

2014/9054B

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（障害者対策総合研究開発事業（身体・知的等障害分野））

脊髄損傷の個別診断による歩行訓練法選択の
最適化に関する研究

平成24年度～平成26年度 総合研究報告書

研究代表者 緒方 徹

平成27(2015)年4月

目 次

I. 総合研究報告		
脊髄損傷の個別診断による歩行訓練法選択の最適化に関する研究 -----		1
緒方 徹		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----		11
III. 研究成果の刊行物・別刷 -----		15

厚生労働科学研究費補助金
(障害者対策総合研究事業 (障害者対策総合研究開発事業 (身体・知的等障害分野)))
総合研究報告書

脊髄損傷の個別診断による歩行訓練法選択の最適化に関する研究

研究代表者 緒方 徹 国立障害者リハビリテーションセンター
障害者健康増進・スポーツ科学支援センター長

研究要旨

本研究では、脊髄損傷患者に対して臨床現場で研究が進められている歩行訓練について、その歩行機能回復の神経メカニズムに基づいて、各症例にとって最適な訓練法選択をする体系の確立を目指したものである。脊髄損傷者の評価は血液バイオマーカーや画像を用いた神経回路そのものの状態（ハードウェア）と歩行に阻害的に働く脊髄反射による不随意的動き（ソフトウェア）の評価の両面から行った。

血液バイオマーカーとして近年軸索損傷マーカーとして着目されているpNF-Hを取り上げ、脊髄損傷の不全麻痺症例群における重症度判定・予後予測を試みた。その結果受傷後3日目の採血で血中pNF-Hを測定するとAIS Cの症例とDの症例を識別できることが明らかとなった。さらに脊髄損傷以外の神経病態においても検索を行い、外傷性脳損傷、腰部脊柱管狭窄症、頸椎症性脊髄症といった外傷から慢性疾患に至るまで、pNF-Hはマーカーとして機能することを明らかにした。痙縮評価については、作成した足関節他動背屈装置にて力学的粘弾性を定量的に評価することができた。そして脊髄固有神経回路の評価として、筋電図モニタリングによる脊髄機能マッピングを行い、脊損者の特徴を抽出することに成功した。こうした脊髄損傷の量的・機能的評価法の整備によって今後、不全麻痺脊髄損傷をその病態に応じて区分することが可能となった。また臨床面では免荷式歩行訓練の実施上の問題点整理を行い、免荷姿勢への設置が容易な歩行器の導入が現場での訓練実施を容易にすることを見出している。

脊髄損傷は新規薬物治療や細胞治療などさまざまな治療手段の導入が期待される分野であるが、これまで臨床試験を効果的に運用することが困難な分野でもあった。本研究の成果は、脊髄損傷を臨床的な神経所見だけでなく、より正確に定量的に評価・分類する事を可能にしておき、リハビリテーション以外の分野にも応用されていくことが期待される。今後、バイオマーカー評価で従来の治療法では機能回復が困難な症例を選定し、さらに痙縮が強い症例に対し積極的な免荷式歩行訓練を亜急性期に実施していくプロトコールが考えられる。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関
における職名

赤居 正美
(国際医療福祉大学大学院 副大学院長)
河島 則天
(国立障害者リハビリテーションセンター研究所 室長)
中澤 公孝
(東京大学大学院総合文化研究科 教授)
筑田 博隆
(東京大学医学部附属病院 特任講師)
住谷 昌彦
(東京大学医学部附属病院 助教)
金子 慎二郎
(村山医療センター 医長)
山内 淳司
(成育医療研究センター研究所 室長)

A. 研究目的 (もとは「背景」)

脊髄損傷者に対するリハビリ分野では、残存する神経回路の再学習を通じて麻痺部位の機能回復を誘導するニューロリハビリが注目され、中でも歩行神経回路を活性化する部分免荷式歩行訓練は海外で臨床試験が行われるなど、臨床への導入が進んでいる。しかし、この訓練の対象となる亜急性期の不全脊髄損傷者の病態は個人差が非常に大きく、訓練の適応基準については世界的に見ても定まっていない。こうした訓練前の適応判定・個別評価と訓練効果判定法の確立の遅れは、ニューロリハビリ分野のエビデンスの集積や訓練技術の普及の妨げになることが懸念され、客観性の高い評価体系の確立が必要とされている。

申請者らは脊髄損傷者に対する歩行ニューロリハビリ研究（障害対策総合研究事業H21-23）の成果から、歩行の再学習過程において下肢筋トーン（緊張度）や痙縮の程度が極めて重要であることを見出している（Kamibayashi, Nakazawa et al., *Exp Brain Res*, 2010）。また一方で、損傷によって失われた神経組織の量を血中に漏出する神経組織特異的蛋白質の測定によって推測し、その値から各症例の重症度と予後を推定する脊髄損傷バイオマーカー研究に着手しており、その有用性について報告している（Hayakawa, Ogata et al., *Spinal Cord*, accepted）。これら2つはそれぞれ脊髄神経回路における運動制御プログラム（ソフトウェア）と回路自体の状態（ハードウェア）を評価するアプローチとして位置づけることができ、今回申請者らはこれらを体系化することで脊髄損傷者の個別評価の問題を解決するという独創的な着想に到った。

本研究は、下肢の動きが残存するが実用歩行困難な不全脊髄損傷者を対象に、歩行再獲得をめざしたニューロリハビリへの適応判定と訓練プロトコル選別、さらに訓練効果判定の評価システムを構築することを目的としたものである。

B. 研究方法

本研究を開始するに当たり、課題を整理した。

- 1) バイオマーカー臨床データベースの構築（緒方、筑田、金子、山内）
- 2) 筋トーン・痙縮の客観的評価とそれに応じた訓練方法の作成（河島・住谷）
- 3) 固有脊髄経路の残存評価（中澤、河島）
- 4) 脊髄損傷症例に対する介入の臨床課題の検討（赤居、筑田、金子）

1) バイオマーカー臨床データベースの構築

バイオマーカーは一般的に生体から得られる血液・脳脊髄液といったサンプルを解析し、疾患の診断・予後予測・治療方針に資する情報を得るという考え方である。これが神経外傷に関するバイオマーカーの場合は、外傷によって損傷を受けた神経組織から漏出する細胞内蛋白を血液や脳脊髄液中で測定することとなり、本研究では近年あらたにバイオマーカーとしての有用性が報告されている神経軸索損傷マーカーのpNF-H（リン酸化ニュー

ロフィラメント）について検討した。すなわち、このバイオマーカーで、その損傷度合い（損傷した神経組織の量）を推定することを試みた。これは、不全脊髄損傷の訓練前評価という視点では、神経回路のハードウェア面での評価と位置付けられる。

具体的な方法としては、脊髄損傷症例を救急病院への来院時に登録し、その急性期における血中pNF-H値をELISA法により測定、さらに臨床情報と関連付けることとした。

またさらに、脊髄損傷の際に合併しうる他の疾患におけるpNF-Hの動態も明らかにすることをめざし、外傷性脳損傷、頸椎性脊髄症、腰部脊柱管狭窄症についてデータ収集を行い、血中pNF-H値の臨床利用における注意点を検討した。

