

## 研究計画書

### 胸髄症アウトカム評価法の検証プロジェクト

#### ・研究組織

#### 研究代表者

筑田博隆（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会担当理事：連絡先 群馬大学医学部附属病院）

#### 研究分担者

加藤壯（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科）

河村直洋（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 日本赤十字社医療センター脊椎整形外科）

大和雄（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 浜松医科大学医学部附属病院整形外科）

飯塚陽一（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 群馬大学医学部附属病院整形外科）

安藤圭（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院整形外科）

本郷道生（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 秋田大学医学部附属病院整形外科）

高見正成（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 和歌山県立医科大学附属病院整形外科）

高橋真治（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 大阪公立大学医学部附属病院整形外科）

高橋淳（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 信州大学医学部附属病院整形外科）

福井充（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 大阪公立大学医学研究科生物統計学）

#### 研究事務局

加藤壯（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科、Tel: 03-3815-5411、E-mail: toudaispine2021@gmail.com）

研究実施機関における研究責任者

加藤壯（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科）

河村直洋（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 日本赤十字社医療センター脊椎整形外科）

大和雄（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 浜松医科大学医学部附属病院整形外科）

飯塚陽一（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 群馬大学医学部附属病院整形外科）

安藤圭（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院整形外科）

本郷道生（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 秋田大学医学部附属病院整形外科）

高見正成（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 和歌山県立医科大学附属病院整形外科）

高橋真治（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 大阪公立大学医学部附属病院整形外科）

高橋淳（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会委員：連絡先 信州大学医学部附属病院整形外科）

## 1. 研究課題名

胸髄症のアウトカム評価法の検証プロジェクト

## 2. 研究の概要

### (1) 研究期間

登録期間/対象期間 承認日～2024年9月30日まで

研究期間 承認日～2025年3月31日まで

## (2) 研究体制

学会主導研究（日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会）

多機関共同研究（研究事務局：東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科）

共同研究機関総数：9

### 2.1 研究の背景・目的

胸髄症（thoracic myelopathy）は胸髄レベルでの脊髄障害により錐体路障害を中心とした脊髄症状を呈する疾患群であり、その病態には様々な疾患が挙げられるが、変形性胸椎症、胸椎破裂骨折、胸髄腫瘍、胸椎腫瘍、脊髄ヘルニアなどに加えて本邦において特に頻度が高い靭帯骨化症（後縦靭帯骨化症、黄色靭帯骨化症）が含まれることから、その評価方法の確立は病態の把握や治療成績の検証の面から非常に重要である。しかしながら過去の国内外の文献を渉猟するとその評価方法は、脊髄症の評価として日本整形外科学会頸髄症治療成績判定基準（頸髄症 JOA スコア）の上肢項目を除いて改変使用したものや[1-3]、改変版である modified JOA (mJOA) score、腰痛による障害に特異的な患者立脚型評価尺度の Oswestry Disability Index (ODI)を用いたものなど[4]、未検証の尺度を拡大解釈したものが混在している現状であり、全く確立されていないと言える[5]。

一方で胸髄症の症候としては、下肢のしびれ・脱力、体幹部の知覚鈍麻・痛み、歩行障害、膀胱直腸障害など、頸髄症の上肢症状を除いたものと捉えることができ、慣例的とは言え過去に頸髄症に対する評価尺度として確立されてきたものを外挿することは、一定の合理性があるとも考えられる。頸髄症 JOA スコアの一部や本委員会が提唱した頸髄症の患者立脚型評価尺度である日本整形外科学会頸部脊髄症評価質問票（Japanese Orthopaedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire: JOACMEQ）[6]が胸髄症にも転用できれば非常に有効な解決策となりうる。しかしこれらの評価法が、胸髄症患者に対して妥当性、信頼性、反応性が担保されているかについては明らかになっていない。本研究の目的は、頸髄症 JOA スコア、mJOA score、JOACMEQ を臨床的に診断された胸髄症患者に使用し、これらの評価尺度の心理測定学的特性を明らかにすることにより脊髄症の重症度や治療成績の評価に使用することが適当か検証することである。

### 2.2 研究の方法

### (1) 研究の分類

前向き登録による患者立脚型アウトカム調査

(質的研究)

### (2) 研究対象者

#### 1) 研究対象者数

症例 全体の予定人数 50 例

各機関での予定人数 5-6 例

#### 2) 対象者数の設定根拠

胸椎後縦靭帯骨化症の有病率は 3%程度と推定されており、これに黄色靭帯骨化症、変形性胸椎症を加えても胸髄症は比較的稀な疾患群である。各研究実施機関での実績としても年間数例である。本研究の主要評価項目である反応性の検証について、Effect size [Cohen's d] = 0.5 (JOACMEQ の QOL ドメインの effect size は 0.46 と報告されている[7]),  $\alpha = 0.05$ ,  $\beta = 0.8$  とした power analysis よりサンプルサイズを  $n = 34$  と推定した。これに加えてデータ欠損や、ドロップアウトの可能性を考慮して 50 例の組み入れを計画している。

