

第2回

Sleep Symposium in Kansai (SSK)

主 催

Sleep Symposium in Kansai (SSK) 組織委員会

後 援

NPO法人 Osaka Sleep Health Network

Endorsed by

World Association of Sleep Medicine

ご 挨 拶

関西電力病院 睡眠関連疾患センター センター長 立花 直子

この数年、睡眠に関する病気や病態に関しては、いろいろな学会や研究会が開かれてきていますが、違った領域の専門家が同じ病気に対して総合的に取り上げるところまでは至っておらず、本来の専門分野に關した形での取り組みが主となっています。そこで、睡眠研究および睡眠医療に関する世界最新の知見について学習できる機会を提供するとともに、睡眠研究者および睡眠医療従事者の交流と親睦を図り、日本の睡眠研究や医療の今後の望ましい展開に貢献することを目的として、Sleep Symposium in Kansai (SSK) を設立し、2006年1月21日には、「閉塞性睡眠時無呼吸症候群の症候学」をテーマとして、第一回の集会を開催いたしました。

このたび、第二回SSKを2006年11月3日、京大会館にて開催するはこびとなり、Restless legs syndrome (RLS) の世界的権威である Wayne Hening、Richard Allen 両博士をお招きするとともに、睡眠とその関連疾患について多面的に取り組む必要がある症例発表の機会を設けました。睡眠医学の複雑さとおもしろさを新たに認識する機会となることを願っています。

なお、<http://www.csr-jp.com/rem/> にSSKのウェブサイトを開設しておりますので、合わせてご覧いただければ幸いです。

SSK組織委員会

石金病院 副院長	香坂 雅子
東京北社会保険病院 副院長	神山 潤
岩手医科大精神医学講座 助教授	鈴木 満
関西電力病院 睡眠関連疾患センター センター長	立花 直子
大阪大学 子どものこころの発達研究センター 教授	谷池 雅子
大阪回生病院 睡眠医療センター 部長	谷口 充孝
金沢医科大学 脳脊髄神経治療学（神経内科）助教授	堀 有行
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 助教授	本多 和樹
大阪府こころの健康総合センター 参事兼ストレス対策課長	三上 章良
国立循環器病センター 脳血管内科 医長	山本 晴子

協 賛 (50音順)

アルフレッサ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
株式会社小池メディカル	フジ・レスピロニクス株式会社
タイコヘルスケアジャパン株式会社	フクダライフテック株式会社
帝人ファーマ株式会社	三菱ウェルファーマ株式会社
株式会社東機質	

第2回 Sleep Symposium in Kansai (SSK)

目次

時間	プログラム
13:30-13:40	Welcome 関西電力病院 睡眠関連疾患センター センター長 立花 直子
13:40-14:00	座長 金沢医科大学脳脊髄神経治療学（神経内科）助教授 堀 有行
	1. REM睡眠行動異常症疑い患者のPSGに認められた特異脳波－SREDA－の1例 太田睡眠科学センター1) 太田総合病院2) 八木朝子1) 野口木綿子1) 関裕美1) 千葉伸太郎2) 山城義広2) 佐々木三男1)
14:00-14:20	2. 心不全にて入院加療中にOSASと診断され、CPAP導入により心機能が著明に改善した1例 関西電力病院神経内科1) 関西電力病院循環器内科2) 和田隆元1) 立花直子1) 川西健登1) 石井克尚2)
14:20-14:40	3. 光線過敏症に起因すると考えられた概日リズム睡眠疾患の1例 金沢医科大学 睡眠障害センター1) 神経内科2) 皮膚科3) 堀 有行1) 2) 田邊 洋3)
14:40-15:00	4. レストレスレッグズ症候群による不眠症を伴った全般性痙攣の1例 洛和会音羽病院 神経内科1) 耳鼻咽喉科2) 睡眠医療センター3) 宇佐美清英1) 3) 兒玉光生1) 3) 楠見妙子2) 3) 木村透1) 3)
15:00-15:20	5. レストレスレッグズ症候群一認知されていない小児不眠の原因一 子どものこころの分子制御機構研究センター 環境関連分子解析部門1) 京都大学大学院医学研究科附属高次脳機能総合研究センター2) 毛利育子1) 西村久美1) 立花直子2) 谷池雅子1)
15:20-15:40	6. 睡眠時間減少、不規則な生活習慣、過剰なメディア接触が小児の発達と行動に及ぼす影響 東京北社会保険病院1) 聖徳大学2) ライオン株式会社ビューティケア研究所3) 神山潤1) 鈴木みゆき2) 横幕敦司3)
15:40-15:50	coffee break
15:50-16:20	chair WASM At-large Asia: Nana Tachibana The epidemiology and genetics of the Restless Legs Syndrome (RLS) UMDNJ-RW Johnson Medical School, New Brunswick, NJ, USA Wayne Hening, MD, PhD
16:20-16:50	Iron in pathogenesis of RLS(The Biology of RLS) Department of Neurology, Johns Hopkins School of Medicine Richard P Allen, PhD, DABSM
16:50-17:00	Closing remark 東京北社会保険病院 副院長 神山 潤
17:30-19:30	Get Together Party (無料) 京大会館 211号室

演 題	REM睡眠行動異常症疑い患者のPSGに認められた特異脳波－SREDA－の1例 A case of specific electroencephalogram -SREDA- recognized in PSG of a patient with REM sleep behavior disorder
演 者	太田睡眠科学センター1) 太田総合病院2) Ota Memorial Sleep Disorders Center1) Ota General Hospital2) 八木朝子1) 野口木綿子1) 関裕美1) 千葉伸太郎2) 山城義広2) 佐々木三男1) Tomoko Yagi1) Yuko Noguchi1) Hiromi Seki1) Shintaro Chiba2) Yoshihiro Yamashiro2) Mitsuo Sasaki1)

SREDA (subclinical rhythmic electroencephalographic discharge of adults) はてんかん発作時の脳波パターンに一見類似するものの、この間に臨床症状を伴わないのが特徴である。特異的な脳波パターンであるが臨床的意義については不明な所見とされている。今回REM睡眠行動異常症(RBD)を疑い診断のために終夜睡眠ポリグラフ検査(Polysomnography:PSG)を行った患者においてSREDAが認められたため報告する。

<症例>62歳、女性、夜間の行動異常を主訴として来院。既往歴は、子宮頸がん、高脂血症。3年前から、目覚める寸前で夢を見る感じを自覚している。夢の内容は最近まで覚えていたが現在は覚えていない。睡眠中の大きな叫び声を何度も家族に指摘されている。エピソードは週2,3回認めている。夜間頻尿傾向。脚を大きく動かしたり、手で何かを殴っていたりという行動を目撃される。手の甲にあざができたり、ベッドから落ちて頭を打ったり、歩いて額をぶつけたりしたことがある。この1年でこのような異常行動が悪化している。

<PSG結果>総睡眠時間=285.5min, 睡眠効率=69.1%, 睡眠潜時=31.5min, REM潜時=123min, %stage1=20.9%, %stage2=46.8%, %SWS=20.2%, %stageREM=12.1%,

Arl=22.1/hr, AHI=5.5/hr, 最低SpO2値=95%, PLMI=0/hrであった。異常行動は観察されなかった。REM睡眠中の明らかな持続性のオトガイ筋電図電位上昇所見は認められなかったものの、部分的な上昇は認められていた。SREDAはまず一回目のREM睡眠期に右上肢のびくつき後に突然出現した。4-5Hzの比較的高電位なθ波が全誘導(C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1)に数分間認められた。次に早朝覚醒後α波律動を呈する状態に、同様な特徴のSREDAが混入した。α律動へのSREDAの混入は何度かあり、数十秒～数分と持続時間は様々であった。

<結語>本症例におけるSREDAは、睡眠から覚醒へ意識レベルが変化する際に認められていた。今回はRBDの異常行動とSREDAとの関連は明らかでなかったもののREM睡眠時に認められた点は興味深かった。

演 題	<p>心不全にて入院加療中にOSASと診断され、CPAP導入により心機能が著明に改善した1例</p> <p>Effective CPAP treatment on heart failure in an OSAS patient</p>
演 者	<p>関西電力病院神経内科1) 関西電力病院循環器内科2) Divisions of Neurology1) and Cardiology2), Kansai Electric Power Hospital</p> <p>和田隆元1) 立花直子1) 川西健登1) 石井克尚2) Takamoto Wada1) Naoko Tachibana1) Taketo Kawanishi1) Katsuhisa Ise2)</p>

40歳男性。2005年4月頃より労作時呼吸困難、湿性咳、痰を時折認めるようになった。2005年5月頃より呼吸困難の増悪を認め、他院にて肺炎と診断されマクロライド系抗生剤を投与されるも軽快せず2005年7月5日当院循環器内科入院となった。入院時胸部レントゲン上、両肺野のうっ血、胸水貯留、著明な心拡大を認め、また経胸壁心エコー図にてびまん性に壁運動低下、左室拡大を認め、うっ血性心不全と診断された。入院時より、心不全の原因精査、また加療として、前負荷、後負荷の軽減を目的とした治療を開始。前負荷、後負荷の軽減としては、血圧、心拍数の適正なコントロール目的にてARB、 β -blockerの投与、飲水制限、著明な肥満を認めたために体重制限を施行した。その後胸部レントゲン、経胸壁心エコー図上は非常に緩徐に心機能に改善傾向を認めたがARB、 β -blockerを増量するも臨床症状は依然、認めており、著明な回復には至らなかった。