一方、山内・緒方によってpNF-Hの値が示す生物学的な意義について基礎研究を含めた検討が行われた。これは培養神経細胞に対して軸索損傷を加える実験系を作成し、培養液中に放出されるpNF-Hを測定しながら、そのメカニズムの検討を目指した。

2) 筋トーン・痙縮の客観的評価とそれに応じた訓練方法の作成

これまでの我々の神経リハビリテーションの研究成果から、痙縮の程度は不全脊髄損傷者の歩行機能回復において重要なものと考えられる。本研究では、神経回路のソフト面の評価の中で痙縮をとりあげた。分担研究者の河島は痙縮の評価方法についての検討を行った。具体的には足関節を他動的に設定された角速度で動かしながら、その抵抗力を測定する機器を作成し、脊髄損傷者に対する測定を実施した。

3) 固有脊髄経路の残存評価

歩行訓練が想定される脊髄損傷者の多くは下位頸髄から胸髄レベルでの脊髄障害を有している。近年の基礎研究成果から損傷脊髄が機能回復を果たすためにはもともとの運動指令伝達経路である皮質脊髄路の再生よりも、むしろ脊髄内の神経回路同士をつなぐ「固有脊髄経路」を運動指令伝達の迂回経路として利用する神経回路の再構築が重要であることが示唆されている。

しかし、これまで固有脊髄路の状態を把握する上での確立した手法はなく、画像診断においても

困難な課題と考えられていた。本研究では歩行生理学のこれまでの知見を踏まえ、四肢の周期的な動きを制御するパターンジェネレーターに着目した誘発電位を用いた手法と、歩行時の筋電図を脊髄神経支配のモデルに当てはめた手法の2つを検討した。

4) 脊髄損傷症例に対する介入の臨床課題の検討

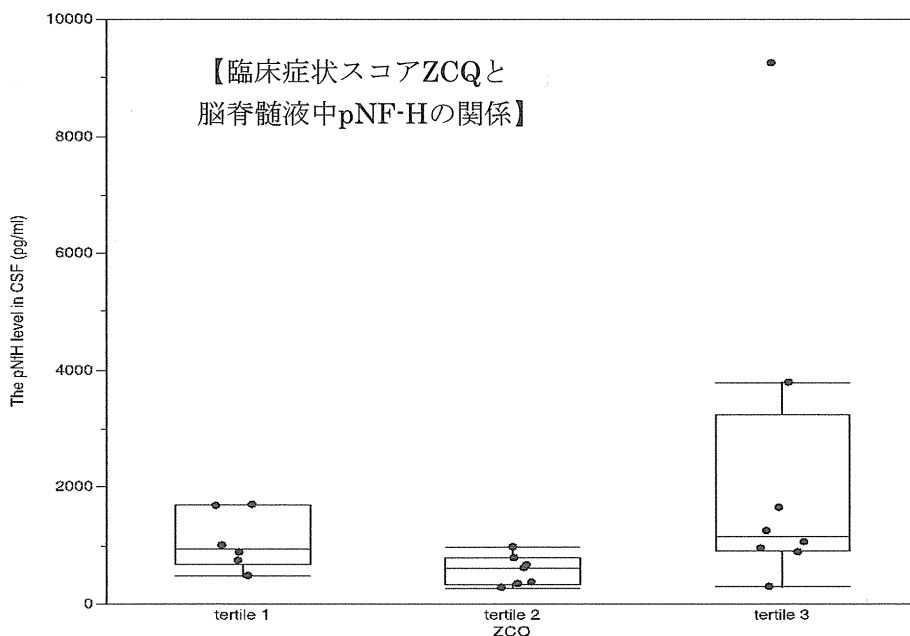
不全脊髄損傷に対する歩行リハビリは受傷後急性期から開始されることが望まれるが、重点的に行われるのは状態が安定し、2次的に転院した施設においてであることが多い。本研究では急性期病院での血液データによる重症度分類と2次病院での評価をもとに訓練法を最適化することを目指している。分担研究者の赤居と金子により実際に2次病院で歩行訓練を実施する際に、どのような問題が生じ、それを克服する為に必要な施設・環境整備として何が必要かを検討した。特に、近年開発が進んでいるロボットリハビリや免荷システムの活用について検討した。

(倫理面への配慮)

研究は国立障害者リハビリテーションセンター倫理審査委員会の承認を得た上で実施している(取得済)。血液データの収集は国立リハビリセンター以外の施設でも実施するため、それぞれの実施期間での倫理委員会の承認を癒えて実施している。

C. 研究結果

1) バイオマーカーのデータ収集は主に研究分担者の筑田と住谷によって実施された。計測の対象は急性期脊髄損傷、慢性期脊髄損傷にとどまらず、腰部脊柱管狭窄症、外傷性脳損傷、意識障害、認知機能障害など、多岐に及んだ。これは脊髄損傷が他の外傷と合併損傷を呈することが少なくないこと、および脊髄損傷症例の高齢化を受けて、受傷前から様々な疾患を有している症例が増加傾向にあることを考慮してのことである。平成26年度は腰部脊柱管狭窄症の症例について、解析を行いその成果を論文として投稿した(下図)。



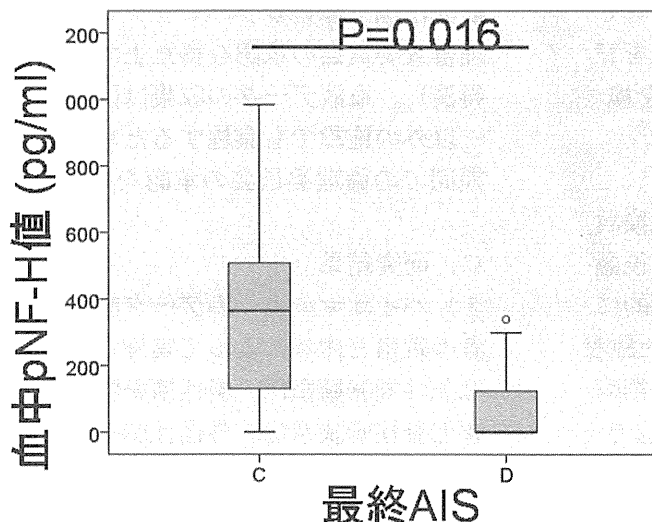
今回の解析は脳脊髄液を対象としたところ、手術適応となるような重症度の腰部脊柱管狭窄症症例ではほとんどすべてのケースでpNF-Hが脳脊髄液中で上昇していることが明らかとなった。さらに、その値は疼痛症状と一定の相関がみられることも示された。今回の結果からは血中でのpNF-H値は明らかではないが、腰部脊柱管狭窄症を有する脊髄損傷者の場合、すでに上昇している脳脊髄液

中のpNF-Hが血中pNF-H値に影響を及ぼす可能性があり、測定値の解釈に注意を要すると考えられる。

一方、脊髄損傷の重症度判定の面からは、不全の脊髄損傷についてのデータ収集がすすんだ。すでに完全麻痺は不全麻痺に比べ受傷後1-3日目のpNF-Hが高値になることが示されており、pNF-Hの値は損傷神経の範囲を反映することが示唆されている。本研究においては不全麻痺の中で、機能回復によって歩行が可能になるレベル(AIS D)の麻

