

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670973

研究課題名(和文) 未解明の妊娠レストレスレッグス症候群のスクリーニングと周産期アウトカムへの影響

研究課題名(英文) Prevalence and clinical features of restless legs syndrome among Japanese pregnant women

研究代表者

江藤 宏美 (ETO, Hiromi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(保健学科)・教授

研究者番号：10213555

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：目的は1. 妊婦のレストレスレッグス症候群(RLS)について、生理学的データと主観的データによるスクリーニングを行い、その頻度を把握する。2. RLSのある妊婦の母児への影響について関連性を記述するの2点であった。

対象は、ローリスク後期妊婦140人、ハイリスクで入院中の後期妊婦81名であった。RLSスクリーニングによる有病率は日本語版TDIで、ローリスク群22人(15.7%)、ハイリスク群14人(17.3%)であった。血液生化学検査(Hb値・血清鉄値・血清フェリチン値・葉酸値)や周産期アウトカムについてもローリスク群、ハイリスク群ともに、RLSの有無による差は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：Aims: To determine the prevalence of restless legs syndrome (RLS) among Japanese pregnant women, and clarify correlation between RLS and clinical outcomes. Methods: RLS screening was conducted using the Johns Hopkins Telephone Diagnostic Interview for low-risk 140 and high-risk 81 pregnant women in their third trimester. Blood test and biochemistry results, and delivery outcomes were compared between the RLS group and the control group. Results: RLS was experienced by 22 (15.7%) of the 140 women, and 14 (17.3%) of the 81 women. No significant difference was found for hemoglobin, serum ferritin, serum folate levels and delivery outcomes between the RLS group and the control group. Conclusion: The prevalence of RLS was high in Japanese pregnant women whose pregnancy courses were good with no complications.

研究分野：母性看護・助産学

キーワード：乳児 妊婦 フェリチン 睡眠時周期性四肢運動 RLS 鉄 葉酸 乳幼児突然死症候群

1. 研究開始当初の背景

RLS は 17 世紀にはじめて報告され、1945 年に restless legs の疾患概念を提唱したスウェーデンの神経内科医 Karl-Axel Ekbom により「Restless Legs Syndrome (以下, RLS)」と命名された。最初に RLS の患者を医学文献に記載した英国人医師 Thomas Willis 卿とスウェーデンの医師 Karl-Axel Ekbom に由来した Willis-Ekbom 病 (Willis-Ekbom disease; 以下, WED) という病名も命名されている。近年では, RLS は RLS/WED と表記されることが一般的となってきた。

現在, 日本の疫学では, RLS/WED の有病率は 1-4% とされるが, 欧米と比較した研究ではアジア地域の有病率は低く, 男性より女性に多いことが明らかになってきた。

RLS/WED の診断は, 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) が 4 つの特徴をベースに 2003 年に以下の診断基準を作成した; 脚を動かしたくてたまらない強い欲求, この症状が安静臥位または座位で増悪し, この症状は下肢を動かしたり歩いたりすると改善し, 夕方から夜間に増悪する。RLS/WED のスクリーニングや症状の把握については, 上記の 4 つの特徴がすべて満たされれば, RLS/WED と診断されていた。

妊婦だけでなく医療者に対してもまだ認知度は低く, RLS/WED について, 生理学的データとして, 血中フェリチン値やヘモグロビン値などについては, 統計学的に有意差はないと少々報告があるが, これまで妊娠, 分娩あるいは, 周産期領域との関連性について調べられた研究は少ない。また, 実際の下肢活動量を測定したデータはほとんどないため, この研究で得られた知見は妊娠期の RLS/WED の解明に貢献し, 妊婦にとって快適な生活を送るうえで, 生活の質の向上につながると思われる。

