

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K19174

研究課題名(和文) 妊娠期におけるビタミンD欠乏症とレストレスレッグス症候群との関連

研究課題名(英文) The association between Vitamin D deficiency and restless legs syndrome among pregnant women.

研究代表者

宮崎 あすか (Miyazaki, Asuka)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(保健学科)・助教

研究者番号：10854573

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：レストレスレッグス症候群(以後、RLS)は、「脚を動かさずにはいられない衝動」と、それに伴う不快感を主症状とする疾患で、妊娠期に顕在化し睡眠障害など妊産婦の健康に影響を及ぼす。本研究は、妊婦のビタミンDの状態とRLSの有病率を評価し、その関連を明らかにすることを目的に実施した。205人の対象妊婦からデータを収集し、RLSの有病率は35人(17.2%)であった。ビタミンDの状態および葉酸がレストレスレッグス症候群と関連していた。出産後も中等度から重度のRLS症状が持続していると答えた女性5人のうち、4人は25(OH)D値が10ng/mL未満、5人の全員が葉酸値が6ng/mL未満と低値であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠期のRLSは、妊婦の睡眠障害や高血圧などのリスクだけでなく、産後に症状が一時的に軽快した後、慢性RLSへ移行するリスクを高める。そのため、妊娠中に適切な対処を行うことが重要となるが、第一選択薬であるドパミンは妊産婦には禁忌であるため効果的な治療が未確立であった。本研究では、妊婦のビタミンDおよび葉酸の状態がRLSと関連していることを明らかにした。さらには、ビタミンDおよび葉酸の状態が産後まで継続するRLS症状と関連する可能性があることが示唆された。本研究で得られた結果は、今後、ビタミンD欠乏がRLSに与える影響やビタミンD補充療法の有効性に関するさらなる研究の参考となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Restless legs syndrome (RLS) is a neurological sensorimotor disorder. The main symptom is "the urge to move legs" with uncomfortable sensation. The prevalence of RLS is approximately 2-3 times higher among pregnant women than non-pregnant women. The objectives of this study is to examine the prevalence of RLS and the level of Serum Vitamin D and investigate the association between the level of Serum Vitamin D and RLS among pregnant women. The prevalence of RLS in this study population was 17.2% (35/205) and serum 25(OH)D and folate levels were significantly lower in pregnant women diagnosed as RLS than the non-RLS. Among the 5 women with continued RLS symptoms at a moderate-to-severe level after delivery, 4 women were with 25(OH)D levels less than 10 ng/mL and all of them were with folate levels less than 6 ng/mL. This study suggests that necessity of further study on the effect of vitamin D deficiency on RLS and the therapy on RLS using vitamin D.

研究分野：妊産婦ケア、助産、母子保健、栄養

キーワード：妊娠 レストレッグス症候群 ビタミンD

1. 研究開始当初の背景

レストレスレッグス症候群 (Restless Legs Syndrome, 以後 RLS) は神経感覚運動障害で、「脚を動かさずにはいられない衝動」と、それに伴う不快感を主たる症状とする疾患である。この疾患は、女性に多く、特に妊娠を機に顕在化する特徴を持っている。妊産婦の RLS 有病率は、同地域かつ同世代の一般女性と比べ 3-5 倍高く、日本では約 16% である (参考文献①)。妊産婦 RLS の約 70-90% は妊娠中に発症し、そのうちの 97% は分娩後 3 日以内に軽快する (参考文献②, ③)。

妊娠期の RLS は、その不快感によって睡眠障害を引き起こすほか、高血圧および子癇前症を合併するリスクを高めるなど、妊産婦の健康に影響を及ぼす。また、妊娠期に RLS 既往がある場合、一旦症状が落ち着いた後に再び症状が出現し、慢性 RLS へ移行するリスクが高まることが知られている。そのため、妊娠期 RLS に対して適切な対処を行うことが極めて重要となるが、第一選択薬はドパミンであり、妊産婦には禁忌であるため効果的な治療も未確立の状態である。

妊娠期に RLS が増加する要因として、ホルモン動態の変化、鉄欠乏および鉄欠乏性貧血、ビタミン D 欠乏症の関連が考えられているが、未だ、妊娠期の RLS 顕在化の要因に関する知見は十分ではない。RLS の妊婦は、非 RLS の妊婦に比べて、血中エストロゲン値が高いこと (参考文献④) や血中フェリチン値が低いこと (参考文献⑤) が報告されている一方、差を認めないとの報告もある (参考文献④, ⑥)。

