

■ 2011 年度採択学術プロジェクト研究の概要

第 5 腰髄神経根障害を呈する腰部脊柱管狭窄症に対する 保存療法の検討

高野裕一¹⁾ 松平浩²⁾ 岡敬之³⁾ 新谷雅樹¹⁾
 山内秀文¹⁾ 稲谷大智⁴⁾ 赤羽秀徳⁵⁾ 土肥徳秀⁶⁾
 関寛之⁷⁾ 稲波弘彦¹⁾

岩井医療財団岩井整形外科内病院整形外科¹⁾, 関東労災病院勤労者筋・骨格系疾患研究センター²⁾,
 東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター関節疾患総合研究講座³⁾, 同リハビリテーション部鍼灸部門⁴⁾,
 お茶の水整形外科機能リハビリテーションクリニックリハビリテーション科⁵⁾, 福岡クリニック⁶⁾,
 東京有明医療大学保健医療学部⁷⁾

はじめに

腰部脊柱管狭窄症 (lumbar spinal stenosis : LSS) は、ロコモティブシンドローム¹⁾としても代表的な症候である。本邦における症候性の LSS は、365 万²⁾～580 万人³⁾と推定されており、有病率は年齢とともに増加し^{2,3)}、身体的、精神的両面での健康関連 QOL 低下をもたらしうる⁴⁾。一方、LSS の中・長期的な自然経過が神経障害形式によって異なることも知られており、馬尾障害型は軽快傾向を示さないのに対し神經根障害型は軽快傾向を示す⁵⁻⁷⁾。したがって LSS 保存療法の主たる役割は、神經根障害を有する患者のすみやかな症状緩和であろう。

臨床現場における保存療法の主役は薬物療法であり、LSS に対しては、リマプロスト、非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs)、プレガバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症

皮膚抽出液の使用などが標準的治療と思われる。リマプロストは、NSAIDs との併用も含め短期的には有益なことが無作為比較試験 (randomized controlled trial : RCT) で示されている^{8,9)}。プレガバリンでの LSS に対する RCT はないが、プレガバリンと同じカルシウムチャネル $\alpha 2\delta$ リガンドであるガバベンチンを NSAIDs や運動療法などに併用することにより下肢痛や歩行距離の改善に優れるとする RCT 報告がある¹⁰⁾。ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液は、下行性疼痛抑制系の賦活が疼痛の軽減につながる薬剤で、LSS に対する比較試験はないものの有効性を示唆する報告はあり¹¹⁾、副作用がきわめて少ないため高齢者にも安心して使いやすいことに加え、他剤と併用しやすいことも利点である。

一方、LSS 患者の多くが高齢者であることもあり、NSAIDs の使用は慎重でなければな

らないが、アセトアミノフェンはNSAIDsと比較すれば安全性に優れ¹²⁾、その中枢性作用から神経障害性疼痛にも奏功する可能性が示唆されている¹³⁾。一方、運動療法は、安全性が高く医療経済的に有益な方法であるが、LSSに対する効果はその方法論も含め、エビデンスが確立しているとはいえない¹⁴⁾。また、鍼は日本人が好み、近年では欧米でも全人的医療の有力な手段として一般的になりつつあるが、LSSに対する効果に関して十分なエビデンスはないものの、神経根症状には有効との報告がある^{15,16)}。

以上の背景から、すでに標準的な治療を行い、手術治療も念頭において受診した神経根症状を有するLSS患者に対し、アセトアミノフェン内服、運動指導、鍼治療を介入法とし、その短期的な有効性を検討することにした。今回は、症例登録が完了したアセトアミノフェン内服と運動指導の2介入の比較検討結果を報告する。

対象と方法

第5腰椎(L5)神経根症状を主訴として手術目的に当院を受診した50-79歳男女のLSS患者で、典型的なL5神経由来の神経性間歇性跛行を認めるか、姿勢に依存する片側優位のL5神経由来の殿部ないし下肢の症状を有する者のうち、症状を説明可能な画像所見があり、医師が神経根型・混合型のLSSと診断した患者を対象とした。すなわちL5神経根症状を有するL4/5外側陥凹狭窄かL5/S1椎間孔および外側狭窄に限定した。画像診断は腰椎MRIおよび腰椎CT双方の矢状断像、前額面像、横断像を用いた。

