

【12】

氏 名	椎 名 智 彦 <small>しい な とも ひこ</small>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第728号
学位授与の日付	平成31年3月6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 and its variants in acute ischemic stroke (急性期脳梗塞におけるレストレスレッグス症候群とその亜型の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 下 田 和 孝 (副査) 教授 神 作 憲 司 教授 志 水 太 郎

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

レストレスレッグス症候群(restless legs syndrome: RLS)は通常異常感覚を伴う下肢の不快感により睡眠障害を引き起こし、日常生活の質(quality of life: QOL)を悪化させる疾患である。稀に下肢以外の身体症状が単独で出現または優位症状となるRLS亜型も報告されている。睡眠中の周期性四肢運動(periodic limb movements during sleep: PLMS)は睡眠を分断させる下肢の不随意運動でありRLS患者の50%以上でみられる(Sasai-Sakuma et al, Sleep Biol Rhythms, 2018)。RLSには特発性RLSと他の要因による2次性RLSがある。2次性RLS/PLMSを引き起こす脳病変として大脳皮質・脳幹・基底核の脳血管障害が報告されている(Lee et al, Mov Disord, 2009; Woo et al, Acta Neurol Scand, 2017)。RLSと脳病変や臨床症状との関連を調査することにより、RLSの病態解明に寄与する可能性がある。しかし、本邦では脳血管障害とRLSやRLS亜型との関連をみた報告はない。

【目 的】

我々はRLS及びRLS 亜型と急性期脳梗塞の関連を調査するために横断研究を行った。

【対象と方法】

倫理審査委員会承認後の2016年4月から2018年3月まで当院で入院加療を行い、本研究に同意が得られた急性期脳梗塞患者104例を対象とした。意識障害や失語、認知機能障害のある患者は除外した。脳梗塞の臨床分類は大血管アテローム硬化症、心原性脳塞栓症、小血管閉塞症、その他の病因、原因不明に分類した(Adams et al, Stroke, 1993)。脳梗塞の部位は頭部MRI 拡散強調画像を用いて、

大脳皮質、放線冠、基底核、内包、視床、中脳、橋、延髄に分類して検討を行い、機能障害に関してはmodified ranking scale(mRS)を用いて入院時と退院時に評価した。RLSの診断には国際RLS研究グループ(Allen et al, Sleep Med, 2003)の診断基準の必須4項目(1. 通常異常感覚を伴う下肢を動かしたいという衝動、2. 安静時に症状が出現または悪化、3. 運動による症状の完全または部分的な改善、4. 症状は夜のみ出現ないし日中より悪化)を質問紙により調査し、1項目以上が陽性の場合には面接で4項目全てを満たした場合にRLSと診断した。またRLSの診断基準を下肢以外の身体部位に当てはめて満たす場合にRLS亜型(variant)と診断した。RLSの重症度は国際RLS重症度スケール(international RLS rating scale : IRLS)を用いた。不眠はピッツバーグ睡眠質問票(Pittsburgh sleep quality index : PSQI)を、日中の眠気はエプワース睡眠尺度(Epworth sleepiness scale : ESS)を、抑うつ症状はベック抑うつ尺度II(Beck depression inventory-II : BDI-II)を用いて評価した。血液検査にて肝腎機能、ヘモグロビン、LDLコレステロール、クレアチニン、フェリチンなどを測定した。RLS/RLS亜型の有無別に分類し2群間で臨床因子(性別、年齢、脳梗塞部位、血管危険因子、血液検査結果など)をMann-WhitneyのU検定または χ^2 二乗検定やFisher直接法を用いて比較検討した。