痺と、実用的な動きに達しないレベル(AIS C)の麻痺を呈する症例の受傷後3日目のpNF-H値に有意な

差があることが明らかとなった(下図)。



脊髄損傷の疫学的動向として、不全麻痺の増加が指摘されている。不全麻痺は臨床経過の予測が困難であり、急性期から亜急性期の治療・訓練介入の効果判定も難しい。こうした状況は新しい治療技術の導入を困難にするものであり、本研究が提唱する、血中バイオマーカーによる不全麻痺の重症度判定の持つ意義は大きい。

経軸索からpNF-Hが放出されることは確認できているが、その再現性は低い。挫滅のパターンによって上昇度が異なる可能性が示唆され、今後、培養系での神経損傷技術に新たな手法を導入する必要があると考えられる。

・ pNF-Hの上昇メカニズム

pNF-Hが優れた神経障害マーカーになりうる可能性を示すデータが蓄積される一方で、どのような機序でpNF-Hが血中に放出されるのか、また血中濃度の変化はどのような生体现象を反映しているのか、という点についての知見は乏しい。今後、このマーカーが臨床診断の補助技術として成熟する為にもそうした知見は欠かせない。

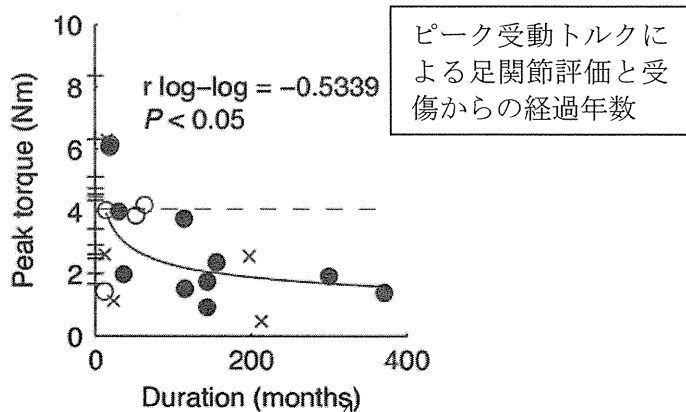
2) 筋トーン・痙縮の評価

分担の河島によって、簡便で定量性のある痙縮評価の機器・分析方法についての検討がなされた。初年度実施した足関節に他動的角度変化を加え、それによって生じる底屈力を測定する方法に加え、25年度は足関節に加える角度変化の速度を段階的に変化させ、それに応答する下肢筋活動を筋電図によって評価する手法を組み合わせた。

分担研究者の山内はこうしたメカニズム解析のため、培養神経細胞を用いた神経損傷実験を行い、in vitroでpNF-Hの上昇を観察する実験系の立ち上げを試みた。

こうした客観的計測法による麻痺下肢の筋特性評価と現在臨床現場で用いられている徒手的評価法であるModified Ashworth Scoreを比較することで、より質的な診断を試みた。その結果、横断調査のデータではあるが、受傷からの期間が長い症例ほど、筋の粘弾性が下がっていくことが明らかとなり(下図)、この結果を論文として発表した。

ラットより採取した後根神経節に対し、培養皿中での神経損傷実験を行った。培養実験系でも神



痙縮の存在は疼痛や不随意運動として患者の機能を阻害するという側面がある一方、完全に弛緩した状態よりも一定の筋緊張が存在することが、訓練による機能回復の前段階として望ましいとする見解もある。我々は平成21-23年に実施された歩行ニューロリハビリ研究（障害対策総合研究事業）において、脊髄内の歩行パターンジェネレーターを活性化する訓練において、下肢における痙縮が徐々に収まり正常活動に近づいていく過程が訓練効果の背景にあることを見出している。

したがって、本研究によって開発した手法を用いて痙縮を継時的に、定量的に評価していくことは、歩行の神経リハビリテーションにおいて重要な意味を持つこととなる。

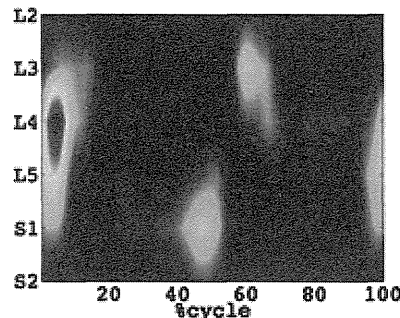
3) 固有脊髄経路の評価

固有脊髄路の評価法についてはこれまで確立したものがなく、本研究においても複数の方法を検討している。平成25年度は他動的歩行運動の計測系を用いて、下肢の歩行様運動（ステップング運動）が上肢皮質脊髄路、及びH反射経路に対して与

える影響について調べた。その結果、ステップングの随意指令は上肢への皮質脊髄路と上肢レベルの脊髄反射経路（H反射）の興奮性をステップング位相に応じて変化させ、体性感覚情報は脊髄反射経路の興奮性を一様に抑制することが明らかとなった。この事は上肢神経機構に対してステップングの随意指令と体性感覚情報が異なる役割を持つ事を示している。加えて、皮質脊髄路およびH反射経路の興奮性変化は脊髄固有路を介した腰CPGから頸CPGへの投射が存在する可能性を示唆しており、歩行の機能回復との関連性が示唆された。今後、こうしたメカニズムを踏まえた機能回復訓練の確立や、生理機能検査による脊髄内の神経経路（固有脊髄経路）の評価が進むことが歩行の神経リハビリテーションにおいて重要と考えられる。

一方、平成26年度はより簡便な方法での評価を試み、筋電図を使い、脊髄神経の活動パターンを既存のモデルに基づいて算出するという手法を検討した。この方法は不全麻痺の脊髄損傷者においても特別なロボットを使わずに実施可能な点が特徴である。

【脊髄活動マッピングの例 健常者1
(健常者歩行)】



解析の結果、健常者、不全脊髄損傷者、完全麻痺脊髄損傷者の間にはそれぞれ脊髄神経の活動パターンの相違があり、今後、これを定量評価することで脊髄固有神経路の状態を捉えることができる可能性が示唆された。

このように、固有脊髄路については、その機能自体にまだ不明な点が多いことから、機能解析と評価技術の両面においてさらなる研究が必要と考えられる。

4) 脊髄損傷症例に対する介入の臨床課題の検討

本研究では亜急性期の脊髄損傷者に対する訓練前評価とそれに応じた訓練実施、をテーマとしている。本研究期間内での実際の臨床症例での実践

は病院におけるシステム整備の遅れから困難であった。そこで、システム整備に向けた課題整理および必要な訓練設備の検討を行った。

一連の研究では脊髄損傷者への免荷式歩行訓練が必要となるが、実際の現場においてこの設備を運用することは必ずしも容易ではない。これまで我々が訓練に用いてきた外骨格系歩行アシストロボットLokomatは優れた操作性と安定した歩行パターンの再現性を有するものの、セットアップに時間と人手がかかるという欠点があった。そこで、分担研究者の赤居・金子は免荷式歩行支援器の問題点を現場より抽出し、患者を免荷姿位に設置することが理学療法士1名によって容易に実施できることが、実際の訓練実践には重要であるとの指

