



日本神経治療学会

標準の神経治療：Restless legs症候群

編集：日本神経治療学会治療指針作成委員会



日本神経治療学会
治療指針作成委員会

緒 言

日本神経治療学会の治療指針作成委員会が編集する「標準的神経治療」シリーズの一つである「Restless legs 症候群」がここに完成した。

第一線のプライマリケアで見逃されがちな神経疾患の一つが「Restless legs 症候群」である。

神経内科や脳神経外科の専門医が多くなった現在でも「Restless legs 症候群」の患者が最初に受診するのは、脳疾患を専門としない一般医家である場合も少なくない。「Restless legs 症候群」の患者が来た時には、いわゆる足のムズムズした感じについて問診と診察を先ず行う。それらを的確、かつ迅速に処理するには、永年の経験に裏付けられた知識とコツがものを言う。また、ムズムズに対して対症的な薬をただ漫然と使うのではなく、使い方のコツを心得ておくことは日常診療に大切なことである。

本指針では、最初に神経内科の立場から平田幸一先生にその「定義と発症機序」についてまとめてもらった。続いて、野村哲志先生に「疫学」、岡 靖哲先生に「臨床症状と病態生理」について、また、「二次性の Restless legs 症候群」については睡眠医学の立場から小池茂文先生に、「診断基準」については坪井義夫先生にお願いした。また、「問診、検査、鑑別診断」といった日常診療に直結する問題を中村真樹先生に記述していただいた。最後に宮本雅之先生には「治療」について、薬物治療のみならず、非薬物治療にまで言及していただくことをお願いした。このように、神経内科と睡眠を専門とする部門、クリニックそれぞれ「Restless legs 症候群」の第一人者にまとめていただいたので、本疾患を多面的な視点で理解するのに役立つ指針になったと自負している。

本指針「Restless legs 症候群」により、本疾患の診療に役立つ実践的な知識が整理され、これが臨床医の一助となって足のムズムズに悩まれているたくさんの患者さんのために役立つことを期待して序にかえたい。

2012年1月

黒岩 義之

執筆担当者一覧

- 緒言 黒岩 義之（横浜市立大学神経内科・脳卒中科）
- I Restless legs 症候群の定義と発症機序
 平田 幸一（獨協医科大学神経内科）
- II Restless legs 症候群の疫学
 野村 哲志（鳥取大学脳神経内科）
 中島 健二（ 同 ）
- III Restless legs 症候群の臨床症状と病態生理
 岡 靖哲（愛媛大学睡眠医学講座）
- IV 二次性 Restless legs 症候群
 小池 茂文（豊橋メイツ睡眠障害治療クリニック）
- V Restless legs 症候群の診断基準
 坪井 義夫（福岡大学神経内科）
- VI 睡眠センターでの問診，検査，鑑別診断
 中村 真樹（神経研究所附属睡眠学センター・東京医科大学睡眠学講座）
 井上 雄一（ 同 ）
- VII Restless legs 症候群の治療（薬物治療と非薬物治療）
 宮本 雅之（獨協医科大学神経内科）
 宮本 智之（獨協医科大学越谷病院神経内科）
 平田 幸一（獨協医科大学神経内科）

標準的神経治療：Restless legs 症候群

目 次

I Restless legs 症候群の定義と発症機序

1. 定義
2. 病態生理
3. RLSにおける脊髄上位および脊髄の影響
4. ドパミンの脊髄内での作用
5. L-dopaを増量すればするほど強化現象(augmentation)の発生は高まる事実
6. RLSのメカニズムにおける自律神経系の関与
7. A11と脊髄知覚シグナル伝達
8. 新皮質および背側縫線核へのA11投射
おわりに

II Restless legs 症候群の疫学

- はじめに
1. 欧米におけるRLS有病率
 2. アジアでのRLS有病率
 3. アフリカ、南アメリカでのRLS有病率と今後の展望
 4. RLSに影響する因子
 - a. 年齢
 - b. 性別
 - c. 遺伝
 - d. 生活習慣
 - e. 合併疾患
- おわりに

III Restless legs 症候群の臨床症状と病態生理

- はじめに
1. RLSの臨床症状
 - a. 下肢を動かさずにはいられない衝動と異常感覚
 - b. 症状の増悪と改善
 - c. 周期性四肢運動
 - d. RLS症状に伴う夜間・日中の障害
 - e. RLS mimics
 - f. 発症年齢と臨床的特徴
 - g. 小児のRLS
 2. RLSの病態生理
 - a. 特発性RLSと二次性RLS
 - b. 鉄代謝異常
 - c. ドパミン機能異常
 - d. 症状の日内変動
 - e. 注意欠如多動性障害との関連
- おわりに

IV 二次性Restless legs 症候群

- はじめに
1. 神経疾患とRLS
 - a. Parkinson病とRLS
 - b. ニューロパチーとRLS
 - c. ミエロパチーとRLS
 - d. 脊髄小脳変性症とRLS
 - e. Huntington病とRLS
 - f. 家族性痙性対麻痺とRLS
 - g. 筋萎縮性側索硬化症とRLS
 - h. 多発性硬化症とRLS
 2. 鉄欠乏とRLS
 3. 腎不全とRLS
 4. 妊娠とRLS
 5. リウマチ性疾患とRLS
 - a. 関節リウマチ
 - b. Sjögren症候群
 - c. 強皮症
 - d. 線維筋痛症
 6. 内分泌疾患とRLS
 - a. 糖尿病
 - b. 甲状腺疾患
 7. 消化器疾患とRLS
 - a. 吸収不良症候群
 - b. 出血を伴った胃癌、大腸癌
 - c. 胃切除後
 8. 精神疾患とRLS
 - a. うつ病
 - b. 抗うつ薬の使用
 9. その他の内科疾患とRLS
 - a. クロウン病
 - b. 慢性肝疾患
 - c. 慢性閉塞性肺疾患
 - d. サルコイドーシス
 - e. 原発性副甲状腺機能亢進症
 10. 薬剤によるRLS
おわりに

V Restless legs 症候群の診断基準

- はじめに
1. RLSの基本症状と分類
 2. RLSの診断基準
 3. RLSを支持する補助所見

4. 認知機能を伴う高齢者 RLS 診断基準
 5. 小児 RLS 診断基準
 6. RLS の鑑別診断
- おわりに

VI 睡眠センターでの問診、検査、鑑別診断

はじめに

1. 問診・スクリーニング
2. 検査
 - a. 一般生化学検査
 - b. 終夜ポリグラフ検査
 - c. Suggested Immobilization Test (SIT)
 - d. その他の検査
3. 鑑別診断
 - a. アカシジア
 - b. 痛む脚と動く趾症候群
 - c. 線維筋痛症
 - d. 多発性神経障害
 - e. 血管疾患

- f. 感情障害
 4. 認知症高齢者や小児における診断
- おわりに

VII Restless legs 症候群の治療（薬物療法と非薬物療法）

はじめに

1. 治療の目標
 2. 非薬物療法
 3. 薬物療法
 - a. ドパミン作動薬
 - (1) ドパミンアゴニスト
 - (2) レボドパ製剤
 - b. ベンゾジアゼピン系薬物
 - c. 抗てんかん薬
 - d. オピオイド
 - e. 鉄剤
 4. 今後期待される薬物治療
- おわりに

I Restless legs 症候群の定義と発症機序

1. 定義

むずむず脚症候群はそもそも Restless legs 症候群 (RLS) の異訳で、日本神経学会用語集では下肢静止不能症候群と命名されているが、近年は RLS あるいはむずむず脚症候群と称せられることが多い。これは 17 世紀にはじめて報告されたといわれているが、RLS は欧米に限らずわが国でも多くの人々にみられ、いわば common disease であるといつてよい¹⁾。もちろん厳密には RLS を正確に診断し、また治療反応性などをみるには睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography: PSG) が必要である²⁾。なぜならかなりの患者に (睡眠時) 周期性四肢運動 (periodic limb movement (in sleep): PLM (S)) がみられるからである。PSG は主に睡眠中の前脛骨筋の表面筋電図により PLMS をみるものであり、覚醒時の PLMS の定量法として指示不動検査 (suggested immobilization test: SIT) という定量法があり、ドパミン作動薬の薬効評価などに用いられる³⁾。しかし、RLS は common disease であり、外来の第一線臨床で診断がくだされなければならない。以上の点に鑑み睡眠ポリグラフ検査などの所見を背景にしながらも簡便かつ詳細な種々の角度からの検討が行われ⁴⁾、2003 年 NIH の International RLS Study Group (IRLSSG) は 4 項目で表される診断基準を提唱した (Table 1)⁵⁾。これはバイオマーカーなどなしにまさに RLS の定義に基づき診断するものと解釈できるが、これによれば、睡眠障害に関する記述はわずかに症状が日中より夕方・夜間に増強する、もしくは夕方・夜間のみに起こることの日内変動の記載があるにすぎない。

一方、これもまた RLS の定義上の問題と大きく関与するが、RLS はそもそも国際睡眠学会分類第 2 版 (ICSD-2) の睡眠関連運動障害として分類される⁶⁾。これは先に述べた発現のピークが夕方および夜である症状の日内変動の存在のほか、中等症以上の RLS では睡眠障害が頻発すること、さらにはかなりの患者に PLMS がみられ

Table 1 RLS の診断基準

1. 脚を動かしたいという強い欲求が存在し、また通常その欲求が、不快な下肢の異常感覚に伴って生じる
2. 静かに横になったり座ったりしている状態で出現、増悪する
3. 歩いたり下肢を伸ばすなどの運動によって改善する
4. 日中より夕方・夜間に増強する

診断を補助する特徴

1. 家族歴
2. ドパミン作動薬による効果
3. 睡眠時の periodic leg movements が睡眠ポリグラフ検査上有意に多く出現

ることによる。

以上を踏まえたうえで考えると、RLS の定義は、IRLSSG 診断基準に準拠したもののみならず現実的であろう。すなわち、覚醒安静時および入眠時の四肢異常感覚 (知覚異常) を特徴とする知覚障害であり、その症状は、発現部位の筋肉を活動させることによって軽減する。また RLS の知覚異常は脚を中心に局所的で原因不明の特発性が多く、発現のピークは夕方および夜に現れる。また、多くの患者に PLMS がみられる。そしてこれに加えるならば、遺伝性がみられるもののがかなりおり、これらの症状はドパミンアゴニストによって緩和されるものとしてよいのではないかと考えられる。もちろんこれには適切な鑑別診断が行われたうえでの定義であることはいうまでもない。

2. 病態生理

RLS に関し現在考えられている病態生理は、中枢ドパミン系機能低下が関連することや、中枢のドパミンシグナル伝達が夕方を最低点とした日内リズムを示すこと、すなわち RLS が脳のドパミンシグナル伝達の機能低下を反映していることにある。また、脳の鉄利用能障害が

ドパミン代謝異常に拍車をかけるという論理が基本にある⁷⁾。脳脊髄液とMRI検査のどちらでも脳の鉄欠乏が認められる。早期発症RLS患者の脳組織の剖検では黒質の異常が確認されており、全体的にはフェリチンの異常分布や減少と鉄輸送体の減少も確認されて、鉄の細胞制御の基礎障害が考えられている。臨床的にも鉄欠乏の改善とドパミン受容体アゴニストが知覚および運動の両症状を緩和するため非常に効果的であることから、この概念は支持されている。

この点を基本的に解明するためにRLS患者の黒質線条体システムのドパミン系について神経画像研究が行われている。これらの神経画像処理研究の結果では、黒質のドパミン作動性神経の一次性神経変性は見出せずドパミン作動システムの機能異常を示唆している。

機能的磁気共鳴映像法 (fMRI) やSPECTによるシナプス前後のドパミン受容体結合の測定のみならず、最近ではPETによりドパミンのほかオピオイド系の動態検査まで行われている。

¹²³I CIT または ¹²³I IPT 放射性リガンドを使用したSPECTでの検討では、Parkinson病にみられる片側性の集積低下はみられなかったばかりか、RLS患者では正常なドパミン輸送体結合が確認された⁸⁾。さらに、神経シナプス前終末に位置するドパミンに高い親和性を有するコカインアナログの¹²³I tropane (¹²³I β-CIT) あるいは^{99m}Tc TRODAT-1を使用したSPECT研究でも特発性RLS患者と健常者の結果に差はなかった⁹⁾。

RLSにおける3つの¹⁸F-dopa PET研究ではドパミン作用システムの軽度の機能低下を見出したものの、線条体プレシナプスの結合度低下とRLSの重症度の相関はほとんどないことを示した¹⁰⁾。すなわち、RLS患者においては被殻と尾状核の平均¹⁸F-dopa取り込みの減少は非常に少ないことを示したといえる。そして、特発性RLSでは健常者と比較したすべての¹⁸F-dopa PET検査においても¹¹C-raclopride PETを使用した検査でもドパミン取り込みはParkinson病患者やその他の神経変性疾患で認められるような低下はなかった¹¹⁾。RLS患者では概日リズムを考慮した上でもこれらの異常は認められないという報告もある¹²⁾。さらに多くの近年の研究結果としては線条体および外部線条体シナプス後結合に異常はないとの結果であった。

しかしながら、治療的にドパミンを投与されていないRLS患者について、D₂受容体利用率を検討するために行われた¹¹C-FLB 457 PET研究では、脳の部位によりD₂受容体利用率の違いがあることが示唆され、RLSの感覚性症状の原因としての感覚の処理、感情や動機異常を示すものではないかとも推察されている¹³⁾。これは後述するRLSの現在最も大きな発症メカニズムとして考えられているA11領域に存在する背後側視床下部ドパミン細胞群の前頭葉・前頭皮質下の感覚入力誤処理との関連を示唆するものかも知れない¹⁴⁾。

RLS脳の一部でみられるD₂受容体利用率増加に対する説明としては、おそらくより高い受容体密度、あるいは、内因性のドパミンのレベルの低下またはドパミン受容体感受性異常を反映している可能性がある。

いくつかのSPECT研究⁹⁾におけるD₂受容体へのIBZM結合低下がシナプスのドパミン濃度の増加によるものなのか、さらにはD₂受容体数の低下であるのかIBZMに対するドパミンの親和性の減少のためなのかは、不明なままである。

Tribiら¹⁵⁾によるPSGまで施行し診断されたRLS患者における検討では、線条体のシナプス後結合は正常と報告している。また、diprenorphineをリガンドとして用いたPETによるオピオイド系の動

態をみた最近の研究では、内側痛みシステムを司る領域で、痛みスコアと眼窩前頭皮質と前帯状回のオピオイド受容体結合能が逆相関した¹⁶⁾。これらの所見はRLS症状がより激しいほど、内側痛みシステム領域のオピオイド受容体結合能が低く内因性のオピオイドの放出はより大きいことを示唆する。しかし、RLS患者でオピオイドとドパミン作動システムを同時に神経画像検査することは現在できず、運動および感覚症状両方の問題の相互作用について、新情報を得るのはこれからである。

以上の膨大な検討結果からもRLSについて中枢ドパミン仮説が存在し続けているにもかかわらず、ドパミンおよび主要代謝物の脳脊髄液中濃度は明らかになっておらず、黒質線条体の画像検査所見も一致していない。RLSにおける主な病態生理は、ドパミン神経系の変性ではなく、ドパミン系間脳脊髄経路の機能低下異常を支持するものとなっている。

3. RLSにおける脊髄上位および脊髄の影響

RLSが脊髄損傷などと関連することは、上位の知覚運動回路とともに脊髄そのものがRLS発現に関与していることを示している。Clemensら¹⁴⁾は、視床下部のドパミン系領域ならびに交感神経節前ニューロンを標的とする下行経路、求心性神経処理を行う後角領域、介在ニューロンおよび体性運動ニューロンの機能不全が、RLSの病因に深く関与するという仮説を立てている。PLMSそしておそらくRLS自体も脊髄レベルで下行抑制性系の障害に基づくダウンレギュレーションにより生じると推定している (Fig. 1)。

経頭蓋磁気刺激検査ではPLMSの発症機序として脊髄レベル以上で下行抑制性系の関与は考えられるものの皮質起源は考えづらく¹⁷⁾、恐らくは脳幹網様体がジェネレーターと考えられている。ただし、PLMSが周期的なEEG活動や自律神経と同期することがあり、この事実から皮質起源もありうるという反論もある¹⁸⁾。さらにPLMSには脊髄自体の興奮性が直接関与していることもあげられている¹⁹⁾。PLMSを伴ったRLSではとくに夜間の屈筋反射閾値の低下がみられることもその証拠とされる²⁰⁾。

さらに、PLMSはステレオタイプなあらかじめプログラムされた脊髄前角細胞興奮発射 (自動発射) が筋を動かすものとのさらに下位の原因を考える意見もあるが、反論もある²¹⁾。

結論として、脊髄レベルでの抑制減弱が運動ニューロンのランダムな発火をもたらしPLMSを発現していることが主要因と解釈するのに異論はないであろう。

動物実験では、A11領域損傷ラットおよびD₃受容体ノックアウト (D₃KO) マウスは過活動状態にあり、安静—活動周期における覚醒時間が増大した¹⁴⁾。A11損傷動物からは、知覚閾値の長期持続的低下も示された。これらの所見は、ヒトのRLS症状と一致する。さらにD₃KO動物では、ドパミン依存性脊髄反射調節の抑制が低下し、脊髄交感神経系ニューロンのチロシン水酸化酵素の日内変動が逆転しているとわれている¹⁴⁾。しかし一方で、Earleyら²²⁾によるヒトでの死後の剖検によるA11領域の詳細な検討で、病理学的異常は全く認められなかったということが動物実験との整合性を欠くかもしれない。

4. ドパミンの脊髄内での作用

前述したように、A11領域には、間脳ドパミン神経細胞群が存在している。A11領域のニューロンは局所視床下部の連結、新皮質およびセロトニン系背側線核への投射をもち、また唯一の脊髄ドパミン供給源として、主に後側索および側副枝を下行する。A11脊髄

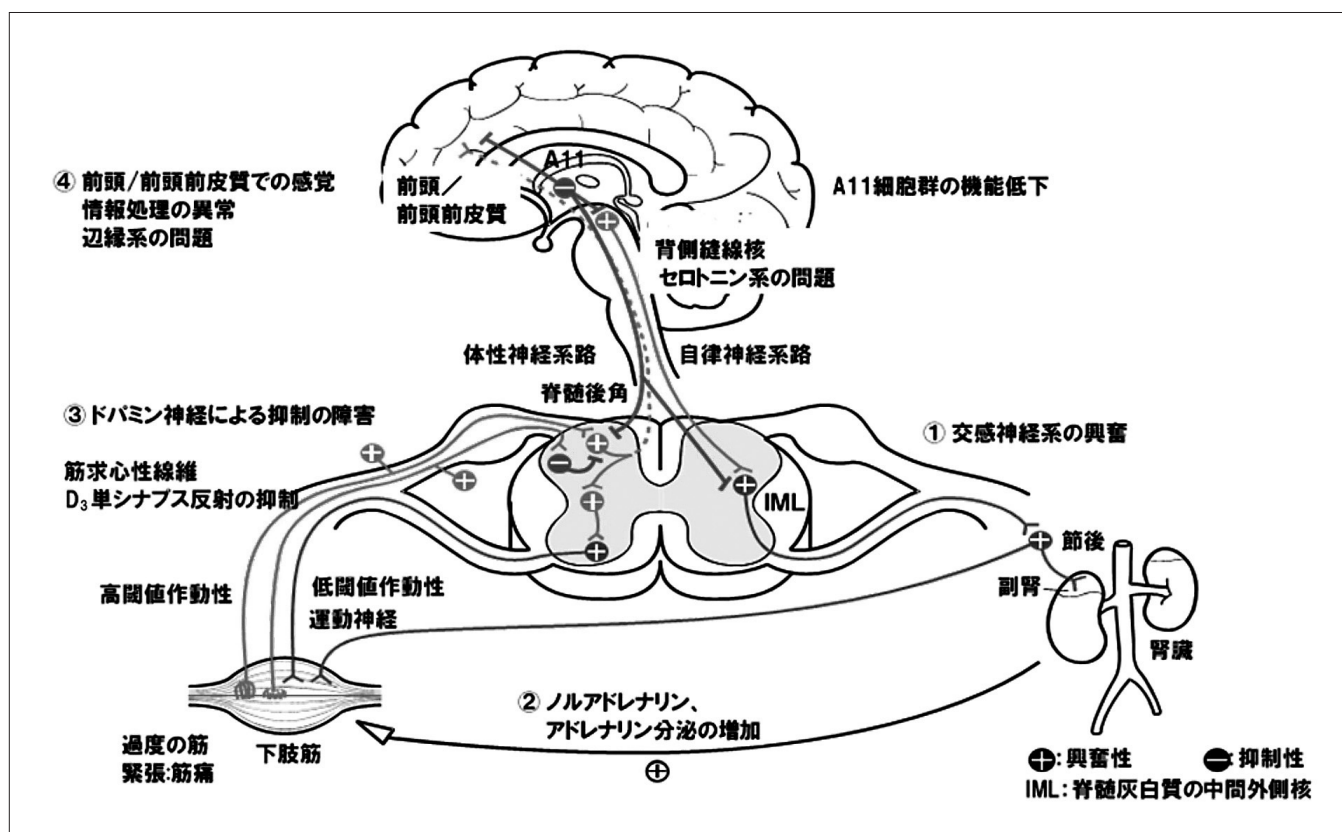


Fig. 1 特発性 Restless legs 症候群の病態生理 (Clemences ら¹⁴⁾ より改変引用)

投射は交感神経節前経路の発端である表在知覚関連後角および中間外側核 (intermedio lateral nucleus : IML) に最も集中している。後角に対する A11 ドパミン調節欠損により、知覚入力への脱抑制が生じ、その結果、異常な筋知覚が発現しやすくなると考えられる。

また、ドパミンは D₁ 様 (D₁ および D₅) および D₂ 様 (D₂, D₃ および D₄) 受容体経路を通して作用し、ヒトの脊髄には D₁, D₂ および D₃ 受容体が存在する。ドパミンの制御で最も重要視される A11 細胞群は最初に後角に到達する²³⁾、そして、運動ニューロンに投射される。ドパミン D₂ 受容体への作用は治療効果すなわち感覚異常の緩和につながるが、D₁ 刺激はその反対に侵害受容刺激となるとも考えられている。

髄内ではこの D₁ 受容体結合部位が D₃ 受容体結合部位より 60 倍多い、そして、D₂ 受容体結合より 10 倍多い²⁴⁾。この相違はドパミン受容体の異なる親和性により補正されている。特に D₂ 受容体結合による運動機能への作動は重要ではあるが、D₁ と D₂, D₂ と D₃ の調和のとれた刺激、理論的には D₂, D₃ 優位の刺激が RLS 治療に必要であると考えられている^{25, 26)}。

5. L-dopa を増量すればするほど強化現象 (augmentation) の発生は高まる事実

RLS の augmentation の発生は 60 % にも達するといわれている。しかしドパミン受容体刺激薬を使用すると L-dopa の投与より明らかにそれは少ない。その理由は L-dopa 投与により D₁ 受容体より D₂ 受容体の方がより不安定化・傷害されやすいからといわれている。とくに、鉄欠乏下と A11 神経系の障害下においては D₁ 受容体のほうが D₂ 受容体よりはるかに安定しているという実験結果がある²⁷⁾。D₂ 受

容体刺激により症状は素早く改善するが D₂ 受容体崩壊により症状は再び悪化する。L-dopa による症状の改善の速さと augmentation の発生はこれによるものの可能性が示唆されている²⁸⁾。

ドパミントランスポーター (dopamine transporter) の機能は、より高いドパミンレベルで障害される。より高いドパミンレベルは D₂ 受容体数を減らすと D₁ は減らない。また、D₃ 受容体作動の RLS に対する効果は D₃ ノックアウトマウスで証明されている。

前述したように Clemens ら¹⁴⁾ は、マウス脊髄において、ドパミンおよび D₂ 様アゴニストが単シナプス反射を抑制し、これが D₃ 受容体を介して行われることを示した。このドパミンによる抑制は、D₃KO マウスでみられないことから、RLS 患者における脊髄反射の亢進は D₃ 受容体を介したドパミンシグナル伝達の障害によることが支持されている。

RLS の根底には機能性障害があり、変性ではないということは、すでに述べてきたが、一方で、A11 間脳脊髄軸索は特に損傷や細胞損失されやすい。細胞機能の低下は、脊髄ドパミン終末後側変性を介して現れると考えられる。実際、RLS 症状は通常、はじめは下肢に徐々にしか現れない。またヒト脳のドパミン濃度は夜間および早朝で最も低いため、日内変動による相対的あるいは絶対的ドパミン濃度の低下によって、脊髄内のネットワークに異常興奮が生じ、RLS の症状が出現する可能性がある。さらに RLS が末梢神経障害に関連して二次性に起こるということが知られている。

比較的小さい患者群を対象としている研究において、RLS は軸索アミロイドニューロパシー、クリオグロブリンニューロパシー²⁹⁾、Charcot-Marie-Tooth 病を伴ったニューロパシー³⁰⁾ でサブクリニ