【結 果】

急性期脳梗塞患者104例中8例(7.7%)にRLSまたはRLS亜型を認めた。5例(4.8%)に脳梗塞発症前からRLS(4例)またはRLS亜型(下背部1例)があり(pre-stroke RLS/RLS variant)、3例が脳梗塞発症後にRLS(2例)またはRLS亜型(両肩1例)を認めた(post-stroke RLS/RLS variant)。Post-stroke RLS/RLS variant 3例のうち2例(66.7%)が両側症状で、残りの1例が片側症状(脳梗塞症状と同側)であった。Post-stroke RLS/RLS variantの異常感覚は脳梗塞発症から2日以内に出現した。Pre-stroke RLS/RLS variantの40%は脳梗塞発症後にRLS症状の悪化を認めた。Post-stroke RLS/RLS variantの3例中2例(66.7%)がRLS治療を要し、治療により症状の改善を認めた。RLS/RLS亜型有無別の比較では日中の眠気や睡眠の質、脳卒中の分類、既往、採血データでは有意差は認められなかったが入眠困難のスコアがRLS/RLS亜型群において高い傾向がみられた($p=0.058$)。本検討でRLS/RLS亜型と関連のあった脳梗塞部位は延髄(25%)、橋(15.4%)、放線冠(14.8%)、基底核(3.8%)、皮質(3.8%)の順であった。

【考 察】

本検討では急性期脳梗塞患者の7.7%にRLSやRLS亜型を認めた。Post-stroke RLS/RLS variantは2.9%にみられ、急性期脳血管障害後のRLSを検討した過去の報告(10-12%)よりも低い結果であった(Lee et al, Mov Disord, 2009 ; Chandan et al, Acta Neurol Scand, 2018)。一方で、Ruppertら(Eur Neurol, 2015)の脳幹梗塞患者の研究では、30例中1例(3.3%)がpost-stroke RLSで2例(6.7%)がpre-stroke RLSであり本検討と近い合併率であった。我々の検討では日中の眠気や睡眠の質、うつ状態、血液検査データ、脳梗塞病型、mRSはRLS/RLS亜型の有無別で有意差は認められなかった。また、高血圧や脂質異常症、糖尿病、心房細動などの血管危険因子も両群間では有意差はなかった。本検討では、pre-stroke RLS/RLS variant患者の40%がRLSの治療を要し、post-stroke RLS/RLS variant患者の66.7%がドパミン作動薬によりRLS症状が改善したことは重要な結果であると考えられた。本検

討では有意差はなかったが、RLS/RLS亜型群ではRLS症状のない群よりも入眠困難が強い傾向がみられており、RLSの早期診断と治療が脳梗塞患者のQOLを向上させる可能性があると考えられる。

RLSの病態として遺伝的・環境要因の他に脳内鉄欠乏、ドーパミン系障害の他、オピオイドやアデノシン、オレキシン、グルタミン系の関与が示唆されている。脳内部位としては、運動・体性感覚皮質、線条体、前帯状回、視床、視床下部A11領域、黒質、赤核、小脳、下オリーブ核がRLSと関わっている。本検討のpost-stroke RLS/RLS variant 3例は橋内側、内包後脚、右中大脳動脈支配の皮質領域に脳病変がみられた。全体ではRLS/RLS亜型との関連がみられたのは延髄25%、橋15.4%、放線冠14.8%、基底核3.8%、皮質3.7%であった。これらは既報のRLSと関連する脳部位(基底核、脳幹、視床、放線冠、内包)(Lee et al, Mov Disord, 2009)と類似する結果であった。我々の検討ではpost-stroke RLS/RLS variant 3例中2例(66.7%)が両側性であった。Leeら(Mov Disord, 2009)の研究ではpost-stroke RLS 17例中5例(29.4%)が片側性RLSで12例(70.6%)が両側性RLSであった。脳梗塞後の片側性RLSには皮質脊髄路核と基底核-脳幹経路の障害が、両側性RLSの発症の病態は明らかではないものの、基底核などの片側病変により半球間の抑制機能が障害され、対側の運動皮質が活性化することなどが推察されている。

【結 論】

我々の研究では急性期脳梗塞患者の7.7%にRLS/RLS亜型がみられた。RLS症状は脳梗塞後に増悪する可能性があり、RLSの早期診断・治療が患者のQOL向上に重要である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

レストレスレッグス症候群(restless legs syndrome : RLS)は通常異常感覚を伴う下肢の不快感により睡眠障害を引き起こし、日常生活の質(quality of life : QOL)を悪化させる疾患である。RLSには特発性RLSと他の要因による2次性RLSがある。RLSには睡眠中の周期性四肢運動(periodic limb movements in sleep : PLMS)を高率に合併する。2次性RLS/PLMSを引き起こす脳病変として大脳皮質・脳幹・基底核の脳血管障害が報告されている。

