

【19】

氏 名	まつ ばら たけ お 松 原 健 朗
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第735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, leg motor restlessness and their variants in patients with Parkinson's disease and related disorders (パーキンソン病関連疾患におけるレストレスレッグス症候群およびその関連症状と亜型の調査)
論文審査委員	(主査) 教授 下 田 和 孝 (副査) 教授 上 田 秀 一 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）は異常感覚を伴う下肢を動かしたいという衝動により不眠をきた。ドパミン作動薬の良好な効果からはドパミン系の障害が考えられている。黒質線条体系ドパミン神経の進行性変性をによる運動症状を特徴とするパーキンソン病（Parkinson's disease：PD）におけるRLS合併率は0-50%と幅がある（Moller et al, J Neurol Sci, 2010）。未治療PD患者において、下肢を動かしたいという衝動はあるがRLS 4徴を満たさないleg motor restlessness（LMR）は健常人より約3倍合併しやすいと報告されている（Gjerstad et al, Neurology, 2011）。PDのない患者において下肢以外の身体部位にRLS症状が生じるRLS variant（restless abdomen、lower back、faceなど）が報告されているが、PDを含むPD関連疾患を対象にした検討はなされていない。

我々はPD関連疾患では内因性ドパミン欠乏を反映して、それぞれ異なるRLS関連症状の特徴を示すと仮定し臨床研究を計画した。

【目 的】

PD、多系統萎縮症（multiple system atrophy：MSA）、進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy：PSP）におけるRLS関連症状（RLS、LMR、RLS variant、LMR variant）の頻度及びその背景因子を調査した。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学病院生命倫理委員会の承認を得て行った。全例において書面でインフォームドコンセントを取得し、2016年4月から2018年3月まで当院を受診し本研究に同意を得られたPD 63例（男性29例/女性34例、年齢 68.3 ± 10.1 歳）、MSA 17例（男性10例/女性7例、年齢 69.2 ± 9.6 歳）、PSP 11例（男性4例/女性7例、年齢 72.7 ± 10.0 歳）を対象とした。PD関連疾患の診断には広く用いられている診断基準を用いた（PD, Postuma et al, *Mov Disord*, 2015；MSA, Gilman et al, *Neurology*, 2008；PSP, Litvan et al, *Neurology*, 1996）を用いた。薬剤性、血管性、外傷性などの二次性パーキンソニズムは脳画像検査および病歴により除外した。認知機能をMini-Mental State Examination（MMSE）にて評価、20点未満の認知症の患者は除外した。睡眠障害はPD sleep scale（PDSS）-2日本語版（Suzuki et al, *J Neurol Sci*, 2012）にて評価した。RLSの診断は国際RLS研究班（International RLS Study Group：IRLSSG）による診断基準を用いた（Allen et al, *Sleep Med*, 2014）。RLSの重症度はIRLSSG rating scale（IRLS）にて評価した。下肢以外の身体部位（腕や体幹など）の症状が単独または優位に生じ、RLS診断基準の必須4特徴を他の身体部位に当てはめると満たす場合 RLS variantとした。下肢を動かしたいという衝動はあるがRLSの他の3つの必須特徴全ては満たさない場合LMRとした。下肢以外の身体部位でLMRの診断基準を満たす場合 LMR variantとした。日中の眠気はEpworth sleepiness scale（ESS）にて評価した。自律神経症状はScales for Outcomes in PD-Autonomic（SCOPA-AUT）日本語版にて評価した。抑うつ症状はBeck Depression Inventory（BDI）-IIにて評価した。疾患重症度はHoehn and Yahr（HY期）、運動症状は Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale（MDS-UPDRS）partⅢ、運動合併症はMDS-UPDRS partⅣにて評価した。画像評価として123I-Metaiodobenzylguanidine（MIBG）心筋シンチグラフィ、Dopamine transporter（DAT）スキャンを施行した。嗅覚検査としてカード型嗅覚同定検査（Open Essence（OE）、和光）を用いた。カイ二乗検定とフィッシャーの正確確率検定を用いて群間のカテゴリ変数を比較した。マンホイットニーU検定とスチューデント t 検定を用いて、2群間の連続変数を比較した。IRLSと他の臨床因子との相関をスピアマンの順位相関係数で分析した。PD、MSA、PSP群間の連続変数の差は、Kruskal-Wallis検定の後Dunn検定、または一元配置分散分析、続いてBonferroni検定を用いて評価した。性別、罹病期間、HY期、レボドパ換算量、SCOPA-AUT、PDSS-2、BDI-IIなどの臨床因子を調整して、PD患者におけるRLS関連症状の寄与因子を決定するためにロジスティック回帰分析を行った。両側p値<0.05を統計学的に有意とみなした。

