

令和元年6月3日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15931

研究課題名(和文) 周産期におけるレストレスレッグスの影響と生理学的実態の解明：前向きコホート研究

研究課題名(英文) Cohort study of influence of Restless Legs Syndrome and physiological states for perinatal period

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) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：レストレスレッグス症候群/ウィリス-エクボン病の診断のために、信頼性と有用性が十分に検証された質問票を得るために、正規の翻訳手続きを経て、日本語版質問票CH-RLSq13を作成した。感度88.9%、特異度100%であり、有用なツールであることが確認できた。妊娠糖尿病妊婦のRLS/WED有病率は13.2%で、ハイリスク妊婦を対象とした研究の有病率と大きな差はなかった。RLS/WED群と非RLS/WED群と比較すると、血糖値や分娩アウトカムに有意差はなかった。睡眠については、RLS/WED群は睡眠効率が低下し、妊娠中の睡眠への影響が懸念される結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠中に引き起こされるRLS/WEDは、社会的に認知度が低く、妊婦の症状は報告されるが、医療者側にも把握されにくい現状にある。今回、妊娠中の有病率や睡眠、分娩アウトカムとの関連をみた。RLS/WEDは妊娠が引き金となって症状を引き起こし、慢性疾患に類似しており、ウィメンズヘルスの視点からも、データの蓄積による実態の把握やフォローの必要性が今後とも重要な研究領域であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Japanese edition Cambridge-Hopkins questionnaire short form (CH-RLSq13) was developed through a regular translation procedure, for a diagnosis of the restless legs syndrome with reliability and usefulness. Following pilot study, it showed 88.9% of sensitivity and specificity 100%, and it is suggested to be a useful tool. RLS/WED prevalence of the pregnancy diabetes pregnant woman was 13.2%, and there were almost same prevalence of the study for high-risk pregnant women. Blood sugar level and parturient outcome did not have the significant difference between RLS/WED group and non-RLS/WED group. In terms of the sleep, the RLS/WED group had decreased sleep efficiency, and it was concerned that influence on sleep during pregnancy.

研究分野：母性看護・助産学

キーワード：レストレスレッグス症候群 妊婦 フェリチン 睡眠時周期性四肢運動 プロラクチン 産褥 睡眠
周産期アウトカム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

妊婦の睡眠障害の一つとして Restless Legs Syndrome (以下、RLS)/Willis-Ekbom disease (以下、WED) が注目されている。RLS/WED は妊婦の 5 人に 1 人にみられ、主要症状として、以下の 4 つが提示され診断にいたる； 不快な下肢の異常感覚を伴い、脚を動かしたいという強い欲求が生じる、 静かに横になったり座ったりしている状態で出現・増悪する、 歩いたり下肢を伸ばすなどの運動によって改善する、 日中より夕方・夜間に増強する(International RLS Study Group, Sleep Med Rev, 2015)。原因は、鉄欠乏による代謝異常などにより起こる神経の機能障害、脳内のドパミン受容体異常(機能低下)などが挙げられ RLS/WED の原因・病態解明に関する研究が進められている (Manconi, Sleep Medicine, 2004; 平田, 神経治療, 2012)。

妊婦の RLS/WED の有病率は一般女性より 2-3 倍と高く、経産婦は初産婦より RLS/WED の発症率が高まることなどが報告されている (Censnik, Neurology, 2010)。妊婦における RLS/WED の症状は妊娠初期よりも妊娠末期にかけて悪化し、その後、多くは分娩後数日～数週間で消失する傾向がある (Neau, European Neurology, 2010)。妊婦における RLS/WED 発症の原因は鉄欠乏性貧血や血清フェリチン、葉酸の低値が示唆されているが、明確な関連性は示されていない。産褥期においては、授乳に伴いプロラクチン増加が認められるが、近年、プロラクチンはドパミン系を抑制することが示唆されており (Abbott, Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology, 2014) RLS/WED の発症になんらかの関連があると推察する。以上、RLS/WED は、まだ、認知度は低く、妊娠中さらには産褥期の病態についてはまだ解明されていない現状にある。

