80
15	80	68	68	80	80
16	70	70	70	70	70
17	90	45	45	90	90

は限局的であった。

本試験において G-CSF 投与による重篤な有害事象の発生は認めなかった。

【考察】

脊髄障害性疼痛は本邦で提唱された新しい概念で報告数も限られているため、未解明な点が多い。本邦では約半数が圧迫性脊髄症に起因すると報告されている²⁾が、手術的に脊髄除圧をしても十分な改善が得られないことも少なくない。薬物治療としては、病態が類似していると考えられる脊髄損傷後の神経障害性疼痛についての研究から得られた知見から、Gabapentin、Pregabalin などの抗てんかん薬や Amitriptyline などの抗うつ薬が第一選択薬とされる³⁾が、その効果も必ずしも十分ではなく、副作用で使用困難なこともある。すなわち未だ十分な治療法が確立されていない分野といえる。

涉猟しえた限り、動物実験も含めて G-CSF を脊髄由来の疼痛に投与した研究は行われておらず、G-CSF が脊髄障害性疼痛に及ぼす作用機序は解明されていない。Ro らはラット坐骨神経結紮モデルによる末梢性神経障害性疼痛において、オピオイドを含有する多核白血球の遊走を促進して局所鎮痛効果を発揮すると報告している⁴⁾。我々も基礎研究を行っているが、ラット胸髄損傷後 3 週間後の慢性期脊髄損傷モデルに G-CSF を投与することにより、行動学的な後肢 Allodynia の改善と、免疫組織化学染色での脊髄後角における OX-42 陽性細胞数の減少が認められたことから、脊髄後角での Microglia 活性化抑制が G-CSF による疼痛軽減機序の一因である可能性が示唆された (in submission)。作用機序解明のためにはさらなる研究が必要だが、G-CSF は安全性の高い薬剤であり、有効性が検証できれば臨床使用は容易であるという長所がある。今後は二重盲検試験を行い、有効性を検証していく予定である。

また今回の検討で G-CSF の疼痛軽減効果は 3 ヶ月程度で減弱することが示唆されたが、G-CSF 点滴静注後の半減期は 1.4 時間であり、その機序は不明である。今後基礎研究にてその機序の解明に努め、臨床使用の際の投与間隔の設定に応用していきたいと考えている。

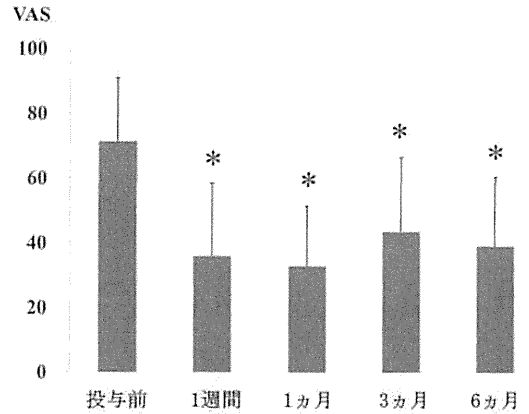


図 1 VAS の平均値の変化 (急性増悪群)
* : 投与前に比べ有意に改善 (p<0.05)

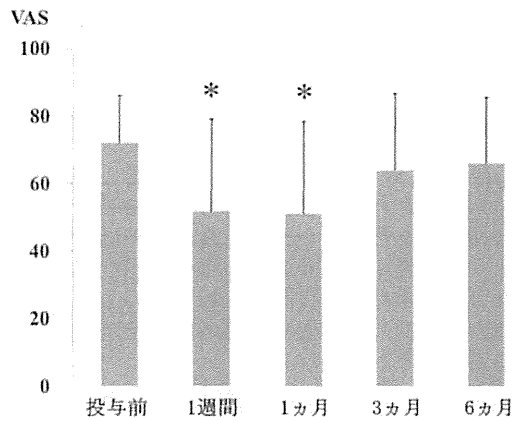


図 2 VAS の平均値の変化 (後遺症群)
* : 投与前に比べ有意に改善 (p<0.05)

【結語】

圧迫性脊髄症に伴う脊髄障害性疼痛に対し、G-CSF が疼痛軽減効果を有することが示唆された。長期経過した術後の難治性遺残性疼痛でもある程度の効果が認められた。G-CSF の疼痛軽減効果は 3 ヶ月程度で減弱すると考えられた。