近年、ビタミン D が RLS の発症に関連することが示唆されている (文献⑦, ⑧)。ビタミン D は、カルシウム代謝において重要な働きをするほか、中枢神経系におけるドパミンの調整作用に関与する。そのため、RLS の病態のひとつであるドパミン受容体異常の誘発及び促進因子になっていることが推測される。妊娠中は、胎児発育に伴うカルシウム需要の亢進により体内のビタミン D の需要が増す。これにより、妊娠中はビタミン D 欠乏症に陥りやすく、このことが RLS 顕在化に影響している可能性が高いと考えた。

2. 研究の目的

本研究は、妊婦期のビタミン D の状態とレストレスレッグス症候群の有病率を評価し、その関連を明らかにすることを目的に実施する。

3. 研究の方法

(1) 研究対象者

日本の A 市内の産科医療施設へ妊婦健診に通う妊婦後期 (妊娠 36 週ごろ) の妊婦を対象に本研究を実施した。日本の A 市は、西日本に位置する中核都市であり、人口約 40 万人、2020 年の 1 年間の出生数は約 2600 人である。

(2) 調査方法及び調査内容

研究参加候補者が妊婦健診の際に、研究者及び研究対象施設のスタッフから研究について研究説明書を用いて説明を行った。研究参加への同意が得られた妊婦より、下記の項目についてデータ収集を実施した。

① 質問票調査

第 1 回目を妊娠 36 週頃に実施した。1 回目の質問票にて RLS 偽陽性または陽性と判断された場合には、分娩後 3-5 日目に 2 回目の質問票 (レストレスレッグス症候群重症度評価 b) のみ) を実施した。質問票の内容は、以下に示した。RLS と睡眠状態の判定には、信頼性・妥当性が確認されている質問票を用いた。RLS スクリーニングにて偽陽性または陽性の判定となった場合には、睡眠専門医より電話インタビューを実施し、睡眠障害国際分類第 3 版の RLS の診断基準を満たすものを RLS と診断した。

対象者の属性：

年齢、婚姻状況、既往歴、現病歴とその治療薬内服の有無、喫煙状況、RLS の家族歴、分娩予定日、妊娠・分娩の経過

Cambridge-Hopkins 質問票 13 日本語版 Short Form version 2.16：

RLS に関連した症状について 10 項目と重症度および症状出現時期について 3 項目、計 13 項目の問診で構成された質問票

レストレスレッグス症候群重症度評価 (International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale) 日本語版 IRLS ver2.2：

最近 1 週間における RLS の症状の程度と経過についての 18 項目からなり、回答者の主観に基づき、各質問に 5 段階のリッカートスケールで回答する質問票であり、得点は 0-40 点となり、軽症 (10 点未満) 中等症 (10-19 点)、重症 (20-29 点)、最重症 (30-40 点) と評価する。

ピッツバーグ睡眠質問票日本語版 (Pittsburgh sleep quality index : PSQI)：

睡眠障害の評価尺度であり、睡眠の質、入眠時間、睡眠時間、睡眠効果、睡眠困難、眠薬の使用、日中覚醒困難の 7 項目の合計得点を算出する。

日本語版不眠重症度質問票 (Insomnia Severity Index ; ISI)：

最近 2 週間の不眠の重症度を評価する。不眠に関する 7 項目について 4 段階で採点し、合計得点が高いほど不眠が重症と評価される。

② 血液生化学検査

ビタミンD欠乏症とビタミンDの代謝及びRLSの発症に関連する血液生化学検査(25(OH)ビタミンD1, 25-(OH)₂ビタミンD, 葉酸, フェリチン, 鉄, カルシウム, リン, アルブミン, クレアチニン, eGFR, intact PTH)を実施した。採血は、妊娠36週頃の血液検査の機会を利用して実施した。

③ 妊娠および分娩に関する情報

妊娠および分娩に関する情報は、診療録および助産録より収集した。

(3) 統計解析

連続変数の2群(RLS群と非RLS群)の比較は、正規性が確認された場合はt検定を、非正規性であった場合はMann-Whitney U検定を実施した。また、対応のある2群間(妊娠期と出産後)の比較は、Wilcoxon signed-rank testを用いた。

(4) 倫理的配慮

本研究は、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号: 20080605)