#### 3) 選択基準

##### ①組み入れ基準

研究実施機関（東京大学医学部附属病院、日本赤十字社医療センター、浜松医科大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院、秋田大学医学部附属病院、和歌山県立医科大学附属病院、大阪公立大学医学部附属病院、信州大学医学部附属病院）において、20 歳以上の MRI にて第 2 胸椎から脊髓円錐部の間に、硬膜外の病変による脊髓圧迫が証明できる胸髄症に対する手術症例

##### ②除外基準

・頸髄症、神経疾患（末梢神経障害・脳血管障害など）、歩行障害の原因となる筋骨格系疾患（軟骨無形成症など）、外傷・腫瘍・感染、前立腺肥大を合併する症例  
・腰部脊柱管狭窄症のうち、画像上の腰椎の狭窄が明らかに下肢症状と関連すると担当医が判断する症例

### (3) 侵襲と介入

#### 1) 研究対象者への侵襲

■なし

## 2) 研究対象者への介入

### ■なし

## (4) 研究と診療の線引き

胸髄症に対する通常診療の範囲で、患者評価のために収集された評価尺度、患者立脚型評価尺度を使用する。

## (5) 研究方法

### [1] 対象者

20歳以上の圧迫性胸髄症（MRIにて第2胸椎から脊髓円錐部の間に圧迫が証明できる）に対する手術症例（過去の傾向からは靭帯骨化症 [後縦靭帯骨化症、黄色靭帯骨化症] が大半を占め、変形性胸椎症が少数含まれることを想定する。）に対して、外来受診時に登録を行い、以下の検査項目を質問票で調査する。

研究対象と主治医が判断した際に、研究実施機関の外来で研究参加への協力を依頼し承諾を得る。

以下の調査票および質問票を渡し、病棟もしくは外来で主治医が回収し、登録IDは仮名化して割り当て後、主治医が記入する。

### [2] 検査項目

#### [2-1] 医師記入シートによる重症度評価（資料1）

- 1) 年齢・性別
- 2) 診断名
- 3) 罹病期間
- 4) 治療内容
- 5) 日本整形外科学会頸髄症治療成績判定基準（頸髄症 JOA スコア）、および modified JOA (mJOA) score

#### [2-2] 質問票（対象者が回答）（資料2）

- 1) 年齢・性別
- 2) 日本整形外科学会頸部脊髄症評価質問票（Japanese Orthopaedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire: JOACMEQ）
- 3) EuroQOL-5D (EQ-5D)
- 4) 満足度評価 global rating scale (GRS): 5段階評価（術後のみ）

#### [2-3] 調査回数と間隔

- 1) 回数

信頼性、治療反応性を評価するために、3回実施する

## 2) 間隔

術前1か月から1週まで間の外来受診時、術直前入院時、術後症状が安定すると考えられる3か月から6か月の外来受診時にそれぞれ記入する。

患者登録時に通し番号を割り当て、作成する対応表に記載する。以後のデータ授受はこの通し番号を用いることで仮名化する。対応表は各研究実施機関のみで保管を行う。仮名化したデータは、医師記入シートおよび質問票をセットにし、紙媒体のまま研究事務局（東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科）に郵送する。

年齢、性別、頸髄症 JOA スコア、mJOA score、頸髄症 JOA スコアの上肢部分以外 11 点満点（以下 JOAt）、mJOA score の上肢部分以外 10 点満点（以下 mJOAt）、JOACMEQ（本研究では JOACMEQ 下肢機能 (JOACMEQ-L)、膀胱機能 (JOACMEQ-B)、QOL (JOACMEQ-Q) に注目するが、胸髄症においてはほぼ満点が理論上期待される上肢機能、頸椎機能も併せて計測を行う）、EuroQOL-5D (EQ-5D)、満足度評価(GRS)を解析し、回収データから、尺度の反応性、信頼性、妥当性を検証する。

## 3. 研究対象者の実体験と安全の確保

### 3.1 研究対象者の実体験

研究実施機関の外来で研究参加への協力を依頼される。説明文書（資料3）説明後、同意書・同意撤回書（資料4・5）を渡される。同意した場合には、アンケートを記入する。約15分を要する。2回目のアンケート調査は、手術直前の入院時に実施される。約15分を要する。3回目のアンケート調査は、術後3か月の外来受診時に実施される。約15分を要する。研究に関する説明同意の際に約15分の時間を要すること、同意後と手術直前、3か月後の3回、質問票に回答するため、約60分の時間を要することが想定される。謝礼はない。