摘をした。具体的な機種として免荷式歩行器 Popoの検討を行い、患者設置の容易さという点で優れた良好な結果を得た。

成果のまとめ

1) 新規の神経損傷バイオマーカーpNF-H について、脊髄損傷における重症度判定の目安、脳外傷を合併した際の扱い、慢性的脊髄圧迫など関連疾患の扱など、関連する知見が収集され、臨床的な使用方法について学会で提案をした。

2) 免荷式歩行訓練の効果発揮に大きく影響する痙縮に着目し、その定量評価を試みた。足関節角度と発生トルクを簡便に計測する機器を開発し、実際に脊髄損傷者の痙縮を定量的に記録できることを英文論文として発表した。

3) 下肢を受動的に動かすことで、上肢反射回路の変調を誘導できる事を明らかにした。このことは上下肢にまたがった神経回路の残存度を電気生理学的手法によって評価できることを示唆している。知見については学会にて報告した。

4) 実際の臨床現場で亜急性期の脊髄損傷者に対して免荷式歩行訓練を効果的に実施するための検討と準備を行った。バイオマーカー計測のネットワーク整備、痙縮評価器の設置、簡便に使える免荷式歩行器の整備を完了した。今後、病院において実際の臨床症例で実施することを予定している。

D. 考察

研究期間全体を総括すると、亜急性期の脊髄損傷者への個別診断と訓練実施というテーマに対し、個別診断の点での評価法がまとまったと考えられる。

1) 血中で測れる、神経損傷バイオマーカーpNF-Hの活用

受傷によって損傷された神経組織の量を反映するものとして、これまで明らかでなかった不全麻痺を呈する脊髄損傷症例においても、受傷後3日目の血中pNF-H濃度を測定することが、実用的な歩行回復に至る症例か、そうでないかの予測に有用である結果が得られた。特に亜急性期のリハビリテーション効果を判定する上で、こうした予後予測は極めて重要である。

一方、こうした有用性が示されたことに続いて、その注意点も明らかとなった。すなわち、このマーカー (pNF-H) は受傷前に脊椎・脊髄の変性疾患、たとえば頸椎症性脊髄症や腰部脊柱管狭窄症、の

存在によって血中濃度が変わりうるため、当面の間はこういった背景疾患を持つ脊髄損傷症例に対しては値の解釈は慎重になるべきことが示された。

今回得られた、脊髄損傷以外の疾患についての情報は今後さまざまな研究テーマ、臨床応用に発展しうるものと期待される。

2) 痙縮の定量評価

不全脊髄損傷の中でも痙縮の程度は様々で、訓練方法を選択し、さらにその効果を追跡する際に痙縮を正確に記録することは極めて重要と考えられる。本研究を通じて、他動的に足関節の角度変位を与え、それをベースに筋特性としての粘弾性と神経的な痙縮を区別する技術が検討された。論文としてまとめた成果としては、主に力学的な筋特性の定量評価法が確立された。

今後、痙縮を継時的に評価しながら、さらに薬理的な介入も交え、訓練が実施されることが期待される。

3) 脊髄固有神経路の評価

脊髄損傷からの回復過程では受傷前に存在する神経回路が元の形に再生して機能が回復するのではなく、新たな神経回路機能が獲得されると考えられている。その中で、脊髄内の神経回路の再構築は重要な要素であり、その状況を把握することは個別診断の重要な要素となる。本研究では神経反射経路を利用した解析 (平成25年度) と、筋電図を用いた解析 (平成26年度) を行った。筋電図のパターンを用いた解析はまだ確立した手法ではないものの、比較的容易に測定可能であり、また健常者から不全、完全脊髄損傷までその特徴を抽出できることが本年度の成果として示された。今後、継時的な変化などのデータを蓄積することで脊髄神経回路の経過観察手法として確立することが期待される。

4) 臨床面的な課題の検討

これまで免荷式歩行訓練が脊髄損傷の一定の症例に対して有効であることは広く知られているが、実際にこの訓練は普及していないのも現状である。本研究では理学療法士の現場からその原因を検討し、その一端として訓練セットアップの煩雑さ、アシストを必要とするときのマンパワーの不足に対応する方法を検討した。

今年度検討した免荷式歩行器Popoはセットアッ

プの点で利便性が優れ、今後この分野での活用が期待される。こうした環境整備が実際の歩行訓練の推進に寄与することが期待される。

5) 今後の課題

予後評価について残された課題の一つがMRI画像との関連付けである。MRIはその機能も向上し、脊髄損傷の臨床現場で広く撮像されている。今後、重症度評価、予後予測の分野で活用するためには撮像するタイミングや方法の統一、画像所見の分類といった作業が必要と考えられる。本研究で得られたバイオマーカー情報、固有脊髄路の機能情報とMRI画像の空間情報を組み合わせることで、より精度の高い重症度評価が可能になると期待される。

また、本研究においては不全麻痺の脊髄損傷に焦点をしばって重症度評価、歩行訓練内容の検討を行った。したがって、完全麻痺に対するアプローチはまだ十分とは言えない。これまでの結果から、完全麻痺の症例の中にもpNF-H値が極めて高くなる例と不全麻痺症例との差がわずかな症例がみられ、完全麻痺の中にも組織損傷度にバラつきがあることが示唆された。近年、完全麻痺に対する新規治療法が薬剤、細胞移植の分野で検討、臨床導入されている。こうした場合の症例選別の段階で、完全麻痺の中でも比較的損傷の軽度な症例を選んでいくことが臨床治験を立案する上で重症になると思われる。その意味でも今後、完全麻痺症例のデータをさらに増やしていくことが重要と考えられる。

E. まとめ・結論

脊髄損傷の個別診断に向けて、神経損傷の量的評価（バイオマーカー）、神経回路の状態把握（筋電による機能マッピング）、症状の把握（痙縮評価）の多方面からの評価が可能となった。これらによって一定の損傷度であることを確認したうえで、痙縮が強い症例に対して、今後免荷式歩行訓練を実施していくことが可能となった。その実施上の問題点も適切な免荷式歩行器を導入することでクリアできることが見込まれる。