昨今では母親の第一子出産時の平均年齢の上昇とともに 35 歳以上の高齢初産婦の割合が増加しており, 高齢初産に伴う合併症などのリスクが懸念されている。また, RLS/WED は有意な心血管リスクファクターとは言えないが, RLS/WED の人は RLS/WED でない人と比べ 2.43 倍も高く脳梗塞などの心血管疾患を生じやすいといった報告もある²²⁾。不眠が生活習慣病のリスクを高めるため, 不眠を招きやすい RLS/WED が生活習慣病と因果関係があると考えられている。さらに肥満は 1.4 倍 RLS/WED になりやすいという報告もある。そのため, 妊婦の中でも特に

合併症のあるハイリスク妊婦は RLS/WED に要注意であるといわれている。

以上のことから, 妊婦の妊娠中の RLS/WED の実態を把握し, PLM や睡眠との関連, 分娩への影響を明らかにしていきたいと考えた。

2. 研究の目的

研究は, 以下の 2 点を目的としている。1. 妊婦のレストレスレッグス症候群 (RLS) について, 血液生化学的データと主観的データによるスクリーニングを行い, その頻度を把握する。2. RLS のある妊婦の母児への影響について周産期アウトカムとの関連性を記述する。今回, 1-2 年目にローリスクの妊婦を対象とし, 2-3 年目にはハイリスクで入院中の妊婦を対象に研究を遂行した。

3. 研究の方法

1) 研究デザイン

妊娠末期の妊婦の RLS スクリーニングと血液生化学検査結果, 分娩アウトカムを記述し, RLS との関連性を見出す量的記述研究である。

2) 研究対象

ローリスクの妊婦
組み入れ基準は, 妊婦健康診査を受診する妊娠末期 (妊娠 30 週前後) の妊婦であり, また, 条件として合併症がなく正常の妊娠経過であること, および胎児が単胎であること
ハイリスクの妊婦
施設に入院している妊娠合併症あるいは合併症妊娠のある妊娠末期 (妊娠 28 週前後) のハイリスク妊婦

3) 調査内容

(1) RLS スクリーニング

RLS スクリーニングインタビュー
The Johns Hopkins telephone diagnostic interview (以下, TDI) はアメリカ国立衛生研究所 (NIH; National Institutes of Health) からコンセンサスを得た半構成的なインタビューで, IRLSSG の示す 4 主症状をベースに, 6 つの大項目とさらに 8 つの小項目の計 14 項目の問診から成り「はい/いいえ」で回答する。TDI は RLS のスクリーニングのための問診であり, 4 主症状にさらに項目を追加し RLS mimics を除くための除外基準を設けることで, RLS のスクリーニングの精度を高めるために作成されたものである。RLS の判定は陽性, 疑陽性, 陰性の 3 つに判定される²⁵⁾。RLS 症状の経過と重症度については追加の

質問項目があり、脚の症状に最初に気付いた時の年齢や現在の治療の有無、自身が思う脚の症状の原因や症状を悪化させている原因などをインタビューする。今回は睡眠専門医により翻訳された日本語版 TDI を使用した。研究者はインタビューに先立ち、RLS の診断のためのトレーニングを受けた医師にインタビュー内容と診断方法について確認を行った。その後、指導教員とインタビュー方法について確認し、対象者へ実施した。RLS の診断はアルゴリズムに沿って行い、研究者が RLS の可能性の有無を判定し、指導教員と共に判定の確認を行い、さらに共同研究者である睡眠専門医と共に RLS の陽性、疑陽性、陰性の診断の確認を行った。

RLS スクリーニング質問紙

本研究では日本語訳された日本語版 Single question を使用した。日本語版 Single question の「夕方から夜にかけてくつろいだ時や夜眠ろうとした時に、脚に何ともいえず不快で落ち着かない感じが生じ、歩いたり脚を動かしたりすることでその状態が改善するということがありましたか？」という単一の質問に、「はい/いいえ」で回答する。「はい」と回答した者は RLS 群、「いいえ」と回答した者は非 RLS 群であることを示す。