### 3.2 研究対象者への負担やリスク・利益および対応策等

(1) 身体的・心理的負担や潜在的なリスクの内容（費用負担や時間、情報漏えいを含む）

〔約15分のアンケート記入が3回行われるのみで、身体的・心理的負担はない。費用負担はない。情報漏洩の可能性は完全には否定できないが、仮名化した情報のみが送付されるので個人情報流出のリスクはない。〕

(2) 研究対象者の利益がある場合の内容

〔医学上の利益または貢献度については、本研究の成果が胸髄症の病状評価と治療効果の評価に資することによって医学の発展に寄与することができ、研究成果が社会に還元されることで本研究の研究対象者も間接的に利益を受けることができる。〕

(3) 研究成果を得るために(1)が不可避である理由

〔患者の基礎情報を層別化して問診票の回答を集計すること、また術前後の変化量を計測するために患者をある程度特定するため情報を提供する必要がある。〕

(4) (1)の内容を最小限にするための対応策

〔物理的安全管理対策：仮名化後の情報を含む個人データのうち、紙媒体の医師記入シートと質問票は、原本を研究事務局、控えを研究実施機関の研究責任者が管理する施錠可能な場所の金庫に保管する。仮名化後の情報を含む個人データのうち、解析したデータを記録したCD-Rは2部作成し、研究事務局が管理する施錠可能な場所の金庫に保管する。ただし対応表は研究実施機関のみが研究責任者が管理する施錠可能な金庫内に保管する。〕

技術的安全管理対策：個人データを保管するファイルには、パスワードを設定する。〕

## 4. 情報開示・説明

### 4.1 研究対象者への説明

(1) 研究対象者に対する個別の開示

■説明しない〔理由：医学上の偶発所見や新たな知見は得られない〕

### 4.2 研究内容の登録・結果の開示

開示：■学会発表

■論文（■投稿先への仮名化データ提出・公開の可能性あり）

## 5. インフォームド・コンセント等

### 5.1 同意取得

(1) 同意取得等の方法

■文書同意

(2) 同意取得・撤回の詳細

〔医師が同意説明文書および同意書を使用して、参加候補者本人に研究内容を十分に説明し、参加候補者の自由意思による参加同意を文書にて取得する。参加者は同意書に署名し、日付を記入する。同意書の原本と複写は、参加者と医師がそれぞれ

保管する。なお、参加者はいかなる理由であれ、参加の同意を随時撤回でき、撤回による不利益を受けることはない。登録は文書による同意取得後に行う。]

## 5.2 特別な配慮を要する研究対象者

### (1) 要配慮対象者の参加

- なし

## 5.3 研究対象者等からの問い合わせへの対応者

- 研究事務局 加藤壯 連絡先：東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科

## 6. 試料・情報の取り扱い

### 6.1 試料・情報の入手

#### (1) 入手区分

- 既存の情報を利用
- 研究目的で新たに取得

#### (2) 入手・授受経路

- 各研究実施機関が自施設内で入手する
- 研究実施機関と研究事務局間で受け渡しする（試料 情報 解析結果）

#### (3) 入手・授受の詳細

〔回収された質問票（紙媒体）は、個人情報に記載されず、管理 ID のみで処理されたデータを郵送で研究事務局に送付する。〕

#### (4) 試料・情報の内容

- 情報〔内容：医師記入シート、質問票〕
- 個人識別情報等

氏名 患者 ID 電話番号・メールアドレス 住所 音声・画像・動画

■要配慮個人情報（診療録（内容 年齢、性別、診断、治療歴、罹病期間、治療方針） その他〔 〕）

### 6.2 仮名化等

#### (1) 仮名化等の区分

■対応表を作成する/既に作成されている〔対応表のある場所：各研究実施機関の研究責任者が管理する施錠可能な金庫内に保管〕



## (2) 個人情報を扱う理由と仮名化について

〔患者登録時に通し番号を割り当て、対応表に記載する。〕

### 6.3 試料・情報の解析

解析を行う施設名（東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科）

解析項目・解析方法

統計専門家の指導の元、胸髄症患者における頸髄症 JOA スコア、mJOA score、JOACMEQ 等の反応性、信頼性、妥当性を解析する。

#### <主要評価項目>

治療反応性：スコアの変動を評価する。

##### (i) Internal responsiveness

術前 1 か月から 1 週の間と、術後 3 か月から 6 か月の頸髄症 JOA スコア、JOAt、mJOA score、mJOAt、JOACMEQ-L, B, Q の Effect size を Cohen's d により計算して評価する（d = 0.2: small, 0.5: medium, 0.8: great）。また Guyatt Responsiveness Index を計算する。