心不全の原因としては、虚血性心疾患、心筋炎、膠原病、悪性腫瘍、拡張型心筋症(DCM)等が考えられ、心筋シンチグラフィ、冠動脈造影、抗体価測定等実施するも有意な所見は得られず、最終的に心筋生検を施行。心筋細胞肥大と空胞変性、心筋細胞の大小不動、間質の線維増生を認めDCMと診断された。その後、循環器内科で内服加療を継続されたが、患者の同室者から、「いびきが大きい」と苦情があり、循環器内科主治医より当院神経内科へコンサルト。いびきや日中の眠気等の睡眠歴からOSASを疑われ、pulse oxymetry、PSGを施行。重症OSASと診断され、CPAP導入となった。CPAP導入後、身体症状は著明に改善を認め、昼間に十分覚醒できるようになった。また胸部レントゲン、経胸壁心エコー図上も心不全傾向なく、心機能も著明に改善した。

一般市中病院では全身疾患としての加療を契機に、OSASの合併を偶然発見される例がある。OSASは脳梗塞の発症のリスクを上げる事は報告されているが、その他の全身疾患の増悪因子としても非常に重要な要因と考えられる。また、本症例の様にOSASの適切な治療が、循環動態や心機能をも改善させたことは、心不全やその他の循環器疾患とOSASの合併例においては、循環器疾患の治療としても有効な例があることが示唆される。

演 題	<p>光線過敏症に起因すると考えられた概日リズム睡眠疾患の1例</p> <p>Circadian rhythm sleep disorder in a patient with photosensitive dermatitis</p>
演 者	<p>金沢医科大学 睡眠障害センター1) 神経内科2) 皮膚科3) Sleep Disorders Center1), Departments of Neurology2) and Dermatology3), Kanazawa Medical University</p> <p>堀 有行1) 2) 田邊 洋3) Ariyuki Hori1) 2) Hiroshi Tanabe3)</p>

石川県出身の15歳、女子高校生。朝起きられないことを訴え受診。小学校低学年より朝起きるのが苦手であることに家族は気づいていたが、12歳頃からは夜寝つくことが困難となり、床に入っても入眠するのは午前4時頃になることがしばしばであった。このためか朝は起きられず、母親が起きなければ夕方までも眠っていることもあった。2006年4月(15歳)より、東京の高校に入学し、寮生活が始まったが、携帯電話でセットする目覚ましで起きることができないために授業に遅刻し、また、何とか起きても眠気が強く、午前の授業中に教師に注意されても眠るのみならず、試験中でも眠ってしまうことがあるため、2006年8月金沢医科大学 睡眠障害センターを受診した。患者は小児期より光線過敏症と思われる症状があり、通常の外出で発疹が多発するために、直射日光を避けていた。海水浴はほとんどしたことがなく、運動会なども学校の許可を得てテントの中で過ごしていた。家族歴は母親が高血圧であること以外特記すべきことはない。一般身体所見、身長165cm、体重53kg、上腕、鼻尖部および耳介に米粒大の円形の癬痕あり。UVAに対する反応は正常であるが、UVBに対しては光線過敏性を有する。精神発達に明らかな異常を認めないが、やや周囲への依存性が強い。神経学的所見に異常はない。現在、EBウイルスを含め、光線過敏症の原因疾患の検索中である。3週間の睡眠日誌とactigraphによる睡眠覚醒リズムの検討では、入床後の入眠の遅れ、日中の短時間の睡眠がしばしば認められた。1夜のみ polysomnogramでは、入眠困難はあるものの、睡眠前1/3にstage3および4からなる徐波睡眠は十分量にみられた。しかし、REM-NREM cycleは同定しがたく、睡眠構築の障害が示唆された。平均的日光暴露の計測と体温リズムについては現在検索中である。

本例は、小児期から思春期にかけて日光暴露による発生・増悪する皮膚症状を嫌い、日光暴露を避けることによりZeitgeberが不十分となり、睡眠-覚醒リズムに問題を生じたと推察される。しかし、入眠困難があるにもかかわらず、通常の起床時刻に起床しようとする身体的負荷も長期にわたり続いており、症状形成には種々の要因が重なっている可能性もある。患者および両親は、就学への早期復帰を強く希望するため、睡眠衛生と中心とした生活指導に加え、薬物療法および光線療法を併用した治療を開始したところである。

演 題	<p>レストレスレッグズ症候群による不眠症を伴った全般性痙攣の一例</p> <p>Generalized epilepsy with insomnia due to restless legs syndrome: A case report</p>
演 者	<p>洛和会音羽病院 神経内科1) 耳鼻咽喉科2) 睡眠医療センター3)</p> <p>Departments of Neurology1) and Otorhinolaryngology2) , Sleep Medical Center3) ,</p> <p>Rakuwakai Otowa Hospital</p> <p>宇佐美清英1) 3) 児玉光生1) 3) 楠見妙子2) 3) 木村透1) 3)</p> <p>Kiyohide Usami1) 3) Mitsuo Kodama1) 3) Taeko Kusumi2) 3) Tohru Kimura1) 3)</p>