実際の臨床例の蓄積は今後の課題であるものの、今後この分野の臨床データを蓄積していき、新たなエビデンスにつなげていくための準備が整ったと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ogata T, Hayakawa K, Keisuke I, Tobimatsu Y, Akai M. Evaluation of severity of spinal cord injury by blood biomarkers, The 3th Asian-Oceanian Conference of Physical and Rehabilitation Medicine Proceedings, Medimond, 2012, p.45-50.
2. Hayakawa K, Okazaki R, Ishii K, Ueno T, Izawa N, Tanaka Y, Toyooka S, Matsuoka N, Morioka K, Ohori Y, Nakamura K, Akai M, Tobimatsu Y, Hamabe Y, Ogata T. Phosphorylated neurofilament subunit NF-H(pNF-H) as a biomarker for evaluating severity of spinal cord injury patients, a pilot study. *Spinal Cord*. 50(7), 2012, p.493-496.
3. Ogata T, Kawashima N, Ogata T, Nakazawa K. Limited transfer of newly acquired movement patterns across walking and running in humans. *PLoS One*. 2012;7(9):e46349
4. Obata H, Kawashima N, Ohtsuki T, Nakazawa K. Aging effects on posture-related modulation of stretch reflex excitability in the ankle muscles in humans. *J Electromyogr Kinesiol* 2012 Feb;22(1):31-6.
5. Nakazawa K, Obata H, Sasagawa S. Neural control of human gait and posture. *Japanese Journal of Physical Fitness Sports Medicine*. 1(2), 2012, p.263-269.6
6. Junji Yamauchi, Yuki Miyamoto, Tomohiro Torii, Shou Takashima, Kazumi Kondo, Katsumasa Kawahara, Noriko Nemoto, Jonah R. Chan, Gozoh Tsujimoto, and Akito Tanoue (2012) Phosphorylation of cytohesin-1 by Fyn is required for initiation of myelination and the extent of myelination during development. *ScienceSignaling* 5, ra69
7. Yuki Miyamoto, Tomohiro Torii, Natsuki Yamamori, Takahiro Eguchi, Motoshi Nagao, Kazuaki Nakamura, Akito Tanoue, and Junji Yamauchi (2012) Paxillin is the target of c-Jun N-terminal kinase in

- Schwann cells and regulates migration. *Cell. Signal.* 24, 2061-2069
8. Tomohiro Torii, Yuki Miyamoto, Kazuaki Nakamura, Masahiro Maeda, Akito Tanoue#, and Junji Yamauchi# (2012) Arf6 guanine-nucleotide exchange factor, cytohesin-2, interacts with actinin-1 and regulates neurite extension. *Cell. Signal.* 24, 1872-1882 #These authors contributed equally to this work
 9. 緒方徹, 森岡和仁, 飛松好子, 中村耕三, 赤居正美, 早川謙太郎, 岡崎廉太郎, 上野高明. 血中バイオマーカーによる脊髄損傷の重症度評価の試み. *リハビリテーション医学*, 49(8), 2012, p.501-503.
 10. 緒方徹, 森岡和仁, 早川謙太郎, 岡崎廉太郎, 上野高明, 中村耕三, 赤居正美. オリゴデンドロサイト前駆細胞をターゲットとした脊髄損傷治療戦略の基礎と臨床. *日本整形外科学会誌*, 86, 2012, p.504-510.
 11. 緒方徹, 伊藤順一, 森岡和仁, 岡崎廉太郎, 早川謙太郎, 中村耕三, 赤居正美. 脊髄損傷に対する髄鞘再生による治療アプローチ. *日本整形外科学会誌*, 86, 2012, p.887-890.
 12. 赤居正美. 脊髄損傷者の長期健康管理指針. *運動器診療 最新ガイドライン*(中村耕三編), 総合医学社, 2012, p.546-548.
 13. 住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣. 神経リハビリテーションとニューロモデュレーション治療の併用. *ペインクリニック別冊「ニューロモデュレーション技術の進展と疼痛治療への応用」* 33:S209-19, 2012
 14. 住谷昌彦, 竹下克志, 原慶宏, 山田芳嗣. PainDETECTによる神経障害性疼痛の診断. *日本整形外科学会雑誌* 86:1026-33, 2012
 15. Chikuda H, Ohtsu H, Ogata T, Sugita S, Sumitani M, Koyama Y, Matsumoto M, Toyama Y; OSCIS investigators : Optimal treatment for spinal cord injury associated with cervical canal stenosis (OSCIS): a study protocol for a randomized controlled trial comparing early versus delayed surgery. *Trials* 2013 Aug 7;14:245. doi: 10.1186/1745-6215-14-245.
 16. Chikuda H, Yasunaga H, Takeshita K, Horiguchi H, Kawaguchi H, Ohe K, Fushimi K, Tanaka S. Mortality and morbidity after high-dose methylprednisolone treatment in patients with acute cervical spinal cord injury: a propensity-matched analysis using a nationwide administrative database. *Emerg Med J.* 31(3), 2013, p.201-206.
 17. Chikuda H, Yasunaga H, Horiguchi H, Takeshita K, Sugita S, Taketomi S, Fushimi K, Tanaka S: Impact of age and comorbidity burden on mortality and major complications in older adults undergoing orthopaedic surgery: an analysis using the Japanese diagnosis procedure combination database. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013 May 28;14(1):173.
 18. Akahira H, Yamaguchi Y, Nakazawa K, Ohta Y and Kawashima N*. Novel gait orthosis for SCI patients with motor-assisted knee flexion. *J Novel Physiotherapy* S1:004, 2013
*Corresponding Author
 19. Miyamoto Y, Torii T, Nakamura K, Takashima S, Sanbe A, Tanoue A, Yamauchi J. Signaling through Arf6 guanine-nucleotide exchange factor cytohesin-1 regulates migration in Schwann cells. *Cell. Signal.* 25, 2013, p.1379-1387
 20. Torii T, Miyamoto Y, Onami N, Tsumura H, Nemoto N, Kawahara K, Kato M, Kotera J, Nakamura K, Tanoue A, Yamauchi J. In vivo expression of the Arf6 guanine-nucleotide exchange factor cytohesin-1 in mice exhibits enhanced myelin thickness in nerves. *J. Mol. Neurosci.* 51, 2013, p.522-531
 21. 河島則天 ヒトの立位・歩行を支える神経調節システム *日本フルト[®]ハ[®]ワ[®]システム学会論文集* 44(6): 333-5, 2013
 22. 河島則天, 緒方徹 脊髄損傷者の歩行機能回復に向けた新しいビジョンー神経の再生・修復から歩行機能回復までー *脊髄外科* Vol.27(2), p125-129, 2013
 23. 河島則天, 小川哲也, 緒方徹, 赤居正美, 中澤公孝 動力歩行装置 Lokomat を用いた歩行リハビリテーション *リハビリテーション医*

