



抗 VEGF 抗体

POEMS *症候群において血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor ; VEGF) はその病態に大きく関わっており，抗 VEGF モノクローナル抗体 (ベバシズマブ) は理論的に効果が期待できる治療薬である。しかしこれまでの報告例をまとめてみると，多くの症例において併用療法が行われており，またサリドマイド，メルファランなどによる治療中に症状が進行した時期に投与して効果が見られた症例は少ない。おそらく本症候群の病態には VEGF 以外にも多くのサイトカインが関わっており，VEGF 単独の抑制では効果が不十分である可能性，または進行期には全身性に透過性の高い異常血管新生が進展しているために効果が出にくい可能性が考えられる。現状では抗 VEGF 抗体は亜急性増悪時の併用療法として位置づけられる。

POEMS 症候群は，形質細胞の単クローン性増殖 (plasma cell dyscrasia) と血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor ; VEGF) を中心とする多種サイトカインの過剰産生を基盤に，多彩な症状を呈する全身性疾患である。血清 VEGF 高値は全例で認められ，また VEGF 値は病勢と相関することから，VEGF は本症候群の病態に深く関わっている。この観点から，VEGF の抑制は理論的に有効な治療オプションとして期待されてきた。ベバシズマブは血管新生阻害作用による抗悪性腫瘍薬として開発された抗 VEGF モノクローナル抗体製剤であり，わが国では 2007 年に「治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の治療薬として製造販売承認を受けた。

現在 (2014 年 2 月) までにベバシズマブの本症候群患者への使用の報告は 11 例でなされているが，有効例と無効例が存在し，その有効性について結論は得られていない¹⁾。自験 6 例と報告例の計 17 例における治療効果のまとめを表 1 に示す。まず 17 例中ベバシズマブが単独で初期治療として投与されたのは 2008 年の Dietrich らの 1 例のみあり，この症例では発症から 3 カ月で寛解導入療法としてベバシズマブが投与されて，症状が改善後に自己末梢血幹細胞移植が行われた成功例である。単独治療例はこの 1 例のみである。その他の報告例ではすべて前治療あるいは併用療法が行われている。自験 6 例中ベバシズマブ投与後に症状改

POEMS : P-polyneuropathy (多発性神経炎)，O-organomegaly (臓器腫大)，E-endocrinopathy (内分泌異常)，M-M protein (M 蛋白)，S-skin changes (皮膚症状) を表す頭字語。Crow-Fukase 症候群と同じ。

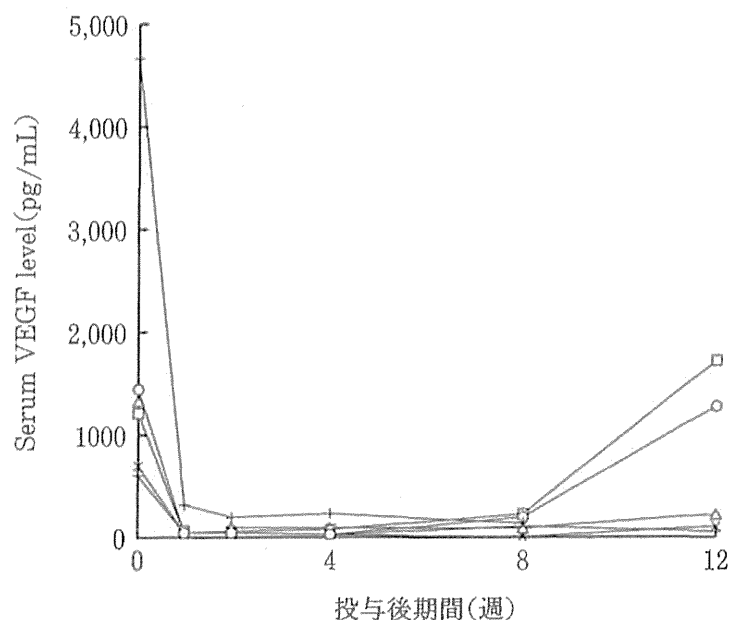
●表 1：ベバシズマブ投与が行われた自験例，報告例

【自験例】					
症例番号	年齢 性	罹病 期間	前治療	併用治療	転帰
1	64 女	40 カ月	PSL,Thal + Dex	Thal + Dex, PBSCT	PBSCT の 2 カ月後 から改善
2	49 男	26 カ月	VAD, CPA, MP	Thal + Dex	胸水減少
3	58 男	74 カ月	PSL	Thal + Dex	不変
4	43 男	61 カ月	PSL, CPA, MP	Thal + Dex, PSL	不変
5	71 男	10 カ月	Thal + Dex	Thal + Dex, PSL	増悪 (6 カ月後死亡)
6	66 女	68 カ月	MP, PSL	MP, PSL	増悪 (2 カ月後死亡)
【報告例】					
報告者 年	年齢 性	罹病 期間	前治療	併用治療	転帰
7 Dietrich, et al. 2008	45 女	数カ月	-	-	改善し PBSCT 施行
8 Buxhofer-Ausch, et al. 2012	44 女	NA	Radiation, CPA	-	改善
9 同上	57 男	5 カ月	Radiation, CPA	-	改善
10 Badros, et al. 2005	60 女	2 年	-	CPA, Dex	改善
11 Chahin, et al. 2007	59 男	13 カ月	-	PBSCT	改善
12 Badros, et al. 2006	52 女	2 年	IVIg, steroids, Mel + Dex	Mel + Dex	改善
13 Ropper, et al. 2010	49 男	4 年	IVIg, PP, AZP	Raditaion	改善し PBSCT 施行
14 D'souza A, et al. 2011	NA	NA	PBSCT	steroids, Len, CPA	不変～死亡
15 Straume, et al. 2006	41 男	NA	CPA	Radiation	増悪～死亡
16 Samaras, et al. 2007	57 男	8 年	MP, radiation, Dex, IVIg, PP, PBSCT	CPA, steroids	増悪～死亡
17 Chong, et al. 2007	48 男	NA	IVIG, Dex, PSL, MMF	Dex, MMF	増悪～死亡

