

本邦在宅高齢者における Restless Legs Syndrome の有病率調査

水野創一
Soichi Mizuno

目的：本邦の高齢者における Restless legs syndrome (以下：RLS) の有病率を推測するために、島根県出雲市の在宅高齢者を対象として調査を行った。

方法：対象は8,900人の出雲市内各地域の老人クラブに所属する在宅高齢者から構成された。この調査は2つの部分に分けられた。一次調査は質問票送付によるスクリーニングであり、二次調査は診断面接である。一次調査で「ほぼ確実」と判定された症例が二次調査に進み、確定診断を受けた。

結果：一次調査では3,287人から完全回答が得られたため、これらを解析対象とした。150人が「RLS ほぼ確実」と判断され、これは解析対象全体の4.6%に相当した。一次調査で「RLS 疑いあり」症例が二次調査の対象となった。診断面接や各種検査によって35人(男性9人と女性26人)が「RLS 確実」と判断され、これは解析対象全体の1.06%に相当した。また「RLS 確実」症例の中で、7人(男性2人と女性5人)が症候性 RLS と診断され、残りの28例(男性7人と女性21人)が特発性 RLS と診断された(0.85%)。さらに RLS 全体、特発性 RLS とともに統計学的有意に女性に高頻度であった。

結論：日本の一般高齢者の中での RLS の有病率は欧米諸国でのそれよりも低く、異なる人種間での発症脆弱性に相違があることが示唆された。

<索引用語：restless legs syndrome, 有病率, 在宅居住者, 日本人高齢者, 診断面接>

はじめに

日本精神神経学会所属の先生方には平素から大変お世話になっております。本邦唯一の精神科英文雑誌である Psychiatry and Clinical Neurosciences 誌 (以下：PCN 誌) が本年度より当学会の英文機関誌として発行されることになりました。PCN 誌に掲載された学術論文のエッセンスを本誌の中で紹介する「精神医学のフロンティア」欄が本年4月号から新設されるに当たり、編

集委員長の武田雅俊先生や栗田廣先生から上記拙論文について、内容や制作背景、苦心談などを紹介するよう小生に執筆依頼がありました。英文雑誌を通して精神医学の多様な研究分野における現状や課題、問題点を国際的に呈示する一方で、学会員の先生方にもその内容を認識していただき、少しでも実際の臨床場面でお役に立てれば幸甚と考え、謹んでお受けすることにしました。今回このような論述の場を設けていただいたことについ

表1 一次調査

2000年11月時点での島根県出雲市在住65歳以上の在宅高齢者8900人
 ↓
 国際 RLS 研究班による診断基準の中の4つの必須項目に準拠した自記式質問票を送付
 ↓
 有効回答者:3287人(全体の36.9%)
 男性:1506人(74.6±6.2歳)
 女性:1781人(75.5±6.7歳)
 ↓
 4つの必須項目全てを満たすものを「RLS 疑いあり」, それ以外のものを「RLS なし」に分類
 ↓
 RLS 疑いあり:150人(有効回答者の4.6%)
 男性:63人(4.2%;76.0±6.4歳)
 女性:87人(4.9%;75.7±6.1歳)

て, 関係者の方々に感謝の意を表したいと思いません。以下, 常体文で記載します。

本論文の概要

Restless legs syndrome (以下: RLS) は, 夜間増悪する下肢の異常感覚によって不眠を呈する症候群である。本邦の高齢者における RLS の有病率を推測するために, 島根県出雲市に住む65歳以上の在宅高齢者を対象に疫学調査を行った。島根県北東部に位置する出雲市は人口約88,000人の地方都市で, 2000年11月時点での65歳以上の高齢者数は17,206人(19.8%)であり, その割合は全国平均値に近い。RLS は自覚症状によって重症度判定や診断が行われ, また多様な身体疾患によって類似した症状を呈する場合があるため, 認知症の疑いがある症例や重篤な身体合併症をもつ症例は除外する目的で, 在宅居住者である8,900人(高齢者全体の51.7%)を調査対象とした。

調査は表1, 2に示すように2段階に分けて行った。一次調査は全ての対象者8,900人に対して国際 RLS 研究班が作成した診断基準¹⁴⁾のうち, 4つの必須項目に準拠した自記式の質問票(表3)を送付し, 返信用封筒で回収するものである。調

表2 二次調査

一次疫学調査で週1回以上下肢の異常感覚があると回答した上で, 必須項目の1つでも該当する症例:1188人(有効回答者の36.1%)
 男性:565人(73.8±5.1歳)
 女性:623人(74.8±5.3歳)
 ↓
 国際 RLS 研究班による診断基準に基づいた半構造化面接
 ↓
 RLS 群:28人(有効回答者の0.86%)
 男性:7人(74.9±6.2歳)
 女性:21人(75.4±6.3歳)*
 *女性の割合が有意に高い(p<0.05)

