血液透析患者におけるレストレスレッグス症候群と 生命予後の関連

伴野 麻悠子^{1,2} 大 坪 茂^{1,2} 高 木 正 雄² 杉 本 久 之²
新 田 孝 作¹

¹東京女子医科大学第四内科 ²三軒茶屋病院内科

キーワード：血液透析，周期性四肢運動，生命予後，レストレスレッグス症候群

〈要旨〉

血液透析患者において RLS と生命予後の関連について検討した。当院の維持血液透析患者で RLS の問診をしえた 67 例を対象とし、生命予後に対する危険因子の解析を施行した。RLS と診断した患者は 10 例で、有病率は 14.9%，平均観察期間は 3.2 ± 1.0 年であった。RLS の全死因による死亡に対するリスク比は 1.79 (95% CI 1.07-2.84, $p=0.030$) で、心血管病による死亡に対するリスク比は 2.97 (95% CI 1.52-5.99, $p=0.002$) であった。血清クレアチニン値、糖尿病性腎症の有無、心血管病の合併の有無および RLS の有無での多変量解析において、RLS はリスク比 1.72 (95% CI 1.02-2.73, $p=0.044$) と、これらの因子とは独立した死亡のリスク因子であった。わが国の単一施設での血液透析患者において、RLS は全死因、特に心血管病による死亡の危険因子であった。

Relationship between restless legs syndrome and mortality in hemodialysis patients

Mayuko Banno^{1,2}, Shigeru Otsubo^{1,2}, Masao Takagi², Hisayuki Sugimoto², Kosaku Nitta¹

¹Department of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University, ²Sangenjaya Hospital

Key words : hemodialysis, mortality, periodic limb movement, restless legs syndrome

〈Abstract〉

Restless legs syndrome (RLS) is a sensorimotor neurological disorder characterized by paresthesia, dysesthesia and the irresistible urge to move the legs, especially at night. Its prevalence is much higher among dialysis patients than in the general public. RLS is known to be associated with depression and quality of life. Recently, the association between the severity of RLS and the risk of new cardiovascular events in hemodialysis patients was also reported. In this study, we examined the relationship between RLS and mortality in hemodialysis patients. A total of 67 patients receiving maintenance hemodialysis at Sangenjaya Hospital were enrolled in this study. Clinical data, including age, gender, duration of hemodialysis therapy, complication of cardiovascular disease and cause of end-stage kidney disease, were collected. The clinical follow-up data were obtained from the hospital records. The clinical endpoints were defined as death from any cause and cardiovascular death. Cox proportional hazards model for predictors of survival was examined. RLS affected 14.9% of the study population. The mean observation period was 3.2 ± 1.0 years. During the follow-up period, 20 deaths were recorded. In univariate regression analysis, the hazard ratio (HR) of patients with RLS was 1.79 (95% CI 1.07-2.84, $p=0.030$) for all-cause death and 2.97 (95% CI 1.52-5.99, $p=0.002$) for cardiovascular death. Multivariate Cox analysis, which included creatinine, presence of diabetic nephropathy and presence of cardiovascular disease, identified RLS as an independent predictor of mortality (HR 1.72, 95% CI 1.02-2.73, $p=0.044$). RLS was a risk factor for mortality, especially for cardiovascular death, and acted independently of other risk factors, including creatinine, presence of diabetic nephropathy and presence of cardiovascular disease in Japanese single-unit hemodialysis patients.