- 学 vol.50(7)495-499, 2013
24. 竹光正和、町田真理、長谷川淳、三宅敦、名越慈人、飯塚慎吾、藤吉兼浩、八木満、金子慎二郎、塩田匡宣、町田正文、臼井宏、森俊樹、植村修. バクロフェン髄注(ITB)療法における至適薬液投与量に関する因子の検討 日本脊髄障害医学会雑誌、26 卷 1 号、P.66-P.67, 2013
 25. 住谷昌彦, 緒方徹, 四津有人, 宮内哲. 幻肢痛. *J Clin Rehab* 2013; 22(7): 684-9
 26. Zhang L, Kaneko S (equal contribution(ZL and SK)/equal first), Kikuchi K, Sano A, Maeda M, Kishino A, Shibata S, Mukaino M, Toyama Y, Liu M, Kimura T, Okano H, Nakamura M. Rewiring of regenerated axons by combining treadmill training with semaphorin3A inhibition. *Mol Brain*. 2014 Mar 10;7:14. doi: 10.1186/1756-6606-7-14.
 27. Kato S, Shoda N, Chikuda H, Seichi A, Takeshita K : Morphological Characteristics of Cervical Spine in Patients With Athetoid Cerebral Palsy and the Accuracy of Pedicle Screw Placement. *Spine (Phila Pa 1976)*, 39(8), 2014, p.E508-13.
 28. Chikuda H, Ohya J, Horiguchi H, Takeshita K, Fushimi K, Tanaka S, Yasunaga H : Ischemic Stroke after Cervical Spine Injury: Analysis of 11,005 Patients Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *Spine*. 14(10), 2014, p.2275-2280.
 29. Nakamoto H, Oshima Y, Takeshita K, Chikuda H, Ono T, Taniguchi Y, Tanaka S : Usefulness of QuickDASH in patients with cervical laminoplasty. *J Orthop Sci*, 19(2), 2014, p.218-222.
 30. Miyamoto Y, Torii T, Eguchi T, Nakamura K, Tanoue A, Yamauchi J, Hypomyelinating leukodystrophy-associated missense mutant of FAM126A/hyccin/DRCTNNB1A aggregates in the endoplasmic reticulum. *J Clin Neurosci* 2014 21(6):1033-1039
 31. Torii T, Miyamoto Y, Takada S, Tsumura H, Arai M, Nakamura K, Ohbuchi K, Yamamoto M, Tanoue A, Yamauchi J, In vivo knockdown of ErbB3 in mice inhibits Schwann cell precursor migration. *Biochem Biophys Res Commun* 2014 452(3):782-788
 32. Obata H, Abe M, Nakazawa K. Modulation between bilateral legs and within unilateral muscle synergists of postural muscle activity changes with development and aging. *Exp Brain Res* 232(1):1-11, 2014
 33. Obata H, Sekiguchi H, Ohtsuki T, Nakazawa K. Posture-related modulation of cortical excitability in the tibialis anterior muscle in humans. *Brain Res* 2014 Aug 19;1577:29-35
 34. Ogawa T, Ogata T, Nakazawa K, Kawashima N. Predictive control of ankle stiffness at heel contact is a key element of locomotor adaptation during split-belt treadmill walking in humans. *J Neurophysiol* 111 (4): 722–732, 2014.
 35. Sugita S, Chikuda H, Takeshita K, Seichi A, Tanaka S: Progression of ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine following posterior decompression and stabilization. *J Neurosurg Spine* 21(5):773-777, 2014.
 36. Cao K, Watanabe K, Hosogane N, Toyama Y, Yonezawa I, Machida M, Yagi M, Kaneko S, Kawakami N, Tsuji T, Matsumoto M : Association of postoperative shoulder balance with adding-on in Lenke Type II adolescent idiopathic scoliosis. *Spine(Phila Pa 1976)*, 39(12): E705-712 (2014.5.20)
 37. Kondo T, Funayama M, Tsukita K, Hotta A, Yasuda A, Nori S, Kaneko S, Nakamura M, Takahashi R, Okano H, Yamanaka S, Inoue H : Focal Transplantation of Human iPSC-Derived Glial-Rich Neural Progenitors Improves Lifespan of ALS Mice. *Stem Cell Reports*, 3(2): 242-249 (2014.8.12)
 38. Tazoe T, Endoh T, Kitamura T, Ogata T. Polarity specific effects of transcranial direct current stimulation on interhemispheric inhibition. *PLoS One*. 9(12), 2014, e114244.
 39. 住谷昌彦, 緒方徹, 竹下克志. 神経障害性疼痛の概念と臨床評価. 東京都医師会雑誌 2014;

- 67: 17-23
40. 横山 光、中澤公孝、ロコモーションパターンの形成と遷移を司る神経制御機構、バイオメカニクス研究 18-2, 40-52, 2014
 41. 中澤公孝、Adapted physical activity の可能性と課題、体育の科学 64、391-395、2014
 42. Masugi Y, Kitamura T, Kamibayashi K, Ogawa T, Ogata T, Kawashima N, Nakazawa K, Velocity-dependent suppression of the soleus H-reflex during robot-assisted passive stepping. *Neurosci Lett*, 584:337-41, 2015
 43. Ogawa T, Kawashima N, Obata H, Kanosue K, Nakazawa K. Distinct motor strategies underlying split-belt adaptation in human walking and running. *PLoS ONE*. 10(3), 2015, e0121951.
 44. Ohya J, Oshima Y, Takeshita K, Oka H, Chikuda H, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Tanaka S: Patient satisfaction with double-door laminoplasty for cervical compression myelopathy. *J Orthop Sci* , 20(1), 2015, p.64-70.
 45. Natori A, Ogata T, Sumitani M, Kogure T, Yamauchi T, Yamauchi H. Potential role of pNF-H, a biomarker of axonal damage in the central nervous system, as a predictive marker of chemotherapy-induced cognitive impairment. *Clinical Cancer Research*, 21(6), 2015, p.1348-52.
 46. Yaeshima K, Negishi D, Yamamoto S, Ogata T, Nakazawa K, Kawashima N. Mechanical and neural changes in plantar-flexor muscles after spinal cord injury in humans. *Spinal Cord*. 2015 Feb 10. doi: 10.1038/sc.2015.9.
 47. Sumitani M, Ueda H, Hozumi J, Inoue R, Kogure T, Ogata T, Yamada Y. Minocycline does not decrease intensity of neuropathic pain, but improves its affective dimension. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. Early online, 1-6, 2015.
 48. Ohya J, Chikuda H, Kato S, Hayakawa K, Oka H, Takeshita K, Tanaka S, Ogata T. Elevated Levels of Phosphorylated Neurofilament Heavy Subunit in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Lumbar Spinal Stenosis: Preliminary Findings. *Spine J*. 2015 Mar 19. pii: S1529-9430(15)00265-X. doi: 10.1016/j.spinee.2015.03.013. [Epub ahead of print]
 49. Kato T, Yamamoto S, Miyoshi T, Nakazawa K, Masani K, Nozaki D. Anti-phase action between the angular accelerations of trunk and leg is reduced in the elderly. *Gait and Posture* (accepted)
 50. Rouhani, H, Abe O, Nakazawa K, Popovic MR, Masani K. Heel strike detection using split force-plate treadmill. *Gait and Posture* (accepted)
 51. Yamamoto A, Sasagawa S, Ohba N, Nakazawa K. Behavioral effect of knee joint motion on body's center of mass during human quiet standing. *Gait and Posture* (accepted)
- H. 知的財産権の取得状況
1. 特許取得
無
 2. 実用新案登録
無
 3. その他

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Ogata T	Chapter 26 Applications and limitations of pNF-H, a novel biomarker for spinal cord injury : Strategy for the evaluation of therapeutic outcomes	Uchida K, Makamura M, Ozawa H, Katoh S	Neuroprotection and Regeneration of the Spinal Cord	Springer	Japan	2014	323-331

