

妊産婦のレストスレッグス症候群/Willis-Ekbom病

Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease during pregnancy

近藤 英明 Hideaki Kondo

済生会長崎病院睡眠医療センター Center for Sleep Medicine, Saiseikai Nagasaki Hospital

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 社会医療科学講座 総合診療学 Department of General Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Health Science

加藤 千穂 Chiho Kato

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 保健学専攻 看護学講座 リプロダクティブヘルス分野 Department of Reproductive Health, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Health Science, Unit of Nursing

江藤 宏美 Hiromi Eto

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 保健学専攻 看護学講座 リプロダクティブヘルス分野 Department of Reproductive Health, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Health Science, Unit of Nursing

2016年6月9日投稿, 2016年9月27日受理

要旨

妊産婦のレストスレッグス症候群/Willis-Ekbom病(RLS/WED)の有病率は同じ地域・人種の非妊産婦と比較して2-3倍と高率である。妊産婦のRLS/WEDの多くは妊娠中に発症し、出産とともに消失する。一部の患者では妊娠中、または授乳中に重症化し、QOLが損なわれることがある。しかし、妊産婦のRLS/WEDに対する治療に関する知見はいまだ十分に蓄積されたものではない。妊産婦のRLS/WEDの病態には遺伝的背景に加えてホルモン動態の変化、鉄欠乏、ビタミンD欠乏、および喫煙等の生活習慣に伴う因子が関わっている。RLS/WEDを合併する妊産婦では妊娠高血圧症候群の合併が多いとの報告もあり妊娠経過や分娩アウトカムへの影響が問題となる。妊娠中のRLS/WED、妊娠糖尿病(GDM)や妊娠高血圧症候群の既往は出産後の慢性のRLS/WED発症のリスクを高める。妊娠中からRLS/WEDに関する啓蒙を行い医療者側も適切に対応することが求められている。

Abstract

Prevalence of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease (RLS/WED) in pregnant women is two to three fold higher than that in non-pregnant women in similar geographic and/or ethnic populations. Most cases of RLS/WED during pregnancy are of new onset and disappear soon after delivery. In some patients, symptoms of RLS/WED worsen during pregnancy or lactation period and impair their health related quality of life. However, treatment of RLS/WED during pregnancy has not been established yet. In addition to a genetic background of RLS/WED, change of hormonal status, iron deficiency, vitamin D deficiency, and lifestyle related factors, such as smoking, affect the pathophysiology of RLS/WED during pregnancy. Pregnancy induced hypertension (PIH), which is highly comorbid, may affect pregnancy course and delivery outcome. A history of RLS/WED during pregnancy, gestational diabetes mellitus, and PIH increases the risk of chronic persistent RLS/WED after delivery. Providing information about RLS/WED to pregnant women, and medical action against RLS/WED are needed.

キーワード

レストスレッグス症候群/Willis-Ekbom病、妊娠、有病率、病態生理、治療

Key words

restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, pregnancy, prevalence, pathophysiology, treatment

1. はじめに

レストスレッグス症候群/Willis-Ekbom病 (Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom disease : RLS/WED) は下肢を中心とする動かしたい衝動感に、通常、下肢のむずむず感や灼熱感などの異

常知覚を伴う疾患である。症状は安静時に増強し、動くことで軽減し、夕から夜間にかけて顕在化することが多い。入眠困難や中途覚醒、さらには中途覚醒後の再入眠困難を主体とする不眠も伴

い、健康関連QOLも低下することがある (Allen et al 2014、表1)。RLS/WEDを有する高齢者を対象とした調査では、睡眠の質が低下している者

は81%と著しく高率で、大うつ病も15.3%に合併し、身体的・精神的にQOLが低下している (Kim et al 2010)。妊産婦ではRLS/WEDは高率に合併

表1. 国際レストレスレッグス症候群研究グループ (International Restless Legs Syndrome Study Group: IRLSSG) のrestless legs syndrome/Willis-Ekbom disease (RLS/WED) のコンセンサス診断基準 (2012年改訂版、Allen et al 2014、著者和訳)

RLS/WEDは、神経学的な感覚運動障害でありしばしば睡眠を妨げQOLを低下させるが、遺伝的背景、環境因子、および医学要因により様々な表現形をとる。症状の頻度は1ヶ月または1年に1回未満であるものから毎日出現するものまでかなり変動し、重症度も無視できるほど軽いものから生活を大きく妨げるものまで様々である。症状はある期間寛解状態を呈することもあるが、その期間は様々である。RLS/WEDは、必要に応じて臨床経過やその他の臨床所見を加味して、以下の5つの必須診断基準すべてを満たす症状の出現様式を確認することにより診断される。

必須診断基準 (以下のすべての基準を満たす) :

1. 脚を動かしたい衝動感があり、必ずしもいつもではないが、ほとんどの場合、この衝動感は脚の落ち着かない不快感を伴っている、または脚の落ち着かない不快感により衝動感が引き起こされると感じている^{a,b}。
2. 脚を動かしたい衝動感と合併する不快な感覚は、横たわっているときや座っているときのような安静時や非活動時に生じる、または増悪する。
3. 脚を動かしたい衝動感と合併する不快な感覚は、少なくとも活動を続けている間は、歩行またはストレッチのような運動により部分的に、または完全に緩和される^c。
4. 安静時や非活動時の脚を動かしたい衝動感と合併する不快な感覚は、日中よりも夕方または夜間にのみ生じる、または増悪する^d。
5. 主として他の疾患あるいは日頃の振る舞い (例えば筋肉痛、静脈うっ滞、下肢浮腫、関節炎、下肢のこむら返り、体位依存性不快感、貧乏揺すり) における症状として、上記特徴の発現はそれだけでは説明できない^e。

RLS/WEDの臨床経過 :^f

- A. 慢性持続型 RLS/WED : 未治療の際に、症状が過去1年間に少なくとも平均して週2回出現した。
- B. 間欠型 RLS/WED : 未治療の際に、症状が過去1年間に平均して週2回未満、またはこれまでで最低5回発症した。

RLS/WEDの臨床的意義 :

RLS/WEDの症状は、睡眠、活力、日々の活動性、行動、認知機能または気分に影響を及ぼすことにより、社会生活、職業、教育、または他の重要な分野の役割においてかなりの苦痛や障害を引き起こす。

- a. 時に脚を動かしたい衝動感は不快感を伴わずに出現することがあり、脚に加えて腕や体の他の部位にも症状が出現することがある。
- b. 小児の場合、これらの症状は子供自身の言葉で表現されるべきである。
- c. 症状がとても重症である場合、動くことによる症状の緩和は認められないかもしれないが、以前はあったはずである。
- d. 症状がとても重症である場合、夕方や夜間に症状が増悪することは認められないかもしれないが、以前はあったはずである。
- e. これらの状態はしばしば「RLS/WED mimics」と言われるが、診断基準の1から4に合致するか似ている症状を呈するため、特に各種調査においてRLS/WEDと混同されることが多い。ここには疫学研究と臨床の現場で特に重要なこととして注意するものをいくつか例示している。RLS/WEDはこれらの状態に併存しているかもしれないが、RLS/WEDの症状は、程度、出現する状況や特徴を考慮すると、その他の状態の一部として通常生じる症状よりもより特徴的である。
- f. 臨床経過の基準は小児例、または妊娠時や薬剤起因性のRLS/WEDなどの高頻度で認められるが問題となる状態の期間が限定されているRLS/WEDをきたす特殊な場合には適応しない。

するが、RLS/WEDの第一選択薬であるドパミン作動薬は妊産婦では禁忌である。多くの症例では出産とともに症状は消失する。しかし、中には出産後も症状が続き断乳を強いられる例もある。

妊娠することでRLS/WEDが顕在化するメカニズムについては明らかになっていない。また、RLS/WEDが妊娠経過、出産後の健康状態に影響を及ぼすのかについては、少数の報告がなされているのみである。さらに、治療法についても妊産婦を対象とした二重盲検試験はこれまで行われておらず、胎児や乳児の安全性にも配慮した治療法も確立されていない。本稿では、妊産婦のRLS/WEDについてこれまでの報告を概説する。

2. 頻度

妊産婦のRLS/WEDの有病率は同世代で同じ地域の女性の有病率の2-3倍と高く、欧米では15-25%である (Picchietti et al 2015)。一般成人の有病率が低いアジア地域では2.9-19.9%である (Chen et al 2012, Harano et al 2008, Ko et al 2012, Liu et al 2016, Shang et al 2015, Suzuki et al 2003, Wei et al 2013、表2)。20歳から49歳の一般成人

女性を対象としたわが国におけるRLS/WEDの有病率は2.0-5.5%である (Nomura et al 2008)。アジア地域でも1つの報告を除き、妊産婦のRLS/WEDの有病率は10%以上と非妊産婦の女性と比較して高率である。

有病率調査は、RLS/WEDの診断基準、用いた質問票、RLS/WED mimics (RLS/WEDと類似の症状を呈する疾患) を除外するための除外基準を設定しているか、および、症状の出現頻度を加味するかにより影響を受ける。多くの疫学調査ではNational Institutes of Health/International Restless Legs Syndrome Study Group (NIH/IRLSSG) の診断基準が使用されていた。NIH/IRLSSGの診断基準では従来の診断基準と比較して症状を分かり易い具体的な表現に改め、疫学調査を想定した各国語に翻訳した質問を掲載していた (Allen et al 2003, Allen et al 2014)。一般的に除外基準を設定し、ある一定以上の頻度を診断に適応すると有病率は低くなる。

