

〔症例〕 圧迫性脊髄症急性増悪期例に対する 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を 用いた神経保護療法: Phase I/IIa 臨床試験

佐久間 毅 山崎 正志 国府田 正雄 高橋 宏
加藤 啓 林 浩一 川辺 純子 藤由 崇之
古矢 丈雄 山内 友規 門田 領 宮下 智大
萬納寺 誓人 染谷 幸男 西尾 豊 鎌田 尊人
腰塚 周平 池田 修 安宅 洋美¹⁾ 蓮江 文男²⁾
吉永 勝訓³⁾ 村田 淳⁴⁾ 花岡 英紀⁵⁾ 橋本 将行
橋本 光宏 大河 昭彦 高橋 和久

(2010年6月15日受付, 2010年7月1日受理)

要 旨

我々は、圧迫性脊髄症急性増悪期例に対する顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF) を用いた神経保護療法について、安全性確認を主目的としたPhase I/IIa 臨床試験を進めている。本試験の第1段階でG-CSF 5 μ g/kg/日投与の安全性が確認されたのに引き続き、今回は、第2段階としてG-CSF 10 μ g/kg/日の投与を行った。直近1ヵ月間に日本整形外科学会頸髄症治療判定基準にて2点以上の悪化を認めた12例に対して本試験を施行した。本人の自由意思による文書同意を得た後、G-CSF 10 μ g/kg/日を連続5日間点滴静注投与した。投与後に有害事象の有無を確認し、運動・感覚麻痺の推移の評価を行った。神経所見については、G-CSF投与後に、程度の差はあるものの全例で運動・感覚麻痺の改善が得られた。American Spinal Injury Association scoreは投与直前の平均が運動91.0 \pm 6.5点、触覚91.6 \pm 17.4

千葉大学大学院医学研究院整形外科

¹⁾ 松戸市立病院, ²⁾ 君津中央病院, ³⁾ 千葉リハビリテーションセンター

⁴⁾ 千葉大学医学部附属病院リハビリテーション部, ⁵⁾ 千葉大学医学部附属病院臨床試験部

Tsuyoshi Sakuma, Masashi Yamazaki, Masao Koda, Hiroshi Takahashi, Kei Katoh, Koichi Hayashi, Junko Kawabe, Takayuki Fujiyoshi, Takeo Furuya, Tomonori Yamauchi, Ryo Kadota, Tomohiro Miyashita, Chikato Mannoji, Yukio Someya, Yutaka Nishio, Takahito Kamada, Shuhei Koshizuka, Osamu Ikeda, Hiromi Ataka¹⁾, Fumio Hasue²⁾, Katsunori Yoshinaga³⁾, Atsushi Murata⁴⁾, Hideki Hanaoka⁵⁾, Masayuki Hashimoto, Mitsuhiko Hashimoto, Akihiko Okawa and Kazuhisa Takahashi: Neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor for rapidly aggravating compression myelopathy: a Phase I and IIa clinical trial.

Department of Orthopedic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

¹⁾ Matsudo City Hospital, Chiba 271-8511.

²⁾ Kimitsu Chuo Hospital, Chiba 292-8535.

³⁾ Chiba Rehabilitation Center, Chiba 266-0005.

⁴⁾ Division of Rehabilitation, Chiba University Hospital, Chiba 260-8677.

⁵⁾ Clinical Research Center, Chiba University Hospital, Chiba 260-8677.

Tel. 043-226-2117. Fax. 043-226-2116. E-mail: masashiy@faculty.chiba-u.jp

Received June 15, 2010, Accepted July 1, 2010.

