別紙 3

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

脊柱後縦靭帯骨化症患者の痛みとしびれ―患者・市民参画研究による実態調査―

研究分担者　氏名　高畑雅彦、増田靖子、遠藤努、小池良直
所属機関　北海道大学　役職　准教授

研究要旨
患者・市民参画（PPI：Patient and Public Involvement）研究により、脊柱後縦靭帯骨化症患者の重要な愁訴である痛みやしびれに対する既存の治療の効果について、患者視点のアウトカム評価を行った。調査は患者会がその会員を対象として行い、匿名化された結果を医師が解析した。202 名中 121 名（年齢 69±11 歳、男性 69 名、女性 43 名、不明 7 名）から回答が得られた。手術歴のある 93 名のうち、手術後に痛み、しびれがとても改善したという患者は 24%, 18%で、いくらか改善が 42%, 48%、まったく改善しなかったと回答した患者が 34%, 34%もいた。手術でしびれが改善しなかった患者の QOL は、改善した患者と比べて有意に不良であった。薬物療法を受けたあるいは受けていた 78 名のうち、“とても改善した”と答えたのはわずかに 2%のみで、64%が“いくらか改善”、31%の人は“症状がまったく改善しない”と回答し、4 名が無回答であった。頚椎にのみ OPLL がある患者と比較して、びまん性に OPLL がある患者のほうが腰痛や下肢痛が強く QOL も不良で, しびれの改善も不良であった。患者会に所属する患者の多くは、痛みやしびれの改善という点では、OPLL 患者の手術治療に対する満足度は低く、とくにしびれの改善が不良な患者は QOL が低かった。薬物治療に対する満足度はさらに低く、unmet medical needs が存在する。

A．研究目的

患者視点のアウトカムを医療の指標として、医療が個々の患者にとって真の価値をもたらしたのかを評価する Value based medicine という考え方は、社会から求められている患者本位の医療を実践する上で重要である。脊柱後縦靭帯骨化症（OPLL）では、これまで手術治療や薬物治療の効果を主に麻痺の改善という客観的なアウトカムを指標として検討し、術式の改良や術式選択基準の適正化などに用いてきた。しかし、OPLL 患者は、手術や薬物治療を行なっても脊椎の可動域制限や姿勢異常、慢性的な四肢、体幹の痛みやしびれが違残することが多く、現在の治療法では必ずしも主観的な満足は得られていない可能性がある。そのため、手術や薬物治療が OPLL 患者に真の価値をもたらしたかどうかを明らかにするためには患者視点のアウトカム評価が不可欠である。

そこで本研究では、痛みやしびれといった主観的な症状に対する手術治療や薬物治療による改善効果を、患者・市民参画（PPI：Patient and Public Involvement）という手法を用いて調査した。本研究の特色のひ

とつは医療者ではなく患者の代表が患者に対してアンケートを行う点にあり、患者の本音が明らかになることが期待される。すなわち、現在行われている手術治療や薬物治療がどの程度患者に真の価値をもたらしているかを明らかにし、現在行われている治療の課題を抽出することが本研究の目的である。

Ｂ．研究方法

PPI は患者・市民と共にまたは患者・市民によって研究が行われることと定義される研究手法である。本研究では１）OPLL 患者と医師が協働で痛みやしびれに関するアンケート項目を設定し、２）患者自身（患者団体）が患者に対してアンケート調査を行い、３）結果を医師が科学的に解析、４）OPLL 患者と医師がその解釈を行うという 4 つのプロセスで調査を行った。

1.　　調査質問項目

1-1. 患者背景

調査時年齢、OPLL の発症年齢、身長、体重、併存症、OPLL の部位（頚椎、胸椎、腰椎）、手術歴について調査した。

1-2. 痛みやしびれの性状

SpinePainDETECT を用いて調査し,0 点以上を神経障害性疼痛、0 未満を非神経障害性疼痛と判定した。

1-3.手術による痛みやしびれの改善効果については、とても”“いくらか”“まったく”の 3 段階で評価した。

Q.手術により痛みは改善しましたか？

Q.手術によりしびれは改善しましたか？

1-4 痛みやしびれに対する薬物療法について以下の設問を設け、日本で使用が認められている下記薬剤から選択してもらった。

Q. 現在、使用している薬剤の種類を教えてください（複数選択可）

Q. これまでに使用した薬剤の中で、もっとも効果のあった薬剤の種類はどれか。

Q. これまでに使用した薬剤の中で、まったく効果のなかった薬剤の種類はどれか。

非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)

