

結 果

本学における教育研修内容

- 学部教育

医学部 「トランスレーショナル先端治療学」

薬学部 「医薬品開発と臨床での情報収集・評価」
病院実務実習(臨床試験部実習コース)

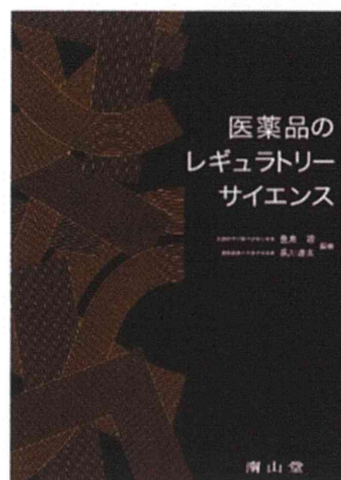
- 大学院教育 医学薬学府

「医薬統計概論」、「臨床研究入門」、「臨床研究応用」、「臨床研究展開」、「創薬キャリアパス特論」

-
- 博士課程教育リーディングプログラム治療学推進
リーダー養成プログラム
 - 臨床研究従事者研修記録制度 研修認定番号および
終了証書発行(有効期間3年間)
 - 治験審査委員会委員研修 医療倫理教育

2 学部教育

- 医学部
 - －「探索的先端治療学」講義
- 薬学部
 - － 医薬品情報学
 - － 病院実習「臨床試験部実習コース」



3 大学院教育

- 医学薬学府
 - － 先端医療医学薬学コース
 - 臨床研究入門 年7回開催
 - 臨床研究応用 年7回開催
 - 臨床研究展開 年7回開催
 - 医薬統計学 年7回開催
 - － 創薬キャリアパス特論 年7回開催
 - － 博士課程教育リーディングプログラム免疫システム調節治療学推進リーダー養成プログラム
 - － 医学薬学研究序説・生命倫理学特論

展開講義科目【全専攻系特論】(平成26年度開講分)

創薬キャリアパス特論 科目責任者:本橋教授

第1回 より生産性の高い創薬研究開発ビジネスモデル

長久 厚 先生 [ラクオリア創薬(株)]

第2回 薬剤安全性試験の実際とヒトへの外挿性

山本 正樹 先生 [(株)新日本科学 安全性研究所]

第3回 市販後臨床試験の進め方

クルト ヘルゲリムクス 先生 [シャイアー・ジャパン(株) メディカルアフェアーズ部]

第4回 「創薬研究活動における国際製薬企業と中国CROとの関わり:最近の動向と今後の展開」

新聞 信夫 先生 [Pharmaron Inc.(創薬CRO:北京)]

第5回 新薬の研究者に求められる資質

関 信男 先生 [アステラス製薬(株) 研究本部 薬理研究所]

第6回 新医薬品が承認されるまでの仕組み

矢島 鉄也 先生 [千葉県病院事業管理者 病院局長]

第7回 厚生労働行政とレギュラトリーサイエンス—創薬分野

丸山 浩 先生 [(独)国立健康・栄養研究所]

第8回 半合成アミノ配糖体抗生物質の世界初の工業化

味戸 慶一 先生 [Meiji Seika ファルマ(株) 知的財産部]

平成26年度 リーディング大学院 臨床試験部講義シラバス

期間：9月1日～5日（13:30～16:30）

イノベーションプラザ1階会議室（9/1-5）

2014.9.1

	13:30	14:00	15:00	16:00
9月1日(月)	1.花岡部長 2.講義・実習 挨拶 【0:10】	3.臨床研究(市販後臨床研究: VART study)の 概要 【0:20】 永井	3.臨床研究(市販後臨床研究: VART study)の 問題点と改善 【2:30】 菅原、前田、佐藤(泰)、佐藤(喬)、藤居、大久保、片山、永井	問題点抽出 討論
9月2日(火)	4.臨床研究の実施に必要なこと	(1)臨床研究における倫理的原則等 【0:40】 島津	(2)臨床研究・疫学研究に対する倫理指針 【0:50】 佐藤(喬)	(3)同意説明 【0:30】 荒屋敷
9月3日(水)	(5)プロトコル作成と 臨床統計 【1:00】 佐藤(喬)	4.臨床研究の実施に必要なこと	(6)データマネジメント 概論と演習 【0:50】 花輪	(7)品質管理と品質保証 GCP調査 【0:50】 片山
9月4日(木)	(8)レギュトリーサイエンス(医薬品開発 における臨床医の視点からの審査) 【1:00】 菅原	5.臨床研究のプロトコル骨子作成	(3班に分かれて実習) 【2:00】 菅原、前田、佐藤(泰)、佐藤(喬)、永井	
9月5日(金)	5.臨床研究のプロトコル骨子作成 (3班に分かれて実習) 【1:30】 菅原、越坂、佐藤(喬)、佐藤(泰)、 永井	6.3班のプロトコル骨子発表・討論	【1:30】 花岡、菅原、佐藤(喬)、佐藤(泰)、越坂、 藤居、古田、村上、関本、丸岡、永井	

4 Regulatory scienceと研究の方法論

- ・ レギュトリーサイエンスとは、医薬品の評価と規制に関する学問
- ・ 基礎医学が生命のメカニズムを解明するために偶然性を排除する医学
- ・ 臨床医学は個々の生命のさまざまな外的因子に左右される偶然性を包括した医学
- ・ 臨床研究は基礎医学と臨床医学をつなぐための科学
- ・ 基礎科学と臨床医学の間の架け橋を発展させる学問として、21世紀における科学のあり方の重要なモデル

5 Regulatory scienceの教育連携

- PMDA 連携大学院(千葉大学医学研究院医療行政学)(2010)
 - 客員教授3名をPMDAより招聘 学生3名
- PMDAとの人材交流事業(2012～)
 - 本学医師とPMDA審査官の人事交流と臨床評価ガイドライン作成
 - PMDAの職員に千葉大出身者50名 医師、薬剤師を派遣
- Duke大学
 - 客員教授を招聘
 - 医師の派遣、留学
- 厚労省研究班
 - 「治験活性化に資するGCPの運用等に関する研究」(2013)
- 学会活動
 - DIA Japan プログラム委員会／第10回DIA Japan総会2103(齋藤康学長)

海外臨床研究機関との交流 (北米、南米、ヨーロッパ、東アジア)



2011.1 ARO meeting in DCRI



2012.3.19 臨床試験部10周年記念セミナー



2013.5.7 Duke U.
Clinical Research Conference

2013.6 DIA US



2014 10 東アジア臨床試験協会総会 REACTA

2013.10 DIA Japan 総会

6 研究者教育



山本修一病院長



曾根三郎先生



吉村功先生



荒川義弘先生



鈴木庸夫先生

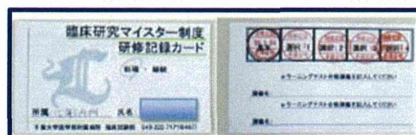
臨床研究に関する緊急セミナー

- 第1回 4.30 臨床研究「VART study」に関する問題点及び再発防止策について
- 第2回 5.25 臨床研究にかかるCOIマネジメントとその考え方
- 第3回 5.28 臨床試験が海外で信用されるための統計学的留意点
- 第4回 7.1 データの信頼性確保
- 第5回 7.15 研究倫理と公正手続