点、痛覚 86.5 ± 15.9 点であったのに対し、投与後1ヵ月後は運動 98.0 ± 3.2 点、触覚 99.1 ± 15.3 点、痛覚 99.8 ± 11.0 点に改善した。白血球数は投与前 $6.1 \pm 1.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ に対し、投与開始の翌日には $22.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上に上昇し、投与期間中は $22.7 \sim 47.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ の値が維持され、最終投与の3日後には、ほぼ投与前の値に戻った。G-CSF投与期間中および投与後に有害事象の発生はなかった。

Key words: 脊髄症, 顆粒球コロニー刺激因子, 神経保護療法

I. 緒 言

圧迫性脊髄症はヘルニア、骨棘、靭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来す疾患群である[1,2]。圧迫性脊髄症の患者において、時に比較的軽い外傷を契機に、または誘因無く急速な症状の増悪をみる事がある。こうした脊髄症の急性増悪は、放置すると難治性となりうる。圧迫性脊髄症例の約5%に急激な症状増悪が生じるとの報告がある[3]。

顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF, 一般名: フィルグラスチム)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[4,5]。これまでに、われわれはG-CSFの脊髄損傷に対する有効性およびその作用メカニズムについて検討を進めてきた[6-10]。これらのデータから、G-CSFが圧迫性脊髄症の急性増悪期においても神経保護作用を持つ可能性が示唆された。

以上より、圧迫性脊髄症の急性増悪例に対する治療薬としてのG-CSFの安全性・有効性を証明するため臨床研究を計画するに至った。われわれはG-CSF神経保護療法の安全性確認を主目的とするPhase I・IIa臨床試験を計画し、2008年3月に千葉大学医学部附属病院治験審査委員会の承認を得(承認番号G19040)、2008年6月に開始となった。第1段階のG-CSF $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の投与例5例については、既に安全性を確認した[11]。今回は、第2段階のG-CSF $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を投与した12症例について、試験結果を報告する。なお、Phase I/IIa臨床試験は探索的試験であり、安全性の確認が主目的のためコントロールは設定しなかった。

II. 方 法

対象は20歳から75歳の圧迫性脊髄症急性増悪患者(直近の1ヵ月間に日本整形外科学会頸髄症治療判定基準にて2点以上の悪化を認めたもの)とした。但し安全性の配慮のため、除外項目に抵触する患者については除外した。以上の条件を満たす患者に十分な説明を行った後に、本人の自由意志による文書同意が得られた患者を試験の対象とした。

G-CSFは $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を連続5日間点滴静注とした。試験デザインはオープンラベル用量漸増試験とし、コントロールは設定しなかった。全例G-CSF投与後1ヵ月間は手術や他の神経学的所見に影響を及ぼす治療は行わなかった。

主要評価項目はG-CSF投与開始後1ヵ月の時点での安全性評価とし、有害事象(副作用)の有無を評価した。有害事象の程度は副作用評価基準グレード1~4にて評価した。副次的評価項目として、G-CSF投与後の機能障害の推移を評価した。運動・感覚麻痺の推移を理学所見にて確認、American Spinal Injury Association (ASIA) score(運動: 0~100点, 触覚: 0~112点, 痛覚: 0~112点)[12]、日本整形外科学会頸髄症治療判定基準(JOA score)(0~17点, 胸髄症では0~11点)[13]で評価した。加えて、血液所見およびMRI所見の評価を行った。これらの値に対する統計学的処理にはMann-Whitney U Testを用い $P < 0.05$ を有意差ありとした。

III. 結 果

12例に対してG-CSF投与が行なわれた。症例は7例が脊柱靭帯骨化症、4例が頸椎症、1例が脊髄ヘルニアに伴う脊髄症患者であった(表1)。全例で、投与前の1ヵ月間にJOA scoreで2点以上の低下を認めていた(表2)。G-CSF投与後に、

表1 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 投与症例

症例 No.	年齢 (歳)/性別	身長 (cm)	体重 (kg)	原疾患	脊髄最大 圧迫高位	手術術式	G-CSF 投与 ~手術の期 間 (日)	G-CSF 投 与後観察 期間 (月)
1	46/男	172	79	胸椎後縦靱帯骨化症	T7/8	後方除圧固定術	59	6
2	67/男	159	66	頸椎後縦靱帯骨化症	C5/6	未手術	未手術	6
3	75/男	160	55	頸椎後縦靱帯骨化症	C3/4	後方除圧固定術	49	6
4	64/男	166	75	頸椎後縦靱帯骨化症	C3/4	後方除圧固定術	41	6
5	32/男	178	85	胸椎後縦靱帯骨化症	T7/8	後方除圧固定術	29	6
6	67/男	167	69	胸椎黄色靱帯骨化症	T11/12	椎弓切除術	33	6
7	46/男	173	50	頸椎症性脊髄症	C5/6	椎弓形成術	94	3
8	43/男	179	75	胸髄ヘルニア	T9/10	脊髄ヘルニア手術	36	3
9	66/男	164	67	頸椎症性脊髄症	C4/5	椎弓形成術	73	3
10	71/男	170	54	頸椎後縦靱帯骨化症	C3/4	未手術	未手術	3
11	67/男	180	87	頸椎症性脊髄症	C4/5	後方除圧固定術	67	3
12	74/男	154	50	頸椎症性脊髄症	C7/T1	椎弓形成術	30	3