除外基準は、①典型的な馬尾型の神経障害、②筋力低下が著しい症例(前脛骨筋、腓骨筋、長母趾伸筋がMMTで3未満)、③SLR陽性、

④コントロールされていない糖尿病(HbA_{1c}が7.0以上)、⑤パナルジン、ワルファリン使用例(バイアスピリンは使用可能)、⑥抗うつ剤、向精神薬使用例、⑦症候性の脊髄症の合併(頸椎などの画像や他の診察所見も含めて総合的に判断)、⑧症候性の閉塞性動脈硬化症(ABIが0.9未満)、⑨関節リウマチ、⑩人工透析、⑪その他、研究担当医師が調査対象として適格でないと判断した者である。

上記の適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない者に同意を取得し、open label形式で、受診時期により以下の3つの治療群に割り付けを行った。:1) 薬物治療群、2) 運動療法群、3) 鍼治療群

なお本研究の実施に関しては、岩井医療財団岩井整形外科内科病院倫理委員会の承認を得ている。

1. 治療

1) 薬物治療: アセトアミノフェン(1日量2700mg、1日3回、1回900mg)。投薬中止基準はALT/AST 120IU/L以上、総ビリルビン2.4mg/dl以上¹⁷⁾、腎排出はCcr(mL/分)50以下とした¹⁸⁾。

2) 運動療法: 屈曲運動療法を基本としたホームエクササイズ(図1)。腰を屈める簡単な体操メニューを最初の2週間のエクササイズとした。1セット(10回)を痛みが悪化しない限り、1日6セット(起床時、午前10時頃、昼食後、午後3時頃、夕食前後、就寝前)を目標に理学療法士が指導を行うとともにパンフレットも同時に渡した。

3) 鍼治療1ヵ月の間に計5回(第1週目は週2回、第2-4週は週1回)施行。主な治療部位は、腎俞(じんゆ)、大腸俞(だいちょうゆ)、胞育(ほうこう)、秩辺(ちっべん)、委中(いちゅう)、陽陵泉(ようりょうせん)、承山(しょうざん)で、末梢神経刺激は浅腓

骨神経に行い、陽陵泉の刺鍼部位は皮膚に直角に腓骨に当たるように刺入した。椎間関節の刺鍼法はL4/5棘突起間から1.5~2横指外側で約4cmの深度を目掛けて刺入した¹⁹⁾。

2. 評価項目・統計解析

腰部脊柱管狭窄症診療ガイドラインで本症の適切な評価法として推奨されている¹⁴⁾ Zurich claudication questionnaire(ZCQ)²⁰⁾の日本語版²¹⁾を介入前後の主要評価項目として、薬物治療群と運動療法群に関する検討を行った。両群の背景情報に関して、連続値はWilcoxonの順位和検定、カテゴリカル値は χ^2 検定にて比較を行った。ZCQ重症度と身体機能においては、介入前に比して介入後の点数が低下したものを改善例と定義して、

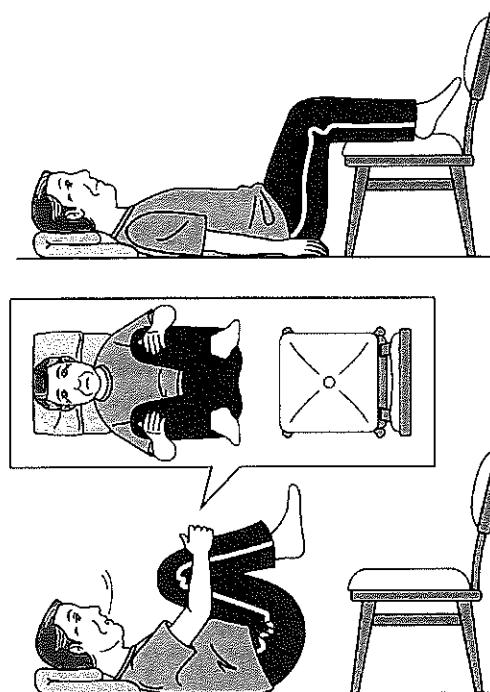


図1 腰を屈める簡単な体操メニュー

腰部脊柱管狭窄症が原因の坐骨神経痛がある患者用。1セット(10回)を①起床時、②午前10時頃、③昼食後、④午後3時頃、⑤夕食前後、⑥就寝前の1日6セットを自宅に指導する。痛みが悪化しない限り継続する。

