

症例報告

内包後脚梗塞後に restless shoulder を認めた 70 歳女性

松原 健朗¹⁾ 鈴木 圭輔^{1)*} 岡村 穂¹⁾ 椎名 智彦¹⁾
宮本 雅之²⁾ 中村 利生³⁾ 平田 幸一¹⁾

要旨：症例は 70 歳女性。起床時より呂律緩慢と左上下肢の脱力が出現した。神経学的所見にて構音障害と左不全片麻痺を認めたが、感覚障害はなかった。頭部 MRI にて右内包後脚に新規梗塞巣を認めた。発症第 1 日目より両肩に限局した異常感覚が出現し、それに伴う入眠困難が出現した。血液検査では腎機能は正常であり、血清ヘモグロビンおよびフェリチン値も正常であった。レストレスレッグス症候群 (restless legs syndrome; RLS) の診断基準を患者の両肩に適用すると主要 4 項目を満たした。低用量プラミベキソール開始後両肩の異常感覚、不眠症状は改善した。急性期脳梗塞後の不眠の原因として RLS やその亜型の可能性を念頭に置く必要がある。

(臨床神経 2017;57:711-715)

Key words : restless shoulder, 内包後脚梗塞, レストレスレッグス症候群

はじめに

レストレスレッグス症候群 (restless legs syndrome; RLS) は主に、夜間、安静時生じる異常感覚を伴う下肢を動かしたいという強い衝動により、不眠をきたす感覚運動障害である¹⁾。通常は下肢の異常感覚を主体とするが、下肢以外の身体部位が優位症状となる restless arms²⁾ や restless abdomen³⁾ も RLS 亜型として稀ながら報告がある。一方、基底核、放線冠や内包などの脳血管障害後に 2 次的に RLS を生じることが報告されている⁴⁾。我々は内包後脚の脳梗塞直後より両肩に限局した異常感覚を呈し、ドパミン作動薬の反応性からも RLS 亜型 “restless shoulder” と考えられた症例を報告する。

症 例

患者：70 歳女性

主訴：呂律緩慢，左上下肢の脱力

既往歴：子宮筋腫にて子宮全摘。常用薬なし。

嗜好：喫煙 20 歳～25 歳まで 20 本/日，飲酒なし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2016 年 10 月某日午前 6 時起床時に呂律緩慢，左上下肢の脱力が出現したため当院へ救急搬送された。

入院時一般身体所見：体温 36.0°C，血圧 210/104 mmHg，脈拍 80/min・整，胸腹部に異常なし。神経学的所見：意識清

明。脳神経領域では麻痺性構音障害のほか異常はなかった。運動系では左不全片麻痺を認めた。腱反射は左上下肢にて亢進していたが病的反射はみられなかった。感覚系では表在・深部感覚ともに異常はなかった。血液検査では軽度肝障害 (AST 35 U/l, ALT 51 U/l, γ -GTP 70 U/l) および脂質異常 (T-Chol 242 mg/dl, TG 206 mg/dl, HDL 47 mg/dl, LDL 154 mg/dl) を認めた。空腹時血糖は 129 mg/dl, HbA1c は 5.9% であった。血清クレアチニン 0.56 mg/dl, UN 14 mg/dl, eGFR 79.9 ml/min/1.73 m² と腎障害はなく，Hb 14.2 g/dl と貧血もなかった。血清鉄 (87 μ g/dl) や血清フェリチン (57.4 ng/ml) の低下はなかった。頭部 MRI 検査では拡散強調画像にて右内包後脚に高信号変化を認め、同部位は FLAIR 画像では淡い高信号変化を示した。MR angiography では右中大脳動脈の壁不整を認めたが、主幹動脈の狭窄は明らかではなかった (Fig. 1)。入院時よりアルガトロバン，クロピドグレル，エダラボンにて加療を開始したが、同日左不全片麻痺の増悪があり，branch atheromatous disease (BAD) と考えられた。左上肢は完全麻痺となったため，低分子デキストラン，アスピリンを追加した。発症第 7 日目に，入院日 (発症第 1 日目) より両肩の異常感覚があり，そのために入眠が困難となっていたことが聴取された。両肩の異常感覚は肩を動かしたくてたまらないという衝動に伴って生じ，安静時，夜間就寝前に出現し，肩の運動やすさすつたりすると改善した。以上より RLS の診断基準を肩に置き換えた場合にその 4 徴を満たし，RLS 亜型と考えられた。発症第 12 日

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

¹⁾ 獨協医科大学神経内科

²⁾ 獨協医科大学看護学部看護医科学 (病態治療)

³⁾ リハビリテーション天草病院脳神経内科

(Received April 10, 2017; Accepted August 21, 2017; Published online in J-STAGE on October 26, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001048

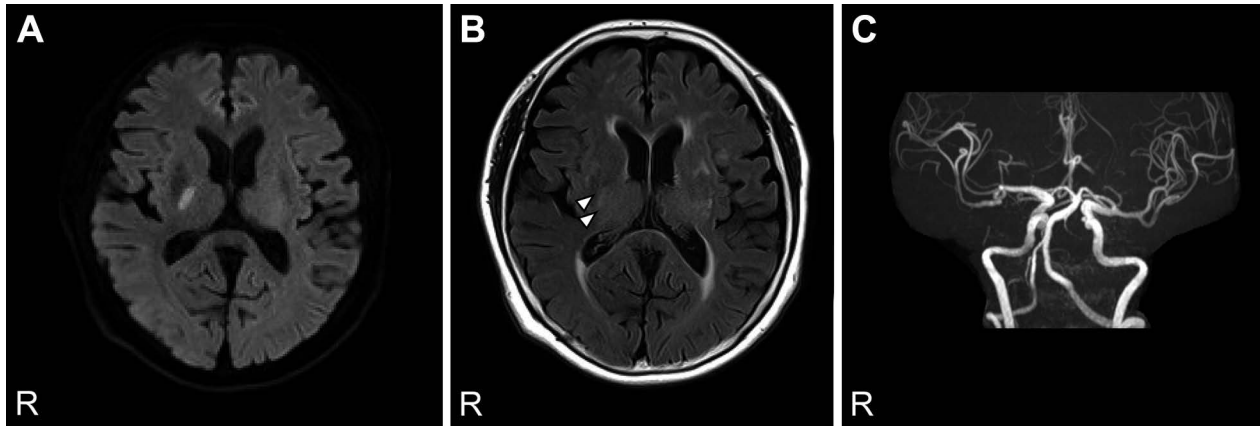


Fig. 1 Brain MRI and MR angiography of the patient on admission.

Diffusion-weighted imaging (3.0 T; TR 4,500.0 ms, TE1 68.0 ms, TE2 112.0 ms) showed a high signal intensity in the right posterior limb of the internal capsule (A). Fluid attenuated inversion recovery imaging (3.0 T; TR 12,000.0 ms, TE 115.0 ms) shows the corresponding areas of subtle high signal intensity (arrowheads) (B). MR angiography shows no severe stenosis or occlusion of the main cerebral arteries, but the irregularities of the right M1 segment of middle cerebral artery are noted (C).

目よりプラミベキソール 0.125 mg/日就寝前投与を開始した。2 日後には症状は有意に改善したがまだ症状の残存がみられたため発症第 18 日目に 0.25 mg/日に増量したところ、発症第 24 日目には両肩の異常感覚はほぼ消失し、不眠症状も消失した。発症第 28 日目に他院へリハビリテーション目的に転院となった。

考 察

本症例は内包後脚梗塞発症直後より、両肩に限局した異常感覚を認めた。RLS 診断基準の下肢を肩に置き換えるとすべて満たし、ドパミン作動薬への良好な反応性から RLS 亜型の一つと考えられた。RLS の病因として中枢鉄利用障害、ドパミン神経系の機能障害、脳・脊髄の興奮性増大、遺伝的素因の関与、微小循環障害などが推定されている^{5)~7)}。2 次性 RLS として妊娠、鉄欠乏性貧血や慢性腎臓病末期が知られている。本症例では RLS の既往や家族歴、腎障害や血清鉄欠乏はなく、脳梗塞発症との時間的關係から内包後脚の障害により 2 次的に RLS 亜型 (restless shoulder) が出現した可能性が考えられた。