表2 G-CSF 投与前後のJOA score の変化

症例No.	投与1ヵ月前	投与直前	投与1ヵ月後	投与3ヵ月後
1	7.5/11	5.5/11	6.5/11	7/11
2	14.5/17	11.5/17	12.5/17	14/17
3	16/17	8.5/17	14.5/17	14.5/17
4	14/17	9.5/17	14.5/17	14.5/17
5	6/11	4/11	6/11	6/11
6	6/11	4/11	6.5/11	6.5/11
7	14/17	11.5/17	14/17	14/17
8	6/11	3/11	7.5/11	7.5/11
9	12/17	7.5/17	13/17	14/17
10	7/17	4.5/17	8/17	8/17
11	6/17	0/17	4.5/17	4.5/17
12	13.5/17	11/17	14.5/17	14.5/17

JOA score: 日本整形外科学会頸髄症治療判定基準 (頸髄症: 0-17, 胸髄症: 0-11)

表3 G-CSF 投与後のASIA score の変化

症例 No.	ASIA score											
	運動						痛覚					
	投与直前	7日後	1ヵ月後	3ヵ月後	投与直前	7日後	1ヵ月後	3ヵ月後	投与直前	7日後	1ヵ月後	3ヵ月後
1	92	94	94	97	85	85	85	100	84	85	85	98
2	93	98	99	97	106	109	111	110	107	109	109	108
3	96	100	100	100	112	112	112	112	69	112	112	112
4	89	96	100	100	106	108	112	110	106	110	110	110
5	100	100	100	100	82	84	84	97	82	84	84	97
6	96	100	100	100	88	100	94	94	90	97	101	94
7	95	99	100	100	89	108	110	112	95	99	111	96
8	89	95	94	96	112	112	112	112	86	88	94	98
9	89	97	98	99	105	108	109	109	105	108	108	108
10	88	97	100	100	62	96	94	99	62	96	99	104
11	74	84	91	94	62	63	64	63	62	62	83	82
12	91	97	100	100	90	96	102	102	90	101	102	102
	91.0	96.4*	98.0*	98.6*	91.6	98.4	99.1	101.7	86.5	95.9	99.8*	100.8*
	±6.5	±4.4	±3.2	±2.1	±17.4	±14.8	±15.3	±13.8	±15.9	±14.4	±11.0	±8.4

ASIA score: American Spinal Injury Association score (運動: 0-100, 触覚・痛覚: 0-112)

*: 投与直前と比し有意に改善 (P<0.05)