4. 研究成果

2020年10月から2021年9月の期間に研究参加に同意の得られた合計205人の妊婦よりデータの収集を行った。対象者の年齢は、平均(SD)32.0(4.6)歳で、205人のうち、109人(53.7%)が初産婦であった。本研究対象者におけるRLSの有病率は、35人(17.2%)であった。RLSと分類された参加者35人を対象にレストレスレッグス症候群重症度評価(International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale, 以後IRLS)を実施した。0-40点の得点からなるIRLSスコアの中央値(四分位範囲)は、13.0(7.5, 19.8)点であり、重症度別では、0点が1名(2.9%)、軽度(10点未満)が10名(29.4%)、中等症(10-19点)が16名(47.1%)、重症(20-29点)が、7名(20.6%)であった(未回答の1人を除く)。出産後に実施したIRLSスコアの中央値(四分位範囲)は、1(0, 5)点と有意に低下した($P < .001$)。ビタミンDの状態を示す血清の25(OH)D値の中央値(四分位範囲)は、9.6(6.3, 12.7)であり、ほとんどの妊婦193(95.1%)が、ビタミンD欠乏症の判定基準値として用いられることが多い20ng/mL未満(参考文献⑨)であった。

RLS群では、非RLS群と比較して、血清25(OH)D($p=0.01$)と葉酸($p=0.02$)の中央値が低かった。一方で、血清フェリチン、鉄は、RLS群・非RLS群の間で統計的有意差は認められなかった。また、出産後もRLS症状が持続する女性5名のうち、4名は、血清の25(OH)D値が10ng/mL未満であり、5名全員の葉酸値は、6ng/mL未満であった。

妊婦のRLS有病率は17.2%であり、ビタミンDの状態と葉酸の欠乏が妊婦のRLSと関連していた。さらには、ビタミンDおよび葉酸の状態が、産後まで継続するRLS症状と関連する可能性があることが示唆された。本研究で得られた結果は、今後ビタミンD欠乏がRLSに与える影響やビタミンD補充療法の有効性に関するさらなる研究の参考となることが期待される。

<参考文献>

- ① Hatanaka, A., Eto, H., Kato, C., Yamaguchi, Y., Sakamoto, H., & Kondo, H. (2017). Prevalence and clinical features of restless legs syndrome among Japanese pregnant women without gestational complications. *Sleep and Biological Rhythms*, 15(2), 183-6.
- ② Picchietti, D. L., Hensley, J. G., Bainbridge, J. L., Lee, K. A., Manconi, M., McGregor, J. A., Walters, A. S. (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.
- ③ Uglane, M. T., Westad, S., & Backe, B. (2011). Restless legs syndrome in pregnancy is a frequent disorder with a good prognosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 90(9), 1046-8.
- ④ Dzaja, A., Wehrle, R., Lancel, M., & Pollmacher, T. (2009). Elevated estradiol plasma levels in women with restless legs during pregnancy. *Sleep*, 32(2), 169-174.
- ⑤ Neyal, A., Senel, G. B., Aslan, R., Nalbantoglu, M., Acikgoz, S., Yilmaz, N., Karadeniz, D. (2015). A prospective study of Willis-Ekbom disease/restless legs syndrome during and after pregnancy. *Sleep Med*, 16(9), 1036-40.
- ⑥ Hubner, A., Krafft, A., Gadiant, S., Werth, E., Zimmermann, R., & Bassetti, C. L. (2013). Characteristics and determinants of restless legs syndrome in pregnancy: a prospective study. *Neurology*, 80(8), 738-42.
- ⑦ Almeneessie, A. S., Alyousefi, N., Alzahrani, M., Alsafi, A., Alotaibi, R., Olaish, A. H., Bahammam, A. S. (2020). Prevalence of restless legs syndrome among pregnant women: A case-control study. *Ann Thorac Med*, 15(1), 9-14.
- ⑧ Wali, S., Alsafadi, S., Abaalkhail, B., Ramadan, I., Abulhamail, B., Kousa, M., Hamed, M. (2018). The Association Between Vitamin D Level and Restless Legs Syndrome: A Population-Based Case-Control Study. *J Clin Sleep Med*, 14(4), 557-64.
- ⑨ Sempos CT, Binkley N. (2020). 25-Hydroxyvitamin D assay standardisation and vitamin D guidelines paralysis. *Public Health Nutr*, 23(7):1153-64.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Asuka Miyazaki; Misako Takahashi; Takuya Shuo; Hiromi Eto; Hideaki Kondo	4. 巻 Vol. 19, No. 1
2. 論文標題 Determination of optimal 25-hydroxyvitamin D cutoff values for the evaluation of restless legs syndrome among pregnant women	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Sleep Medicine	6. 最初と最後の頁 73-83
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5664/jcsm.10270	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------