

## 症例報告

## レストレスレッグス症候群の症状拡大と頻度増加が パーキンソン病の早期徴候と考えられた女性例

鈴木 圭輔<sup>1)\*</sup> 松原 健朗<sup>1)</sup> 宮本 雅之<sup>2)</sup>  
藤田 裕明<sup>1)</sup> 中村 利生<sup>3)</sup> 平田 幸一<sup>1)</sup>

要旨：症例は57歳女性。33年間左半身の異常感覚による不眠があった。初診の前年から頻度が増加し、右下肢にも症状が出現するようになった。娘は20歳からレストレスレッグス症候群 (restless legs syndrome; RLS) がある。神経学的所見に異常はなかった。血液検査では腎機能は正常で鉄欠乏や貧血はなかった。RLSと診断しプラミペキソール低用量にて良好な治療効果が得られていた。初診から1年後に右肩痛が出現し、その半年後に、右手の振戦が出現した。臨床症状、ドパミントランスポータースキャンおよび<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィ検査結果からパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) と診断した。RLS症状の拡大や頻度増加時にはPDの早期徴候の可能性を考慮する必要がある。

(臨床神経 2018;58:617-621)

Key words：レストレスレッグス症候群, パーキンソン病, RLS 症状拡大, RLS 家族歴

## はじめに

レストレスレッグス症候群 (restless legs syndrome; RLS) は夜間、安静時に出現する下肢の異常感覚により不眠をきたす疾患である。パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における RLS 有病率はばらつきはみられるものの (0~50%), 年齢を合致させた健常人に比べて高いという研究結果が多い<sup>1)</sup>。一方で RLS 有病率は未治療 PD においては健常人と変わらないとも報告されている<sup>2,3)</sup>。我々は RLS の診断基準を満たす下肢優位の左半身の異常感覚が33年間あり、異常感覚の対側下肢への進展がPDの早期徴候と考えられた症例を経験した。PDとRLSの病態生理や両疾患の関連性に関して文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：57歳女性

主訴：両下肢の違和感

現病歴：24歳時より左半身の倦怠感が夜間に生じるエピソードが1, 2週続くことが年に数回みられていた。左半身の倦怠感は頭部、頸部や体幹は含まず、左肩、上肢や下肢にみ

られ、症状は左下肢、特にふくらはぎが一番強かった。長男の出産時に症状は連日生じ症状の強さも悪化した。叩いたり揉んだりすると改善したため経過を見ていた。56歳頃から左下肢優位の左半身の症状は連日となり、倦怠感が強くなった。右下肢ふくらはぎにも同様の倦怠感が夜間に時折生じ、中途覚醒をきたすようになったため当院当科を受診した。

既往歴：19歳時交通外傷にて頭蓋骨骨折。25歳時頸椎捻挫。

家族歴：娘 (24歳) は20歳から RLS がありドパミン作動薬で良好な効果が得られている。睡眠ポリグラフ検査は施行されていない。

嗜好：飲酒・喫煙なし、コーヒー2杯/日

現症：身長152cm, 体重45kg, body mass index 19.5 kg/m<sup>2</sup>。脈拍80/分・整, 血圧106/60 mmHg。胸腹部に異常はなく、下腿浮腫や静脈瘤は認めない。神経学的には認知機能は正常であり、脳神経領域、運動系、協調運動系に異常はなかった。腱反射は左右差はなく正常であり病的反射はなかった。感覚系では表在・深部感覚に異常はなかった。血液検査では肝腎機能は正常であり、貧血もなかった。血清フェリチン (94.5 ng/ml), 血清鉄 (91 µg/dl) も正常範囲であった。下肢の倦怠感は連日生じ、寝てから1時間後 (午前1時頃) にピークとなる。動かしたいという衝動があり、運動により改善す

\*Corresponding author: 獨協医科大学内科学 (神経) [〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880]

<sup>1)</sup> 獨協医科大学内科学 (神経)

<sup>2)</sup> 獨協医科大学看護学部看護医科学 (病態治療)

<sup>3)</sup> リハビリテーション天草病院脳神経内科

(Received April 11, 2018; Accepted August 14, 2018; Published online in J-STAGE on September 29, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.001176

