

下肢静止不能症候群 レストレスレッグズ症候群への誤解



Mitsuo Kodama

児玉 光生

国家公務員共済組合連合会枚方公済病院 神経内科部長

昭和63年京大医学部卒業。京大付属病院神経内科、住友病院神経内科で研修し、神経内科医員。平成7年京都大学大学院医学研究科入学。平成11年京大大学院医学研究科研究生及び滋賀医科大学分子神経科学センター学外研究員兼任。平成12年兵庫県立塚口病院神経内科医長。平成16年洛和会音羽病院神経内科副部長。平成18年より現職。

レストレスレッグズとレストレスレッグスという2つの言葉

英語の日本語表記がわずかな違いによって別の意味が変わります。名詞を複数形にしたときに単数形の名詞の語尾が無音声[p プ]、[k ク]、[f フ]、[t ト]の場合は[s ス]と発音します。たとえばcups [カップス]です。名詞の語尾が[s ス]、[z ズ]、[ʃ シュ]、[tʃ チ]、[dʒ ジ]の場合は[iz イズ]と発音します。たとえばdishes [ディッシィズ]です。この二つ以外の場合は[z ズ]と発音します。たとえばboys [ボーイズ]です。例外が[t ト]の語尾にsがついて[ts ツ]というhats [ハッツ]や、[d ド]の語尾にsがついて[dzズ]というfoods [フーズ]という場合があります。leg [レッグ]の複数形はlegs [レッグズ]と発音します。レッグスとはいいません。

正しい云々を別にして、日本語ではあえて純粋な複数形表記を正しくない表記に変えることによって特有の意味を持たせる文化があります。虎tigerの複数形はtigers [タイガーズ]ですが、[タイガース]と表記するとプロ野球の阪神タイガースの意味で、ザ・タイガースと表記すると沢田研二さんらのかつてのグループ・サウンズの固有名

詞です。タイガーズが町にうろうろしていたら捕獲しなければ大惨事になりますが、タイガースが町を歩いていても警察に通報する必要はありません。

最近「レストレスレッグズ症候群に新しい治療薬が認可された」とか、「むずむず脚症候群」という名称で情報提供が増えています。この「レストレスレッグズ症候群」はよく注意しないと、これまで知られてきた下肢静止不能症候群(レストレスレッグズ症候群)と違う意味を示します。

本稿では下肢静止不能症候群として日本神経学会用語集に記載¹⁾されたこれまでの疾患概念を下肢静止不能症候群(レストレスレッグズ症候群: RLS)と表記します。バイアスが大きくかかった誤りの概念を本稿ではむずむず脚症候群(レストレスレッグズ症候群)と表記します。ICD-10では神経学的疾患にある下肢静止不能症候群です。レセプト病名も下肢静止不能症候群と書きます。単数形表記のレストレスレッグ症候群は誤りで、むずむず脚症候群も医学用語に入っていません。

下肢静止不能症候群とレセプトや公文書記載し、英語表記ではRestless Legs Syndrome (レストレスレッグズ症候群)と記載してください。

下肢静止不能症候群(レストレスレッグズ症候群)の疾患概念

病態がわかっていない謎の疾患です。①不快で耐え難い下肢の異常感覚で下肢を動かしたくなり、②じっとしていると悪くなり、③下肢を動かすと楽になり、④夜に悪くなることがあれば診断します²⁾。異常感覚は脚の皮膚表面というよりは脚の内部に感じられ、骨・血管・筋肉・筋膜のどこか不明です。特異的な検査データ異常を示すことができません。この疾患の約90%に睡眠時周期性四肢運動PLMSを伴い、終夜睡眠ポリグラフ検査PSGで睡眠時の脚の動きをスコア付けするとPLM指数の異常高値をとることが多いとされます。ここで睡眠医学自体の非常識なのは、PLMSを「睡眠時周期性四肢運動」と書くことの奇妙さです。四肢といいながら、PSGの標準的検査には下肢(出来れば両側)だけ必須で上肢の表面筋電図は入っていません。実際に睡眠時周期性下肢運動PLMS(このLはlegのL)のある人にどのぐらい睡眠時周期性上肢運動PAMSが合併するののかという研究自体もなく、下肢の動きのことばかりで成り立っているのなら少なくとも繁用される臨床面で必要な用語としてPLMSのLはlegとして用い、「周期性下肢運動」としておくべきではないかと思えます。

話を戻して、このRLSでは入眠前にベッド上で座位を保ち1時間ほどじっとしていられるかどうかを調べるsuggested immobilization testという検査の異常値とRLSの症状が相関するとされます。病歴からこの疾患を疑うと、次には膨大な数の除外診断が必要です。

RLSを疑えば、生活習慣の詳細な問診で不適切な睡眠衛生である飲酒、夜のカフェイン摂取や夜の喫煙をチェックします。検査には鉄・フェリチン・葉酸などの血液検査、場合によっては下肢の血管エコー、脊髄から末梢神経にいたる画像検査や神経伝導検査・体性感覚誘発電位検査など電気生理学的検査が除外診断に必要です。

発症年齢はさまざまで、子供に発症すると成長痛と誤診されることがあります。中年までに発症

したときは徐々に症状の頻度と程度が増えます。高齢発症もあります。両下腿legsにおこることが多く、足関節ankleとfeet(足関節より遠位部分)にはまれとされます。症状が脚から拡大して上肢に広がる例や、時刻を問わず長時間飛行機搭乗中や自動車乗車中、劇場観劇中にも症状が出る場合があります。

mimic RLSといわれるRLSと異なる疾患をいかに除外するかが重要です。診断の補助になるのは①レボドパミン受容体刺激薬による症状緩和②RLSの80-85%に終夜睡眠ポリグラフ検査にて睡眠時周期性四肢運動PLMS及び覚醒時周期性四肢運動PLMW③家族歴とされています。しかしこの補助診断だけを振りかざしていきなりドパミン受容体刺激薬を投与することは感心しません。まずは詳細な病歴聴取からはじめます。

診断補助ツール³⁾にはHopkins—Cambridge RLS Diagnostic Questionnaireがあります。このツールはジョーンズホプキンスにて1日半特別に訓練を受けた電話インタビューが行えば95%の信頼性があります。また、10項目からなるThe Restless Legs Syndrome Diagnostic Index (RLS-DI)というツールでは最初の5項目からなるパートAで高い感度94.1%が得られますが特異性は81.7%と低値で、後半のパートBは特異度が有意に高いとされます($p < 0.001$)。しかしこれらのスコアだけで診断することは非常に危険で、検査で除外診断をする必要があります。

鑑別診断⁴⁾で大事なものは、アカシジアです。神経遮断薬・抗うつ薬・中枢神経変性疾患などが背景にあり、じっとしてられない症状があります。RLSで特徴的な動かすと楽になることがありません。Painful legs and moving toes症候群は下肢の疼痛がありますが、夕方以降の増悪や動かすと楽になるRLSの特徴を満たしません。まれな疾患ですがMuscular pain—fasciculation症候群は運動で増悪しカフェインや不安で症状増悪しますが、動かすと楽になるRLSの特徴を満たしません。疲労するとさざなみ様の筋収縮をきたすミオキミアは安静時・夕方以降・睡眠中などの症状変化がありません。Causalgia-Dystonia症候群は小

さな外傷で発症し、焼けるような疼痛・異痛症があり、痛覚閾値は上昇し痛覚は鈍麻しているがその閾値を過ぎると極度に痛むヒベルパチーを伴い一定のジストニア姿勢をとりますが、日内変動はありません。夜間下肢有痛性痙攣を含む有痛性筋痙攣も夜に発症しますが足を動かしたくなる症状はありません。入眠時ひきつけhypnic jerkはストレス、疲労、睡眠不足で生理的におこります。本態性ミオクローヌスは情動ストレスで増強しますが睡眠中には消失します。不安うつはじっとできない運動症状を伴うことがあります、動かしたい衝動がなく、動かすと楽になる症状もありません。睡眠時周期性四肢運動PLMSは終夜睡眠ポリグラフ検査で5秒から90秒ごとにちょうどバビンスキー反射のような足の運動がおこりRLS患者の80%に見られますが、他にもレム睡眠行動異常症の70%、ナルコレプシーの50%以上をはじめ、三環系抗うつ薬・SSRI・レボドパ・非ステロイド系抗炎症薬でも見られます。小児の成長痛growing painと注意欠陥多動障害は夜間に動きが多くなり、RLSと似た病態ではないかという議論が始まっています。起立時振戦は起立時のみにおこり、日内変動がありません。起立性低血圧性不穩状態orthostatic hypotensive restlessnessは臥位から坐位もしくは立位になると足がじっとしていない感じを訴えます。

RLSと合併がありうるものは、多発神経炎・腰髄根神経炎の疾患群(糖尿病性ニューロパチー、家族性アミロイドニューロパチー、クリオグロブリン血症を伴うニューロパチー、シャルコー・マリー・トゥース病、伏在神経の絞扼、異常感覚性大腿神経痛)、鉄欠乏症、終末期腎疾患、妊娠、パーキンソン病、多発性硬化症、肺疾患(閉塞性肺疾患、睡眠時無呼吸症候群)、その他(甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、副甲状腺機能亢進症、脊髄症、全身硬直症候群、アイザークス症候群、胃切術後)があり、さらに薬剤性RLSとしてはドパミン遮断薬(神経遮断薬、鎮静剤、制吐剤、メトクロプラミドなどの消化器治療薬)、抗うつ薬(三環系抗うつ薬、SSRI、SNRI、リチウム)、中枢作用の抗ヒスタミン薬、カルシウム拮抗薬、高脂血症治療薬、非ステロイド系抗炎症薬が被疑薬です。

必要な検査は、終夜睡眠ポリグラフ検査で睡眠疾患の評価とPLMS—PLMWの評価、アクチグラフでの夜間の下肢運動評価、筋電図と神経伝導検査で末梢神経・根神経炎の評価、血液検査で貧血・鉄欠乏・フェリチン低値・血清葉酸低置・糖尿病チェック・腎機能評価、さらに画像検査では頭部と脊髄MRI、内服薬すべてのチェック、場合によっては神経生検、これらの組み合わせが求められます。

治療には非薬物療法と薬物療法

非薬物療法には生活習慣を整えることが第一です。日内変動による症状増悪をさけるように例えば就寝時間を少し遅くする、映画は夜でなく昼間に見る、飛行機は朝の出発便を予約する、読書や新聞読みは午前中に行う、散歩や掃除・運動は午後遅くするなど勧め、女性では月経前数日に症状が強くと月経が終わると改善するという周期変化も説明します。不安やストレスが症状を増幅しますが、安易な抗不安薬の使用による薬剤性RLSの症状増悪に注意します。運動は症状を改善することがあり、歩行だけでもいいのですが、爪先立ちやひざを半屈曲したストレッチが有効とされます。症状で眠れないときはマッサージ、電気バイブレーター、冷却シート、入浴シャワーが有効なこともあります。アイスクリーム・カフェイン・アルコール・タバコが症状を増悪し、炭水化物およびグルテンの少ない食事が症状を緩和することがあります。葉酸・マグネシウム・鉄以外のサプリメントには効果がないようです。

薬物治療は最初に基礎疾患の検索とその治療をします。腎機能障害や糖尿病性ニューロパチーは基礎疾患の治療を優先します。鉄欠乏症は鉄欠乏性貧血と多少違い、血清鉄の値が正常でもフェリチンを50—60 $\mu\text{g}/\ell$ 程度まで鉄を補充します。基礎疾患の治療に取り組んだ上でのRLSの最初の治療はドパミン系作動薬とされます。レボドパは半減期が短いので海外ではレボドパ徐放剤が使われますが、日本ではドパミン受容体刺激薬を使うキャンペーンが行われています。日本ではプラミ

ペキソールが最近適応を取得し、ロチゴチンなど治験中の薬剤があります。ベンゾジアゼピン系ではクロナゼパムがよく用いられます。ドパミン系作動薬で十分効果が出ないときはオピオイドが外国では使われますが日本では一般的ではなく、ガバベンチンなどの抗てんかん薬が第2選択で使われます。

米国のMedical Advisory Board of the RLS Foundationが提唱した治療アルゴリズムでは、間歇的に発症するintermittent RLS、ほぼ毎日のdaily RLS、当初は治療に反応したが症状が重症化augmentationするrefractory RLSの3つに区分し、intermittent RLSにはレボドパ、オピオイド、鎮静剤、非麦角系ドパミンアゴニストを、daily RLSには非麦角系ドパミンアゴニスト、ガバベンチンなどの抗てんかん薬、オピオイドから単剤を使用し、鎮静剤や睡眠薬を併用、refractory RLSは患者ごとに処方を検討し、ドパミンアゴニストの減量や分割投与、抗てんかん薬もしくはオピオイドのセカンドライン単剤もしくはドパミンアゴニストとの併用、休薬日を設けたりするとしています⁵⁾。

現在提唱されている各種RLS治療はドパミン作動薬・オピオイド・抗てんかん薬・鎮静剤睡眠薬が最初に記載された1970-80年代にルーツがあり、RLSに関心を寄せる製薬業界とつながり、当初から使われてきた薬剤と同種の薬剤にだけ関心が集まりすぎています。今の時点で認可された薬剤はドパミン作動薬だけです。まずは鉄剤をはじめとしたほかの薬剤も十分使いこなせることが必要で、病態の解明により根本的な治療の開発が待たれます。

非常識な話： 糖尿病に近い有病率10%？

これまでパーキンソン病に開発されていたドパミン受容体刺激薬がRLSに効くとわかると、RLSの扱いが大きく変わってきました。本来は原因が不明なら病態を解明するところに研究が向かうはずですがRLSでは研究の方向が全く異なり、まずは薬剤の市場規模を調査するための疫学に力が注

がれました。次にはヨーロッパでは役所に保管されている戸籍を数百年前までさかのぼっての大規模な家系調査を伴った遺伝子診断でした。

有病率調査では、欧米で約10%⁶⁾、アジアではこれより一桁少ないものでした。この疫学調査は電話インタビューの方法論が中心で一部は面談での調査でしたが、先に述べたmimic RLSを除外診断すべき検査を行っていません。筆者は報告された約10%の有病率は、糖尿病患者数と似たオーダーの有病率で、RLS患者数としては多すぎるとしています。日常の臨床現場での実感としてRLSが糖尿病患者数に匹敵するくらいの患者数であるとは思えません。

過剰診断をまねくネーミング： 「むずむず」

患者を発掘するのに一般受けがいいネーミングが「むずむず」ですが、運動症状を示していないので過剰診断してしまいます。中途半端な問診だけで診断する医療機関や、睡眠を少しやっているところですらPSGでPLM指数が高いだけでRLSと安易に診断するという、困った状況が発生しました。製薬メーカーが関与した患者団体はスポンサーの付く講演会で発表し、医療機関に寄付金を求めるなどの活動を行います。患者団体からの紹介は医療機関からの紹介と同一に扱わない病院対応も出てきました。むずむず脚症候群（レストレスレッグス症候群）の研究会ではRLS治療の第一選択薬はドパミンアゴニストとドクターに教えます。鑑別診断や、もともとのRLSの病態生理はさておいて、有病率は約10%に違いないと信じている疫学と治療薬としてのドパミンアゴニストがあまりにも強調されます。製薬メーカーはRLS患者を見つけたら精神科・神経内科か睡眠をやっている医療機関に患者を回すようにキャンペーンを張り、患者発掘の窓口として皮膚科・整形外科・透析医療機関を重点的にマークしています。メーカーのホームページを見るとRLSに対応できる医療機関としてキーオピニオンリーダーのいる病院の宣伝を載せ、患者団体にもリンクしています。しかし、精神科医はパーキンソン病治療薬を使い慣れ

ていないし、一般の神経内科医はRLSを詳しく知らないで、患者は回りまわって特定の睡眠医療機関に集中する状況が作られてしまいました。

筆者は2年前にメーカー主催の国際シンポジウムに参加しましたが、スポンサードバイアスのかかり方は想像を絶するものでした。例えば妊娠中に増悪するRLSにどう対応するべきかについての質問には、「なるべく妊娠を避け、授乳中はお乳を捨ててドパミンアゴニストを継続治療すべき」と、また「RLSの病態は大脳基底核の運動神経感覚神経の統合障害による運動異常症である」という珍説がキーオピニオンリーダーから口にされていました。その後もバイアスのかかった講演会や学会発表、メーカー資料を多く目にするにつれて、むずむず脚症候群(レストレスレッグズ症候群)という概念は下肢静止不能症候群(レストレスレッグズ症候群)と別に一人歩き始めたと感じました。マーケティングするメーカーの責任か、資金援助を受けてバイアスのかかった話に乗った医学研究者が悪いのか、これから歴史が証明すると思います。

国際学会での外国のドクターの態度はこっけい입니다。スポンサードレクチャーでの発表と、純粋な学術発表では同じ演者でもまるっきり話が違っています。日本のキーオピニオンリーダーは公私にわたりバイアスのかかった話をし、おかしな話を真顔で話せる人たちがスポンサーと結びついて学会や治験を取り仕切るようになってしまいました。ある講演会では「日中の眠気があり、いきなりPSG検査してPLMSが判明したら、まずドパミンアゴニストを投与せよ。薬で改善したらRLS、改善しなかったら次にモダフィニールを投与してナルコレプシーを考えよう」という治療的診断アルゴリズムを唱えるキーオピニオンリーダーの発言もあったようです。当院には糖尿病による末梢神経障害と腎不全透析治療中の患者が透析病院でRLSとしてドパミン受容体刺激薬を投与されて一時改善したが後に増悪したaugmentationになり、体幹まで上昇した感覚異常を心臓発作として循環器科に救急受診して、循環器科からRLSとして神経内科にまわってきたケースがありました。まずドパミンアゴニストを処方して後は専門家に

任せて終わりというながれでしょうか？

むずむず脚症候群(レストレスレッグズ症候群)は、糖尿病と同程度の患者数の多い疾患でドパミン受容体刺激薬をまず投与して、うまくいかなければ神経内科、精神科、睡眠医療機関へまわってしまうという不適切な投薬での混乱がなくなることが筆者は願っています。

引用文献

- 1) 日本神経学会用語委員会編：神経学用語集改訂第3版。文光堂、東京、p. 123, 2008.
- 2) 立花直子：5. RLS/PLMSとPLMD. 立花直子編：睡眠医学を学ぶために。永井書店、大阪、p. 264-273, 2006.
- 3) R. P. Allen RP: Diagnosis of Restless legs Syndrome. W. Henning, R. P. Allen, etc: Restless Legs Syndrome. Saunders, Canada, p. 99-110.
- 4) American Academy of Sleep Medicine: The International Classification of Sleep Disorders Second Edition. USA, p. 178-181, 2005.
- 5) Hening W: Introduction to Management of Restless legs Syndrome. W. Henning, R. P. Allen, etc: Restless Legs Syndrome. Saunders, Canada, p. 225-227.
- 6) Hening W, 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.