

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

研究分担者 中嶋秀明 福井大学整形外科 講師

研究要旨

脊椎脊髄疾患関連の慢性神経障害性疼痛の治療には難渋する場合が多い。本研究では、神経症状別の疼痛性状の特徴や、薬剤別の治療奏効率について調査した。脊髄障害性疼痛患者の治療奏効率は、根性疼痛および馬尾症状患者群に比べて有意に低く、特に誘発痛と異常感覚での治療奏効率が低値であった。脊髄障害性疼痛にはミロガバリン、馬尾症状にはデュロキセチンが有効となる症例群が存在した。今後の神経障害性疼痛治療においては症状別治療戦略の立案が求められる。

A. 研究目的

脊柱靱帯骨化症を含めた脊椎関連疾患における神経障害性疼痛の有病率は、日本の横断研究では 53.3%と他疾患より高いことが報告されている。神経障害性疼痛に関する薬物治療のガイドラインは各国から出版されているものの、特に慢性神経障害性疼痛の治療には難渋する状況が持続している。この原因のひとつとして、神経症状や疼痛の性状に応じた治療選択が確立していないことが挙げられる。本研究では、脊椎関連慢性神経障害性疼痛を有する患者を対象として、患者立脚型の臨床評価を行い、その臨床的特徴と症状別・薬剤別の治療奏効率を調査することを目的とした。

B. 研究方法

対象は当院の脊椎脊髄外来において、3ヵ月以上持続する慢性神経障害性疼痛に対し、神経障害性疼痛治療薬（プレガバリン、ミロガバリン、デュロキセチン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、トラマドール；ただしトラマドール以外の4薬

剤を複数内服している患者は除外）を内服している外来患者 265 名を対象とした（表 1）。

表 1. 研究対象

年齢 (歳)	68.9 ± 12.6
疾患 (n (%))	
頸椎症	60 (22.6)
後縦靱帯骨化症	38 (14.3)
脊髄損傷	22 (8.3)
腰部脊柱管狭窄症	145 (54.7)
脊椎手術歴 (n (%))	106 (40.0)
糖尿病合併 (n (%))	79 (29.8)
神経症状 (n (%))	
脊髄障害性疼痛	87 (32.8)
根性疼痛	96 (36.2)
馬尾症状	82 (30.9)
内服薬 (n (トラマドール併用患者数))	
プレガバリン	109 (40)
ミロガバリン	63 (20)
デュロキセチン	54 (8)
ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液	39 (0)
平均 1 日内服量 (推奨用量) (mg or unit)	
プレガバリン	150 (300)
ミロガバリン	20 (30)
デュロキセチン	40 (40 or 60)
ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液	16 (16)
トラマドール	100 (150)

疼痛性状別評価として治療開始前と経過観察時の Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)、精神医学的要素評価として経過観察時の Brief Scale for Psychiatric Problems in Orthopaedic Patients (BS-POP) (医師評価 \geq 10、患者評価 \geq 15で精神医学的要素ありと判定)を用いた。対象患者の神経症状を①脊髄障害性疼痛、②根性疼痛、③馬尾症状に分類し、臨床的特徴や治療奏効率を調べ、さらに薬剤別の治療効果について調査した。治療奏効率は、(治療前 NPSI score-経過観察時 NPSI score) \times 100/治療前 NPSI score (%) で算出し、30% Responder、50% Responder の割合を評価した。本研究は、福井大学医学部倫理委員会の承認のもと行われた。

C. 研究結果

265 名の対象患者は、神経症状別には脊髄障害性疼痛 (87 名)、根性疼痛 (96 名)、馬尾症状 (82 名) に分類された。治療前 NPSI score に 3 群間の有意差はなかったが、脊髄障害性疼痛患者群では、経過観察時においても 12.5 点と中等度の疼痛が残存しており、根性疼痛群、馬尾症状群と比較して有意に治療奏効率が低かった (表 2)。さらに疼痛の性状別に評価を行うと、根性疼痛や馬尾症候群の患者群では、自発痛や異常感覚 (ビリビリとした痺れたような感覚) を有する患者が多く、脊髄障害性疼痛患者群ではより重度の異常感覚の存在が特徴的であった。さらに疼痛の性状別に治療奏効率を調査した結果では、特に脊髄障害性疼痛患者群での誘発痛と異常感覚における治療奏効率が低値であった。

表 2. 神経症状別の NPSI score および治療奏効率

	脊髄障害性			p
	疼痛 (n=87)	根性疼痛 (n=96)	馬尾症状 (n=82)	
NPSI score				
治療前	18.1 \pm	14.2 \pm	15.2 \pm	0.066
NPSI	10.3	9.4	10.1	
経過観察時	12.5 \pm 9.6	7.8 \pm 7.3	8.9 \pm 8.5	< 0.01*
NPSI	†			
Responder rate				
治療奏効率	25.2 \pm	42.2 \pm	33.6 \pm	< 0.01*
(%)	22.0 [†]	26.0	20.0	
30% Responder	36 (41.4) [†]	66 (68.8)	52 (63.4)	< 0.01*
50% Responder	13 (14.9) [†]	34 (35.4)	31 (37.8)	< 0.01*