両群の改善の程度を χ^2 検定で、ZCQの満足度においては、Wilcoxonの順位和検定で両群のスコア比較を行った。最終的に、いずれの治療が改善に寄与するかに関して検討するために、性・年齢・BMI・喫煙・飲酒・介入前のZCQスコアを調整したロジスティック回帰解析を行った。検定の基準はP<0.05として、解析にはJMP10.0(SAS Institute Inc, Japan)を使用した。上述したプロトコルに関してはUMINに登録が完了している(UMIN000006957)。

結果

薬物治療群(n=30)、運動療法群(n=35)において、薬物治療群で男性の割合、喫煙率、飲酒率が有意に高くなっていた。年齢とBMIには差が認められなかった(表1)。ZCQ重症度の改善の割合は薬物治療群、運動療法群ともに40.0%で有意差を認めなかつた(P=1.00)。ZCQ身体機能の改善の割合は、薬物治療群で53.3%、運動療法群で77.1%であり、運動療法群で有意に改善の割合が高くなっていた(P=0.04)。ZCQの満足度のスコアは、薬物治療群で2.8±0.7、運動療法群で2.5±0.7で有意差を認めなかつた(P=0.07)。

いずれの治療が改善に寄与するかに関して検討するために、性・年齢・BMI・喫煙・飲酒・介入前のZCQスコアを調整したロジス

表1 薬物治療群と運動療法群の背景情報

	薬物治療群 (n=30)	運動療法群 (n=35)	P値
性-男(%)	18(60)	12(34.3)	0.04
年齢	67.7±6.7	70.4±7.4	0.12
BMI	23.7±5.5	24.0±3.3	0.79
喫煙(%)	18(60)	8(34.3)	0.002
飲酒(%)	10(33.3)	4(11.4)	0.03

ティック回帰解析を行った結果（薬物治療群に対する運動療法群のオッズを算出），ZCQ 重症度の改善に関与するオッズ比は 2.48 (95% 信頼区間 0.69–10.1 : P=0.17)，ZCQ 身体機能の改善に関与するオッズ比は 0.37 (95% 信頼区間 0.11–1.23 : P=0.11) であり、有意差を認めなかった。

なお、両群とも、特にアセトアミノフェン群では血液検査データ上の肝機能障害を含む有害事象は認めなかった。

考 察

プライマリケアで標準的な治療を行い手術治療も念頭において受診した L5 神経根障害のある LSS 患者に対し、過去に検討されていないアセトアミノフェン、屈曲運動の徹底を治療介入として行ったが、両者ともに短期的には治療手段となる可能性が示唆された。

アセトアミノフェンは、一昨年公表されたわが国の「腰痛診療ガイドライン 2012」で、腰痛に対する薬物治療の第一選択薬²²⁾として、NSAIDs とともに推奨されたことは記憶に新しい。一方、本シリーズもそうであったように多くの LSS 患者は高齢者であり、鎮痛薬自体が招くリスクについて十分な配慮が必要であるが、米国老年医学会による「高齢者の持続痛に対する薬物療法ガイドライン」では、アセトアミノフェンは高齢者の腰痛や変形性関節症（侵害受容性疼痛）に対する第一選択薬として推奨されており^{23), 24)}、シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害による消化管潰瘍、腎障害、高血圧、心血管イベント、易出血性などのリスクがある NSAIDs とは一線を画している。本シリーズでも肝機能障害を含む明らかな有害事象はなく、安全性は高いと思われた。肝機能障害およびアルコール大量摂取既往の患者では、投与量を減らすな

ど慎重な対応を考慮したほうがよいが²⁴⁾、本シリーズでは、1/3 の症例で飲酒習慣があったものの、肝機能障害あるいはアルコール大量摂取既往患者はいなかったため、プロトコルにのっとり通常用量の投与を行った。