7 医師の教育:臨床試験部主催連続講義(14回/年)と臨床研究従事者研修記録制度

年度	講義参加のべ人数	認定証発行人数
2007年度	760	150
2008年度	1011	250
2009年度	492	59
2010年度	422	140
2011年度	873	222
2012年度	1462	240



臨床研究従事者研修記録制度 修了証書発行数 1061名

臨床試験部主催 平成26年度臨床研究入門講義

日程：平成26年10月2日～12月16日（全7回）
時間：18:00～19:30
会場：病院にし種1階講義室（医事課・医療サービス課跡地）

10月 2日（木）「臨床試験の重要性について」 臨床試験部 部長 花岡英紀
②臨床試験が切り拓く稀少疾患の未来 神谷内科 講師 三浦善子

15日（木）①臨床試験プロトコル作成の解説-1 試験デザインと統計解析 臨床試験部 特任助教 長崎健造
②臨床試験プロトコル作成の解説-2 評価項目、効果判定とエンドポイントの定義 臨床試験部 特任教授 佐藤敬雄
③臨床試験プロトコル作成の解説-3 薬物情報と手組される有価反応および有害事象の報告 臨床試験部 特任助教 吉田俊介

28日（金）①臨床試験プロトコル作成の解説-4 データ収集及びデータマネジメント 臨床試験部 特任教授 花岡善子
②臨床試験プロトコル作成の解説-5 モニタリングと監査 臨床試験部 特任教授 藤室清久
③臨床試験プロトコル作成の解説-6 倫理評価と同意説明文書 臨床試験部 特任教授 水村孝一 特任助教 藤室真博

11月11日（金）①IRBについて 臨床試験部 長崎和子
②倫理/手帳 臨床試験部 戸山知幸子
③倫理/倫理・海外の法令・国際ガイドラインについて 高野大学 地域学部地域政策学科 准教授 丸山一

21日（金）①臨床試験の解説（シブズ研究を事例として） 臨床試験部 特任教授 水村孝一
②NKT細胞を用いたトランスレーショナルリサーチ 医学研究部 教授 本城新一郎

12月 1日（月）①臨床試験の計画と報告における統計学知識 東京理科大学 名譽教授 西村功
※12月1日のみ 時間：会場が下足の様に変更となりました。
時間：17:00～18:30 会場：千原大学第1階1階講義室

16日（金）①臨床試験部 国立がん研究センター 研究開発センター
②臨床試験部 生物統計部 部長 柳田大樹（現職）

本セミナーは臨床研究推進センターの特色です。
本セミナーは千原大学大学院臨床研究入門の授業にもなっております。

お問い合わせ：臨床試験部教育研究課 043-222-7171 内線 6959
臨床試験部事務事務局 043-222-7171 内線 6460

臨床試験部主催 平成26年度臨床研究応用講義

日程：平成27年1月8日～3月13日（全7回）時間：18:00～19:30
会場：病院にし種1階講義室（医事課・医療サービス課跡地）

8日（木）①臨床試験の発展と課題について 千原大学医学部臨床試験部 教授 花岡英紀
②臨床試験の発展と課題について 千原大学医学部臨床試験部 教授 丸山一 先生

25日（木）①臨床試験に関する法規と倫理・組織・ルール 千原大学医学部臨床試験部 教授 丸山一 先生
②臨床試験に関する法規と倫理・組織・ルール 千原大学医学部臨床試験部 教授 丸山一 先生

29日（木）①臨床試験に関する法規と倫理・組織・ルール 千原大学医学部臨床試験部 教授 丸山一 先生
②臨床試験に関する法規と倫理・組織・ルール 千原大学医学部臨床試験部 教授 丸山一 先生

19日（木）①臨床試験に関する法規と倫理・組織・ルール 千原大学医学部臨床試験部 教授 丸山一 先生
②臨床試験に関する法規と倫理・組織・ルール 千原大学医学部臨床試験部 教授 丸山一 先生

30日（木）①臨床試験に関する法規と倫理・組織・ルール 千原大学医学部臨床試験部 教授 丸山一 先生
②臨床試験に関する法規と倫理・組織・ルール 千原大学医学部臨床試験部 教授 丸山一 先生

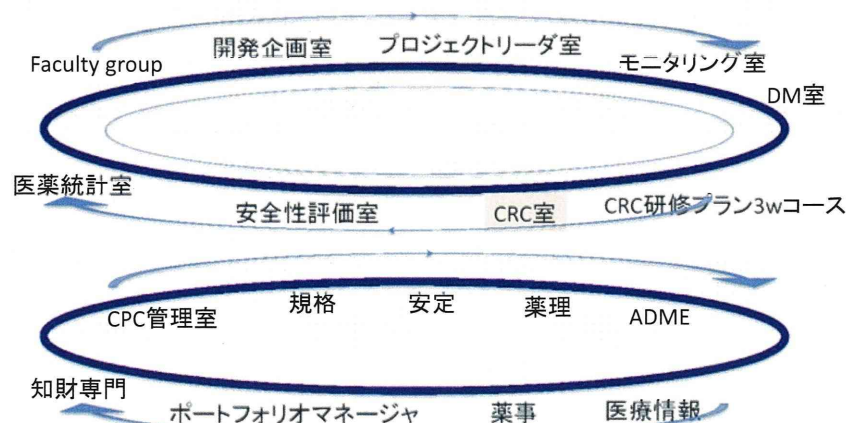
13日（木）①臨床試験に関する法規と倫理・組織・ルール 千原大学医学部臨床試験部 教授 丸山一 先生
②臨床試験に関する法規と倫理・組織・ルール 千原大学医学部臨床試験部 教授 丸山一 先生

本セミナー1/8は臨床研究推進センター「臨床研究入門」の授業にもなっております。
本セミナーは千原大学大学院臨床研究入門の授業にもなっております。

お問い合わせ：臨床試験部事務事務局 043-222-7171 内線 6460

8 OJT専門職

医師主導治験 POEMS症候群を対象としたサリドマイド治療
重症川崎病を対象としたサイクロスポリン治療
先進医療 非小細胞肺癌、頭頸部がんを対象としたChiba NKT療法



結論

- 本学では、医師および薬剤師に対して学部学生時代から継続した臨床試験についての教育が行われていた。教育の内容は多岐にわたっていたが、その総時間数や教育の形態については必ずしも十分とは言えないと考えられた。
- 今後は、ワークショップ形式の実習などをより多く取り入れ、レギュラトリーサイエンスの理念を体験的に浸透できる講習等も必要であると考えられた。また、実施されている講習は大学内での受講となってしまうため、他施設の研究者が本学の教育システムを効率的に受講する機会を、どのように提供するかを検討する必要があると考えられた。