PSL：プレドニゾロン，Thal：サリドマイド，Dex：デキサメサゾン，CPA：シクロホスファミド，PBSCT：自己末梢血幹細胞移植，IVIg：免疫グロブリン療法，MMF：ミコフェノール酸，Len：レナリドミド，NA：not available，PP：血液浄化法，AZP：アザチオプリン，MP：メルファラン＋プレドニゾロン

(文献 1 より改変)

善が得られたのは 2 例であるが，この 2 例では重急性増悪にサリドマイドが併用されており，どちらが有効であったのかは判断が難しかった。残りの 4 例ではサリドマイドあるいはメルファランの治療中に症状が進行したためにベバシズマブの投与を行ったが，投与後の症状改善は得られず，2 例は死亡した。



● 図1：ベバシズマブ投与後の血清 VEGF 値の変化

投与後1週間で急速に低下し，8～12週間，低値が持続する。

VEGF：vascular endothelial growth factor

(文献1より引用改変)

以上の自験例における所見は，ベバシズマブの有効性を支持するものではなかった。報告例11例においても4例がベバシズマブ投与後に効果は認められず死亡している。これらの結果からは，発症から短期間で使用した場合のみに効果がみられるが，進行期に有効であることを示す根拠は得られていない。

ベバシズマブによる明確な有効性が示されていない理由として，本症候群においては多種のサイトカインが上昇して病態を形成しているために，VEGFを単独で低下させても治療効果は限定される可能性と，進行期には既に透過性の高い異常血管新生が全身性に進展しているために効果が得られにくい可能性の2つが考えられる。ただしこの治療によりVEGFの低下は非常に急速に認められるため（図1），胸・腹水や腎機能障害の進行が亜急性に見られた場合に，併用療法として救済的に併用する価値はある可能性があり，今後検討されるべきであろう。

(桑原 聡)

文 献

- 1) Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, et al : Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 84 : 1346-1348, 2013.

脊髄障害性疼痛に対する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の効果

加藤 啓¹⁾ 國府田正雄¹⁾古矢丈雄¹⁾ 大河昭彦¹⁾高橋和久¹⁾ 山崎正志²⁾¹⁾千葉大学大学院医学研究院 整形外科科学講座²⁾筑波大学医学医療系 整形外科

要 旨

われわれは、脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の神経保護効果を基礎研究で報告し、2008 年から実際に急性脊髄損傷、および病態が類似していると考えられる圧迫性脊髄症急性増悪に対する臨床試験を進めている。本試験において、予期せぬ効果として脊髄障害に起因する疼痛が軽減した症例を少なからず経験したことから、G-CSF の脊髄障害性疼痛に対する有効性が示唆された。今回、日常診療で治療に難渋することの多い、圧迫性脊髄症術後の脊髄障害性疼痛に対する G-CSF の臨床的效果と、基礎研究による G-CSF の疼痛軽減機序について報告する。 (ペインクリニック 35 : 1026-000, 2014)

キーワード：脊髄障害性疼痛、顆粒球コロニー刺激因子、圧迫性脊髄症

はじめに

脊髄障害性疼痛とは 2009 年以降に本邦で使われるようになった新しい概念で、何らかの脊髄障害に起因する痛みを総称している。神経障害性痛の関与が大きく、治療に難渋することが少なくない。本邦においては約半数の患者が圧迫性脊髄症に起因することが報告されており¹⁾、手術による除痛効果も必ずしも芳しくない。そのため、現代の医学をもってしても十分な治療法が確立されていないといえる。

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・増殖・生存促進などの作用を有す

る造血性サイトカインで、本邦では、がん化学療法による好中球減少症や、末梢血幹細胞移植時の造血幹細胞の末梢血への動員などの目的で臨床使用されている²⁾。中枢神経系においては脳卒中モデルに対する神経保護作用が報告されており³⁾、脳梗塞に対する臨床試験も行われている⁴⁾ことから、われわれは脊髄損傷に対しても G-CSF が有効であると考え、動物実験モデルを用いてその有効性を報告してきた^{5,6)}。また、Fehlings ら^{7,8)}は、脊髄損傷と頸椎症性脊髄症の脊髄病変には類似点が多いため、脊髄損傷治療を目的として現在開発されている神経保護療法は、頸椎症性脊髄症に対しても応用可能であると報告している。この報告を踏まえ、われわれは 2008 年から、急性脊髄損傷および圧迫性

〈Special Article〉 Recent topics of the management of musculoskeletal pain
Therapeutic effects of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for spinal neuropathic pain
Kei Kato, et al
Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University

表 1 G-CSF 投与前の患者背景

性 別（男：女）〔症例〕	9：3
年 齢〔歳〕（平均±SD）	69±6.5
診 断：靱帯骨化症	8
その他	4
高 位：頸 椎	9
胸 椎	3
罹病期間〔年〕（平均±SD）	7.9±8.5
疼痛部位：At-level	8
Below-level	8

