

第 103 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

周期性四肢運動障害は睡眠障害である！ ——見逃してはならない脚のピクツキと悪い寝相——

堀 口 淳 (島根大学医学部精神医学講座)

1. 概念と診断

周期性四肢運動障害は睡眠覚醒障害のひとつに位置付けられるものである。しかし周期性四肢運動(睡眠時あるいは夜間ミオクローヌス)は不眠の訴えない健常者にも認められる生理的な現象であり、不眠を訴える患者に睡眠ポリグラフ検査を施行し、その存在が確認された場合に初めて「周期性四肢運動障害」と診断され、病的な意義を有するものである。現時点では周期性四肢運動障害は必ずしも抗精神病薬誘発性錐体外路症状として捉えられてはいないが、後述するレストレスレッグズ症候群とアカシジアとの症候学的な関連性があり、また両者の病態の解明に寄与する可能性がある。周期性四肢運動障害の用語の歴史について表1に示す。表1のように、この現象は一時期はNocturnal Myoclonusとも呼ばれていたため、睡眠時(夜間)ミオクローヌス症候群と呼称されていた時期もある。現在では国際分類(ICSD)の流布に伴ってPeriodic Limb Movement(周

期性四肢運動:PLM)と呼ばれる場合が多い。

PLMの運動形態は原則的には睡眠中に限って出現する屈曲性脊髄防衛反射(spinal flexion defense reflex:逃避あるいは防御反射の一種である脊髄自動反射の1型)と同様の運動である。これはBabinski反射類似の母趾の伸展や他趾の開扇と足関節の背屈、膝・股関節の屈曲(三重屈曲現象)の組み合わせ運動である。この母趾運動の持続は0.5秒から5秒間で典型的には20秒から40秒ほどの間隔で周期的に連続して出現する。PLMの定義を表2に示す。

さて、このPLMが原因で、そのために頻回の中途覚醒をきたし、慢性の不眠症を呈するものが周期性四肢運動障害(PLMD)である。両側性の場合が多いが、片側性のみのものもある。通常患者自身がこの異常運動を自覚している場合はまれであるために、PLMDの診断には前脛骨筋の表面筋電図を含めた終夜睡眠ポリグラフ検査が不可欠である。表3にPLMDの診断基準を示す。

表1 周期性四肢運動の歴史

• Nervous Legs Syndrome (1890: Mitchell, S.W.)
• Nocturnal Myoclonus (1953: Symonds, C.P.)
• 終夜睡眠ポリグラフ検査で周期性と脳波上の覚醒反応から不眠症の原因となる (1966: Lugaresi, E.)
• Periodic Movements in Sleep (1980: Coleman, R.M.)
• Periodic Leg Movement (1987: Guilleminault, C.)
• Periodic Limb Movement (1990: 国際分類 <ICSD>)

表2 周期性四肢運動の診断基準
(American Sleep Disorders Association; 1993)

1. 0.5~5秒間持続する筋収縮が繰り返し4回以上連続して出現
2. 筋収縮の出現間隔は5秒以上90秒以下
3. 筋収縮の振幅は覚醒時に随意収縮で導出された振幅の25%以上
4. 左右の前脛骨筋の収縮が同時に出現した場合あるいは1秒以下の間隔で出現した場合は1個の筋収縮とする

2. 病 因

現在のところ、PLMDの病因は解明されていないが、先述したようにPLMの運動形態が屈曲性脊髄防衛反射 (spinal flexion defense reflex) と同様の運動現象が睡眠中に発現することから、この反射や錐体路系を抑制する上位中枢 (背側網様脊髄路など) がノンレム睡眠中に減弱して出現するとの仮説がある。またPLMの運動が周期性 (20~40秒) を示すことから、上位中枢の脊髄前角細胞に対する抑制が睡眠中に周期的に低下する と考える立場や、睡眠中の血管平滑筋や呼吸筋、瞳孔散大筋の緊張の周期性 (20~40秒) 変動 (マイヤー現象) を調節する交感神経系活動との関連を考える研究者もいる。

3. 臨床特徴¹⁾

終夜睡眠ポリグラフ検査を用いた報告などの疫学的検討について表4に示した。PLMを有するものは加齢とともに増加し、表4のように高齢者

表3 周期性四肢運動障害の診断基準 (ICSD：一部改変)

- A. 不眠か過度の眠気の訴え。運動を自覚してない場合もあり
- B. この周期性四肢運動がみられ、下肢運動は足関節、膝関節、股関節の屈曲と母趾の背屈
- C. 睡眠ポリグラフ検査の所見
①運動は20~40秒周期で0.5~5秒の持続時間
②運動に伴って覚醒したり、脳波上の覚醒反応あり
- D. これらの原因となる身体的あるいは精神的疾患なし
- E. 他の睡眠障害によるものでもない
- 最小限基準：A+B