表3 RLS に関する質問項目

最近2週間の状態についてお答え下さい。
 a) この2週間, 手足がしびれたりむずむずするため
 に身体を動かしたくて困ることがありましたか?
 0. なし 1. 1週間に1回未満
 2. 1週間に1~2回 3. 1週間に3回以上
 b) それらの感覚はじっとしているとひどくなる傾向
 にありましたか?
 0. なし 1. あり
 c) それらの感覚は手足を動かしたり歩いたりすると
 和らぐ傾向にありましたか?
 0. なし 1. あり
 d) 症状は夕方や夜, ひどくなる傾向がありましたか?
 0. なし 1. あり

査は地元の老人クラブの協力を介して説明を行い, 各個人の参加同意を得た上で行った。有効回答が得られた3,287人(在宅高齢者の36.9%)を解析対象とした。診断基準の必須項目全てを満たす症例を「RLS 疑いあり群」, それ以外を「RLS なし群」としたところ, 「RLS 疑いあり群」は150人(解析対象者の4.6%)であった。二次調査では郵送調査における偽陰性(ケースの見落とし)をなるべく防ぐために, 一次調査票の項目 a) で「週1回以上, 下肢の異常感覚がある」と回答した上で, 残りの項目 b), c), d) のうち少なくとも1つ以上該当すると回答した者1,188人(36.1%)を対象として, 国際 RLS 研究班の診

断基準に基づく半構造化面接を実施した。最終的に RLS と診断された症例は 28 人 (0.85%) で、女性の割合が有意に高いという結果が得られた (男性 7 人, 女性 21 人)。

質問票送付による調査と面接調査では、当然であるが後者の方がより厳密であり、従って有病率もより低くなっている。本調査のように標準化された診断基準を用いた面接による疫学調査で大規模なものは多くなく、論文作成当時は 2000 年ドイツでの調査¹²⁾ や 2001 年シンガポールでの調査¹³⁾ などが発表されていた。母集団の背景や臨床特性が異なるため、単純比較はできないが、ドイツでの一般高齢者を対象とした調査では、女性に高頻度という点は共通するものの、その有病率 (9.8%) は本調査と比べるとかなり高い。シンガポールでの調査は主にアジア系民族を対象としており、55 歳以上を対象としたもの (0.6%) では本調査に近い有病率となっている。調査結果を一般化できる程度に調整された大規模調査の普及や、有病率の人間比較などが課題となるであろうことを考察した。

Restless legs syndrome について

RLS における異常感覚の性状は「むずむず感」や「灼熱感」, 「こむら返り様の疼痛感」などであり、それらが皮膚表面ではなく、下肢の筋肉や骨などの深部から生じることが多い。好発部位は脛脛部や足底部である。また夜間睡眠中に足関節の背屈運動が数十秒間隔で周期的に出現することがある (periodic limb movements in sleep)²⁾。従って睡眠障害を伴うことが多く、入眠困難や中途覚醒後の再入眠困難、熟眠障害など⁹⁾ が報告されている。臨床症状は 17 世紀の Willis の記述¹⁵⁾ に始まるように古くから知られていたが、疾患概念が確立されたのは比較的近年になってからである⁴⁾。

病態的視点からは、原因不明の「特発性」と各種身体疾患に伴う「症候性」に分類される。「特発性」は特別な誘因なく発症し、家族歴を有することが多く¹⁶⁾、Charcot - Marie - Tooth 病

type 2⁵⁾ やパーキンソン病⁷⁾ と合併することが多いことから、本症候群は精神神経科領域では錐体外路疾患に位置づけられている。症状発現と低血清鉄が関連するという比較的初期の研究結果¹⁰⁾ や鉄欠乏性貧血による症候性 RLS の症例報告¹¹⁾、生化学的に鉄がドパミン生成時に必要なチロシン水酸化酵素の補酵素としての役割をもつこと³⁾ などから、中枢神経系の有効な鉄が不足することによって、最終的にドパミン神経機能不全を引き起こして症状発現に至るとする「鉄-ドパミン仮説」¹⁾ が現時点で有力な病態仮説と考えられている。なお、特発性 RLS 患者の血清中と脳脊髄液中の鉄濃度の乖離については、拙論文⁸⁾ でも詳述している。有病率については調査方法によって大きく異なる。欧米諸国では概ね一般人口の 2~5%⁶⁾ であるのに対して、アジア人ではそれより低いことが推測されている。