はじめに

レストレスレッグス症候群 (restless legs syndrome: RLS) は脚に不快な感覚が現れて脚をじっとしていられなくなることを特徴とする疾患である。夕方から夜間にかけて症状が強まるためしばしば不眠の原因となり、仕事や生活に支障をきたすこともある。RLS は血液透析患者に高率に合併し、うつや睡眠障害と関連することが報告されている^{1,2)}。さらに血液透析患者において、RLS は心血管病の新規発症ならびに死亡率にも関連することがイタリアより報告されている³⁾。今回われわれは、わが国の単一施設における血液透析患者を対象に RLS と生命予後の関連について検討した。

I. 対象と方法

当院の維持透析患者で 2010 年 7 月から 8 月の間に RLS の問診をした 67 例を対象とした。透析方法は 67 例中 6 例で血液濾過透析、ほかの 61 例で血液透析であった。患者背景 (年齢、透析歴、慢性腎臓病の原疾患、心血管病 (脳血管、末梢血管も含む) の合併の有無)、問診時の週初めの透析前の生化学、血算値を調べた。KT/V を single pool model の簡易式で、normalized protein catabolic rate (nPCR) を Depner らの式⁴⁾で計算した。International Restless Legs Syndrome Study Group の 4 項目 (1. 脚の異常感覚により脚を動かしたくてたまらない衝動感と不快感、2. 休んでいたり、じっとしていると悪化、3. 脚の運動により軽減ないし消失、4. 夕方から夜に出現ないし悪化)⁵⁾をすべて満たし、ほかの睡眠障害、身体疾患や神経疾患、精神疾患、薬物使用では説明できない症例を RLS と診断した。RLS の有無で 2 群に分け、患者背景、検査結果を比較した。データは平均 $\pm$ SD で示し、連続変数の比較にはスチューデントの t 検定を使用した。カテゴリの比較には χ^2 乗検定を使用した。問診時を観察開始日とし、2014 年 6 月までの期間ですべての死因、ならびに心血管病による生命予後をエンドポイントとし、生命予後と患者背景、臨床検査所見との関連をコックス比例ハザードモデルにより検討した。全死因による生命予後に対する多変量解析は、単変量解析にて p 値が低値 ($p < 0.3$) であった 4 因子、血清クレアチニン値、糖尿病性腎症の有無、心血管病合併の有無、RLS の有無で施行した。RLS の有無で 2 群に分け生命予後を Kaplan-Meier 法で評価し、ログラ

ンク検定で比較した。解析は JMP 5.1 を使用し、p 値 0.05 未満を有意とした。

II. 結 果

表 1 に患者背景を示した。RLS と診断した患者は 10 例で、有病率は 14.9% であった。女性の占める割合は RLS 群において 30.0%、RLS なし群では 35.1% で両群において性差は認めなかった。女性 23 例中 22 例が閉経していた。年齢、透析歴にも有意差は認めなかった。心血管病の合併は RLS 群で 70.0% に対し、RLS なし群では 45.6% と RLS 群で高い傾向を示したが有意ではなかった ($p = 0.155$)。平均観察期間は 3.2 ± 1.0 年で観察期間中 20 例に死亡を認めた。RLS 群では 10 例中 6 例 (60.0%) において死亡を認めたのに対し、RLS なし群では 57 例中 14 例 (24.8%) で、RLS 群において死亡率が高値であった ($p = 0.024$)。RLS 群において死因は感染症が 1 例、心不全が 2 例、心筋梗塞が 1 例、脳血管障害が 1 例、腫瘍が 1 例であり、RLS なし群においては、感染症が 10 例、心不全が 2 例、脳血管障害が 2 例であった。心血管病による死亡は RLS 群では 10 例中 4 例 (40.0%) であったのに対し RLS なし群では 57 例中 4 例 (28.6%) であり、RLS 群で心血管関連死が有意に高率であった ($p = 0.012$)。アルブミンは RLS 群で 3.8 ± 0.3 g/dL に対し RLS なし群では 4.0 ± 0.2 g/dL と RLS 群で低値であった ($p = 0.015$)。nPCR は RLS 群で低い傾向を示したが有意ではなかった ($p = 0.107$)。その他、トランスフェリン飽和度やフェリチンを含め検索した中で有意差を示したものは認めなかった。

図 1 に RLS 群となし群のそれぞれの生存曲線を示した。最大観察期間は 3.9 年で 3 年後の生存率は RLS 群で 50.0%、RLS なし群で 83.4% と RLS 群で有意に生存率が低値であった ($p = 0.012$)。