多種類の睡眠薬の内服歴とてんかん発作の既往歴があり、病歴からrestless legs syndrome (RLS) と診断し、また、夜間に下肢の異常運動が疑われたためPSGを施行して、そのPSG記録で大変さ峻に富む limb movements (LMs) が見られた一症例を報告する。

症例は、身長170cm、体重75kgで高所での作業もある塗装業の33歳の男性である。高校生の頃から入眠困難があった。通常量の睡眠薬では効果が乏しく、常軌を逸した過量の睡眠薬処方求めて複数の開業医を転々として担当医との関係を崩壊させ、睡眠薬の不正売買に関与しているのではないかと疑われることもあった。20歳で意識消失を伴うてんかん発作を初発し、以後、数回発作のため当院の救急外来を受診した。33歳になって、不眠、てんかん発作の精査のため当科外来を受診した。病歴を聴取すると、日々の睡眠時間は4.5時間で、生活が不規則でコーラなどのカフェインやアルコールの多量摂取歴があり、また入眠時のRLS、就寝中に家族から目撃された下肢の異常運動の存在が疑われた。頭部MRIでは特記すべき所見は無く、てんかん発作は、発作症状、脳波所見から、特発性強直間代性痙攣と診断された。PSGを施行したところ、入眠するまでLMsが多発し、心拍数上昇による交感神経亢進状態が見られ、睡眠潜時は延長していた。計370分みられたstage Wでの四肢表面筋電図では、0.5秒未満のLMが多発し、PLMのイベント数/PLM指数は2006年のWASMの基準では222/36.0、0.5秒未満のLMsを含めた我々独自の基準では283/45.9であり、『覚醒時の下肢運動異常症』とでも名づけるべき病態があると思われた。入眠後の睡眠ヒストグラム上の睡眠の質に大きな問題はなく、AHIは3.0でPLMも少なかった。睡眠薬の過量内服、睡眠衛生の不良、頻回の下肢運動を合併した不眠、不眠で増悪するてんかん発作を考え、他面に渡る生活指導、及び、抗てんかん薬、抗パーキンソン病薬の処方患者に治療を行っている。

本症例は、不眠症の治療に際しては患者の多彩な背景と病態を正確に把握することが重要であることを教えてくれると同時に、sleep onsetまでのLMsの病態に関する研究に一石を投じるのではないかと考えられた。

演 題	<p>レストレスレッグズ症候群—認知されていない小児不眠の原因—</p> <p>Restless legs syndrome (RLS) –unrecognized cause for insomnia and irritability in children</p>
演 者	<p>子どものこころの分子制御機構研究センター 環境関連分子解析部門1) 京都大学大学院医学研究科附属高次脳機能総合研究センター2) Department of Mental Health and Environmental Effects Research, Osaka University Graduate School of Medicine1) Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine2)</p> <p>毛利育子1) 西村久美1) 立花直子2) 谷池雅子1) Ikuko Mohri1) Kumi Nishimura1) Naoko Tachibana2) Masako Taniike1)</p>

近年レストレスレッグズ症候群(RLS)は成人の不眠の原因として徐々に認識されつつあるが、子どもにおける不眠の原因としてはまだ日本では十分に認識されているとは言えない。我々は4例の小児RLSを経験したので報告する。

[症例1] 6歳男児。不機嫌、寝付きがわるい、を主訴に当科受診。足、おでこが『ムズムズする』と訴え、始終自分の足を握っているのをホームビデオで確認。症状は布団に入るとひどくなる。検査で血清鉄の低下、小球性貧血を認めた。鉄剤補充では症状は改善せず、Pramipexole投与にて入眠がスムーズになり、イライラや不機嫌も劇的に改善した。

[症例2] 6歳女児。夜間、『足、背中、首を誰かにさわられている』と訴えるため当科受診。不快感は夜間にひどく、動くとき軽快し、母に不快な部分をさすってもらって治っていた。検査では血清フェリチンの低値を認めた。経口鉄剤の投与および規則正しい睡眠リズムにするよう指導したところ、症状は消失。

[症例3] 4歳男児。2歳時より特に布団に入るとひどくなる足の不快感を訴える。3歳頃からは足の指の間に『芋虫が歩いている感じ』がする、と表現。母も20歳代で一時、入眠時の足の不快感があった。検査では血清フェリチンの低下を認めた。経口鉄剤の投与で症状は消失した。

[症例4] 4歳女児。9ヶ月前から布団にはいると『足がもにやもにやする』と訴えだした。さすると軽快する。双胎の兄も同様の症状を1年前から訴えるも自然治癒。検査では血清フェリチンの低下を認めた。経口鉄剤の投与で症状は消失。