Calcium（Ca2＋）channel α2δ ligand

弱オピオイド

アセトアミノフェン

プロスタグランジン E1

ビタミン B12

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液

Q. 薬物治療により痛みやしびれは改善しましたか？

1-5. 患者報告アウトカム尺度(Patient reported outcome measures: PROMs)

EuroQol 5 Dimension (EQ-5D)-5L, 日本整形外科学会頚部脊髄症評価質問票（Japanese Orthopaedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire：JOACMEQ），日本整形外科学会腰痛評価質問票（Japanese Orthopaedic Association Back pain Evaluation Questionnaire：JOABMEQ）を用いて患者の主観的な症状や日常生活制限、QOL を評価した。

2. アンケート調査の方法

北海道に在住する脊柱靭帯骨化症患者会の所属会員 202 名に対して、患者会よりアン

ケートを郵送で送付し、回答を郵送で回収した。

3. 統計学的解析

患者団体で集積したアンケート結果を匿名化した上で、医師が解析した。統計学的解析は JMP Pro14 ®（SAS Institute Inc, USA）を用いて行った。手術によって痛みが改善した患者と改善しなかった患者の間に、患者背景や QOL に違いがあるかを比較した。同様に手術によってしびれが改善した患者と改善しなかった患者についても検討した。群間比較は T 検定もしくは Kruskal-Wallis 検定および Steel-Dwass 検定，カイ 2 乗検定、Fisher 正確性検定を用いて行った。危険率 5%未満を有意差ありとした。

C．研究結果

1. 患者背景

アンケートに対して回答が得られた 121 名（回答率 59.9%）の結果を解析した。回答者は、男性がやや多く（男性 69 名、女性 43 名、不明 7 名）、調査時年齢は 69±11(平均±標準偏差)であった。靭帯骨化症と診断された（あるいは症状が発現した）年齢は 54±11(平均±標準偏差)歳で、診断されてから（あるいは症状出現後）10 年以上経過した慢性期の患者が多かった。

2. 痛みとしびれの性状

SpinePainDETECT による評価では 68 名（56%）の患者が神経障害性疼痛を有すると判定された。神経障害性疼痛群と非神経障害性疼痛群の間に、患者背景や OPLL タイプ、BMI，併存症罹患率、家族歴、手術による痛みやしびれが改善した人の割合、EQ-5D-5L，JOACMEQ，JOABPEQ のすべての下位尺度に有意な違いはなかった。両群間で、薬物療法で痛みやしびれが改善した人の割合に有意差はなかったが、$Ca2^{+}$ channel α2δ ligand を投与しているだけに絞って調べると神経障害性疼痛群では 9 名中 8 名（89%）の患者が有効と回答したのに対し、非神経障害性疼痛群で有効と回答したのは 22 名中 9 名(41%)のみであった(P=0.0207)。

3. 痛みやしびれに対する手術の満足度

靭帯骨化症に対して手術既往のある 93 患者（全体の 77%）のうち、手術後に痛みとしびれがとても改善したという患者は約 2 割で、いくらか改善が 4-5 割、まったく改善しなかったと回答した患者が 3-4 割もいた。

手術によって痛みが改善した患者と改善しなかった患者の患者背景を比較すると、改善しなかった患者は手術時年齢が有意に若かったが、性別や骨化のタイプ、併存症罹患率、SpinePain detect に両群間に有意な差はなかった。PROMs については、痛みが改善した患者では JOA-CMEQ の QOL，JOA-CMEQ と JOA-BPEQ の下肢痛 VAS（mm）、JOA-BPEQ の Psychological disorder が痛みが改善しなかった群と比較して有意に良好であった。