カルに合併していることがある。

最近の調査では主に細い線維の感覚性神経障害による多発性ニューロパシーを有する97例の患者のうちの29例(30%)がRLSを有することが示された。Rutkoveらのより大規模調査でも大径線維多発性ニューロパシーの5.2%, 小径線維多発性ニューロパシーのRLS有病率は30%を報告し、小径線維の障害でRLSは多かった。またRLSにおいて、後天性とくに免疫性神経障害は頻度が高かった³¹⁾。小径線維の温度感覚閾値障害は72%, 大径線維神経障害は55%にもみられた³²⁾。

一方、二次性疼痛(ジーンとする遷延性で鈍い痛み)を伝達するC線維機能を評価する定量的軸索反射試験は二次性RLS患者では異常を示したが、特発性RLS患者では正常だった。

これらの所見は、特発性RLSで示される温度感覚中心の体性感覚処理の機能障害は末梢小径線維損傷のためではなく、主には中枢性の機序にあることを示していると解釈できる。

長期のドパミン作用薬治療によるRLS患者における知覚症状の減少はRLSの病態生理学的には主因は脊髄より上位の基底核および下行ドパミン作動路を含む痛み刺激を調節することによると考えられている。しかし、以上に示してきた末梢神経障害はどの程度RLS症状の発現に関与しているかはまだ不明である。

とくに、注意すべきことは、二次性RLSでみられる小径線維神経障害は特発性RLSでもみられることである。しかし、A δ (チクチクとする短く鋭い痛み: 一次性疼痛を伝達)とC線維機能に関してはごく少数の報告があるのみであり詳細は不明である。

一方、A δ 線維経路を評価するレーザー痛み刺激誘発電位による神経生理学検査の結果では、結局、末梢性疼痛の問題ではなく脊髄性感作が中心侵害受容伝播の求心入力によって誘発された可塑性と促進性のバランスを崩し、増加した脊髄性過興奮性に対する抑制性の上位レベルの下行性抑制機能障害が証明されたものとなっている。

膝部での切断患者はRLS症例報告においては、下肢の存在しない部分でRLSの症状があり、この事実はさらに中枢の役割、とくに中枢感作の役割が重要なことを再認識させるものである³³⁾。

6. RLSのメカニズムにおける自律神経系の関与

脊髄交感神経系

脊髄交感神経は、RLSの発現だけでなく、その持続性に対してもかなり中心的役割を果たす。脊髄ではA11からのドパミン活動が、IMLの交感神経節前神経に直接的な抑制作用を示している³⁴⁾。対称的に、セロトニン系背側縫線核下行性ニューロンはIMLに強い興奮作用を示す³⁵⁾。縫線核—脊髄投射の活動もA11により抑制されていると想定されている。このため、次に示す筋活動亢進からPLMSなどがSSRI投与により生ずるという理論が信じられている。

交感神経出力が増大した結果、末梢神経のアドレナリン活動が亢進し、副腎からアドレナリンが放出される。交感神経刺激により筋紡錘活動が亢進することが示唆され、間接的に筋肉内の痛み・異常感覚を引き起こす³⁶⁾。これがまさにRLS症状の一つである。

7. A11と脊髄知覚シグナル伝達

筋緊張が亢進すると、後角への知覚入力が変化する。脳への深部求心性入力中継領域である脊髄部位(lamina I)でドパミン系抑制的投射が減弱することにより³⁷⁾、高閾値の疼痛関連筋求心性神経からの上行性シグナル伝達の亢進または異常が生じ限局性アカシジアともいえる状態³⁸⁾が生じる。実際、特発性RLSではビンブリック

刺激に痛覚過敏を呈し、これは夜間にみられる感覚過敏に似る。これはおそらく脊髄への痛覚過敏と神経障害性疼痛、アロディニア型の中心感作が存在することを示すのであろう。RLS患者が脚を動かしたり、皮膚をかいたりして低閾値の非疼痛関連筋自己受容器を活性化することで³⁹⁾、「ゲート・コントロール」メカニズムにより高閾値の筋求心性経路が抑制され⁴⁰⁾、この限局性アカシジアが抑制される可能性がある。

8. 新皮質および背側縫線核へのA11投射

前頭および前頭前野新皮質は、知覚系、大脳辺縁系の統御にも関与する⁴¹⁾。中枢感作、共存症としてのうつ、不安はこれに関与して生じる可能性もある。A11ニューロンは新皮質への側副投射ももっている。限局性アカシジアは、高次知覚処理がA11調節制御障害と同時に生じることにより、さらに増悪する。これは、RLS患者の不穏(restlessness)症状と一致する。

おわりに

RLSの定義は診断基準を読み替えるということではなされるならばある意味で簡単である。しかし、各個人の症状に幅があることや二次性のものと一次性のものが明確に区別できない場合があることを考えると、やはりRLSは症候群として定義をせざるをえない。すなわちRLS病とはできないのが現状である。

発症機序(病態生理)については、A11ドパミン回路ととくに下位への抑制性の作用、さらにそれを受ける脊髄の機能的興奮性が中心であるが、交感神経の役割、さらには末梢神経の役割については、まだよく解っていないのが現状である。さらに病態生理学的基盤となるA11ドパミン細胞群自体が多くの神経画像研究やヒトでの死後の剖検による検討で異常は認められなかったということを考えると、よりRLSは変性疾患ではなく機能的疾患であることを示唆するものであろう。

文 献

- 1) Obah C, Fine PG : Restless legs syndrome : an update on diagnosis and management. J Pain Palliat Care Pharmacother 20 : 85-88, 2006
- 2) Montplaisir J, Boucher S, Poirier G et al : Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome : a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. Mov Disord 12 : 61-65, 1997
- 3) Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R et al : Restless legs syndrome improved by pramipexole : a double-blind randomized-trial. Neurology 23 : 938-943, 1999
- 4) Walters A : Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Mov Disord 10 : 634-642, 1995
- 5) Allen R, Picchetti D, Hening W et al : Restless legs syndrome : diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med 4 : 101-119, 2003
- 6) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed : Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois : American Academy of Sleep Medicine, 2005
- 7) Walter P, Pascal D, Roselyne R et al : Pathophysiological concepts of restless legs syndrome. Mov Disord 22 : 1451-1456,

2007

- 8) Michaud M, Soucy JP, Chabli A et al : SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol* 249 : 164-170, 2002
- 9) Wetter TC, Eisensehr I, Trenkwalder C : Functional neuroimaging studies in restless legs syndrome. *Sleep Med* 5 : 401-406, 2004
- 10) Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ : Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome : 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 52 : 932-937, 1999
- 11) Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV et al : Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 28 : 547-555, 1990
- 12) Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS et al : Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 14 : 102-110, 1999
- 13) Cervenka S, Palhagen SE, Comley RA et al : Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome : a PET study on D2-receptor binding. *Brain* 129 : 2017-2108, 2006
- 14) Clemens S, Hochman S : Conversion of the modulatory actions of dopamine on spinal reflexes from depression to facilitation in D3 receptor knock-out mice. *J Neurosci* 24 : 11337-11345, 2004
- 15) Tribl GG, Asenbaum S, Happe S et al : Normal striatal D2 receptor binding in idiopathic restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *Nucl Med Commun* 25 : 55-60, 2004
- 16) von Spiczak S, Whone AL, Hammers A et al : The role of opioids in restless legs syndrome : an [11C] diprenorphine PET study. *Brain* 128 : 906-917, 2005
- 17) Quatralle R, Manconi M, Gastaldo E et al : Neurophysiological study of corticomotor pathways in restless legs syndrome. *Clin Neurophysiol* 114 : 1638-1645, 2003
- 18) Terzano MG, Parrino L : Origin and significance of the cyclic alternating pattern (CAP). *Sleep Med Rev* 4 : 101-123, 2000
- 19) Hogl B, Frauscher B, Seppi K et al : Transient restless legs syndrome after spinal anesthesia : a prospective study. *Neurology* 59 : 1705-1707, 2002
- 20) Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B et al : Periodic limb movements in sleep : state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 54 : 1609-1616, 2000
- 21) de Weerd AW, Rijsman RM, Brinkley A : Activity patterns of leg muscles in periodic limb movement disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 : 317-319, 2004
- 22) Earley CJ, Allen RP, Connor JR et al : The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal. *Sleep Med* 10 : 1155-1157, 2009
- 23) Polydefkis M, Allen RP, Hauer P et al : Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 55 : 1115-1121, 2000
- 24) Levant B, McCarson KE : D(3) dopamine receptors in rat spinal cord : implications for sensory and motor function. *Neurosci Lett* 303 : 9-12, 2001
- 25) Inoue Y, Hirata K, Kuroda K et al : Efficacy and safety of pramipexole in Japanese patients with primary restless legs syndrome : A polysomnographic randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med* 11 : 11-16, 2010
- 26) Inoue Y, Kuroda K, Hirata K et al : Long-term open-label study of pramipexole in patients with primary restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 294 : 62-66, 2010
- 27) Zhao H, Zhu W, Pan T et al : Spinal cord dopamine receptor expression and function in mice with 6-OHDA lesion of the A11 nucleus and dietary iron deprivation. *J Neurosci Res* 85 : 1065-1076, 2007
- 28) Burhans MS, Dailey C, Beard Z et al : Iron deficiency: differential effects on monoamine transporters. *Nutr Neurosci* 8 : 31-38, 2005
- 29) Gemignani F, Marbini A, Di Giovanni G et al : Cryoglobulinemic neuropathy manifesting with restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 152 : 218-223, 1997
- 30) Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P et al : Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome. *Mov Disord* 10 : 2-9, 1995
- 31) Gemignani F, Brindani F, Negrotti A et al : Restless legs syndrome and polyneuropathy. *Mov Disord* 21 : 1254-1257, 2006
- 32) Schattschneider J, Bode A, Wasner G et al : Idiopathic restless legs syndrome : abnormalities in central somatosensory processing. *J Neurol* 251 : 977-982, 2004
- 33) Hanna PA, Kumar S, Walters AS : Restless legs symptoms in a patient with above knee amputations : a case of phantom restless legs. *Clin Neuropharmacol* 27 : 87-89, 2004
- 34) Gladwell SJ, Coote JH : Inhibitory and indirect excitatory effects of dopamine on sympathetic preganglionic neurones in the neonatal rat spinal cord in vitro. *Brain Res* 818 : 397-407, 1999
- 35) Robinson SE, Austin MJ, Gibbens DM : The role of serotonergic neurons in dorsal raphe, median raphe and anterior hypothalamic pressor mechanisms. *Neuropharmacology* 24 : 51-58, 1985
- 36) Barker D, Saito M : Autonomic innervation of receptors and muscle fibres in cat skeletal muscle. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 212 : 317-332, 1981
- 37) Seagrove LC, Suzuki R, Dickenson AH : Electrophysiological characterisations of rat lamina I dorsal horn neurones and the involvement of excitatory amino acid receptors. *Pain* 108 : 76-87, 2004
- 38) Stiasny-Kolster K, Magerl W, Oertel WH et al : Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome. *Brain* 127 : 773-782, 2004
- 39) Meyerson BA, Linderöth B : Mechanisms of spinal cord stimulation in neuropathic pain. *Neurol Res* 22 : 285-292, 2000
- 40) Melzack R : Pain : past, present and future. *Can J Exp Psychol* 47 : 615-629, 1993
- 41) Takada M, Li ZK, Hattori T : Single thalamic dopaminergic neurons project to both the neocortex and spinal cord. *Brain Res* 455 : 346-352, 1988

II Restless legs症候群の疫学

はじめに

Restless legs症候群 (RLS) は、主として睡眠時や安静時に下肢の不快な耐えがたい感覚のためにじっとしていられず、不穏な運動を生じる疾患である。1995年、International RLS Study Group (IRLSSG) がRLSの診断基準を提示し¹⁾、2003年に改訂が行われた²⁾。これにより診断基準の4症状を認める時にRLSと診断することが明確になった。IRLSSGの診断基準を使用して診断が行われるようになり、特発性だけでなく、種々の疾患でもRLSが検討されている。

RLSの疫学としては、ヨーロッパ、アメリカを中心に研究が進み、その後アジアでの報告も見られるようになった。最近では南アメリカ、アフリカ等での報告も見られる。RLSの診断においては、IRLSSGの診断基準が確立しているため、本稿ではIRLSSGを使用して検討された疫学研究を中心に述べる。

1. 欧米におけるRLS有病率 (Table 1)

2000年にRothdachらがドイツで65歳以上の369名に行った検討で9.8% (男性6.1%, 女性13.9%) の頻度と報告した³⁾。2001年にはUlfbergらがスウェーデンで18~64歳の男性4,000名のうち5.8%⁴⁾、18~64歳の仕事をしている女性200名のうち11.4%がRLSを有していたと報告している⁵⁾。Bergerらは北東ドイツの20~79歳の4,310名について検討し、RLSの有病率は10.6%で年齢と共に増加し、女性が男性の2倍の頻度であった⁶⁾。2004年には、米国、英国、ドイツ、フランス、スペインの23,052名を対象とした大規模な研究が実施され、RLSの有病率は9.6%という結果であった。これらのうち約3分の1で、RLS症状が週2回以上出現していた⁷⁾。Bjorvatnらがノルウェーとデンマークのスカンジナビアで18歳以上の2,005名に行った検討では、有病率11.5% (女性13.4%, 男性9.4%) であった⁸⁾。2005年にフランス人の成人10,263名を対象とした調査では、12ヵ月間のRLS症状の有病率は8.5% (男性5.8%, 女性10.8%) であった。性別を問わず、有病率は64歳まで加齢に伴って増加し、それ以降の高齢者では減少していた⁹⁾。Allenらは2004年に18歳以上の16,202名にインタビューを行い、1週間に2回以上か中等度以上の不快感のあるRLS患者が7.2%であり、5%は少なくとも1週間に1回以上症状があった。そのうち、6.2%のRLS患者のみしか診断されていず、RLSのQOL障害が強いことも示している¹⁰⁾。さらに、2009年にはデンマーク、ドイツ、アイルランド、オランダ、スペイン、イギリスの62のプライマリー施設の10,564名を対象とした調査で、各国2.1~5%の患者がRLSと診断され (全体3.5%)、インタビューを受けなかった例も含めると各国2.4~6% (全体4.4%) の有病率であった¹¹⁾。これらを総合すると、ヨーロッパ、アメリカを中心とした白人におけるRLS有病率は4~15%であり、報告による差は少なくほぼ同一の傾向である¹²⁾。

2. アジアでのRLS有病率 (Table 2)

アジアでのRLSの報告も最近多くなっている。シンガポールでTanらが55歳以上157名の一般調査を行い、RLS有病率は0.6%であり、さらにプライマリケア施設の21歳以上1,000名を対象とした調査では、有病率は0.1%であったと報告した¹³⁾。Sevimらがトルコで行った3,234名を対象に1ヵ月以内のRLS症状を調査した検討では、3.2%がRLSと診断された。若い例では女性が圧倒的に多かったが、年齢とともに差はなくなっていた。大多数は2日に1回

Table 1 欧米における Restless legs 症候群疫学調査

報告者 (発表年)	調査地	全体	男性	女性	加齢
Rothdach, et al. (2000) ³⁾	ドイツ	9.8	6.1	13.9	増加
Ulfberg, et al. (2001) ^{4,5)}	スウェーデン		5.8 ⁴⁾	11.4 ⁵⁾	
Berger, et al. (2004) ⁶⁾	ドイツ	10.6	7.6	13.4	増加
Hening, et al. (2004) ⁷⁾	ヨーロッパ, アメリカ	9.6			
Bjorvatn, et al. (2005) ⁸⁾	スカンジナビア	11.5	9.4	13.4	関連なし
Tison, et al. (2005) ⁹⁾	フランス	8.5	5.8	10.8	増加
Allen, et al. (2005) ¹⁰⁾	ヨーロッパ, アメリカ	7.2			
Allen, et al. (2010) ¹¹⁾	ヨーロッパ, アメリカ	4.4			

Table 2 アジアにおける Restless legs 症候群疫学調査

報告者 (発表年)	調査地	全体	男性	女性	加齢
Tan, et al. (2001) ¹³⁾	シンガポール	0.6			増加
Sevim, et al. (2003) ¹⁴⁾	トルコ	3.2	2.5	3.9	関連なし
Mizuno, et al. (2005) ²¹⁾	日本	1.1	0.6	1.5	
Nomura, et al. (2007) ¹⁹⁾	日本	4.0	3.0	4.9	関連なし
Nomura, et al. (2008) ²⁰⁾	日本	1.8	1.2	2.3	関連なし
Tsuboi, et al. (2009) ²²⁾	日本	1.0	0.5	1.2	
Cho, et al. (2009) ¹⁵⁾	韓国	0.9	0.6	1.3	増加
Kim, et al. (2010) ¹⁶⁾	韓国	8.3	5.7	10.2	増加傾向
Park, et al. (2010) ¹⁷⁾	韓国			6.5	関連なし
Chen, et al. (2010) ¹⁸⁾	台湾	1.6			関連なし

RLS症状がある重症例であった¹⁴⁾。韓国からの報告としては、Choらが18~64歳までの6,509名を対象とした調査で0.9% (女性1.3%, 男性0.6%)¹⁵⁾、Kimらが65歳以上の1,118名を対象とした調査で8.3% (女性10.2%, 男性5.7%)¹⁶⁾、Parkらが40~69歳の女性1,000名を対象とした調査で6.5%¹⁷⁾と報告している。韓国では0.9~8.3%と報告間の有病率に大きな差があり、結論にはさらなる検討が必要である。さらに、Chenらは台湾で2010年15歳以上の4,011名に電話インタビューを行い、1.6%のRLS有病率を報告している¹⁸⁾。

本邦において著者らはまず、E mailを用いて全国の20~59歳の8,426名を対象に調査を行った。この調査ではRLS有病率は4.0%で、女性 (4.9%) では男性 (3.0%) より有意に有病率が高いものであったが、各年代間での差はみられなかった¹⁹⁾。RLS例では全般的に睡眠障害を有する例が多いこともわかった。さらに、鳥取県大山町住民2,822名を対象に行ったアンケート後に電話インタビューを行った検討では1.8%の有病率であった。この検討でも女性に有意に多かったが、年齢に伴い減少傾向にあった。RLSは睡眠障害、うつ症状、QOLの悪化を起こしていた²⁰⁾。この二調査の差は前者に高齢者が含まれていなかったことや、前者が日本全国が対象なのに対して後者は地方の地域での検討と地域差による相違が原因とも考

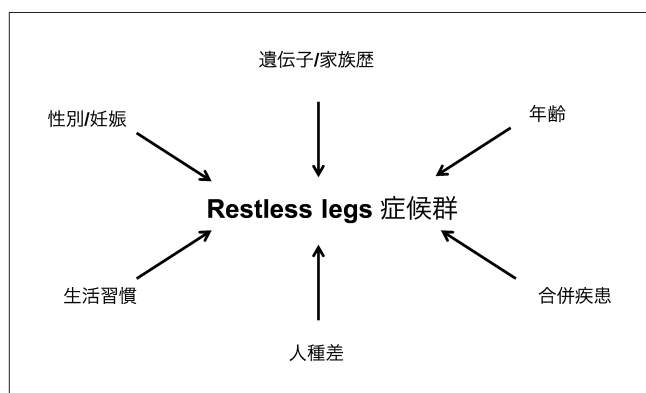


Fig. 1 Restless legs 症候群の発現に関する多因子

えられる。

一方、本邦ではMizunoらが2005年に出雲市で、施設非入居の65歳以上の高齢者3,287名を対象として行ったアンケート調査では、RLS有病率は4.6%であり、診察によるRLS有病率は1.1%であった²¹⁾。Tsuboiらは大分県安心院村の65歳以上1,251名を対象とした調査を行い、1.0%の有病率で女性が1.2%と男性の0.5%より有意に多かったと報告している²²⁾。

日本でもアジアでの報告と同様に欧米よりは少ないが、1~4%のRLS有病率であった。日本の報告ではいずれの報告でも女性が多く、また高齢者で少ない傾向が見られた。アジアでは当初RLSが稀であると考えられていたが、その後の報告では欧米よりも少ないが、1~8%のRLSが存在していた。欧米と比較してアジアでのRLS有病率が低い原因としては、文化や言語の違いと共に人種差の影響が強いのかもしれない。

3. アフリカ、南アメリカでのRLS有病率と今後の展望

上記の地域以外でもRLS疫学調査が行われるようになっていく。Winklerらはタンザニアの14歳以上の7,654名にRLSの調査を行い、1人のみ(0.013%)がRLSと診断された。WHOの標準人口に調整しても0.02%であった²³⁾。Persiらがアルゼンチンの471名を調査し、RLS有病率を20.2%で男女比を3:1と報告している。アルゼンチンは80.2%がヨーロッパ出身者であり、人種差の影響があるのかもしれないと考察している²⁴⁾。

これらの地域では、RLSの有病率を決定するにはまだ報告が少ない。欧米においてもRLSの認知度が低く、診断に至っていないケースが多いため、医師、社会全般のRLS認知を広げていく必要がある。そのうえで文化、医療制度、医療環境を考慮した上で、人種差の有無の真偽判定のためにも全世界での有病率調査が必要である²⁵⁾。

4. RLSに影響する因子 (Fig. 1)

a. 年齢

著者らが行ったE mail調査においても年齢による変動はなく¹⁹⁾、大山町で行った疫学調査においては、RLSを認める群は若年者で多かった²⁰⁾。しかし、年齢についてはいくつかの疫学検討では60~69歳の高齢者では20~29歳の若年者の2~3倍RLSが増加すると報告している^{3, 10, 13)}。このように、年齢によるRLSの変化は一定ではない。RLSは、発症時期により45歳以前の早期発症型と45歳以降の後期発症型に二分されるが、早期発症型は常染色体優性遺伝を示すことが多く、その症状は軽く、進行は比較的遅いとされている。一

方、後期発症型は家族性に乏しく、二次性のRLSが多く含まれている可能性がある²⁶⁾。我々が比較したParkinson病(PD)合併RLSと特発性RLSの比較においても二次性RLSであるPD合併RLSは発症年齢が高く、このことを支持している²⁷⁾。したがって、RLS有病率の年齢に従う増加は二次性RLSとの関連がある可能性も考えられる。このため対象によって年齢の影響に差があるのかもしれない。

b. 性別

性別に関しては上記のRLS有病率においても、ほとんどの報告で女性の方が男性より高い。このようにRLSは女性に多く、妊娠期に多くみられることも分かっている。女性のほうが軽症でも症状を訴えることの影響が示唆されているが²⁸⁾、3人以上の多産の女性は男性の3倍以上のRLS有病率があり²⁹⁾、閉経後のエストロゲン低下によってドパミン受容体のdown regulationとCOMTの脱抑制が起こることも示唆されており³⁰⁾、ホルモンの一過性の変化と関係があるのかもしれない。

c. 遺伝

RLSの遺伝性についてはEkbomにより既に示唆されていたが³¹⁾、RLS診断基準の補助項目としても、第1度近親者にRLS患者がいる人のRLSの有病率はいない人の3~5倍と示されている²⁾。2000年Winkelmannらは特発性RLSの42.3%に明らかな家族歴があり、さらに12.6%で家族歴のある可能性があった³²⁾。上述したように、家族性RLSは常染色体優性遺伝に適合することが多いが、連鎖解析の結果、RLS遺伝子座として5カ所(12q, 14q, 9p, 2q, 20p)が報告されている³³⁾。最近全ゲノム関連解析による検討が行われている。Stefanssonらが、アイスランドとアメリカのperiodic limb movement (PLM)を伴うRLSで遺伝子多型(SNPs)を評価しBTBD9を含む領域が候補として挙げられている³⁴⁾。同様にWinkelmannらがドイツ、カナダの家族性RLSと健常対照者に対してMEIS1, BTBD9, MAP2K5, LBXCOR1等の領域³⁵⁾を、チェコ、オーストリア、フィンランドにおいてMEIS1, BTBD9, MAP2K5/LBXCOR1等の領域³⁶⁾を候補として挙げている。これらの報告よりRLSとBTBD9の共通性が示唆されるが、RLS遺伝子座とは異なった領域である。また、遺伝子の検討はヨーロッパ、北アメリカを対象としたものであり、日本人にあてはまるか、遺伝子多型の寄与の度合い等は不明のままである。

d. 生活習慣

生活習慣として肥満、低収入、喫煙、運動不足、少量のアルコール摂取および糖尿病とRLSの間に有意な関連を示す報告がある³⁷⁾。社会的に孤立する傾向のあるRLS患者では、睡眠に関連した愁訴と覚醒時および日中の頭痛がより多く起きることがわかり、日中の眠気、抑うつ、高血圧や心臓疾患の増悪もみられている⁵⁾。さらに、喫煙も飲酒もしない妊娠女性ではRLSの有病率は4.5%であるのに対して、喫煙および飲酒をする者では有病率が10.2%と高率であり、妊娠女性の喫煙および飲酒がRLSに悪影響を与えることも示されている³⁸⁾。

e. 合併疾患

他疾患に関連した二次性のRLSも数多く報告されている。二次性のRLSとしては腎不全、鉄欠乏、妊娠などの頻度が高い。神経障害を起こす病態として脊髄症、糖尿病、末梢神経障害、Parkinson病との関連も見られる。さらに、選択的セロトニン再取り込み抑制薬や三環系抗うつ薬等の抗うつ薬で誘発されるRLSも存在する³⁹⁾。