【結 果】

RLS関連症状（RLS、LMR、RLS variants、LMR variants、その他のrestlessness）の頻度はPD（12.7%、11.1%、0%、1.6%、25.4%）、MSA（5.9%、11.8%、0%、0%、11.8%）、PSP（0%、9.1%、0%、0%、0%）であった。未治療群においてそれぞれのRLS関連症状の頻度はPD（11.5%、7.7%、0%、0%、23.1%）、MSA（7.1%、14.3%、0%、0%、7.1%）、PSP（0%、0%、0%、0%、0%）であった。PDにおいてRLS関連症状のある群（RLS、LMR/LMR variants、その他の

restlessnessを含む)はない群と比較して疾患重症度、SCOPA-AUT、PDSS-2、BDI-IIが有意に高値であった。IRLSはSCOPA-AUTと相関を示した。ロジスティック回帰分析ではRLS関連症状の寄与因子はPDSS-2のみであった。

【考 察】

本研究はPD関連疾患におけるRLS関連症状を詳細に評価した最初の横断研究である。PD患者ではRLSとLMRの頻度はそれぞれ12.7%と11.1%、MSA患者では5.9%と11.8%、PSP患者では0%と9.1%であった。未治療患者におけるRLSおよびLMRの頻度はPD群(11.5%、7.7%)とMSA群(7.1%、14.3%)ではPSP群(0%、0%)よりも高頻度であった。PSP患者ではPDやMSAに比べて前頭葉機能障害を合併することから、症状を正しく認識していないことが一つの要因と考えられた。RLS関連症状のある群は、ない群に比べてPDの罹病期間が長く、重症度が高く、睡眠障害、自律神経障害および抑うつ症状が重度であった。RLSの病態には遺伝的、環境的要因の他、脳内鉄利用障害、中枢ドパミン、オピオイド、グルタミン酸、アデノシン系の関与が考えられている(Garcia et al, BMJ, 2017)。その原因として、RLS関連症状はドパミン系の他にセロトニンを含む非ドパミン系障害、脳内鉄利用障害などにより、PDの疾患進行と関連する感覚運動症状を反映している可能性が考えられる。Piaoら(Sci Rep, 2017)の研究では、PD患者において、RLS合併群はRLS非合併群と比較してSCOPA-AUT、抑うつ症状スコア(HAMD)が高値であり、また血清中の鉄およびトランスフェリンの低下、髄液中のドパミン及びセロトニンの低下を認めた。本研究ではMSA、PSP群は例数が少なかったためMSAとPSPにおけるRLS関連症状の解明には更なる症例の蓄積が必要である。

【結 論】

PDではMSA、PSPと比較しRLS関連症状の頻度が高く認められた。RLS関連症状のあるPDでは疾患重症度、自律神経障害、睡眠障害、抑うつ症状がより重度であり、特に自律神経障害はRLSの重症度と相関を認めた。