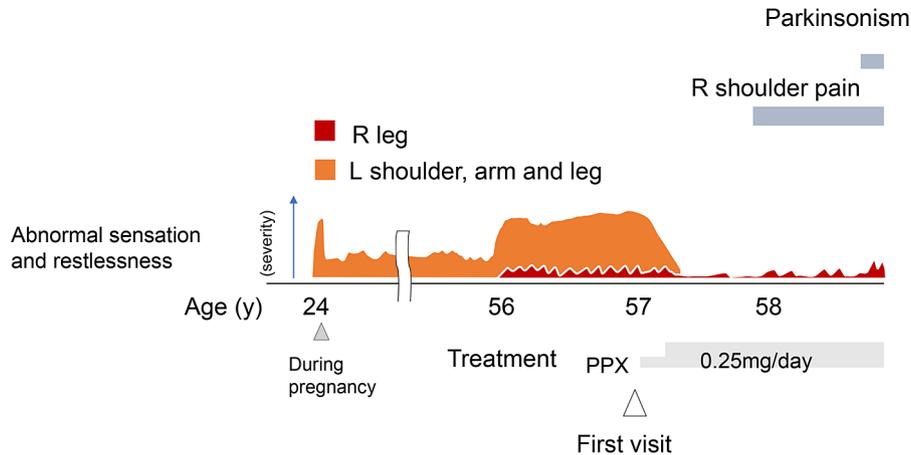


Fig. 1 Clinical course of the patient.

The patient had restlessness and abnormal sensation of the left side of the body since age 24, which was transiently aggravated during pregnancy. At age 56, frequency of the left-sided symptoms increased, and the abnormal sensation was spread to the right leg. The patient presented to our hospital at age 57. The patient fulfilled the four essential criteria for restless legs syndrome (RLS). After administration of low-dose pramipexole (0.125–0.25 mg/day), her left-sided RLS symptoms completely subsided and a frequency of right-sided RLS symptoms decreased. However, she developed right shoulder pain and right-hand tremor 1 year and 1.5 years after the first visit, respectively. The patient was then diagnosed with Parkinson's disease (PD). These observations suggest that spreading of left-sided RLS symptoms to the right legs could be the early manifestation of PD, which preceded the onset of motor symptoms by 1.5 years. R=right; L=left; PPX=pramipexole.

る。ビリビリやむずむずといった異常感覚はなく、全体的な倦怠感がある。診察上 RLS に疑似する姿勢による不快感、筋痙攣やニューロパチーなどは否定的であり、神経伝導検査や腰椎 MRI は施行しなかった。本症例は下記 RLS 必須 4 徴候を満たし、RLS と診断した<sup>4)</sup>: 1) 通常不快感を伴う下肢を動かしたいという衝動がある、2) 動かしたいという衝動や不快感は座位や横になるなどの安静時に出現ないし悪化する、3) その症状は歩行やストレッチなどの運動により、その活動が続く限り、部分的または完全に改善する、4) その症状は日中に比べて夕方・夜に悪い、または夕方や夜のみ生じる。睡眠ポリグラフ検査による周期性下肢運動の評価を勧めたが検査の希望はなかった。RLS 重症度は国際 RLS 研究グループ評価スケール<sup>5)</sup>では 15 点であった。Epworth Sleepiness Scale 日本語版<sup>6)</sup>では 0 点と日中の眠気は認めなかった。

プラミペキソール 0.125 mg/日の就寝前投与を開始したところ下肢症状は速やかに改善し不眠も改善した。その後、下肢症状が一時的に増加したためプラミペキソールを 0.25 mg/日に増量し、時折右下肢に症状の出現がみられたが状態は安定していた。初診から約 1 年後右肩痛が出現した。その 6 か月後に車の運転中に右手の震えが生じるとの訴えがあったが神経学的所見では明らかな異常はなかった。Fig. 1 に患者の臨床経過を示す。しかしその 1 か月後の診察において右上下肢の軽度の運動緩慢があり、右上肢の鉛管様固縮が明らかとなった。静止時および姿勢時振戦や姿勢反射障害は明らかでなかった。運動症状スコア (MDS-UPDRS part III) は 5 点だった。頭部 MRI では明らかな異常は認めなかった。カード型嗅覚同定検査 (和光) では 0 点と無嗅覚を認めた。経頭蓋超音