脊髄症急性増悪に対し、G-CSF を用いた神経保護療法の臨床試験を進めている^{9,10)}。本試験において、G-CSF の安全性と神経保護効果が確認されたとともに、圧迫性脊髄症患者においては、予期せぬ効果として、脊髄障害に起因する疼痛が軽減した症例を少なからず経験した¹¹⁾。このことから、G-CSF の脊髄障害性疼痛に対する有効性が示唆されたため、圧迫性脊髄症に付随した脊髄障害性疼痛を対象に、G-CSF の臨床試験を行った¹²⁾。今回は、日常診療で難渋することの多い、圧迫性脊髄症術後の脊髄障害性疼痛に対して行った G-CSF の臨床試験結果と、その作用機序解明のために行った基礎研究について報告する。

1. 圧迫性脊髄症術後の脊髄障害性疼痛に対する臨床試験

1) 対象と方法

圧迫性脊髄症の術後症例で、術後半年以上経過しても疼痛が遺残して通常の内服治療（麻薬性鎮痛薬は使用していない）では十分な効果の得られない症例を対象とした。2009 年 8 月から 2011 年 10 月の期間に G-CSF を投与し、6 カ月以上経過観察し得たのは 12 症例であった。経過観察期間中には他の薬物の新規投与や物理治療等の開始は禁止した。投与量、期間は圧迫性脊髄症急性増悪症例のプロトコールと同じく

10 μ g/kg/日×5 日間の点滴静注とした。

国際疼痛学会の分類に従い、疼痛部位と障害脊髄の位置関係から、脊髄障害性疼痛を障害髄節高位から 2 髄節以内の領域の At-level pain と 3 髄節以上尾側の領域の Below-level pain に分類した。疼痛の程度は visual analogue scale（VAS：0～100）を用いて評価した。統計学的評価には Wilcoxon の符号付順位検定を用い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

2) 結 果

対象は、男性 9 症例、女性 3 症例で、平均年齢は 69 歳であった。半数以上が靱帯骨化症の症例で、障害脊髄高位は頸髄 9 症例、胸髄 3 症例であった。疼痛の罹病期間は平均 7.9 年と長かった。At-level pain が 4 症例、Below-level pain が 4 症例、両者の合併が 4 症例であった（表 1）。事前に非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）9 症例、プレガバリン 4 症例、クロナゼパム 2 症例の他、1 人平均 2.6 薬物を服用していた。副作用の問題や無効などの理由で、全く内服治療をしていない症例も 2 症例存在した。

難治性疼痛を反映して、G-CSF 投与前の VAS 値は全症例で 50 以上であった。G-CSF 投与後に 20 以上の VAS 値の改善が認められたのは 12 症例中 7 症例（58%）に留まり、そのうち 6 症例で投与後 3 カ月以降に VAS 値の

表2 G-CSF 投与後の VAS の変化

症例 No.	VAS				
	投与直前	1 週	1 カ月	3 カ月	6 カ月
1	60	20	20	20	30
2	50	40	40	40	50
3	80	50	50	50	50
4	90	90	90	90	90
5	60	0	0	60	60
6	90	45	45	90	90
7	90	90	90	90	90
8	80	60	60	80	80
9	80	80	80	80	80
10	60	40	40	60	60
11	60	50	60	60	65
12	80	20	20	80	80
平均±SD	73±14	49*±28	50†±28	67‡±22	69‡±19

*：投与直前に比し著しく有意に減少 ($p<0.01$)

†：投与直前に比し有意に減少 ($p<0.05$)

‡：投与後 1 週に比し有意に増加 ($p<0.05$)

再上昇を認めた (表 2)。平均 VAS 値は投与前 73 から G-CSF 投与後 1 週で 49 と有意な改善が認められた ($p<0.01$) もの、投与後 3 カ月では 67 と、投与前に近い状態に再増悪しており、疼痛軽減効果が失われていた (図 1)。本試験において神経症状の改善はほとんど得られなかったが、重篤な有害事象の発生も認めなかった。

3) 考 察

脊髄障害性疼痛は、本邦で提唱された新しい概念であり、まだ、未解明な点が多い。文献は、ほとんどが脊髄損傷後の神経障害性痛について報告されたものであり、現在の知見の多くはこれらの研究に基づいたものである。病態が複雑で未だ十分な機序の解明はされていないが、近年の研究により、疼痛の発現や遷延化の機序として、脊髄後角細胞の興奮性増加¹³⁾、下行性疼痛抑制系の障害¹⁴⁾、脊髄後角におけるグリア細

胞の活性化¹⁵⁾、脊髄後角での感覚伝達の長期増強 (long-term potentiation)¹⁶⁾、脊髄上位中枢の障害¹⁷⁾などが解明されてきた。これらが複雑に関与して障害脊髄の後角レベル、あるいは上位中枢レベルに中枢性感作 (central sensitization) や可塑的变化が生じることで、慢性疼痛に関与していると考えられている。

At-level pain は神経根や障害脊髄後角の障害を反映しており、末梢神経と中枢神経両方の関与が考えられる神経障害性痛である。脊髄損傷後、比較的短期間で出現するといわれている。一方で、Below-level pain は、At-level pain とは機序が異なり、脊髄視床路の障害を反映すると考えられており、純粋な中枢性神経障害性痛である。At-level pain より遅れて出現し、より難治性であることが指摘されている¹⁸⁾。今回の検討では、罹病期間の長い術後遺残性疼痛のため難治性の Below-level pain の割合が多く、脊髄障害が索路にまで及んで感覚神経に可