おわりに

このように、ヨーロッパ、アメリカではRLSの頻度が高く、アジアでは頻度が低く、その他の地域ではまだ不明のままである。これが人種差によるものなのか、文化、医療環境によるのかは不明なままである。RLSの遺伝解析としては全ゲノム関連解析、連鎖解析を含めて西欧よりの報告であり、その他の地域での検討はなく、RLSの人種差を示唆するような結果である。しかし、RLSの頻度が低い理由として一般的にRLSは認知度が低く潜在的な患者がいる可能性がある。まずRLSに対する認知の普及がさらに必要である。また、RLS mimicと言われる疑陽性のRLSとしてこむら返り、肢位による不快感、局所的な下肢の病態等が挙げられており、診断、疫学調査には考慮が必要である⁴⁰⁾。

文 献

- 1) Walters AS, International Restless Legs Syndrome Study Group : Towards a better definition of restless legs syndrome. *Mov Disord* 10 : 634-642, 1995
- 2) Allen RP, Picchietti D, Hening WA et al : The participants in the Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health in collaboration with members of the International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome : diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. *Sleep Med* 4 : 101-119, 2003
- 3) Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J et al : Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population : The MEMO study. *Neurology* 54 : 1064-1068, 2000
- 4) Ulfberg J, Nyström B, Carter N et al : Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years : an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 16 : 1159-1163, 2001
- 5) Ulfberg J, Nyström B, Carter N et al : Restless legs syndrome among working-aged women. *Eur Neurol* 46 : 17-19, 2001
- 6) Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C et al : Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 164 : 196-202, 2004
- 7) Hening W, Walters AS, Allen RP et al : Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population : the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 5 : 237-246, 2004
- 8) Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J et al : Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Med* 6 : 307-312, 2005
- 9) Tison F, Crochard A, Legér D et al : Epidemiology of restless legs syndrome in French adults : a nationwide survey. The INSTANT study. *Neurology* 65 : 239-246, 2005
- 10) Allen RP, Walters AS, Montplaisir J et al : Restless legs syndrome prevalence and impact. REST General Population Study. *Arch Intern Med* 165 : 1286-1292, 2005
- 11) Allen RP, Stillman P, Myers AJ : Physician-diagnosed restless legs syndrome in a large sample of primary medical care patients in western Europe : prevalence and characteristics. *Sleep Med* 11 : 31-37, 2010
- 12) Ekblom K, Ulfberg J : Restless legs syndrome. *Journal of Internal Medicine* 266 : 419-431, 2009
- 13) Tan EK, Seah A, See SJ et al : Restless legs syndrome in an Asian population : a study in Singapore. *Mov Disord* 16 : 577-579, 2001
- 14) Sevim S, Dogu O, Camdeviren H et al : Unexpected low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 61 : 1562-1569, 2003
- 15) Cho SJ, Hong JP, Hahm BJ et al : Restless legs syndrome in a community sample of Korean adults : Prevalence, impact on Quality of life, and association with DSM-IV Psychiatric disorders. *Sleep* 32 : 1069-1076, 2009
- 16) Kim KW, Yoon IY, Chung S et al : Prevalence, comorbidities and risk factors of restless legs syndrome in the Korean elderly population— results from the Korean longitudinal study on health and aging. *J Sleep Res* 19 : 87-92, 2010
- 17) Park YM, Lee HJ, Kang SG et al : Prevalence of idiopathic and secondary restless legs syndrome in Korean women. *General Hospital Psychiatry* 32 : 164-168, 2010
- 18) Chen NH, Chuang LP, Yang CT et al : The prevalence of restless legs syndrome in Taiwanese adults. *Psychiatry Clin Neurosci* 64 : 170-178, 2010
- 19) Nomura T, Inoue Y, Kusumi M et al : E mail-based epidemiological surveys on restless legs syndrome in Japan. *Sleep Biol Rhythm* 6 : 139-145, 2008
- 20) Nomura T, Inoue Y, Kusumi M et al : Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan. *Mov Disord* 23 : 2363-2369, 2008
- 21) Mizuno S, Miyaoka T, Inagaki T et al : Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly. *Psychiatry Clin Neurosci* 59 : 461-465, 2005
- 22) Tsuboi Y, Imamura A, Sugimura M et al : Prevalence of restless legs syndrome in a Japanese elderly population. *Parkinsonism Related Disord* 15 : 598-601, 2009
- 23) Winkler AS, Trendafilova A, Meindl M et al : Restless legs syndrome in a population of northern Tanzania : A community-based study. *Mov Disord* 25 : 596-601, 2010
- 24) Persi GG, Etcheverry JL, Vecchi C et al : Prevalence of restless legs syndrome : A community-based study from Argentina. *Parkinsonism Related Disord* 15 : 461-465, 2009
- 25) Natarajan R : Review of periodic limb movement and restless leg syndrome. *J Postgrad Med* 56 : 157-162, 2010
- 26) Allen RP : Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome. *Am J Med* 120 : S13-21, 2007
- 27) Nomura T, Inoue Y, Nakashima K : Clinical characteristics of restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 250 : 39-44, 2006
- 28) Gijsbers van Wijk CM, Huisman H, Kolk AM : Gender differences in physical symptoms and illness behavior. A health diary study. *Soc Sci Med* 49 : 1061-1074, 1999
- 29) Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C et al : Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 164 : 196-202, 2004
- 30) Polo-Kantola P, Erkkola R : Sleep and the menopause. *J Br Menopause Soc* 10 : 145-150, 2004
- 31) Ekblom KA : Astenia crurum paraesthetica (irritable legs). *Acta Med Scand* 118 : 197, 1944

- 32) Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V et al : Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. Sleep 23 : 597-602, 2000
- 33) Pichler I, Hicks AA, Pramstaller PP : Restless legs syndrome : an update on genetics and future perspectives. Clin Genet 73 : 297-305, 2008
- 34) Stefansson H, Rye DB, Hicks A et al : A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. N Engl J Med 357 : 639-647, 2007
- 35) Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P et al : Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. Nature Genetics 39 : 1000-1006, 2007
- 36) Winkelmann J : Genetics of restless legs syndrome. Curr Neurol Neurosci Rep 8 : 211-216, 2008
- 37) Phillips B, Young T, Finn L et al : Epidemiology of restless legs symptoms in adults. Arch Intern Med 160 : 2137-2141, 2000
- 38) Kaneita Y, Ohida T, Takemura S et al : Relation of smoking and drinking to sleep disturbance among Japanese pregnant women. Preventive Medicine 41 : 877-882, 2005
- 39) Natarajan R : Review of periodic limb movement and restless leg syndrome. J Postgrad Med 56 : 157-162, 2010
- 40) Hening WA, Allen RP, Washburn M et al : The four diagnostic criteria for Restless legs syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). Sleep Med 10 : 976-981, 2009

III Restless legs 症候群の臨床症状と病態生理

はじめに

Restless legs 症候群 (RLS) は、下肢を動かさずにはいられない衝動と異常感覚を生じる感覚運動障害である¹⁾。RLS の診断マーカーは現在のところ見出されておらず、臨床症状の的確な把握が重要である。RLS 症状の背景にある病態生理を明らかにするための研究が進められているが、未だ十分に解明されていないのが現状である。RLS の臨床症状と病態生理についての知見を概説する。

1. RLS の臨床症状

RLS の中核症状は、「下肢を動かさずにはいられない衝動 (urge to move of the legs)」であり、多くの場合、それと関連して下肢の異常感覚を伴う。この症状が、夕方から夜間に生じるあるいは増悪する、安静によって増悪する、運動により改善するのが RLS の特徴である。(臨床症状に基づく診断については、「RLS の診断基準」の項を参照)

a. 下肢を動かさずにはいられない衝動と異常感覚

下肢を動かさずにはいられない衝動が生じると、じっとしていられず絶えず脚を動かしたり、立ち上がって歩き回ったりしたくなる。夜間であれば寝つきを妨げる原因となり、日中であれば、日常生活上の支障ともなる。

RLS では、こうした衝動に加えて下肢の異常感覚を伴うことが多く、むしろ異常感覚が主訴となる場合も多いが、その訴えの内容は多岐にわたる。RLS に伴う異常感覚は、通常経験することの少ない感覚であり、的確に表現できないと訴える場合も多い。むずむずする、虫が脚の中を這うような感じ、火照る、などと表現されることが多いが、症状の表現は多彩である (Table 1)²⁾。高齢者では、地域に独特の表現や言葉 (方言) で症状を訴える場合もある。全体としては、下肢表面の異常感覚というよりは、脚の内部の不快感として訴えることが多い。

以前は、感覚症状として痛みの訴えは少ないと考えられていたが、近年 RLS においても痛みの訴えは少なくないことが明らかにされている³⁾。患者は痛だるい、痛重いとといった表現をすることがある。また小児においては、成長痛を訴える場合もある (後述)^{4,5)}。

RLS はメディア等では「むずむず脚症候群」と称されることも多いが、むずむず感を伴わない患者が見落とされている場合もあり、

Table 1 RLS でみられる下肢感覚症状²⁾

うずく	不快でたまらない	脚を切ってしまいたい
熱い	不安がふくらむような	引き裂くような
火照る	叫びだしたいような	ズキズキする
冷たい	表現できないつらさ	むりやり引っ張ら
冷え	むずがゆい	れるような
虫が這うような	水が流れるような	歩き回らずにはい
むずむずするような	痛い	られない
引き寄せられるような	痛がゆい	足踏みしたい
電気が流れるような	かゆい	動かなくてはい
あせり	引っ張られるような	う気持ち
痛みが強くなる	じっとしてられない	
熱感	焼けつくような	
イライラ、ピクピクした状態		

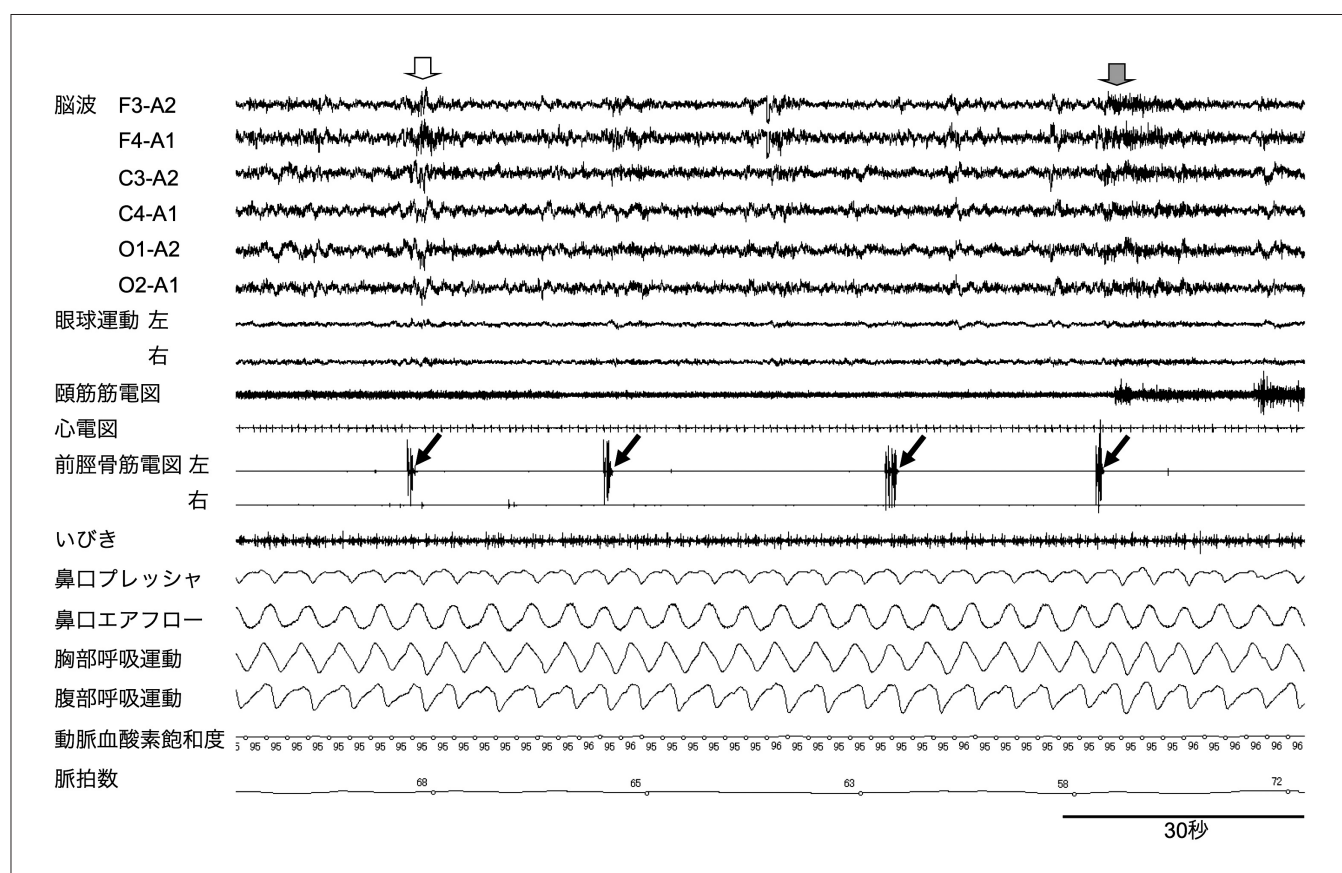


Fig.1 周期性四肢運動

RLS患者における周期性四肢運動の終夜睡眠ポリグラフ記録. 左前脛骨表面筋電図にて、約30秒間隔の周期的な筋活動（黒矢印）が認められる. 筋活動に伴って短い脳波上の覚醒反応（白矢印）や、覚醒（灰矢印）を伴っている.

様々な感覚症状の訴えがありうることに留意する.

上肢や体幹に同様の症状が見られることもあるが、RLSでは少なくとも下肢の症状を有することが必須である.

b. 症状の増悪と改善

RLSの症状は、夕方～夜間にのみ起こる、もしくは増悪するという日内変動が特徴である. 逆に、朝の時間帯に症状が出現することは稀である. また、安静により症状が始まる、もしくは増悪するのもRLSの特徴であり、動きを制限されるほど、また安静が長時間になるほど症状は増悪する.

臨床症状としては、夜間および安静の両要素を伴う就床後は症状が出現しやすく、「寝床に入ってしまったら、じっとしていらなくなり寝つけない」、あるいは「夜中に目が覚めたときに、脚が不快で再び寝つくことができない」という訴えとなる. 「仕事には気にならないが、夕食後にソファで横になるとじっとしていらなくなる」という訴えも両要素が重なって症状が生じている事例である. 日中であれば、「劇場や映画館で長時間座っていると脚が不快で耐えられなくなる」、「美容院でじっと座っていることができない」、「飛行機内で狭い席に座っていると脚を動かしたくなるが、立ち歩けないので辛い」、といった訴えがみられる. 夜間の症状のために睡眠が十分にとれず、日中に昼寝をしようとしても、横になると症状が出現してやはり眠れない、というケースもある.

RLS症状は、歩いたり足を伸ばすなどの運動によって、少なくと

も運動を続けている間は症状の改善がみられるという特徴がある. 患者の多くは、症状を緩和するために、無意識あるいは意識的に運動による改善を図っており、寝床の中で脚を動かす、立ち上がって歩く、屈伸をする、脚をさする（さすってもらう）、脚を叩く、マッサージする、などで対処している. また、日中の運動により症状が改善する場合があるが、逆に日中にエクササイズやウォーキング、山歩きなどの運動をした日の夜に症状が強く出現すると訴える場合もあり、日中の運動の状況も症状の出現に影響しうる.

c. 周期性四肢運動

周期性四肢運動（periodic limb movements : PLM）とは、睡眠中に主に下肢が周期的に短く動くものをいい、睡眠中あるいは覚醒時にも出現する（Fig. 1）. 終夜睡眠ポリグラフィ（polysomnography : PSG）における下肢表面筋電図で、持続時間 0.5～10 秒、5～90 秒間隔で、8 μ V以上の振幅増加を伴う下肢運動が、4個以上連続して出現するものがPLMと定義されている⁶⁾. RLS患者においては約8割以上と高頻度と合併することが知られている^{1,7)}. 下肢の感覚症状に加えて、就床すると下肢がびくつく、入眠しかけると下肢がびくついて眠れない、夜間にびくついて覚醒すると訴える場合もあるが、多くの患者はPLMを自覚していない. PLMにより睡眠の障害を伴うものを周期性四肢運動障害（periodic limb movement disorder）という⁸⁾.

PLMの存在はRLSの診断を支持する所見の一つであるが、PLM

Table 2 発症年齢によるRLSの臨床特徴の違い

	早期発症	後期発症
発症年齢	<45歳	>45歳
家族歴	しばしば家族性	孤発性
病態	特発性（一次性）	二次性
血清フェリチンとの関連	小	大
病状の進展	緩徐に進行	急速に進行
治療反応性	良好	不良な場合あり

はRLSの有無を問わず高齢者においては比較的高頻度にみられる現象であり⁹⁾、また、腎不全透析患者などのようにRLSを伴わないPLMが高頻度に見られる疾患もあることから¹⁰⁾、判定には慎重を期する必要がある。

d. RLS症状に伴う夜間・日中の障害

RLSは夜間の睡眠を障害し、睡眠を量的にも質的にも低下させる。PSGにおいて、睡眠潜時が延長し、睡眠効率が低下するとともに、徐波睡眠が減少する^{11,12)}。RLSに高頻度に合併するPLMも、しばしば脳波上の覚醒を生じ、睡眠を障害して日中の眠気や疲労感の原因となるだけではなく⁸⁾、自律神経の活性化につながって、血圧・心拍数を増加させ、高血圧・心臓血管疾患のリスクを上昇させることが報告されている¹³⁻¹⁶⁾。

e. RLS mimics

下肢の異常感覚を伴う末梢神経障害や脊髄疾患などの神経疾患は、RLSと類似する感覚症状を呈しうる¹⁷⁾。これらの疾患による下肢の強い異常感覚のために「脚を動かしたくなる」という訴えは、時に本来的なRLSの運動欲求と判別しにくい。感覚障害の分布と性状、日内変動の有無をとらえることが重要であるが、これらの疾患に伴う痛みやしびれ感が夜間に臥床するとより強く感じられる場合もある。またこれらの疾患は二次性RLSの原因ともなりうることから、これらの疾患による異常感覚と二次性のRLS症状がオーバーラップし鑑別が困難となる。（鑑別診断については「睡眠センターでの問診、検査、鑑別診断」の項を参照）

f. 発症年齢と臨床的特徴

RLSは発症年齢により臨床的特徴に違いがある。概ね45歳までに発症する早期発症RLSでは、特発性RLSが多く、緩徐に進行し、しばしば家族性で、血清フェリチンとの関連が少ない。一方、45歳以降に発症する後期発症RLSでは、症候性（二次性）RLSが多く、急速に進行し、孤発性で、血清フェリチンとの関連が強い傾向がある（Table 2）。

g. 小児のRLS

小児RLSも成人と同様の臨床症状を呈するが、特に低年齢では患児が自ら症状を訴えられない場合も多く、保護者も気づきにくい。夜寝つく頃に脚をよく動かす、脚をさすらないと寝つけない、といった症状があれば、RLSの可能性が考慮される。

成長痛とは、就床時や夜間に四肢の痛みや不快感を訴えるもので、小児では比較よく経験されるが、近年、成長痛を訴える小児の一部がRLSの診断に合致することが報告されている^{4,18,19)}。RLS児では成長痛の経験は約8割と非RLS児より有意に高頻度ではあるが、非RLS児においても約6割が成長痛を経験しており、成長痛は非特

異的な所見とも考えられる²⁰⁾。

RLS症状の影響としては、運動欲求、睡眠障害、起床困難、日中の眠気、集中力の低下、疲労などが高頻度に認められる（Fig. 2）²⁰⁾。成人RLSでは睡眠の障害が主体であるが、小児では授業中にじっとしていられないという訴えが前景に立つこともある。日中の症状の有無、それに伴う学校生活への支障の程度についても把握する必要がある。

2. RLSの病態生理

RLSの病態生理研究は、臨床症状や治療への反応性、生化学的あるいは生理学的検討、画像研究などをもとに進められているが、未だ十分に解明されていない。ここでは臨床症状や治療と関連する病態生理について概説する。（発症機序については、「RLSの定義と発症機序」の項を参照）

a. 特発性RLSと二次性RLS

RLSは、特発性（一次性）RLSと二次性RLSに大別され、病態生理にも違いがある。特発性RLSでは小児期より症状がみられ、高頻度に家族歴が認められる。二次性RLSは、RLSの病態と密接に関連するとされる鉄欠乏に加え、感覚・運動系にかかわる脊髄・末梢神経の障害、妊娠、慢性腎不全、リウマチ性疾患などが主な背景となるが、これらの疾患がRLS症状をきたす病態機序は必ずしも明らかではない²¹⁻²⁶⁾。（二次性RLSについては、「二次性RLS」の項を参照）

b. 鉄代謝異常

鉄欠乏は、RLSの病態と密接に関連することが知られており、鉄欠乏をきたしやすい状態としては、胃切除後、慢性の出血を伴う消化器疾患、閉経前の女性などがあげられる²⁷⁾。鉄欠乏はRLSの発症や重症度に関与しており、鉄欠乏の指標として血清フェリチン値がよく用いられ、50ng/ml未満が低値の目安とされる²⁸⁾。小児RLS患者では、約7割で、血清フェリチン値が50ng/ml未満であるとの報告があるが、小児では思春期までは低値を示す傾向にあることも考慮する必要がある²⁹⁾。鉄剤投与による鉄欠乏の解消のみで、RLS症状が改善・消失する患者もあることから、鉄欠乏がRLSの病態と深く関与していることは確かである。ただし、RLS患者全般に鉄欠乏を有するわけではなく、逆に鉄欠乏患者の多くがRLS症状を呈するわけでもない点は注意を要する。

RLSの病態における鉄の役割については、まだ十分にわかっていないが、中枢神経における鉄の動態が関与しているとされる。RLS患者において、脳脊髄液中のフェリチン濃度が低いとの報告があるほか³⁰⁾、MRIを用いた検討で、線条体と赤核の鉄含量がRLS患者では低下しているとの報告がなされている³¹⁾。後述するドーパミン機能異常と鉄欠乏との関連も指摘されている。

c. ドーパミン機能異常

RLS患者は、レボドーパ、非麦角系および麦角系ドーパミンアゴニストの種類を問わず、ほとんど全てのドーパミン作動薬に反応し症状が改善することから、中枢神経系におけるドーパミン機能異常がその病態と考えられている³²⁾。特に、Parkinson病治療に用いるより少ない用量で著明な効果が得られる点が特徴であり、作用するドーパミンレセプタのサブタイプやアフィニティ、作用部位が異なっていると考えられる。

鉄代謝異常との関連では、鉄輸送と貯蔵の異常がドーパミン機能異常に関与していると想定されている（鉄・ドーパミンモデル）。ドーパミン合成過程における律速酵素であるチロシン水酸化酵素が鉄を補

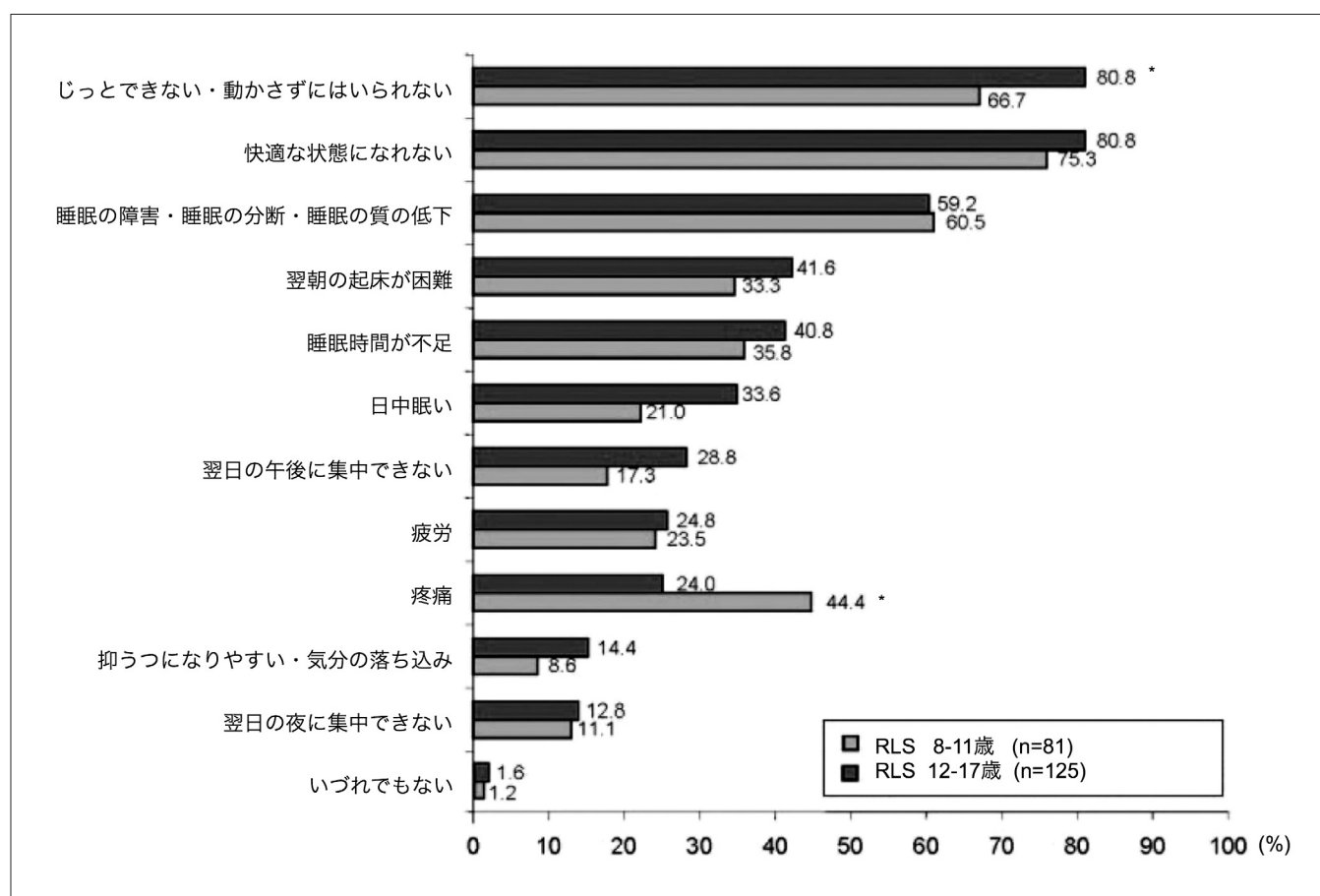


Fig.2 児童・思春期RLS患者の症状

RLSと確定診断された症例において、RLSによる苦痛の各項目が当てはまると回答した割合。*は、8～11歳と12～17歳の間で有意差 ($p < 0.05$) が認められた項目。(文献20)より引用)