波検査ではアーチファクトにより中脳黒質の評価はできなかった。便秘や排尿障害の訴えはなかった。またレム睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder; RBD) を示唆する寝言や睡眠中の異常行動の目撃はなかった。認知機能検査では Mini-Mental State Examination 28 点、改訂長谷川式知能評価スケール 30 点であった。<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィ (H/M 比) では早期像 = 1.99、後期像 = 1.68 と集積低下がみられた (Fig. 2)。ドパミントランスポータースキャンでは specific binding ratio は Str-R = 5.44、Str-L = 4.12 であり、視覚的には左被殻外側の集積低下がみられた (Fig. 3)。以上より PD 早期例と診断し、セレギリン 2.5 mg/日を開始した。

## 考 察

本症例は 33 年前から夜間に出現する左半身の倦怠感があり、初診の前年からその症状の頻度の増加とともに右下肢への症状の進展がみられた。初診時の血液検査では二次性 RLS の原因となる鉄欠乏や腎機能障害はなく、RLS の症状を悪化させる嗜好品の摂取の変化もなかった。本症例の左下肢の異常感覚は RLS 必須 4 徴を満たし、RLS 家族歴の存在、ドパミンアゴニストへの良好な反応性、日中の過度の眠気がないことから特発性 RLS の診断に合致した<sup>4)</sup>。本症例では 24 歳時から左下肢に加えて左肩、左上肢に倦怠感がみられていたが、RLS では下肢以外に顔や体幹、臀部などにも同様の症状がみられることがある<sup>4)</sup>。PD の診断に関しては運動緩慢、固縮に加え、改訂 MDS の診断基準<sup>7)</sup>において支持基準に含まれた嗅覚障害や<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィの集積低下があ

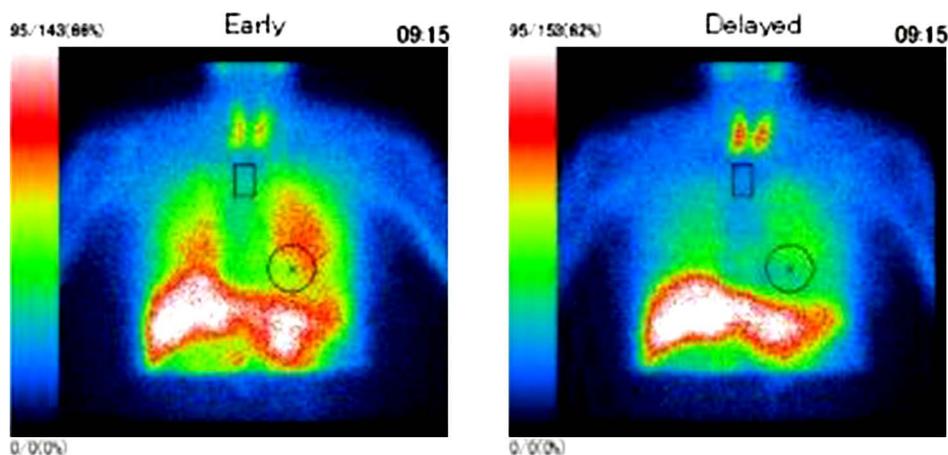


Fig. 2 <sup>123</sup>I-MIBG cardiac scintigraphy findings.

The early and delayed heart-to-mediastinum ratios are significantly decreased to 1.99 and 1.68, respectively.

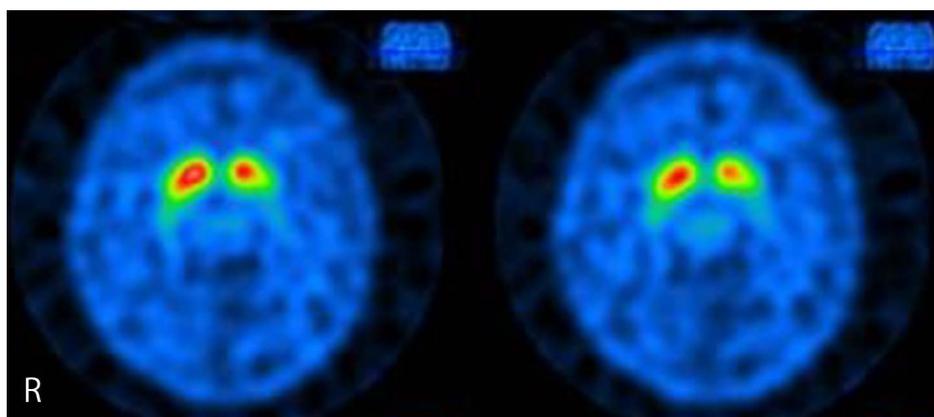


Fig. 3 <sup>123</sup>I-ioflupane SPECT (dopamine transporter scan) findings.