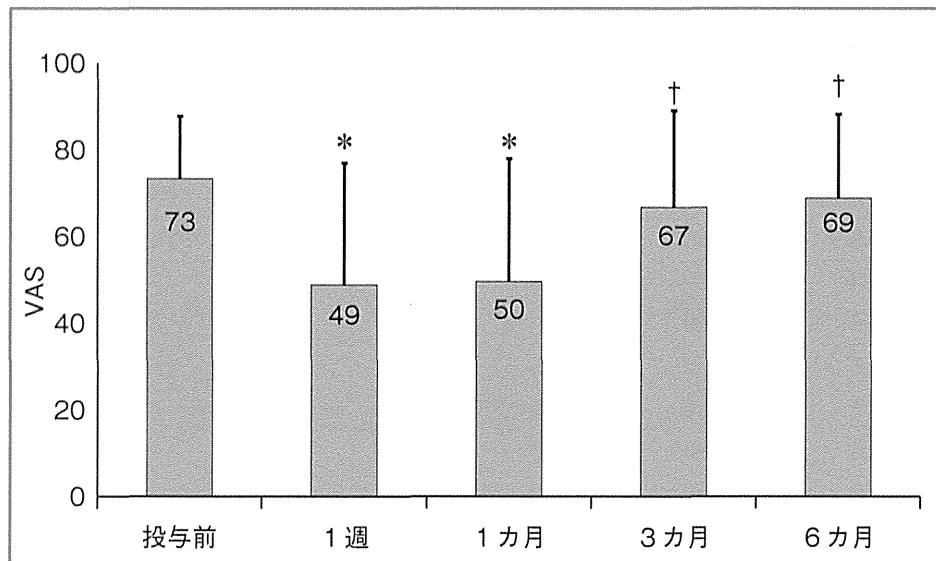


図 1 G-CSF 投与前後平均 VAS 値

* : $p < 0.01$ (投与前比), † : $p < 0.05$ (投与後 1 週比)

塑的变化が生じたため、G-CSF の効果が不十分な症例が多かった可能性が示唆される。

比較的研究の進んでいる脊髄損傷後神経障害性疼痛の薬物治療において、Baastrup らは、無作為化二重盲検試験の結果¹⁹⁻²²⁾から、抗てんかん薬であるプレガバリンとガバペンチン、三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンの 3 薬物を第一選択薬として推奨している²³⁾。また、これらでも効果が不十分や、副作用等で使用できない場合には、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込阻害薬 (SNRI)、トラマドール、オピオイドなども加え、多様な作用機序を組み合わせで治療していくことを重視している。しかし、これらのあらゆる薬物治療を行っても十分な効果が得られない症例も存在し、未だ適切な治療法が確立されていないのが現状である。

本邦では、脊髄障害性疼痛患者の約半数が圧迫性脊髄症に起因する¹⁾ため、脊髄損傷後神経障害性痛とは厳密には病態が異なる可能性があるが、圧迫性脊髄症に伴う疼痛に局限した報告となると極めて少なく、今までは脊髄症に対する効果判定として神経症状の改善ばかりに着目

され、痛みについての評価がほとんどなされていなかったといえる。しかし、日常診療の場において、脊髄症は改善しても、痛みやしびれで苦しむ圧迫性脊髄症術後の患者を目にすることは少なくない。現在では、JOACMEQ などの患者立脚型の評価が使用されるようになってきており、患者の痛みが治療成績に評価されるようになった。また、平成 22 年度から、厚生労働省により「脊髄障害性疼痛症候群」が研究奨励分野に指定されて大規模研究が進められているため、今後は、圧迫性脊髄症に付随する痛みについての研究が進むことが期待される。数少ない報告として、竹下ら²⁴⁾は、圧迫性脊髄症の手術例と保存治療例で痛み、しびれの有病率は変わらないと報告している。また、橘ら²⁵⁾は、圧迫性脊髄症に伴う脊髄障害性疼痛は術後いったん改善するが、その後、再燃する傾向があると報告している。このことから、圧迫性脊髄症に伴う脊髄障害性疼痛に対する除圧手術の効果は限局的である可能性が示唆される。

今回の検討では、圧迫性脊髄症術後の遺残性疼痛における G-CSF の効果は、全症例に満足

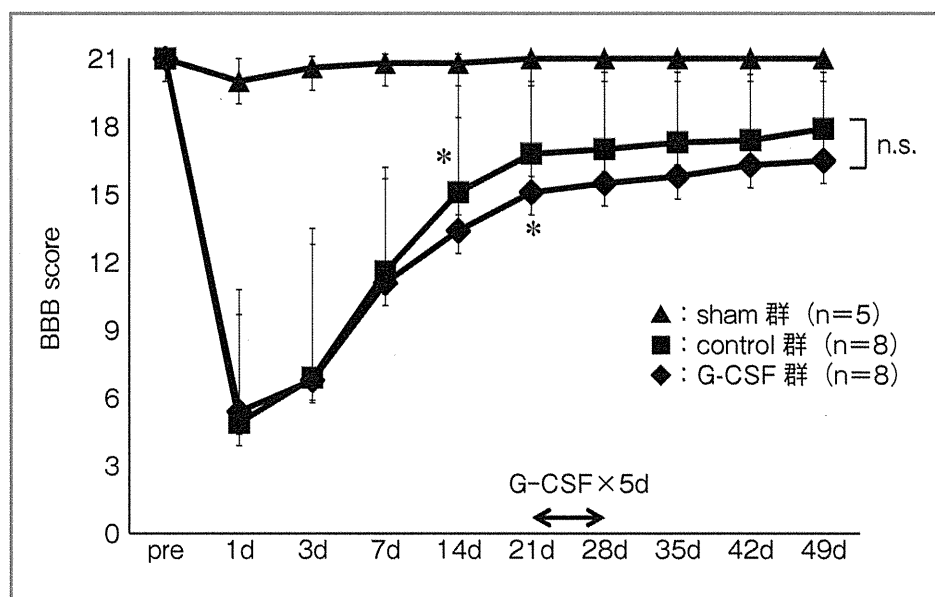


図2 BBB スコア

* : $p < 0.05$ (sham 群比) (2-way repeated ANOVA)