表4 G-CSF投与後の血液データの変化

	投与直前	投与開始後									
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	14日	1ヵ月	3ヵ月
白血球 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	6.1 ± 1.6	29.3* ± 4.8	31.5* ± 5.6	35.2* ± 7.2	27.8* ± 9.3	25.1* ± 8.0	10.5 ± 2.8	6.7 ± 1.6	4.8 ± 1.9	6.0 ± 1.9	5.8 ± 1.8
顆粒球 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	3.5 ± 1.1	25.4* ± 4.2	25.1* ± 8.8	29.8* ± 6.2	22.4* ± 7.7	20.0* ± 6.5	6.6 ± 2.2	3.9 ± 1.2	2.8 ± 1.4	3.4 ± 1.2	3.1 ± 1.3
リンパ球 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	2.1 ± 0.7	2.0 ± 0.9	2.0 ± 0.6	2.5 ± 0.8	2.5 ± 1.1	2.4 ± 0.9	2.4 ± 0.9	2.0 ± 0.6	1.7 ± 0.5	1.9 ± 0.8	2.1 ± 0.9
単球 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0.4 ± 0.1	0.9 ± 0.4	1.0 ± 0.5	1.4 ± 0.9	1.5 ± 0.7	1.6 ± 0.7	1.0 ± 0.4	0.5 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.1
Hb (g/dl)	14.7 ± 1.4	14.1 ± 1.4	13.9 ± 1.5	14.1 ± 1.2	14.0 ± 1.7	14.1 ± 1.4	14.9 ± 1.2	14.7 ± 1.9	13.6 ± 1.8	13.6 ± 1.7	13.6 ± 2.1
血小板 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	210.8 ± 53.7	187.1 ± 41.3	178.9 ± 38.5	192.6 ± 31.5	171.6 ± 41.5	160.8 ± 38.5	157.2 ± 40.1	159.7 ± 49.6	243.0 ± 94.2	241.4 ± 70.5	214.2 ± 49.7
CRP (mg/dl)	0.3 ± 0.8	0.6 ± 1.3	1.1 ± 2.6	1.6 ± 3.4	1.4 ± 2.4	1.8 ± 2.9	2.0 ± 4.3	1.7 ± 3.3	0.7 ± 1.2	0.4 ± 0.5	0.2 ± 0.2

*: 投与直前と比し有意に上昇 ($P < 0.05$)

程度の差はあるものの全例で運動・感覚麻痺の改善が得られ、ASIA scoreの運動と痛覚については投与直前と投与1ヵ月及び3ヵ月の間に有意差を認めた(表3)。また、運動に関しては、投与後7日目でも有意差が検出できた(表3)。10例に対し、G-CSFを投与して1ヶ月以上経過した後手術を施行した。末梢血中の白血球数は投与前 $6.1 \pm 1.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ に対し、投与開始後1日目(投与翌日)には $22.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上に上昇し、投与翌日から投与5日目(最終投与翌日)までは $22.7 \sim 47.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ の値が維持され、投与直前の値に比べて有意に高かった(表4)。最終投与の3日後には、ほぼ投与前の値に戻った。白血球分画では顆粒球の選択的な増加であり、白血球同様に投与翌日から投与5日目までは投与前の値に比べて有意に高かった。CRPは2例でG-CSF投与後に尿路感染症を発症したため、平均値は上昇傾向を認めたが、その他の症例ではCRPの上昇は認めなかった。その他の血液検査項目では、明らかな異常所見は認めなかった。G-CSF投与期間中および投与後に、G-CSF投与に伴う有害事象の発生はなかった。

IV. 考 察

今回施行した臨床試験はPhase I/IIaであり、圧迫性脊髄症の急性増悪例に対するG-CSF神経保護療法についての安全性確認を主目的としたものである。その第1段階として、我々は圧迫性脊髄症の急性増悪患者5例に対して、G-CSF $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を5日間点滴静注投与する試験をすでに行った。その結果として、有害事象の発生を認めず、全例で運動・感覚障害の改善をみた[11]。他の領域におけるG-CSF投与の臨床試験としては、脳梗塞、心筋梗塞、筋萎縮性側索硬化症を対象とした試験の報告がある[14-22]。それらの試験でのG-CSF投与量は、 $2.5 \sim 15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と試験によって異なるが、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を投与する報告が多い(表5)。以上より我々は、今回、第2段階としてG-CSF $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を5日間点滴静注する試験を行った。結果として、有害事象の発生を認めず、全例で運動・感覚障害の改善をみた。以上より、今回の投与量および投与方法であれば、G-CSF神経保護療法の安全性に問題はないと考えられた。