因子として必要とすること、また、鉄がドパミンD₂レセプターの構成要素であることから³³⁾、中枢の鉄欠乏がドパミン系の機能を障害する可能性が指摘されている。

また近年、A11ドパミンニューロンと脊髓回路がRLSの病態においてより重要な役割を果たしていると考えられている。A11ニューロンは脊髓後角、中間外側核へドパミンによる調整を行っており、A11核障害ラットモデルにおいて、RLSモデル同様の運動の増加が認められることが報告されている³⁴⁾。

d. 症状の日内変動

RLS症状が夕方～夜間に増悪するという日内変動を示す機序については、夜間は安静にする機会が多く、特に就床後は安静な状態が持続することになることから増悪しやすくなるという可能性がある一方、生体の概日リズム（サーカディアンリズム）がRLS症状の日内変動に関連しているという可能性も考えられる。安静・運動条件をコントロールし、正常睡眠サイクルと持続覚醒状態における自覚的RLS症状とPLMを連続的に測定した検討では、正常睡眠サイクル・持続覚醒状態のいずれにおいても、夕方～夜間の時間帯に症状が増悪することが確認され、概日リズムと類似した変動パターンが示された^{35,36)}。

ドパミン系の活動は朝に上昇して夜に最低を示すことが知られており^{37,38)}、血清鉄も夕方から夜にかけて最低値をとるという日内変

動があることから³⁹⁾、ドパミンや鉄の日内変動がRLS症状の夜間の増悪と平行して変動を示していることがわかる。

e. 注意欠如多動性障害との関連

小児および成人においても、RLSと注意欠如多動性障害（attention deficit hyperactivity disorder : ADHD）との関連が指摘されている。ADHDにおいては、RLSが約4割、PLMが約6割と高頻度に合併し⁴⁰⁻⁴²⁾、逆にRLS児の約3割がADHDと診断されていたとの報告がある²⁰⁾。授業中などじっとしていると増悪するRLS症状が、学校などでの落ち着きの無さや多動症状を呈し、ADHDと類似した症状を示すこともありうることから、ADHD本来の多動症状と、RLSに起因する多動とを区別することは困難で、病態の解明を困難にしている。

ADHD、RLSのいずれも鉄欠乏の存在が指摘されているが、血清フェリチン低値がADHD重症度と関連すること⁴³⁾、特にRLSとADHDの合併症例では血清フェリチン著明低値（12ng/ml）のリスクが高まることも報告されている⁴⁴⁾。

RLS・PLMとADHDの合併例にドパミンアゴニストによる治療を行うことで、RLS・PLMだけではなく、ADHD症状も改善したとの報告もあり⁴⁵⁾、RLS・PLMSとADHDとの関連を支持する所見と考えられる。

おわりに

RLSの病態生理については、鉄・ドパミン仮説を含めて多くが未解決である。機能画像や神経生化学的検討に加え、脳幹や脊髄の病態についてのRLS動物モデルによる検討も有用であろう。現在のところ、RLSは臨床症状に基づく診断であり、症状の的確な把握が何より重要である。今後、病態の解明が進むことで生化学的診断マーカーが見出されれば、より正確な診断も可能となることが期待される。

文 献

- 1) American Academy of Sleep Medicine : International classification of sleep disorders, 2nd ed : Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois : American Academy of Sleep Medicine, 2005
- 2) 江村成就, 佐谷誠司 : レストレスレッグス症候群の診断, レストレスレッグス症候群 (井上雄一, 内村直尚, 平田幸一編), アルタ出版, 東京, p82, 2008
- 3) Martin CM : The mysteries of restless legs syndrome. *Consult Pharm* 22 : 907-924, 2007
- 4) Rajaram SS, Walters AS et al : Some children with growing pains may actually have restless legs syndrome. *Sleep* 27 : 767-773, 2004
- 5) Walters AS : Is there a subpopulation of children with growing pains who really have restless legs syndrome? A review of the literature. *Sleep Med* 3 : 93-98, 2002
- 6) American Academy of Sleep Medicine : Restless legs syndrome. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events, 1st ed, American Academy of Sleep Medicine, USA, p41-43, 2007
- 7) Montplaisir J, Boucher S, Poirier G et al : Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome : a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 12 : 61-65, 1997
- 8) Allen RP, Picchietti D et al : Restless legs syndrome : Diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology Workshop at the National Institute of Health. *Sleep Med* 4 : 101-119, 2003
- 9) Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR et al : Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep* 14 : 496-500, 1991
- 10) Rijsman RM, de Weerd AW, Stam CJ et al : Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 9 : 353-361, 2004
- 11) Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Granizo JJ et al : Circadian variation in neuroendocrine response to L-dopa in patients with restless legs syndrome. *Sleep* 27 : 669-673, 2004
- 12) Saletu B, Gruber G, Saletu M et al : Sleep laboratory studies in restless legs syndrome patients as compared with normals and acute effects of ropinirole. *Neuropsychobiology* 41 : 181-189, 2000
- 13) Winkelman JW, Finn L, Young T : Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med* 7 : 545-552, 2006
- 14) Siddiqui F, Strus J, Ming X et al : Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness. *Clin Neurophysiol* 118 : 1923-1930, 2007
- 15) Phillips B, Hening W, Britz P et al : Prevalence and correlates of restless legs syndrome : results from the 2005 National Sleep Foundation Poll. *Chest* 129 : 76-80, 2006
- 16) Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R et al : Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 68 : 1213-1218, 2007
- 17) Hening WA, Allen RP, Washburn M et al : The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). *Sleep Med* 10 : 976-981, 2009
- 18) Ekbom KA : Growing pains and restless legs. *Acta Paediatr Scand* 64 : 264-266, 1975
- 19) Kotagal S, Silber MH : Childhood-onset restless legs syndrome. *Ann Neurol* 56 : 803-807, 2004
- 20) Picchietti D, Allen RP et al : Restless legs syndrome : prevalence and impact in children and adolescents — The Peds REST study. *Pediatrics* 120 : 253-266, 2007
- 21) Ekbom KA : Restless legs syndrome. *Neurology* 10 : 868-873, 1960
- 22) Callaghan NR : Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology* 16 : 359-361, 1966
- 23) McParland P, Pearce JM : Restless legs syndrome in pregnancy. Case reports. *Clin Exp Obstet Gynecol* 17 : 5-6, 1990
- 24) Rutkove SB, Matheson JK, Logigian EL : Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. *Muscle Nerve* 19 : 670-672, 1996
- 25) Nomura T, Inoue Y, Miyake M et al : Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in Japanese patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 21 : 380-384, 2006
- 26) Jurado-Gamez B, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA et al : Sleep disorders are underdiagnosed in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 105 : c35-42, 2007
- 27) Earley CJ, Allen RP, Beard JL et al : Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res* 62 : 623-628, 2000
- 28) Sun ER, Chen CA, Ho G et al : Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 21 : 371-377, 1998
- 29) Mindell JA, Owens JA : Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder, A clinical guide to pediatric sleep : diagnosis and management of sleep ed by Mindell JA, Lippincott Williams & Wilkins, USA, p116-130, 2009
- 30) Earley CJ, Connor JR, Beard JL et al : Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 54 : 1698-1700, 2000
- 31) Allen RP, Barker PB, Wehri F et al : MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 56 : 263-265, 2001
- 32) Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R et al : Restless legs syndrome improved by pramipexole : a double-blind randomized trial. *Neurology* 52 : 938-943, 1999
- 33) Ben-Shachar D, Finberg JP, Youdim MB : Effect of iron chelators on dopamine D2 receptors. *J Neurochem* 45 : 999-1005, 1985
- 34) Qu S, Le W, Zhang X et al : Locomotion is increased in A11-lesioned mice with iron deprivation : A possible animal model for restless legs syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 66 :

- 383-388, 2007
- 35) Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS et al : Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 14 : 102-110, 1999
- 36) Hening WA, Walters AS, Wagner M et al : Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 22 : 901-912, 1999
- 37) Kawano Y, Kawasaki T, Kawazoe N et al : Circadian variations of urinary dopamine, norepinephrine, epinephrine and sodium in normotensive and hypertensive subjects. *Nephron* 55 : 277-282, 1990
- 38) Hagan MM, Havel PJ, Seeley RJ et al : Cerebrospinal fluid and plasma leptin measurement : Covariability with dopamine and cortisol in fasting humans. *J Clin Endocrinol Metab* 84 : 3579-3585, 1999
- 39) Scales WE, Vander AJ, Brown MB et al : Human circadian rhythms in temperature, trace metals, and blood variables. *J Appl Physiol* 65 : 1840-1846, 1988
- 40) Picchietti DL, England SJ, Walters AS et al : Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 13 : 588-594, 1998
- 41) Picchietti DL, Underwood DJ, Farris WA et al : Further studies on periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Mov Disord* 14 : 1000-1007, 1999
- 42) Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE et al : Association between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs, and periodic leg movements. *Sleep* 25 : 213-218, 2002
- 43) Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I et al : Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158 : 1113-1115, 2004
- 44) Oner P, Dirik EB, Taner Y et al : Association between low serum ferritin and restless legs syndrome in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Tohoku J Exp Med* 213 : 269-276, 2007
- 45) Walters AS, Mandelbaum DE, Lewin DS et al : Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in sleep and ADHD. Dopaminergic Therapy Study Group. *Pediatr Neurol* 22 : 182-186, 2000

IV 二次性 Restless legs 症候群

はじめに

Restless legs 症候群 (RLS) は、他に原因が見つからない一次性 (特発性) と、RLS と関連することが明らかな病状が併存して起こる二次性 (続発性) に分けられている。Parkinson 病や末期腎不全に合併する RLS は二次性 RLS に分類される。しかし二次性 RLS の起こりやすい身体条件、誘因、疾患は他にも多数ある。

RLS は神経疾患に分類されるが、主症状の睡眠障害が治療のきっかけになることが多く、睡眠専門医への受診の多い疾患である。

本章では身体条件、誘因、疾患について標準的に取り上げられている二次性 RLS の起こる可能性がある身体条件、誘因、疾患について概説する。

1. 神経疾患と RLS

a. Parkinson 病と RLS

Parkinson 病 (Parkinson's disease : PD) 患者の RLS 頻度は対照者に比して **Table 1** のように有意に多いことが報告されている。別の報告では PD 患者 114 人の RLS 頻度は 21.9% と高頻度であり、そのうち 68% が女性であったとしている (Gomez-Esteban JC, 2007, Mov Disord)。PD 患者 303 人における検討では、特発性 RLS 患者に比べて PD 患者の RLS では RLS 発病が有意に高齢で、家族歴がなく、有意に血清フェリチン値が低いと報告されている¹⁾。原発性 PD 患者の RLS の特徴を調査した研究では、原発性 PD 患者 113 人の RLS 頻度は 24% であり、PD 患者で RLS の無い群に比べて RLS のある群では平均年齢 (68.8 歳 > 63.1 歳) が有意に若く、PD 発病年齢 (59.2 歳 > 54.1 歳) も有意に若かった。さらに PD の発病後平均 4.5 年で RLS 発病が報告されている²⁾。つまり一次性 RLS 患者に比べて PD 患者の二次性 RLS 患者の方が高齢であるが、PD 患者においては RLS がある方が年齢が若いと報告されている。

b. ニューロパチーと RLS

クリオグロブリン血症 (Gemignani F, 1997, J Neurol Sci) や糖尿病に合併するニューロパチーなどで RLS が合併しやすいという報告がある。ニューロパチーのない RLS では家族歴が 92% であるのに対してニューロパチーのある RLS ではわずか 13% にすぎず³⁾。ニューロパチーが二次性 RLS の発症の大きな要因であることを報告している。一方、一次性 RLS においても神経生理学的調査で末梢軸索神経障害が認められるという報告 (Iannaccone S, 1995, Mov Disord) や、遅発性の一次性 RLS においては潜在性感覚神経障害が認められるという報告 (Polydegkis M, 2000, Neurology) がある。

c. ミエロパチーと RLS

ポリオ後筋萎縮症、脊髄損傷、脊髄空洞症、横断性脊髄炎などの炎症性疾患、腫瘍性疾患などの原因で RLS の発症の報告がある^{4,5)}。

d. 脊髄小脳変性症と RLS

脊髄小脳変性症 1, 2, 3 型の 58 人では RLS 頻度 28% と対照者の RLS 頻度 10% に対して有意に多かった (Abele M, 2001, J Neurol)。脊髄小脳変性症 3 型の 89 人では RLS 45% と高頻度であるが他の常染色体優性小脳運動失調症ではまれである (Schols L, 1998, Neurology)。脊髄小脳変性症 6 型では 5 人中 2 人に RLS を認めた (Boesch SM, 2006, Sleep Med)。脊髄小脳変性症 1, 2, 3 型に合併した RLS において、positron emission tomography (PET) を用いて線条体の D₂ レセプターを測定したが減少を認めなかったことより、脊髄小脳変性症 1, 2, 3 型の RLS では線条体の他に起源がある

Table 1 Parkinson 病における restless legs 症候群

報告者	雑誌名	報告年	地域	調査数	頻度
Ondo WG ¹⁾	Arch Neurol	2002	アメリカ	303	20.8%
Krishnan PR	Mov Disord	2003	インド	126	7.9%
Nomura T	Mov Disord	2006	日本	165	12.1%
Gomez-Esteban JC	Mov Disord	2007	スペイン	114	21.9%
Lee JE	Mov Disord	2009	韓国	447	16.3%
Peralta CM ²⁾	Mov Disord	2009	オーストリア	113	24.8%

Table 2 多発性硬化症における restless legs 症候群

報告者	雑誌名	報告年	地域	調査数	頻度
Auger C	Neurology	2005	カナダ	200	37.5%
Italian REMS study group	Sleep	2008	イタリア	861	19.0%
Manconi M	Mult Scler	2008	イタリア	82	36.6%
Moreira NC	Braz J Med Biol Res	2008	ブラジル	44	27.3%
Deriu M	Mov Disord	2009	イタリア	202	14.4%
Douay X	Rev Neurol	2009	フランス	242	16.9%

と推測されている⁶⁾。

e. Huntington 病と RLS

Huntington 病と RLS の家族性発症の報告がある (Evers S, 2003, Mov Disord)。また Huntington 病のまれな初期症状として RLS を位置づける報告もある (Savva E, 2008, Acta Neurol Scand)。

f. 家族性痙性対麻痺と RLS

家族性痙性対麻痺の患者 132 人の RLS 頻度は 20.5% と対照者の RLS 頻度 11% に対して有意に多かった (Sperfeld AD, 2006, Eur Neurol)。

g. 筋萎縮性側索硬化症と RLS

筋萎縮性側索硬化症患者 76 人の RLS 頻度は 25% と対照者 100 人の RLS 頻度 8% に対して有意に多かった (Lo Coco D, 2010, Mov Disord)。

h. 多発性硬化症と RLS

多発性硬化症患者の RLS 頻度は 14.4~37.5% (**Table 2**) と対照者の RLS 頻度に対して有意に多かった。

2. 鉄欠乏と RLS

古くから RLS の原因として、鉄欠乏や貧血の可能性が指摘されてきた。鉄欠乏が RLS の発病に強く関連していることを示唆する報告は 1950 年代に始まる。Ekblom⁷⁾ は、彼の症例の 25% に低血清鉄があることから鉄欠乏の可能性について言及している。Nordlander⁸⁾ は鉄剤の静脈投与後に患者の 90% 以上で症状が改善することを報告している。近年の研究でも、鉄欠乏の関与はさらに補強され、Earley ら⁹⁾ は末梢の鉄欠乏と中枢の脳脊髄液のフェリチン減少とトランスフェリンの増加を報告している。また MRI 画像では黒質での貯蔵鉄の減少が指摘されている (Allen RP, 2001, Neurology)。

一方、RLS に対する治療ではドパミン系薬剤に反応すること、PET を用いた研究では ¹⁸F-dopa の取り込みが減少していることか

Table 3 腎不全における restless legs 症候群

報告者	雑誌名	報告年	対象	地域	調査数	頻度
Goffredo GS	Arq Neuropsiquiatr	2003	透析	ブラジル	176	14.8%
Bhowmik D	Sleep Med	2003	透析	インド	121	6.6%
Takaki J	Am J Kidney Dis	2003	透析	日本	426	14.1%
Unruh ML	Am J Kidney Dis	2004	透析	アメリカ	894	32.2%
Micozkadioglu H	Ren Fail	2004	透析	トルコ	332	4.7%
Gigli GL	Sleep Med	2004	透析	イタリア	601	21.1%
Musci I	Nephrol Dial Transplant	2005	透析	ハンガリー	333	13.5%
Molnar MZ	Am J Kidney Dis	2005	透析	ハンガリー	176	11.4%
Molnar M	Am J Kidney Dis	2005	腎移植	ハンガリー	816	4.8%
Davis ID	Pediatr Nephrol	2005	小児透析	アメリカ	21	28.6%
Kawauchi A	Clin Nephrol	2006	透析	日本	228	23.2%
Markou N	Lung	2006	慢性腎不全	ギリシャ	35	37.1%
Merlino G	Nephrol Dial Transplant	2006	透析	イタリア	883	18.4%
Koike S	Medical ASAHI	2006	透析	日本	227	22.9%

ら、ドパミン系の機能障害がRLSの原因として指摘されている¹⁰⁾。鉄はドパミンの合成系に関わる補酵素であるチロシン水酸化酵素のco-factorであること、またドパミンD₂レセプターは鉄を含んだ蛋白であることから、鉄欠乏がドパミンD₂レセプターの機能障害をひき起こしている可能性が考えられている。

3. 腎不全とRLS

日本人透析患者でのRLS合併頻度は14.1～23.2%と欧米人透析患者の4.7～37.1%と同水準 (Table 3) であり、人種差を越えてかなり高いものと推定されている。

腎不全患者のRLSでは、尿素窒素やクレアチニン濃度が高いほどRLS合併頻度が増加し (Walker S, 1995, Am J Kidney Dis), 糸球体濾過量の推定値がRLSの危険因子になることが報告 (Roger SD, 1991, Lancet) されている。また腎移植後にRLSが治癒する症例の報告 (Yasuda T, 1986, Clin Transpl) (Winkelmann J, 2002, Mov Disord) があることや、また透析患者のRLS合併頻度 (11.4%) に比較して腎移植後患者では有意にRLS合併頻度が減る (4.8%) ことが報告 (Molnar Mz, 2005, Am J Kidney Dis) されている。

透析患者におけるRLSは、一次性RLSに比べて多くの場合、重症であり覚醒中のジスキネジアや睡眠時周期性四肢運動 (periodic limb movement in sleep: PLMS) の回数が極めて多いと報告されている¹¹⁾。

4. 妊娠とRLS

妊婦のRLSは1945年にEkblom¹²⁾により初めてなされ、486人の妊婦の調査で11.3%に合併することが報告され、それ以降の報告でも、11.9～29.9%に合併 (Table 4) が報告されている。

日本での鈴木らの報告¹³⁾では妊婦16,528人の調査で19.9%にRLSが見られ、RLSの妊婦は、非RLSの妊婦に比較して睡眠時間が短く、入眠困難や熟睡困難も多いことが指摘されている。またRLSの危険因子としては初産、薬剤・アルコール摂取、喫煙などが指摘されている。一方、家族性RLSの家族歴のある女性492人の調査¹⁴⁾では未経産婦のRLS頻度33.7%に比べて経産婦のRLS頻度

Table 4 妊婦における restless legs 症候群

報告者	雑誌名	報告年	地域	調査数	頻度
Ekblom KA ¹²⁾	Acta Med Scand	1945	アメリカ	486	11.3%
Jolivet B	These de Paris	1953	フランス	100	27.0%
Ekblom KA	Lakartidningen	1960	アメリカ	202	11.9%
Lee KA ¹⁵⁾	J Womens Health Gend Based Med	2001	アメリカ	30	23.3%
Suzuki K ¹³⁾	Sleep	2003	日本	16,528	19.9%
Manconi M ¹⁶⁾	Neurology	2004	イタリア	642	26.0%
Sikandar R	Sleep Med	2009	パキスタン	271	29.9%

49.5%と有意に高頻度であった。同様に家族歴のある男性527人でのRLS頻度は30.0%であり、未経産婦と差がなかったことから、家族性RLSにおける性差の違い (有意に女性に多い) は妊娠による影響が殆どを占めていると結論付けている。つまり一次性RLSにおいても妊娠は悪化要因と指摘されている。妊婦のRLSの原因としては鉄欠乏、血清フェリチンの低下だけでなく、葉酸欠乏も指摘されている^{15～17)}。

妊娠中のRLS有病率は一定ではなく、妊娠3～4ヵ月頃より始まり、3番目の三半期、特に8ヵ月頃に最も頻度が高くなる。9ヵ月になると急速に低下し、分娩ごろに消える。産褥時期になると妊娠前の頻度に戻る。RLSの既往のない女性においては、妊娠中のRLS平均有病期間は3～5ヵ月と言われている^{16,18)}。

5. リウマチ性疾患とRLS

a. 関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA)

RA患者では、慢性炎症が悪化すると骨髄マクロファージに鉄が貯留するため機能的鉄欠乏性貧血となることが知られている。この貧血と鉄の状態がRAでのRLSの発症に関与することが指摘されて

Table 5 糖尿病における restless legs 症候群

報告者	雑誌名	報告年	地域	DM タイプ	調査数	頻度
Lopes LA	Diabetes Care	2005	ブラジル	2 型	100	27.0%
Gemignani F	J Peripher Nerv Syst	2007	イタリア	2 型/DM 性神経症	99	33.3%
Cuellar NG	Diabetes Educ	2008	アメリカ	2 型	121	45.0%
Merlino G ⁽²²⁾	Sleep	2007	イタリア	2 型	124	17.7%
Happe S	Neuropediatrics	2005	ドイツ	1 型/小児	46	2.2%

いる。

RA 反応陰性の変形性関節症患者（対照群）の RLS 頻度 4% に対して RA の患者の RLS 頻度は 25% と報告されている（Salih AM, 1994, Br J Rheumatol）。100 人の対照者の RLS 頻度 16% に対して 100 人の RA 患者の RLS 頻度は 31% という報告もある（Auger C, 2005, Neurology）。一方では、158 人（81.9%）の女性を含む 193 人の関節症患者の調査（148 人が RA で 45 人が変形性関節症）で、RA 患者の RLS 頻度は 27.7% に対して関節症患者の RLS 頻度は 24.4% と差がないことが報告されている（Taylor-Gjevne RM, 2009, J Clin Rheumatol）。

b. Sjögren 症候群

Sjögren 症候群においても関節リウマチと同様に RLS を高頻度に認めるという報告がある。RA42 人では RLS 頻度 2% に対して Sjögren 症候群 40 人では RLS 頻度 24% と RA よりも Sjögren 症候群の方が有意に多いという報告がある（Gudbjornsson B, 1993, Br J Rheumatol）。

c. 強皮症

強皮症においても RLS は高頻度で合併する。27 人の強皮症患者のうち 6 人（22.2%）に認めたという報告がある（Prado GF, 2002, Sleep Med）。

d. 線維筋痛症

線維筋痛症の女性患者 332 人の約 64% に RLS が合併し、線維筋痛症だけの患者に比べて RLS 合併が加わると睡眠障害と日中の眠気の自覚が多くなることを報告している¹⁹⁾。

6. 内分泌疾患と RLS

a. 糖尿病

2 型糖尿病における二次性 RLS の頻度は、Table 5 のように 17.7% ～ 45.0% と高頻度の報告がある。一方、1 型糖尿病における RLS 頻度は、小児例であるが、Happe ら（Happe S, 2005, Neuropediatrics）は対照群の 50 人中 1 人（2.0%）に対して 46 人中 1 人（2.2%）と差がないことを報告している。Phillips ら²⁰⁾ による 18 歳以上の 1,803 人の成人における RLS 頻度の大規模調査では、18～29 歳で 3%、30～79 歳で 10%、80 歳以上で 19% であった。同時に RLS の危険因子として年齢、BMI、低収入、喫煙、運動欠如、低いアルコール消費、糖尿病を指摘している。