のいくものではなかったが、症例によっては十分な効果が得られた。今後はどのような疼痛に対して有効なのか、判別していく必要があると考えている。また、疼痛軽減効果が3カ月程度で消失する症例が多く、将来的には3カ月ごとに投与することが望ましい可能性が示唆された。

本研究の limitation として、本研究が control 群のない open label study で、placebo 効果の可能性を否定しきれないことが挙げられる。そこで、G-CSF の脊髄障害性疼痛に対する除痛効果を明らかにすべく、前向き・placebo 対照・単盲検比較試験を計画した。すでに、千葉大学医学部附属病院 IRB の許可を得ており、当科外来で患者リクルートを開始した (UMIN ID : UMIN000012486)。

もう一つの limitation は、G-CSF の脊髄障害性疼痛に対する除痛効果の作用機序が不明な点である。これを明らかにするため、ラット脊髄損傷モデルを用いた基礎研究を行った。

2. 基礎研究

1) 対象と方法

8～10 週齢の SD 系雄性ラットを使用し、全身麻酔下に第8胸椎を椎弓切除し、NYU impactor を用いて 6.25 mm の高さから錘を落下させ、脊髄圧挫損傷モデルを作製した。3週間後に、後肢の運動麻痺が十分回復し、後肢に allodynia が出現するのを確認した上で G-CSF を投与した。運動麻痺の評価には BBB スコアを用いた。疼痛関連行動の評価としては、定期的に von Frey filament を用いて後肢の逃避反応閾値を計測した ($n=8$)。経過観察期間は G-CSF 投与後 4 週間とした。投与量は、先行研究で急性脊髄損傷に対する神経保護効果の見られた $15 \mu\text{g/kg/日}$ の 5 日間腹腔内投与とした。Control 群には同量の生理食塩水を投与し、同様に行動評価を行った ($n=8$)。また、G-CSF 投与後 1 週間で腰膨大部の脊髄後角を採取して免疫染色を行い、疼痛関連性グリア細胞の発現

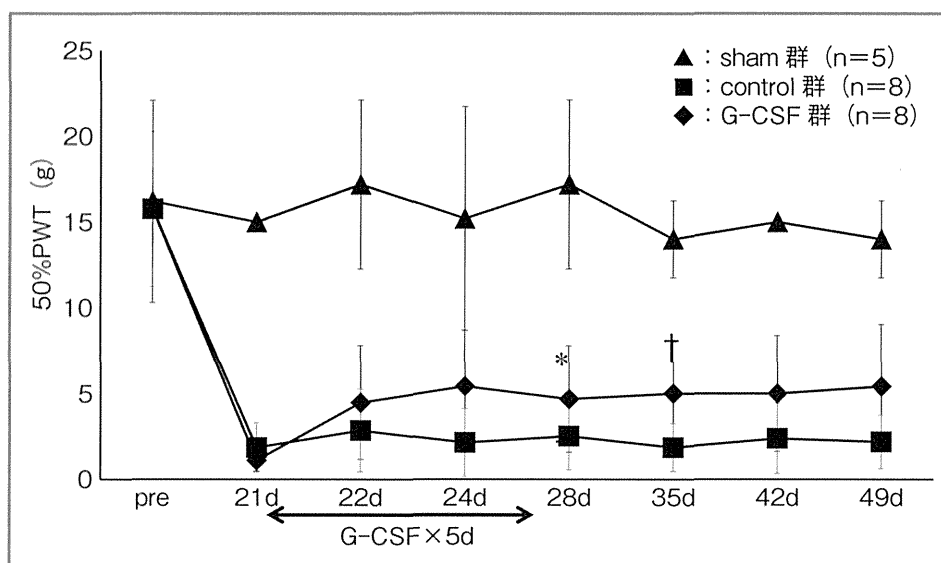


図3 Von Frey test

* : $p < 0.05$ (sham 群比), † : $p < 0.05$ (control 群比) (2-way repeated ANOVA)

を評価した。

2) 結 果

脊髄損傷後3週間の時点で37% (16/43匹) のラットに後肢の allodynia を認めた。BBB スコアは脊髄損傷後に sham 群と比べ有意に減少したが、G-CSF 群と control 群で改善の程度は変わらず、急性期を脱した脊髄損傷では G-CSF の神経保護効果は乏しかった (図2)。G-CSF 投与後3日目以降に後肢の逃避反応閾値の有意な増加がみられ、経過観察期間でその効果は持続していた ($p < 0.05$, ANOVA) (図3)。免疫組織学的評価では、GFAP 陽性細胞数には有意な変化を認めなかったが、OX-42 陽性細胞数は少なく microglia の活性化が抑制されていた (図4)。

3) 考 察

今回の実験で、G-CSF が脊髄損傷後神経障害性疼痛に対して疼痛軽減効果を有することが証明された。G-CSF を脊髄障害性疼痛に対して使用した報告はないが、Ro ら²⁶⁾は、ラット坐