薬剤別の治療奏効率の結果は、いずれも統計学的有意差はなかったものの、脊髄障害性疼痛にはミロガバリンの有効性が高い傾向にあり、一方でデュロキセチンやワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液 (ノイトロピン) では効果が得られにくかった。根性疼痛に対してはいずれの薬剤も良好な治療奏効率を示した。馬尾症状に関しては、いずれも比較的良好な治療奏効率を示したが、デュロキセチンでは著効症例 (50%レスポonder) の割合が高い傾向がみられた (表 3)。

表 3. 薬剤別・神経症状別治療奏効率

	内服薬			
	プレガバ	ミロガバ	デュロキ	ノイロト
	リン	リン	セチン	ロビン
患者数	109	63	54	39
脊髄障害 性疼痛				
30%	16/40	11/24	7/15	2/8
Responder	(40.0)	(45.8)	(46.7)	(25.0)
50%	7/40	7/24	0/15	0/8
Responder	(17.5)	(29.2)	(0)	(0)
根性疼痛				
30%	32/45	15/20	7/15	12/16
Responder	(71.1)	(75.0)	(46.7)	(75.0)
50%	15/45	7/20	5/15	7/16
Responder	(33.3)	(35.0)	(33.3)	(43.8)
馬尾症状				
30%	13/24	12/19	15/24	12/15
Responder	(54.2)	(63.2)	(62.5)	(80.0)
50%	6/24	7/19	11/24	7/15
Responder	(25.0)	(36.8)	(45.8)	(46.7)

BS-POP を用いた評価では、全体の 40%以上の症例が精神医学的要素合併の可能性があると判定されたが、治療効果への影響はみられず、この傾向は薬剤別に評価しても同じであった。

D. 考察、

脊椎関連疾患の患者数は高齢化社会の中で増加しており、さらに高齢者における慢性疼痛の有病率は 65.0%-78.8%と報告され、これらの患者群に対する疼痛管理は社会経済上も大きな課題である。同じ疾患であっても疼痛の性状は患者によって異なっており、一般的な治療ガイドラインでは有効な

治療戦略を立てることは難しく、症状に応じた治療計画 (Symptom-based treatment) を立案することが推奨される。本研究では、神経症状別の疼痛性状の特徴や、薬剤別の治療奏効率について調査した。本研究の結果では、特に脊髄障害性疼痛患者の治療奏効率が根性疼痛および馬尾症状患者群に比べて有意に低く、特に誘発痛と異常感覚での治療奏効率が低値であることが分かった。比較的程度の弱い疼痛の場合は、他剤に比べて副作用発現の心配が少ないワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液であっても十分な鎮痛効果が期待し得る結果であった。しかしながら、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液の効果が低い場合の薬剤選択では、疼痛の性状に応じた薬剤選択が必要である可能性が示唆された。本研究の結果では、根性疼痛や馬尾症状に対してはいずれの薬剤も比較的良好的な鎮痛効果を発揮し得たが、馬尾症状患者群ではデュロキセチン選択群で著効例の割合が多い傾向がみられたことが興味深い。脊髄障害性疼痛患者群での治療奏効率は低値であり、特にワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液やデュロキセチン選択群での著効例はいなかった。これらの患者群では、ミロガバリンの有効率が他剤と比較すると高い傾向がみられた。しかしながら、その割合は 30%程度であり治療効果が高いとまではいえない。慢性疼痛には精神心因社会的要因も含まれることが知られており、本研究の結果でも 40%以上の患者で精神医学的要素の存在が疑われた。治療効果への影響が懸念される場所であるが、本研究では心因性要素と治療効果に関連性はみられず、これらは薬剤別の評価でも同じで結果あつ

た。単一施設の後向き研究であること、症例数が少ないことなどの本研究の限界点はあるものの、本研究の結果は、症状別治療計画の立案に役立つ情報であると考えられる。

E. 結論

根性疼痛や馬尾症状患者は自発痛や異常感覚を有する患者が多い一方、脊髄障害性疼痛患者群はより重度の異常感覚を有する患者が多い。脊髄障害疼痛患者の治療奏効率は有意に低く、特に誘発痛および異常感覚の治療奏効率が顕著に低値である点が問題と考えられた。根性疼痛にはいずれの神経障害性疼痛治療薬も効果を発揮するが、統計学的有意差はないものの、脊髄障害性疼痛にはミロガバリン、馬尾症状にはデュロキセチンが有効となる症例群が存在することが示唆された。本研究結果は、症状別治療戦略の必要性とその立案に役立つ情報になり得ると考える。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Nakajima H, Watanabe S, Honjoh K, Kubota A, Matsumine A. Symptom-based pharmacotherapy for neuropathic pain related to spinal disorders: results from a patient-based assessment. *Sci Rep*3;12(1):7192, 2022
- ② Nakajima H, Watanabe S, Honjoh K, Kubota A, Takeura N, Matsumine A. Symptom-based characteristics and treatment efficacy of neuropathic pain

related to spinal disorders. *J Orthop Sci*27(6):1222-1227, 2022

- ③ Nakajima H, Watanabe S, Honjoh K, Kubota A, Matsuo H, Naruse H, Matsumine A. Prognostic factors for the postoperative improvement of spinal cord-related neuropathic pain in patients with degenerative cervical myelopathy. *Spine Surg Relat Res* 12;6(6):610-616, 2022

2. 学会発表

- ① 中嶋秀明、渡邊修司、本定和也、窪田有咲、竹浦直人、松峯昭彦. 脊椎関連慢性神経障害性疼痛の臨床的特徴と症状別薬剤選択. 第 51 回日本脊椎脊髄病学会