

報道機関 各位

妊婦のレストレスレッグス症候群（むずむず脚症候群）と関連する ビタミンD欠乏レベルを初めて解明

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科、北陸大学医療保健学部、並びに筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構の研究グループは、妊婦に多いレストレスレッグス症候群（RLS, 注1）とビタミンD欠乏状態が関連すること、さらに、RLS発症と関連する血液中のビタミンD濃度を初めて明らかにしました。本研究の成果は「Journal of Clinical Sleep Medicine」8月24日オンライン版に掲載されました。

ポイント

- ◆ 液体クロマトグラフィー質量分析 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry: LC-MS/MS, 注2) 法を用いて血液中のビタミンD濃度を測定し、一般に困難であった低値の検体も正確に評価することで、妊婦におけるRLSとビタミンD欠乏状態との関連を明らかにした。
- ◆ 血液中のビタミンDがどの程度低値であるとRLSと関連するのかは不明であったが、今回、初めてRLSと関連する血液中のビタミンD濃度を妊婦で明らかにした。
- ◆ 薬物療法実施時には胎児への影響も含めて特別な配慮を要する妊婦において、RLSの治療や予防としてのビタミンD補充療法に繋がるだけでなく、非妊婦のRLSにおいてもビタミンD補充療法の確立に道を開くことが期待される。

1. 研究の背景

妊婦の5人に1人がRLSを経験しますが、多くは妊娠中に発症し、出産とともに症状は消失します。しかし、中には妊娠前から症状があり、妊娠中に悪化し、妊娠経過への影響が懸念されることがあります。また、出産後ある程度の時間をおいて再度症状が出現することもあります。成人の治療薬として広く使用されているドパミン作動薬（プラミペキソールやロチゴチン）は、胎児への影響が懸念されるため、妊婦では使用できません。また、これまでの鉄補充療法では十分な効果が得られないこともあります。したがって、妊産婦に対するRLSの適切な予防法と治療法の確立が必要とされています。

近年、妊婦を含むRLS患者ではビタミンD欠乏者が多いことが報告されています。ビタミンD欠乏は血液中の代謝型ビタミンD（25-hydroxyvitamin D : 25[OH]D, 注3）濃度で評価しますが、骨の代謝調節との関連で設定された指標であり、実際のRLSとの関連は不確かでした。また、妊婦の血液中濃度は、通常的手法では測定限界を下回ることがあり、低濃度の領域まで計測可能な測定系を確立することも必要でした。

2. 研究内容と成果

妊娠 36 週頃の妊婦 203 人の方に妊婦健康診査の際に御協力頂きました。RLS が少しでも疑われる症状がある方に医師が電話インタビューにより診断した結果、RLS は 35 人 (17.2%) の方で認められました。約半数の方は妊娠前から症状があり、中等症から重症例は、診断された方の 7 割近くを占めていました。RLS 群では非 RLS 群と比較して入眠困難や中途覚醒が多く不眠傾向となり、睡眠の質は低下していました。分娩経過は両群で違いは認められませんでした。RLS 群の約 8 割の方で出産直後にはほぼ症状は消失もしくは軽症化していました。

血液中の 25(OH)D 濃度は医療現場で広く行われているリガンド結合法では 17 例 (8.4%) が測定感度以下で正確な評価は困難でした。しかし、LC-MS/MS 法を用いることにより、低値であっても正確に血液中の 25(OH)D 濃度を測定することに成功しました。欠乏状態の指標である 25(OH)D < 20 ng/mL である方は全体の約 80%を占めており、より重度な欠乏状態にある 25(OH)D < 10 ng/mL は 17.7%の方に認められました。その結果、RLS 群全体では非 RLS 群と比較して 25(OH)は低値であり、RLS 群の 94.3%は 25(OH)D < 20 ng/mL で、同群の 34.3%は 25(OH)D < 10 ng/mL でした。また、出産後にも中等症以上の RLS が続いていた 5 人中 4 人はビタミン D 欠乏状態でした。