【文献】

- 1) 加藤啓, 古矢丈雄, 山崎正志, 他: 脊髄障害性疼痛に対する G-CSF の効果 医師主導型自主臨床試験例による解析. 日脊障医誌 2012; 25: 152-153
- 2) 内田研造, 中嶋秀明, 牛田亨宏, 他: 脊髄障害性疼痛. 整形外科 2012; 63: 722-726
- 3) Baastrop C, Finnerup NB. Pharmacological management of neuropathic pain following spinal cord injury. CNS Drugs 2008; 22: 455-475
- 4) Ro LS, Chen SR, Chao PK, et al. The potential application of granulocyte colony stimulating factor therapy on neuropathic pain. Chang Gung Med J 2009; 32: 235-246

利益相反: 無

高度肥満および脊髄症急性増悪を呈する 若年発症胸椎後縦靭帯骨化症の一例 —術前 G-CSF 神経保護療法の有用性—

神谷光史郎*, 山崎正志**, 大河昭彦*, 古矢丈雄*, 佐久間毅***, 高橋宏****, 加藤啓*, 稲田大悟*
*千葉大学大学院医学研究院整形外科, **筑波大学医学医療系整形外科,
聖隷佐倉市民病院 整形外科, *東邦大学佐倉医療センター整形外科

【緒言】

我々は脊髄再生を目的とする顆粒球コロニー刺激因子 (以下 G-CSF) 神経保護療法の医師主導型自主臨床試験を進めており, 圧迫性胸髄症に対する安全性と効果を報告してきた¹⁾. 今回高度肥満を合併し急激な脊髄症増悪を来した脊柱靭帯骨化症症例に対し, G-CSF 神経保護療法にて神経症状の改善を図り, その間に体重の減量を行い, 待機後に手術を施行し良好な経過を得た症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する.

【症例】

35歳男性, 主訴: 歩行障害. 既往歴無し. 2010年9月, 転倒後より下肢のしびれ, つっぱり感出現. 徐々に歩行困難が進行し, その後3回ほどの転倒で歩行不能となり, 前医に救急搬送, 入院となった. X線, CTで脊椎全長にわたり脊柱靭帯骨化を認め, 脊髄症の急性増悪の診断で, 2010年11月G-CSF, 体重減量目的に当科入院となった.

身長170cm, 体重140kg, BMI 48.4と高度肥満であり, 歩行は困難, 下肢の痙性が強く, 立位はつかまり立ちで辛うじて可能な状態であった. 下肢腱反射は亢進し, 両側 Babinski 反射陽性, 上肢の筋力は正常で, 下肢は両腸腰筋 MMT 2, 両大腿四頭筋 4, 両ハムストリング 3 と近位筋優位に筋力低下を認めた. また T5 以下に痛覚脱失を認めた. 膀胱直腸障害は認めなかった. JOA スコアは頸髄症スコアの上肢スコアを除いた 11 点満点中 3.5 点であり, American Spinal Injury Association (ASIA) score は motor 92 点, light touch 66 点, pin prick 35 点であった.

CTでは頸椎 C2 レベルから上位胸椎まで多椎間に及ぶ後縦靭帯骨化 (以下 OPLL) を認め, また上位頸椎, 中位胸椎に前縦靭帯骨化 (以下 OALL) を認めた. また下位腰椎では黄色靭帯骨化も認めた. (図 1A) 特に T1/2, T2/3 レベルで OPLL の占拠率が大きかった. (図 1B-E)

【結果】

肥満のため MRI は施行できず, 脊髄造影も症状増悪

The young patient with severe obesity and rapidly aggravating myelopathy of thoracic OPLL, a case report
K. Kamiya, et al.

Key words: Thoracic ossification of posterior longitudinal ligament (胸椎後縦靭帯骨化症), granulocyte-colony stimulating factor (顆粒球コロニー刺激因子), neuroprotective therapy (神経保護療法)