表 2 に死亡に対するコックス比例ハザード分析を示した。単変量解析において RLS の全死因に対するリスク比は 1.79 (95% CI 1.07-2.84, $p = 0.030$) であった。RLS の心血管病による死亡に対するリスク比は 2.97 (95% CI 1.52-5.99, $p = 0.002$) であった。単変量解析で p 値 0.3 未満であった血清クレアチニン値、糖尿病性腎症の有無および心血管病の合併の有無を含む多変量での解析でも RLS を有することはリスク比 1.72 (95% CI 1.02-2.73, $p = 0.044$) と、これらの因子とは独立した死亡のリスク因子であった (表 3)。

表 1 Background characteristics of the study participants

	With RLS (n=10)	Without RLS (n=57)	P value
Gender (M/F)	7/3	37/20	NS
Age (year)	65.6±12.6	65.3±12.4	NS
Duration of HD (year)	16.5±14.8	15.6±13.3	NS
Cardiovascular disease n (%)	7 (70.0)	26 (45.6)	NS
Primary cause of ESKD, n (%)			
Chronic glomerulonephritis	5 (50.0)	32 (56.1)	
Diabetic nephropathy	4 (40.0)	13 (22.8)	
Nephrosclerosis	0 (0.0)	4 (0.7)	
Unknown and others	1 (10.0)	8 (14.0)	
Death n (%)	6 (60.0)	14 (24.6)	0.024
Cardiovascular related death n (%)	4 (40.0)	4 (7.0)	0.003
Total protein (g/dL)	6.8±0.6	6.9±0.4	NS
Albumin (g/dL)	3.8±0.3	4.0±0.2	0.015
Creatinine (mg/dL)	9.72±1.82	10.83±2.77	NS
Calcium (mg/dL)	9.0±0.5	9.3±0.5	NS
Phosphate (mg/dL)	5.5±1.1	5.6±1.1	NS
Iron (mg/dL)	68±27	52±17	NS
Total iron-binding capacity (mg/dL)	269±33	270±46	NS
Transferrin saturation	0.20±0.08	0.26±0.12	NS
Total-cholesterol (mg/dL)	174±47	160±33	NS
Triglyceride (mg/dL)	127±99	110±69	NS
Ferritin (ng/mL)	148±114	148±111	NS
Intact parathyroid hormone (pg/dL)	217±157	249±158	NS
C-reactive protein (mg/dL)	0.21±0.13	0.21±0.21	NS
White blood cells count (/mL)	5,840±2,511	5,842±1,805	NS
Hemoglobin (g/dL)	10.6±1.6	10.6±1.0	NS
Platelet count (×10 ⁴ /mL)	16.5±7.6	18.8±6.2	NS
KT/V	1.30±0.35	1.39±0.23	NS
nPCR (g/kg/day)	0.96±0.14	1.06±0.18	NS

Values are shown as mean ± SD.

RLS : restless legs syndrome, HD : hemodialysis, ESKD : end-stage kidney disease, nPCR : normalized protein catabolic rate

Ⅲ. 考 察

わが国の単一施設での血液透析患者を対象に、RLSの有病率が14.9%と高率であることを確認した。また、RLSは血清クレアチニン値、糖尿病性腎症の有無、心血管病の合併の有無といったほかの因子とは独立した生命予後に対する危険因子であった。

RLSの有病率は欧米では5～10%と報告され、男性より女性に多く、また加齢とともに増加傾向にある⁶⁾。わが国でのRLSの一般人口での有病率は概ね4%と報告されている⁷⁾。血液透析を導入した患者においては、23.0%と高率な合併が報告されている⁸⁾。われわれの検討でも14.9%と比較的高率にRLSの患者を認めた。わが国の検討にても女性に多いとの報告がある⁹⁾が、今回の検討では症例が少ないためか性差は認めなかった。RLSは散発的に生じるが、半数以上のRLS患者に常染色体優性の家族的発現が認められ、RLSを有する