[考察] RLSは小児期に発症することも多く、不機嫌、入眠困難の児を診た場合に鑑別する必要がある疾患である。4症例とも血清フェリチンの低下を示し、鉄剤は3例に有効であった。1例は重症例で、眠たいのに眠れないという状態が毎夜2時間近く続き、そのため睡眠不足で日中も不機嫌が続いていたと考えられたが、pramipexole 服薬2時間でスムーズに入眠できるようになり、日中の不機嫌も消失した。RLSの発症機序は未だ不明であるが、神経細胞の鉄輸送異常およびドーパミン神経の機能低下が考えられている。今後これらの小児発症の症例でドーパミン神経代謝の発達とともに症状がどのように変化していくかを観察していく必要がある。

演 題	<p>睡眠時間減少、不規則な生活習慣、過剰なメディア接触が小児の発達と行動に及ぼす影響</p> <p>Effects of sleep loss, daily life irregularity and/or excessive media exposure on child development and behavior</p>
演 者	<p>東京北社会保険病院1) 聖徳大学2) ライオン株式会社ビューティケア研究所3) Dept. Pediatrics, Tokyo Kita Shikai Hoken Hospital1) Seitoku University2) Beauty Care Research Laboratories, Research & Department Headquarters, LION Corporation3)</p> <p>神山潤1) 鈴木みゆき2) 横幕敦司3) Jun Kohyama1) Miyuki Suzuki 2) Atsushi Yokomaku 3)</p>

はじめに：近年、日本では夜10時以降に就床する3歳児の割合が50%を超えている。鈴木によると幼児の遅寝の要因は、「夜9時以降のTV entertainment番組を親と見ている」ことという。就床時刻の遅れは睡眠時間を減少させるが、このような現状が小児の発達に与える影響が懸念されている。今回は関連する症例と調査結果を提示する。

症例：3歳0ヶ月の男児。主訴は言葉が出ない。生後発達に問題なく、1歳6ヶ月で両親以外にも理解可能な単語が5つ出たがその後消失。1歳6ヶ月時に他児と遊ばないとの記載がある。受診時指示は入るが、母は本人の意思が分からない。意味のある単語は数個。二語文なし。視線は一瞬合うが、すぐに関心は他に向かう。診察室ではじっとしていない。就床時刻、起床時刻は一定せず、受診前日の就床は午前2時、起床は9時。テレビやビデオが大好きで、殆ど一日中テレビの前に釘付け。受診前日のテレビ視聴時間は約15時間。メディア接触の制限と規則正しい生活習慣を指導。1ヶ月間母は絵本読みをし、完全なノーテレビを実践、児は規則的に20時就床7時起床となった。その後児の言語、対人スキルは急速に発達、3ヵ月後には助詞を使い、他児との関わりも積極的になった。

三角形を描けない子ども：三角形模写（5歳児の知能検査の1項目）と生活リズム、問題行動との関連を5歳児222名で検討した。38名が三角形を描けず、彼らは描けた児よりも朝寝坊で睡眠時間が少なかった。起床・就床時刻の標準偏差が1.5時間以上ある児（睡眠覚醒リズム不整群）が34名おり、彼らはリズム正常群よりも朝寝坊で睡眠時間が少なかった。三角形を描けなかった児は睡眠覚醒リズム不整群34名中に23名、リズム正常群188名中に15名で、統計学的には、睡眠覚醒リズムが不整だと、正常である場合に比べ、三角形を描くことができない危険が5.9倍高まった。問題行動は42人で確認、うち35名が三角形を描くことができなかった。つまり三角形を描けなかった38名中35名で問題行動が見られた。問題行動を見せた42名中19名がリズム不整群で、この割合（19/42）は問題行動のなかった児の中でのリズム不整群の割合（15/180）よりも高かった。

CBCL（小児の行動チェックリスト）による検討：4-6歳で就床時刻が21時以前の規則的生活児67名（A群）、就床時刻が遅い夜型・不規則生活児68名（B群）の養育者に2週間の睡眠日誌とCBCL日本語版/4-18の記載を依頼した。CBCLでは高得点ほど行動上の問題が高いとされる。B群はA群に比し得点が高かった。そこで全対象者を、起床・就床時刻とその規則性、睡眠時間で再解析した結果、睡眠時間では得点差はなかったが、起床・就床時刻が遅い群および就床時刻の不規則な群は、有意に高得点であった。

おわりに：不規則な生活習慣は小児に望ましくない影響を及ぼす可能性がある。

特別講演 1

The epidemiology and genetics of the Restless Legs Syndrome (RLS)

Wayne Hening, MD, PhD

UMDNJ-RW Johnson Medical School, New Brunswick, NJ, USA

Introduction: The goal of this talk is twofold, first, to cover the history of epidemiological studies in RLS, which have played a major role in the development of medical knowledge about and interest in RLS and, second, to review the recent developments in the genetic epidemiology of RLS and their implications for the causation of RLS.