今回、G-CSF $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与を行っ

表5 諸家によるG-CSF臨床試験のデータ

報告者〔文献〕	症例数	対象疾患	G-CSF投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	投与方法	投与期間 (日)	白血球数の 最高値 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)
Shyuら[14]	7	脳梗塞	15	皮下注	5	42.9 \pm 9.6
Valgimigliら[15]	20	心筋梗塞	5	皮下注	4	35 \pm 11
Engelmannら[16]	44	心筋梗塞	10	皮下注	5	42.9 \pm 25.7
Inceら[17]	30	心筋梗塞	10	皮下注	6	55 \pm 8
Ripaら[18]	78	心筋梗塞	10	皮下注	6	51 \pm 8
Takanoら[19]	40	心筋梗塞	2.5	皮下注	5	29.4 \pm 9
Zohlhoferら[20]	114	心筋梗塞	10	皮下注	5	48 \pm 15
Nefussyら[21]	39	筋萎縮性側索硬化症	5	皮下注	4	30.0 \pm 7.2
佐久間ら[11]	5	圧迫性脊髄症	5	静注	5	26.7 \pm 10.7
自験例	12	圧迫性脊髄症	10	静注	5	29.8 \pm 6.2

たが、諸家の報告と比べて白血球数の上昇は低い傾向にあった。このことは、諸家の報告が脳梗塞や心筋梗塞といった疾患の急性期に投与したのに対し、我々の対象が圧迫性脊髄症という慢性疾患に対する投与であったためと考える。また、諸家の投与方法が皮下注であったのに対し、自験例では静注であり、投与方法の違いも一因と考えられた[23]。一方、第1段階で我々が行ったG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与と、今回のG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与での白血球上昇の比較では、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与で白血球数の上昇が高い傾向を認めたが、両群間に統計学的有意差は検出できなかった。

神経所見については、G-CSF投与後に、投与直前に比して有意な運動及び痛覚の改善が得られ、触覚についても改善傾向が得られた。今回はコントロール群を設定していないため結論できないが、G-CSFが圧迫性脊髄症の急性増悪期においても神経保護作用を持つ可能性が十分に期待される。一方、第1段階で我々が行ったG-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与と、今回のG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与での比較では、G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与例では、投与前に比し投与7日目のASIA scoreで統計学的に有意な改善は認めなかったが、G-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与例では、投与7日目のASIA scoreの運動で有意な改善を認めた。G-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与例では、投与後1ヶ月経過してから手術を施行しているのに対し、G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与例では投与終了後早期に手術を施行しているた

め、その後の比較は困難であるが、G-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与の方が、運動麻痺の改善に関して、より有効である可能性が示唆された。

次の段階として、選択基準および除外基準を一部変更してPhase I・IIa臨床試験を継続施行する計画である。すなわち、対象患者の年齢を20~75歳から20~85歳に変更し、高齢者に対しての試験を可能にする。また、除外基準を緩和し、心筋梗塞・狭心症の「既往をもつ患者」を「治療を受けている患者」に変更する。さらに、脳梗塞などの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・既往をもつ患者」を「併発している患者」に変更する。この変更により、対象患者選択の規制を緩和し、より多くの患者を対象にG-CSF療法の臨床試験を行う予定である。

当初は第3段階として、G-CSF 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与の安全性試験を予定していた。しかし、今回の試験でG-CSFの投与量が10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ でも神経所見の良好な回復が認められ、一方で、症例によっては白血球数が $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 近くまで上昇した。したがって、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の増量は計画せずG-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \times 5$ 日間投与で、試験を継続する方針とした。

今後の予定として、G-CSFの治療効果の評価を主目的とする臨床試験Phase IIbに進む計画である。Phase IIbでは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予定である。試験薬の用法、用量、投与期間として、現段階では、G-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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

注するコントロール群を無作為に設定する予定である。今回の試験では、G-CSF投与後に全例で運動・感覚障害の改善が得られた。しかし、圧迫性脊髄症では、自然経過で神経症状の寛解、増悪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。臨床試験Phase IIbを完遂することにより、G-CSFが圧迫性脊髄症の急性増悪例に対する治療薬としての評価に耐えうるものであるかを明らかにしたい。

謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業、課題「急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法：エビデンスの確立をめざした臨床試験（H20－臨床研究－一般－013）」からの補助を受けて行われた。