アジア地域も含めて有病率が10%以下との研究は一つのみで2.9%と報告されている (Harano et al 2008)。この日本で行われた調査では、NIH/

表2. 東アジア諸国での妊婦のRLS/WED有病率

年	報告者	国	n	診断基準	症状の出現頻度	有病率 (%)
2003	Suzuki	Japan	16,528	1995IRLSSG	「全くない」または「ほとんどない」以外の者	19.9
2008	Harano	Japan	19,441	NIH/IRLSSG	「時に」「しばしば」または「いつも」である者	2.9
2012	Chen	Taiwan	461	NIH/IRLSSG*	1ヶ月に4日以上	10.4
2012	Ko	Korea	689	NIH/IRLSSG	設定なし	19.4
2013	Wei	China	200	NIH/IRLSSG	設定なし	17.0
2015	Shang	China	1,584	NIH/IRLSSG*	1ヶ月に3回以上、または2ヶ月間に4回以上	11.7
2016	Liu	China	3874	NIH/IRLSSG	1ヶ月に4回以上	12.3

RLS/WED 診断のために Suzuki らの報告以外はすべて NIH/IRLSSG 診断基準を用いている。症状の出現頻度を明確に設定し RLS/WED mimics を除外する項目を設定している報告では有病率はやや低値となる。* RLS/WED mimics を除外。

NIH, National Institutes of Health

IRLSSG, International Restless Legs Syndrome Study Group

IRLSSGの診断基準にもとづく自記式質問票を用いて、ある一定以上の頻度の対象者をRLS/WEDとして検討が行われていた。NIH/IRLSSG以前の診断基準を用いて頻度を設定していなかった同様の報告(Suzuki et al 2003)の19.9%と比較するとかなり低率である。頻度は重症度とも密接に関わる項目である。有病率調査に頻度を加味することの影響に留意する必要がある。

RLS/WED様の症状を呈するRLS/WED mimicsを診断の際に除外することは妊産婦においても重要である。特に、こむらがえりは妊産婦では40%と高頻度で、RLS/WEDとの鑑別が必要である(American Academy of Sleep Medicine 2014)。妊産婦では腹位の増大とともに出現する臥床時の不快感、腰痛や骨盤部の痛み、下肢静脈のうっ滞も高率であり、RLS/WEDとの鑑別を要する。2012年に改訂されたIRLSSGの診断基準では、主要症状の存在に加えて、症状がRLS/WED mimicsのみでは説明できないことも必要とされている(Allen et al 2014, 表1)。近年、開発されているRLS/WED診断のための質問票(Allen et al 2009, Benes and Kohnen 2009, Walters et al 2014)ではRLS/WED mimicsの項目が含まれている。特に、Cambridge-Hopkins質問票(Allen et al 2009)は自記式質問票で日本語化が進められており妊婦のRLS/WEDに関わる研究や臨床に活用されることが期待される。

3. 臨床経過

妊産婦のRLS/WEDの多くは妊娠中に症状が出現し、出産とともに消失する。妊産婦のRLS/WEDの9.9-33%は妊娠前からRLS/WEDが存在しており、残り7-9割の者は妊娠中に症状が顕在化する。有病率は妊娠後期にピークを迎える(Picchietti et al 2015)。妊娠中にRLS/WEDを発症した患者の97%は出産3日以内に軽快する(Uglane et al 2011)。出産後のRLS/WEDの有病率は3-31%と報告されている(Picchietti et al 2015)。妊娠前からRLS/WEDが存在する例では出産後も症状が続いている症例が多いものの、その実態は十分に明らかにされていない。

RLS/WEDの重症度に関する報告は少ない。ブラジルの妊産婦を対象として国際RLS評価尺度(International RLS Rating Scale)を用いた調査

では、その半数以上は重症、もしくは、最重症である(Alves et al 2010)。十分に管理されている妊産婦が多い我が国における妊産婦のRLS/WEDの重症度の報告はない。今後、我が国においても妊産婦のRLS/WEDの重症度に関する報告が必要である。

RLS/WEDに高率で認められる周期性下肢運動(periodic leg movements : PLM)の妊産婦における合併頻度は報告されていないが、PLMは出産後には少なくなる。ポリソムノグラフィーを使用した検討では、RLS/WED群(n=8)のPLM指数(検査中1時間当たりのPLMの回数)の平均±標準偏差は、妊娠中と出産後でそれぞれ42.14 ± 42.79、15.44 ± 20.24/h (vs. コントロール群(n=7) 1.96 ± 1.32、1.62 ± 1.84/h)とRLS/WED群では有意に高値で出産とともに低下する(Dzaja et al 2009)。アクチグラフを用いてRLS/WED群11人を対象とした検討でも、PLM指数の平均±標準偏差は出産前後でそれぞれ16 ± 13から7 ± 8/hに低下する(Hubner et al 2013)。いずれも少数の報告でありばらつきが大きいことに注意を有する。今後、妊娠中(可能であれば妊娠前)から出産後にかけてのPLMの合併率と変動について検討されることが必要である。

RLS/WEDの存在は妊娠経過や出産アウトカムに影響を及ぼすことが懸念される。子癇前症の合併はRLS/WED群と非RLS/WED群でそれぞれ17.5、3.0%とRLS/WEDで有意に高い(p=0.03, Ramirez et al 2013)。高血圧を合併するリスクは非RLS/WED群と比較してRLS/WEDの症状出現が週に7回以上の者で3.56 (95%信頼区間(Confidence interval : CI)、1.01-8.92)倍に高まる。同じ報告では子癇前症発症のリスクは2.97 (95% CI、2.28-3.87)倍に、冠動脈疾患や心不全などの心血管合併症発症のリスクは2.56 (95% CI、2.04-3.21)倍に高まる(Liu et al 2016)。帝王切開はRLS/WED群と非RLS/WED群でそれぞれ58.2、44.5% (Odds ratio 2.40、95% CI、1.3-4.4、p=0.027)とRLS/WED群で有意に高値である(Vahdat et al 2013)。妊娠糖尿病(Gestational Diabetes Mellitus : GDM)においては非GDMと比較してRLS/WEDの有病率は統計学的には有意ではないものの高率である(GDM群 vs 非GDM群 : 46 vs 19%、p=0.07、Bisson et al 2014)。

RLS/WEDを合併する妊産婦を、より嚴重に管理する必要があるのかどうかについては今後の検討が必要である。

妊娠中のRLS/WED、GDMや妊娠高血圧症候群の既往は、出産後の慢性のRLS/WED発症のリスクを高める。妊娠中にRLS/WEDを発症し出産後に症状が軽快した者では、その後に慢性RLS/WEDに移行するリスクが、妊娠中にRLS/WEDを認めなかった群の約4倍に高まる (Cesnik et al 2010)。また、GDMの既往は妊娠中のRLS/WEDに関わらず、その後のRLS/WED発症のリスクを約3倍に高める (Innes et al 2015)。同様に、妊娠高血圧症候群の既往もその後のRLS/WED発症のリスクを約2倍に高める (Innes et al 2016)。妊娠を契機に見いだされるRLS/WED、GDM、および妊娠高血圧症候群では出産後に慢性のRLS/WEDに移行するリスクが高いこと、治療可能な疾患であることを対象となる妊産婦に情報提供することが求められる。

4. 病態生理

RLS/WEDが妊娠とともに発症し出産とともに軽快することを考慮すると、妊娠に伴う変化がRLS/WED発症に関わることが推察される。エストロゲンの血中濃度は非妊娠時と比較すると1000倍近くになる。RLS/WEDを有する妊産婦では非RLS/WED群と比較して血中エストロゲン濃度が高値である (Dzaja et al 2009)。しかし、この報告は対象者が両群で各10名と少数である。500名近くの対象者での検討では両群で血中エストロゲン濃度は有意差を認めない (Hubner et al 2013)。血中エストロゲン濃度と妊娠中のRLS/WEDとの関連性は不明確であるが、エストロゲンはRLS/WEDの病態において重要なドーパミン神経系への影響を介して病態と関わる可能性は否定できない。

エストロゲンは妊娠時の高プロラクチン血症維持のためにドーパミン神経系を抑制する。妊娠中には血中プロラクチン濃度は次第に増加し、妊娠後期には非妊娠時の約10倍に達する。下垂体前葉のプロラクチン分泌は視床下部弓状核のドーパミン神経によるネガティブフィードバックを受けている。血中に分泌されたプロラクチンは弓状核ドーパミン神経に発現するプロラクチン受容体を介して細胞内の情報伝達が行われドーパミンが産生され下垂

体門脈系に分泌される。妊娠中にはこの弓状核におけるドーパミン産生が抑制されることにより高プロラクチン状態が維持される。高プロラクチン状態が維持されることにより乳腺が発達し出産後の授乳に備えている。この高プロラクチン血症の維持のためにエストロゲンはドーパミン神経系におけるプロラクチン受容体以下の細胞内シグナル伝達を抑制する役割を担っている (Andrews 2005)。