視床下部 A11 からの脊髄への下行性ドパミン作動性の軸索は長く、その統合性は加齢変化や病理学的変化に脆弱であり、脊髄ドパミン終末の尾側から吻側への脆弱な細胞機能の障害が特発性 RLS 発症の機序の一つとして考えられている⁵⁾。しかし、本症例では BAD 後に引き続き生じた 2 次性 RLS 亜型で、虚血がレンズ核から線条体へ及んでいた可能性があり、これとは別の基底核ループの障害が RLS 亜型の発症に関与した可能性が示唆された。

RLS 亜型では何らかの病理学的、機能的または病変部位の相違などにより下肢以外の身体部位が単独、または優位に障害されている状態である。Table 1 に本症例や当科外来を受診

した 3 症例を含む下肢以外の身体部位の restlessness が単独、または優位症状となる RLS 亜型の症例報告を示す^{2)3)8)~16)}。RLS 亜型は本例を含め 19 例 (下腹部~会陰部 6 例、腹部 5 例、胸背部 4 例、腕 3 例、肩 1 例)であった。年齢は 43~83 歳であり、罹病期間は 1 日~20 年であった。RLS 合併のない例は 14 例 (73.7%)、RLS が RLS 亜型発症に先行したのが 2 例 (10.5%)、RLS と RLS 亜型が同時発症したのが 1 例 (5.3%)、RLS 発症後に RLS 亜型が生じたのが 2 例 (10.5%)であった。排尿で改善する下腹部~会陰部の異常感覚を伴う RLS 亜型は restless bladder として報告されている⁹⁾¹²⁾。肘部と下腹部の restlessness を合併した症例は 1 例 (5.3%)みられた。共存疾患と関連する 2 次性 RLS 亜型が考えられたのは 9 例 (47.4%) (パーキンソン病 4 例、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 3 例、脳梗塞 1 例、鉄欠乏性貧血 1 例)であった。鉄剤のみによる症状改善例は 1 例 (5.3%)、ドパミン作動薬による症状改善例は 16 例 (84.2%)、クロナゼパムによる改善例は 2 例 (10.5%)であった。1 次性、2 次性を含めて RLS 亜型として肩のみに限局する restless shoulder の報告は本症例のみであった。

RLS では L4-S1 分節の脊髄中枢側の興奮性増大および視床下部 A11 からのドパミン作動系の変化が推定されるが、restless abdomen では T7~T12 分節に対応する胸髄分節の何らかの障害に関与した可能性が考えられている³⁾。本症例の両肩の異常感覚の分布からは C5 領域の障害が推定された。本症例では頸椎病変の精査は未施行であり、潜在性 C5 病変が脳梗塞によって顕在化した可能性やその併存が両側性の肩の異常感覚の発現に寄与した可能性は否定できない。Woo ら¹⁷⁾の脳梗塞後に RLS を呈した報告では橋被蓋部梗塞後 RLS は片側性に生じ、放線冠・基底核近傍梗塞後 RLS は両側性に生じた。梗塞部位の相違により片側性、両側性 RLS の差異が生じたことに関して、大脳皮質から基底核へは両側性に解剖学的・機能的神経支配があることを考察している。推測の域を

Table 1 Patients with isolated or predominant restlessness of body parts other than the legs.