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
住谷昌彦, 宮内哲, 山田芳嗣	神経リハビリテーションとニューロモデュレーション治療の併用	ペインクリニック別冊「ニューロモデュレーション技術の進展と疼痛治療への応用」	33 別冊春号	S209-19	2012
Ogawa T, Kawashima N, Ogata T, Nakazawa K	Limited Transfer of Newly Acquired Movement Patterns across Walking and Running in Humans	PLoS One	7(9)	e46349	2012
Yamauchi J, Miyamoto Y, Torii T, Takashima S, Kondo K, Kawahara K, Nemoto N, Jonah R. Chan, Tsujimoto G, Tanoue A	Phosphorylation of cytohesin-1 by Fyn is required for initiation of myelination and the extent of myelination during development	Science Signaling	5	ra69	2012
Nakazawa K, Obata H, Sasagawa S	Neural control of human gait and posture	Japanese Journal of Physical Fitness Sports Medicine	1(2)	p.263-269	2012
Chikuda H, Yasunaga H, Takeshita K, Horiguchi H, Kawaguchi H, Ohe K, Fushimi K, Tanaka S	Mortality and morbidity after high-dose methylprednisolone treatment in patients with acute cervical spinal cord injury: a propensity-matched analysis using a nationwide administrative database	Emergency Medicine Journal	31(3)	p.201-206	2013
河島 則天, 緒方 徹	脊髄損傷後の歩行機能回復に向けた新しいビジョン —神経の再生・修復から機能回復まで—	Spinal Surgery	27(2)	125-129	2013

Chikuda H, Ohtsu H, <u>Ogata T</u> , Sugita S, <u>Sumitani M</u> , Koyama Y, Matsumoto M, Toyama Y, on behalf of the OSCIS investigators	Optimal treatment for Spinal Cord Injury associated with cervical canal Stenosis (OSCI S): a study protocol for a randomized controlled trial comparing early versus delayed surgery	TRIALS	14	1-7	2013
Obata H, Abe M O, Masani K, <u>Nakazawa K</u>	Modulation between bilateral legs and within unilateral muscle synergists of postural muscle activity changes with development and aging	Experimental Brain Research	232	1-11	2014
Ogawa T, <u>Kawashima N</u> , <u>Ogata T</u> , <u>Nakazawa K</u>	Predictive control of ankle stiffness at heel contact is a key element of locomotor adaptation during split-belt treadmill walking in humans	Journal of Neurophysiology	111(4)	722-732	2014
Zhang L, <u>Kaneko S</u> (equal contribution(ZL and SK)/ equal first), Kikuchi K, Sano A, Maeda M, Kishino A, Shibata S, Mukaino M, Toyama Y, Liu M, Kimura T, Okano H, Nakamura M	Rewiring of regenerated axons by combining treadmill training with semaphorin3A inhibition	Molecular Brain	7(14)	1-17	2014
Tazoe T, Endoh T, Kitamura T, Ogata T	Polarity specific effects of transcranial direct current stimulation on interhemispheric inhibition	PLoS One	9(12)	e114244	2014
Masugi Y, Kitamura T, Kamibayashi K, Ogawa T, Ogata T, Kawashima N, Nakazawa K	Velocity-dependent suppression of the soleus H-reflex during robot-assisted passive stepping	Neurosci Lett,	584	337-41	2015
Natori A, Ogata T, Sumitani M, Kogure T, Yamauchi T, Yamauchi H	Potential role of pNF-H, a biomarker of axonal damage in the central nervous system, as a predictive marker of chemotherapy-induced cognitive impairment	Clinical Cancer Research	21(6)	1348-52	2015
Yaeshima K, Negishi D, Yamamoto S, Ogata T, Nakazawa K, Kawashima N	Mechanical and neural changes in plantar-flexor muscles after spinal cord injury in humans	Spinal Cord	E-publi sh	1-8	2015
Sumitani M, Ueda H, Hozumi J, Inoue R, Kogure T, Ogata T, Yamada Y	Minocycline does not decrease intensity of neuropathic pain, but improves its affective dimension.	Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy	Early online	1-6	2015

研究成果の刊行物

Kenzo Uchida • Masaya Nakamura
Hiroshi Ozawa • Shinsuke Katoh
Editors

Yoshiaki Toyama
Honorary Editor

Neuroprotection and Regeneration of the Spinal Cord

 Springer

Chapter 26

Applications and Limitations of pNF-H, a Novel Biomarker for Spinal Cord Injury: Strategy for the Evaluation of Therapeutic Outcomes

Toru Ogata, Kentaro Hayakawa, and Hirotaka Chikuda

Abstract The development of proper outcome measurements is as important as developing novel therapies. One of the characteristic issues in spinal cord injury (SCI) is the difficulty in severity evaluation at an early time point. In general, the assessment of tissue damage can be achieved by measurement of tissue-specific proteins released into peripheral blood. Phosphorylated neurofilament NF-H (pNF-H) is a cytoskeletal structural protein in neurons. In addition to its physiological function, pNF-H has been reported as a biomarker for axonal damage because of its stability within blood. In both rodent SCI models and human SCI patients, higher pNF-H values in blood correlate with more severe neural tissue damage. It would be possible to determine the severity of SCI by measuring blood pNF-H at either 24 or 96 h after injury. This better prognostic evaluation may reduce the number of required patients in clinical studies and facilitate the development of novel therapies for SCI.

Keywords Biomarker • ELISA • Prognosis

26.1 Introduction

The development of novel therapies for spinal cord injury (SCI) has been attempted in various ways, including surgical, pharmacological, and cellular approaches. Focusing on acute SCI, it is still controversial whether immediate decompression is

T. Ogata (✉)

Research Institute, National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities,
4-1 Namiki, Tokorozawa, Saitama 359-8555, Japan
e-mail: ogata-toru@rehab.go.jp

K. Hayakawa • H. Chikuda
Department of Orthopaedic Surgery, The University of Tokyo,
7-3-1, Hongou, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

K. Uchida et al. (eds.), *Neuroprotection and Regeneration of the Spinal Cord*,
DOI 10.1007/978-4-431-54502-6_26, © Springer Japan 2014

323

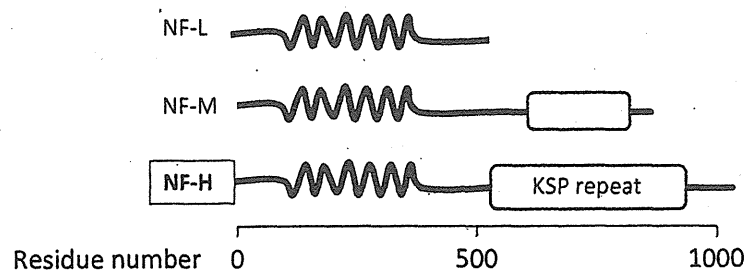


Fig. 26.1 The structure of high molecular weight neurofilament. NF-H is the longest form of neurofilament, having 150 kd as its molecular weight. Near its C-terminus NF-H contains more than 50 repeats of the serine-lysine-proline (KSP) motif, which is phosphorylated by kinases such as CDK5, physiologically

beneficial for SCI without bone lesions [1]. As for pharmacological approach, several drugs are now in clinical trials, such as anti-Nogo drugs [2], minocycline [3], the Rho-inhibitor Cethrin [4], and G-CSF [5], which are intended to either reduce secondary damage or promote neural regeneration and plastic reorganization. Although there are promising preclinical results to support the effectiveness of these therapies, the variability of SCI severity and the difficulty in making an accurate prognostic evaluation make the design of clinical trials impose on including a large number of patients, which is one of the main obstacles in this field.