妊娠中のドーパミン産生の抑制が他のドーパミン神経系、特に、RLS/WEDの病態で重要なA11 (視床下部から脊髄後角や中間外側核へ投射する抑制性ニューロン) でも生じているかは明らかになっていない。しかし、プロラクチン受容体はA11にも発現しており (Patil et al 2014)、弓状核における同様のドーパミン産生抑制が生じている可能性がある。さらに、プロラクチン受容体は脊髄後根神経節やグリア細胞にも発現し、疼痛発現にも関わっている (Patil et al 2013)。RLS/WEDが女性に多いことや、妊娠中にRLS/WEDが顕在化する病態には、プロラクチンが関与しているのかもしれない。

ドーパミン産生の律速酵素であるチロシン水酸化酵素の活性に鉄の結合が必要であり、鉄不足はドーパミン合成系の低下を介してRLS/WED発症、重症化に関与する。妊産婦では鉄不足、血清フェリチン値低下は高頻度に認められる。RLS/WED群の妊産婦では非RLS/WED群と比較して血清フェリチン値が低値である (Lee et al 2001, Neyal et al 2015)。しかし、両群間で有意差を認めないとの報告もある (Dzaja et al 2009, Hubner et al 2013)。多くの場合、血清フェリチン値は両群共に低値であることが多い。必ずしも貯蔵鉄欠乏によりRLS/WEDが発症するわけではないが、鉄の補充は妊産婦においても症状改善には有効なことが報告されている (Picchietti et al 2012, Vadasz et al 2013)。鉄不足は病態の一部として考慮すべきであろう。

妊娠時のRLS/WEDにはビタミンD欠乏の影響も考慮する必要がある。妊娠時にはカルシウムの需要が高まり生体内での活性型ビタミンDである 1α 、25-ジヒドロキシビタミンDの産生量が高まり出産後に低下する。しかし、日照を受ける機会が少ない妊産婦では妊娠期間中に25-ジヒドロキシビタミンD濃度は低値となる (MacLennan et al

1980)。非妊産婦での検討ではビタミンD欠乏がRLS/WEDでは多く (Oran et al 2014)、ビタミンD補充によりRLS/WEDの重症度が軽減する (Wali et al 2015)。さらに、ビタミンD受容体遺伝子のSNPsはRLS/WEDのリスクを高める (Jimenez-Jimenez et al 2015)。中枢神経系においてビタミンDはドパミン神経系の維持、ドパミン合成と関与することが報告されている (Jiang et al 2014, Orme et al 2013, Shinpo et al 2000)。妊娠時のRLS/WEDとビタミンDに関する報告はなく今後の検討が待たれるところである。

妊娠に伴い同じようなホルモン動態の変化や鉄欠乏が認められるにも関わらずRLS/WEDを発症するかどうかには遺伝的背景が関わっている可能性がある。Hubnerら (2013) はRLS/WED群の36%はRLS/WEDの家族歴があり非RLS/WED群ではRLS/WEDの家族歴がなかったと報告している。RLS/WEDには複数の疾患関連遺伝子が報告されている (Stefansson et al 2007, Winkelmann et al 2007, Winkelmann et al 2011)。現在のところ妊娠中のRLS/WEDと既報の疾患関連遺伝子についての報告はない。妊娠中に認められるRLS/WEDの多くは、遺伝的背景に妊娠時の貯蔵鉄欠乏、ビタミンD欠乏、ホルモン動態の変化、種々の環境因子が加わり顕在化することが推察される (図1)。

5. 治療法

RLS/WEDの増悪因子となり得る生活習慣への対応は非妊産婦と同じである。特に、禁煙と禁酒については胎児への影響を考慮すると強く推奨される。血清フェリチン値の低値が認められる重症度が高い症例では、鉄の補充療法が考慮される。その他の薬物療法に関しては胎児や乳児への影響を含めて注意深く考慮する必要がある (Picchiatti et al 2015)。妊娠前より治療されている患者の場合は、催奇形性の問題を考慮すると計画妊娠として薬剤を変更する必要もある。そのため、妊娠可能なRLS/WED患者に鉄剤以外の薬物療法を導入する際には、治療開始時や治療早期に妊娠前の対応について十分に説明しておくことが望まれる。

ドパミン作動薬は催奇形性、プロラクチン分泌抑制を考慮すると妊娠前より中止するとともに授乳期にも服用を避ける。ドパミン作動薬は断乳目的、乳汁分泌抑制目的でも使用される薬剤である。出産後の重症RLS/WEDの場合には、ドパミン作動薬を使用して断乳することが必要となることがある。ドパミン作動薬はRLS/WED治療の第1選択薬となっている薬剤であり、上記の問題をRLS/WEDの治療を担当する医師も十分に留意する必要がある。日本でRLS/WEDに対する治療薬として保険適応を取得しているプラミペキソールとロチゴチンはいずれも妊娠、又は、妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌である。ラッ