Decreased uptake in the light putamen is observed.

ることからも支持される。ドパミントランスポートースキャンでは specific binding ratio では有意な低下はみられなかったが、視覚的には臨床症状と対側の被殻外側の集積低下があり、PD 早期に合致する所見と考えられる。

本症例では初診から1年後に右肩痛が出現し、その約半年後にパーキンソニズムが顕在化した(RLS 症状が対側へ進展した2年半後)(Fig. 1)。1) 24歳時からの RLS 自体が PD 発症のリスクとなったのか、2) RLS 症状の拡大は PD の早期徴候であったのか、3) 片側性 RLS 症状と PD 発症との関連について考察したい。

PD 患者の横断研究では RLS 発症は PD の後生じるとする報告が多い。Ondo ら<sup>8)</sup>の研究では RLS 発症時期を想起可能だった PD 87 例のうち 54 例 (62.1%) は PD が先行し、25 例 (28.7%) は RLS が先行し、8 例 (9.2%) は PD と RLS 発症は同時であった。Nomura ら<sup>9)</sup>の研究では PD 165 例中 20 例 (12%) に RLS 合併を認め、その 1 例のみ (5%) RLS は PD 発症前に生じた。Peralta ら<sup>10)</sup>の PD 113 例を対象にした検討で

は RLS 合併群 (n = 28) では PD 発症年齢 (平均 54.1 ± 9.5 歳) は RLS 発症年齢 (平均 58.2 ± 10.4 歳) より若かった。ドパミン作動薬の長期投与により augmentation と呼ばれる RLS 症状の拡大、他の身体部位への拡大、症状発現時刻の前進をきたす場合がある。本症例ではプラミペキソール治療後に RLS 症状は有意に改善しており augmentation はなく、プラミペキソール投与と PD 発症との関連も否定的と考えられた。

ゲノムワイド関連解析において RLS に関連する六つの遺伝子 (MEIS 1, BTBD9, PTPRD, MAP2K5/SKOR 1, TOX3) と遺伝子座 (2 番染色体上の遺伝子間領域 rs6747972) が報告されているが、これらの遺伝子、遺伝子座と PD との関連は見出されていない<sup>11)</sup>。しかしアメリカアーカンソー州の家系で PD と RLS、本態性振戦やうつ病を併存する 11 例が報告されている。病理学的にはユビキチン陽性軸索スフェロイドを伴う淡蒼球黒質の色素スフェロイド変性および基底核、海馬や脳幹に TDP43 陽性病理を認め、Lewy 病理はわずかであった<sup>12)</sup>。RLS 2 家系の報告では家族性 RLS 20 例中 10 例に Parkin 遺伝

子変異がみられたが<sup>13)</sup>, RLS 症状の表現型は Parkin 遺伝子変異の有無に関連しなかった. RLS 関連の遺伝子座や MEIS1 や BTBD9 変異のない 1 家系 7 世代 (88 人) のうち RLS は 30 例にみられ, そのうち 2 例に PD の合併がみられたという報告もある<sup>14)</sup>. しかし, PD と RLS を合併する家系において未同定の新規遺伝子が関連している可能性は否定できない.

Dragan ら<sup>15)</sup> は PD 発症の 5 年以上前から RLS があった患者 36 例と RLS のない PD 患者 36 例を比較した結果, 運動症状の発症年齢は RLS 合併群で高く, ジスキネジアの発症率は RLS 合併群で低かったことを報告した. さらに PD 患者の前向き研究では RLS 合併のある PD 群では RLS のない PD 群に比べて FP-CIT SPECT 上の被殻, 尾状核のトランスポーターのオペラビリティが増加しており, RLS が脳内ドパミン作動性経路に保護的に働く可能性が推察された<sup>16)</sup>. RLS 併存が PD の発症を遅らせ, ドパミン神経変性に対して保護的に働くかに関してはさらなる研究による追認が必要である.