2. 研究の目的

妊娠に伴うホルモンの生理的变化や血流量の増大による貧血などは RLS/WED を引き起こしやすい状況にあり、睡眠の質の低下やその後の循環・内分泌等の身体への影響が懸念され始めている。本研究の目的は、以下の 2 点である。これまでに解明されていない妊娠合併症のある妊婦の RLS/WED について、生理学的データ(血液生化学検査・末梢身体活動量)と主観的データ(質問紙)によるスクリーニングを行い、頻度・重症度を把握する。さらに、RLS/WED のある妊婦の妊娠中から分娩まで縦断的フォローアップを行い、生理学的・主観的データによる両面から情報を収集する。個別の生理学的レベルと、母児への影響(睡眠への影響、胎児の発育等、周産期の母児アウトカム)について関連性を記述する。

3. 研究の方法

(1)RLS/WED のスクリーニング Cambridge-Hopkins questionnaire short form (以下、CH-RLSq13) の日本語版開発

日本において信頼性と有用性が十分に検証された RLS/WED 診断の質問票はなかった。新たに開発されている質問票の一つである Cambridge-Hopkins questionnaire short form (以下、CH-RLSq13) は 13 項目からなる質問票で、RLS/WED 診断のための感度、特異度、陽性適中率はそれぞれ 87.5、94.4 および 87.2% と報告されている。よって、今回、CH-RLSq13 の日本語版を作成し、本質問票の再現性評価を行うとともに RLS/WED 診断における有用性を検証することとした。

翻訳：手順は主として米国整形外科学会 (American Academy of Orthopaedic Surgeons : AAOS) の guideline に準じて策定した。CH-RLSq13 の著作権を有する Dr. Allen と Dr. Burchell に翻訳の許諾を得た。日本語を母国語とする 2 人のバイリンガル翻訳家により英文の質問票を日本

語に翻訳した(順翻訳を作成)。英語を母国語とする2人の翻訳家が順翻訳を英文に逆翻訳した。4人の翻訳者と睡眠医学の専門家で原文と日本語訳、及び、逆翻訳された英文を比較検討し、日本語訳の修正を行った。逆翻訳された英文は原作者に翻訳上の問題点も付記して確認し、日本語訳の質問票を作成した。

パイロットスタディ：RLS/WED と診断された患者を含む睡眠外来を受診している患者 117 人を対象とした。研究に関する説明文を郵送し文書で同意を取得した。研究参加に同意した者は CH-RLSq13 に自記式で回答後に返送し、CH-RLSq13 に関しては再現性評価のために 2 週間後に再度郵送して回答を得た。

結果：回答は 117 人中 68 人(平均年齢±標準偏差：61.9±16.0 歳、男性 39 人、女性 29 人)から得られた(回答率 58.1%)。RLS/WED 群は 36 人含まれていた。最終回答における CH-RLSq13 の感度、特異度、陽性適中率、および陰性的中率はそれぞれ 88.9、100.0、100.0、および 88.9%であった。

表. RLS/WED 診断における CHRLSq13 による評価結果

	RLS/ WED 群	非 RLS/ WED 群	計	
RLS/WED	32	0	32	陽性適中率 =100%
Definite RLS/WED	27	0	27	
Probable RLS/WED	5	0	5	
Not RLS/WED	4	32	36	陰性的中率 =88.9%
Definite not RLS/WED	2	23	25	
計	36	32	68	
	感度 =88.9%	特異度 =100%		

(2) 妊娠合併症のある妊婦の RLS/WED の実態と周産期アウトカムへの影響

対象：地域周産期母子医療センター2施設に外来通院している妊娠末期の GDM 妊婦。

方法：RLS/WED スクリーニングにより有病率を把握し、血液検査結果、活動量の測定、分娩アウトカムのデータ収集による記述を行い、RLS/WED との関連性を見出す量的記述研究である。

質問票：スクリーニングには日本語版 CH-RLSq13、重症度の評価は日本語版 IRLS (International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; 以下、IRLS)、QOL の評価には日本語版 RLS-QOL (The Johns Hopkins Restless Legs Syndrome quality of life questionnaire; 以下、RLS-QOL) を使用した。

血液検査：75g 糖負荷試験の検査結果、随時血糖値、HbA1c、グリコアルブミンを医療記録より収集した。

活動量の測定：アクチグラフ®を用いて、PLM (Periodic Leg Movements) と睡眠変数である sleep latency、sleep efficiency、total minutes in bed、total sleep time、wake after sleep onset、number of awakenings、Average awakening length を測定、算出した。