骨神経結紮モデルによる末梢性神経障害性痛において、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。また、疼痛に関して研究した報告ではないが、Lee ら²⁷⁾は、G-CSF を脊髄損傷後亜急性期のラットに投与したところ、control 群と比較して運動麻痺の有意な改善と、損傷脊髄部での microglia の集積細胞数の減少を報告している。脊髄損傷後の神経障害性痛にグリア細胞の活性化が関与していることは報告されており¹⁵⁾、Cho ら²⁸⁾は、ラット脊髄損傷モデルに microglia の活性化を抑制する minocycline を投与することで神経障害性疼痛が軽減することを報告している。本研究でも、脊髄損傷後の脊髄膨大部で microglia の活性化が抑制され、それによって below-level pain が改善したことが推測された。このことから、G-CSF による脊髄障害性疼痛抑制効果の一因が microglia の活性化抑制であることが示唆された。

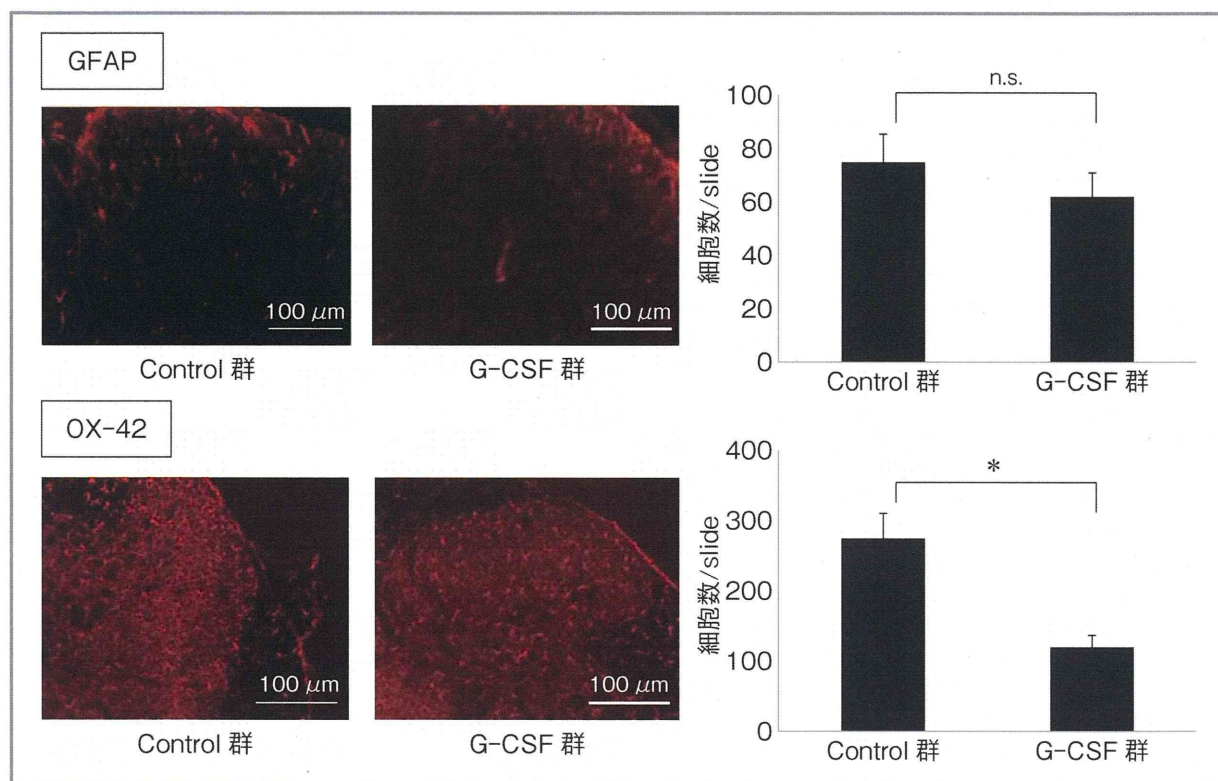


図4 脊髄腰膨大部免疫組織学的評価

* : $p < 0.05$ (control 群比)

おわりに

圧迫性脊髄症術後の脊髄障害性疼痛に対する G-CSF の臨床的効果は、症例によっては十分な効果が得られた。3 カ月程度で疼痛軽減効果は減弱した。現在、脊髄障害性疼痛に対してさらにその効果を検討中である。ラット脊髄損傷モデルを用いた基礎研究により、microglia の活性化抑制が G-CSF の疼痛軽減効果の一つの機序であることが示唆された。

文 献

- 1) 内田研造, 中嶋秀明, 渡邊修司, 他: 運動器慢性疼痛の基礎知識: 脊髄障害性疼痛. 整形外科 63 : 722-726, 2012
- 2) 北川誠一, 湯尾 明: G-CSF の基礎, 作用機序. Biotherapy 6 : 20-28, 1992

- 3) Schäbitz WR, Kollmar R, Schwaninger M, et al: Neuroprotective effect of granulocyte colony-stimulating factor after focal cerebral ischemia. Stroke 34 : 745-751, 2003
- 4) Shyu WC, Lin SZ, Lee CC, et al: Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. CMAJ 174 : 927-933, 2006
- 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 1149 : 223-231, 2007
- 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 66 : 724-731, 2007
- 7) Fehlings MG, Skaf G: A review of the pathophysiology of cervical spondylotic myelopathy with insights for potential novel mecha-