RLS に影響する血中 25(OH)D 濃度は、2 つの異なる統計解析である ROC 曲線分析と決定木分析によれば、それぞれ 12.7 ng/mL 及び 10 ng/mL であり、これらの値未満のビタミン D 欠乏状態では RLS と関連することが導かれました。また発症を予測できるロジスティック回帰分析によれば、前記の欠乏状態は約 3-4 倍 RLS のリスクを高めていました。妊娠末期の妊婦では循環血漿量が非妊娠時より約 50%近く増加することが知られており、今回の結果から RLS に影響する非妊娠時の血中 25(OH)D 濃度を算出すると 14.8-18.8 ng/ml でした。本研究では RLS と関連するビタミン D 欠乏レベルを初めて明示しました。

3. 本研究の意義と今後の展開

今回明らかになった妊婦の RLS に影響するビタミン D 欠乏レベルは、ビタミン D 補充療法開始を判断する基準となります。また、ビタミン D 補充療法は妊娠前から RLS が続いている方には重症化を予防し、一時的に妊娠初期には症状がなくなっている方には再発を防止するための新たな手段となることも期待されます。妊婦に対して使用できる薬剤には制約がありますが、海外ではビタミン D 補充療法がすでに妊婦で広く安全に行われており、本邦の妊婦 RLS への適応が望まれます。さらに、非妊婦 RLS の診療への応用も可能となります。ビタミン D 補充療法が有効な RLS 患者を適切に見出し、適切な治療法を確立するためにも、今回の結果は重要な情報を提供すると考えています。

4. 掲載論文

雑誌名 : 「Journal of Clinical Sleep Medicine」 (2022 年 8 月 24 日オンライン版)

論文タイトル : Determination of optimal 25-hydroxyvitamin D cut-off values for the evaluation of restless legs syndrome among pregnant women.

著者 : Asuka Miyazaki, Misako Takahashi, Takuya Shuo, Hiromi Eto, Hideaki Kondo

DOI 番号 : <https://doi.org/10.5664/jcsm.10270>

5. 発表者

- ・長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 リプロダクティブ分野
江藤宏美 (教授)、宮崎あすか (助教)、高橋実紗子 (修士2年, 現長崎大学病院)
- ・北陸大学 医療保健学部 医療技術学科
周尾卓也 (准教授)
- ・筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構及び
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 総合診療学分野
近藤英明 (医師・客員研究員)

6. 用語解説

(注1) レストレスレッグス症候群 (restless legs syndrome : RLS)

RLS は下肢を中心とする動かしたい衝動感があり、通常、むずむずする異常感覚を伴う睡眠・覚醒障害の一つです。夜間に眠ろうとすると出現するため、しばしば、なかなか眠ることができず、一旦眠りについては目が覚めて、しばらく眠ることができない不眠を伴います。症状より「むずむず脚症候群」とも呼ばれています。小児から高齢者まですべての年代で認められます。治療可能な疾患であるものの、症状は動いている間やマッサージをしていると一時的にでも軽くなるため、また、ほとんど症状のない日が続くこともあり、放置されていることもあります。

(注2) 液体クロマトグラフィー質量分析 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry: LC-MS/MS)

液体クロマトグラフィーで分離した物質を、連結した質量分析計で質量に基づいて同定する分析法です。他の方法を比較して、測定誤差が少なく、より正確な分析が可能です。

(注3) 25 水酸化ビタミン D (25-hydroxyvitamin D : 25[OH]D)

体内のビタミン D の多くは皮膚で合成され、一部は食事として吸収されます。ビタミン D はその基本構造としてステロイド骨格を有しており、肝臓でステロイド骨格の 25 位が水酸化され (25[OH]D)、さらに腎臓で 1 位が水酸化され活性化されます。ビタミン D 欠乏状態は 25(OH)D を用いて評価されています。ビタミン D は骨代謝だけでなく、中枢神経系も含めた多彩な役割を担っています。

【本リリースに関するお問い合わせ先】

長崎大学生命医科学域リプロダクティブヘルス分野 責任者 江藤宏美

Phone: 095-819-7922 e-mail: heto@nagasaki-u.ac.jp

北陸大学医療保健学部医療技術学科 周尾卓也

Phone: 076-229-1161 e-mail: t-shuo@hokuriku-u.ac.jp