SUMMARY

We have undertaken a Phase I and IIa clinical trial that evaluates the safety of neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) for patients with rapidly aggravating compression myelopathy. At the first stage of this trial, we confirmed the safety of administering G-CSF at 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$. In the present study, the second stage of this trial, we investigated the administration of G-CSF at 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$. The trial was performed in twelve patients in whom the Japanese Orthopaedic Association score for cervical myelopathy decreased two points or more during a recent one month period. After obtaining informed consent from the patients, G-CSF (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) was intravenously administered for five consecutive days. We evaluated the presence of adverse events related to G-CSF therapy. We also evaluated motor and sensory functions of the patients. In all twelve patients, neurological improvement of both motor and sensory functions was obtained, though the degree of the improvement differed among the patients. The mean American Spinal Injury Association score before G-CSF administration was 91.0 ± 6.5 points for motor function, 91.6 ± 17.4 for soft touch and 86.5 ± 15.9 for pin prick. One month after completing administration, the mean score improved to 98.0 ± 3.2 points for motor function, 99.1 ± 15.3 for soft touch and 99.8 ± 11.0 for pin prick. On the day following the start of G-CSF therapy, the mean white blood cell count increased to more than $22.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, compared with $6.1 \pm 1.6 \times 10^3/$

μL before administration. It stabilized between 22.7 and $47.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ during administration, and returned to preadministration levels by the third day after the final administration. No adverse event occurred during or after the administration.

文 献

- 1) Kameyama T, Hashizume Y, Ando T, Takahashi A, Yanagi T, Mizuni J. Spinal cord morphology and pathology in ossification of the posterior longitudinal ligament. *Brain* 1995; 118: 263-78.
- 2) Baba H, Maezawa Y, Imura S, Kawahara N, Nakahashi K, Tomita K. Quantitative analysis of the spinal cord motoneuron under chronic compression: an experimental observation. *J Neurol* 1996; 243: 109-6.
- 3) Schmidt MH, Quinones-Hinojosa A, Rosenberg WS. Cervical myelopathy associated with degenerative spine disease and ossification of the posterior longitudinal ligament. *Semin Neuronal* 2002; 22: 143-8.
- 4) 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.
- 5) Roberts AW. G-CSF: a key regulator of neutrophil production, but that's no all! *Growth Factors* 2005; 23, 33-41.
- 6) 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* 2007; 1149: 223-31.
- 7) 門田 領, 国府田正雄, 西尾 豊, 大河昭彦, 山崎正志. 脊髄損傷における顆粒球コロニー刺激因子の神経保護作用. *日脊障医誌* 2007; 20: 180-1.
- 8) 川辺純子, 国府田正雄, 門田 領, 大河昭彦, 山崎正志. ラット脊髄圧挫モデルにおける顆粒球コロニー刺激因子の血管系に対する作用. *日脊障医誌* 2008; 21: 112-3.
- 9) 国府田正雄, 西尾 豊, 門田 領, 川辺純子, 山崎正志. 脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の治療効果およびその作用メカニズムの解析. *整形外科* 2007; 58: 1464.
- 10) Nishio Y, Koda M, Kamada T, Someya Y, Kadota R, Mannoji C, Miyashita T, Okada S, Okawa A, Moriya H, Yamazaki M. Granulocyte colony-stimulating factor attenuates neuronal death and promotes functional recovery after spinal cord injury in mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66: 724-31.
- 11) 佐久間 毅, 山崎正志, 国府田正雄, 橋本将行, 高橋 宏, 林 浩一, 川辺純子, 藤由崇之, 古矢丈雄, 山内友規, 門田 領, 宮下智大, 萬納寺誓人, 染谷幸男, 西尾 豊, 鎌田尊人, 腰塚周平, 池田