Epidemiology: There was little speculation at all about the prevalence of RLS before the middle of the 20th century: RLS was considered, if considered at all, one of the oddities of medicine. Allison (1) first suggested that RLS might be a common disorder, while Ekblom (2) first gave a figure to this: 5% of undiagnosed clinic patients. Ekblom's rich clinical picture led to several epidemiological studies, but most were not methodologically rigorous. Several developments ushered in the modern age of epidemiology. First, were some population surveys that suggested that RLS may be a common disorder (3, 4). Second, was the development of diagnostic standards that provided a basis for more exact diagnostic questionnaires (5, 6). On this basis, a series of studies in Western countries found that approximately 7 to 10% of the population suffer from RLS (7-9). A more recent development is the evolution of diagnostic instruments that allow for more accurate diagnosis: a single question screener, a subject completed questionnaire, and a structured diagnostic interview. A major issue is the relation of RLS to various conditions that are considered likely causes of RLS, such as iron deficiency, pregnancy, neuropathy, rheumatologic conditions, and renal failure. A second issue is the frequency of RLS in non-Western populations including Asian and African. The results in these studies are so divergent (compare RLS <1% in Singapore (10) vs. 12% in Korea (11)) and cultural and medical access issues so important that it is difficult to decide whether RLS does show a greater predilection for Western populations.

Genetic epidemiology: Interest in RLS genetics began with the discovery of families with many affected individuals and the finding that the majority of RLS patients were aware of affected relatives (12-14). The presence of anticipation (15) suggested that RLS might be a disease of tandem repeats, but this has been excluded (16, 17). Large pedigrees raised a question of whether there might be a major dominant gene and this was also supported by segregation analysis which found major gene models most parsimonious (17, 18). Age of onset was also found to be under both genetic and environmental control (18). After more than a decade of exploration, the first region suggesting genetic susceptibility was reported in Quebec (RLS1-12q (19)), followed by two more regions (RLS-2; 14q (20), Italy; and RLS-3, 9p (21), USA). All have received some confirmation, but none have yielded an affected gene. More recently, 2 more linkages were reported: 20p (22) and 2q (23). It is now clear that there are likely to be many contributory genetic factors in RLS. No single major gene will provide a clear diagnostic test. Various candidate genes, such as those related to dopamine, iron, or opiate pathways have been examined, some near the susceptibility loci, with one minimal finding: in Quebec, women with the fast metabolizing version of MAO-A have a greater risk for RLS (24).

Conclusion: Realization of the high frequency of RLS in Western countries has led to a greater medical and pharmaceutical interest in RLS, which has much advanced the study and medical science of RLS. However, there are many unanswered questions about RLS in different populations and the nature of risk factors. The genetic results to date indicate that RLS is a complex disease, one in which many genetic factors as well as key environmental factors are important in determining both the presence of RLS and its severity. It is a current hope that a gene will be found which can indicate a likely pathway through which the disorder develops. Given the high level of interest in this field, it is likely that many more pieces of the puzzle will be uncovered in the next decade.

1. Allison F. Obscure pains in the chest, back or limbs. *Can Med Assoc J* 1943;48:36-38.
2. Ekblom KA. Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand (Supp)* 1945;158:1-122.
3. Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994;17:739-743.
4. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of Restless Legs Symptoms in Adults. *Arch Intern Med* 2000;160:2137-2141.
5. The International Restless Legs Syndrome Study Group (Arthur S. Walters MD - Group Organizer and Correspondent). Towards a better definition of the Restless Legs Syndrome. *Mov Disord* 1995;10:634-642.
6. Allen RP, Picchiotti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. 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;4:101-119.
7. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 2004;164:196-202.
8. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless Legs Syndrome Prevalence and Impact: REST General Population Study. *Arch Intern Med* 2005;165:1286-1292.
9. Tison F, Crochard A, Leger D, Bouee S, Lainey E, El Hasnaoui A. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology* 2005;65:239-246.
10. Tan EK, Seah A, See SJ, Lim E, Wong MC, Koh KK. Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov Disord* 2001;16:577-579.
11. Kim J, Choi C, Shin K, et al. Prevalence of restless legs syndrome and associated factors in the Korean adult population: The Korean Health and Genome Study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:350-353.
12. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996;47:1435-1441.
13. Walters AS, Hickey K, Maltzman J, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology* 1996;46:92-95.
14. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-65.
Lazzarini A, Walters AS, Hickey K, et al. Studies of penetrance and anticipation in five autosomal-dominant restless legs syndrome pedigrees. *Mov Disord* 1999;14:111-116.
15. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, et al. Analysis of CAG repeat expansions in restless legs syndrome. *Sleep* 2003;26:1055-1057.
16. Winkelmann J, Muller-Mysok B, Wittchen HU, et al. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Annals of Neurology* 2002;52:297-302.
17. Mathias RA, A. HW, Washburn, Mysteria, et al. Segregation analysis of Restless Legs Syndrome: Possible evidence for a major gene in a family study using blinded diagnoses. *Human Heredity* 2006; In Press.

19. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Verner A, Rouleau GA. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001;69:1266-1270.
20. Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003;126:1485-1492.
21. Chen S, Ondo WG, Rao S, Li L, Chen Q, Wang Q. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet* 2004;74:876-885.
22. Levchenko A, Provost S, Montplaisir JY, et al. A novel autosomal dominant restless legs syndrome locus maps to chromosome 20p13. *Neurology* 2006;67:900-901.
23. Pichler I, Marroni F, Volpato CB, et al. Linkage analysis identifies a novel locus for restless legs syndrome on chromosome 2q in a South Tyrolean population isolate. *Am J Hum Genet* 2006;79:716-723.
24. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, et al. Evidence for a genetic association between monoamine oxidase A and restless legs syndrome. *Neurology* 2002;59:215-219

特別講演 2

Iron in pathogenesis of RLS (The Biology of RLS)

Richard P Allen, PhD, DABSM

Department of Neurology, Johns Hopkins School of Medicine

It is often stated that we do not know the underlying cause of RLS. But that is no longer entirely true. We know more about the biological basis of RLS than we do about many other common neurological/psychiatric disorders including depression, schizophrenia, and even essential tremor. The problem in understanding the biological features of RLS lies largely in an attempt to see it terms of a specific neuro-anatomical abnormality rather than in terms of a disease process affecting neurological functioning. As we will see in the following considerations the first approach leads to conflicting and confusing results generally leading to a limited view of the disorder. The disease process approach provides some a more general view and a way forward to evaluate the biology of RLS using animal models.

Experimental and clinical indications of RLS pathology

There are several clinical aspects that give us a picture of the biology of RLS. These include the following: pharmacological responses (particularly to levodopa and dopamine antagonists), CSF studies, Hormonal studies, secondary causes of RLS, environmental conditions that alter risk of RLS (eg. SES, pregnancy), symptom characteristics of RLS (circadian pattern, rest induced, relation to alertness – producing alertness despite sleep loss), Genetic factors, population risk factors (female gender), electrophysiological and imaging studies (includes increased cortical and spinal excitability and indications for diffuse neuropathology that is mostly supra-spinal). The time limits require that for this course we emphasize 5 of these: pharmacological responses, CSF studies, Hormonal studies, brain imaging and secondary causes of RLS.

Pharmacological Responses

Since Dr. Akpinar's serendipitous discovery of L-dopa treatment for RLS several studies have documented the marked efficacy of L-dopa and dopamine agonists for the treatment of RLS. Dopamine antagonists have been reported clinically to exacerbate RLS symptoms in patients treated with dopamine agonists. The one clinical trial of a dopamine antagonist given to untreated RLS patients, however, engendered the motor sign of RLS (periodic limb movements while awake) without the sensory symptoms of an urge to move the legs. Nonetheless the strong treatment effects have led to the generally held view that RLS involves an abnormality of the dopaminergic system. Considerable effort and thought has been given to determining the location and nature of that abnormality.

Evaluation of Dopaminergic abnormalities

CSF studies have been done by 2 separate laboratories both initially reporting no abnormalities in the metabolites of Dopamine or Serotonin nor in associated proteins. Two unexpected findings have recently demonstrated both a circadian increase in tetrahydrobiopterin (BH4) in the morning compared to the night CSF and also an increase in 3-O-methyl-dopa. An abstract at MDS meeting notes this increase has been documented in two separate CSF studies. These puzzling findings may indicate pathologically increased dopamine production in RLS, contrary to our initial expectations from the dopaminergic treatment of reduced dopamine production.

Hormonal studies of prolactin release in response to l-dopa is less for RLS patients than controls during the night but not the daytime. These impressive results unfortunately are not technically statistically significant once corrected for multiple tests or when area under the curve is calculated. Nonetheless, these results suggest differences in post-synaptic response to dopamine in the tuberoinfundibular system in RLS.

Brain imaging studies of the dopamine system have produced totally inconsistent results for the striatum ranging from decreased binding to no differences and even in one recent study increased binding. The failure to have any replication of results between studies raises concerns about the validity of these results.

Theoretical considerations: One recent pain study indicated increased pain sensitivity for pin-prick in RLS patients without increased sensitivity to light touch. This combined with the common report of pain has indicated abnormalities of the nociceptive system in RLS. This system involves a small set of loosely associated dopaminergic cells located in the brainstem referred to as the A11 cells. They send processes the entire length of the spinal column. The abnormal flexor reflex studies indicating spinal excitability have also been viewed as indicating abnormal functioning of the A11 system. But to date there have been no data supporting this view

Summary: dopaminergic abnormalities despite their appeal have essentially not been documented in RLS. If present they appear not to be localized to one dopaminergic system but rather affects several if not most dopaminergic systems.

Genetics of RLS

Although recent studies have indicated genetic linkages on several chromosomes none of these have provided any useful information regarding the pathology of RLS nor any indication of a specific genetic abnormality.