利益相反

第35回 日本臨床薬理学会学術総会

演題：千葉大学における臨床試験の教育と人材育成について

所属：千葉大学医学部附属病院臨床試験部

発表者：青柳玲子

本演題発表に関連して、開示すべきCOI (Conflict of Interest) 関係にある企業等はありません。

1-P-38

国立大学病院における臨床研究データセンターの運用
の実際と課題

千葉大学医学部附属病院臨床試験部

○越坂 理也, 佐藤 喬俊, 小河 祥子, 石田 俊和,
伊藤 明人, 小池 淳子, 澤口 恭子, 重田由里子,
塚原 真弓, 朴 仁京, 永井 榮一, 花岡 英紀

【目的】臨床研究データの不適切な運用および使用により、本邦の臨床研究のあり方を根底から揺るがす重大な問題が昨今数多く報告され、千葉大学も渦中の国立大学病院の一つであり、学内の研究者が猛省し、失われた信頼を取り戻すべく、臨床研究データセンターを本年1月に開設し、正確かつ信頼されるデータ管理を行っている。本報告では、臨床研究データセンター設置に伴う運用上の問題を明らかにし、改善を図ることを目的とする。

【方法】既にデータマネジメント (DM) 部門があり、主に医師主導治験などの高品質のデータ管理を行っているが、自主臨床試験に関してはこれまで研究者任せであった。新規に8名の実務担当者を雇用し、開設から約半年間で26試験の自主臨床試験のデータの管理を行っており、実際の事例を通して生じた問題を振り返り、国立大学病院の臨床研究データセンター (DC) の運用上の問題を明らかにし、改善を図った。

【結果・考察】DCでは、単にデータ管理を行うだけではなく、医師などを含めたスタッフが臨床研究の企画段階から研究者と検討を行い、プロトコルや症例登録書 (CRF) の作成支援、システムセットアップ、症例登録・割付、目視チェック、データ入力、進捗管理、データクリーニング、中央モニタリングなどを行い、研究者とともに臨床試験をすすめている。国立大学臨床試験アライアンス事業の一つとして東京大学病院と富士通が共同で開発した利便性が高くかつセキュアなデータシステムである ACRess を用いて、アクセスや修正の記録を残し、臨床研究の中心となるデータの信頼性を保ち、効率的に集積し、管理、保管することで、臨床研究の質を高めた。また念の為に紙の CRF を原本とし5年間保管することで、二重にデータの改竄を防ぐことを可能とした。また入力ミスを排除するために、ダブルエントリを採用し、データ入力後にコンペアを行い、入力エラーを最少にすることを可能にした。経験のある DM は、国立大学病院での採用は難しく、課題としてスタッフのマンパワー不足、熟練度、生物統計家の不足の問題があげられるが、今後の運営の中で経験値を積むことにより、克服可能と考えている。

【結論】解決すべき課題は山積しているが、臨床研究の質を担保する一つの試みとして、大学病院に DC を開設し、大学病院で行われる全ての自主臨床試験の管理運用を行っている。

1-P-39

新設データセンターにおけるデータ入力精度の現状と
課題

千葉大学医学部附属病院臨床試験部

○澤口 恭子, 越坂 理也, 佐藤 喬俊, 永井 榮一,
長島 健悟, 服部 洋子, 花岡 英紀

【目的】2014年1月より新設された本院臨床研究データセンターでは、臨床研究支援システム ACRess を用いたデータ管理を行っている。目視チェック後にダブルエントリ入力を行い、データ比較によりデータの不一致0件を実現することで、自主臨床試験におけるデータの品質管理の一端を担っている。より精度の高い品質管理を目指し、我々の経験した事例のデータ管理記録から今後の対策を提案する。

【方法】データセンター (DC) 員2名による目視チェック済みの症例報告書を基に、入力者2名によるダブルエントリを行った。一方のデータは必ず DC 員が入力し、もう一方のデータ入力者は DC 員の他、研究者・CRC・研究事務局員も受け入れている。データ比較は SAS Enterprise Guide (SASEG) を用い、不一致0件を最終結果とした。入力者によるエラー率の違いや入力エラーの種類等を抽出し、データ比較方法を含めた今後の対応策を検討した。

【結果・考察】総出力データ項目数は17,382個、第1回目入力後のデータ比較では不一致数は1,120個 (エラー率6.4%) であった。不一致数0件を達成するまでの再入力回数は8回であった。SASEGによるデータ比較は煩雑であるため、初期はプログラマ作成のデータ比較プログラムを用いて簡便にエラーを検出し、最終的な比較結果は SASEG を用いて作成したが、比較方法により特異的に検出にくいエラーが見受けられた。エラーの種類としては、タイピングミス、大文字/小文字の区別、スペルミス、未入力等が挙げられた。入力者別のエラー項目で顕著だったのは、英文によるコメント入力であり、入力への慣れが大きな要因となると考えられた。システム固有の問題点もあり、1項目の入力ミスが、17か所の修正の原因となるものがあった。これらを入力マニュアルの改訂と DC 員の教育訓練に取り入れる必要があると考える。

【結論】エラー率6.4%と、計8回の再入力の原因として、不慣れな入力者による入力、データ比較方法の不備等が考えられた。改善する方法として、入力規則、入力マニュアルの徹底、分かりやすいシステム構築、入力項目の絞り込み、データ比較方法の検討を行う。今後増加する試験に対応しつつ、データを高品質に維持するため、今回の経験をもとにデータ入力の効率化と精度の向上に努める。

国立大学病院における臨床研究データセンターの運用の実際と課題

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

越坂理也 / 佐藤喬俊 / 小河祥子 / 石田俊和 / 伊藤明人 / 小池淳子 / 澤口恭子 / 重田由里子 / 塚原真弓 / 朴仁京 / 永井榮一 / 花岡英紀

【目的】

臨床研究データの不適切な運用および使用により、本邦の臨床研究のあり方を根底から揺るがす重大な問題が昨今数多く報告されている。千葉大学も渦中の国立大学病院の一つである。学内の研究者が猛省し、失われた信頼を取り戻すべく、臨床研究データセンターを本年1月に開設した。これにより、正確かつ信頼されるデータ管理に努めている。

本報告では、臨床研究データセンター設置と現状、そしてこれまでに経験した運用上の課題について報告する。

【方法】

- ・施設概要: 本年1月開設から現在までの臨床研究データセンター(DC)について、人材・業務における成果を検討する
- ・受託試験実績: 問題点の抽出: 開設から11 か月間で受託した36 の自主臨床試験について、受託試験の概要を検討する
- ・業務実施過程における問題点と今後の課題の抽出: 特に国立大学病院のDCの運用上、特徴的と思われる問題点を検討する

【結果】 現在までの成果:

①DCの基盤整備:

- 一人材の整備: 総勢29名 内訳 医師(専任)2名、統計1名(兼務)、DM専門職25名、他1名で構成。1月より未経験者を中心に25名を採用した。
- 一人材の教育: 採用研修(1週間) 臨床研究支援業務に関する教育研修を実施した。
- 一業務と環境: DM業務(症例登録・割付、データ入力業務)、及びそれに関わるデータシステム(ACReSS)のセットアップ、データチェックツール(目視チェックリスト、等)、各種マニュアル、DM計画書・報告書及び 標準業務手順書を整備。データ管理、保管の徹底(原本保管は原則5年間)。
- 一業務の実際: データ入力はダブルエントリーを採用した。データ入力後コンペアを行い、最終的に入力エラーを最小(0%)にすることを可能にした。
- 一受託試験実績: 現在36試験(16診療科、単施設21; 多施設15)を受託するに至った(図1、2)。