(2) RLS 重症度質問紙

本研究では日本語訳された日本語版 IRLS (International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale) ver2.2 を使用した。最近 1 週間における RLS 症状の程度と経過を問う 10 項目を回答者の主観に基づき評価する。そのうち、RLS 群のみ 10 項目の合計点を算出し、重症度を評価する。得点は 0 - 40 点を取り、軽度 (10 点未満)、中等度 (10 - 19 点)、重度 (20 - 29 点)、非常に重度 (30 - 40 点) に分類し評価する。IRLS は米国では RLS の重症度を評価する際の第 1 選択となっている。先行研究では IRLS の Cronbach α 係数は 0.81 であった。日本語版 IRLS ver2.2 においても内部整合性を示す Cronbach の α 係数は、それぞれ再検査信頼性 0.831 ($p < 0.001$)、評価者間信頼性 0.945 ($p < 0.001$) であった。

(3) RLS-QOL 質問紙

本研究では日本語訳された日本語版 RLS-QOL (The Johns Hopkins Restless Legs Syndrome quality of life questionnaire) を使用した (資料 5)。日本語版 RLS-QOL は計 18 項目から成り、最近 4 週間の生活や経験を振り返り回答者自身の主観に基づき評価する。18 項目のうち所定の 10 項目 (問 1, 2, 3, 4, 5,

7, 8, 9, 10, 13) を抽出し、合計点を所定の計算式を用いて算出する。得点は 0 - 100 点を取り、100 点に近いほど QOL は高く評価される。

(4) 血液生化学検査

Hb

Hb は赤血球内にあり、酸素と結合して組織へ酸素を運搬する赤血球の中心的な働きをする³²⁾。貧血の判定の指標の一つとして用いられる。成人女性の基準値は 11.3 - 15.2g/ml である。

血清鉄

血清鉄はトランスフェリンに結合して全身の各組織に輸送され、主に赤血球 Hb やその他の様々な酸素反応の補因子の構成元素として使用される。臨床的意義は血清フェリチンや鉄飽和度に比べて低く、2/3 が Hb 鉄として存在し、1/3 が肝臓、骨髄などのフェリチン内に貯蔵されている³³⁾。成人女性の基準値は 45 - 167 μ g/ml である。

血清フェリチン

フェリチンは鉄貯蔵蛋白であり、鉄を貯蔵し血清鉄を維持する役割を担う。血清中に微量に存在し、血清フェリチンとして測定することができる。血清フェリチン濃度は体内貯蔵鉄量を反映する³⁴⁾。一般の RLS 患者では 50ng/ml 以下が低値とされる¹⁰⁾。成人女性の基準値は 5 - 120ng/ml である。

葉酸

葉酸は水溶性ビタミンの一つであり、核酸の合成や DNA のメチル化に関与することから細胞分裂の際に重要な役割を果たしている。そのため葉酸が欠乏すると巨赤芽球性貧血や胎児の神経管閉鎖障害を引き起こす。成人女性の基準値は 4.0ng/ml 以上である。

血液生化学検査のほか、貧血治療に関する鉄剤の処方についても各対象者の診療録より確認した。

(5) 分娩アウトカム

対象者の分娩後、研究協力施設にて保存されている分娩録をデータシートに転記した。データシートの内容は、背景：年齢、既往：経妊回数 (今回の妊娠を含まず)、経産回数、妊娠：妊娠貧血の治療の有無、妊娠後期の Hb 値、分娩：陣痛開始時刻、破水時刻、出生時刻、胎盤娩出時刻、分娩時間、分娩時の在胎週数、分娩様式 (経膈分娩、吸引分娩、帝王切開)、陣痛誘発剤および陣痛促進剤の使用の有無、子宮収縮、分娩後 2 時間までの総出血量 (分娩時出血量、分娩後 1 時間の出血量、分娩後 2 時間の出血量)、