2 型糖尿病に RLS が起きやすい理由として、糖尿病性ニューロパチーとの関連を指摘する報告が多い。Greco ら²¹⁾ は 2 型糖尿病の RLS 患者の 96% に糖尿病性ニューロパチーの合併を報告している。Merlino ら²²⁾ は対照群の RLS 頻度 87 人中 5 人（5.7%）に対して 2 型糖尿病での RLS 頻度は 124 人中 22 人（17.7%）と有意に多いことを指摘し、多発性神経障害があるかない場合に比べて 7.88 倍の発症リスクを報告している。しかし、Skomro ら²³⁾ のように、糖尿病

における RLS 頻度は一般患者の RLS 頻度に比べて有意な差がないことを指摘する報告もある。糖尿病の場合には糖尿病性ニューロパチーのあることが RLS 発症に大きく影響している。

b. 甲状腺疾患²⁴⁾

生化学的に甲状腺機能異常と診断された 146 人の RLS 頻度 0% と比較して対照者 434 人では 0.2% と差がなかった。4 症状のうち 3 症状を伴う RLS 様症状の比較では、対照者では 434 人中 4 人（0.9%）に比較して甲状腺機能異常では 146 人中 12 人（8.2%）と有意に多いことが指摘されているが、この研究では、甲状腺機能障害者と甲状腺機能正常者の間に有意な差が無いことが報告されている（Tan EK, 2004, Parkinsonism Relat Disord）。一方、血清フェリチン低下を伴った甲状腺機能低下症の患者にサイロキシン治療をすると RLS 症状が悪化すると報告がある（Tan EK, 2004, Mov Disord）。

7. 消化器疾患と RLS

a. 吸収不良症候群

自己免疫疾患であるセリアック病（Celiac disease）では吸収不良による鉄欠乏だけでなく末梢神経障害の合併もあり、RLS が合併しやすい²⁵⁾。セリアック病 85 人の 35% に RLS が合併し、RLS に伴う神経筋症状の 79% は消化器症状の出現時あるいは出現後に始まることを報告している。またセリアック病に伴う RLS では、コントロールの鉄欠乏頻度 6% に対して、鉄欠乏が 40% と有意に多いことを報告している²⁶⁾。

b. 出血を伴った胃癌、大腸癌

これらの疾患は貧血の有無に関係なく、出血に伴う鉄欠乏が主原因と考えられる²⁴⁾。

c. 胃切除後

胃切除後の長期経過中にはビタミン B₁₂、葉酸、鉄の欠乏をきたしやすいが、これらの欠乏症は RLS の発病リスクとなることが指摘されている。ビタミン B₁₂ 欠乏は末梢神経障害のリスクとして、葉酸欠乏は妊婦の RLS の発病リスクとして考えられている²⁴⁾。

8. 精神疾患と RLS

a. うつ病

不安とうつ症状は、コントロールよりも RLS の患者により強く観察されるという報告が多い²⁷⁻³⁰⁾。健常者に比較して RLS の患者ではうつ病は 2 ～ 4 倍のリスクがあることが指摘されている（Hornyak M, 2009, Nervenarat）。うつ病に RLS が起こりやすいという側面と、RLS にうつ病が起こりやすいという側面があり、両者は複雑な関係にある。

b. 抗うつ薬の使用

多くの抗うつ薬は、RLS 症状を悪化させることが報告されている^{24, 31)}。幾つかの抗うつ薬、抗精神病薬、リチウム薬、オピオイドの離脱は RLS を起こしたり、悪化させるが、なかでも SSRI (selec-

tive serotonin reuptake inhibitors), venlafaxine, 四環系抗うつ薬はハイリスクと指摘されている³²⁾。抗うつ薬とRLSとの関連における性差を調べた研究では、抗うつ薬の使用は男性でRLS発病を1.77倍高める危険性があったが女性では見られなかった。薬剤との関連では、女性のRLSの発病危険性はfluoxetineで2.47倍高くなり、男性のRLSの発病危険性は, citalopramで2.09倍, paroxetineで1.97倍, amitriptylineで2.40倍高くなることが報告されている³³⁾。また、第2世代の抗うつ薬 (fluoxetine, paroxetine, citalopram, sertraline, escitalopram, venlafaxine, duloxetine, reboxetine, mirtazapine) のRLS発病率を調べた研究では、mirtazapineで28%に、reboxetineで0%に、その他の薬剤では5~10%であったことが報告されている³⁴⁾。

9. その他の内科疾患とRLS

a. クロウン病

クロウン病の連続272人の患者におけるRLSの合併頻度は42.7%との報告がある。同報告では、配偶者におけるRLS頻度9%に対してクロウン病では30.2%と有意に多いことを述べている。クロウン病では鉄欠乏、炎症、細菌増殖が起こるためRLS発病にも、それらの関連が検討されている。クロウン病のRLSの91.8%はクロウン病の診断開始時あるいは診断後に始まり、クロウン病の全体的な改善とRLSの質的な改善と関連があることを報告している³⁵⁾。

b. 慢性肝疾患

慢性肝疾患141人の調査では、88人(62.4%)がRLSを合併していた。このうち23人の患者ではRLSの既知の原因(二次性を含む)を全く認めず、肝疾患がRLSのリスクとして指摘されている。しかし肝硬変の有無や病因を含む肝機能障害の重症度とRLSとの間に関連はなかった³⁶⁾。一方、慢性C型肝炎に対するinterferon療法の副作用でもRLSが起こる可能性が指摘されている(LaRochelle JS, 2004, Mov Disord)。

c. 慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD)

健康者110人のRLS合併頻度は11.0%に対して87人のCOPD患者に合併するRLS頻度は36.8%と有意に多いことが指摘されている(Lo Coco D, 2008, Sleep Med)。134人のCOPD患者における調査では、RLSは39人(29.1%)にあり、RLSのある人は、無い人に比べて、COPDの期間が長く、気道閉塞や高炭酸血症や低酸素血症がより明白であったと報告している³⁷⁾。

d. サルコイドーシス

慢性サルコイドーシスはRLS, PLMSなどを高率に合併することが報告されている。サルコイドーシス患者46人の調査ではRLS 52%, PLMS 41%と対照患者102人のRLS 1.4%, PLMS 13.7%に対して有意に高率であることが報告されている(Verbraecken J, 2004, Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis)。

e. 原発性副甲状腺機能亢進症²⁴⁾

原発性副甲状腺機能亢進症が原因と考えられるRLSの症例報告がある(Lim LL, 2005, Sleep Med)。694人の維持透析患者の調査では、311人(45%)に不眠症があり、不眠症の主要原因としてRLS(不眠症者の52%)が指摘されている。不眠症の群では、ない群に比較して、透析歴12ヵ月以上、午前中の透析患者、副甲状腺ホルモン高値が、大きなリスクとなることが指摘されている³⁸⁾。

10. 薬剤によるRLS

投与薬剤によってRLSが誘発される場合がある。RLSの原因と

なりうる薬剤には、ドパミン遮断薬、神経遮断薬、鎮静遮断薬、制吐薬、胃腸内服薬 (metoclopramide)、抗うつ薬 (三環系抗うつ薬, SSRI, ノルエピネフリン再取り込み遮断薬, リチウム薬)、中枢作動性抗ヒスタミン薬、カルシウム拮抗薬、脂質低下薬、非ステロイド性抗炎症薬などが報告されている²⁴⁾。

おわりに

二次性のRLSの背景を調べると神経内科医や睡眠専門医への啓蒙だけでは、多くの患者が見落とされてしまう危険があることに気がつく。

RLS患者を適切な診断と治療へ誘導するためには、神経内科医や睡眠専門医だけでなく、二次性のRLSの起こりやすい身体条件や疾患の治療に関わる医師および誘因となる薬剤投与に関与する医師にも知識の啓蒙が必要である。

文 献

- 1) Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J : Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. Arch Neurol 59 : 421-424, 2002
- 2) Peralta CM, Frauscher B, Seppi K et al : Restless legs syndrome in Parkinson's disease. Mov Disord 24 : 2076-2080, 2009
- 3) Ondo W, Jankovic J : Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. Neurology 47 : 1435-1441, 1996
- 4) Astolhi L, Cincotti F, Mattia D et al : Study of the time-varying cortical connectivity during the attempt of a foot movement by spinal cord injured patients. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2008 ; 4551-4554, 2008
- 5) Brown LK, Heffner JE, Obbens EA : Transverse myelitis associated with restless legs syndrome and periodic movements of sleep responsive to an oral dopaminergic agent but not to intrathecal baclofen. Sleep 23 : 591-594, 2000
- 6) Reimold M, Globas C, Gleichmann M : Spinocerebellar ataxia type 1,2, and 3 and restless legs syndrome : striatal dopamine D2 receptor status investigated [11c] raclopride positron emission tomography. Mov Disord 21 : 1667-1673, 2006
- 7) Ekblom KA : Restless legs : a report of 70 new case. Acad Med Scand 246 (suppl) : 64-68, 1950
- 8) Nordlander NB : Therapy in restless legs. Acta Med Scand Suppl 145 : 453-457, 1953
- 9) Earley CJ, Connor JR, Beard JL et al : Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. Neurology 54 : 1698-1700, 2000.
- 10) Ruottinen HM, Partinen M, Hubin C et al : An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. Neurology 54 : 502-504, 2000
- 11) Wetter TC, Stiasny M, Dolso P et al : Polysomnographic sleep measures in patients with uremic and idiopathic restless legs syndrome. Mov Disord 13 : 820-824, 1998
- 12) Ekblom KA : Restless legs syndrome. Acta Med Scand 158 (suppl) : 4-12, 1945
- 13) Suzuki K, Ohida T, Sone T et al : The prevalence of restless legs syndrome among pregnant women in Japan and relationship between restless legs syndrome and sleep problems. Sleep 26 : 673-677, 2003
- 14) Pantaleo NP, Hening WA, Allen RP et al : Pregnancy accounts

- for most of the gender difference in prevalence of familiar RLS. *Sleep Med* 11 : 310-313, 2010, Epub 2009
- 15) Lee KA, Zaffke ME, Baratte-Beebe K : Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy : the role of folate and iron. *J Womens Health Gend Based Med* 10 : 335-341, 2001
 - 16) Manconi M, Govini V, De Vito A et al : Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 63 : 1065-1069, 2004
 - 17) Boetz MI, Lambert B : Folate deficiency and restless legs syndrome in pregnancy. *N Engl J Med* 297 : 670, 1977
 - 18) Goodman JDS, Brodie C, Ayida GA : Restless legs syndrome in pregnancy. *BMJ* 297 : 1101-1102, 1988
 - 19) Stehlik R, Arvidsson L, Ulfberg J : Restless legs syndrome is common among female patients with fibromyalgia. *Eur Neurol* 61 : 107-111, 2009, Epub 9, 2008
 - 20) Phillips B, Young T, Finn L et al : Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 160 : 2137-2141, 2000
 - 21) Greco D, Gambina F, Pisciotto M et al : Clinical characteristics and associated comorbidities in diabetic patients with restless legs syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 117 : 496-499, 2009, Epub 17, 2009
 - 22) Merlino G, Fratticci L, Valente M et al : Association of restless legs syndrome in type 2 diabetes : a casecontrol study. *Sleep* 30 : 866-871, 2007
 - 23) Skomro RP, Ludwig S, Salamon E et al : Sleep complaints and restless legs syndrome in adult type 2 diabetics. *Sleep Med* 2 : 417-422, 2001
 - 24) Wayne AH, Richard PA, Arthur SW et al : Motor Functions and dysfunctions of sleep. *Sleep Disorders Medicine (Sudhansu Chokroverty)*, Philadelphia, p397-435, 2009
 - 25) Moccia M, Pellecchia MT, Erro R et al : Restless legs syndrome is a common feature of adult celiac disease. *Mov Disord* 25 : 877-881, 2010
 - 26) Weinstock LB, Walters AS, Mulin GE : Celiac disease is associated with restless legs syndrome. *Dig Dis Sci* 55 : 1667-1673, 2010
 - 27) Sevim S, Dogu O, Kaleagasi H et al : Correlation of anxiety and depression symptoms in patients with restless legs syndrome : a population based survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 : 226-230, 2004
 - 28) Winkelmann J, Prager M, Lieb R et al : "Anxietas tibiaram". Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 252 : 67-71, 2005
 - 29) Picchetti D, Winkelmann JW : Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep* 28 : 891-898, 2005
 - 30) Lee Hb, Hening WA, Allen RP et al : Restless legs syndrome is associated with DSM-IV major depressive disorder and panic disorder in the community. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 20 : 101-105, 2008
 - 31) Hornyak M, Benes H, Eisensehr I et al : Depression in restless legs syndrome. Pathogenesis, assessment, and implication for treatment. *Nervenarzt* 80 : 1160-1168, 2009
 - 32) Cohrs S, Rodenbeck A, Hornyak M et al : Restless legs syndrome, periodic limb movements, and psychopharmacology. *Nervenarzt* 79 : 1263-1264, 1266-1272, 2008
 - 33) Baughman KR, Bourguet CC, Ober SK : Gender differences in the association between antidepressant use and restless legs syndrome. *Mov Disord* 24 : 1054-1059, 2009
 - 34) Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH et al : Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res* 43 : 70-75, 2008, Epub 12, 2008
 - 35) Weinstock LB, Bosworth BP, Scheri EJ et al : Crohn's disease is associated with restless legs syndrome. *Inflamm Bowel Dis* 16 : 275-279, 2010
 - 36) Franco RA, Ashwathnarayan R, Deshpandee A et al : The high prevalence of restless legs syndrome in liver disease in an academic-based hepatology practice. *J Clin Sleep Med* 4 : 45-49, 2008
 - 37) Kaplan Y, Inonu H, Yilmaz A et al : Restless legs syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Neurol* 35 : 352-357, 2008
 - 38) Sabbatini M, Minale B, Crispo A et al : Insomnia in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17 : 852-856, 2002

V Restless legs症候群の診断基準

はじめに

Restless legs症候群 (RLS) は、日本神経学会用語委員会によれば、下肢静止不能症候群と定められている¹⁾。一般的に「むずむず脚症候群」なる呼び方もある。RLSは特に下肢に生じる、不快な異常感覚に伴って、下肢を動かしたくなる衝動を特徴とする症候群である。この運動感覚症状を日本語表記することが難しいために、Restless legs症候群と呼ばれることが多くなっているが、英語表記 restless legs syndrome のカタカナ発音としてはレストレスレッグズ症候群とするのが正しいと思われる。ひとつの疾患表記に複数の用語が存在することは好ましくなく、今後、整理がなされるべきと思われる。

1945年のEkbomによるRestless legs syndromeの記述には、現在の診断基準に含まれる症候がすでに盛られているが²⁾、その後の臨床研究を加味した形で、Ekbomから半世紀遅れて1995年、The International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG)により診断基準が提唱された³⁾。この診断基準の確立以降、これに基づいた多くの疫学調査、臨床研究がなされて、2003年、診断基準の改定とともに認知機能が低下した高齢者や小児におけるRLS診断基準が追加された⁴⁾。

1. RLSの基本症状と分類

この不快な症状は概日リズムと関連があり、夕方から夜にかけて症状が出現することが多い。軽症で頻度が低いときは疾患と自覚されないが、重症例では座位で同一姿勢を長く維持するのが困難になり、睡眠薬抵抗性不眠の原因にもなることから、医療機関を受診する機会が多くなる。通常、症候は夕方以降に出現し、安静時に強い不快な異常感覚に伴って、下肢を動かしたくなる衝動が特徴である。不快な感じは必ずしも「むずむず」ではなく、皮下に虫が這うような感じであったり、説明しがたい不快感であったり、あるいは痛みとして感じることもある。就眠時にはこの不快な感覚を取り除くために脚を常に動かしたくなり、もむ、たたく、歩き回るなどの行為が見られることが多い。いったん歩くと少しの時間は不快感から解放されるが、静止するとまたすぐに再燃するといったことを繰り返す。

1995年、IRLSSGによる診断基準が確立し³⁾、疫学調査が欧州において相次いで研究された。その結果、RLS罹患率が一般住民において6～12%であり、この疾患がまれでないことを示した^{5,6)}。一方で、本邦を含むアジア地域における罹患率は、欧州の結果と大きな乖離を示し、0.1～4%程度と考えられる^{7,8)}。この人種差を決める背景はまだ明らかでない。

原因不明の特発性RLSと、二次性あるいは疾患関連RLSに分類される。特発性RLSが一番多く、しばしば遺伝歴がある。二次性あるいは疾患関連RLSの原因としては、薬剤誘発性、鉄欠乏状態、末期腎不全（透析患者）、Parkinson病、妊娠、リウマチ性疾患、糖尿病、多発ニューロパチーなどが知られている。RLSの病態はドーパミン作動性神経の機能障害、中枢内鉄代謝異常および遺伝的背景が関連していると思われる。

2. RLSの診断基準

RLSの診断は、あくまでも臨床診断であり、特殊な検査は必要としない。1995年のIRLSSGによる診断基準は2002年に一部改定を経て、次に示す4つの症状をすべて満たすことが必須とされた (Table 1)。RLSはあくまでも症候群であるが、一般にRLSの診断

Table 1 RLSの診断基準

1. 脚を動かしたいという強い欲求が存在し、また通常その欲求が、不快な下肢の異常感覚に伴って生じる
2. 静かに横になったり座ったりしている状態で出現、増悪する
3. 歩いたり下肢を伸ばすなどの運動によって改善する
4. 日中より夕方・夜間に増強する

診断を補助する特徴

1. 家族歴
2. ドパミン作動薬による効果
3. 睡眠時のperiodic leg movementsが睡眠ポリグラフ検査上有意に多く出現

(文献4)より引用)

基準は特発性のRLSを意識して作られている。

(1) 脚を動かしたいという強い欲求が存在し、また通常その欲求が、不快な下肢の異常感覚に伴って生じる。

不快な感じは必ずしも「むずむず」ではなく、皮下に虫が這うような感じであったり、説明しがたい不快感であったり、あるいは痛みとして感じることもあり、その頻度も高い。したがって痛みはRLSとして除外してはいけな。また3～5割の患者に上肢にも異常感覚を伴うことがあるといわれている⁹⁾が上肢のみに出現することはまれである。また脚の不快感は足のみに限局することは少ない。

(2) 静かに横になったり座ったりしている状態で出現、増悪する。

安静により症状は強く出現する。たとえば1時間安静で座位を保つ試験 (suggested immobilization test : SIT) などを行うと、RLS患者では不快な感覚が強くなり、同時にperiodic leg movements (PLMS) の出現を認める¹⁰⁾。安静の定義は肉体的な安静と、精神的安静の双方が含まれ、コンピューターゲームなどで気をそらすことにより、不快感は軽減する。循環障害による痛みをRLSと混同してはならない。

(3) 歩いたり下肢を伸ばすなどの運動によって改善する。

この不快な感覚を取り除くために脚を常に動かしたくなり、もむ、たたく、歩き回るなどの行為が見られることが多い。いったん歩くと少しの時間は不快感から解放されるが静止するとまたすぐに再燃するといったことを繰り返す。したがってこの症状を診断する際に、歩行など、動いているときに不快な症状が取り除かれる点、さらに動いている間中その改善が持続する点を確認する。脚を揉む、あるいは入浴で暖めると楽になる場合も多い。症状が重度になると、このような動作を行っても完全に改善しないこともあるが、このような場合でも、その病初期には、完全に改善していた時期があることが多いので、病歴を確認する必要がある。

(4) 日中より夕方・夜間に増強する。

RLSの症状は夕方から夜にかけて出現し、増悪する。症状のピークは真夜中で、最も少ないのは朝の遅い時間とされている¹¹⁾。重度RLSではこの概日リズムが明らかでなくなることもあるが、このような場合でも、その病初期には、概日リズムがはっきりしていた時期があることが多いので、同様に病歴を確認する必要がある。

3. RLSを支持する補助所見

さらに診断を補助する所見として、RLSの家族歴、ドーパミン作動薬による効果、睡眠時あるいは日中の周期性下肢運動 (periodic limb movements/periodic limb movements during sleep : PLMS)

Table 2 認知症を伴う高齢者 RLS の診断基準

1. 下肢の不快感を示す症状として、脚を揉む、さするなどの行為や、下肢をつかみ苦しそうな状態を示す
2. 脚の過剰な運動が観察される。たとえば歩き回る、あるいはベッド上で蹴る、両脚をこすり合わせる、などの動作が見られる。またじっと座位を保つことができない
3. 下肢の不快感を示す症状が安静時にみられる
4. 下肢の不快感を示す症状が運動により消失する
5. 下肢の不快感を示す症状、および脚の過剰な運動は日中よりも夕方から夜間にかけて強く出現する

(文献4)より引用)

が含まれる。

家族歴に関する欧米の研究では、特発性 RLS の 40～60% にみられる^{12,13)}。これに対して二次性あるいは疾患関連 RLS では、家族歴の頻度は低い。また家族歴の頻度は若年発症の RLS に高い傾向がある。

ドパミン作動薬による効果も RLS であることを補助する所見とされる。この薬剤の中には L-DOPA、ドパミンアゴニストが含まれ、これらの薬剤の反応性は、90% 以上の感受性がある。しかし、二次性あるいは疾患関連 RLS に関してはこの限りでないので注意を要する。

PLMS は、睡眠中に足関節の背屈が、20～40 秒程度の規則的な周期をもって出現する不随意運動であるが、PLMS の頻回な出現が、RLS 診断の補助となる。PLMS は夜間の長時間ビデオ撮影で、その存在を知ることが可能であるが、厳密には睡眠ポリグラフ検査上の表面筋電図にて記録される。PLMS は 60 歳以上の高齢者において少なくとも 30～40% に出現し、必ずしも RLS に特異的な現象ではない¹⁴⁾ ことに注意する。しかし、RLS の 80% に PLMS が出現することが示されており、重症度も疾患のない高齢者に比べ高いことから¹⁵⁾、総合的に判断する際に補助となる。その上で、他の内科疾患、薬物により誘発されるものを除く必要がある。

4. 認知機能を伴う高齢者 RLS 診断基準

2003 年の改定診断基準の中には、新たに認知症を伴う高齢者 RLS 診断基準が盛り込まれた (Table 2)。認知症を伴う高齢者は、RLS の診断に必要な脚を動かしたくなる衝動や、不快な異常感覚を問診で正確に聴取ができない場合が多く、診療上の観察から、その存在を疑うために作成された。表に示すように、① 下肢の不快感を示す症状として、脚を揉む、さするなどの行為や、下肢をつかみ苦しそうな状態がある。② 下肢の過剰な運動が観察される。これは歩き回る、あるいはベッド上で蹴る、こすり合わせる、などの動作が見られる。またじっと座位を保つことができない。③ 下肢の不快感を示す症状が安静時にみられる。④ 運動により消失する。⑤ 下肢の不快感を示す症状、および下肢の過剰な運動は日中よりも夕方から夜間にかけて強く出現する。

5. 小児 RLS 診断基準

小児期より発症する RLS の頻度が高いことから、2003 年の改定診断基準の中には、小児 RLS 診断基準も盛り込まれた。診断基準は小児が言語でその症状を表すことができることが条件になっており、また小児期特有の活動性の高さが存在することから、過剰な診断を避けるために成人の RLS の診断より厳しい基準が含まれている。この基準は主に 2 歳から 12 歳までの小児を対象とする (Table 3)。

Table 3 小児 RLS の診断基準

1. 一般成人の RLS 診断基準をすべて満たす
さらに、自身の言葉で下肢の不快感を表現する (年齢相応の表現：くすぐったい、走りたくなる、など)
2. 一般成人の RLS 診断基準をすべて満たす
さらに次のうち 2 つ以上を満たす
年齢に比して明らかな睡眠障害がある
親あるいは兄弟に RLS の家族歴がある
睡眠ポリグラフで周期性下肢運動 (PLMS) 指数が 5 以上

(文献4)より引用)

6. RLS の鑑別診断

以上の特発性 RLS を対象にした基準であり、さらに他の内科疾患、薬物により誘発される二次性あるいは他の疾患に合併することの多い疾患関連 RLS との鑑別を必要とする。また、RLS に類似した他の症候 RLS-mimics は RLS の診断基準に見合う場合があり注意を要する。

二次性あるいは疾患関連 RLS は鉄欠乏、Parkinson 病、末期腎不全 (透析患者)、妊娠、リウマチ性疾患、糖尿病、多発ニューロパチーなどに併発する。

鉄欠乏患者や妊娠、末期腎不全における透析患者において RLS の頻度が高く、現疾患に隠れてあまり注目されないことが多いが、RLS の合併は患者の生活の質 (quality of life : QOL) に影響を与えることが多く、二次性 RLS においても、しっかりと診断、治療を考慮すべきである。たとえば、鉄の補充や腎移植により RLS 症状が改善するとされる。また、疫学的に Parkinson 病や糖尿病、多発ニューロパチーにおいて RLS の頻度が高いが、これらの疾患関連 RLS は特発性 RLS と機序が異なると考えられる。

