

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

Restless legs症候群（RLS）での中枢性感作に関する研究

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

薬物療法中のRLS症例における中枢性感作の水準を検討し、背景指標との関連性を検討した。未治療群と治療群の間に中枢性感作水準の差はなく、治療群ではIRLS得点との関連は認められなかった。RLS軽症例で不眠症状が抑制されているケースであっても感作水準が高い症例が存在することが明らかになった。

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

IRLS)によるRLS重症度評価とともに日本語版 central sensitization inventory (CSI) を評価し、さらに不眠症状を Pittsburgh Sleep Quality Index(PSQI)により評価した。本研究神経研究所/倫理委員会の採択を得て実施し、対象者からは文書同意を取得した。

A. 研究目的

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疾患単位で、強度の不眠を呈するとともに、ADL・QOLを大きく障害する。すでにわれわれは先行研究において、未治療 RLS において、中枢性感作 (central sensitization; CS) の水準が上昇しており、これと不眠症状が協動的に本疾患患者での抑うつ症状の形成に関与していることを報告した。しかしながら、治療中 (主に薬物療法) の RLS 患者での CS の動向は明らかにされていない。本研究では、現在治療中の RLS 患者について CSI を調べ、一般人口対照群と比較するとともに RLS 重症度、治療転帰との関係について検討を加えた。

B. 研究方法

2022年4月～10月の間に睡眠総合ケアクリニック代々木通院治療中であった特発性 RLS 患者 55 例 (年齢; 55.7±12.9 歳、男性/女性; 26/29、罹病期間 9.4±8.7 年) を対象とし、パーキンソン病、末梢神経障害、末期腎障害患者などの二次性 RLS は除外した。全例、ドパミン受容体作動薬ないし $\alpha 2\delta$ リガンドによる治療を定期的に継続していた。これらに対し International restless legs syndrome severity scale;

C. 研究結果

治療群と未治療群の間で、性別分布には差が無かったが、年齢は治療群の方が有意に高かった (表 1)。本研究では、治療中であっても CSI の水準は高く、未治療群を有意に上回っていた (表 1)。

ISI との相関は認められなかった (図 1)。特に CSI 高水準の症例が半数を上回っていた点が、未治療例 (図 2) との大きな違いであり、RLS 軽症水準 (IRLS10 点未満)、中等症水準 (11-20 点) であっても CSI 高値を示す症例が多かった点が印象的であった。なお、治療群においては PSQI 得点は正常化しており (4.9±1.1; 正常 6 点未満) これと CSI の関連は認められなかった。

D. 考察

先行研究での未治療者を対象とした研究では、RLS 症例での CSI 上昇には疾患重症度が関連していたことから、疾患の重症化過程が、中枢性感作の水準と関連しているものと推測していた。しかしながら、本研究結果においては、治療群での IRLS は未治療群より高く、明らかに軽症化している症例でも高値を示していた。また、不眠症状との関連も認められなかった。これらからみて、RLS では罹病経過中に中枢性感作が形成され、RLS 治療後に運動-感覚症状ならびに不眠症状が抑制された後も残存するものと考えられた。これは、CS の不可逆性を示唆するものかもしれない。現時点では、症例数が十分でないため解析が十分でないが、年齢との関係、治療薬に

よる差異（特に感覚抑制と関連する $\alpha 2\delta$ リガンドでの CS 抑制の可能性）について、追加検討が必要であると考えられた。

E. 結論

治療中であっても RLS 患者の CSI 水準は高く、重症度との相関は認められない。これが、RLS の基本病態と関連しているのか、罹病経過中に形成されたのかは明らかでないが、本疾患患者でしばしばみられる症状の再燃リスクと関連している可能性が強く疑われる。したがって、CSI 高値の RLS 症例では、軽症例であっても再燃予防を視野に入れた治療オプションを検討すべきであろう。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Futenma K, Inoue Y, Saso A, Takaesu Y, Yamashiro Y, Matsuura M. Three cases of parasomnias similar to sleep terrors occurring during sleep-wake transitions from REM sleep. *J Clin Sleep Med* 18(2):669-675 2022
- 2) Sato M, Matsui K, Sasai-Sakuma Taeko, Nishimura K, Inoue Y. The prevalence and associated factors of seasonal exacerbation of subjective symptoms in Japanese patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 101:238-243 2023

- 3) Inoue Y, Nishida M, Kubota N, Koebis M, Taninaga T, Muramoto K, Ishikawa K, Moine M. Comparison of the treatment effectiveness between lemborexant and zolpidem tartrate extended-release for insomnia disorder subtypes defined based on polysomnographic findings. *J Clin Sleep Med* 19(3):519-528 2023

2. 学会発表

- 1) 日本睡眠学会第 47 回定期学術集会
2022 年 7 月 1 日（金）10:10~11:40
ウェスティン都ホテル京都
シンポジウム 22 「睡眠休養感と関連する睡眠障害、環境、行動要因」
発表演題：睡眠関連運動障害と睡眠休養感
- 2) The 10 th Congress of Asian Sleep Research Society Istanbul/Turkey, Radisson Blu Hotel 2023.3.31
Symposium: Seasonal exacerbation of the symptoms of restless legs syndrome

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし