【2】

氏　　名	大内慶太（おおうち けいた）
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第619号
学位授与の日付	平成25年９月24日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項 （内科学（神経））
学位論文題目	**Restless Legs Syndromeに合併するうつ状態及びアパシーについての検討**
論文審査委員	（主査）教授　下田和孝 （副査）教授　秋山一文 教授　安西尚彦

論文内容の要旨

【背　　景】

我が国においてRestless legs syndrome（RLS）は一般人口の2～5%と決して少なくない有病率を有する。RLSそのものが直接死につながる疾患ではないが、RLSの症状やそれに伴って起こる睡眠障害、疲労感、気分変動等によりQOLが著しく低下する事は明らかであり、実際、先行の大規模試験によればRLS患者の50%以上が症状が自らの気分に有害な影響を及ぼし、さらに26.2%に抑うつ状態を呈する傾向があると報告されている。一般診療においてRLSの正確な診断とともに、気分障害の有無の把握はRLSの治療の際に重要であると考えられる。さらにRLSの基盤にドパミン異常があることから、気分障害の基盤はアパシーなのではないかという疑問も生じる。

【目　　的】

我が国におけるRLSに合併するうつ状態、アパシーの有病率とその特性さらには、その基盤となるRLS患者の気質・性格について検討を行った。

【対象と方法】

国際RLS研究班の診断基準を満たす55例（男性18例、女性37例、平均年齢62.5±17.0歳、平均罹病期間：164.9±264.5ヶ月）を対象にthe Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition Text Revision（DSM-Ⅳ-TR）に基づいた構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview：MINI）、ベックうつ尺度（Beck Depression Inventory II：BDI II）、やる気スコア

（Apathy Score： AS）、及び日本語版気質性格検査（Temperament and Character Inventory： TCI）を施行した。またRLSの重症度評価には国際RLS重症度尺度（International Restless Legs Syndrome Rating Scale：IRLS）を用いた。以上よりRLSにおけるうつ状態、アパシーの有病率の算出及びIRLSと年齢、罹病期間、性差との関連を検討した。うつ状態やアパシーの基盤となる気質及び性格を調査するためそれぞれにおけるTCIについて解析を行った。当研究施行にあたり全55症例に対し研究の目的を説明し、同意を得た上で行った。

【結　　果】

うつ状態は14.5％でみられた。アパシーは43.6％（24名）でみられた。アパシー24名のうち、34.5％（19名）はうつ状態を伴わない独立したアパシーであった。

またうつ状態の重症度とRLSの重症度と罹病期間、年齢、性別で特定の関連背景は認められなかった。アパシーの重症度とRLSの重症度は有意な相関関係が得られたがRLSの罹病期間、年齢、性別はうつ病同様特定の関連背景は認められなかった。

TCIにおいて非うつ状態群に対し、うつ状態群で損害回避（Harm Avoidance： HA）が有意に高値、自己志向（Self-derectedness： SD）が有意に低値であった。非アパシー群に対し、アパシー群は損害回避（HA）が有意に高値、固執（Persistence： PS）、自己志向（SD）、協調（Cooperativeness： CO）、自己超越（Self-transcendence：ST）が有意に低値であった。

TCIにおける協調（CO）がプラミペキソール治療群で有意に高い他は、IRLS、気分障害、TCIとも明らかな有意差はみられなかった。

【考　　察】

うつ状態の有病率は14.9％と一般人口におけるうつ病有病率と比較するとやや高いという結果が得られた。この結果はRLSの症状が週１回以上発現する患者の16.2％にうつ病が認められるとの米国での報告に対し、ほぼ同様のうつ状態の頻度がみられたと考えてよいと思われる。さらにアパシーは42.6％と非常に高頻度であった。また、IRLSとASを除いた全ての項目でBDI、ASとの間に有意な相関関係は得られなかった。つまり、アパシーの重症度とRLSの重症度が関連する他はRLSに伴ううつ状態・アパシーの原因として、調査した範囲内では特定の背景の関与は存在しない可能性が示唆された。一方、うつ状態の原因として気分障害の有無と気質と性格の結果について注目すると、非うつ状態群に対し、うつ状態群でHAが有意に高値、SDが有意に低値であり、特にうつ状態群でみられた人格の特徴、すなわち、高いHA（良き懸念、悲観主義、不確実性への恐れと焦り、人見知り、易疲労性と無気力）、低いSD（他罰的、目的指向性の欠如、あきらめ、現実の自己からの逃避）は、うつ病の軽快とともに軽減する一般の内因性うつ病の否定的認知と一致しており、RLSの症状に起因する心因反応のみならず他の器質性疾患に共存するうつ状態と同様に従前の内因性うつ病の素因との関連が示唆された。