②研究者、他部署との連携:

- 一業務支援: 研究企画段階から医師や他部署との協働による、プロトコル、症例報告書(CRF)の作成支援を行うとともに、試験及び症例の進捗管理している。
- 一症例検討会: 試験終了およびデータセット納品に向け、研究者、統計家を交えた症例検討会に関わる業務を実施した。



【考察】 問題点と今後の課題:

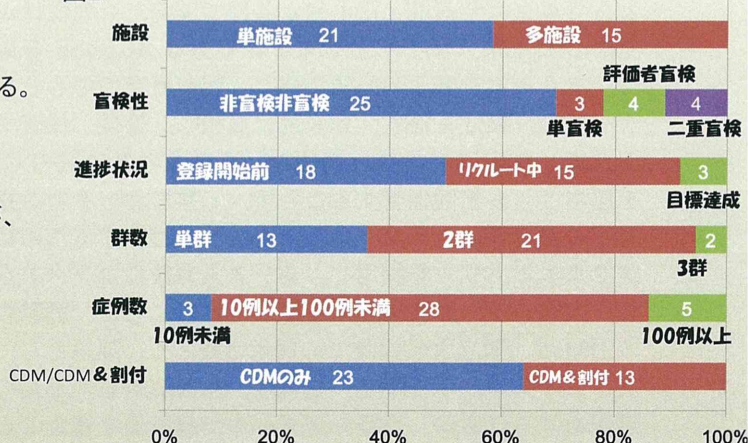
①DCの基盤に関する課題

- 1) 人材面: DM経験者の確保、専門職としてのDM教育の充実が必要である。
- 2) 環境面: 夜間・休日の症例登録への対応を検討する必要がある。
現時点では、研究者のニーズに応じた対応(症例登録)が困難である。
- 3) 受託試験の傾向: 単施設、非盲検、目標症例数の少ない試験が多いが、
今後はより高度なデザインの試験への対応能力が求められる。

②研究者、他部署との連携に関する課題

- 1) 研究者との信頼構築: 研究に関する共通理解、役割分担の認識を深める必要がある。
- 2) 他部署連携: DCによる他部署業務の補完や、DCのデータシステムの限界(二重盲検に対応困難)に伴う、DC-他部署(データマネジメント室)間連携が不可欠である。
- 3) 進捗管理: 今後、研究途中で頓挫してしまう試験への対応が必要である。

図2



【結語】

解決すべき課題は山積しているが、臨床研究の質を担保する一つの試みとして、大学病院に臨床研究データセンターを開設した。大学病院で行われる全ての自主臨床試験の管理運用を行っており、現在2試験のデータマネジメント受託業務が完了した。

新設データセンターにおけるデータ入力精度の現状と課題

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

○ 澤口恭子 / 越坂理也 / 佐藤喬俊 / 永井榮一 / 長島健悟 / 服部洋子 / 花岡英紀



施設概要 | 千葉大学医学部附属病院 臨床研究データセンター

- 2014年1月新設
- 臨床研究支援システムACReSSを用いたデータ管理
- 詳細はポスター10038参照

目的

本データセンター(DC)では、データ入力にダブルエントリーを採用している。入力後のデータ比較により 不一致数0件を実現することで、自主臨床試験におけるデータの品質管理の一端を担っている。

より精度の高い品質管理を目指し、経験した2事例のデータ管理記録から今後の対策を提案する。

方法

【入力】

データセンター(DC)員2名による目視チェック後の紙CRFを基に、ダブルエントリーを行った。本報告では、一方を研究者入力、一方を複数のDC員入力とした2試験を挙げる。

試験Ⅰ | 入力①: 研究者1名 入力②: DC員5名 ※入力①の一部はDC員

試験Ⅱ | 入力①: 研究者1名 入力②: DC員2名

【データ比較】

・使用ツール : 他部署プログラム作成SASプログラム、SAS Enterprise Guide (SAS EG)

・不一致率集計 : 初回入力時の不一致率をまとめた(表1)。不一致箇所は該当入力者が修正後、再度比較し、最終結果は不一致数0件とした。

・エラー内容集計 : 入力者毎に、6種類に分類した(図1・2)。

(タイピングミス / 入力規則(大文字・小文字、全角・半角等) / 入力箇所間違い)
(判読エラー / 未入力 / 入力後クエリ)

結果

図1

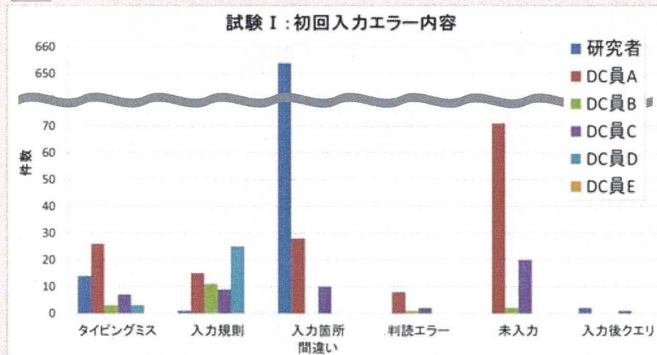
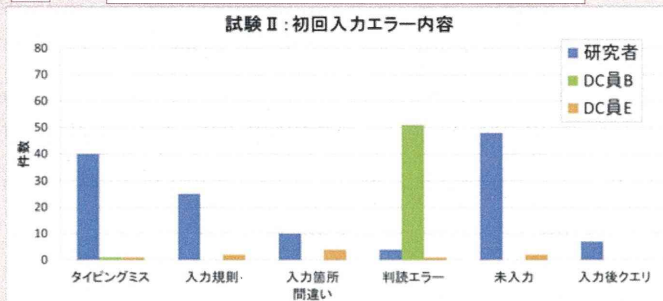


表1

試験概要	試験Ⅰ	試験Ⅱ
症例数	42	60
総項目数	17,382	29,100
初回不一致件数	1,120	199
初回不一致率	6.44	0.684

図2



試験Ⅰの結果

- データ入力不一致の原因(図1)
 - 入力箇所間違い: 不十分な入力マニュアル
データセット間での重複項目の誤り
 - 未入力: 入力確認の不徹底
システムへの不慣れさ
 - 比較方法の不具合
 - 初期SASプログラムやSAS EGでは未入力等、一部エラーが検出困難
- ⇒初回入力後、8回の再入力で不一致数0件を達成

試験Ⅱで講じた改善策と結果

- データ入力不一致に対する改善策
 - セットアップ時の工夫
(コメント項目の削減、項目数の絞り込み)
 - 入力マニュアルの改善
 - 入力者構成の変更
 - 比較方法に対する改善策
 - SASプログラムの改良
- ⇒初回入力後、2回の再入力で不一致数0件を達成

考察

図1・2より、入力者のスキルのバラつきがあることが分かった。試験Ⅰは、本DC初回の試験であり、入力者の不慣れであったことが、高い不一致率の要因と考えられる。試験Ⅱでは、全体的にDC員のエラー件数が軽減された。これは、試験Ⅰを経験したDC員による入力スキルの向上が一因といえる。

入力規則と入力箇所間違いエラーは、入力マニュアル改善とセットアップ時の工夫がエラー件数の減少に貢献したと考えられる。

未入力エラーは、システム上での確認が困難であったが、現在システムバージョンアップにより改善し、今後のエラー減少が期待される。

判読エラーは、避けられないエラーだが、再入力回数を最小とし、作業の効率化が望まれる。他部署プログラムと連携し、比較方法のスキルアップを目指す。

結語

初回の試験Ⅰで経験したエラーは、データ不一致と比較方法の不具合であった。

その経験を踏まえ、試験Ⅱでは入力マニュアルの改善やセットアップ時に工夫を行い、比較方法も改良した。

今後の課題として、各種マニュアルの改善・標準化、職員のスキルアップを図り、データ入力の効率化と精度の向上に努める。

特集：頸部脊髄症の診療

頸部脊髄症に対する再生医療

—G-CSF 神経保護療法の医師主導型自主臨床試験—

國府田正雄^{*1} 古矢丈雄^{*2} 花岡英紀^{*3} 山崎正志^{*4}

Key words : 神経保護 (neuroprotection), 顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor), 臨床試験 (clinical trial)

Abstract 圧迫性頸部脊髄症の患者において、時に急速な症状の増悪をみることがある。脊髄内部での神経細胞・グリア細胞の細胞死が関与していると考えられており、一部急性脊髄損傷と類似した病態が想定され、急性脊髄損傷と同様の薬物療法を適応しうる可能性がある。我々は脊髄損傷動物モデルに対する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の有効性を根拠に、圧迫性脊髄症急性増悪患者に対する G-CSF の臨床試験を行った。単群オープンラベル用量漸増試験では重篤な有害事象の発生はなかった。次いでオープンラベル非ランダム化多施設前向き比較対照試験を行った。G-CSF 投与群ではコントロール群と比較して投与後 2 週時の JOA スコア改善率が有意に良好であり、G-CSF の圧迫性脊髄症急性増悪患者に対する治療効果が示唆された。次の段階として、プラセボ対照ランダム化単盲検並行群間比較試験を計画している。

背景

頸部脊髄症はヘルニア・骨棘・靱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きたす疾患群である。圧迫・伸展等の外力による軸索の障害や虚血の関与などが古くから言われている¹⁾。圧迫性頸部脊髄症の治療として、現

在一般的に適応されている治療は臥床・外固定(頸椎装具・牽引など)による局所安静および除圧・固定等の手術である²⁾。いずれも脊髄に対する動的・静的圧迫因子を取り除き障害された脊髄の回復を促す方法と考えられる。圧迫され障害された脊髄に対して直接治療効果を持つ薬物療法はいまだ確立されていない。

近年、脊髄損傷の分子病態が明らかになりつつあり、それぞれの病態に対する薬物療法の研究も盛んに行われている。急性脊髄損傷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

^{*1} Masao KODA, 〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1 千葉大学大学院医学研究院整形外科

^{*2} Takeo FURUYA, 同科

^{*3} Hideki HANAOKA, 同大学医学部附属病院臨床試験部, 教授

^{*4} Masashi YAMAZAKI, 〒305-8575 つくば市天王台 1-1-1 筑波大学医学医療系整形外科, 教授

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³⁾。圧迫性脊髄症においても脊髄損傷における二次損傷と類似の病態が関与していることが報告されている。慢性的な脊髄圧迫により急性脊髄損傷と同様に Fas/Fas ligand 系の活性化⁴⁾、tumor necrosis factor- α (TNF- α) の発現上昇⁵⁾、p62 を介した autophagy の活性化⁶⁾、ミクログリアの極性変化⁷⁾などのメカニズムにて神経細胞・グリア細胞の細胞死さらに脱髄などが惹起され、脊髄の機能障害が起こると考えられている。

圧迫性頸部脊髄症の患者において、時に比較的に軽い外傷を契機に、または誘引なく急速な症状の増悪をみることがある。こうした脊髄症の急性増悪は脊髄内部での神経細胞・グリア細胞の細胞死が関与していると考えられており、一部急性脊髄損傷と類似した病態が想定される。圧迫性脊髄症の急性増悪を放置すると難治性となりうる。脊髄損傷と類似した病態が関与している圧迫性頸部脊髄症急性増悪例でも、急性脊髄損傷と同様の薬物療法を適応しうると考えられる。

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⁸⁾。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⁹⁾。ラットおよびマウス脊髄損傷モデルに 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髓由来幹細胞が脊髄損傷部に生着する¹⁰⁾、(2) 直接的に神経細胞死を抑制する¹¹⁾、(3) oligodendrocyte の細胞死を抑制し髄鞘を保護する¹²⁾、(4) 炎症性サイトカイ

ン (TNF- α 、IL-1 β) の発現を抑制する¹²⁾、(5) 血管新生を促進する¹³⁾、という効果が明らかとなった。これらのデータから、G-CSF の急性脊髄損傷に対する神経保護作用が明らかにされた急性脊髄損傷と類似の病態が想定される圧迫性頸部脊髄症急性増悪例においても、G-CSF が神経保護効果を持つ可能性を想定した。

臨床試験：現在までの結果

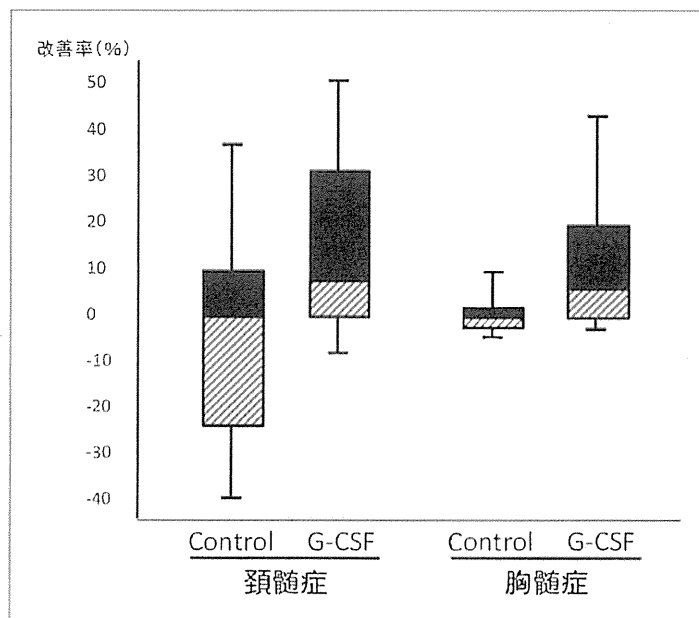
これらの根拠から、我々は圧迫性脊髄症急性増悪患者に対する G-CSF の臨床試験を千葉大学医学部附属病院の治験審査委員会に申請し、2008 年 3 月に承認され、2008 年 6 月より医師主導型自主臨床試験を開始した。このプロジェクトは、平成 20～22 年度の厚生労働科学研究費補助金 (H20-臨床研究一般-013) の交付を受けた。