分娩アウトカム：医療記録より、母児の分娩、産褥、新生児のデータを収集した。

分析方法は、活動量の計測は、PLM ログ解析プログラム v. 0.75 を用いて解析した。睡眠に関しては、ActiLife v.6.13 に実装されている Cole-Kripke を用いて、睡眠変数の記述統計を算出した。PLM index のカットオフ値は 15/h とした。RLS/WED 群と非 RLS/WED 群の両群間における血糖値と PLM、睡眠、分娩アウトカムについては SPSS22.0 を用いて比較した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

4 . 研究成果

53 人の GDM 妊婦に協力を得た。対象妊婦の平均年齢は 35.0±4.6 歳、初産婦 26 人 (49.1%) であった。75g 糖負荷試験における血糖値の中央値は、糖負荷前 80.0 (60-113) mg/dl、糖負荷後 60 分 183.0 (111-235) mg/dl、糖負荷後 120 分 165.5 (77-207) mg/dl であった。その他の血液検査結果はデータが不足しており分析できなかった。

日本語版 CH-RLSq13 における有病率は、質問票で 2 人を検出し、睡眠専門医による電話訪問で 5 人を検出したため 13.2% であった。IRLS の平均点は 9.71 ± 8.02 点、RLS-QOL の平均点は 95.0 ± 5.6 点であった。

RLS/WED 群、非 RLS/WED 群の PLM index の中央値はそれぞれ 10.2/h、10.9/h と有意差を認めなかった。睡眠に関しては sleep efficiency が RLS/WED 群で有意に少なく、覚醒に関しては wake after sleep onset、average awakening length が RLS/WED 群で有意に多かった。

PLM と睡眠との関連では、PLM index15/h 以上が 10 人、15/h 未満が 18 人で、PLM index15/h 以上の中に RLS/WED 群は 5 人中 2 人であった。どの睡眠変数においても両群間で有意差を認めなかった。

RLS/WED 群の分娩への影響に関しては、総出血量 (RLS/WED vs 非 RLD/WED、1079.8g vs 476.1g)、会陰切開 (75.0% vs 18.2%)、分娩歴において有意差を認めた以外、有意差を認めなかった。

本研究における GDM 妊婦の RLS/WED 有病率は 13.2% で、ハイリスク妊婦を対象とした研究の有病率と大きな差はなかった。RLS/WED 群では、全体の 7 割以上が妊娠前より RLS/WED を発症しており、妊娠中よりも妊娠前から RLS/WED を有する者が多かった。RLS/WED 群と非 RLS/WED 群で比較すると、血糖値や PLM、分娩アウトカムに有意差はなかった。睡眠については、RLS/WED 群は睡眠効率が低下し、覚醒時間が長くなっており、妊娠中の睡眠への影響が懸念される。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 5 件)

Sakura Uekata, Chiho Kato, Yuki Nagaura, Hiroimi Eto, Hideaki Kondo. The impact of rotating work schedules, chronotype, and restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease on sleep quality among female hospital nurses and midwives: A cross-sectional survey. International Journal of Nursing Studies, 査読有, 95, 103-112, 2019. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2019.04.013

Ai Hatanaka, Hiroimi Eto, Yukari Yamaguchi, Haruka Sakamoto, Hideaki Kondo. Prevalence and clinical features of restless legs syndrome among Japanese pregnant women without gestational complications. Sleep and Biological Rhythms, 査読有, 15(2), 183-186, 2017.
DOI: 10.1007/s41105-016-0086-2, 2016.

坂本遥, 加藤千穂, 江藤宏美, 近藤英明. 日本人のハイリスク妊娠におけるレストレスレッグス症候群/Willis-Ekbom 病の有病率、臨床像及び分娩アウトカム. 保健科学研究, 査読有, 14, 66-72, 2016.

近藤英明, 岡田美佐, 江藤宏美, Richard P. Allen, Brendan Burchell, 加藤千穂, 陣内ちさ, 和泉元衛. レストレスレッグス症候群の評価における Cambridge-Hopkins 質問票 13 ~ 日本語版 short form (CH-RLSq13) version 2.1 の開発. 睡眠医療, 査読有, 10(4), 577-584, 2016.

近藤英明, 加藤千穂, 江藤宏美. 妊産婦のレストレスレッグス症候群. 看護科学研究, 査読有, 14, 48-57, 2016.