Author	Year	Age (Y)/ Sex	The body parts involved (other than the legs)	Symptom duration	Activities that improve symptoms	Family history of RLS	Comorbid or Subsequent emergence of RLS	PLMS	Laboratory test results	Comorbid diseases	Treatment
Wylie ¹⁵⁾	2006	66/F		5 years	Sexual activity	Not described	No	Not examined	Low estradiol levels	Unremarkable	Risperidone 2 mg
Aquino ¹⁶⁾	2014	65/F	Pennium (Restless genital syndrome)	3 years	Standing, or walking	Not described	No	No	Unremarkable	PD	Levodopa/DCI 300 mg for PD, Pramipexole 0.25 mg
Sawamura ¹⁶⁾	2015	62/F		2 years	Walking	Not described	No	Not examined	Unremarkable	PD	Clonazepam with Pramipexole 0.25–0.75 mg
Antelmi ⁹⁾	2013	43/F		5 years	Urination	Negative	No	Not described	Unremarkable	Unremarkable	Pramipexole 0.18 mg
		47/M		4 years		Yes	No	Not described	Not described	Unremarkable	Pramipexole 0.18 mg
Suzuki ¹²⁾	2015	83/F	Lower abdomen/perineum (restless bladder)	1 year		Negative	Yes, 2 years before the onset of restless bladder	Not examined	Low serum ferritin levels	Hypertension, atrial fibrillation	Rotigotine 2.25 mg in conjunction with pramipexole 0.125 mg
Pérez-Díaz ³⁾	2011	62/M		14 years		Negative	No	Yes	Unremarkable	Unremarkable	Pramipexole 0.18–0.65 mg
		62/M		6 years		Negative	No	Yes	Low ferritin level	Iron deficiency anemia due to Barrett esophagus	Pramipexole 0.18–0.70 mg, oral iron, pregabalin 150 mg
		62/F		1 year	Sitting up or walking	Negative	Yes, 6 m later	Yes	Unremarkable	Anemia related to interferon and ribavirin therapy for a hepatitis C infection	Pramipexole 0.18 – 0.36 mg
Suzuki ¹³⁾	2014	65/F	Abdomen	7 months	Jumping on the bed, sit-ups, and pressing an ice-pack onto her stomach	Negative	No	Not examined	Anemia (Hb 9.5 g/dl)	Symptoms appeared just after cholecystectomy	Iron
Case 1	2014	61/F		1 year	Walking, scratching her abdomen	Negative	Yes, Simultaneously	Not examined	Unremarkable	Acromegaly, OSAS, Crohn's disease	Rotigotine 2.25 mg
Umebara ¹⁴⁾	2010	55/M	Chest and back	3 days		Negative	Yes, 3 days after onset of restless chest and back	Not examined	Not described	Unremarkable	Clonazepam 0.5 mg
Ando ⁸⁾	2016	73/M		Not described	Moving the body	Not described	No	Not examined	Unremarkable	Diabetes mellitus	Pramipexole 0.125 mg
		81/F	Upper back	Not described		Not described	No	Not examined	Unremarkable	Sick sinus syndrome and PD	Levodopa/DCI 300 mg for PD, Pramipexole 0.125 mg
Suzuki ¹¹⁾	2013	82/M	Lower back	1 year	Rubbing his lower back on the bed sheet or with his fingers	Negative	No	Not examined	Unremarkable	PD	Ropinirole 0.25–0.5 mg with levodopa 200 mg
Horvath ⁷⁾	2008	Late 50 s/M	Arms	20 years	Stretching/scratching his arms, put them under cold water	Not described	No	Yes, but PSG not performed	Unremarkable except for an increased IgE level	Hay fever, asthma, coronary bypass surgery	Pramipexole 0.5–1.5 mg
Case 2	2013	60/M	Elbow and lower abdomen	3 months	Walking/Twisting the waist	Negative	No	Not examined	Unremarkable	Gout, OSAS	Pramipexole 0.125 mg
Case 3	2014	55/M	Elbow	3 months	Cold fomentation, moving the arm	Negative	Yes, 2 months before the onset of restless elbow	No	Unremarkable	OSAS, hay fever	Rotigotine 2.25 mg
Present case	2017	70/F	Shoulder	Acute onset following stroke	Rubbing and moving the shoulders	Negative	No	Not examined	Unremarkable	Acute ischemic stroke	Pramipexole 0.125–0.25 mg

OSAS = obstructive sleep apnea syndrome, RLS = restless legs syndrome, PLMS = periodic limb movement during sleep, PSG = polysomnography, PD = Parkinson's disease.