- nisms drawn from traumatic spinal cord injury. *Spine* 23 : 2730-2737, 1998
- 8) Yu WR, Liu T, Kiehl TR, et al: Human neuropathological and animal model evidence supporting a role for Fas-mediated apoptosis and inflammation in cervical spondylotic myelopathy. *Brain* 134 : 1277-1292, 2011
 - 9) 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* 1 : 482-489, 2012
 - 10) 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* 21 : 2580-2587, 2012
 - 11) Yamazaki M, Sakuma T, Kato K, et al: Granulocyte colony-stimulating factor reduced neuropathic pain associated with thoracic compression myelopathy: Report of two cases. *J Spinal Cord Med* 36 : 40-43, 2013
 - 12) 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* 22 : 197-204, 2013
 - 13) Mendell LM, Wall PD: Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature* 206 : 97-99, 1965
 - 14) Basbaum AI, Fields HL: Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 7 : 309-338, 1984
 - 15) Watkins LR, Milligan ED, Maier SF: Spinal cord glia: New players in pain. *Pain* 93 : 201-205, 2001
 - 16) Randić M, Jiang MC, Cerne R: Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *J Neurosci* 13 : 5228-5241, 1993
 - 17) Gorecki J, Hirayama T, Dostrovsky JO, et al: Thalamic stimulation and recording in patients with deafferentation and central pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 52 : 219-226, 1989
 - 18) Siddall PJ, McClelland JM, Rutkowski SB, et al: A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. *Pain* 103 : 249-257, 2003
 - 19) Cardenas DD, Warms CA, Turner JA, et al: Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: Results of a randomized controlled trial. *Pain* 96 : 365-373, 2002
 - 20) Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, et al: Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 29 : 743-751, 2004
 - 21) Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, et al: Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 88 : 1547-1560, 2007
 - 22) Siddall PJ, Middleton JW: A proposed algorithm for the management of pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 44 : 67-77, 2006
 - 23) Baastrup C, Finnerup NB: Pharmacological management of neuropathic pain following spinal cord injury. *CNS Drugs* 22 : 455-475, 2008
 - 24) 竹下克志, 藤原奈佳子, 星地亜都司, 他: 四肢のしびれ感圧迫性頸髄症の痛みとしびれ. *臨床整形外科* 45 : 683-687, 2010
 - 25) 橘 俊哉, 森山徳秀, 岡田文明, 他: 脊髄障害性疼痛: 自験例の検討. *中部日本整形外科災害外科学会雑誌* 54 : 861-862, 2011
 - 26) Ro LS, Chen SR, Chao PK, et al: The potential application of granulocyte colony stimulating factor therapy on neuropathic pain. *Chang Gung Med J* 32 : 235-246, 2009
 - 27) Lee JS, Yang CC, Kuo YM, et al: Delayed granulocyte colony-stimulating factor treatment promotes functional recovery in rats with severe contusive spinal cord injury. *Spine* 37 : 10-17, 2012
 - 28) Cho DC, Cheong JH, Yang MS, et al: The effect of minocycline on motor neuron recovery and neuropathic pain in a rat model of spinal cord injury. *J Korean Neurosurg Soc* 49 : 83-91, 2011

※

※

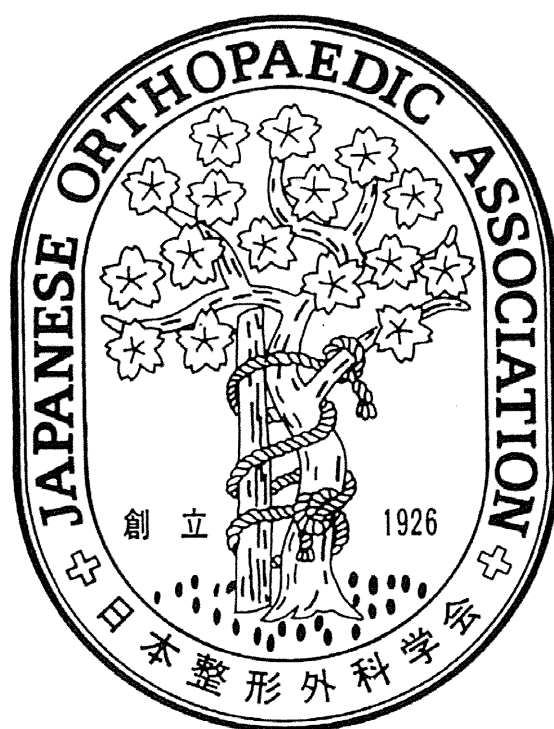
※

日本整形外科学會雜誌

NIPPON SEIKEIGEKAGAKKAI ZASSHI

The Journal of
the Japanese Orthopaedic Association

Vol. 88 No. 4 April 2014



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 Yamamuchi, 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、

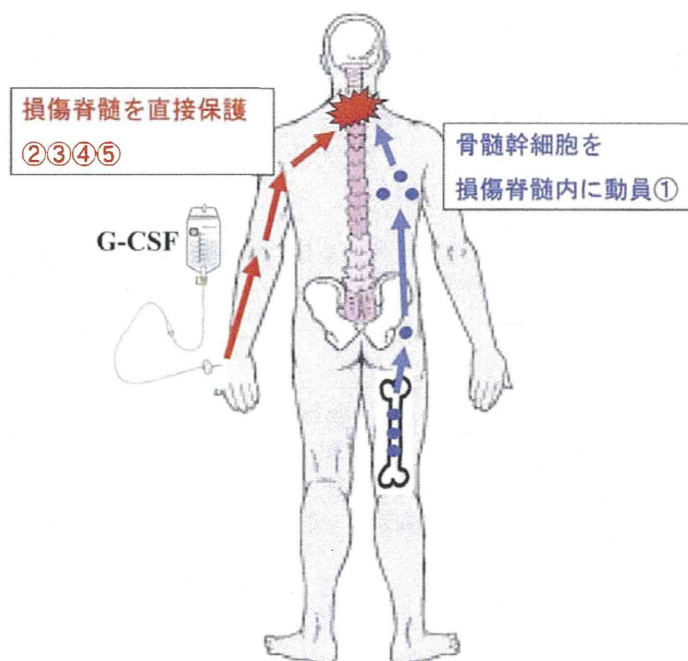


図1 急性脊髄損傷に対する G-CSF の神経保護効果の機序。
① G-CSF により動員された骨髄幹細胞が脊髄損傷部に生着する。②直接的に神経細胞のアポトーシスを抑制する。③オリゴデンドロサイトの細胞死を抑制し髄鞘を保護する。④炎症性サイトカイン(TNF- α , IL-1 β)発現を抑制する。⑤血管新生を促進する。