The proper prognostic evaluation of SCI has been based on clinical findings and radiological results such as magnetic resonance imaging and computed tomography. However, it is sometimes difficult to perform precise neurological evaluation because of damage to other organs and/or the unconsciousness of patients [6]. In addition, spontaneous recovery is frequently observed in acute SCI patients, even in the case of patients manifesting complete paralysis. Therefore, when we observe neurological recovery several months after SCI, we can hardly determine whether the improvement is due to specific therapeutic intervention or the natural course of the patient. Therefore, the development of an objective method to evaluate the severity and prognosis of SCI is necessary.

In other medical fields, blood samples give large amounts of information related to diagnosis and severity. In the field of central nervous system disorders, S100B, a protein expressed in glial cells, and neuron specific enolase (NSE) have been used for the diagnosis of cerebrovascular diseases [7, 8]. These proteins are physiologically expressed within neural cells and thought to be released to peripheral cerebrospinal fluid, and peripheral blood flow, when cells are damaged and the cell membrane is disrupted. Several studies measured these proteins in blood samples from SCI patients, but were of limited usefulness because of their short life in blood and low specificity to the nervous system.

High molecular weight neurofilament (NF-H) is one of the cytoskeletal molecules expressed in neurons (Fig. 26.1). Multiple phosphorylation in its KSP region contributes to the stabilization of the complex with the fiber bundles in axons. In addition to its physiological functions, pNF-H is also known as an accumulating

protein in degenerative diseases, such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS) [9]. In some types of ALS, the dysfunction of transport systems, which send newly synthesized neurofilaments to axons, causes accumulation of pNF-H at the cell bodies. In 2005, Shaw et al. reported that the phosphorylated form of NF-H (pNF-H) showed resistance to degradation by calpains and is stable in blood [10]. They also insisted that this molecule has the potential to be used as a biomarker to evaluate axonal damage in CNS disorders. In fact, they reported that pNF-H is elevated in both blood samples and cerebrospinal fluid samples from ALS patients [11]. In this chapter, we discuss the usefulness and limitations of this novel biomarker, pNF-H, in the clinical field of SCI.

26.2 Measurement of pNF-H in Rodent Models

To evaluate the sensitivity of blood pNF-H level in discriminating the severity of SCI, we used a mouse SCI model, in which we took daily blood samples from the tail vein. The blood pNF-H values were determined by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The severity of SCI was determined by setting damage force in a spinal cord contusion device. The trend of average pNF-H values showed a single peak pattern regardless of the severity. The values marked their peak value at the third day after injury, returning to the pre-injured level (below minimal detection value) after 2–3 weeks. Although the trends are similar, their peak values differ depending on the severity. The mice who received the most severe injury (90 kdyn) had the highest pNF-H value at 3 days after injury, while mice with less severe SCI show lower pNF-H values. Therefore, blood pNF-H seems to correlate with the degree of trauma in the spinal cord (Fig. 26.2).

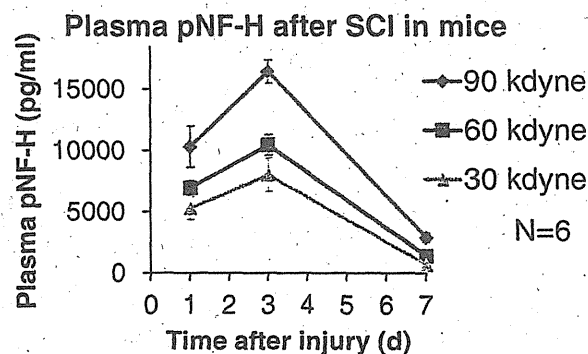


Fig. 26.2 The time course of blood pNF-H levels in rodent SCI model. Mice received various degrees of SCI (impact force: 30, 60, or 90 kdyn). Serial peripheral blood samples were collected to determine pNF-H levels. Regardless of the severity of SCI, the peak pNF-H values were observed at 3 days after injury and higher peak pNF-H values correspond to more severe damage to spinal cord

26.3 Measurement of pNF-H in Humans

To confirm the usability of pNF-H in clinical practice, we collected blood samples from acute SCI patients. In this study, we set inclusion criteria as patients having cervical SCI and not having severe traumatic brain injury. In some cases, blood samples were repeatedly collected until 3 weeks after injury. We recorded clinical symptoms on admission and also at the final examination (average duration of 6 months).

First of all, we confirmed that pNF-H is elevated in SCI patients' blood samples. In most patients who showed complete SCI, pNF-H was initially detected as early as 18 h after injury. Serial samples indicated that the pNF-H level increases gradually for several days after injury (Fig. 26.3). In contrast to the rodent model, in which pNF-H marks its peak value at 3 days after injury, human SCI samples showed sustained elevation of pNF-H even after 3 days. When we plotted the pNF-H values according to the severity of paralysis at end point, we observed higher pNF-H values in complete SCI (AIS A) group compared to incomplete SCI (AIS C and D) group with a statistically significant difference. Thus, the difference was observed at both 24 and 96 h after injury (Fig. 26.4).

In some cases, we continued to measure pNF-H for up to 3 weeks. All four cases (two cases with AIS A and two cases with AIS C) showed sustained elevation of pNF-H even at 3 weeks after injury. At the third week, the difference in pNF-H value between AIS A and C become unclear (data not shown).

26.4 Discussion

We evaluated the usefulness of pNF-H as a biomarker for SCI in both animal models and clinical cases and found that blood pNF-H level in the early phase of SCI is correlated with its overall severity [12, 13].

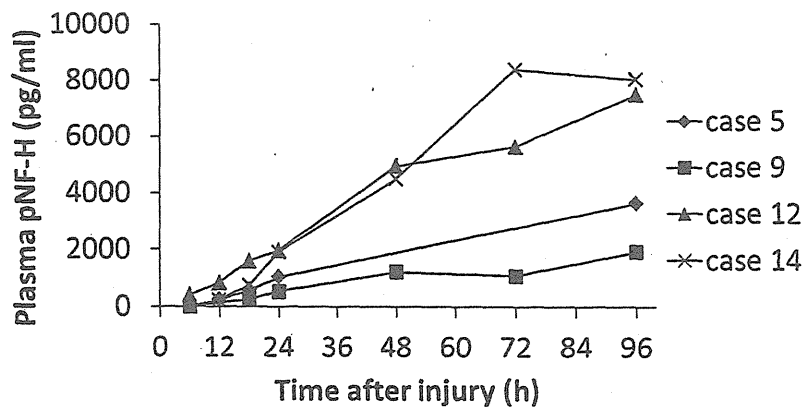


Fig. 26.3 Serial pNF-H measurements in complete SCI patients. The plasma pNF-H levels of four patients who were graded as AIS A at the final follow-up are shown. In those patients, pNF-H was detectable in plasma from 18 h after injury (221–825 pg/ml), and it increased until 96 h after injury (1,919–8,023 pg/ml)