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)は異常感覚を伴う下肢を動かしたいという衝動により不眠をきたす疾患である。ドパミン作動薬の良好な効果からはドパミン系の障害が考えられている。パーキンソン病(Parkinson's disease: PD)は黒質線条体系ドパミン神経変性による運動症状を呈する運動障害疾患であり、RLS合併率は0-50%と過去の研究では幅がある。未治療PD患者において、下肢を動かしたいという衝動はあるがRLS 4徴を満たさないleg motor restlessness(LMR)は健常人より約3倍合併しやすいと報告されている。PDのない患者において下肢以外の身体部位にRLS症状が生じるRLS variant(restless abdomen、lower back、faceなど)が報告されているが、PDを含むPD関連疾患を対象にした検討はなされていない。

申請者はPD関連疾患では内因性ドパミン欠乏を含めた各疾患の病態を反映して、それぞれ異なるRLS関連症状の特徴を示すと仮説を立てた。申請論文ではPD、多系統萎縮症(multiple system

atrophy : MSA)、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP) におけるRLS関連症状 (RLS、LMR、RLS variant、LMR variant) の頻度及びその背景因子を調査している。PD 63例、MSA 17例、PSP 11例を対象としRLS関連症状 (RLS、LMR、RLS variants、LMR variants、その他のrestlessness) の頻度はPD (12.7%、11.1%、0%、1.6%、25.4%)、MSA (5.9%、11.8%、0%、0%、11.8%)、PSP (0%、9.1%、0%、0%、0%) であった。未治療群においてそれぞれのRLS関連症状の頻度はPD (11.5%、7.7%、0%、0%、23.1%)、MSA (7.1%、14.3%、0%、0%、7.1%)、PSP (0%、0%、0%、0%、0%) であった。PDにおいてRLS関連症状のある群 (RLS、LMR/ LMR variants、その他のrestlessnessを含む) はない群と比較して疾患重症度、SCOPA-AUT (自律神経障害)、PDSS-2 (睡眠障害)、BDI-II (抑うつ症状) 得点が有意に高値であった。RLS重症度スケール (IRLS) はSCOPA-AUTと相関を示した。ロジスティック回帰分析ではRLS関連症状の寄与因子はPDSS-2のみであった。このことからPDではMSA、PSPと比較しRLS関連症状の頻度が高く認められ、RLS関連症状のあるPDでは疾患重症度、自律神経障害、睡眠障害、抑うつ症状がより重度であり、特に自律神経障害はRLSの重症度と相関を認めたと結論付けている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、広く用いられ妥当性が検証されている診断基準を用いてPD、MSA、PSP患者の診断を行い、各疾患の臨床背景因子を詳細に評価し、RLS関連症状の頻度及びその背景因子について客観的な解析を行っている。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。以上のことから、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PD関連疾患におけるRLSの研究は行われていたが、RLS variants、LMR、LMR variantsを含めたRLS関連症状に関する横断調査は行われていなかった。申請論文はPD、PD関連疾患におけるRLS、RLS variants、LMR、LMR variantsを詳細に評価した世界で初めての横断研究であり新奇性・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。申請論文ではPDにおいてMSA、PSPと比較しRLS関連症状の頻度が高く認められた。またRLS関連症状を有するPDにおいては疾患重症度、自律神経障害、睡眠障害、抑うつ症状がより重度であり、特に自律神経障害はRLSの重症度と相関を認めた。この結果は欧米や本邦からの先行研究を追従する結果であり、LMR、LMR variantsがPDやその他のPD関連疾患で認められたことは新たな知見である。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】

今までPD関連疾患におけるRLSの合併頻度や関連因子に関する研究は行われていたが、RLS variants、LMR、LMR variantsに関する調査は行われていなかった。申請論文はPD関連疾患におけ

るRLS、RLS variants、LMR、LMR variantsを詳細に評価した世界で初めての横断研究であり、PDにおけるRLS関連疾患の有無による臨床背景因子の差異、RLSの重症度と臨床関連因子の相関関係を示した論文である。この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、神経内科学の要である神経変性疾患の診療に携わり、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）

Journal of the Neurological Sciences

(393 : 51-57, 2018)