##### (ii) External responsiveness

頸髄症 JOA スコア、JOAt、mJOA score、mJOAt、JOACMEQ-L, B, Q の変化量と GRS に基づく receiver operating curve (ROC) analysis を行い、area under the curve (AUC) の計算により評価する（AUC 0.5-0.7: low, 0.7-0.9: moderate, 0.9-1.0 high）。また minimum clinically important difference (MCID) を計算する。

#### <副次評価項目>

##### (a) 信頼性の評価

術前 1 か月以内と術直前で頸髄症 JOA スコア合計点に変化しなかった症例を用いて JOACMEQ の Test-retest stability 評価を行う。また項目ごとにカッパ係数を計算する。

##### (b) 妥当性の評価

頸髄症 JOA スコア、JOAt、mJOA score、mJOAt、JOACMEQ-L, B, Q 各項目の点数と EQ-5D との相関を Spearman's rank correlation により評価する（基準関連妥当性）。

（JOACMEQ は頸髄症において内容的妥当性を担保して策定されているが、胸髄症では明らかでないことが limitation となる）

### 6.4 試料・情報の保管および廃棄

#### (1) 保管・廃棄の場所・方法

##### ■仮名化前の情報

〔保管場所 各研究実施機関の診療録〕

〔保管の方法 診療録のため病院の規定に従う〕

〔廃棄の時期と方法 診療録のため病院の規定に従う〕

■仮名化後の情報

〔保管場所 各研究実施機関および東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科〕

〔保管の方法 施錠可能な保管庫にて保管する。〕

〔廃棄の時期と方法 研究期間終了後から 10 年後、細断、廃棄処分する。〕

■対応表

〔保管場所 各研究実施機関〕

〔保管の方法 研究責任者が管理する施錠可能な金庫内に保管〕

〔廃棄の時期と方法 研究期間終了後から 10 年後、消去する。〕

(2) 保管・廃棄責任者

■各研究実施機関の研究責任者および研究事務局

(3) 細胞・遺伝子・組織バンクおよびデータベースへの試料・情報の提供の予定

■なし

7. モニタリング・監査等の実施体制・手順

7.1 モニタリング

■実施しない

8. 実施機関の長への報告

■各研究実施機関の業務手順書・規定に従い申請・報告を行う

9. 研究対象者への謝礼および負担軽減費

■なし

10. 研究によって生じた健康被害に対する補償・賠償

■なし

11. 研究資金源等および利益相反に関する状況

11.1 資金源

■その他〔日本脊椎脊髄病学会診断評価等基準委員会研究費〕

#### 11.2 資金以外の提供

■なし

#### 11.3 利益相反に関する状況

■開示すべき利益相反関係はない

### 12. 備考欄

#### 参考文献

1. Ando, K., et al., *Outcomes of Surgery for Thoracic Myelopathy Owing to Thoracic Ossification of The Ligamentum Flavum in a Nationwide Multicenter Prospectively Collected Study in 223 Patients: Is Instrumented Fusion Necessary?* Spine (Phila Pa 1976), 2020. **45**(3): p. E170-E178.
2. Chen, X.Q., et al., *Surgery for thoracic myelopathy caused by ossification of the ligamentum flavum.* J Clin Neurosci, 2009. **16**(10): p. 1316-20.
3. Yoon, S.H., et al., *Clinical analysis of thoracic ossified ligamentum flavum without ventral compressive lesion.* Eur Spine J, 2011. **20**(2): p. 216-23.
4. Siller, S., et al., *Surgery of degenerative thoracic spinal stenosis-long-term outcome with quality-of-life after posterior decompression via an uni- or bilateral approach.* Acta Neurochir (Wien), 2020. **162**(2): p. 317-325.
5. Osman, N.S., et al., *Outcomes and Complications Following Laminectomy Alone for Thoracic Myelopathy due to Ossified Ligamentum Flavum: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Spine (Phila Pa 1976), 2018. **43**(14): p. E842-E848.
6. Fukui, M., et al., *An outcome measure for patients with cervical myelopathy: Japanese Orthopaedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire (JOACMEQ): Part 1.* J Orthop Sci, 2007. **12**(3): p. 227-40.
7. Chien, A., et al., *Responsiveness of the Chinese versions of the Japanese Orthopaedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire and Neck Disability Index in postoperative patients with cervical spondylotic myelopathy.* Spine (Phila Pa 1976), 2015. **40**(17): p. 1315-21.