治療に関しては特発性 RLS の場合、carbidopa-levodopa 合剤やその他のドパミン作動薬がベースとなり、補助的に opiate や benzodiazepine 製剤を用いる。症候性 RLS の場合は原疾患の治療が優先される。本邦では欧米諸国に比べて症候性 RLS の割合が相対的に高いと考えられているため、鉄欠乏性貧血や慢性腎不全による透析患者、妊婦、抗精神病薬の服用患者を診察する場合は注意を要する。RLS による不眠に対しては、benzodiazepine 系睡眠導入薬やバルビツレート系薬剤、抗ヒスタミン剤などは効果不十分である場合が多い。

論文作成の経緯

小生が睡眠研究を始めて 5 年が経過した 2000 年秋頃、島根医科大学の堀口教授から「高齢者の睡眠障害について調査を行い、RLS に関する疫学データを検討しないか」という勧誘をお受けした。本拠地である島根県出雲市在住の高齢者を対象として睡眠障害、特に RLS に関するリサーチを行うという内容である。当時広島大学精神医学教室に所属し、主に県内の精神科関連病院を 2~3 年間隔でローテートしていた小生にとって、

「臨床研究」という言葉が何故か不思議な響きで興味を刺激したことを覚えている。

RLSの有病率に人種差が存在するであろうことは、近年の研究者によって指摘されていたが、その診断基準が標準化されたのが1995年であり、その後も研究や調査の中心は欧米諸国であった。抗精神病薬の副作用としても生じるRLSには小生も日頃から興味を持っていたので、それと関連する研究への参画は小生にとって歓迎すべきものであったが、同時に困難も予測していた。パーキンソン病に代表されるように、慢性的な神経疾患の有病率を調査することは容易ではない。対象となる母集団の選択方法や調査時期、診察方法などによって結果は大きく変わってしまう。このような問題を理論的に縮小する有効な方法の1つは、母集団の“n”を可能な限り有意義に増やすことである。島根県は全国でも有数の高齢化が進んだ地域であるが、出雲市に関しては大手ハイテク企業の地方工場や、人口の割に多い大規模公立病院の影響もあって、高齢化率は全国平均レベルであった。

2000年11月に一次調査である質問票を郵送回収し、解析を行った。調査票の郵送回収や電話インタビューなどの方法は比較的簡単に大規模調査を行うことができるが、データ回収率が低いと調査結果の信頼性も低下してしまう。本調査での有効回答率36.9%は他の同様の調査と比較して決して高いわけではないが、この結果を「対象の中には健康状態に関心が高く、知的レベルやADLも保持しているいわゆる健常高齢者が多く含まれている」と解釈し、タイトルに“non-institutionalized”を追記して査読の先生方に承認していただいたようである。これは小生の私見だが、疫学調査は妥協すべき点と理論どおり展開すべき点を明確にしなければ、調査目的が曖昧になり、得られた結果の妥当性も揺らいでしまう。もちろん妥協する場合はそれなりの理論的裏付けが必要であることは言うまでもない。

2001年4月から小生も島根医科大学の精神医学教室に移り、一次調査の解析結果に基づいて二

次調査を立案したが、ここからが大変であった。二次調査は診察形式が基本であるため、対象者との面接が不可欠である。一次調査で「RLS疑いあり」と判定されたのは150人で、解析対象の4.6%であったが、上述したようにこれらの症例だけを二次調査の対象としたのでは、偽陰性のケースが発生し、実際の有病率より低めに見積もられる危険がある。しかし全員を二次調査の対象とすることは実際不可能である。そこで得られた妥協案が「下肢の異常感覚をはっきりと自覚できると答えた症例を全て二次調査の対象とする」ことである。その結果1,188人が面接調査の対象となった。対象者全員に二次調査の詳しい内容や面接の手順、日程の説明、研究への参加同意書を郵送し、実際の面接方法を検討した。毎週土日のどちらかは「二次調査の日」として教室の医局員が招集された。市内各地の公民館や集会所などに二次調査対象者を招待し、RLS診断手順のトレーニングを受けている複数の医局員が、病歴の聴取や一般理学的所見、神経学的所見に関する診察を行った。そこでRLSがさらに疑わしいと判定された症例には、島根医科大学の精神科外来でさらに詳細な診断面接や頭部MRI検査、血液検査などを行い、診断を確定した。

二次調査を行った半年間、対象者受診の日程調整や診療場所の予約、返答のない対象者への電話での問い合わせなど、教室の同僚や後輩の先生方に大変な気遣いと労力をかけたことが、調査終了後数年が経過した現在も鮮明に想起される。さらに今回のような大規模調査は単純な力業だけでは困難であろう。堀口教授が日頃から述べておられる「地域に密着した実践的医療」による土台作りがあったからこそ、各老人クラブの会長やその他の関係者の協力が得られ、どうにか調査を達成できたものと考えている。