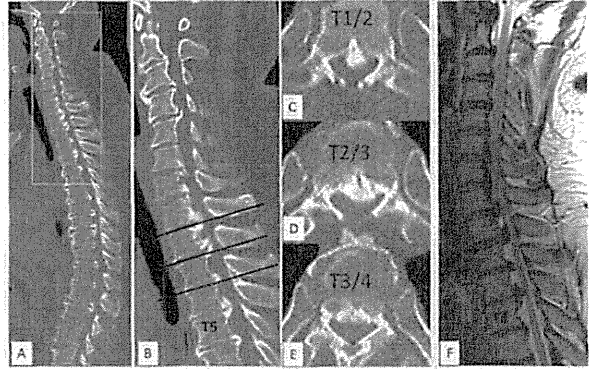


図 1 A-E: 術前 CT, F: MRI

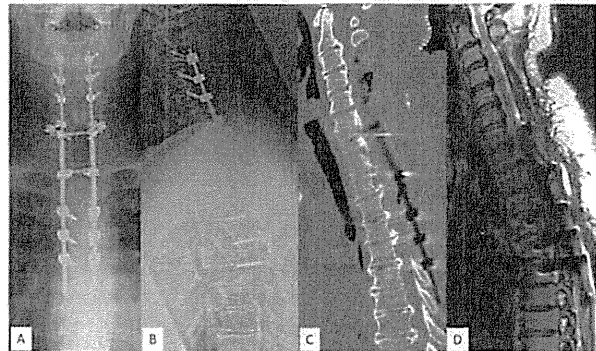


図 2 A,B: 術後 X-p, C: 術後 CT, D: 術後 MRI

のリスクを考え施行しなかった. また手術は肥満による麻酔時の呼吸管理のリスクも高いと考え, G-CSF 投与による神経保護療法を行いながら減量し, 手術を待機する方針とした. G-CSF 10 μ g/kg/day 5 日間点滴静注を行い, 食事療法でカロリー制限を行った. 特に安静とせず, 積極的にリハビリテーションを行い減量した. G-CSF 投与後 3 ヶ月で, 28kg 減量し, JOA score 4.5 点, ASIA score motor 100 点, light touch 78 点, pin prick 72 点と改善した (図 3, 4). 減量により MRI が施行可能となり, C3/4 から T4/5 レベルの OPLL による硬膜管の圧排を認め, T2/3 レベルが最大圧迫高位の所見であった. (図 1F)

G-CSF 投与後 3 ヶ月で, C3 から T6 の後方除圧固定術を施行した. C3-6 椎弓形成, C7-T5 椎弓切除を行い, C3-5 Lateral Mass Screw, C7, T4-6 Pedicle Screw 固定を用いた. (図 2A,B) 術後, 後方除圧, インプラントの位置などは良好であった. (図 2C,D) 術後リハビ

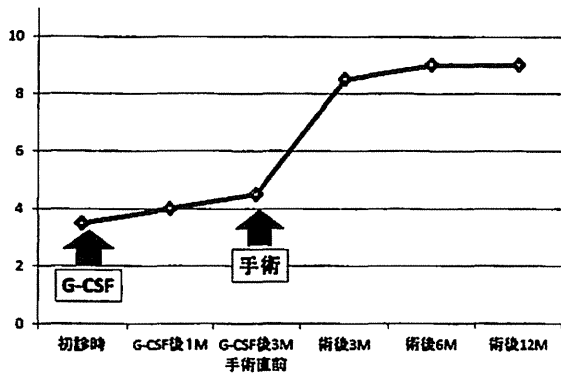


図3 JOA score 推移

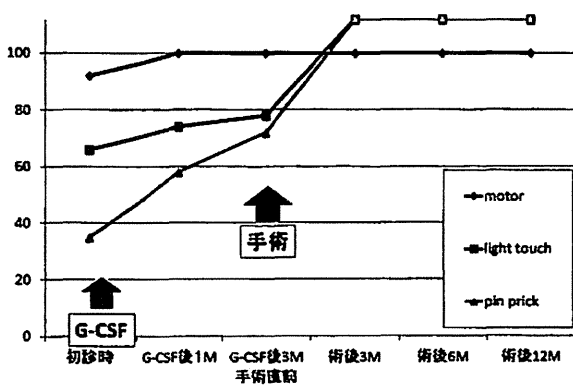


図4 ASIA score 推移

リテーションを行い、下肢の筋力、感覚低下は改善し、JOA score は図3のように推移し、術後1年でのJOAは9点で、改善率は73.3%であった。ASIA score も図4のように改善し、術後3ヶ月で満点となった。

【考察】

近年我々は若年者肥満男性において頸椎から胸椎に巨大な脊柱靭帯骨化が多発し急激な脊髄症増悪を呈する症例を連続して経験し、靭帯骨化症の中でも特異な一群を形成している可能性を報告した²⁾。このような患者は高度肥満を伴うため、周術期合併症のリスクが高く、減量が望まれる。また脊髄症の増悪時に手術を行うことで、手術侵襲による脊髄障害の可能性も否定できない。