新生児：性別，体重，身長，アプガースコア（1分後，5分後），外表奇形の有無についてである。

4) 分析方法

RLS のスクリーニングでは，インタビューである日本語版 TDI から陽性，疑陽性，陰性に判定し，さらに陽性と疑陽性を RLS 群，陰性を非 RLS 群と分類した。質問紙である日本語版 Single question から RLS 群と非 RLS 群を判定した。血液生化学検査結果と分娩アウトカム分析については，日本語版 TDI と日本語版 Single question のいずれも統計パッケージソフト SPSS22.0 を用い，RLS 群と非 RLS 群の両群間の平均の差を検討するために t 検定を，両群間の差の相違を検討するために χ^2 検定を行った。統計的有意水準は $p < 0.05$ とした。

研究の実施に先立ち，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行った。

4. 研究成果

[研究 1：ローリスク妊婦]

1) 対象者の属性

データ収集期間は 2013 年 7 月 30 日から 2014 年 12 月 25 日であった。対象者 141 人中，140 人から研究協力の承諾を得た。対象妊婦の年齢は 19 - 43 歳の間にあり平均年齢は 30.3 ± 4.8 歳であった。分娩歴は，初産婦 58 人 (41.4%)，経産婦 82 人 (58.6%) であった。

2) RLS スクリーニング

研究協力の同意を得た 140 人全員にインタビューと質問紙を実施し回答を得た。日本語版 TDI を用いたスクリーニングでは陽性 11 人 (7.9%)，疑陽性 11 人 (7.9%)，それらを合わせ RLS 群は 22 人 (15.7%) であった。日本語版 Single question を用いたスクリーニングでは RLS 群は 36 人 (25.7%) であった。

3) 妊娠期の血液生化学検査結果

血液生化学検査として Hb 値，血清鉄値，血清フェリチン値，葉酸値を測定した。血清鉄および血清フェリチン値は 2 人が採血実施漏れのため 138 人を対象に測定した。葉酸値の測定は 56 人を追加実施した。日本語版 TDI における RLS 群の平均値は，Hb 値 10.8 ± 0.9 (範囲 9.3 - 12.1) g/ml，血清鉄値 51.8 ± 23.3 (範囲 21.0 - 106.0) $\mu\text{g/ml}$ ，血清フェリチン値 8.4 ± 3.5 (範囲 5.1 - 17.1) ng/ml，葉酸値 6.5 ± 6.3 (範囲 2.3 - 20.9) ng/ml であった。日本語版 Single question における RLS

群の平均値は，Hb 値 10.7 ± 0.9 (範囲 8.5 - 12.4) g/ml，血清鉄値 47.3 ± 24.0 (範囲 19.0 - 106.0) $\mu\text{g/ml}$ ，血清フェリチン値 9.7 ± 6.0 (範囲 5.0 - 27.0) ng/ml，葉酸値 5.9 ± 5.1 (範囲 2.1 - 20.9) ng/ml であった。

RLS 群と非 RLS 群の両群間における年齢，Hb 値，血清鉄値，血清フェリチン値，葉酸値に有意な差は認めなかった。

4) 妊娠期における RLS の実態

RLS 群の重症度について，日本語版 TDI における RLS 群 22 人の IRLS の平均点は 8.4 ± 7.9 点であり，軽度は 13 人 (59.1%)，中等度は 7 人 (31.8%)，重度は 2 人 (9.1%)，非常に重度は 0 人であった。

日本語版 TDI における RLS 群 22 人の RLS-QOL の平均点は 93.4 ± 7.6 (範囲 75 - 100) 点，日本語版 Single question における RLS 群 36 人の平均点は 91.9 ± 7.7 (範囲 72.5 - 100) 点であった。