本論文の意義

ある疾患の有病率調査を妥当に行う場合、1) 標準化された国際診断基準、2) 構造化された診断面接、3) 大規模調査、4) 無作為による標本抽

出、などを満たすことが重要な条件である。過去の報告を例にとると、1) と 2) を満たしていても、対象母集団が特定医療機関の外来受診者であったり、あるいは 3) と 4) を満たしても調査方法が電話インタビューや郵送調査票によるものであったりする場合が多い。本論文ではこれら諸条件をほぼ満たしており、その結果を欧米諸国で行われている同類のものと直接比較することが可能である。

今後の課題

本邦での RLS 疫学調査に関する今後の課題としては、1) 国内他地域での同様の調査、2) 年代別の有病率調査、3) 症候性 RLS と特発性 RLS の割合調査、4) 前述 1) ～3) の結果の国際間比較、などが挙げられる。1) に関しては、同様の調査を異なる地域で行うことで、本邦での有病率をより厳密に推測することが可能となる。なお、本邦内での有病率の地域差については現時点では全く検討されていない。2) については、加齢に従って有病率は増加することが推測されている。このことは欧米での調査でほぼ立証されており、ドパミン神経系の加齢に伴う機能低下との関連が示唆されている。3) について、本邦では欧米諸国に比べて特発性 RLS よりも症候性 RLS の割合が多いのではないかと推測されているが、厳密な検討は行われていない。

今回の調査では特発性 RLS の有病率が 0.85% に対して症候性のそれは 0.22% であった。症候性 RLS の発症誘因となる身体疾患として、悪性腫瘍や鉄欠乏性貧血、慢性腎不全、糖尿病、高血圧、薬剤誘発性などが挙げられている。今回の調査では母集団の臨床背景の均一化および調査範囲の限界などから、比較的健康で認知レベルの高い在宅高齢者だけを対象としたが、今回対象外とした高齢者群の中に症候性 RLS の症例が存在することは十分に考えられる。今後は複数の医療機関との調査連携や、本症候群に関する啓蒙の推進が必要となるであろう。

文 献

- 1) Allen, R.P., Earley, C.J.: Restless legs syndrome. A review of clinical and pathophysiological features. *J Clin Neurophysiol*, 18: 128-147, 2001
- 2) Coleman, R.M., Roffwarg, H.P., Kennedy, S.J., et al.: Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis. A national cooperative study. *JAMA*, 247: 997-1003, 1982
- 3) Conner, J.R., Menzies, S.L.: Cellular management of iron in the brain. *J Neurol Sci*, 134(Suppl): 33-44, 1995
- 4) Ekbom KA.: Restless legs syndrome. *Neurology*, 10: 868-873, 1960
- 5) Gemignani, F., Marbini, A., Di Giovanni, G., et al.: Charcot-Marie-Tooth disease type2 with restless legs syndrome. *Neurology*, 52: 1064-1066, 1999
- 6) Gibbs, W.R.G., Lees, A.J.: The restless legs syndrome. *Postgrad Med*, 62: 329-333, 1986
- 7) Krishnan, P.R., Bhatia, M., Behari, M.: Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case-controlled study. *Mov Disord*, 18: 181-185, 2003
- 8) Mizuno, S., Mihara, T., Inagaki, T., et al.: CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res*, 14: 43-47, 2005
- 9) Montplaisir, J., Boucher, S., Poirier, G., et al.: Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome; a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord*, 12: 61-65, 1997
- 10) Nordlander, N.B.: Therapy in restless legs. *Acta Med Scand*, 145: 453-457, 1953
- 11) O'Keeffe, S.T.: Iron deficiency with normal ferritin levels in restless legs syndrome. *Sleep Med*, 6: 281-282, 2005
- 12) Rothdach, A.J., Trenkwalder, C., Haberstock, J., et al.: Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: The MEMO study. *Neurology*, 54: 1064-1068; 2000
- 13) Tan, E.K., Seah, A., See, S.J., et al.: Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov Disord*, 16: 577-579, 2001
- 14) Walters, A.S.: Group Organizer and Correspondent: Toward a better definition of the restless legs syndrome. *The International Restless Legs Syndrome*

Study Group. *Mov Disord*, 10 ; 634-642, 1995

15) Willis, T. : *The London practice of physic*, 1st ed. Basset and Crooke, London, 1685

16) Winkelmann, J., Wetter, T.C., Collado-Seidel,

V., et al. : Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep*, 23 : 597-602, 2000