さらに、RLS に類似した症候の鑑別も必要となる。この RLS-mimics には抗精神病薬に伴うアカシジアが含まれる。アカシジアは落ちつきのなさが特徴であり、じっとしていることができない。しかし、RLS のように不快な異常感覚を伴わず、概日リズムもなく、運動も全身性であることなどから鑑別ができる。また夜間の有痛性筋痙攣も RLS と間違えないように注意すべきである。Painful legs and moving toes syndrome (「痛む脚と動く趾症候群」と訳されている) は通常足趾に出現し、痛みに伴いゆっくりとした指の動きを不随意に呈する。概日リズムもなく、動かしたい衝動ではないので鑑別になる。このような RLS-mimics の症候も注意をして鑑別する必要がある^{16,17)}。

おわりに

歴史的に RLS は、古くから認識されていたにもかかわらず診断基準の作成以降に、注目されてきた疾患である。診断基準が確立され、疫学的な検討が国際的ななされ、比較が可能になったが、興味深いことに本邦を含むアジアで、欧州に比べて罹患率は低いことが明らかになった。また疾患の認知度が低いのに、診断率が低いことも繰り返し指摘されている。罹患率が低いとはいえ、本邦でも決してまれな疾患ではなく、また診断率が低いこともまた現状である。効果的な治療のエビデンスが確立された現在において、患者の QOL の向上には RLS の診断率を高めることが必要であり、そのためには、今後、RLS の診断基準を鑑別が、患者だけでなく幅広い医

文 献

- 1) 神経学用語集. 改訂第3版, 日本神経学会用語委員会編, 文光堂, 2008
- 2) Ekblom K : Restless legs : a clinical study. *Acta Med Scand Suppl* 158 : 1-123, 1945
- 3) Walters AS : Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 10 : 634-642, 1995
- 4) Allen RP, Picchietti D, Hening WA et al : Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 4 : 101-119, 2003
- 5) Tison F, Crochard A, Leger D et al : Epidemiology of restless legs syndrome in French adults : a nationwide survey : the IN-STANT Study. *Neurology* 65 : 239-246, 2005
- 6) Allen RP, Walters AS, Montplaisir J et al : Restless legs syndrome prevalence and impact : REST general population study. *Arch Intern Med* 165 : 1286-1292, 2005
- 7) Mizuno S, Miyaoka T, Inagaki T et al : Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly. *Psychiatry Clin Neurosci* 59 : 461-465, 2005
- 8) Tsuboi Y, Imamura A, Sugimura M et al : Prevalence of restless legs syndrome in a Japanese elderly population. *Parkinsonism Relat Disord* 15 : 598-601, 2009
- 9) Bassetti CL, Mauerhofer D, Gugger M et al : Restless legs syndrome : a clinical study of 55 patients. *Eur Neurol* 45 : 67-74, 2001
- 10) Michaud M, Lavigne G, Desautels A et al : Effects of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 17 : 112-115, 2002
- 11) Hening WA, Walters AS, Wagner M et al : Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 22 : 901-912, 1999
- 12) Walters AS, Hickey K, Maltzman J et al : A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome : the 'Night-Walkers' survey. *Neurology* 46 : 92-95, 1996
- 13) Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V et al : Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 23 : 597-602, 2000
- 14) Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR et al : Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep* 14 : 496-500, 1991
- 15) Montplaisir J, Boucher S, Poirier G et al : Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome : a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 12 : 61-65, 1997
- 16) Ferini-Strambi L : RLS-like symptoms : differential diagnosis by history and clinical assessment. *Sleep Med* 8 (Suppl 2) : S3-6, 2007
- 17) Hening WA, Allen RP, Washburn M et al : The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). *Sleep Med* 10 : 976-981, 2009

VI 睡眠センターでの問診, 検査, 鑑別診断

はじめに

2010年初頭に, 我が国で初めて, Restless legs 症候群 (RLS) の治療薬としてドパミンアゴニストの pramipexole が認可された。それに伴い, RLS の疾患概念に関する啓発活動が広がったことから, 「下肢の不快感」を主訴に医療機関を受診する患者が増加傾向にある。しかし, 下肢の不快感を認める疾患は必ずしも RLS だけではない。RLS 類似の症状を呈する非 RLS 疾患は, 純粋な RLS と区別するために包括して RLS mimics¹⁾ と呼ばれている。

著者らが勤務する睡眠センター (以下当院) は睡眠障害を専門にした睡眠医療機関であり, ここ最近, 下肢の不快感とこれによる不眠を主訴に自ら受診, あるいは他院から紹介されて受診する患者が増加の一途をたどっている。もちろん, 受診患者には RLS の確定診断に至る症例が多いが, 問診, あるいは精査によって RLS mimics と判断される症例もある。本稿では, 当院での RLS の問診, 検査, 鑑別診断の流れを紹介し, これを中心に RLS の診断手順について概説したい。

1. 問診・スクリーニング

1995年に国際 Restless legs 症候群研究グループ (International Restless Legs Syndrome Study Group : IRLSSG) が運動促進, 症状の日内分布特性, 安静時の増悪と運動による症状軽減に焦点を絞って診断基準²⁾を作成したが, 2003年には, 4つの診断基準と3つの補助診断を含むものに改訂された³⁾。この診断基準に基づいた自記式調査では, 欧米諸国での RLS 有病率は10%弱⁴⁾、日本では4.6%⁵⁾と推定されており, 洋の東西を問わず女性に多いとされている。しかし, RLS に熟知した医師による半構造化面接において, 週1回以上 RLS の症状を認めることを基準にした場合, 欧米では平均有病率は3.5~4.4%⁶⁾、日本国内では1%前後^{5,7)} という結果であった。

このように疫学調査による有病率にばらつきが生じる原因として, 調査・問診に用いる質問に, RLS の症状の頻度や重症度が考慮されていない点とともに, RLS mimics の混入が挙げられよう。事実, Hening らは RLS の4徴だけを基準とした場合, その特異度は84%程度になると報告している⁸⁾。この特異度の低下の背景に, RLS 以外の下肢の不快感の原因として, 前述した「RLS mimics」に属するこむら返り, 末梢神経障害, 薬剤性のアカシジアや不安障害などに伴う下肢不快感が含まれている可能性が指摘されている⁸⁾。臨床現場では, RLS mimics をいかに鑑別するかが重要であり, RLS 類似の下肢不快感をきたす疾患を鑑別することを目的とした検査も必要となる。

また, 他の疾患に合併して RLS の症状が出現する二次性 RLS がある。二次性 RLS の原因は多岐にわたるが, 二次性 RLS の場合は原疾患の治療により, その症状が軽減・消退する可能性が高いため, 治療計画を立てる上でも, 二次性 RLS をきたす可能性のある疾患については, 既往歴の聴取に加え, これらの疾患に関する最低限の検査も必要となる。

当院での問診の流れを以下に紹介する。まず, 下肢の不快感を主訴に来院した患者に対して, ①初発年齢, ②罹病期間, ③発現部位, ④日中の不随意運動 (dyskinesias while awake : DWA) の有無⁹⁾, ⑤就寝中の周期性四肢運動の指摘 (periodic limb movements during sleep : PLMS), ⑥家族歴, ⑦鑑別疾患および二次性 RLS をきたしうる疾患の既往 (特に腰部疾患, 腎不全・腎透析,

Table 1 レストレスレッグス症候群重症度スケール (Ver2.1)

1. この1週間を全体的にみて、レストレスレッグス症候群による足や腕の不快感は、どの程度でしたか？
4) とても強い, 3) 強い, 2) 中くらい, 1) 弱い, 0) 全く無し
2. この1週間を全体的にみて、レストレスレッグス症候群の症状のために動きまわりたいという欲求はどの程度でしたか？
4) とても強い, 3) 強い, 2) 中くらい, 1) 弱い, 0) 全く無し
3. この1週間を全体的にみて、レストレスレッグス症候群によるあなたの足または腕の不快感は、動きまわることによってどれくらいおさまりましたか？
4) 全くおさまらなかった, 3) 少しおさまった, 2) 中くらい, 1) 全くなくなった, ほぼなくなった, 0) 症状はなかった
4. レストレスレッグス症候群の症状によるあなたの睡眠の障害は、どれくらいひどかったですか？
4) とても重症, 3) 重症, 2) 中くらい, 1) 軽い, 0) 全く無し
5. レストレスレッグス症候群によるあなたの昼間の疲労感または眠気はどれくらいひどかったですか？
4) とても重症, 3) 重症, 2) 中くらい, 1) 軽い, 0) 全く無し
6. 全体的に、あなたのレストレスレッグス症候群は、どれくらいひどかったですか？
4) とても重症, 3) 重症, 2) 中くらい, 1) 軽い, 0) 全く無し
7. あなたのレストレスレッグス症候群の症状はどれくらいの頻度でおこりましたか？
4) とても頻繁 (1週間に6～7日), 3) 頻繁 (1週間に4～5日), 2) 時々 (1週間に2～3日), 1) 軽い (1週間に1日), 0) 全く無し
8. あなたにレストレスレッグス症候群の症状があったとき、平均してどれくらいひどかったですか？
4) とても重症 (24時間のうち8時間以上), 3) 重症 (24時間のうち3～8時間), 2) 中くらい (24時間のうち1～3時間), 1) 軽い (24時間のうち1時間未満), 0) 全く無し
9. この1週間を全体的にみて、レストレスレッグス症候群の症状は、あなたが日常生活 (家事, 学校生活, 仕事など) をする上で、どれくらいひどく影響しましたか？
4) とても強く影響した, 3) 強く影響した, 2) 中くらい影響した, 1) 軽く影響した, 0) 全く影響なし
10. レストレスレッグス症候群の症状によって、たとえば、腹が立つ, 憂うつ, 悲しい, 不安, いらいらするといったようなあなたの気分の障害はどれくらいひどかったですか？
4) とても重症, 3) 重症, 2) 中くらい, 1) 軽い, 0) 全く無し

(井上雄一：チェックポイント, 見落としやすい病気の話 27, レストレスレッグス症候群. MMJ 3:594-595, 2007 より抜粋)

貧血, 糖尿病, 動脈硬化性疾患, 神経筋疾患など), ⑧ 増悪因子とされる飲酒・喫煙・カフェイン飲料の摂取量と頻度の確認を行う。また、同時に、「レストレスレッグス症候群重症度スケール」(International Restless Legs Syndrome Rating Scale: IRLS)¹⁰⁾ (Table 1) によりRLSの重症度を評価する。IRLSはRLSの重症度、頻度、日中の疲労・気分などの計10項目を4段階で評価するもので、40点満点中、0～10点は軽症、11～20点は中等症、21～30点は重症、31～40点は最重症とする。

脚の不快感を主訴に一般開業医 (general practitioner: GP) を受診した患者の42.6%が、睡眠障害を主訴に受診した患者の35.5%が、そして両症状を認めた患者の54.9%がRLSの確定診断になったとCrochardらが報告していることからわかるように¹¹⁾、不眠はRLSの重要な症状なので、睡眠状態を評価することも重要である。当院を含め、一般的には、夜間の睡眠状態の確認には、ピッツバーグ睡眠質問紙票 (Pittsburgh Sleep Quality Index: PSQI) が、日中の主観的眠気の評価にはエプワース睡眠尺度日本語版 (Epworth Sleepiness Scale, Japanese version: JESS) が用いられている。

RLSに見られる下肢の不快感の表現は様々であり、典型例では「下肢のむずむず感」を訴えるが、患者の多くは「虫が這うような」「電気が流れるような」「熱感」「ほてり」「焼けつくような」「痛痒い」「ズキズキする」「水が流れるような」「引っ張られるような」「なぜだかじっとしてられない」「何とも言えない不快感」といっ

た多彩な表現で症状を訴えるので、注意が必要である。また、症状は必ずしも下肢に限定されるわけではなく、上肢や体幹のこともあるので、患者の自覚症状をうまく引き出し、整理する工夫が重要である。

他の身体疾患などに続発する二次性RLSとは別に、特発性RLSは約30%程度に家族集積性がみられ、常染色体優性遺伝すると考えられており、45歳以前に発症することが多い¹²⁾。したがって、家族歴を詳細に聴取することは診断に有用であり、家族歴の確認はIRLSSGが作成した診断基準において補助診断項目の一つになっている。いまだ、RLS発現メカニズムにおける遺伝子異型の位置付けは不明であるが、全ゲノム関連解析 (genome-wide association study: GWAS) により、MEIS1 (染色体2p), BTBD9 (染色体6p), PTPRD (染色体9p), MAP2K5 (染色体15q), LBOXCOR1 (染色体15q) などがRLS発現関連の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNPs) の候補とされている^{13～15)}。

2. 検査

a. 一般生化学検査

RLSの病態にドーパミン神経系の異常が示唆されているが¹⁶⁾、鉄がドーパミン合成に関わるチロシン水酸化酵素の補酵素であるとともにドーパミンD₂受容体の構成要素でもあることから、鉄代謝異常もRLSの病態に関与していると考えられている。事実、患者群内において血清フェリチン値とRLSの重症度が負の相関を示すこと¹⁷⁾、RLSは主に夜間に症状の悪化を認めるが、一般に血清鉄は日中に濃

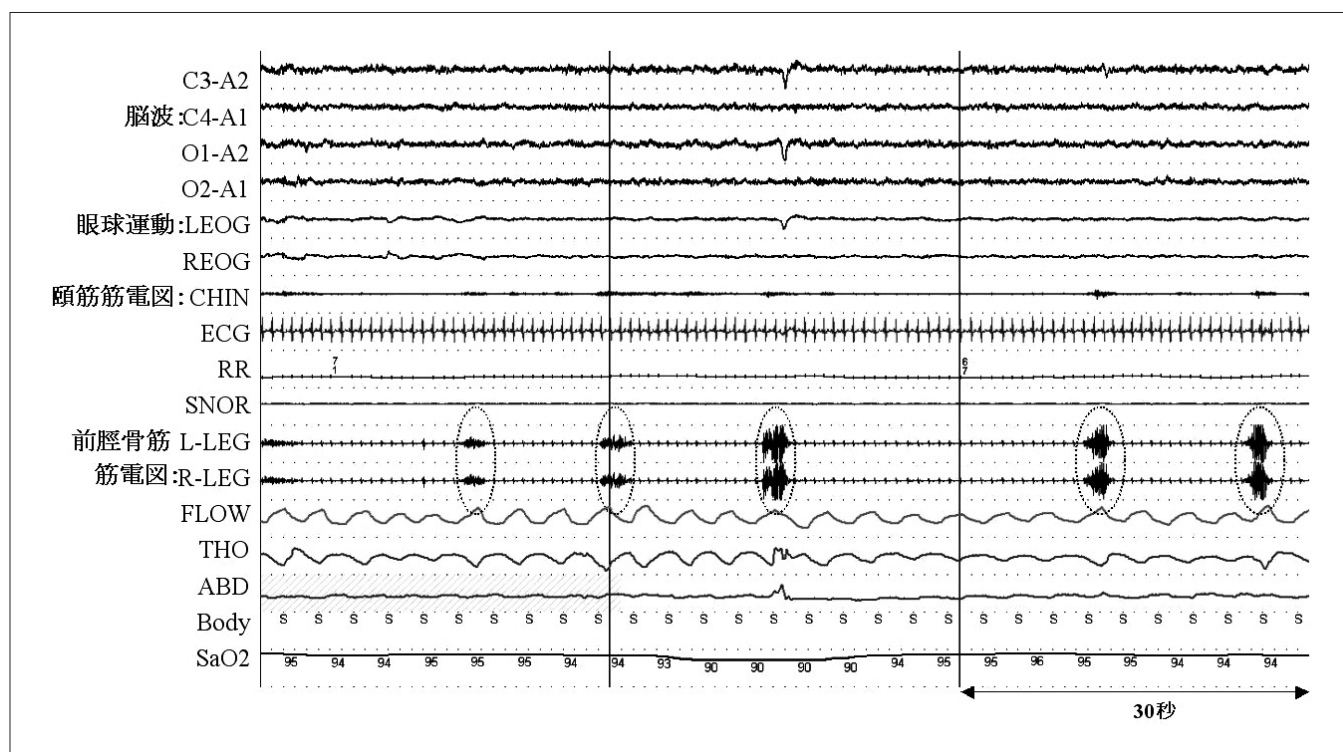


Fig.1 PLMSのPSG

前脛骨筋筋電図に、0.5～10秒間持続する、25%以上の振幅増高を認める筋活動が、5～90秒の間隔を置いて4回以上連続して認められる。

度が上昇し、夜間に低下するという日内変動を示すこと¹⁸⁾、RLS患者では脳脊髄液内の鉄が低下していること¹⁹⁾や、MRIを用いた研究でRLS患者の黒質における鉄含有量の低下が報告されていること²⁰⁾などから、RLSの基本4徴すべてを満たさない症例だけでなく、問診でRLSの確定診断が見込まれる症例に対しても、フェリチン、血清鉄、TIBCを含めた鉄代謝に関する一般生化学検査は必須である。採血上、フェリチン濃度が $50\mu\text{g/dl}$ 未満で、鉄飽和率($\text{Fe}/\text{TIBC} \times 100$)が16%未満である場合は、鉄代謝異常の関与が疑われるため、血清フェリチン濃度が $50\mu\text{g/dl}$ を超えるまで鉄剤投与を行うことが望ましいとされている²¹⁾。

また、RLSの治療薬であるpramipexole (PPX)は未変化体が腎排泄性であるため、腎クリアランスが低下しているとPPXの消失半減期が延長する。このため、クレアチニンクリアランスが 20ml/min 未満の場合は、PPXは原則投与禁忌と考えてよいので、治療開始にあたっては、BUN、クレアチニン値の確認は必須である。

b. 終夜ポリグラフ検査 (polysomnography : PSG)

RLSの患者の80～85%にPLMSが認められることから²²⁾、PSGによるPLMSの確認はRLSを評価する上で重要な補助診断の一つとされている。PLMSは前脛骨筋活動において0.5～10秒の持続時間でキャリブレーション時の25%以上の振幅を示す脚運動が、5～90秒間隔をもって4回以上認めた時にPLMSと判定し、1時間当たり15回以上存在することが病的とする判断基準となっている²³⁾。

Fig. 1にPLMSのPSGを示す。また、PLMSは知覚症状を伴わないことがほとんどで自覚症状に乏しいが、下肢の不随意運動として、①第一趾あるいは全趾の背屈、②膝関節の屈曲、③股関節の屈曲を認め、時に上肢にも同様な不随意運動を認めることがある(**Fig. 2**)。ただし、RLSの10～20%程度は顕著なPLMSを認めないとさ



Fig.2 PLMSの症状

PLMSは趾、膝関節、股関節などに生じる不随意運動であるが、知覚症状は伴わないことが多い。時に上肢にも同様な不随意運動が生じることがある。

Table 2 終夜ポリグラフ検査が推奨される条件

- ①患者の病歴および臨床症状に基づき、レストレスレッグス症候群の可能性が高いが、症状が非典型的または他の障害に罹患している可能性がある
- ②十分量のドパミン作動薬で治療中であるにもかかわらず、実際に重症の不眠があったり、有効性が欠如している、非典型的なレストレスレッグス症候群症状を示す患者
- ③主要症状として日中の眠気を訴える患者で、日中の眠気の他の原因を除外するため
- ④重症レストレスレッグス症候群に罹患し、ドパミン作動薬による治療が毎日必要な30歳未満の患者で、生涯にわたる薬物療法の必要性を見込んだ診断を裏付けるため
- ⑤重症のレストレスレッグス症候群に罹患し、オピオイド薬が検討されている患者。この場合は、不眠の重症度および睡眠時周期性四肢運動の発現を記録しなければならない、しかも、それ以前から存在し、かつ、治療中に悪化する可能性のある睡眠関連呼吸障害を除外しなければならない
- ⑥レストレスレッグス症候群に加え、その他の睡眠障害を有していると診断されたが、薬理学的治療中にレストレスレッグス症候群症状の持続を訴える患者
- ⑦法的目的で専門家による報告を必要とする患者

(Garcia-Borreguero D et al : Diagnosis of the restless legs syndrome : the use of the sleep laboratory. In : Chaudhuri KR, Odin P, Loanow CW ed. Restless legs syndrome. Taylor & Francis, Abingdon, 2004 より)

れているし²⁴⁾、健常者でも加齢によりPLMSが増加する傾向にあるため²⁵⁾、PLMSの存在だけでRLSを確定診断することはできない。PSGが推奨される条件をTable 2に示す。

c. Suggested Immobilization Test (SIT)

RLSでの感覚-運動症状を定量評価する目的で開発されたのがSuggested Immobilization Test (SIT)²⁶⁾である。SITでは、21時頃から1時間ほど被験者は両下肢を伸展した状態で45°の傾斜のある安楽椅子に横たわり安静開眼状態を維持し、その状態で前脛骨筋筋電図を測定し、同時に5分毎に不快感に関する視覚アナログ尺度(visual analogue scale : VAS)を記入する。RLS患者の多くでは、SIT実施中に徐々にPLMSおよびVASの増加を示す。

d. その他の検査

腰部疾患の既往がある場合は、脊髄疾患による知覚障害の鑑別のためにも、頸椎・腰椎のX線検査、あるいはMRI検査を行うことがある。また、二次性RLSの原因にもなりうるミエロパチーやニューロパチー、脊髄小脳変性症などの鑑別のためにも、末梢神経伝達速度検査などの電気生理学的検査を行う。高血圧の既往があり、動脈硬化性疾患が疑われる場合、血流障害による下肢不快感の鑑別のためにも、脈波伝播速度検査(pulse wave velocity : PWV)を補助的に行うことがある。

3. 鑑別診断

RLSの診断は、主に患者の主観的訴えを基本とするため、下肢の不快感や疼痛を呈する他の疾患との鑑別が重要である。前述したRLS mimicsに含まれる疾患²⁷⁾とその特徴¹¹⁾をTable 3に示す。比較的特徴的なRLS mimicsを以下に紹介する。

Table 3 Restless legs症候群と鑑別を要する疾患(RLS mimics)とその特徴

RLS mimicsになりうる疾患 ²⁶⁾		
・運動中枢症候群	・低血圧性アカシジア	
・夜間下肢けいれん	・感覚障害	
・体位への不快感	・多発性神経障害	
・痛む脚と動く趾症候群	・下肢の血管疾患(跛行・静脈うっ血)	
・睡眠時ミオクローヌス	・カウザルギー・ジストニア症候群	
・線維筋痛症	・感情障害 など	

RLSとRLS mimicsの鑑別ポイント ¹¹⁾		
	RLS	RLS mimics
特定の体位でのみ生じる	少ない	多い
動作中の症状開始・出現	ない	ある
脚を動かしたい衝動・耐え難さ	強い	弱い
静止時の苦痛	強い	弱い
症状軽減のための運動時間	長い	短い
一度のみの動作による症状軽減	ない	ある
痛みの合併	少ない	多い
不眠症状	多い	必ずしも伴わない

a. アカシジア

Haloperidolなどの抗精神病薬やセロトニン再取込阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI)やlithiumなどを服用あるいは中断することで薬剤誘発性に発症する運動不穏症状である。アカシジアには一般的には周期性四肢運動は伴わない²⁸⁾ことや、薬剤性パーキンソニズムやジスキネジアを伴うことがあり、これらの特徴を含め、上記の薬剤の服用の有無により鑑別は可能である。

b. 痛む脚と動く趾症候群(painful legs & moving toes syndrome)

1971年にSpillaneが初めて報告した疾患で、一側または両側下肢の主として遠位側の疼痛あるいは不快感とともに、足趾を屈曲・伸展させる不規則な不随意運動を特徴とする疾患である²⁹⁾。運動による疼痛軽減が見られないこと、睡眠中はこの不随意運動が消失する点がRLSとは異なる。

c. 線維筋痛症

全身、あるいは身体の一部の筋肉に耐え難い鈍痛・疼痛が生じ、痙攣・攣縮、異常感覚を認める、中高年女性に好発するリウマチ性疾患の一つであり、約80%に睡眠障害が伴うとされる³⁰⁾。安静時に症状が軽減・消失する点がRLSと異なる²⁷⁾。

d. 多発性神経障害

末梢神経障害のみの場合、安静時や夜間での増悪や、運動による症状の軽減を認めないことが多い。鑑別には電気生理学的評価が有用である。ただし、二次性RLSの原因疾患になりうるし、RLSと合併することがある点には注意したい。

e. 血管疾患

血流障害により下肢に疼痛が生じることがあるため、欧米では血管専門医をRLS患者が最も高頻度に最初に受診している⁴⁾。血流障害による間欠性跛行の場合、歩行など運動時に脚の疼痛が悪化し、

安静時に改善するという、RLSとは反対の特徴を示す。

f. 感情障害

感情障害の約94%に睡眠障害を認めるが³¹⁾、これと共に心気症状としての下肢重苦感・しびれ感などを訴えることがあり、症状がRLSに類似することがある。また一方で、下肢不快感による不眠などから日中の疲労感・機能低下を訴えるRLS患者では抑うつ症状を伴うことが多い点にも注意したい³²⁾。

RLSとRLS mimicsを厳密に鑑別できる客観的指標はないが、ほとんどのRLS患者は、L-dopaまたはドパミンアゴニストにより症状の軽減が認められることから、IRLSSGはドパミン療法に対して反応することを診断基準のうちの補助診断の項目に挙げている。夜間にL-dopaを服用させ、主観的な下肢症状の軽減をVASで評価した“L-dopa test”において、80%以上の感度、100%の特異度でRLSを診断できたという報告がある³³⁾。しかし、本邦ではL-dopaはRLSの適応外治療薬であることから“L-dopa test”を行うことは難しいため、唯一保険適応となっているpramipexole (PPX)を代用するのよいであろう。

4. 認知症高齢者や小児における診断

RLSは加齢とともに有病率が増加する傾向にあるので³⁴⁾、認知症高齢者でのRLSにも留意すべきである。この群では、患者自らが言葉によりその苦痛を表現することが困難である場合が多いので、不快感に伴う行動の変化から総合的に判断する必要がある。また、小児においてもRLSの存在が指摘されている³⁴⁾が、小児では、RLS症状の表現が成人とは異なることが多い点にも注意したい。RLSに罹患した小児の69%に睡眠障害を認め、中等度以上のRLSでは、約60%に気分障害（気分の落ち込みや意欲低下）が、約40%に集中力の低下が存在し、また、約20%に日々の活動や宿題・学業への影響が認められるという³⁵⁾。小児のRLSに関連したこれらの症状は、母親や学校の担任に気づかれることが多い。また、RLSによる下肢不快感のため授業中にじっと座ってられないこともあり、注意欠陥多動性障害（attention deficit / hyperactivity disorder : ADHD）や学習障害（learning disorder : LD）と間違われることがある。その一方で、ADHDやLDではRLSが高頻度に合併するという報告もある³⁶⁾ため、小児のRLSを診断するに当たっては、睡眠障害や意欲低下などの関連症状と、下肢の不快感を疑わせる症状の初発時期や相互の関係を、成人以上に、本人だけでなく、家族からも詳細に聴取することが重要である。

おわりに

睡眠センターにおける実践的経験を交え、鑑別診断を含めたRLSの問診・検査について紹介した（Table 4）。RLSは有病率の高いcommon diseaseであり、QOLの低下をもたらすことは疑いのないところである。また、RLS患者が適切な診断・治療を受けられないために医療費が莫大に費やされているという医療経済学的問題も指摘されている³⁷⁾。Hening⁸⁾が指摘しているように、RLSはその症状から睡眠専門医を受診する以前に、神経専門医、血管専門医、リウマチ専門医、整形外科、皮膚科を受診する傾向がある。RLSは、一般人のみならず医師にも未だなじみの薄い疾患であることを踏まえ、今後、本疾患の適切な診断の普及と社会への啓発が重要となる。

Table 4 RLSの問診・検査

問 診	
① RLS の診断基準 (4 徴) の確認 ・ 下肢の不快感・異常感覚に伴う、下肢を動かしたいという強い衝動 ・ 安静時に下肢の不快感・異常感覚が出現あるいは増悪する ・ 日中より夕方・夜間に下肢の不快感・異常感覚が出現あるいは増悪する ・ この不快感・異常感覚は、運動によって改善する ② レストレスレッグス症候群重症度スケール (IRLS) ③ ビッツバーグ睡眠質問紙票 (PSQI) ④ エップワース睡眠尺度 (JESS)	
① 初発年齢 ② 罹病期間 ③ 発現部位 ④ 日中の不随運動の有無 ⑤ 周期性四肢運動の有無 ⑥ 家族歴 ⑦ 飲酒・喫煙・カフェイン飲料	二次性 RLS の原因疾患・鑑別疾患の既往の確認 ・ 鉄欠乏性貧血、胃切除、妊娠 ・ 腎障害、透析 ・ 神経筋疾患 ・ 動脈硬化性疾患・血管疾患 ・ 向精神薬の服用など
検 査	
一般生化学検査 ・ BUN, クレアチニン ・ 血清鉄, フェリチン, TIBC 生理学的検査 ・ PSG (PLMs, 他の睡眠障害合併の確認) ・ SIT 画像検査(腰頸部・脊髄疾患の既往・疑い患者) ・ 腰部 X 線 ・ 頸部 X 線 ・ 腰椎 MRI ・ 頸椎 MRI 末梢神経伝達速度検査(神経筋疾患が疑われる場合) 脈波伝搬速度検査(動脈硬化性疾患が疑われる場合)	

PSG : polysomnography

SIT : Suggested Immobilization Test

文 献

- 1) Benes H, Walters AS, Allen RP et al : Definition of restless legs syndrome, how to diagnose it, and how to differentiate it from RLS mimics. *Mov Disord* 22 (Suppl 18) : S401-408, 2007
- 2) Walters AS : Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 10 : 634-642. 1995
- 3) Allen RP, Picchietti D, Hening WA et al : Restless legs syndrome : diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 4 : 101-119, 2003
- 4) Hening W, Walters AS, Allen RP et al : Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population : the REST (RLS epidemiology, symptoms, and

- treatment) primary care study. *Sleep Med* 5 : 237-246, 2004
- 5) 水野創一 : 本邦在宅高齢者における Restless Legs Syndrome の有病率調査. *精神誌* 15 : 598-601, 2008
 - 6) Allen RP, Stillman P, Myers AJ : Physician-diagnosed restless legs syndrome in a large sample of primary medical care patients in western Europe : Prevalence and characteristics. *Sleep Med* 11 : 31-37, 2010
 - 7) Tsuboi Y, Imamura A, Sugimura M et al : Prevalence of restless legs syndrome in a Japanese elderly population. *Parkinsonism Relat Disord* 15 : 598-601, 2009
 - 8) Hening WA, Allen RP, Washburn M et al : The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). *Sleep Med* 10 : 976-981, 2009
 - 9) Hening WA, Walters A, Kavey N et al : Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless legs syndrome : treatment with opioids. *Neurology* 36 : 1363-1366, 1986
 - 10) Abetz L, Arbuckle R, Allen RP et al : The reliability, validity and responsiveness of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale and subscales in a clinical-trial setting. *Sleep Med* 7 : 340-349, 2006
 - 11) Crochard A, El Hasnaoui A, Pouchain D et al : Diagnostic indicators of restless legs syndrome in primary care consultations : the DESYR study. *Mov Disord* 22 : 791-797; quiz 907, 2007
 - 12) Allen RP : Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome. *Am J Med* 120 : S13-21, 2007
 - 13) Kemlink D, Polo O, Frauscher B et al : Replication of restless legs syndrome loci in three European populations. *J Med Genet* 46 : 315-318, 2009
 - 14) Schormair B, Kemlink D, Roeske D et al : PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. *Nat Genet* 40 : 946-948, 2008
 - 15) Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P et al : Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 39 : 1000-1006, 2007
 - 16) Becker PM, Jamieson AO, Brown WD : Dopaminergic agents in restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep : response and complications of extended treatment in 49 cases. *Sleep* 16 : 713-716, 1993
 - 17) O'Keeffe ST : Iron deficiency with normal ferritin levels in restless legs syndrome. *Sleep Med* 6 : 281-282, 2005
 - 18) Dale JC, Burritt MF, Zinsmeister AR : Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels. *Am J Clin Pathol* 117 : 802-808, 2002
 - 19) Schmidauer C, Sojer M, Seppi K et al : Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 58 : 630-634, 2005
 - 20) Allen RP, Barker PB, Wehrl F et al : MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 56 : 263-265, 2001
 - 21) Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP et al : An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 79 : 916-922, 2004
 - 22) Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS : The restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 4 : 465-475, 2005
 - 23) The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events, Rules, Terminology and Technical Specifications. IL, USA: American Academy of Sleep Medicine, 2007
 - 24) Montplaisir J, Boucher S, Poirier G et al : Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome : a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 12 : 61-65, 1997
 - 25) Martin J, Shochat T, Ancoli-Israel S : Assessment and treatment of sleep disturbances in older adults. *Clin Psychol Rev* 20 : 783-805, 2000
 - 26) Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A et al : Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 13 : 324-329, 1998
 - 27) Tse WKW, Olanow CW : Restless legs syndrome : differential diagnosis and treatment. In Chaudhuri KR, Odin P, Olanow CW ed. *Restless legs syndrome* Taylor & Francis, Abingdon, pp85-108, 2004
 - 28) Lipinski JF, Hudson JI, Cunningham SL et al : Polysomnographic characteristics of neuroleptic-induced akathisia. *Clin Neuropharmacol* 14 : 413-419, 1991
 - 29) Spillane JD, Nathan PW, Kelly RE et al : Painful legs and moving toes. *Brain* 94 : 541-556, 1971
 - 30) Goldenberg DL : Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition. *JAMA* 257 : 2782-2787, 1987
 - 31) 大熊輝雄, 今井司郎, 中村貴一 : うつ病と睡眠. *臨脳波* 16 : 277-285, 1974
 - 32) Kushida CA : Clinical presentation, diagnosis, and quality of life issues in restless legs syndrome. *Am J Med* 120 : S4-S12, 2007
 - 33) Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Moller JC et al : Validation of the "L-DOPA test" for diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord* 21 : 1333-1339, 2006
 - 34) Nomura T, Inoue Y, Kusumi M et al : Email-based epidemiological surveys on restless legs syndrome in Japan. *Sleep Biol Rhythm* 6 : 139-145, 2008
 - 35) Picchietti D, Allen RP, Walters AS et al : Restless legs syndrome : prevalence and impact in children and adolescents—the Peds REST study. *Pediatrics* 120 : 253-266, 2007
 - 36) Picchietti DL, Underwood DJ, Farris WA et al : Further studies on periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Mov Disord* 14 : 1000-1007, 1999
 - 37) Allen RP, Walters AS, Montplaisir J et al : Restless legs syndrome prevalence and impact : REST general population study. *Arch Intern Med* 165 : 1286-1292, 2005

VII Restless legs症候群の治療（薬物療法と非薬物療法）

はじめに

Restless legs症候群（RLS）の治療について、アメリカ睡眠医学会（American Academy of Sleep Medicine：AASM）^{1,2)} やヨーロッパ神経学会連合（European Federation of Neurological Societies：EFNS）からのガイドライン³⁾ や海外からのレビュー⁴⁻⁶⁾ が出されているが、わが国においては保険診療の範囲は限定されているのが現状である。本稿では海外からの報告を紹介するとともに、わが国の医療事情に合わせた治療を示す。

1. 治療の目標

RLSは、特発性と二次性のものからなる。その治療の原則は、International RLS Study Group（IRLSSG）の臨床診断基準（2003年）や国際分類第2版（2005年）の診断基準に記載されている本症に特徴的な4つの症候をとらえ、確定診断のうえ、IRLS重症度スケールによる重症度評価を行い、治療方針を確定する。RLSの重症度はIRLS重症度スケールに基づき以下のように分類する。すなわち、IRLS重症度スケールの総得点からみると軽症または間歇型RLS（mild or intermittent RLS）は1～10点、中等症RLS（moderate RLS）は11～20点、中・重症RLS（moderately severe RLS）は21～30点、重症RLS（severe RLS）は31～40点、また難治性RLS（refractory or intractable RLS）は40点に相当する⁷⁾。本症自体の治療には、非薬物療法および薬物療法からなる。

RLSの治療目標は、下肢の感覚異常とこれに伴う異常運動に由来

する入眠障害と中途覚醒後の再入眠困難を抑制し、周期性下肢運動（periodic leg movement：PLM）が併存する場合には、これに由来する微小覚醒による熟眠障害とそれによる日中の眠気と倦怠感を改善させることが必要である。すなわち、RLS症状とそれに伴う不眠とともに患者の日中の活動や生活の質を向上させることが目標である。RLSの治療効果の判定には、RLS重症度（例：IRLS重症度スケール）、Clinical global impression（CGI）、主観的睡眠感（例：睡眠障害の評価にピッツバーグの睡眠質問票の日本語版：PSQI-J）、昼間の眠気の評価にエプワース眠気尺度の日本語版：JESS）、生活の質（quality of life：QOL）、客観的な睡眠の指標としてPSG検査から得られるPLMS indexやPLMS arousal indexのほか、総睡眠時間、睡眠効率、睡眠潜時などが用いられる。

診療の流れをFig. 1とTable 1に示す。まず二次性RLSか否かを判断し、二次性であれば薬物・嗜好品の中止、原因となる疾患や併存する病態の治療を進める。これで改善しないときあるいは二次性のものが否定され一次性（特発性）RLSの場合は、以下に示す非薬物療法と薬物療法を進め、定期的に治療評価、治療薬による合併症や副作用のモニタリングを行う。治療にもかかわらず症状の悪化、合併症、副作用が出現時には治療方針を見直す。

2. 非薬物療法

RLSの重症度を問わず、まず必ず施行すべきものである。RLSの軽症例ではこれのみでも改善する場合がある。（1）睡眠衛生の見直しを行い良い睡眠がとれるように改善すべき点を指導とともに、（2）RLS症状の誘発因子となりうる嗜好品、たとえば、アルコール、喫

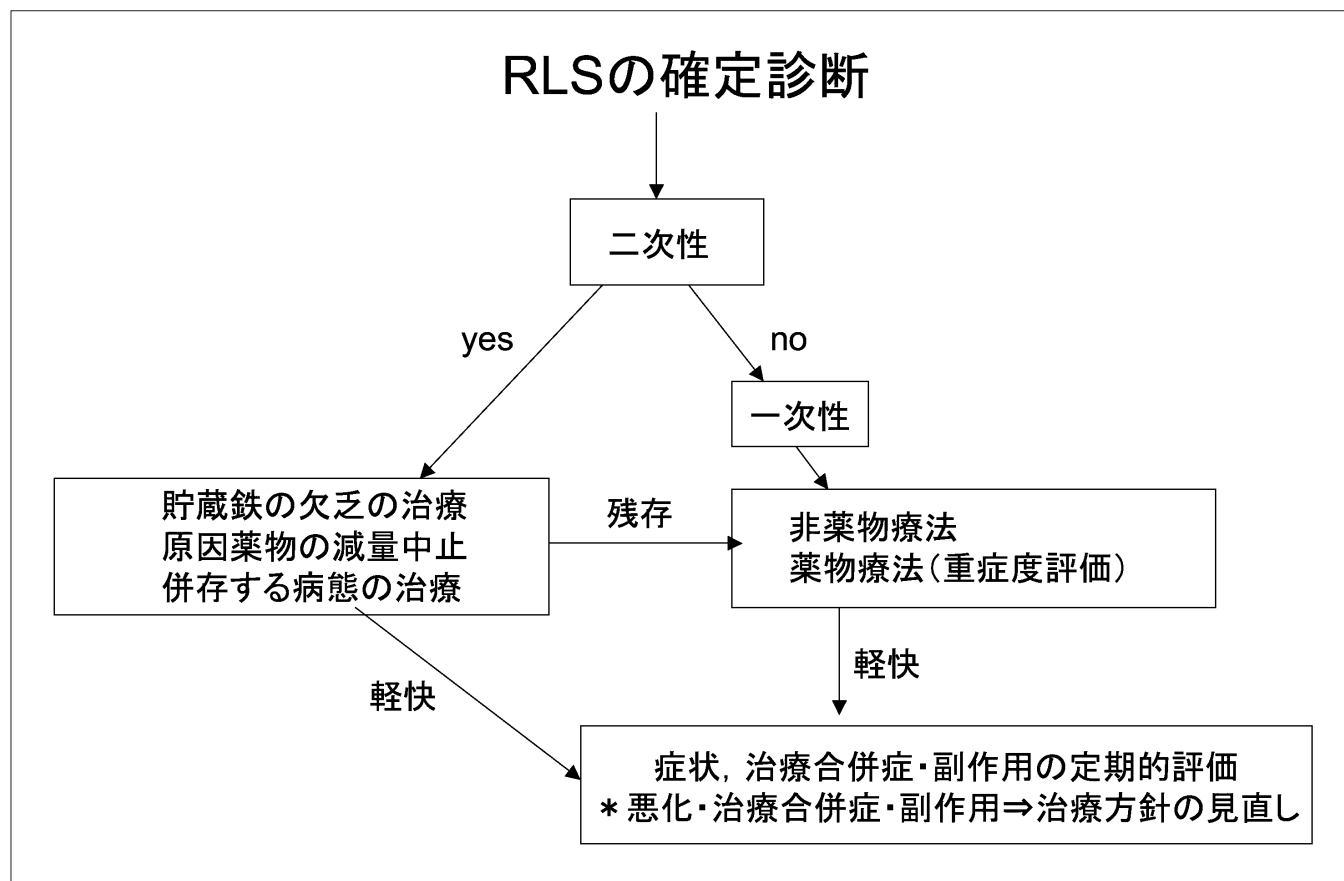


Fig.1 RLSの診療の流れ

Table 1 診療の手順

- RLSか否か？（RLS mimicsを鑑別診断のうえ確定診断）
- 二次性RLS？ 一次性RLS？
- 治療の適応
病型別の治療のタイミング—持続型，間歇型
- 重症度評価—IRLS重症度スケール
治療方針の確定
- 治療のエンドポイント
RLSが消失
IRLS重症度スケールの有意な減少
PLMSが病歴またはPSGで減少または消失
QOLの向上

Table 2 非薬物療法

- 原因疾患の検索と治療
- RLSの原因となる薬物や嗜好品の中止
ドパミン遮断薬
抗うつ薬（SSRI，三環系）
抗ヒスタミン薬
嗜好品：カフェイン，アルコール，ニコチン
- 睡眠衛生指導
規則的な就寝と起床
就寝前の激しい活動は避ける
- 簡単な行動介入
就寝前に短い時間歩く
暖かい風呂または冷たいシャワー
四肢（脚）のマッサージ
- 適度な運動：全く動かないことや通常でない過剰な運動はRLSの発症要因になりうる
- 体重の管理：健康的な食事と十分な活動
- RLS症状から注意をそらす工夫
退屈でじっとしているときにはゲームなどに意識を集中する
- 情報サイトの利用（Information support：web sites and patients support group）

（文献4，5，7）より改変）

煙，カフェインを含んだ飲料の就寝前の摂取を避けること，（3）RLS症状を増悪しうる薬物（抗うつ薬，リチウム，抗ヒスタミン薬，抗精神病薬など）⁷⁾を中止または減量する．（4）運動は規則正しく中程度にとどめる．Aukermanら⁸⁾は，運動とRLSとの関連についてrandomized controlled trialにて1週間に3日の有酸素下の下半身の抵抗運動が12週目においてRLS症状を有意に改善させることを報告した．激しい運動はRLS症状を悪化させるため避ける．（5）RLS症状から気を紛らわすためにゲームなど精神的に注意を促す活動を行うこともよい．（6）症状を軽減させる手段として，温かいまたは冷たいシャワー，マッサージ，起き上がる，歩き回るなどの手段を講じる（Table 2）^{4,5,7)}．スケジュール上可能であれば，より遅い時刻に就寝する．

このほか，RLSに対する認知行動療法の有効性の報告があるが（Hornyak et al, 2008），鍼治療についてはCochrane reviewによる

Table 3 Restless legs syndromeの薬物療法の基本

- 患者個人の病状に合わせる
- 多剤（polytherapy）ではなく単剤（monotherapy）で治療を開始する
- ごく少量で開始し，3～5日ごとに徐々に至適用量あるいは最大の耐用用量まで増量する
- 少量から中等量使用しても見かけ上，重症と思われる症例でも単剤（monotherapy）を試みる
- 多剤（polytherapy）で治療をうけている患者はできるだけ単剤（monotherapy）に切替えを試みる
- 多剤療法により好ましくない副作用があったときは，いくつかの薬物の用量を減らすか，または中止することを試みる
- 副作用，RLS症状の進行，augmentation，toleranceとreboundをモニターするため定期的なフォローアップを行う

（文献7）より改変）

Table 4 RLSの治療に用いられる薬物

- | | | |
|-----------------------|----------|---------------------|
| 1. ドパミンアゴニスト | | |
| 非麦角系 | プラミペキソール | (0.125～0.75mg/day)* |
| | ロピニロール | (0.25～4mg/day) |
| | タリペキソール | (0.4～0.8mg/day) |
| 麦角系 | カベルゴリン | (0.5～2mg/day) |
| 2. L-DOPA/DCI製剤 | | (100～200mg/day) |
| 3. ベンゾジアゼピン系薬物—クロナゼパム | | (0.5～2mg/day) |
| 4. 抗けいれん薬—ガバペンチン | | (800～1,800mg/day) |
| 5. オピオイド | | |
| 6. 鉄剤 | | |
| *保険診療の適応あり | | |

とその有効性と安全性は確立されていない（Cui et al, 2008）．

3. 薬物療法

薬物治療の原則は，非薬物療法のみで効果が不十分なときに併用する．薬物療法を開始するときは，たとえ重症な例であっても単剤投与を原則とし，最小用量から開始し，薬効を確認しながら必要があれば漸増し，投与用量は症状が抑制あるいは自制しうる至適最低用量にとどめる．多剤併用がすでになされている例では出来る限り単剤に切り替える．また多剤併用により副作用が出現している例では原因として考えられる薬物を減量または中止する．薬物療法は長期にわたることが多いため，薬物の副作用の有無，RLS症状の進行の有無，RLS症状の増強（augmentation），耐性（tolerance），早朝の反跳現象（early morning rebound）の有無を定期的に評価する（Table 3）．RLSに対し有効性が確認され診療に用いられる薬物をTable 4に示す．本症の治療の第1選択はドパミン作動薬であり，わが国において保険診療が認められている薬物はpramipexoleのみである．RLSの重症度別に治療例をTable 5に示す．

a. ドパミン作動薬（dopaminergic medications）

（1）ドパミンアゴニスト（dopamine agonist）

Zintzarasらは，RLSにおけるドパミンアゴニスト（pramipexole：ビ・シフロール，ropinirole：レキップ，rotigotine：本邦では未発売，cabergoline：カバサル）のrandomized trialのsystematic reviewとメタ解析で，RLSに対しドパミンアゴニストが有効で

Table 5 わが国の現状に即したRLSの重症度別の対応例

- 軽症・間歇型
 - 1) 非薬物療法
 - 2) 低フェリチン血症（血清フェリチン値<50ng/ml）→経口鉄剤
 - 3) 薬物療法
少量のドパミンアゴニスト（プラミペキソール）*またはクロナゼパム
 - 中等症・重症
 - 1) 非薬物療法
 - 2) 低フェリチン血症（血清フェリチン値<50ng/ml）→経口鉄剤
 - 3) 薬物療法
 - ① ドパミンアゴニスト（プラミペキソール）*
RLS症状と不眠の両者をターゲットにするときは、タリペキソール
 - ② ①単独で効果がないとき、または残遺不眠例では、クロナゼパムを併用
 - ③ ②併用でも効果不十分あるいは疼痛の訴えがあるときは、ガバペンチン**を併用
- *腎機能低下のある例では、ロピニロール
**ガバペンチンは保険診療上、他の抗てんかん薬との併用が必要

あることを示した⁹⁾。

RLSに使用されるドパミン作動薬の薬理学的特徴を**Table 6**に示す¹⁰⁾。ドパミン作動薬による治療合併症（augmentation, tolerance, early morning rebound）や副作用の発現を予防するためにも、1日の投与量は最小用量から開始し、効果発現の最小量を維持量とし、就寝1～3時間前に投与する。ドパミンアゴニストで注意すべき副作用は、麦角系では心臓弁膜症、心肺後腹膜線維症、胸膜肺線維症、非麦角系では予期せぬ眠気がある。使用にあたっては日本神経学会のドパミンアゴニスト使用上の注意¹¹⁾を参考とし、ドパミンアゴニストのfirst lineは非麦角系とする。患者へは、自動車の運転に際して注意を喚起したり、定期的に心疾患の発症に注意する。麦角・非麦角系に共通して生じるものは嘔気・嘔吐など消化器症状があり、これを抑制するためにはドンペリドン（ナウゼリン）1錠を併用する。幻覚、妄想、せん妄、ジスキネジアなど精神神経症候の出現時には漸減中止し、他の薬剤に切り替える。腎不全例では未変化体で腎排泄されるpramipexoleはなるべく避ける。まれな副作用としてdopamine dysregulation syndromeがある^{12,13)}。

〈1〉非麦角系

① Pramipexole（ピ・シフロール）

Linらが1998年に2～3ヵ月間のopen-label trial（平均0.3mg/day）で本剤の有効性を報告。その後、Montplaisir（1999年）、Trenkwalder（2006年）、Winkelman（2006年）、Partinen（The PRELUDE study）（2006年）、Oertel（Effect-RLS study）（2007年）、Ferini-Strambi（2008年）、Jama（2009年）、Inoue（2010年）らの3～12週間のrandomized, double-blind, placebo-controlled trialにより中等症から重症のRLSに対する有効性と安全性が確認された^{9,14,15)}。海外でのretrospective studyでは、本剤の長期投与により約30%にaugmentationを発症し^{16,17)}、46%の症例では治療効果を維持するのに増量を必要としたのに対し¹⁷⁾、Inoueら¹⁸⁾は、52週間のphase III, open-label, long-term clinical studyにて本剤の長期的な有効性とaugmentationの発症がみられないことを報

Table 6 RLSの治療に用いられるドパミン作動薬

薬物	カテゴリー	receptor affinity	T1/2, hr	Tmax, hr	投与用量, mg/day	augmentation risk, %
Levodopa		D1, D2, D3, D4, D5	1～2	1～1.5	100～200	80
pramipexole	非麦角	D1, D2, D3	8～12	2	0.125～0.75	33
ropinirole	非麦角	D2, D3	6	1～1.5	0.25～4	?
pergolide	麦角	D2, D3	12～18	—	0.1～0.75	25
cabergoline	麦角	D2, D3	60	2.5～3	0.5～2	9

（文献10）より改変）

告した。Inoueらは、RLSに対し本剤をそれぞれ0.25mg、0.5mg、0.75mgの投与群の3群にランダムに割り付けし6週間の投与観察を行ったところ、IRLS重症度スケールが10点以上減少し重篤な副作用もみられないことを示した¹⁹⁾。本剤はropiniroleと比較して内服後の効果発現までの時間が1～3時間と遅く、血中半減期が10時間と長く、症状の発現あるいは就寝する1～3時間前に内服する²⁰⁾。以上の性質から1回の内服で済むことが多い。Pramipexoleは大部分が未変化体として腎から排泄されるため腎機能が悪い例では内服を避けた方がよい。我が国での適応用量は0.125～0.75mg/dayである。Quiliciらは、pramipexoleとropiniroleのRLSに対する治療効果と耐性について既報告のメタ解析を行ったところpramipexoleの方がIRLS重症度スケールの改善度およびCGI response rateが高く、嘔気・嘔吐、立ちくらみのような副作用の発現が少ないことを示した²¹⁾。Montagnaらは、12週間のdouble-blind, placebo-controlled Phase IV pramipexole trialにて中等症から極めて重症なRLSで、IRLS重症度スケールの質問項目10で2点以上のRLSに関連した気分障害の合併例に対し、pramipexole 0.125～0.75mg/dayの内服群にて、プラセボ群に比べて有意にIRLS重症度スケールおよびRLSに関連した気分障害が改善することを報告している²²⁾。

② Ropinirole（レキップ）

中等症から重症例のRLSにおいて、Adlerが2004年に報告したplacebo-controlled crossover trial以後、Trenkwalder（TREAT RLS 1 study）（2004年）、Walters（TREAT RLS 2 study）（2004年）、Bogan（2006年）、Montplaisir（2006年）、Kushida（2008年）らの12週間のdouble-blind placebo-controlled randomized trialからその有効性は確認されている⁹⁾。本剤は即効性があり、血中濃度のピークは1.5時間以内に達し、肝臓で代謝され、半減期は6時間である²⁰⁾。平均の有効用量は1.5～2mg/dayである。原則は就寝1～3時間前に内服するが、症例によっては夕方および就寝前の2回内服する必要がある。

③ Talipexole（ドミン）

Talipexoleは、azepine誘導体でD₂受容体およびα₂受容体刺激薬である。Inoueらはperiodic leg movement disorderとRLSを合併した5例にtalipexole 0.4～0.8mgを就寝前に4週間投与し、RLS症状およびPLMS indexのみならず睡眠に対する改善効果がみられることを報告した²³⁾。本剤の副作用のひとつに眠気があるが、RLS症状に不眠を強く訴える症例では効果が期待できる。

〈2〉麦角系

当初は麦角系がドパミンアゴニストの主流であり、bromocriptine（パーロデル）（Walters et al, 1988）をはじめ、pergolide（ペ

Table 7 Augmentationの診断基準 Max Planck Institute (MPI) Diagnostic Criteria

序言

AugmentationはRLSに対する治療中の患者により経験されるRLS症状の重症度の増悪のことをいう。
一般にRLS症状はベースラインで経験したものよりも重症である。

A. 基本像（下記のすべてを満たす必要がある）

- 1) RLS症状の重症度の増悪が前週の7日間のうち5日みられる
- 2) RLS症状の重症度は他の原因により説明できない（例：治療状況，ライフスタイル，またはRLSの自然経過による増悪）
- 3) 以前は治療に対し効果がみられたとみなされる

A + B and/or C

B. 治療に対する奇異反応が持続する

薬物の投与量の増量後にときにRLS症状の重症度が悪化したり，投与量を減量後にときに改善する

C. 症状がより早い時間帯に発症する

- 1) 少なくとも4時間早く発症する
または
- 2) 治療前のRLS症状の状態に比べて次にあげる症状の1つを2～4時間早く発症する
 - a) 安静時に症状が出現するまでの時間が短い
 - b) 症状が体の他の部位に広がる
 - c) 症状の程度がより強くなる（あるいは，PSGまたはSITでPLMS indexの増加）
 - d) 治療による改善の持続時間がより短くなる

（文献28）より改変）

ルマックス），cabergolineのRLSに対する有効性が報告された。Pergolideは，Earley（1988年），Wetter（1999年），Trenkwalder（2004年）らのdouble-blind placebo-controlled trial（0.05～0.75 mg/day）によりRLS症状と睡眠効率やPLM指標の改善がみられることが報告された。Cabergolineは，Stiasny-Kolsterらが中等度から重症のRLSを対象にdouble-blind，placebo-controlled，multi-center dose-finding trialを行いRLSに対する有効性を示し⁹⁾，Oertelらは，PSG検査を用いたrandomized placebo-controlled studyにて，本剤がPLMS index，PLMS arousal indexやRLS重症度，睡眠の質，QOLの改善がみられることを示した⁹⁾。Trenkwalderらは，本剤がレボドパ製剤に比べてIRLS重症度スケールの改善率が高くaugmentationやtoleranceをきたしにくいことを示した²⁴⁾。有効用量が0.5～2mg/dayで半減期60時間と長く²⁰⁾，ドパミン作動薬による治療合併症の予防の観点から期待されたが，麦角系薬物でみられる前記の副作用により，現在は非麦角系薬物が主流となっている。

（2）レボドパ製剤

Levodopaは，RLSに対する治療に最初に用いられたドパミン作動薬であり，von Scheele（1986年）やAkpınar（1987年）の報告の後，Brodeur（1988年），Trenkwalder（1995年），Benes（1999年）らのdouble-blind placebo-controlled trialによりRLSに対する有効性が報告された²⁵⁾。Contiらは特発性RLSに対するlevodopa治療のrandomizedまたはquasi-randomized，double-blind trialについてsystemic reviewを行いその有効性を示している²⁵⁾。Levodopaは短時間作用型であり内服後0.5～2時間で血中濃度のピークに達し血中半減期は1～3時間で，即効性はあるが半減期が短いのが特徴である²⁰⁾。ゆえに，長期使用²⁶⁾や高用量の使用²⁷⁾によりaugmentationやearly morning rebound²⁷⁾を起こしやすいため原則的には治療の基本薬としない。間歇型RLSで必要時のみに使用する場合や，急速にRLS症状を改善させる必要があるときに限るは

うがよいと思われる。投与用量はlevodopa/DCI合剤（carbidopaまたはbenserazide）を100（DCI 25mg）～200（DCI 50mg）mg/day（例：マドパー 100～200mg/day）にとどめる²⁰⁾。

* Augmentation

Augmentationは，RLSに対するドパミン作動薬による長期治療の合併症であり，1996年にAllenらにより最初に記載され²⁷⁾，（1）RLSの重症度が増強する，（2）RLS症状がより容易に出現する，（3）1日のうちでより早い時間帯または午後（いつもより早い時間帯）に出現する，（4）上肢にまで症状が広がることを特徴とし，その後，2007年にWASM-IRLSSG-Max Planck Institute Diagnostic Criteria（Table 7）が発表された²⁸⁾。

鑑別すべき病態には，早朝の反跳現象（early morning rebound），自然経過によるRLS症状の増悪，耐性（tolerance），ドパミン遮断薬（dopamine-blocking agents）により生じるアカシジア（neuroleptic-induced akathisia）がある^{29,30)}。

早朝の反跳現象（early morning rebound）は，levodopaのような半減期の短い薬物を用いたときに出現しやすい。典型例では深夜から午前10時頃にかけて症状が出現しRLSの治療に用いている薬物の血中濃度が低下する時間帯に一致する。Augmentationとの相違点は，症状が身体他の部位へ広がることがないこと，安静時にRLS症状が出現するまでの時間の短縮や症状の程度が増強しないことである。

耐性（tolerance）は，治療開始前と比べてRLSの重症度が増強しないことやRLS症状の出現時刻が早まらないことでaugmentationとは異なる。

ドパミン遮断薬により生じるアカシジアは，ドパミン遮断薬により出現し軽度の錐体外路（ジスキネジア，パーキンソニズム）を伴うことがある。静止不能や感覚異常がRLSでみられるような脚にみられるのでなく体全体に自覚され，症状の日内変動を認めず，睡眠パラメータの変化も少なく，家族歴もみられない。

RLSの自然経過による症状の増悪は、経過が緩徐であるが、augmentationは比較的急に症状が増強する。

Augmentationへの対応^{29,30)}は、まず第1はaugmentationの発症の予防である。すなわちaugmentationの危険因子を避けることである。まずaugmentationに影響を与えるあらゆる因子を除外する。例えば、(1)高用量のドパミン作動薬の投与を避け、できる限り有効最小用量にすること(pramipexole 0.5~0.75mg/day以下、ropinirole 2mg/day以下、レボドパ製剤 200mg/day以下)、(2)ドパミン作動薬とaugmentationを増悪しうる薬物(SSRI、ドパミン拮抗薬、抗ヒスタミン薬)を同時投与しているときは処方を見直すこと、(3)血清フェリチン低値(<50ng/ml)の場合、鉄剤を補給すること、(4)半減期の短い薬物はaugmentationを発症するリスク因子となるため半減期の長い薬物を使用することである。またこれに代わる方法として1日の投与用量を分割する方法もあるがその有効性を示したcontrolled studyはない。

Augmentationを発症したときの対応^{29,30)}は、(1)現在内服中のドパミン作動薬の内服時刻を早める(例:使用している薬物の用量を変えずに2分割投与する、すなわち半量を午後の早めの時刻に投与する)、(2)ドパミン作動薬を短時間作用型から長時間型に変更する(例:levodopaをpramipexoleへ変更するなど)、(3)(2)の対応でも困難なときはドパミン作動薬から抗てんかん薬(例:gabapentin)、clonazepamまたはオピオイド(海外報告)に切り替える。また、ドパミン作動薬の減量や休薬(drug holiday)は、augmentationを軽減することができ、治療前のRLSの重症度レベルに戻ることもあり、augmentationと自然経過によるRLS症状の進行との鑑別にも役立つ。

b. ベンゾジアゼピン系薬物—clonazepam (リボトリール、ランドセン)

RLSに対するclonazepamの効果は、Matthews (1979年)、Boghen (1980年)の報告にはじまる。その後、Montagnaら³¹⁾は、randomized double-blind cross-over trialにてRLSに対し睡眠の質および下肢の異常感覚に対して短期的な効果があることを報告した。これに対して、Boghenら³²⁾は、4週間のprospective controlled studyにてclonazepamがプラセボに比してRLS症状に対する有意な改善がみられなかったことを報告した。PSGによる検討では、Horiguchiら(1992年)がclonazepamによりPLMS indexが改善することを示したのに対し、Saletu (2001年)は、acute placebo-controlled sleep laboratory studyにてRLSおよびPLMDの患者を対象に、clonazepam 1mgまたはプラセボを内服下にてそれぞれPSGを施行したところ、clonazepamの内服にてPLMS指標の改善は少なかったものの睡眠潜時の短縮、総睡眠時間および睡眠効率の増加がみられることを示した。本剤の半減期は30~40時間で、肝で代謝され腎から排泄され、長時間作用型のベンゾジアゼピン系薬物であり持ち越し効果による昼間の眠気やふらつき³⁰⁾、睡眠時無呼吸症候群の合併例では呼吸障害の悪化に注意する。投与用量は0.5~2mg/日である。本剤のRLSに対する治療効果は報告者により相反する結果がみられるが、RLSで不眠の強い例には適応があると思われる。また、Sinnoらは、prospective, open-label, multi-center studyにてpramipexoleとclonazepamの等価換算について検討しpramipexoleの初期投与量はclonazepam 4 (0.5mg) に対し、pramipexole 1 (0.125mg) がよいとしている³³⁾。

c. 抗てんかん薬

Contiら³⁴⁾は、特発性RLSに対する抗てんかん薬による治療のrandomizedまたはquasi-randomized, double blind trialのsystematic reviewを行った。このなかでレビューの対象となったものはgabapentin (ガバペン) 1件、carbamazepine (テグレトール) 2件、valproic acid (デパケン、ハイセレニン、バレリン、デパケンR、セレニカR) 1件のみであった。Carbamazepine、valproic acidともにRLSに対する効果が報告されているが³⁴⁾、抗てんかん薬のなかで主流となるものは、gabapentinである。

Gabapentinは、Garcia-Borregueroらの試験により有効性が報告されている³⁵⁾。本剤は、体内では代謝されずに腎から排泄され、半減期は5~7時間であり、副作用として立ちくらみ、眠気などがあり、特に高齢者では注意が必要である。RLSの中核症状および睡眠関連症状の改善が期待できる。平均の有効用量は800~1,800mg/dayである。ドパミン作動薬単剤で治療が難渋しやむをえず多剤併用が必要となる例、augmentation発症時にドパミン作動薬の代替薬として、また疼痛を伴うRLS例に適応になると思われる。ただし本剤は我が国の保険診療では抗てんかん薬として単独で使用できないことに注意すべきである。

d. オピオイド

RLSに対するオピオイドの有効性を示したrandomized double-blind trialはoxycodone (Percodan or Percocet) の1件のみである³⁶⁾。疼痛を伴う例、治療難渋例、augmentation発症時のドパミン作動薬の代替薬(海外報告)として適用されることがあるが、鎮静・依存性・便秘に注意が必要である。わが国での処方麻薬施用者免許をもつ医師に限られ、薬物の管理の問題も考慮し、国内では一般に使用されていない。海外においても治療のsecond lineに位置付けられている。

e. 鉄剤 (iron supplement)

鉄欠乏性貧血や貯蔵鉄欠乏のような体内における鉄欠乏はRLSを発症する要因のひとつである。O'Keeffeら³⁷⁾は、高齢者のRLSにおいて、血清フェリチン値とRLSの重症度は逆相関がみられ、貧血の有無にかかわらず貯蔵鉄の欠乏(血清フェリチン値 \leq 45ng/ml)に対し鉄剤の投与はRLS症状を改善させることを報告した。Davisら³⁸⁾は、randomized, double-blind placebo-controlled trialにて、iron sulfateの12週間にわたる投与を行ったところRLSに対する効果は鉄投与群とプラセボ群との間で差がみられなかった。鉄剤の単独投与によるRLS治療の限界を示した。しかし結果の解釈に注意すべき点として、彼らの対象は両群ともに血清フェリチン値が134.8ng/ml、100.6ng/mlと高めであった。いっぽう、Wangら³⁹⁾はrandomized, double-blind placebo-controlled trialにて12週間の鉄剤(ferrous sulfate 325mg twice daily)の経口投与が、血清フェリチン値が正常下限を示すRLSにおいてプラセボに比べて有効であることを報告し(血清フェリチン平均値:RLS 40.6ng/ml、プラセボ 36.7ng/ml)、過去の報告と併せて最低でも血清フェリチン値50ng/ml以上を目標に鉄剤を投与すべきとしている。鉄剤の主な副作用には、便秘、黒色便、嘔気、腹痛などの消化器症状がある。

また、鉄剤(iron dextran, iron sucrose)の経静脈的投与による研究が報告されている。経口投与時に比べて消化器症状の出現が少なくなるが、鉄の過剰負荷やアナフィラキシー反応を起こすリスクが高い。Open labelによるiron dextranの有効性が報告されているが、Earleyら(2009年)によるrandomized, double-blind, placebo-

bo-controlled studyによる iron sucrose の有効性の検討では global rating scale の改善はみられたものの IRLS 重症度スケールでは有意な改善が示されなかった。Grote ら (2009 年) は, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-center study にて, iron sucrose 1,000mg の投与により治療後 7 週目の時点でプラセボ群に比べて低フェリチン血症の RLS で IRLS 重症度スケールの有意な改善をみとめたが 11 週目と 52 週目には有意差がなく長期的な効果は得られなかった。

以上の報告を考慮すると, 貧血の有無を問わず低フェリチン血症のある症例では RLS 症状の増悪と関連すること, ドパミン作動薬による治療中であれば augmentation 発症リスクを高めることから血清フェリチン値が 50ng/ml 以下の例では経口鉄剤を投与する^{5,6)}。

4. 今後期待される薬物治療

ドパミン作動薬では, Stiasny-Kolster (2004 年), Trenkwalder (2008 年), Oertel (2008 年), Hening (2010 年) らによる double-blind, placebo-controlled trial にてロチゴチンパッチ (rotigotine patch) の有効性が報告されている。24 時間の安定した効果の持続とドパミン作動薬の治療合併症として問題となる augmentation や rebound などのリスクの軽減が期待できると思われる。

抗てんかん薬では, gabapentin 関連薬物である pregabapentin (Garcia-Borreguero et al, 2010 年) や gabapentin をプロドラッグ化した gabapentin enacarbil (Waltes et al, 2009 年) の有効性が報告されている。

また, 漢方薬では, Shinno ら (2010 年) が, 高齢の RLS の 3 症例に対し, pramipexole 0.375~0.625mg/day または clonazepam 1.0mg/day の内服に, 抑肝散 5g/day (夕方, 就寝前に 2.5g ずつ内服) の併用が有用であったことを報告している。

おわりに

欧米においては RLS 診療のガイドラインが発表されているが, 我が国には確立されたものがなく, しかも保険診療でカバーできる範囲が限定されているのが現状である。また RLS に対する認知度も医療従事者および患者において低く, 本邦において診療体制が確立されていない原因のひとつになっているものと思われる。宮本らは, 平成 17~19 年度の厚生労働省精神・神経疾患委託研究による「睡眠障害医療における政策医療ネットワーク構築のための医療機関連携のガイドライン作成に関する研究」班 (主任研究者: 清水徹男) の分担研究で, 地域の一般医療機関および睡眠医療専門機関との RLS の医療連携をはかるための「睡眠関連運動障害 (SRMD) の診断・治療・連携ガイドライン」を作成し報告した⁴⁰⁾。その後, 2010 年 1 月に pramipexole が治療薬として我が国で初めて承認され, 次いで 2012 年 1 月には gabapentin enacarbil が承認された。他の新薬の治療も進められ, 近い将来, 患者および診療現場にもさらなる福音をもたらすものと思われる。RLS 診療の普及にあたり今後も幅広い啓発が必要である。

[註]

(一般名)	(商品名)
bromocriptine	パロデル
cabergoline	カバサル
carbamazepine	テグレトール
clonazepam	リボトリール, ランドセン
domperidone	ナウゼリン
gabapentin	ガバペン
gabapentin enacarbil	レグナイト (発売準備中)

levodopa/DCI (carbidopa or benserazide) 合剤	ネオドバストン, メネシット, マドパー
pergolide	ペルマックス
pramipexole	ビ・シフロール
ropinirole	レキップ
rotigotine	本邦では未発売
talipexole	ドミン
opioids	(海外報告) Percodan or Percocet
valproic acid (valproate)	デバケン, ハイセレニン, バレリン
valproate 徐放剤	デバケン R, セレニカ R

文 献

- 1) Chesson AL, Wise M, Davila D et al : Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. Sleep 22 : 961-968, 1999
- 2) Littner MR, Kushida C, Anderson WM et al : Practice parameters for the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. Sleep 27 : 557-559, 2004
- 3) Vignatelli L, Billiard M, Clarenbach P et al : EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. Eur J Neurol 13 : 1049-1065, 2006
- 4) Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP et al : An algorithm for the management of restless legs syndrome. Mayo Clin Proc 79 : 916-922, 2004
- 5) Hening WA : Current Guidelines and standards of practice for restless legs syndrome. Am J Med 120 (1A) : S22-S27, 2007
- 6) Oertel WH, Trenkwalder C, Zucconi M et al : State of the art in restless legs syndrome therapy : practice recommendations for treating restless legs syndrome. Mov Disord 22 (S18) : S466-S475, 2007
- 7) Hening WA, Allen RP, Walters AS et al : Motor functions and dysfunctions of sleep. In : Sleep disorders medicine Basic science, technical considerations, and clinical aspects. (Chokroverty S, ed), 3rd ed, Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, p397-435, 2009
- 8) Aukerman MM, Aukerman D, Bayard M et al : Exercise and restless legs syndrome : a randomized controlled trial. J Am Board Fam Med 19 : 487-493, 2006
- 9) Zintzaras E, Kitsios GD, Papathanasiou AA et al : Randomized trials of dopamine agonists in restless legs syndrome : a systematic review, quality assessment, and meta-analysis. Clin Ther 32 : 221-237, 2010
- 10) Silber MH, Allen RP : Dopaminergic therapy of restless legs syndrome. In: Restless legs syndrome (Hening WA, Allen RP, Chokroverty S, et al, ed), Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, p238-254, 2009
- 11) 葛原茂樹 : ドパミンアゴニスト使用上の注意. 臨床神経 47 : 687-688, 2007
- 12) Leu-Semenescu S, Karroum E, Brion A et al : Dopamine dysregulation syndrome in a patient with restless legs syndrome. Sleep Med 10 (4) : 494-496, 2009
- 13) Pourcher E, Remillard S, Cohen H : Compulsive habits in restless legs syndrome. J Neurol Sci 290 : 52-56, 2010
- 14) Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R et al : Restless legs syndrome improved by pramipexole : a double-blind randomized

- trial. *Neurology* 52 : 938-943, 1999
- 15) Inoue Y, Hirata K, Kuroda K et al : Efficacy and safety of pramipexole in Japanese patients with primary restless legs syndrome : a polysomnographic randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med* 11 : 11-16, 2010
 - 16) Silber MH, Girish M, Izurieta R : Pramipexole in the management of restless legs syndrome : an extended study. *Sleep* 26 : 819-821, 2003
 - 17) Winkelman JW, Johnston L : Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 5 : 9-14, 2004
 - 18) Inoue Y, Kuroda K, Hirata K et al : Long-term open-label study of pramipexole in patients with primary restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 294 : 62-66, 2010
 - 19) Inoue Y, Kuroda K, Hirata K et al : Efficacy, safety and dose-response of pramipexole in Japanese patients with primary restless legs syndrome : randomized trial. *Neuropsychobiology* 63 : 35-42, 2011
 - 20) Deak MC, Winkelman JW : The pharmacologic management of restless legs syndrome and periodic leg movement disorder. *Sleep Med Clin* 5 : 675-687, 2010
 - 21) Quilici S, Abrams KR, Nicolas et al : Meta-analysis of the efficacy and tolerability of pramipexole versus ropinirole in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med* 9 : 715-726, 2008
 - 22) Montagna P, Hornyak M, Ulfberg J et al : Randomized trial of pramipexole for patients with restless legs syndrome (RLS) and RLS-related impairment of mood. *Sleep Med* 12 : 34-40, 2011
 - 23) Inoue Y, Mitani H, Nanba K et al : Treatment of periodic leg movement disorder and restless leg syndrome with talipexole. *Psychiatry Clin Neurosci* 53 : 283-285, 1999
 - 24) Trenkwalder C, Benes H, Grote L et al : Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome : results from a multi-center, randomized, active control trial. *Mov Disord* 22 : 696-703, 2007
 - 25) Conti CF, de Oliveira MM, Andriolo RB et al : Levodopa for idiopathic restless legs syndrome: evidence-based review. *Mov Disord* 22 : 1943-1951, 2007
 - 26) Högl B, Garcia-Borreguero D, Kohnen R et al : Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome : results of a prospective multi-center study. *J Neurol* 257 : 230-237, 2010
 - 27) Allen RP, Earley CJ : Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 19 : 205-213, 1996
 - 28) Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R et al : Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome : report from a World Association of Sleep Medicine- International Restless Legs Syndrome Study Group Consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med* 8 : 520-530, 2007
 - 29) Williams AM, Garcia-Borreguero D : Management of restless legs syndrome augmentation. *Curr Treat Options Neurol* 11 : 327-332, 2009
 - 30) Garcia-Borreguero D, Williams AM : Dopaminergic augmentation of restless legs syndrome. *Sleep Med Rev* 14 : 339-346, 2010
 - 31) Montagna P, Sassoli de Bianchi L, Zucconi M et al : Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 69 : 428-430, 1984
 - 32) Boghen D, Lamothe L, Elie R et al : The treatment of the restless legs syndrome with clonazepam : a prospective controlled study. *Can J Neurol Sci* 13 : 245-247, 1986
 - 33) Shinno H, Oka Y, Otsuki M et al : Proposed dose equivalence between clonazepam and pramipexole in patients with restless legs syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34 : 522-526, 2010
 - 34) Conti CF, de Oliveira MM, Valbuza JS et al : Anticonvulsants to treat idiopathic restless legs syndrome : systematic review. *Arq Neuropsiquiatr* 66 (2B) : 431-435, 2008
 - 35) Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y et al : Treatment of restless legs syndrome with gabapentin : a double-blind, cross-over study. *Neurology* 59 : 1573-1579, 2002
 - 36) Walters AS, Wagner ML, Hening WA et al : Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 16 : 327-332, 1993
 - 37) O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN : Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age and Ageing* 23 : 200-203, 1994
 - 38) Davis BJ, Rajput A, Rajput ML et al : A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *Eur Neurol* 43 : 70-75, 2000
 - 39) Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R et al : Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin : A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med* 10 : 973-975, 2009
 - 40) 宮本雅之, 宮本智之, 井上雄一ほか : 睡眠関連運動障害 (SRMD) の診断・治療・連携ガイドライン. *睡眠医療* 2 : 290-295, 2008