図 1 Comparison of survival probabilities between with restless legs syndrome group and without restless legs syndrome group

患者はRLSのない人に比べ、一親等の血族に3～6倍RLSが合併しやすいといわれている¹⁰⁾。RLSの病因として、視床下部後部ドーパミン作動性細胞群(A11神経細胞群)の機能低下が報告されている¹¹⁾。後角に対す

表 2 Cox proportional hazards analysis of the covariates for all cause of death (simple analysis)

	Hazard ratio (95% CI)	P value
Age (per year)	1.01 (0.98-1.05)	0.508
HD duration (per year)	1.01 (0.98-1.05)	0.433
Total protein (per g/dL)	1.03 (0.37-2.78)	0.959
Albumin (per g/dL)	0.80 (0.14-4.44)	0.804
Creatinine (per mg/dL)	0.88 (0.75-1.04)	0.133
Calcium (per mg/dL)	0.73 (0.34-1.65)	0.446
Phosphate (per mg/dL)	1.06 (0.69-1.57)	0.780
Iron (per μ g/dL)	1.00 (0.98-1.02)	0.915
Transferrin saturation (per 1)	2.25 (0.03-96.56)	0.702
Ferritin (per ng/mL)	1.00 (1.00-1.01)	0.502
Total-cholesterol (per mg/dL)	1.00 (0.99-1.01)	0.610
Triglyceride (per mg/dL)	1.00 (0.99-1.01)	0.886
Intact parathyroid hormone (per pg/dL)	1.00 (1.00-1.00)	0.673
C-reactive protein (per mg/dL)	1.65 (0.17-7.98)	0.617
Hemoglobin (per g/dL)	1.04 (0.67-1.52)	0.851
KT/V (per 1)	1.23 (0.19-7.45)	0.826
nPCR (per g/kg/day)	0.66 (0.05-7.37)	0.744
Diabetic nephropathy (Y)	1.29 (0.79-2.01)	0.298
Cardiovascular disease (Y)	1.66 (1.05-2.79)	0.029
Restless legs syndrome (Y)	1.79 (1.07-2.84)	0.030

HD : hemodialysis, nPCR : normalized protein catabolic rate

表 3 Cox proportional hazards analysis of the covariates for all cause of death (Multiple analysis)

	Hazard ratio (95% CI)	P value
Creatinine (per mg/dL)	0.93 (0.78-1.12)	0.455
Diabetic nephropathy (Y)	1.09 (0.66-1.73)	0.708
Cardiovascular disease (Y)	1.54 (0.95-2.64)	0.079
Restless legs syndrome (Y)	1.72 (1.02-2.73)	0.044

る A11 神経細胞群によるドパミン調節が障害されることで、感覚入力脱抑制が生じ、その結果「むずむず感」といった異常な筋知覚が生じると考えられている¹²⁾。一方、脊髄では A11 神経細胞群からのドパミン投射が、中間外側核の交感神経節前神経に直接的な抑制作用を有している¹³⁾。RLS において交感神経出力が増大すると、副腎からアドレナリンが放出される¹⁴⁾。交感神経刺激により筋紡錘活動が亢進し、周期性四肢運動 (periodic limb movement : PLM) という筋緊張、不随意運動をひき起こす¹¹⁾。同時にそうした運動は間接的に筋肉の痛み・異常感覚をひき起こす¹⁴⁾。RLS の患者の 80~90% に睡眠時周期性四肢運動 (periodic limb movement during sleep : PLMS) が認められる¹⁵⁾。非侵襲的、連続的な血圧、脈拍モニターを使用した研究で、PLMS は血圧、脈拍の上昇を伴うことが示された¹⁶⁾。PLMS は、交感神経活動の亢進と関連し、高血圧、心疾患、脳血管障害などに関わると報告されている¹⁷⁾。RLS においても同様に視床下部-下垂