我々は脊髄損傷・圧迫性脊髄症急性増悪例に対するG-CSF神経保護療法を行ってきた。G-CSFは顆粒球系細胞の分化・増殖・生存を促進し、好中球減少症や、末梢血幹細胞移植ドナーに対する造血幹細胞の末梢血中への動員などで臨床使用されている。また脳梗塞³⁾、筋萎縮性側索硬化症への臨床試験も行われている⁴⁾⁵⁾。我々は脊髄損傷に対しての応用を考え、基礎実験で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こと⁶⁾、直接的に脊髄損傷後神経細胞のアポトーシスを抑制すること⁷⁾、Oligodendrocyteの細胞死を抑制し髄鞘を保護すること、炎症性サイトカイン(TNF- α , IL-1 β)発現を抑制すること⁸⁾、血管新生を促

進すること⁹⁾などを示してきた。脊髄損傷への応用と並行して、圧迫性脊髄症に対しても臨床試験を行い、圧迫性胸髄症に対するPhase IIb臨床試験の多施設前向き比較対照試験で、神経症状が投与後1カ月で対照群と比較し有意に改善したことを報告した¹⁾。

今回のように、合併症などで手術までの待機が必要な患者に対しても、G-CSF神経保護療法を行うことで神経症状の改善を促進または悪化を回避することができる可能性が示唆された。また障害脊髄を保護した状態で手術を行うことで術後麻痺のリスクを軽減し、手術成績向上の一助となることが期待される。

【結語】

高度肥満を合併し急激な脊髄症増悪を来たした脊柱靭帯骨化症例に対し、減量期間中にG-CSF神経保護療法を行い、神経症状の改善を得た。合併症などで早期手術が困難な症例に対し、G-CSF療法が有効である可能性が示唆された。

【文献】

- 1) 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: 1475-1478
- 2) 高橋宏, 山崎正志, 大河昭彦, 他: 若年発症で旺盛な骨化伸展。急激な脊髄症増悪を呈する脊柱靭帯骨化症例の検討. *J.Spine Res* 2012; 3: 1377-1382
- 3) Shyu WC, Lin SZ, Lee CC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2006; 174: 927-933
- 4) Zhang Y, Wang L, Fu Y, et al. Preliminary investigation of effect of granulocyte colony stimulating factor on amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10: 430-431
- 5) 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* 2010; 11: 187-193
- 6) 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: 223-231
- 7) 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: 724-731
- 8) Kadota R, Koda M, Kawabe J, et al. Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Protects Oligodendrocyte and Promotes Hindlimb Functional Recovery after Spinal Cord Injury in Rats. *PLoS One* 2012; 7: e503-91
- 9) 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: 414-421

利益相反：無

頰椎症性筋萎縮症に対し G-CSF 神経保護療法が有用であった 1 例

稲田大悟, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 加藤啓, 神谷光史郎, 國府田正雄
千葉大学大学院医学研究院整形外科

顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte colony-stimulating factor : G-CSF) は分子量 19.6 kDa の糖タンパクであり, 増殖因子として血球系に作用する. 本邦では既に好中球減少症などの疾患に対し一般に臨床使用されている薬剤である. 一方, 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, 脳梗塞に対する神経保護効果の報告が近年なされてきた¹⁾. 我々の基礎実験では, マウス・ラット脊髄損傷モデルにおいて G-CSF が後肢機能改善を促進することを明らかにしてきた²⁾. これらの基礎的データをもとに, 2008 年より急性期脊髄損傷例・圧迫性脊髄症急性増悪例に対する G-CSF 神経保護療法の自主臨床試験を開始した.

今回, 頰椎症性筋萎縮症に対し G-CSF 療法を行い, 投与早期より神経症状の改善が得られ手術療法を回避できた 1 例を経験したので報告する.

71 歳, 男性. 主訴: 両上肢近位筋の筋力低下, 筋萎縮.