一方, Wong ら<sup>17)</sup> の PD のない 22,999 人の男性 (年齢 40~75 歳) を対象にした人口ベースの研究では 8 年間で 200 人が PD を発症した. PD 発症 4 年以内の解析では RLS 症状が月 15 回以上生じていた場合, RLS は PD 発症の有意な危険因子となったが (補正相対危険度 2.77 (95%CI 1.08~7.11)), 8 年間の全解析では有意差はなかった. このことから重症 RLS は PD の運動徴候が発現する 4 年以内の早期徴候である可能性が示唆された. 以上から本症例においては 33 年前からの RLS 自体が PD の危険因子となったかどうかは不明であり, 左半身の RLS 症状の頻度の増加および右下肢への RLS 症状の拡大が PD の早期徴候であった可能性が考えられる. 本症例では低用量のドパミンアゴニストが左半身の RLS 症状には著効したが, 右下肢の RLS 症状には抵抗性であった. そのため左半身の RLS 症状は黒質線条体系を含む脳内の内因性ドパミン欠乏により元来存在する RLS の病態が修飾され, 右下肢症状は後に顕在化した parkinsonism に先行する感覚運動症状の可能性が考えられた.

RLS の症状の分布に関して RLS では両側性に症状を訴える場合が多い. Karroum ら<sup>18)</sup> の RLS 44 例を対象にした検討では 28 例 (64%) は両側性に, 15 例 (34%) は片側性に症状が生じる場合が多かった. 常に片側性に症状が生じると回答したのは 6 例 (14%) のみであった. 片側性 RLS または症状に顕著な左右差のある RLS 患者は皮質下梗塞の危険因子になるという研究結果がある<sup>19)</sup>. 本邦からの研究では RLS 合併のある PD 患者の 35% において RLS 症状は非対称性であったが, PD の運動症状の優位側との関連はなかった<sup>9)</sup>. 本症例では 33 年間 RLS 症状が片側に限局していたが, 片側に限局していた RLS 症状が PD 発症と関連したかどうかに関しては明らかではない.

特発性 RLS の病態として, ドパミン作動薬の良好な反応性からはドパミン機能障害が示唆されるが, RLS 患者の剖検における A11 ドパミン作動性視床下部領域の細胞喪失は対照群と比べて明らかな差はなかった<sup>20)</sup>. 他に RLS の病態には脳内の鉄利用障害や貯蔵障害, 脳内グルタミン酸, アデノシン,

オレキシン系などの関与が考えられている<sup>21)</sup>. 一方 PD では黒質線条体ドパミンニューロンの有意な進行性変性が背景にあり, 経頭蓋超音波検査における中脳黒質輝度は RLS を合併した PD 患者では高輝度変化, 特発性 RLS 患者では低輝度変化を認めることから<sup>22)</sup>, PD と特発性 RLS の背景にある病態は異なると考えられる.

RLS 亜型として下肢以外の症状が単独または有意となる症例が報告されている<sup>23)</sup>. PD では RLS 亜型として背部<sup>24)</sup>や陰部<sup>25)26)</sup>, 肛門周囲<sup>27)</sup>に限局した異常感覚が報告されている. 澤村ら<sup>25)</sup>の症例報告では陰部のむずむず感は運動症状の発現の 3 年前からみられていた. 本症例においては以前から認めていた左半身の倦怠感が右下肢に進展したのは右優位の運動症状が発現する 2 年半前であった.

結論として, 本症例では RLS 既往と PD 発症と直接的な関連は明らかではないが, PD の運動症状発症 2 年前から脳内の内因性ドパミン欠乏を含む病理学的変化により RLS 症状を修飾し, 以前からあった RLS の症状頻度増加や拡大をきたした可能性がある. RLS 患者において症状の拡大時や頻度の増加時には PD の早期症状の可能性にも注意が必要である.

※著者全員に本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません.

## 文 献

- 1) Möller JC, Unger M, Stiasny-Kolster K, et al. Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's disease (PD)-related disorders or different entities? *J Neurol Sci* 2010;289:135-137.
- 2) Angelini M, Negrotti A, Marchesi E, et al. A study of the prevalence of restless legs syndrome in previously untreated Parkinson's disease patients: absence of co-morbid association. *J Neurol Sci* 2011;310:286-288.
- 3) Gjerstad MD, Tysnes OB, Larsen JP. Increased risk of leg motor restlessness but not RLS in early Parkinson disease. *Neurology* 2011;77:1941-1946.
- 4) Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. 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* 2014;15:860-873.
- 5) Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-132.
- 6) Takegami M, Suzukamo Y, Wakita T, et al. Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on item response theory. *Sleep Med* 2009;10:556-565.
- 7) Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591-1601.
- 8) Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2002;59:421-424.
- 9) Nomura T, Inoue Y, Miyake M, et al. Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in Japanese patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:380-384.