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 日間経静脈点滴静注投与し、第二段階として 10 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た。重篤な有害事象の発生もなく、圧迫性脊髄症急性増悪患者における G-CSF 投与の安全性を確認した。この結果から、G-CSF の至適投与量・投与期間・投与方法は 10 μ g/kg/日の 5 日間経静脈点滴静注投与と判断した¹⁴⁾。

次いで、圧迫性脊髄症急性増悪患者を対象とする G-CSF 神経保護療法のオープンラベル多施設前向き比較対照試験を行った。この試験の study design は非ランダム化・非盲検化であり、G-CSF 投与群とコントロール群 (G-CSF 投与以外は同様の治療を施行) は受療施設の違ひにて振り分けられた。すなわち、千葉大学医学部附属病院で G-CSF 投与を行い、他医療機関ではコントロールとして、それ以外の治療を行った。G-CSF 群では G-CSF を 10 μ g/kg/日の 5 日間経静脈点滴静注投与し、1 か月以上の待機期間の後に症状に応じ

図 1.

圧迫性脊髄症急性増悪患者を対象とする G-CSF 神経保護療法のオープンラベル多施設前向き比較対照試験の結果、頸髄症・胸髄症症例それぞれの G-CSF 投与後 2 週時 JOA スコア改善率をコントロール症例と比較したところ、有意な改善が得られていた。箱ひげ図は中央値・25 および 75 パーセントイルと最少・最大値をそれぞれ示した。



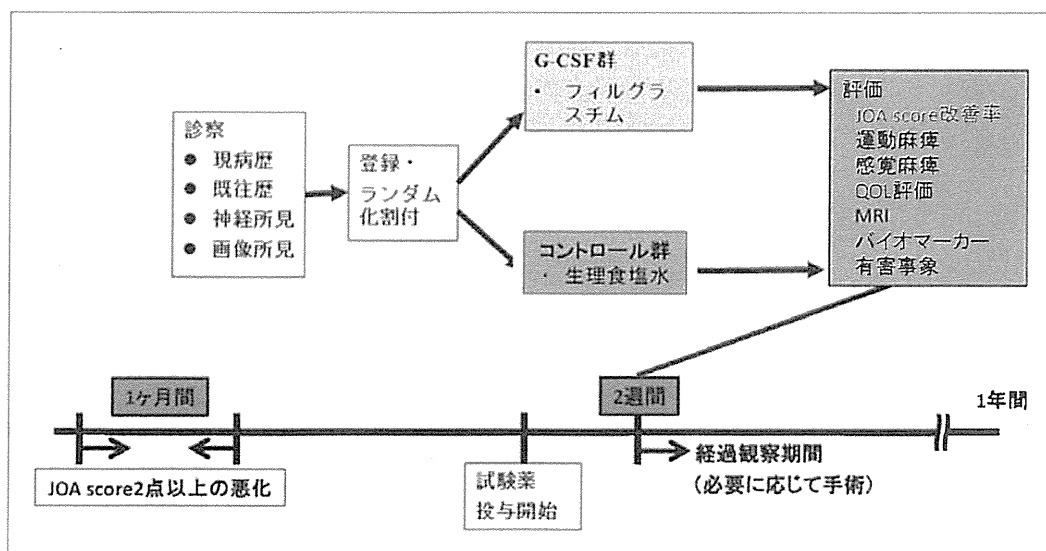
て手術を行った。コントロール群では安静など、G-CSF 投与以外の治療は G-CSF 群と同様に行い、同じく 1 か月以上の待機期間の後手術を施行した。両群の JOA score 獲得点数・改善率を投与後 2 週の時点で比較した。この試験の症例のうち頸部脊髄症症例では、投与後 2 週時の JOA score 改善率は G-CSF 群で $13.54 \pm 4.0\%$ 、コントロール群で $-4.03 \pm 6.5\%$ と、G-CSF 群で有意な改善を認めた ($p=0.029$, 図 1)。胸髄症症例に関しても、投与後 2 週時の JOA score 改善率は G-CSF 群で $11.5 \pm 3.5\%$ 、コントロール群で $1.3 \pm 4.5\%$ と、G-CSF 群で有意な改善を認めた ($p=0.045$, 図 1)。この結果は、G-CSF の圧迫性脊髄症急性増悪例に対する治療効果を示唆するものであった¹⁵⁾。

この圧迫性脊髄症急性増悪患者を対象とする G-CSF 神経保護療法のオープンラベル多施設前向き比較対照試験において、G-CSF 治療効果の予後規定因子を検討した。G-CSF 投与直前と手

術直前で JOA スコアを評価し、改善例を効果あり、不変例と悪化例を効果無しと判定した。年齢、性別、BMI、罹病期間、直近 1 か月で減少した JOA スコアについて多重ロジスティック回帰分析を用いて G-CSF 療法の予後因子を検討した。JOA スコアは平均で 8.0 点から 9.7 点に有意に改善した。改善 32 例、不変 9 例、悪化 2 例であった。G-CSF 療法の予後規定因子は罹病期間 (OR, 0.988; 95%CI, 1.00-1.03) と直近 1 か月の JOA スコアの減少 (OR, 2.04; 95%CI, 0.191-0.962) であった。頸部脊髄症急性増悪患者に対する G-CSF 療法は、罹病期間が短く、急性増悪の程度が大きいほど効果が期待できるという結果が得られた。

図 2.

試験のフローチャート
現在準備中の圧迫性頸部脊髄症急性増悪患者を対象とする G-CSF 神経保護療法のプラセボ対照ランダム化単盲検並行群間比較試験の試験概要をフローチャートに示す。



臨床試験：今後の展望

現在までに施行した臨床試験により G-CSF の圧迫性脊髄症急性増悪患者に対する治療効果が示唆された。しかし、これまでの試験が非ランダム化・非盲検化の study design で行われたため、各種バイアスが結果に影響した可能性を否定できない。そこで、G-CSF の治療効果を証明するための次の段階として、プラセボ対照ランダム化単盲検並行群間比較試験を計画した(図 2)。対象は、直近の 1 か月に JOA スコア 2 点以上の悪化をきたした 20~85 歳の頸部脊髄症患者さんとした。除外項目としては主として安全性の面から白血病など造血系悪性疾患の既往、過去 5 年以内の悪性疾患の既往、治療中の心筋梗塞・狭心症、血栓・塞栓症の既往またはその傾向、脾腫、妊婦または妊娠の可能性、その他を設定した。また、試験前に G-CSF またはコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムエステルの投与を受けた者についても評価が困難になる可能性を考慮し除外とした。対象患者さんをランダムに 2 群に分け、G-CSF 群には 10 μ g/kg/日の 5 日間経静脈点滴静注投与、コントロール群には生理食塩水を同量・同様に投与する。両群とも、頸部脊髄症に対する保存療法として、頸椎カラー固定または牽引を行い厳密な頸部の安静を保つ。この試験の主要評価項目は投与後 2 週の時点での JOA score 改善率(平林法)である。副次的評価項目として、JOA score 獲得点数・改善率(平林法)を経時的に観察、American Spinal Injury Association (ASIA) 運動 score にて運動麻痺の程度を、ASIA 痛覚 score にて感覚麻痺の程度を評価する。Euro-QOL 5 dimension (EQ-5D) 効用値にて投与前、投与後 3 か月時・1 年時の QOL 評価を行う。また、脊髄 MRI 画像・血中バイオマーカーや有害事象(副作用)に関しても両群を比較する。