現病歴: 1 年前より右上肢の筋力低下を認め, 右肩挙上困難が出現していた. 3 ヶ月前より左上肢の筋力低下も出現し徐々に増悪してきたため, 前医を受診し頰椎症性筋萎縮症の診断にて当科紹介受診となった. 初診時身体所見: 視診にて右優位に三角筋, 上腕二頭筋の筋萎縮を認めた. 両側上腕二頭筋腱反射, 腕橈骨筋腱反射の減弱, 上腕三頭筋腱反射の亢進を認めたが, 下肢膝蓋腱反射, アキレス腱反射は亢進減弱なく, 病的反射も認めなかった. 筋力は三角筋, 上腕二頭筋が MMT で右 3, 左 4 程度と右優位に近位筋の筋力低下を認めたが, 両上肢遠位筋, 両下肢の筋力は保たれていた. 感覚は両手指に軽度のしびれを認めたが, 明らかな感覚低下は認めなかった. 画像所見: 頰椎単純レントゲン像にて変性に伴う頰椎症性変化を認め (図 1), MRI T2 強調像にて C4/5 から 6/7 に多椎間の狭窄を認めた. C4/5 が再狭窄部位であり, 椎間板の膨隆, 黄色靭帯の肥厚による脊髄の圧迫を生じ, 同レベルから頭側への髄内輝度変化も呈していた (図 2).

以上より C5・6 髄節障害による近位型頰椎症性筋萎縮症と診断し, G-CSF 療法を開始することとした.

G-CSF 療法は, フィルグラスチムを 10 μ g/kg/日を

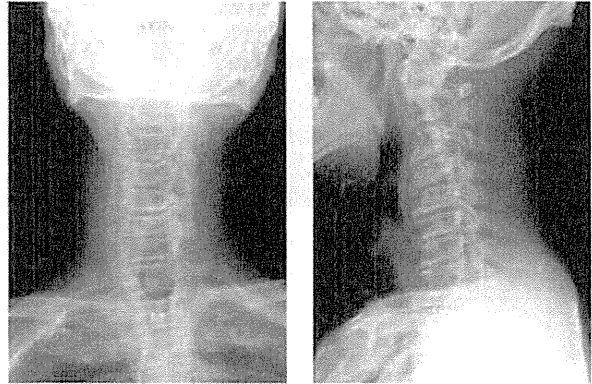


図 1 初診時頰椎単純 X 線像

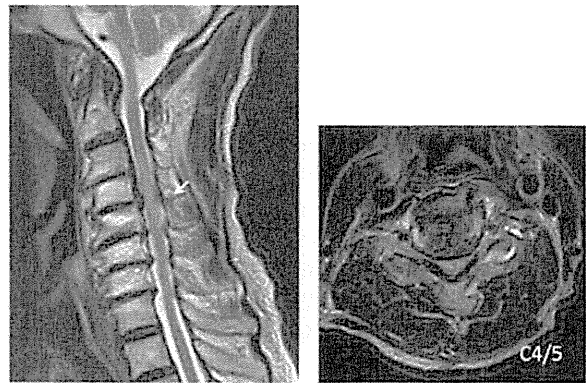


図 2 初診時 MRI T2 強調像

連続 5 日間点滴静注にて行った. 投与後, 1 週, 1 ヶ月, 3 ヶ月, 6 ヶ月, 1 年での神経学的評価を行った. G-CSF 投与後 1 週の早期より三角筋, 上腕二頭筋が MMT で右 4, 左 5 と改善を認め, 両手のしびれ感も軽減した. また, 投与 1 ヶ月以降も筋力の改善は維持され, 投与 1 年の時点で, 両三角筋は MMT で 5, 上腕二頭筋も右 4, 左 5 と良好な回復が得られていた (表 1). 筋力の改善が維持されたことから, G-CSF 療法のみ施行し手術は行わなかった. また, G-CSF 投与による明らかな有害事象は認めなかった.

頰椎症性筋萎縮症は, 頰椎症のうち上肢の筋萎縮を主症状とし, 感覚障害が軽度か臨床形態を呈する疾患である. その責任病変は, 前根障害, 前角障害, もしくはその両者と考えられている³⁾. 近位型頰椎症性筋萎縮症に対する保存治療については, 頰椎牽引や運動療法などで約 60% が発症後 3 ヶ月以内に回復する

Neuroprotective therapy using G-CSF for cervical spondylotic amyotrophy: case report

T. Inada, et al.

Key words : Cervical spondylotic amyotrophy (頰椎症性筋萎縮症), Granulocyte colony-stimulating factor (顆粒球コロニー刺激因子), Neuroprotective therapy (神経保護療法)