- 10) Peralta CM, Frauscher B, Seppi K, et al. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:2076-2080.
- 11) Gan-Or Z, Alcalay RN, Rouleau GA, et al. Sleep disorders and Parkinson disease; lessons from genetics. *Sleep Med Rev* 2018.
- 12) Puschmann A, Pfeiffer RF, Stoessl AJ, et al. A family with Parkinsonism, essential tremor, restless legs syndrome, and depression. *Neurology* 2011;76:1623-1630.
- 13) Adel S, Djarmati A, Kabakci K, et al. Co-occurrence of restless legs syndrome and Parkin mutations in two families. *Mov Disord* 2006;21:258-263.
- 14) Young JE, Vilarino-Guell C, Lin SC, et al. Clinical and genetic description of a family with a high prevalence of autosomal dominant restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2009;84:134-138.
- 15) Dragan EM, Chen Z, Ondo WG. Does idiopathic restless legs syndrome delay onset and reduce severity of Parkinson's disease: a pilot study. *Int J Neurosci* 2015;125:526-530.
- 16) Moccia M, Erro R, Picillo M, et al. A Four-year longitudinal study on restless legs syndrome in Parkinson disease. *Sleep* 2016;39:405-412.
- 17) Wong JC, Li Y, Schwarzschild MA, et al. Restless legs syndrome: an early clinical feature of Parkinson disease in men. *Sleep* 2014;37:369-372.
- 18) Karroum EG, Leu-Semenescu S, Arnulf I. Topography of the sensations in primary restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 2012;320:26-31.
- 19) Gupta A, Shukla G, Mohammed A, et al. Restless legs syndrome, a predictor of subcortical stroke: a prospective study in 346 stroke patients. *Sleep Med* 2017;29:61-67.
- 20) Earley CJ, Allen RP, Connor JR, et al. The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal. *Sleep Med* 2009;10:1155-1157.
- 21) Garcia-Borreguero D, Cano-Pumarega I. New concepts in the management of restless legs syndrome. *BMJ* 2017;356:j104.
- 22) Kwon DY, Seo WK, Yoon HK, et al. Transcranial brain sonography in Parkinson's disease with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2010;25:1373-1378.
- 23) Turrini A, Raggi A, Calandra-Buonaura G, et al. Not only limbs in atypical restless legs syndrome. *Sleep Med Rev* 2018;38:50-55.
- 24) Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, et al. Restless "lower back" in a patient with Parkinson's disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2013;3.
- 25) 澤村正典, 當間圭一郎, 垂髪祐樹ら. 陰部むずむず感で発症したパーキンソン病の1例. *臨床神経* 2015;55:266-268.
- 26) Aquino CC, Mestre T, Lang AE. Restless genital syndrome in Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2014;71:1559-1561.
- 27) Okamura M, Suzuki K, Matsubara T, et al. Restlessness restricted to the perianal region in a patient with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;51:117-118.

### Abstract

#### Increased frequency and spread of restlessness as the early manifestation of Parkinson's disease in a woman with restless legs syndrome

Keisuke Suzuki, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Takeo Matsubara, M.D.<sup>1)</sup>, Masayuki Miyamoto, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Hiroaki Fujita, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Toshiki Nakamura, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup> and Koichi Hirata, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Dokkyo Medical University

<sup>2)</sup>Department of Clinical Medicine for Nursing, Dokkyo Medical University, School of Nursing

<sup>3)</sup>Department of Neurology, Rehabilitation Amakusa Hospital

A 57-year-old woman had been suffered from insomnia due to restlessness and abnormal sensation of the left side of the body for 33 years. Since the preceding year of the first visit frequency of the symptoms increased, and the abnormal sensation was spread to the right leg. Her daughter had restless legs syndrome (RLS) since age 20. Neurological examination showed no abnormality. Laboratory test results showed normal ferritin levels. There was no renal dysfunction or anemia. A diagnosis of RLS was made, and her symptoms responded well to pramipexole treatment. However, the patient developed right shoulder pain and right-hand tremor one year and one and a half year after the first visit, respectively. Based on clinical findings and the findings of dopamine transporter scan and cardiac <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy, the patient was diagnosed with Parkinson's disease (PD). Careful observation of changes in RLS symptoms is required as an increased frequency and spread of symptoms of RLS could be the early manifestation of PD.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2018;58:617-621)

**Key words:** restless legs syndrome, Parkinson's disease, a spread of RLS symptoms, family history of RLS