アセトアミノフェンの鎮痛機序については、いまだ十分に解明されていないが、COX-1 と COX-2 阻害作用は非常に弱い。言い換えれば NSAIDs のような抗炎症作用、末梢でのプロスタグランジン産生抑制作用、末梢性のシクロオキシゲナーゼ阻害作用は否定的である。一方、内因性下行性疼痛抑制系内のセロトニン系を活性化して鎮痛効果を発揮する説が有力視されるなど、いくつかの中枢性神経伝達物質への作用が実験的に証明されている²⁵⁾。その中枢作用から、侵害受容性疼痛のみならず、神経障害性疼痛にも奏功する可能性が臨床データとしても報告されている¹³⁾。近年、アセトアミノフェンは、身体的な痛みのみならず、プラセボと比較し心因性の痛み²⁶⁾、あるいは不安感の抑制に効果²⁷⁾があることが示されている。LSS 患者では、精神的な苦痛を訴える患者が多いことが、わが国の疫学研究により明らかになっていることから²⁸⁾、LSS の侵害受容性および神経障害性の要素²⁹⁾だけでなく心因性の要素にも良い影響をもたらした可能性もあると思われた。

臨床現場では、運動療法および理学療法が薬物療法と併用して LSS 患者に施行されていることがあるが、運動療法単独では神経性跛行を伴う腰部脊柱管狭窄症に有用であることを示すエビデンスは得られていない現状である¹⁴⁾。一方、LSS の典型例では、屈曲位で症状が緩和することが広く知られている。そのため、屈曲位の徹底は神経根症状の改善に役立つという仮説から、本シリーズでは屈曲運動指導単独での介入とした。屈曲指導単独

の効果を比較した報告はないが、理学療法と複数の運動療法プログラムのなかに屈曲運動が含まれる研究では、下肢痛や歩行距離の改善に役立つことを示唆する報告はある^{30, 31)}。今回、屈曲運動の徹底は、標準的な治療後の患者でも一定の効果を示すことが示唆されたことから、発症初期の段階での屈曲位を徹底することが有益かを検討するといったさらなる研究を行う価値があると思われた。

本研究の限界としては、1) 割付が無作為ではなく受診時期により区分した open label 形式であり、群間の患者背景が均一ではないこと、2) 介入 4 週後の短期のみでの検討結果であることが挙げられる。

まとめ

L5 神経根障害を呈する LSS 患者に対し、アセトアミノフェンと屈曲運動の両者とも治療手段となる可能性が示唆された。現在登録が進行中である鍼治療群を含めた 3 群すべての登録と追跡が完了後に、馬尾症候や椎間孔狭窄の有無、および抑うつといった心理的要因も十分配慮した検討を行い、かつ各群の長期的な転帰も調査する予定である。