体-副腎系、交感神経系の活性化により心血管病と関連すると考えられている^{17,18)}。Sleep Heart Health Study によると、RLS を有する患者は、RLS のない対象と比較し、冠動脈疾患と心血管疾患の罹患リスクが約 2 倍であった¹⁹⁾。今回の研究において、脈拍や血圧に関しては評価できなかったが、RLS 群は心血管病の合併が多い傾向を示し、心血管病による死亡は RLS 群において有意に高率であった。RLS は約 3 年の生命予後に関しリスク比 1.87 であった。死因を心血管病に限定すると、リスク比 2.97 とさらに上昇した。

一方、RLS の発症において、中枢神経系の鉄不足による脳内のドパミン合成障害が関与するという、鉄・ドパミン仮説が報告されている²⁰⁾。脳内においてドパミンはチロシンより合成されるが、その律速酵素の tyrosine hydroxylase の補酵素として鉄は作用し、鉄不足や利用障害はドパミン合成の抑制を介して RLS 発症に関与する²⁰⁾。透析患者 1,130 例を対象とした研究において、RLS 群は RLS なし群に比較してフェリチンが低値であることが報告されている²¹⁾。われわれの検討では症例数が少なかったためか、RLS 群と RLS なし群ではフェリチンやトランスフェリン飽和度に有意差は認めなかった。

今回、われわれの検討において RLS 群において血清アルブミン値が低値であった。La Manna ら³⁾ もわれわれと同様に RLS 群におけるアルブミン低値を報告しており、低栄養状態と RLS 症候群の間に鉄欠乏の関

図 2 Hypothesis of relationship between restless legs syndrome and mortality
MIA : malnutrition-inflammation-atherosclerosis
QOL : quality of life

与など、何らかの関係が示唆される。nPCR は症例数が少ないため両群間で有意差には至らなかったが、RLS 群で低い傾向を示した。

Sleep Heart Health Study によると、RLS を有する患者は RLS を有さない患者と比し、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒といった睡眠障害を高率に認めた²²⁾。今回の研究において、睡眠導入薬の使用など、睡眠についての検討はデータ欠損のためできなかった。睡眠障害は生命予後を悪化させるといわれている²³⁾。さらに、SF-36 による生活の質の調査で、RLS の患者では一般住民の健常者に比べ身体的役割、疼痛、活力を中心に全般的な生活の質の低下がみられ、2 型糖尿病やうつ病と同様の生活の質であることがいわれている⁶⁾。

以上のまとめとして、RLS と生命予後との関連の仮説を図 2 に示した。低栄養状態に伴う鉄摂取不足や、透析操作に伴う失血などによる鉄欠乏状態はドーパミン代謝障害をひき起こす。こうした鉄欠乏状態や、遺伝的あるいは何らかの因子による A11 細胞群におけるドーパミン産生障害は、求心線維に対する生理的な抑制系の障害をきたし、下肢むずむず感の出現、RLS の発症へとつながっていく。一方、A11 細胞群でのドーパミン不足は交感神経系の活動を抑制しきれず、PLM をひき起こす。交感神経活動の増加や PLM は血圧、脈拍の増加をひき起こし、心血管病につながる。一方、RLS、PLM は睡眠障害をひき起こし、同様に心血管病を発症ないしは増悪させ、心血管病は生命予後を悪化させる。RLS はうつや QOL の低下もひき起こす。さらに、RLS と関連のありうる低栄養状態は malnutri-

tion-inflammation-atherosclerosis (MIA) 症候群と関連し生命予後を不良にする。

血液透析患者において、イタリアより、RLS と死亡率との関連がすでに報告されている³⁾。また、アメリカ合衆国より同様に血液透析患者において、RLS の患者の中でもより重症度の重い患者群のほうがより生命予後が悪いという報告もなされている²⁴⁾。RLS の治療は QOL の改善のみならず、生命予後の改善にも関与する可能性がある。

本研究の限界として、単一施設での検討であること、症例数が少ないことがあげられる。血圧や脈拍、鉄剤の影響、睡眠導入薬の有無など睡眠との関連や RLS に対する治療の影響は欠損値があり今回評価できなかった。性別、フェリチン、血液濾過透析と血液透析の違い、透析効率の影響などを含めより多くの症例による検討が必要である。