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

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

1. 選択基準(以下の条件をすべて満たす患者)
 - ①急性頸髄損傷患者(受傷後 48 時間以内)
 - ②性別：不問
 - ③年齢：16 歳～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もつ患者
 - ③過去 5 年以内の悪性疾患の既往をもつ患者
 - 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

表 2 G-CSF 群および対照群の症例データ

	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)
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 脊髄損傷の重症度(AIS)

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

表 4 全症例における AIS の変化

全症例	G-CSF 群		対照群		p
	(19 例)		(26 例)		
1 段階改善	9 例	47.4%	8 例	30.8%	0.205
2 段階改善	2 例	10.5%	1 例	3.8%	0.382
1 段階以上改善	11 例	57.9%	9 例	34.6%	0.106

表 5 重度不全麻痺例 (AIS : B, C) における AIS の変化

重度不全麻痺例 (AIS：B, C)	G-CSF 群		対照群		p
	(7 例)		(7 例)		
1 段階改善	5 例	71.4%	3 例	42.9%	0.589
2 段階改善	2 例	28.6%	0 例	0.0%	0.231
1 段階以上改善	7 例	100.0%	3 例	42.9%	p<0.05

表 6 G-CSF 群および対照群における ASIA 運動スコアの変化

		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)	p<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)	p<0.05

AISA 運動スコア : 0-100 点

あった (表 4)。対象を受傷時の AIS が B および C の重度不全麻痺例に絞って解析すると, G-CSF 群の改善が対照群に比し有意に良好であった (表 5)。

3. ASIA 運動スコア

全症例を対象とした解析では, 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 (表 6)。続いて, 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 (表 6)。

4. 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。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 投与後に骨痛を訴えた例はなかった。

考 察

1. 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 3 カ月の時点での運動スコアに関して、対照群に比して有意に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大量投与療法は急性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、さらに呼吸器、消化器系への副作用が高率に発生するため、代替薬の必要性が高まっている⁷⁾。今回の結果から、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。特に、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。

今回の試験で特に興味深かったのは、G-CSF 群で受傷時の AIS が B および C であった 7 例では、全例が 1 段階以上の改善を示していたことである。すなわち、これらの重症度の脊髄損傷患者に対して、G-CSF 神経保護療法が最も効果を発揮する可能性があると考えられる。

2. G-CSF 神経保護療法の安全性

G-CSF を投与することにより、骨髓造血能が亢進し、それに伴う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・嘔吐などの副作用が報告されている。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。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と脾臓破裂などの合併症が起こった例の報告がある⁷⁾。今回の G-CSF 投与例において、投与期間中および投与後に上記の有害事象の発生はみられなかった。今回の投与量、投与方法、投与期間であれば、急性脊髄損傷患者に対する G-CSF 神経保護療法の安全性に問題はないと考える。

3. 今後の臨床試験の計画

急性脊髄損傷に対する 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 μ g/kg/日を連続 5 日間点滴静注する治療群と、生理食塩水を同一条件で点滴静注する対照群を無作為に設定する予定である。ランダム化プラセボ対照比較試験のデザインで臨床試験 Phase IIb を完遂することにより、急性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。

結 論

急性脊髄損傷患者 45 例に対して、G-CSF 神経保護療法の有効性を検証する多施設前向き比較対照試験を施行した。G-CSF 投与期間および投与後に重篤な有害事象の発生はなかった。神経学的には G-CSF 投与により有意な運動麻痺の改善を認めた。以上より、急性脊髄損傷患者に対する G-CSF 神経保護療法の有効性が示された。

本研究は厚生労働省科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業および厚生労働省革新的医薬品・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) 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.
- 2) 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.
- 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: 223-31.
- 4) 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.
- 5) Kadota R, Koda M, Kawabe J, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) protects oligo-

- dendrocyte and promotes hindlimb functional recovery after spinal cord injury in rats. PLoS One. 7(11): e50391, 2012.
- 6) 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.
 - 7) 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; 1: 2580-7.
 - 8) 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.

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⁾。圧迫性脊髓症においても脊髓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。慢性的な脊髓圧迫により急性脊髓損傷と同様に 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、脊髓の機能障害が起これと考えられている。

圧迫性頸部脊髓症の患者において、時に比較的軽い外傷を契機に、または誘引なく急速な症状の増悪をみることがある。こうした脊髓症の急性増悪は脊髓内部での神経細胞・グリア細胞の細胞死が関与していると考えられており、一部急性脊髓損傷と類似した病態が想定される。圧迫性脊髓症の急性増悪を放置すると難治性となりうる。脊髓損傷と類似した病態が関与している圧迫性頸部脊髓症急性増悪例でも、急性脊髓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髓損傷モデルに 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 の損傷脊髓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髓損傷部に生着する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) 発現を抑制する¹³⁾、(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 の急性脊髓損傷に対する神経保護作用が明らかにされた急性脊髓損傷と類似の病態が想定される圧迫性頸部脊髓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、我々は圧迫性脊髓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、圧迫性脊髓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、圧迫性脊髓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