本研究は 2011 年度日本運動器科学会学術プロジェクト助成を得て行われた。

文 献

- Nakamura K.: A "super-aged" society and the "locomotive syndrome". *J Orthop Sci.* 13(1): 1–2, 2008.
- Yabuki S. et al: Prevalence of lumbar spinal stenosis, using the diagnostic support tool, and correlated factors in Japan: a population-based study. *J Orthop Sci.* 18(6): 893–900, 2013.
- Ishimoto Y. et al: Prevalence of symptomatic lumbar spinal stenosis and its association with physical performance in a population-based cohort in Japan: the Wakayama Spine Study. *Osteoarthr Cartil.* 21(6): 783–788, 2013.
- 松平 浩ほか：腰部脊柱管狭窄症の実態—症状と抑うつおよび健康関連 QOL の関係—. *日本腰痛学会誌* 13(1) : 192–196, 2007.
- 菊地臣一ほか：腰椎疾患における神経性間欠跛行（第 2 報）治療成績. *整形外科* 38(1) : 15–23, 1987.
- Miyamoto H. et al: Clinical outcome of nonoperative treatment for lumbar spinal stenosis, and predictive factors relating to prognosis, in a 5-year minimum follow-up. *J Spinal Disord Tech.* 21(8): 563–568, 2008.
- 松平 浩ほか：腰部脊柱管狭窄症患者が手術に移行せず自覚的に改善することの予測因子. 3 年前向き調査からの検討. *J Spine Res.* 2(3) : 605, 2011.
- Onda A. et al: Limaprost alfadex and nonsteroidal anti-inflammatory drugs for sciatica due to lumbar spinal stenosis. *Eur Spine J.* 22(4): 794–801, 2013.
- Matsudaira K. et al: The efficacy of prostaglandin E1 derivative in patients with lumbar spinal stenosis. *Spine* 34(2): 115–120, 2009.
- Yaksi A. et al: The efficiency of gabapentin therapy in patients with lumbar spinal stenosis. *Spine* 32(9): 939–942, 2007.
- 倉田和夫ほか：腰部脊柱管狭窄症に対するノイロトロピン®錠の臨床効果の検討. *新薬と臨床* 41(10) : 57–67, 1992.
- Lewis SC. et al: Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *J Clin Pharmacol.* 54: 320–326, 2002.
- Koppert W. et al: The cyclooxygenase isozyme inhibitors parecoxib and paracetamol reduce central hyperalgesia in humans. *Pain* 108(1–2): 148–153, 2004.
- 日本整形外科学会、日本脊椎脊髄病学会監修：腰部脊柱管狭窄症診療ガイドライン 2011. 南江堂、東京, pp 36–37, 2011.
- 柏谷大智ほか：腰部脊柱管狭窄症に対する鍼灸治療の臨床的研究. *日温氣* 62(4) : 201–206, 1999.
- Inoue M. et al: Spinal nerve root electroacupuncture for symptomatic treatment of lumbar spinal

- canal stenosis unresponsive to standard acupuncture: a prospective case series. *Acupunct Med.* **30**(2): 103–108, 2012.
- 17) Kuffner EK. et al: Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. *Curr Med Res Opin.* **22**(11): 2137–2148, 2006.
 - 18) 日本腎臓学会編: CKD 診療ガイド 2012. 日腎会誌 **54**(8) : 1031–1189, 2012.
 - 19) 細谷大智: 腰下肢痛に対する鍼灸治療—腰部脊柱管狭窄(症)—. ペインクリニック **32**(4) : 519–528, 2011.
 - 20) Stucki G. et al: Measurement properties of self-administered outcome measure in lumbar spinal stenosis. *Spine* **21**(7): 796–803, 1996.
 - 21) 原 康宏ほか: 日本語版 Zurich claudication questionnaire (ZCQ) の開発—言語的妥当性を担保した翻訳版の作成. 整形外科 **61**(2) : 159–165, 2010.
 - 22) 日本整形外科学会, 日本腰痛学会監修: 腰痛診療ガイドライン 2012. 南江堂, 東京, pp 40–45, 2012.
 - 23) Pharmacological management of persistent pain in older persons: American geriatric society panel on the pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc.* **57**: 1331–1346, 2009.
 - 24) 鈴木孝浩: アセトアミノフェンの使い方. ペインクリニック **34**(2) : 214–220, 2013.
 - 25) 鈴木孝浩: アセトアミノフェンの基礎と臨床. ペインクリニック **33**(2) : 218–226, 2012.
 - 26) Dewall C. et al: Acetaminophen reduces social pain: behavioral and neural evidence. *Psychol Sci.* **21**(7) : 931–937, 2010.
 - 27) Randles D. et al: The common pain of surrealism and death: acetaminophen reduces compensatory affirmation following meaning threats. *Psychol Sci.* **24**(6): 966–973, 2013.
 - 28) 紺野慎一: 総説 腰部脊柱管狭窄に対する疫学的研究. 新薬と臨床 **59**(11) : 55–68, 2010.
 - 29) 小川節郎: 痛みの概念. *The Bone* **27**(1) : 21–25, 2013.
 - 30) Whitman JM. et al: A comparison between two physical therapy treatment programs for patients with lumbar spinal stenosis — A randomized clinical trial. *Spine* **31**(22): 2541–2549, 2006.
 - 31) Sahin F. et al: The efficacy of physical therapy and physical therapy plus calcitonin in the treatment of lumbar spinal stenosis. *Yonsei Med J.* **50**(5): 683–688, 2009.