上記のごとく、海外の検討では RLS と生命予後の関連がすでに報告されている^{3,24)}。単一施設の検討ではあるが、人種差を超えてわが国の透析患者でもこうした RLS と生命予後との関連を認めた点は意義深いと考える。

文献

- 1) Araujo SM, de Bruin VM, Nepomuceno LA, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease: Clinical characteristics and associated comorbidities. Sleep Med 2010; 11: 785-90.
- 2) Tuncel D, Orhan FO, Sayarlioglu H, Isik IO, Utku U,

- Dinc A. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: association with depression and quality of life. *Sleep Breath* 2011; 15: 311-5.
- 3) La Manna G, Pizza F, Persici E, et al. Restless legs syndrome enhances cardiovascular risk and mortality in patients with end-stage kidney disease undergoing long-term haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1976-83.
  - 4) Depner TA, Daugirdas JT. Equations for normalized protein catabolic rate based on two-point modeling of hemodialysis urea kinetics. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 780-5.
  - 5) Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health: International Restless Legs Syndrome Study Group 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* 2003; 4: 101-19.
  - 6) Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact REST general population study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1286-92.
  - 7) Nomura T, Inoue Y, Kusumi M, Uemura Y, Nakashima K. Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan. *Mov Disord* 2008; 23: 2363-9.
  - 8) Kawauchi A, Inoue Y, Hashimoto T, et al. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: health-related quality of life and laboratory data analysis. *Clin Nephrol* 2006; 66: 440-6.
  - 9) 黒田健治, 和田大和. レストレスレッグ症候群の疫学と臨床的特徴. *臨精薬理* 2012; 15: 461-8.
  - 10) Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; 9: 119-28.
  - 11) 黒岩義之, 平田幸一, 野村哲志, 他. 標準的神経治療 Restless legs 症候群. *神経治療* 2012; 29: 71-109.
  - 12) 平田幸一, 鈴木圭輔. Restless legs 症候群の診断と新規治療法 病態生理と診断 BRAIN and NERVE. *神研の進歩* 2013; 65: 1185-97.
  - 13) Gladwell SJ, Coote JH. Inhibitory and indirect excitatory effects of dopamine on sympathetic preganglionic neurons in the neonatal rat spinal cord in vitro. *Brain Res* 1999; 818: 397-407.
  - 14) Barker D, Saito M. Autonomic innervation of receptors and muscle fibers in cat skeletal muscle. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1981; 212: 317-32.
  - 15) 米国睡眠医学会. 周期性四肢運動障害. 日本睡眠学会 診断分類委員会訳. 睡眠障害国際分類, 第2版, 診断とコードの手引. 東京: 医学書院, 2010: 192-5.
  - 16) Pennestri MH, Montplaisir J, Fradette L, Lavigne G, Colombo R, Lanfranchi PA. Blood pressure changes associated with periodic leg movements during sleep in healthy subjects. *Sleep Med* 2013; 14: 555-61.
  - 17) Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep* 2009; 32: 589-97.
  - 18) Schilling C, Schredl M, Strobl P, Deuschle M. Restless legs syndrome: evidence for nocturnal hypothalamic-pituitary-adrenal system activation. *Mov Disord* 2010; 25: 1047-52.
  - 19) Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2008; 70: 35-42.
  - 20) Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006; 67: 125-30.
  - 21) Lin CH, Wu VC, Li WY, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease: a multicenter study in Taiwan. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1025-31.
  - 22) Budhiraja P, Budhiraja R, Goodwin JL, et al. Incidence of restless legs syndrome and its correlates. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 119-24.
  - 23) Sterniczuk R, Theou O, Rusak B, Rockwood K. Sleep disturbance is associated with incident dementia and mortality. *Curr Alzheimer Res* 2013; 10: 767-75.
  - 24) Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, et al. Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 900-9.