- 修, 喜多恒次, 安宅洋美, 吉永勝訓, 村田 淳, 橋本光宏, 大河昭彦, 高橋和久. 圧迫性脊髄症の急性増悪期に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 投与による神経保護療法を施行した5症例. 千葉医学 2010; 86: 11-8.
- 12) Maynard FM Jr, Bracken MB, Creasey G, Ditunno JF Jr, Donovan WH, Ducker TB, Garber SL, Marino RJ, Stover SL, Tator CH, Waters RL, Wilberger JE, Young W. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. Spinal Cord 1997; 35: 266-74.
 - 13) Masaki Y, Yamazaki M, Okawa A, Aramomi M, Hashimoto M, Koda M, Mochizuki M, Moriya H. An analysis of factors causing poor surgical outcome in patients with cervical myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament: anterior decompression with spinal fusion versus laminoplasty. J Spinal Disord Tech 2007; 20: 7-13.
 - 14) Shyu WC, Lin SZ, Lee CC, Liu DD, Li H. Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. CMAJ 2006; 174: 927-33.
 - 15) Valgimigli M, Rigolin GM, Cittanti C, Malagutti P, Curello S, Percoco G, Bugli AM, Della Porta M, Bragotti LZ, Ansani L, Mauro E, Lanfranchi A, Giganti M, Feggi L, Castoldi G, Ferrari R. Use of granulocyte-colony stimulating factor during acute myocardial infarction to enhance bone marrow stem cell mobilization in humans: clinical and angiographic safety profile. Eur Heart J 2005; 26: 1838-45.
 - 16) Engelmann MG, Theiss HD, Hennig-Theiss C, Huber A, Wintersperger BJ, Werle-Ruedinger AE, Schoenberg SO, Steinbeck G, Franz WN. Autologous bone marrow stem cell mobilization induced by granulocyte colony-stimulating factor after subacute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing late revascularization: final results from the G-CSF-STMI (Granulocyte Colony-Stimulating Factor ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) trial. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1712-21.
 - 17) Ince H, Petzsch M, Kleine HD, Eckard H, Rehders T, Burska D, Kische S, Freund M, Nienaber CA. Prevention of left ventricular remodeling with granulocyte colony-stimulating factor after acute myocardial infarction: final 1-year results of the Front-integrated Revascularization and Stem Cell Liberation in Evolving Acute Myocardial Infarction by Granulocyte Colony-Stimulating Factor (FIRSTLINE-AMI) Trial. Circulation 2005; 112: 173-80.
 - 18) Ripa RS, Jorgensen E, Wang Y, Thune JJ, Nilsson JC, Sondergaard L, Johnsen HE, Kober L, Grande P, Kastrup J. Stem cell mobilization induced by subcutaneous granulocyte colony-stimulating factor to improve cardiac regeneration after acute ST-elevation myocardial infarction: result of the double-blind, randomized, placebo-controlled stem cells in myocardial infarction (STEMMI) trial. Circulation 2006; 113: 1983-92.
 - 19) Takano H, Hasegawa H, Kuwabara Y, Nakayama T, Matsuno K, Miyazaki Y, Yamamoto M, Fujimoto Y, Okada H, Okubo S, Fujita M, Shindo S, Kobayashi Y, Komiyama N, Takekoshi N, Imai K, Himi T, Ishibashi I, Komuro I. Feasibility and safety of granulocyte colony-stimulating factor treatment in patients with acute myocardial infarction. Int J Cardiol 2007; 122: 41-7.
 - 20) Zohnhofer D, Ott I, Mehilli J, Schomig K, Michalk F, Ibrahim T, Meisetschlager G, von Wedel J, Bollwein H, Seyfaith M, Dirschinger J, Schmitt C, Schwaiger M, Kastrati A, Schomig A; REVIVAL-2 Investigators. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 295: 1003-10.
 - 21) Zhang Y, Wang L, Fu Y, Song H, Zhao H, Deng M, Zhang J, Fan D. Preliminary investigation of effect of granulocyte colony stimulating factor on amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler 2009; 10: 430-1.
 - 22) Nefussy B, Artamonov I, Deutsch V, Naparstek E, Nagler A, Drory VE. Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor administration for treating amyotrophic lateral sclerosis: A pilot study. Amyotroph Lateral Scler 2010; 11: 187-93.
 - 23) 東 純一, 栗本哲哉, 淡田修久, 澤村昭彦, 吉田弘之, 瀬戸米蔵, 望月則子, 金子龍彦, 下坂皓洋, 伊藤久男, 赤堀弘典, 参川和伸, 笹原邦宏, 高久史磨. 健常人におけるKRN 8601 (rhG-CSF) の第1相臨床試験-単回皮下投与時の安全性及び薬物動態の検討-. 臨床医薬 1989; 5: 223-52.