

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

線維筋痛症と Restless legs 症候群の関連に関する研究

研究分担者 井上 雄一 公益財団法人神経研究所 研究員

研究要旨

研究要旨 経障害性疼痛とレストレスレッグズ症候群はその病態の原因として共に中枢性感作（CS）の関与が疑われているが、両疾患での CS の水準の差異及びこれを支持する神経電気生理学的/睡眠生理学的な所見は明らかにされていない。そこで FM with RLS と特発性 RLS (iRLS) に対して神経電気生理学的/睡眠生理学的検査を行い、CS 水準の差異、薬物反応性などを検討する。

研究協力者

谷岡 洗介 公益財団法人神経研究所 研究員
柳原 万里子 公益財団法人神経研究所 研究員

A. 研究目的

線維筋痛症 (fibromyalgia: FM) は全身や広範囲に耐え難い痛みを自覚する、明確な器質的異常を伴わない全身的慢性疼痛疾患で、その症状により患者の日常生活動作 (Activities of daily living: ADL)・生活の質 (Quality of life: QOL) は著しく障害される。レストレスレッグズ症候群 (restless legs syndrome: RLS) は、不快で耐えがたい下肢の異常感覚を伴って下肢を動かしたいという衝動 (urge to move) が夜間に出現 (worse at night) し、下肢を動かしたりマッサージしたりするときだけ軽減する (motor relief) が、逆にじっとしていると悪化する (worse at rest) ことを特徴とする睡眠関連運動障害に分類される神経疾患で、不眠などの原因となり患者の ADL・QOL を大きく障害する。FM の合併疾患の一つに RLS があり、過去の少数の疫学研究から FM の RLS 合併率は 20.1~42.6% と高いとされているが、それぞれの研究で調査方法が異なること、RLS 診断のための authorize された手法が用いられてこなかったことから、正確な合併率は未だ不明である。また FM と RLS はその病態の原因として共に中枢性感作 (central sensitization; CS) の関与が疑われているが、両疾患での CS の水準の差異及びこれを支持する神経電気生理学的な所見は明らかにされていない。本研究では、RLS 患者と FM 患者に対して世界共通の RLS 診断質問紙である Cambridge-Hopkins 質問表 13 日本語版 (Cambridge-Hopkins Restless legs

syndrome questionnaire 13: CH-RLSq13) を用いた一次スクリーニングの後に構造化面接を行い、FM と RLS の合併の実態を検討する。併せて、FM に合併する RLS の診断に対する本質問紙の感度・特異度も調べる。また、FM 患者及び特発性 RLS (idiopathic restless legs syndrome: iRLS) 患者の CS 水準を調べるために自記式質問紙である日本語版 Central sensitization inventory (CSI) も行う。さらに、iRLS、FM with RLS、FM without RLS 患者のうち治療希望者に対して定量的神経選択性末梢神経機能測定装置 (Neurometer®) を用いて、電流知覚閾値 (current perception threshold: CPT) を調べ、神経伝導検査で下肢の F 波持続時間と複合筋活動電位持続時間の比を求めて、それぞれの病態における中枢性感作の神経生理学的な差異についても検討する。

B. 研究方法

研究対象：霞が関アーバンクリニックを受診中の FM 患者 300 名と睡眠総合ケアクリニック代々木を受診中の iRLS 患者 100 名
選択基準：2020 年 6 月～2021 年 10 月 31 日までの間に霞が関アーバンクリニックを受診した FM 患者 300 名のうち、2 次性 RLS を除外できたもの、及び同期間に睡眠総合ケアクリニック代々木を受診した iRLS 患者 100 名。両疾患の患者の年齢と性別をマッチさせる。
除外基準：2 次性 RLS の原因となりうる病態及び疾患 (鉄欠乏、腎不全、妊娠、内分泌疾患、神経筋疾患、腰椎症など) を持つ患者、及び RLS の治療を受けている患者
調査項目：

対象者全員から聴取する項目

- (1) 基本情報 (年齢、性別、身長、体重、家族歴、治療中の病気、内服薬、疾患の発症時期、血液データなど)

- (2) 日本語版 central sensitization inventory (CSI)
- (3) Cambridge-Hopkins 質問表 13 日本語版 (Cambridge-Hopkins Restless legs syndrome questionnaire 13: CH-RLSq13)

FM 患者に行う検査項目

- (1) 広範囲疼痛指数 (wide-spread pain index : WPI)
- (2) 臨床徴候重症度スコア (symptom severity score : SS)

iRLS 患者及び FM with RLS 患者に行う検査項目

- (1) 終夜睡眠ポリグラフ (polysomnography : PSG)
- (2) 下肢不動化示唆検査 (suggested immobilization test : SIT)
- (3) 周期性四肢運動日差変動測定 (physical activity meter : PAM)
- (4) レストレスレッグズ症候群重症度スケール (international restless legs syndrome rating scale : IRLS)

iRLS 患者, FM with RLS 患者のうち治療希望者には下記を追加で行う。

- (1) 電流知覚閾値 (current perception threshold : CPT)
- (2) 神経伝導検査 (nerve conduction study : NCS)
- (3) 患者健康質問票-9 (patient health questionnaire-9: PHQ-9)
- (4) ピッツバーグ睡眠質問票 (Pittsburgh sleep quality index: PSQI)
- (5) 簡易疼痛質問票 (brief pain inventory: BPI)

実施スケジュール: 倫理審査承認後に、霞が関アーバンクリニックを受診中の FM 患者 300 名の WPI, SS, CH-RLSq13, CSI と、睡眠総合ケアクリニック代々木を受診中の iRLS 患者 100 名の CSI を調べる。FM 患者を FM with RLS と FM without RLS に分け、FM with RLS 群と iRLS 患者に PSG, SIT, PAM, IRLS を行う。また、治療希望の全被験者に対しては CPT, NCS のパラメータ, PHQ-9, PSQI と BPI も調べる。本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針を遵守し行う。

C. 研究結果

2020 年度は新型コロナウイルスが流行したため協力医療機関への訪問ができず、研究が進まなかった。2020 年 6 月に質問紙を用いた予備調査のみ行った。線維筋痛症患者 132 名に CH-RLSq13 を行ったところ

definite RLS 2 名、probable RLS 3 名、negative 127 名で、FM の RLS 合併率は 1.5%~3.8%と推察された。

D. 考察

FM 患者の RLS 合併率は既報告よりも少なかった。診断には対面での構造化面接が必須であるが、本プレリミナリー研究では新型コロナウイルス流行によりそれができなかったため、その値が既報告に比して低かった可能性がある。

E. 結論

新規に CSS 関連症状・危険要因等の調査票の作成を行い、疾患横断的な多施設共同疫学研究を開始した。各分担者による研究とあわせて、今後の研究の進捗に期待したい。

F. 健康危険情報

分担件研究報告には記載しない

G. 研究発表

- 1. 論文発表 なし
- 2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 1. 特許取得 なし
- 2. 実用新案登録 なし
- 3. その他 なし