上述した圧迫性脊髄症急性増悪患者を対象とする G-CSF 神経保護療法のオープンラベル多施設前向き比較対照試験において、全く予想外の作用

であったが、神経因性疼痛と思われるビリビリとした自発痛や paresthesia が軽減する例が少なからず観察された。この鎮痛効果は G-CSF 投与中より出現し、約 2~3 か月間持続した¹⁶⁾。現在、脊髄損傷モデルの神経因性疼痛に対する G-CSF の鎮痛作用およびその作用機序を明らかにすべく動物実験を開始している。神経因性疼痛は難治性の疼痛で、圧迫性脊髄症においても麻痺と並んで患者さんを悩ませている症状であり有効な治療法が切望されている。こちらも並行して臨床試験の準備を進めている。

参考文献

- 1) Baptiste, D. C., Fehlings, M. G. : Pathophysiology of cervical myelopathy. *Spine J.* 6 : 190-197, 2006.
- 2) 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会、頸椎症性脊髄症ガイドライン策定委員会：頸椎症性脊髄症診療ガイドライン。南江堂、2005.
- 3) Rabchevsky, A. G., Patel, S. P., Springer, J. E. : Pharmacological interventions for spinal cord injury : Where do we stand? How might be we step forward? *Pharmacol Therapeutics*. 132 : 15-29, 2011.
- 4) Yu, W. R., Liu, T., Kiehl, T. R., Fehlings, M. G. : Human neuropathological and animal model : evidence supporting a role for Fas-mediated apoptosis and inflammation in cervical spondylotic myelopathy. *Brain*. 134 : 1277-1292, 2011.
- 5) Inukai, T., Uchida, K., Nakajima, H., Yayama, T., Kobayashi, S., Mwaka, E. S., Guerrero, A. R., Baba, H. : Tumor necrosis factor- α and its receptors contribute to apoptosis of oligodendrocytes in the spinal cord of spinal hyperostotic mouse (twy/twy) sustaining chronic mechanical compression. *Spine*. 34 : 2848-2857, 2009.
- 6) Tanabe, F., Yone, K., Kawabata, N., Sakakima, H., Matsuda, F., Ishidou, Y., Maeda, S., Abematsu, M., Komiya, S., Setoguchi, T. : Accumulation of p62 in degenerated spinal cord under chronic mechanical compression : functional analysis of p62 and autophagy in hypoxic neuronal cells. *Autophagy*. 7 (12) : 1462-1471, 2011.

- 7) Hirai, T., Uchida, K., Nakajima, H., Guerrero, A. R., Takeura, N., Watanabe, S., Sugita, D., Yoshida, A., Johnson, W. E., Baba, H. : The prevalence and phenotype of activated microglia/macrophages within the spinal cord of the hyperostotic mouse (twy/twy) changes in response to chronic progressive spinal cord compression : implications for human cervical compressive myelopathy. *PLoS One*. **24** : 8(5) : e64528. doi : 10.1371/journal.pone.0064528. 2013.
- 8) Nicola, N. A., Metcalf, D., Matsumoto, M., Johnson, G. R. : Purification of a factor inducing differentiation in murine myelomonocytic leukemia cells. Identification as granulocyte colony-stimulating factor. *J Biol Chem*. **258** : 9017-9023, 1983.
- 9) Roberts, A. W. : G-CSF : a key regulator of neutrophil production, but that's no all! *Growth Factors*. **23** : 33-41, 2005.
- 10) Koda, M., Nishio, Y., Kamada, T., Someya, Y., Okawa, A., Mori, C., Yoshinaga, K., Okada, S., Moriya, H., Yamazaki, M. : Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilizes bone marrow-derived cells into injured spinal cord and promotes functional recovery after compression-induced spinal cord injury in mice. *Brain Res*. **1149** : 223-231, 2007.
- 11) 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 (G-CSF) attenuates neuronal death and promotes functional recovery after spinal cord injury in mice. *J Neuropathol Exp Neurol*. **66** : 724-731, 2007.
- 12) Kadota, R., Koda, M., Kawabe, J., Hashimoto, M., Nishio, Y., Mannoji, C., Miyashita, T., Furuya, T., Okawa, A., Takahashi, K., Yamazaki, M. : Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) protects oligodendrocyte and promotes hindlimb functional recovery after spinal cord injury in rats. *PLoS One* **7** : e50391. doi : 10.1371. 2012.
- 13) 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.
- 14) 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 I : a phase I and IIa clinical trial. *Eur Spine J*. **21** : 482-489, 2012.
- 15) 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.
- 16) Kato, K., Yamazaki, M., Okawa, A., Furuya, T., Sakuma, T., Takahashi, H., Kamiya, K., Inada, T., Takahashi, K., Koda, M. : 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*. **22**(1) : 197-204, 2013.

FAX による注文・住所変更届け

改定：2012 年 9 月

毎度ご購入いただきましてありがとうございます。

読者の皆様方に小社の本をより確実にお届けさせていただくために、FAX でのご注文・住所変更届けを受けつけております。この機会に是非ご利用ください。

◇ご利用方法

FAX 専用注文書・住所変更届けは、そのまま切り離して FAX 用紙としてご利用ください。また、注文の場合手続き終了後、ご購入商品と郵便振替用紙を同封してお送りいたします。代金が 5,000 円をこえる場合、代金引換便とさせていただきます。その他、申し込み・変更届けの方法は電話、郵便はがきも同様です。

◇代金引換について

本の代金が 5,000 円をこえる場合、代金引換(ヤマト運輸)とさせていただきます。配達員が商品をお届けした際に、現金またはクレジットカード・デビットカードにて代金を配達員にお支払い下さい(本の代金+消費税+送料)。(※年間定期購読と同時に 5,000 円をこえるご注文を頂いた場合は代金引換とはなりません。郵便振替用紙を同封して発送いたします。代金後払いという形になります。送料は定期購読を含むご注文の場合は頂きません)

◇年間定期購読のお申し込みについて

年間定期購読は、1 年分を前金で頂いておりますため、代金引換とはなりません。郵便振替用紙を本と同封または別送いたします。送料無料。また何月号からでもお申込み頂けます。

毎年末、次年度定期購読のご案内をお送りいたしますので、定期購読更新のお手間が非常に少なく済みます。

◇住所変更届けについて

年間購読をお申し込みされております方は、その期間中お届け先が変更します際、必ずご連絡下さいますようよろしくお願い致します。

◇取消、変更について

取消、変更につきましては、お早めに FAX、お電話でお知らせ下さい。

返品は、原則として受けつけておりませんが、返品の場合の郵送料はお客様負担とさせていただきます。その際は必ず小社へご連絡ください。

◇ご送本について

ご送本につきましては、ご注文がありましてから約 1 週間前後とみていただきたいと思います。お急ぎの方は、ご注文の際にその旨をご記入ください。至急送らせていただきます。2~3 日でお手元に届くように手配いたします。