申請論文では急性期脳梗塞患者におけるRLS及びRLS 亜型の合併率およびRLSやRLS亜型と病変部位や臨床徴候との関連を調査するために横断研究を行った。急性期脳梗塞患者104例中8例(7.7%)にRLSまたはRLS亜型を認めた。5例(4.8%)に脳梗塞発症前からRLS(4例)またはRLS亜型(下背部1例)があり(pre-stroke RLS/RLS variant)、3例が脳梗塞発症後にRLS(2例)またはRLS亜型(両肩1例)を認めた(post-stroke RLS/RLS variant)。Post-stroke RLS/RLS variant 3例のうち2例(66.7%)が両側症状で、残りの1例が片側症状(脳梗塞症状と同側)であった。Post-stroke RLS/RLS variantの異常感覚は脳梗塞発症から2日以内に出現した。Post-stroke RLS/RLS variant の3例中2例はドーパミンアゴニストによりRLS/RLS variant症状の改善を認めた。RLS/RLS variantの有無別に脳梗塞の臨床分類・場所・機能障害やピッツバーグ睡眠質問票(Pittsburgh sleep quality index : PSQI)、エプワース睡眠尺度(Epworth sleepiness scale : ESS)、ベック抑うつ尺度II(Beck depression inventory-

II : BDI-II)、血液検査の各項目に関して統計学的解析を行ったが、有意差はなかった。しかしPSQI 下位項目C2入眠時間でRLS/RLS variant群は入眠時間が長い傾向にあった。Post-stroke RLS/RLS variant 3例は橋内側、内包後脚、右中大脳動脈支配の皮質領域に脳病変がみられた。全体ではRLS/RLS亜型との関連がみられたのは延髄25%、橋15.4%、放線冠14.8%、基底核3.8%、皮質3.7%であった。脳梗塞後の片側性RLSには皮質脊髄路核と基底核-脳幹経路の障害が、両側性RLSの発症の病態は明らかではないものの、基底核などの片側病変により半球間の抑制機能が障害され、対側の運動皮質が活性化することなどが推察されている。急性期脳梗塞患者においてRLS/RLS亜型(variant)は延髄・橋・基底核・放線冠・大脳皮質病変との関連がみられた。RLS/RLS亜型群で入眠困難が強い傾向があり、RLSの早期診断と治療が脳梗塞患者のQOLを向上させる可能性がある結論付けている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、脳梗塞患者の臨床背景因子を詳細に評価し、RLS/RLS variantの有無にわけ統計学的解析を行っている。急性期脳梗塞は全例MRI検査で確認し、臨床分類も広く用いられている基準を用いている。RLSやRLS variantも問診により診断を確認している。本研究は獨協医科大学病院生命倫理委員会で承認され、研究対象者全例に研究概要や検査に関する説明を行い同意を得ている。以上ことから、本研究方法は妥当なものと判断できる。

【研究結果の新奇性・独創性】

過去には急性期脳梗塞患者とRLSとの関連を検討した報告はあるが、RLS variantを含めたpre-stroke、post-strokeの検討は本研究が世界で初めての報告である。RLS variantに関してもRLS同様に問診によって詳細な評価を行っており、新規性・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、適切な対象群の設定の下、正しい検査方法と適切な統計解析を用いて得られたデータに基づき、論理的に考察を展開している。以上より申請者らの検討の結論は妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

RLSの病態生理はドパミン系、脳内鉄の利用障害などの他、未だ明らかにされていない事が多く、脳梗塞の障害部位とRLS症状との関連を調査することによりRLSの病態解明に寄与する可能性がある。本研究で得られた知見は臨床的に重要かつ有益なもので、当該分野への貢献度も高いと評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、主要な神経疾患である神経変性疾患や脳卒中の診療に携わり、臨床神経学や神経生理学の知見を学んだ上で仮説を立て、本研究を適切に計画・遂行し、貴重な知見を得ている。さらに当該領域での学会発表を経て国際誌への掲載が承認されており、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)

Acta Neurologica Scandinavica

(139 : 260-268, 2019)