一方、手術によってしびれが改善した患者と改善しなかった患者の患者背景を比較すると、改善した群で有意に手術年齢が高く、糖尿病の罹患者の割合も少なく、SpinePainDETECT 値が高かった。手術によってしびれが改善した群では EQ-5D-5L score，JOA-CMEQ の QOL，Pain and stiffness in neck or shoulder VAS、上肢

下肢の痛みやしびれの VAS, 腰椎機能を除くすべての JOA-BPEQ 指標が、改善しなかった群と比較して良好であった。

4. 痛みやしびれに対する薬物療法の満足度

痛みやしびれに対して 75 名（62%）が調査時に薬物療法を受けていた。薬物療法を受けていた患者の年齢は 69±11.8 歳、男性 37 名、女性 38 名、C-OPLL33 名、D-OPLL42 名であった。使用している薬剤の種類は、NSAIDs が最多で、次が $Ca2^{+}$ channel α2δ ligand であった。単剤で使用している患者が 32 名、2 剤を使用している患者が 28 名、3 剤使用している患者が 15 名であった。薬物療法の効果については、慢性的な痛みやしびれに対して過去に薬物治療をうけていたがやめたと回答した 3 名も含めた 78 名のうち“とても改善した”と答えたのはわずかに 2 名のみで、48 名が“いくらか改善”、24 名の人は“症状がまったく改善しない”と回答し、4 名が無回答であった。

もっとも効果のあった薬剤の種類をきいたところ、NSAIDs を挙げた患者がもっとも多く、次が $Ca2^{+}$ channel α2δ ligand を挙げた患者が多かった。一方、まったく効果がなかった薬剤はどれかという質問に対し、$Ca2^{+}$ channel α2δ ligand を挙げた患者が一番多かった。

薬物治療によって痛みやしびれが改善したと回答した患者とまったく改善しなかったと回答した患者の背景には有意な差をみられなかった。改善した患者は EQ-5D-5L VAS 値が高く、JOA-BPEQ の腰痛疼痛関連障害が低く、かつ腰痛 VAS も低かった。

D．考察、

本研究の最大の特徴は、医療者ではなく患者自身が患者に対して、痛みやしびれといった主観的症状に対する既存の手術治療や薬物治療の効果や価値を調査した点にある。本研究の結果、少なくとも患者会に所属するような比較的重症の患者では、痛みやしびれの改善という点では手術治療、薬物療法に対して満足が得られていない患者が多く、unmet medical needs が存在することがわかった。現在、診療ガイドラインにおいて治療の推奨を決定する際には、患者や市民の価値観や希望を反映させることが推奨されているが、OPLL の場合には患者・市民の価値観や希望の根拠となる文献や研究がほとんどなく、そのプロセスが省略されている。その点からも本研究で得られた知見は価値がある。

本研究の結果、多くの OPLL 患者では、痛みやしびれの改善という点では手術治療で満足のゆく結果が得られにくいことがわかった。本研究の対象が OPLL 患者会に所属する比較的麻痺や症状が強い OPLL 患者が大多数を占めるという事実を考慮する必要はあるが、われわれのデータでは手術治療によって痛みやしびれがとても改善したという患者はわずか 2 割のみで、まったく改善しなかったと回答した患者が 3-4 割もいた。Fujimori らは頚椎 OPLL 患者の手術に対する満足度調査を行い、80%の患者が手術に満足し、残り 20%の不満足群では疼痛が有意に強いことを報告している(Fujimori T, et al. J Neurosurg Spine. 2011)。頚椎 OPLL 患者の手術後の違残疼痛に関する研究でも上肢または下肢に VAS40mm 以上の痛みや痺