◇個人情報の利用目的

お客様から収集させていただいた個人情報、ご注文情報は本サービスを提供する目的(本の発送、ご注文内容の確認、問い合わせに対しての回答等)以外には利用することはありません。

その他、ご不明な点は小社までご連絡ください。

株式
会社

全日本病院出版会

〒113-0033 東京都文京区本郷 3-16-4-7F

電話 03(5689)5989 FAX03(5689)8030 郵便振替口座 00160-9-58753

シンポジウム 運動器再生医療研究の最先端

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：医師主導型自主臨床試験*

山崎正志¹ 国府田正雄² 古矢丈雄² 高橋 宏² 藤由崇之²
 佐久間 毅² 加藤 啓² 稲田大悟² 神谷光史郎² 橋本光宏²
 林 浩一² 川辺純子² 山内友規² 門田 領² 萬納寺誓人²
 宮下智大² 染谷幸男² 鎌田尊人² 池田 修² 橋本将行²
 大河昭彦² 須田浩太³ 楫野知道³ 上田明希³ 伊藤康夫⁴
 植田尊善⁵ 花岡英紀⁶ 高橋和久²

緒 言

顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)は、顆粒球系細胞の分化・増

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

*Clinical trial of G-CSF neuroprotective therapy for acute spinal cord injury

¹筑波大学医学医療系整形外科. Masashi Yamazaki: Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

²千葉大学大学院医学研究院整形外科. Masao Koda, Takeo Furuya, Hiroshi Takahashi, Takayuki Fujiyoshi, Tsuyoshi Sakuma, Kei Kato, Taigo Inada, Koshiro Kamiya, Mitsuhiro Hashimoto, Koichi Hayashi, Junko Kawabe, Tomonori Yamauchi, Ryo Kadota, Chikato Mannoji, Tomohiro Miyashita, Yukio Someya, Takahito Kamada, Osamu Ikeda, Masayuki Hashimoto, Akihiko Okawa, Kazuhisa Takahashi: Department of Orthopaedic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine

³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

⁴神戸赤十字病院整形外科. Yasuo Ito: Department of Orthopaedic Surgery, Kobe Red Cross Hospital

⁵総合せきそんセンター整形外科. Takayoshi Ueta: Department of Orthopaedic Surgery, Japan LI-IWO Spinal Injuries Center

⁶千葉大学医学部附属病院臨床試験部. Hideki Hanaoka: Department of Clinical Research, Chiba University Hospital
利益相反申告なし

殖・生存促進などの作用を有し、本邦においては、白血球減少症などに対して臨床使用されている¹⁾。一方、中枢神経系において G-CSF が神経保護作用を有するとの報告があり、海外では脳梗塞に対する臨床試験が行われている²⁾。これらの報告より、われわれは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、ラットおよびマウスの脊髄損傷モデルに G-CSF を投与したところ、後肢機能が有意に回復した^{3)~6)}。そして、以下のような機序を明らかにした。① G-CSF により動員された骨髄幹細胞が脊髄損傷部に生着する³⁾。②直接的に神経細胞のアポトーシスを抑制する⁴⁾。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⁵⁾。④炎症性サイトカイン(TNF- α , IL-1 β)発現を抑制する⁵⁾。⑤血管新生を促進する⁶⁾(図1)。

これらの根拠から、われわれは急性脊髄損傷患者および圧迫性脊髄症急性増悪患者に対する G-CSF 神経保護療法の臨床試験を千葉大学医学部附属病院の治験審査委員会に申請し、2008 年 3 月に承認され、安全性確認を主目的とする Phase I/IIa 臨床試験を開始した。この試験デザインはオープンラベル用量漸増試験で、第1段階として G-CSF 5 μ g/kg/日を、第2段階として G-CSF 10 μ g/kg/日を連続5日間点滴静注投与した^{7), 8)}。その結果、全例で程度の差はあるものの運動、

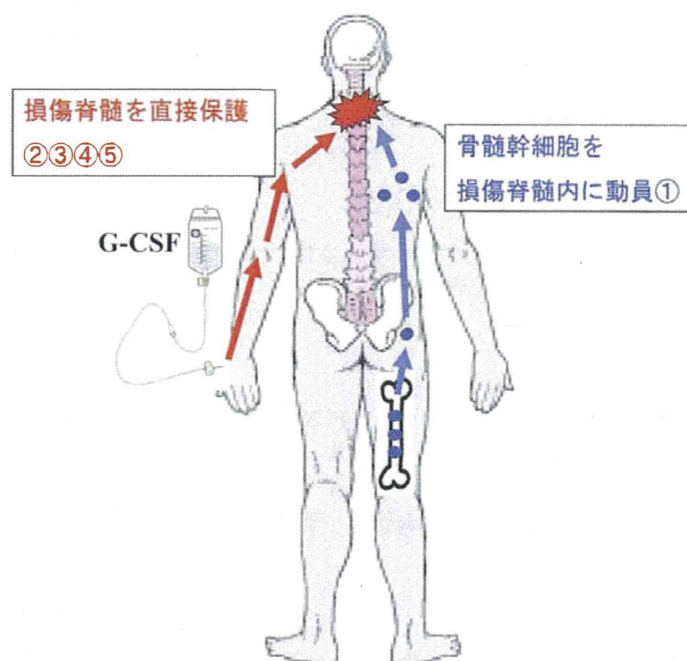


図1 急性脊髄損傷に対する G-CSF の神経保護効果の機序。
① G-CSF により動員された骨髄幹細胞が脊髄損傷部に生着する。②直接的に神経細胞のアポトーシスを抑制する。③オリゴデンドロサイトの細胞死を抑制し髄鞘を保護する。④炎症性サイトカイン(TNF- α , IL-1 β)発現を抑制する。⑤血管新生を促進する。

感覚麻痺の改善を認めた。また、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。

しかし、急性脊髄損傷では自然経過で神経症状の改善がある程度得られるため、G-CSF 投与が有意に神経症状の改善をもたらしたか否かの評価は容易ではない。そこで今回は、G-CSF 神経保護療法の有効性を検証するため多施設前向き比較対照試験(Phase IIb 臨床試験)を施行した。

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)。

2009年8月以降、急性頸髄損傷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 群および対照群において、受傷時、受傷後3カ月時の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、運動麻痺の改善については、ASIA 運動スコア改善点数(受傷後3カ月時の運動スコア-受傷時の運動スコア)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) (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)における5段階評価で行った⁷⁾。

結 果

1. 症例データ

計56例(G-CSF 群26例, 対照群30例)が試験に登録され、うち45例(G-CSF 群19例, 対照群26例)が受傷後3カ月以上の経過観察が可能であり、評価の対象となった(表2)。

2. 脊髄損傷の重症度(AIS)

受傷時、受傷後3カ月時の AIS を表に示す(表3)。AIS で1段階以上の改善を認めた例は G-CSF 群で19例中11例(57.9%)、対照群で26例中9例(34.6%)で