では高頻度である。これらのことは何らの睡眠覚醒障害にも結びつかないPLMが、特に老人では高頻度にみられることを示しており、PLMのすべてに病的意義があるとは断定できない。また表5にPLMDの臨床特徴をまとめて示す。

なおPLMDは、ナルコレプシーの患者にしばしば合併するとの報告や、睡眠時無呼吸の患者、白血病でmethotrexateの投与と放射線治療を受けた小児、L-DOPA誘発性ミオクローヌスの患者、家族性に夜間の下肢けいれんがみられたものや人工腎透析患者などに合併してみられたとの報告がある。

4. 周期性四肢運動の睡眠ポリグラフ上の特徴

PLMのポリグラフの特徴を表6に示す。表6のように、PLMは第1睡眠周期のノンレム睡眠期に出現しやすい。

5. 周期性四肢運動障害の鑑別診断

表7に鑑別診断の際に問題となる主な疾患を示す。

6. 薬物治療

表8にPLMDの薬物治療の概略を示した。問題となるのはクロナゼパムによる脱力やクロナゼパムを含めた他の薬剤の長期効果の減弱などである。薬物療法はあくまでも対症療法であるので、PLMの病態の解明と治療法の確立とが求められる。

表4 周期性四肢運動と周期性四肢運動障害の疫学

- (1) 周期性四肢運動
- ・ PSGが施行された健常高齢者の57% (1985: Reynolds, C.F.)
 - ・ PSGが施行された健常高齢者の45% (1991: Ancoli-Israel, S.)
 - ・ 健常高齢者のアンケート調査では56.5% (1990: 稲見ら)
 - ・ PSGが施行された健常高齢者の39.5% (1994: 毛利ら)
- (2) 周期性四肢運動障害
- ・ 慢性の不眠症患者の11.4% (1975: Guilleminault, C.)
 - ・ PSGが施行された不眠症の12.2%、過眠症の3.5%で、高齢者では18% (1982: Coleman, R.M.)

7. 精神医学 (医療) と PLM

1) レストレスレッグズ症候群

レストレスレッグズ症候群には、一次性のものと抗精神病薬などの薬物や鉄欠乏性貧血など様々な原因によって誘発される二次性のものがある。本症候群の患者の大部分は PLM を合併しており、特有の異常感覚などによる不眠の改善とともに PLM が減少する。レストレスレッグズ症候群の軽快とともに夜間の摂食行動 (夜間摂食飲水症候群) が消失する症例もある。

2) アカシジア

アカシジアは抗精神病薬によって誘発されるこ

との多い副作用のひとつであり、レストレスレッグズ症候群を合併している症例もある。レストレスレッグズ症候群との異同が問題となるが、レストレスレッグズ症候群と同様に周期性四肢運動を合併している場合が多く、アカシジアの改善とともに PLM も減少する例が多い。

3) 抗精神病薬誘発性錐体外路症状の発現と周期性四肢運動

上述したように、周期性四肢運動は不眠を自覚していない健常者にも高頻度に認められる現象である。またレストレスレッグズ症候群やアカシジアの患者の多くに認められ、症状の軽快とともに減少する。至適用量の抗精神病薬の投与によって、総ての患者にこれらの錐体外路系の症状が発現するわけではないので、抗精神病薬誘発性錐体外路症状の発現には個体側の準備性ないし脆弱性が存在しているはずである。著者は抗精神病薬の投与を受ける以前から周期性四肢運動を有している患

表5 周期性四肢運動障害の概念と臨床特徴

1. 睡眠中に四肢の不随意的な周期性の運動によって不眠や過眠がみられる
2. 大部分は中年期以降、特に高齢者に多く、性差はない
3. 本人が周期性四肢運動に気づいてない場合が多い
4. 自覚的には入眠困難や中途覚醒、起床時の下肢のだるさや過眠を訴える

表6 周期性四肢運動の睡眠ポリグラフ上の特徴

1. 一側ないし両側性に出現し、まれに上肢にも見られる
2. 一晚の経過中に一側から両側あるいは他側へと変化する
3. 数十個の群発エピソードが繰り返し出現する
4. 睡眠の第一周期での発現が多い
5. ノンレム睡眠の1か2で多発し、徐波睡眠中には少なく、レム睡眠中にはほとんど出現しない

表7 周期性四肢運動障害の鑑別診断

1. 夜間下肢こむらがえり Nocturnal Leg Cramps
2. 夜間発作性ジストニア Nocturnal Paroxysmal Dystonia
ノンレム睡眠中の体幹をねじらす運動で、ハンチントン舞踏病の初期徴候?
3. 肢端紅痛症 Erythromelalgia
四肢の灼熱痛、皮膚紅斑、皮膚温上昇が日中、夜間の体が温かい時に出現
4. 下肢疼痛足趾運動症 Painful Legs and Moving Toes
下腿と足部の1日中の疼痛と足趾や足関節の不規則性屈伸運動