5) 分娩アウトカムへの影響

分娩時の在胎週数は 39.7 ± 1.0 週，分娩所要時間は 9.9 ± 6.6 時間，分娩後 2 時間までの総出血量は $622.6 \pm 390.4\text{ml}$ であった。

日本語版 TDI における RLS 群の産婦の分娩所要時間は 7.5 ± 6.2 時間，さらに分娩歴別では初産婦の分娩所要時間は 18.2 ± 6.4 時間，経産婦は 6.2 ± 4.9 時間であった。分娩後 2 時間までの総出血量は $530.7 \pm 213.0\text{ml}$ であった。非 RLS 群の産婦の分娩所要時間は 10.2 ± 6.6 時間，さらに分娩歴別では初産婦の分娩所要時間は 13.2 ± 7.3 時間，経産婦では 7.5 ± 4.5 時間であった。分娩後 2 時間までの総出血量は $639.5 \pm 413.4\text{ml}$ であった。新生児については日本語版 TDI における RLS 群では男児 14 人 (63.6%)，女児 6 人 (27.3%)，体重 $3196.4 \pm 383.5\text{g}$ ，身長 $48.9 \pm 1.7\text{cm}$ であり，非 RLS 群では男児 54 人 (45.8%)，女児 61 人 (51.7%)，体重 $3097.8 \pm 319.8\text{g}$ ，身長 $48.1 \pm 3.1\text{cm}$ であった。いずれも RLS 群と非 RLS 群の両群間に有意な差は認めなかった。

[研究 2：ハイリスク妊婦]

1) 対象者の属性

組み入れ基準対象者 99 人中，81 人から研究協力の承諾を得た。データ収集期間は 2014 年 10 月から 2015 年 10 月であった。対象妊婦の年齢は 22-44 歳の間にあり，平均年齢は 32.5 ± 5.0 歳であった。分娩歴は，初産婦 43 人 (53.1%)，経産婦 38 人 (46.9%) であった。調査時の妊娠週数は 28.0-37.4 週であり，平均は 32.0 ± 2.6 週であった。入院中の安静度は，院内フリー 6 人，病棟内フリー 19 人，病室内フリー 40 人，トイレ歩行可 14 人，ベッ

ド上安静 1 人であった。母親由来の妊娠合併症が原因で入院している妊婦が多く、中でも切迫早産が 59 人と大半を占めていた。

2) RLS スクリーニング

日本語版 TDI を用いたスクリーニングでは陽性、疑陽性、陰性の 3 群に分け、陽性と疑陽性を RLS/WED 群として判定を行った。今回の分析の結果、陽性(definite) 5 人(6.2%)、疑陽性(probable) 9 人(11.1%)、それらを合わせ RLS/WED 群は 14 人(17.3%)であった。RLS/WED 重症度については、表 3 に示した。日本語版 TDI における RLS/WED 群 14 人において、1 人が未回答であったため、13 人の IRLS の平均得点は 11.3±10.4 点であり、軽度は 6 人(46.2%)、中等度は 5 人(38.5%)、重度は 1 人(7.7%)、非常に重度は 1 人(7.7%)であった。

3) 妊娠期の血液生化学検査結果

対象者全体の平均値は、Hb 値 10.5±1.1(範囲 7-14) g/ml、血清鉄値 96.6±83.6 (範囲 18-444) µg/ml、血清フェリチン値 34.3±47.3 (範囲 6-316) ng/ml、葉酸値 12.2±18.2 (範囲 2-102) ng/ml であった。WHO が妊娠貧血の基準に定める Hb 値 11.0g/ml 未満の妊婦は 54 人(67.5%)であった。

日本語版 TDI における RLS/WED 群の平均値は、Hb 値 10.3±0.9 (範囲 8-12) g/ml、血清鉄値 118.2±114.1 (範囲 18-444) µg/ml、血清フェリチン値 27.0±22.4(範囲 6-94) ng/ml、葉酸値 14.2±21.3(範囲 3-72) ng/ml であった。WHO の妊娠貧血の基準に定める Hb 値 11.0g/ml 未満の妊婦は 10 人(71.4%)であった。RLS/WED 群と非 RLS/WED 群の両群間における Hb 値、血清フェリチン値、血清鉄値、葉酸値に有意な差は認めなかった。