これに対してアパシーが認められた率が42.6％と非常に高値であった。RLSではA11ドパミンニューロン群の辺縁系への投射系の機能異常が推察されているが、同じくドパミン神経系の脱落/機能異常が主体の代表的疾患としてパーキンソン病（PD）が存在する。PDは運動症状に加え、意欲・情動に

特異的に関与するとされる前頭眼窩—帯状回—線条体前頭葉回路と中脳辺縁系ドパミン神経系が異常をきたすことにより意欲の低下つまりアパシーを招くと推察され、RLSもドパミンの機能低下との関連が示唆されるためアパシーもPDと同じように発症しやすい事が示唆される。一般的にPDを含む大脳基底核疾患におけるアパシーの有病率は約40％と高率で合併すると言われているが、本研究においても43.6％とPDに近い有病率が得られ、ドパミン機能低下の機序は異なるものの、RLSにおいてもPD同様アパシーが非常に多くみられ、臨床上大きな問題となることが示唆された。本研究においてRLSの重症度とアパシーの重症度に相関がみられた点もこれを裏付けると思われ、本研究結果がドパミン機能低下ではアパシーを生じることを証明した、貴重な結果といえる。

【結　　論】

RLSにはうつ状態とともに高頻度にアパシーが合併しており、RLSの病態生理学的機序とされるドパミン機能低下と関連があることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

我が国においてRestless legs syndrome（RLS）は2～5%と少なくない有病率を有する。RLSそのものが直接死に繋がる疾患ではないが、RLSの症状やそれに伴って起こる睡眠障害、疲労感、気分変動等によりQOLが著しく低下することは明らかである。実際、先行の大規模試験によればRLS患者の50％以上で症状が自らの気分に有害な影響を及ぼし、さらに26.2％に抑うつ状態を呈する傾向があると報告される。さらにRLSの基盤にドパミン異常があることから、気分障害の基盤はアパシーなのではないかという仮説も生じる。申請論文においてはRLS症例55例に対し、DSM-IVに基づいた構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview： MINI）、ベックうつ病調査表（Beck Depression Inventory II： BDI II）、やる気スコア（Apathy Score： AS）、及び日本語版気質性格検査（Temperament and Character Inventory： TCI）、国際RLS重症度尺度（International Restless Legs Syndrome Rating Scale：IRLS）を施行し、RLSにおけるうつ状態、アパシーの有病率の算出、リスクの検討、さらに背景となる気質及び性格との関連の検討を行っている。その結果、うつ状態の有病率は14.8％と一般人口と比較し、やや高い程度であったが、アパシーは43.6％と高頻度であった。RLSの重症度とアパシーの重症度に有意な相関がみられたが、うつ状態の重症度とは関連性が認められなかった。また、うつ状態/アパシーの特定の背景因子は同定できなかった。うつ状態群の気質・性格の傾向に関してTCIを用いて解析したところ、一般の内因性うつ病の否定的認知に共通する性格傾向がみられ、RLSに伴ううつ状態の原因としてRLSの症状に起因する心因反応のみならず、従前の内因性うつ病の素因との関連が示唆された。またアパシーは43.6％と非常に高率に認められた。機序が異なるものの、ドパミン神経系の脱落/機能異常が主体の代表的疾患であるパーキンソン病（PD）におけるアパシーの有病率（約40％）とほぼ同程度であり、本研究結果によりドパミン機能低下ではアパシーを生じることが推定される。RLSの重症度とアパシーの重症度に相関がみられた点もこれを裏付けるものと結論付けている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、同一施設に受診した55症例を対象に、うつ病/アパシー/RLS/性格傾向の評価には国際的に認知されているDSM-IV-TR、BDI II、AS、IRLS、TCIを指標にRLSに合併する気分障害と性格傾向について解析している。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

身体疾患に合併した気分障害の報告の多くは内因性うつ病の診断概念で捉えているものの、BDI IIなどの評価尺度のみを用いているものが少なくない。本研究では、神経内科、精神科の臨床現場で汎用される複数の尺度を同時に施行し、より詳細な病態を捉えている。また背景となる気質・性格傾向との関連の解析を試みており、これらの点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、適切な対象群の選定し、確立された評価方法と統計解析を用いて、RLSに伴う気分障害の特徴を提示している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、神経心理学、神経生理学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、RLSに伴う気分障害に対し複数の評価尺度を用いた評価を試み、その病態の詳細を明らかにしている。RLSに限らず多くの身体疾患では気分障害が合併し治療の障害となることから、臨床神経学的観点から本研究結果は意義深いものと評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、臨床神経学や神経心理学の理論と実践を学んだ上で、作業仮説を立て、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の専門誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

認知神経科学

15：141-146, 2013