表8 周期性四肢運動障害の薬物治療

1. 周期性四肢運動障害とレストレスレッグズ症候群の薬物治療は同様である
2. 基礎疾患の有無に注意する
3. ベンゾジアゼピン系剤のうち、クロナゼパムを第1選択薬とする
クロナゼパム 0.5~1 mg 1×就寝前
4. ドパミン製剤、ドパミン作動薬 (ペルゴリド、タリペキソールなど)
①レボドパ・カルビドパ合剤 100~200 mg 1×就寝前
②タリペキソール 0.4~0.8 mg 1×就寝前
5. いずれの薬剤も耐性や効果減弱などあり、長期的にも有効な薬剤の開発が望まれる

表9 「覚醒時」の PLM 類似運動

-
1. Dyskinesias While Awake (1976 : Boghen, D.ら, 1988 : Walters, A.S.ら)
レストレスレッグズ症候群の患者の PSG 施行中の脳波上「覚醒時」の運動
 2. 抗精神病薬服用中のアカシジア患者の「入眠前の覚醒時」の前脛骨筋の周期的収縮
 3. 「Periodic Leg Movements While Awale」の存在 (1998 : 水野ら)
-

者が抗精神病薬の投与を受けた際に、元来の周期性四肢運動が賦活されて増強し、臨床症状としての不眠だけでなく、患者によってレストレスレッグズ症候群やアカシジアさらにはジストニアやジスキネジアなどの錐体外路症状が発現するといった仮説を提唱している。この仮説の証明には、抗精神病薬未治療例を対象に検討する必要がある、現在検討中である。

4) 覚醒時の PLM

著者の共同研究者である水野²⁾は、遅発性アカシジアの患者の安静覚醒時に PLM の運動形態に極めて類似する Babinski 徴候の母趾の背屈と他趾の開扇運動を伴う周期性の不随意運動を観察し、「Periodic Leg Movements While Awale」と称して報告した。この運動は長母趾伸筋の筋放電の持続が約 0.8 秒で最大振幅が約 150 μ V、インターバルが約 1.2 秒の周期性を示すものであった。つまり通常の PLM とは持続やインターバルが異なるものの、運動形態は PLM に酷似しており、さらに興味あることに、この症例ではアカシジアの消失とともにこの運動も見られなくなった。PLM 類似運動のそれまでの報告では、レストレスレッグズ症候群の患者の PSG 施行中の脳波上「覚醒時」の運動として Dyskinesias While Awake (1976 : Boghen, D.ら, 1988 : Walters, A. S.ら)が、また抗精神病薬服用中のアカシジア患者の「入眠前の覚醒時」の前脛骨筋の周期的収縮などが報告されているが、今回の水野の報告以前に発表されたこれらの運動は、すべて「睡眠中の中途覚醒時」や「入眠前覚醒時」といったように夜間の睡眠と関連した時期に見られた運動であって、水野の症例のように睡眠との関連のない日中の覚醒時に見られたとするものではない。

著者はこの臨床経験後から、アカシジアの患者の診察の際には、必ずこの運動の有無を観察することとしており、大部分の患者で同様の運動の存在を確認している。臨床的には、不穏患者で抗精神病薬が投与されている場合や、慢性患者の場合でも、現在の「不穏」症状が患者本来の疾患による不穏症状であるのか、薬剤性のアカシジアによるものなのか、あるいはその両者の重畳した不穏症状であるのかの鑑別が困難な場合が多い。その意味でもこの運動の有無の把握は、アカシジアの存在有無の鑑別に大いに役立つものである。この運動の具体的な把握方法は、患者をやや高めの椅子に座位をとらせ、靴下を脱がせ、両脚を床から離れた位置にし、一般的な問診をして注意を脚から逸らすだけである。アカシジアのある患者では上述した母趾の背屈が主体の運動が観察できるのである。

5) PLM は難治性の不眠症の 1 原因

種々の薬物治療などにも反応性が乏しい不眠患者の中に、この PLMD がかなり存在している可能性がある。先述したように、PLMD の患者でも自身の PLM に気づいていない場合が多く、また高齢者では高頻度に PLM がみられることから、これらの不眠患者に対する治療的診断としてもクロナゼパムは投与する価値のある薬物であると考えられる。

文 献

- 1) 堀口 淳：むずむず脚症候群ほか。臨床精神医学講座 13。中山書店、東京、p. 185-196, 1999
- 2) 水野創一、堀口 淳、山下英尚ほか：遅発性アカシジア患者の覚醒時に認められる周期的な下肢の不随意運動について。臨床精神医学, 40 (7) ; 761-766, 1998