Secondary RLS: There are only 4 clearly established secondary causes of RLS: end-stage renal disease, pregnancy, iron-deficiency and gastric surgery. Neither neuropathy nor diabetes have been conclusively shown to produce RLS. An evaluation of the known secondary causes of RLS indicates they all involve problems with iron insufficiency suggesting that may be a major cause of RLS.

Iron abnormalities in RLS:

Unlike the dopaminergic studies of RLS those looking at iron insufficiency have produced consistent results. Two independent CSF studies have shown decreased ferritin and increased transferrin consistent with brain iron deficiency. Two independent brain imaging studies using different techniques have both reported reduced iron content in the substantia nigra of RLS patients. Finally autopsy studies of RLS brains have found reduced H-ferritin, transferrin and iron in both the substantia nigra and putamen. At this point there can be little doubt that RLS involves an abnormality of iron metabolism. Moreover recent IV iron studies have demonstrated effective treatment for RLS even for patients with normal systemic iron. It appears that at least some of RLS results from a pervasive abnormality of iron metabolism.

Iron insufficiency model of RLS:

The iron metabolic disorder producing RLS is consistent with the multiple aspects of RLS involving multiple dopamine systems, but also possibly other neurotransmitter systems such as histamine. The iron deficiency indicates a treatment target but also an animal and cell model of the disorder. An evaluation of iron-deficient animals indicates a increased dopamine production combined with decreased D2 receptors

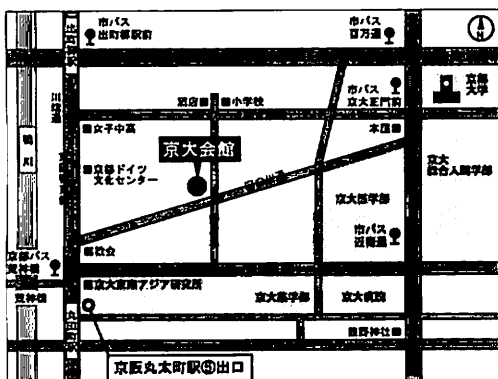
and a decrease in THY1 which serves to stabilize receptor function on the synapse. Thus the iron deficiency produces a hypo-functional dopamine synapse. In that situation the circadian release of dopamine should show a much greater circadian amplitude with these exaggerated relative changes possibly related to the circadian pattern of the symptoms.

Conclusion:

It now appears that at least early-onset RLS, the primary genetic form of the disorder, results largely from an abnormality of iron metabolism producing brain iron insufficiencies affecting not one but several aspects of neurological function including several neurotransmitter systems. This provides us with both cellular and animal models of RLS and an understanding of at least one major part of the biology of RLS. In particular this approach confirms part of the RLS pathology involves a dopaminergic pathology involving disruption of synaptic function. This disruption may produce varying effects on the dopamine system depending on circadian and environmental demands and the severity of the disorder.

Bibliography of key articles on pathophysiology of RLS

- Allen, R. P. (in press). Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements in Sleep. *Neurobiology of Disease*.
- Allen, R. P., Barker, P. B., Wehrl, F., Song, H. K., & Earley, C. J. (2001). MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology*, 56(2), 263-265.
- Allen, R. P., & Earley, C. J. (2001). Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol*, 18(2), 128-147.
- Clemens, S., Rye, D., & Hochman, S. (2006). Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology*, 67(1), 125-130.
- Connor, J. R., Boyer, P. J., Menzies, S. L., Dellinger, B., Allen, R. P., & Earley, C. J. (2003). Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology*, 61, 304-309.
- Connor, J. R., Wang, X. S., Patton, S. M., Menzies, S. L., Troncoso, J. C., Earley, C. J., et al. (2004). Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology*, 62(9), 1563-1567.
- Earley, C. J., Connor, J. R., Beard, J. L., Malecki, E. A., Epstein, D. K., & Allen, R. P. (2000). Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology*, 54(8), 1698-1700.
- Earley, C. J., Hyland, K., & Allen, R. P. (2006). Circadian changes in CSF dopaminergic measures in restless legs syndrome. *Sleep Med*, 7(3), 263-268.
- Schmidauer, C., Sojer, M., Seppi, K., Stockner, H., Hogl, B., Biedermann, B., et al. (2005). Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol*, 58(4), 630-634.
- Wang, X., Wiesinger, J., Beard, J., Felt, B., Menzies, S., Earley, C., et al. (2004). Thy1 expression in the brain is affected by iron and is decreased in Restless Legs Syndrome. *J Neuro Sci*, 220(1-2), 59-66.



第2回

Sleep Symposium in Kansai (SSK)

日時：平成18年11月3日（金・祝）13:30～17:00

場所：京大公会館 大講演室（210号室）

主催：Sleep Symposium in Kansai (SSK) 組織委員会

後援：NPO法人 Osaka Sleep Health Network

Endorsed by World Association of Sleep Medicine