4) 活動量の計測

RLS/WED 群の中で両脚のアクチグラフの装着の協力を得たのは、8 人で、非 RLS/WED 群は 34 人であった。RLS/WED 群 8 人と非 RLS/WED 群 34 人で PLM index の中央値(25%値-75%値) はそれぞれ 11.7 (4.0-18.7)、6.9 (4.5-13.1) /hr と統計学的有意差は認めなかった。

RLS/WED 群と非 RLS/WED 群において睡眠変数である sleep latency (入眠潜時)、sleep efficacy (睡眠効率)、total minutes in bed (ベッドに入っている時間)、total sleep time(TST: 総睡眠時間)、wake after sleep onset (WASO: 入眠中の覚醒時間)、number of awakenings (覚醒回数) について比較した。どの睡眠変数も統計学的有意差は認めなかった。

5) 分娩アウトカムへの影響

対象者 81 人中 55 人が研究協力施設で出産した。対象施設で出産した妊婦 55 人の平均年齢は 32.7±5.2 歳、分娩歴は初産婦 32 人(58.2%)、経産婦 23 人(41.8%)、分娩様式は経膈分娩 21 人(38.2%)、帝王切開 34 人(61.8%)、分娩時在胎週数は 37.5±1.6 週、分娩時間は初産婦 8.9±4.8 時間、経産婦 4.6±2.1 時間、出血量は経膈分娩 633.8±628.1ml、帝王切開 1544.6±720.1ml であった。

産婦の年齢をはじめ分娩歴、分娩様式、分娩時の在胎週数、分娩時間、出血量、新生児アウトカムはいずれも RLS/WED 群と非 RLS/WED 群の両群間に有意な差は認めなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 5 件)

坂本遥, 畑中愛, 山口ゆかり, 江藤宏美, 近藤英明. 妊婦のレストレスレッグス症候群(RLS) における周期性下肢運動について. 第 31 回不眠研究会, TKP ガーデンシティ品川(東京), 2015.12.5.

近藤英明・江藤宏美. 妊産婦におけるレストレスレッグス症候群の有病率と臨床像, 第 40 回日本睡眠学会学術集会スポンサーシンポジウム, 栃木県総合文化センター(宇都宮), 2015.7.2-3.

Satoko Araki, Yukari Yamaguchi, Hiroimi Eto. Restless Legs Syndrome during Pregnancy and Birth Outcome. 11th ICM (International Confederation of Midwives) Asia Pacific Regional Conference 2015, Pacifico Yokohama (神奈川県・横浜市), 2015.7.20-22.

畑中愛, 山口ゆかり, 江藤宏美, 近藤英明. 妊娠期におけるレストレスレッグス症候群のスクリーニングと実態. 第 30 回不眠研究会, 東京ステーションコンファレンス(東京), 2014.12.6.

Yukari Yamaguchi, Hiroimi Eto, Yasunori Oka. Presence of restless leg syndrome and iron deficiency among third trimester of pregnant women in a Japanese urban clinic. 22nd Congress of the European Sleep Research Society, Tallinn (Estonia), 2014.9.16-20.

[図書](計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

江藤 宏美 (ETO, Hiromi)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(保健学
科)・教授
研究者番号：10213555

(2)研究分担者

岡 靖哲 (OKA, Yasunori)
愛媛大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：60419025

(3)連携研究者

堀内 成子 (HORIUCHI, Shigeko)
聖路加国際大学・看護学部・教授
研究者番号：70157066

西原 京子 (NISHIHARA, Kyoko)
(公財)労働科学研究所・研究員
研究者番号：80172683