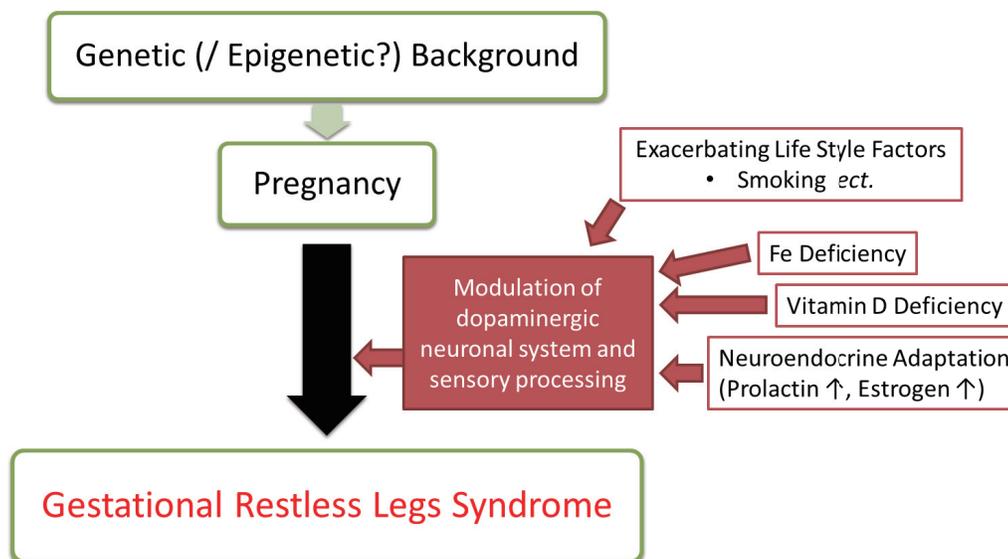


図1. 妊娠中のRLSの病態生理

トを用いた生殖発生毒性試験で、プロラクチン分泌抑制作用により、妊娠黄体の機能維持、及び着床がともに阻害されることに起因すると推察される生存胎児数の減少が認められている。

$\alpha 2\delta$ リガンドであるガバペンチン、ガバペンチンエナカルビル、プレガバリンもRLS/WED治療薬として使用される。日本ではガバペンチンエナルカビルがRLS/WED治療薬として保険適応を取得している。本薬は妊産婦には「治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること」となっている。欧米での報告では妊娠経過に問題がなかったことが報告されている(Guttuso et al 2014)。しかし、症例数が少なく、少なくとも妊産婦を対象としたRCTは行われていない。ラットで乳汁中への移行が確認されており、授乳婦に投与する際には授乳を中止させることが必要である。ガバペンチンにおいてマウスで骨化遅延、ラットで尿管拡張・腎盂拡張、ウサギで着床後胚死亡率増加が、プレガバリンにおいてラット、ウサギで母動物への影響、胎児の骨化遅延・抑制が認められている。いずれの報告でも催奇形性は報告されていない。

かつて日本でRLS/WEDの治療薬剤として頻用されていたクロナゼパムは他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様の注意が必要である。本剤も妊産婦には「治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること」となっている。新生児の退薬徴候(新生児仮死)については特に留意が必要である。また、乳汁中の移行によりヒトでは新生児の無呼吸、新生児黄疸増強が問題となることがある。

オピオイドもRLS/WEDの治療薬剤として使用されることがある。この種類の薬剤も妊産婦には「治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること」となっている。新生児の退薬徴候が出現する危険性も留意する必要がある。動物実験では器官形成、不全骨化が報告されている。ヒトでは乳汁移行が報告されており授乳中には授乳を中止させることが必要である。近年、慢性疼痛にも保険適応を取得しているトラマドールはオピオイド作用に加えてモノアミン増強作用を有している。PLMの増加やRLS/WED症状の悪化には注意して使用することが必要である。

以上の薬剤情報は、医薬品医療機器総合機構

(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA) の website (URL <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) に掲載されている各薬剤の添付文書およびインタビューフォームを参照されたい。

6. 今後の展望

妊娠時にRLS/WEDは高率に認められるものの、出産数日後に軽快する例が多い。その病態に高エストロゲン血症、高プロラクチン血症が関与することが推察される。妊娠・出産時程ではないものの月経周期、特に月経前には同様のホルモン変動が認められる。今後、月経周期とRLS/WED症状の変動との関連性が明らかにされることが必要である。妊娠時だけでなく月経周期に関連したRLS/WED症状の変動が明らかとなると、女性にRLS/WEDが多い理由の一部を説明できるかもしれない。

RLS/WEDは医療従事者においても依然として認知度は低く産科領域で治療が行われている症例はわずかである。妊娠時にRLS/WEDに対してスクリーニングが行われ適切に診断するとともに、出産後に一旦症状が軽快しても、その後慢性のRLS/WEDに移行するリスクが高いこと、治療可能な疾患であることを妊娠中に伝えておくことが必要であろう。

PLMの妊娠から出産後の変動に関しても今後明らかにされる必要がある。RLS/WEDと診断されなくともホルモンの変動を考慮すると、PLMは妊娠経過で増加し、出産後に減少するのかもしれない。RLS/WEDと非RLS/WEDの妊産婦でPLMの合併する頻度、程度も違いがあるのかなどに関する検討も必要であろう。

治療薬に関しては母体、胎児、新生児、及び、乳児に対する影響まで考慮すると適切なRCTを計画すること自体が困難と言わざるを得ない。特に治療中の女性が妊娠した際には大きな問題となる。ドパミン作動薬を使用することは避けておき、鉄の補充を十分に行い、生活指導を強化することが必要である。それでも症状がコントロール困難な重症例に対しては可能な限り少量の $\alpha 2\delta$ リガンド、オピオイド、ベンゾジアゼピン系薬剤を使用することになると思われる。その際にも、患者へは十分に説明し、患者が「理解」にもとづいて自

ら「意志決定」することを医療者が支えることが重要と思われる。授乳中に重症化する症例では断乳した上で薬剤を使用する必要がある。治療症例を集積しつつ専門家で対応策を継続的に協議する必要があると思われる。

引用文献

Allen RP, Burchell BJ, MacDonald B et al (2009). Validation of the self-completed Cambridge-Hopkins questionnaire (CH-RLSq) for ascertainment of restless legs syndrome (RLS) in a population survey. *Sleep Med* 10, 1097-1100.

Allen RP, Picchiatti D, Hening WA et al (2003). Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology: A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 4, 101-119.

Allen RP, Picchiatti DL, Garcia-Borreguero D et al (2014). Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 15, 860-873.

Alves DA, Carvalho LB, Morais JF et al (2010). Restless legs syndrome during pregnancy in Brazilian women. *Sleep Med* 11, 1049-1054.

American Academy of Sleep Medicine (2014). *Sleep Related Leg Cramps*. International classification of sleep disorders, 3rd ed. pp299-303. American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL.

Andrews ZB (2005). Neuroendocrine regulation of prolactin secretion during late pregnancy: easing the transition into lactation. *J Neuroendocrinol* 17, 466-473.

Benes H and Kohnen R (2009). Validation of an algorithm for the diagnosis of Restless Legs Syndrome: The Restless Legs Syndrome-Diagnostic Index (RLS-DI). *Sleep Med* 10, 515-

523.

Bisson M, Series F, Giguere Y et al (2014). Gestational diabetes mellitus and sleep-disordered breathing. *Obstet Gynecol* 123, 634-641.

Cesnik E, Casetta I, Turri M et al (2010). Transient RLS during pregnancy is a risk factor for the chronic idiopathic form. *Neurology* 75, 2117-2120.

Chen PH, Liou KC, Chen CP et al (2012). Risk factors and prevalence rate of restless legs syndrome among pregnant women in Taiwan. *Sleep Med* 13, 1153-1157.

Dzaja A, Wehrle R, Lancel M et al (2009). Elevated estradiol plasma levels in women with restless legs during pregnancy. *Sleep* 32, 169-174.

Guttuso T Jr, Shaman M and Thornburg LL (2014). Potential maternal symptomatic benefit of gabapentin and review of its safety in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 181, 280-283.

Harano S, Ohida T, Kaneita Y et al (2008). Prevalence of restless legs syndrome with pregnancy and the relationship with sleep disorders in the Japanese large population. *Sleep and Biological Rhythms* 6, 102-109.

Hubner A, Krafft A, Gadiant S et al (2013). Characteristics and determinants of restless legs syndrome in pregnancy: a prospective study. *Neurology* 80, 738-742.

Innes KE, Kandati S, Flack KL et al (2015). The Association of Restless Legs Syndrome to History of Gestational Diabetes in an Appalachian Primary Care Population. *J Clin Sleep Med* 11, 1121-1130.

Innes KE, Kandati S, Flack KL et al (2016). The Relationship of Restless Legs Syndrome to History of Pregnancy-Induced Hypertension. *J Womens Health (Larchmt)* 25, 397-408.

Jiang P, Zhang LH, Cai HL et al (2014). Neurochemical effects of chronic administration of calcitriol in rats. *Nutrients* 6, 6048-6059.

- Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Martin E, Alonso-Navarro H et al (2015). Association Between Vitamin D Receptor rs731236 (Taq1) Polymorphism and Risk for Restless Legs Syndrome in the Spanish Caucasian Population. *Medicine (Baltimore)* 94. e2125.
- Kim KW, Yoon IY, Chung S et al (2010). Prevalence, comorbidities and risk factors of restless legs syndrome in the Korean elderly population - results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *J Sleep Res* 19, 87-92.
- Ko H, Shin J, Kim MY et al (2012). Sleep disturbances in Korean pregnant and postpartum women. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 33, 85-90.
- Lee KA, Zaffke ME and Baratte-Beebe K (2001). Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron. *J Womens Health Gend Based Med* 10, 335-341.
- Liu G, Li L, Zhang J et al (2016). Restless legs syndrome and pregnancy or delivery complications in China: a representative survey. *Sleep Med* 17, 158-162.
- MacLennan WJ, Hamilton JC and Darmady JM (1980). The effects of season and stage of pregnancy on plasma 25-hydroxy-vitamin D concentrations in pregnant women. *Postgrad Med J* 56, 75-79.
- Neyal A, Senel GB, Aslan R et al (2015). A prospective study of Willis-Ekbom disease/restless legs syndrome during and after pregnancy. *Sleep Med* 16, 1036-1040.
- Nomura T, Inoue Y, Kusumi M et al (2008). Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan. *Mov Disord* 23, 2363-2369.
- Oran M, Unsal C, Albayrak Y et al (2014). Possible association between vitamin D deficiency and restless legs syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10, 953-958.
- Orme RP, Bhangal MS and Fricker RA (2013). Calcitriol imparts neuroprotection in vitro to midbrain dopaminergic neurons by upregulating GDNF expression. *PLoS One* 8, e62040.
- Patil MJ, Henry MA and Akopian AN (2014). Prolactin receptor in regulation of neuronal excitability and channels. *Channels (Austin)* 8, 193-202.
- Patil MJ, Ruparel SB, Henry MA et al (2013). Prolactin regulates TRPV1, TRPA1, and TRPM8 in sensory neurons in a sex-dependent manner: Contribution of prolactin receptor to inflammatory pain. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 305, E1154-1164.
- Picchiatti DL, Hensley JG, Bainbridge JL et al (2015). Consensus clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease during pregnancy and lactation. *Sleep Med Rev* 22, 64-77.
- Picchiatti DL, Wang VC and Picchiatti MA (2012). Intravenous iron given prior to pregnancy for restless legs syndrome is associated with remission of symptoms. *J Clin Sleep Med* 8, 585-586.
- Ramirez JO, Cabrera SA, Hidalgo H et al (2013). Is preeclampsia associated with restless legs syndrome? *Sleep Med* 14, 894-896.
- Shang X, Yang J, Guo Y et al (2015). Restless legs syndrome among pregnant women in China: prevalence and risk factors. *Sleep Breath* 19, 1093-1099.
- Shinpo K, Kikuchi S, Sasaki H et al (2000). Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on cultured mesencephalic dopaminergic neurons to the combined toxicity caused by L-buthionine sulfoximine and 1-methyl-4-phenylpyridine. *J Neurosci Res* 62, 374-382.
- Stefansson H, Rye DB, Hicks A et al (2007). A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 357, 639-647.
- Suzuki K, Ohida T, Sone T et al (2003). The

prevalence of restless legs syndrome among pregnant women in Japan and the relationship between restless legs syndrome and sleep problems. *Sleep* 26, 673-677.

Uglane MT, Westad S and Backe B (2011). Restless legs syndrome in pregnancy is a frequent disorder with a good prognosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 90, 1046-1048.

Vadasz D, Ries V and Oertel WH (2013). Intravenous iron sucrose for restless legs syndrome in pregnant women with low serum ferritin. *Sleep Med* 14, 1214-1216.

Vahdat M, Sariri E, Miri S et al (2013). Prevalence and associated features of restless legs syndrome in a population of Iranian women during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 123, 46-49.

Wali S, Shukr A, Boudal A et al (2015). The effect of vitamin D supplements on the severity of restless legs syndrome. *Sleep Breath* 19, 579-583.

Walters AS, Frauscher B, Allen R et al (2014). Review of diagnostic instruments for the restless legs syndrome/Willis-Ekbom Disease (RLS/WED): critique and recommendations. *J Clin Sleep Med* 10, 1343-1349.

Wei X, Yang L and Tang X (2013). Survey on restless legs syndrome in pregnant Chinese women. *Sleep and Biological Rhythms* 11, 286-287.

Winkelmann J, Czamara D, Schormair B et al (2011). Genome-wide association study identifies novel restless legs syndrome susceptibility loci on 2p14 and 16q12.1. *PLoS Genet* 7, e1002171.

Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P et al (2007). Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 39, 1000-1006.



著者連絡先

〒850-0003

長崎県長崎市片淵2丁目5番1号
済生会長崎病院睡眠医療センター
近藤 英明

hkondoh@siren.ocn.ne.jp