れが残っている患者がそれぞれ 52%, 40%と報告されている (Miyagi M, et al. Clin Spine Surg. 2023)。

興味深い発見のひとつは、OPLL 患者では、痛みよりもしびれや感覚障害の改善が QOL により大きな影響を与える可能性があるという結果である。手術によって痛みが改善したと回答した患者はまったく改善しなかったと回答した患者と比べて JOA-CMEQ の QOL 指標のみが良好であったのに対し、手術によってしびれが改善したと回答した患者はまったく改善しなかったと回答した患者と比べて、JOA-CMEQ の QOL だけでなく、EQ-5D-5L score や JOA-BPEQ の腰椎関連 QOL 指標も良好であった。これらの結果は、井上らの報告とも一致する(Inoue T, et al. World Neurosurg. 2020)

薬物治療は、手術治療よりもさらに痛みやしびれの改善という点で満足度が低いことがわかった。慢性的な痛みやしびれに対して薬物療法がとても効いたと回答したのはわずかに 2%で、まったく効果がなかったと回答した人が 3 割いた。過去の報告でも慢性的な痛みやしびれに対する薬物療法の効果は不十分でかつ副作用のリスクもあると報告されている(Scholz J, et al. Chronic neuropathic pain. Pain. 2019, Nakajima H, et al. J Orthop Sci. 2019)。使用している薬剤の種類は従来の報告と同様に NSAIDs が最も多く、またもっとも効果のあった薬剤の種類も NSAIDs と回答した患者が最も多かった。著者らは、本研究の対象患者が患者会に所属する比較的重症患者が多いことから、神経障害性疼痛をもつ患者が大多数と予想していた。そのため NSAIDs で痛みやしびれが改善する人は少ないと考えていたが、予想に反して NSAIDs をもっとも効果がある薬剤に挙げた患者が最も多く、かつ実際に使用している患者も最多であった。この結果は、OPLL 患者では侵害受容性疼痛も有していることが多いことを示唆している。実際に OPLL 患者の中には、脊椎強直や四肢関節の廃用や拘縮などにより頸部痛や腰痛、四肢関節痛をもつ患者が多い。

面白い発見は、もっとも効果のあった薬剤のうち $Ca2^{+}$ channel α2δ ligand をあげた患者が２番目に多かったが、一方でまったく効果のなかった薬剤として $Ca2^{+}$ channel α2δ ligand あげた患者も最多であるという一見矛盾するような調査結果である。これは、$Ca2^{+}$ channel α2δ ligand の作用機序によって説明できる。実際、SpinePainDETECT で神経障害性疼痛と判断された患者では $Ca2^{+}$ channel α2δ ligand が効果的であった患者が多く、逆に非神経障害性疼痛と判断された患者では効果的であった患者が少なかった。OPLL 患者の neuropathic pain 有病率は高く、本研究では 56%, 既報では 76%と報告されているが(Yamashita)、患者の愁訴が神経障害性疼痛かどうかを判定した上で $Ca2^{+}$ channel α2δ ligand は用いるべきと考えられた。

本研究における limitation として、第一に本研究の調査対象である患者会の会員は症状や麻痺が遺残している患者が多く、OPLL 患者全体を代表する対象でないことが挙げられる。したがって、本研究で得られた知

見は、比較的重症な患者にのみ当てはまる。また、靭帯骨化のタイプや麻痺の状態は、医療記録に基づくものではなく、患者の自己申告に基づいたものであることから一般的な医学研究と比較して正確性がやや低い可能性がある。治療内容や時期にも多様性があるが、多くの患者が発症や手術から10年程度経過した慢性期の患者であり、結果を解釈する際はその点にも注意が必要である。薬物療法の効果については、過去の報告では個々の薬剤毎に効果を調査しているが、複数薬剤を使用している患者も多く区別して回答することが難しいという患者の意見から個々の薬剤毎の効果に関する質問は設けなかった。

Ｅ．結論

OPLL患者では慢性的な痛みやしびれが生涯にわたる大きな重荷となっている。患者会に所属するような比較的重症者では、痛みやしびれの改善という点では既存の手術治療や薬物治療によって高い満足が得られている患者は少数であり、unmet medical needsが存在する。手術介入時期の検討や、痛みやしびれの改善を目的とした新規薬物治療の開発が必要である。

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

2. 学会発表

第３８回日本整形外科学会基礎学術集会

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし