

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

2021 年度は線維筋痛症 (fibromyalgia: FM) 患者のレストレスレッグズ症候群 (restless legs syndrome: RLS) 合併率、および FM without RLS 患者と FM with RLS 患者とで中枢感作の程度や合併症状の違いがあるかを調べた。

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

面接を行い、FM と RLS の合併の実態を調べた。また、FM without RLS 患者、FM with RLS 患者及び特発性 RLS 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) も用いた。

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 が挙げられており、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。しかし、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、共に病態に中枢性感作 (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

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。

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。

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。

除外基準によるスクリーニングを経て、対象者は 184 名 (50.3±12.1 歳, 男性 44 名, 女性 140 名) となった。

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)

(4) 線維筋痛症活動評価票

(Fibromyalgia activity score : FAS31)

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)

(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)

FM with RLS 患者に行う検査項目

- (1) 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)

実施スケジュール :

2021 年も引き続き COVID-19 パンデミックによる感染の危険から患者の受診抑制があり、接触感染のリスクが高くなる電気生理学検査及び睡眠生理検査が行えなかった。加えて、2021 年 11 月末に研究協力クリニックの震が関アーバンクリニックが閉院したため、系統的な研究の実施は極めて困難な状態となった。このため、追跡しうる患者にのみ質問紙で FM without RLS, FM with RLS, iRLS の中枢感作の違いを検討することになった。まず FM 患者の RLS 合併率を調べ、その後、FM without RLS と FM with RLS とを比較することにした。

C. 研究結果

2021 年 1 月～2021 年 3 月にかけて震が関アーバンクリニックを定期受診していた線維筋痛症(Fibromyalgia, FM)患者 184 名に対して、Cambridge-Hopkins diagnostic questionnaire for RLS (RLS 診断のための質問紙)と Fibromyalgia activity scale(FAS31、線維筋痛症活動評価票)を行い、FM 患者における Restless legs syndrome(RLS)の合併率及び FM の重症度の差異を検討したところ、RM with RLS (Definite/Probable) 14 名 (7.6%)、FM without RLS 170 名 (92.4%) であった。

両群を比較すると、FM with RLS 群では、女性が多く (91.9% vs. 74.7%, $p < 0.01$)、若年だった (39.2 ± 10.4 歳 vs. 51.3 ± 11.7 歳, $p < 0.01$)。両群間で FAS31、WPI、SS に有意差はみられなかった(表 1)。

2021 年 7 月～11 月にかけて FM without RLS 患者、FM with RLS 患者に対して CSI (中枢感作評価票)、PHQ-9 (こころと体の質問表)、BPI (バック抑うつ質問票)、IRLS (RLS 重症度評価票、これは FM with RLS のみに施行)を行い、中枢感作や合併症状の評価を行った。回収率は、全体 38.5%(71/184)、FM with

RLS 患者 57.1%(8/14)、FM without RLS 患者 37.1%(63/170)であった。CSI、PHQ-9、BPI に統計学的な有意差は見られなかった。FM with RLS 患者の IRLS の平均得点は 32.2 ± 12.1 (最重症域) だった (表 2)。

D. 考察

FM 患者での RLS 合併率は海外の既報告よりも低く、比較的若い女性に多く、そして FM without RLS 患者と FM with RLS 患者とで中枢感作の程度や抑うつ症状水準に有意な差を認めなかった。RLS の診断には対面での構造化面接が必須であるが、COVID-19 パンデミックによりそれができなかったために偽陰性が発生し、既報告に比して有病率が低くなった可能性や、FM 患者の治療に RLS 治療でも頻用される $\alpha 2 \delta$ リガンドが高頻度に使われていたために、RLS 症状がマスクされていた可能性が考えられた。しかし、これらを考慮しても FM の RLS 合併率は既報告よりも低い可能性がある。その一方で、日本人の RLS 有病率は 1~4%と推定されているため、一般人口よりは高い可能性が残った。本調査では、FM 患者の RLS 合併率は比較的若い女性に多く、重症度は高かった。すなわち、一般的な RLS 特性に比べて、年齢は不一致、性別は一致していた。既報告では、RLS は 60 歳以上の高齢者に多く、45 歳以前の早期発症型 RLS では常染色体有性遺伝を示す事が多く、症状は軽いとされている。このことから FM with RLS 患者の RLS 家族歴を確認する必要があるだろう。FM with RLS 患者の IRLS は 32.2 ± 12.1 点であり、最重症と判定された。このことから、発症基盤に FM を有する RLS は、重症化しやすい可能を考慮すべきであろう。以上より、FM with RLS では特発性 RLS と異なる CS 形成機構を含んでいるのかもしれない。この点については、FM with RLS と iRLS とを比較する。

E. 結論

日本人 FM の RLS 合併率は高くない。また FM without RLS と FM with RLS で中枢感作の程度や合併症状に差はない。両病態が CS を介して影響し合う可能性は低く、CS が両疾患の合併で特徴的に高くなるわけではないと推察される。FM with RLS では RLS 症状が比較的若年で重症化していることから、特発性 RLS とは異なる CS 形成機構を持つ可能性が示唆された。

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

表1.1 次調査	全体	RLSを伴う 線維筋痛症	RLSを伴わない 線維筋痛症	<i>p</i>
人数(%)	184(100)	14(7.6)	170(92.4)	<0.01
性別(男性/女性)(%)	44/140(23.9/76.1)	1/13 (7.1/91.9)	43/127(25.3/74.7)	<0.01
年齢	50.3 ± 12.1	39.2 ± 10.4	51.3 ± 11.7	<0.01
広範囲疼痛指数(WPI)	10.6 ± 5.8	12.7 ± 4.7	10.4 ± 5.9	0.17
身体徴候重症度(SS)	6.7 ± 3.1	7.6 ± 2.8	6.6 ± 3.1	0.29
疼痛以外の自覚症状(SS-a)	4.6 ± 2.6	5.3 ± 2.6	4.5 ± 2.6	0.31
身体・精神/神経症状の保有数(SS-b)	2.1 ± 0.7	2.3 ± 0.5	2.1 ± 0.7	0.33
線維筋痛症活動スケール(FAS31)	17.2 ± 8.1	19.6 ± 7.3	17.0 ± 8.1	0.29

FAS31, fibromyalgia activity scale; SS, symptom severity; WPI: wide spread pain index

表 2. 2 次調査	全体	RLS を伴う 線維筋痛症	RLS を伴わない 線維筋痛症	<i>p</i>
人数 (%)	71 (100)	8 (11.3)	63 (88.7)	<0.01
回収率 (%)	38.5	57.1	37.1	-
性別 (男性/女性) (%)	18/53 (25.4/74.6)	0/8 (0/100)	18/45 (28.6/71.4)	0.08
年齢	51.2 ± 12.1	42.0 ± 10.1	52.4 ± 11.9	<0.05
日本語版中枢性感作症調査票 (CSI-J)	54.0 ± 16.6	62.9 ± 17.9	52.8 ± 16.2	0.14
抑うつスクリーニングシート (PHQ-9)	13.9 ± 6.4	13.0 ± 6.9	14.0 ± 6.4	0.74
簡易疼痛質問票 (BPI)	4.9 ± 2.2	4.3 ± 1.8	5.0 ± 2.2	0.2
レストレスレッグズ重症度スケール (IRLS)	-	32.2 ± 12.1	-	-
広範囲疼痛指数 (WPI)	10.6 ± 5.9	14.3 ± 4.1	10.1 ± 5.9	0.06
身体徴候重症度 (SS)	6.8 ± 2.8	9.3 ± 2.3	6.5 ± 2.7	<0.05
疼痛以外の自覚症状 (SS-a)	4.7 ± 2.4	6.8 ± 2.1	4.5 ± 2.3	<0.05
身体・精神/神経症状の保有数 (SS-b)	2.1 ± 0.6	2.5 ± 0.5	2.0 ± 0.6	<0.01
線維筋痛症活動スケール (FAS31)	17.3 ± 8.0	23.5 ± 5.5	16.5 ± 7.9	<0.05

BPI, brief pain inventory; CSI-J, The Japanese version of central sensitization inventory; FAS31, fibromyalgia activity scale; IRLS, international restless legs syndrome rating scale; PHQ-9, patient health questionnaire-9; SS, symptom severity; WPI: wide spread pain index