〔学会発表〕(計15件)

長浦由紀, 上片さくら, 加藤千穂, 江藤宏美, 近藤英明. 病院勤務の女性看護職の勤務形態, クロノタイプ及びレストレスレッグス症候群と睡眠の質. 第34回不眠研究会, 2018.

Yuki Nagaura, Sakura Uekata, Chiho Kato, Hiroimi Eto, Hideaki Kondo, Takahiro Maeda. The impact of rotating work schedules on sleep quality among hospital female nurses and midwives. 24th Congress of European Sleep Research Society, 2018.

江藤宏美, 加藤千穂, 近藤英明. 妊娠糖尿病妊婦のレストレスレッグス症候群と周産期の睡眠アウトカムへの影響. 日本睡眠学会第43回定期学術集会, 2018.

加藤千穂, 江藤宏美, 近藤英明. 女性看護師の睡眠とレストレスレッグス症候群の関連. 日本睡眠学会第43回定期学術集会, 2018.

長浦由紀, 近藤英明, 上片さくら, 加藤千穂, 江藤宏美, 前田隆浩. 女性看護師における交代勤務と睡眠の質. 日本睡眠学会第43回定期学術集会, 2018.

井上和美, 近藤英明, 岩本愛美, 福寿美月, 松尾幸美, 陣内ちさ, 加藤千穂, 江藤宏美, 和泉元衛. レストレスレッグス症候群の症状評価における Cambridge-Hopkins 質問票 13 日本語版 (CH-RLSq13) の有用性について. 日本睡眠学会第43回定期学術集会, 2018.

上片さくら, 近藤英明, 江藤宏美, 加藤千穂. 女性看護師のレストレスレッグス症候群. 第33回不眠研究会, 2017.

馬場季菜, 近藤英明, 江藤宏美, 加藤千穂. 妊娠糖尿病におけるレストレスレッグス症候群の実態. 第33回不眠研究会, 2017.

江藤宏美, 近藤英明. レストレスレッグス症候群の評価における日本語版 Cambridge-Hopkins 質問票 13 の開発. 日本睡眠学会第42回定期学術集会, 2017.

松尾幸美, 岩本愛美, 近藤英明, 大木昇, 福壽美月, 井上和美, 陣内ちさ, 江藤宏美, 和泉元衛. 静電容量型3軸加速度計を用いた周期性下肢運動の検出. 日本睡眠学会第42回定期学術集会, 2017.

岩本愛美, 松尾幸美, 近藤英明, 大木昇, 福壽美月, 井上和美, 陣内ちさ, 江藤宏美, 和泉元衛. 静電容量型3軸加速度計を用いた周期性下肢運動パラメータの特徴. 日本睡眠学会第42回定期学術集会, 2017.

江藤宏美, 近藤英明, 岡田美佐, Richard P. Allen, Brendan Burchell, 加藤千穂, 陣内ちさ, 和泉元衛. レストレスレッグス症候群の評価における Cambridge-Hopkins 質問票 13 ~ 日本語版 short form (CH-RLSq13) version 2.1 の開発. 第32回不眠研究会, 2016.

福壽美月, 加藤千穂, 岡田美佐, 馬場季菜, 坂本遥, 畑中愛, 福寿美月, 松尾幸美, 岩本愛美, 井上和美, 陣内ちさ, 江藤宏美, 近藤英明, 大木昇, 和泉元衛. 静電容量型3軸加速度計を用いた周期性下肢運動検出の開発と臨床応用. 第32回不眠研究会, 2016.

Hiroimi Eto, Kyoko Nishihara, Hideaki Kondo. Prevalence and clinical features of restless legs syndrome among Japanese pregnant women with complications. 23rd Congress of the European Sleep Research Society, 2016.

江藤宏美, 坂本遥, 畑中愛, 近藤英明. 妊婦のレストレスレッグス症候群 (RLS / WED) における周期性下肢運動 (PLM) と分娩アウトカムについて. 第41回定期学術集会日本睡眠学会, 2016.

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：堀内 成子
ローマ字氏名：HORIUCHI, Shigeko

研究協力者氏名：西原 京子
ローマ字氏名：NISHIHARA, Kyoko

研究協力者氏名：近藤 英明
ローマ字氏名：KONDO, Hideaki

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。