出ないが、本症例では BAD であり内包後脚近傍の視床基底核ループが障害された結果、両側性の異常感覚が生じた可能性が考えられた。本症例では表在・深部感覚障害はなく、運動麻痺は左上下肢に限局していたことから、両肩の異常感覚が脳梗塞後の感覚運動症状によって2次的に生じた可能性は否定的であった。Leeら⁴⁾の検討では急性期脳梗塞患者137例のうち、17例(12.4%)が脳血管障害後 RLS と診断された。RLS 発症例の脳病変部位は基底核 30%、橋 22%、視床 14%、内包 13%、大脳皮質 1.9% であり、RLS は脳梗塞発症 1 週間以内に出現し、2/3 が両側性、1/3 は片側性であった。本症例では発症第 1 日目より両側性の症状を認め、病変部位は内包後脚であった。脳梗塞後の RLS や本症例の restless shoulder も含めた RLS 亜型が少ない理由として、軽症例が見逃されている可能性や脳の局在障害に加えて RLS/RLS 亜型の発症には他の環境・遺伝学的素因が関与している可能性がある。

一方、RLS では周期性四肢運動を高率に合併するため、夜間の交感神経活動亢進、高血圧をきたし脳血管障害の危険因子となりうる。本症例では睡眠ポリグラフ検査は未施行であったが、入院中に周期性四肢運動は観察されなかった。Guptaら¹⁸⁾の検討では急性期脳血管障害 346 例のうち 10.1% に脳梗塞発症前からの RLS を認めた。脳血管障害発症に先行して RLS があつた群の特徴として RLS 症状は片側性または非対称性が多く、脳血管障害は対側の皮質下病変が多かった。RLS の罹病期間が 10 年以上であると無症候性脳梗塞のリスクとなるという報告もある¹⁹⁾。

内包後脚の急性期脳梗塞後に両肩の restlessness をきたし RLS 亜型と考えられた症例を経験した。異常感覚の発現部位(腕、肩、体幹、下肢)と病変部位との関連や片側病変により両側性に異常感覚が発現することに関する病態生理はいまだ不明な点が多く、さらなる症例の蓄積による検討が必要である。脳血管障害後の不眠の原因の一つに RLS および RLS 亜型にも注意を要する。

本報告の要旨は、第 220 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, et al. 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.
- Horvath J, Landis T, Burkhard PR. Restless arms. *Lancet* 2008; 371:530.
- Perez-Diaz H, Iranzo A, Rye DB, et al. Restless abdomen: a phenotypic variant of restless legs syndrome. *Neurology* 2011; 77:1283-1286.
- Lee SJ, Kim JS, Song IU, et al. Poststroke restless legs syndrome and lesion location: anatomical considerations. *Mov Disord* 2009;24:77-84.
- Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006;67:125-130.
- Khan FH, Ahlberg CD, Chow CA, et al. Iron, dopamine, genetics, and hormones in the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurol* 2017;264:1634-1641.
- St Louis EK, Ulfberg J. Putting the legs back into restless legs syndrome: new evidence for the microvascular hypothesis. *Neurology* 2014;82:1850-1851.
- Ando T, Goto Y, Mano K. Upper back restlessness: Two case reports. *J Neurol Sci* 2016;365:137-138.
- Antelmi E, Coccagna G, Ferini-Strambi L, et al. 'Restless bladder' and the boundaries of the restless legs syndrome. *Eur J Neurol* 2013;20:e128.
- Aquino CC, Mestre T, Lang AE. Restless genital syndrome in Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2014;71:1559-1561.
- 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:tre-03-195-4313-2.
- Suzuki K, Miyamoto M, Uchiyama T, et al. Restless bladder in an elderly woman: an unusual feature or a variant of restless legs syndrome? *Intern Med* 2016;55:2713-2716.
- Suzuki M, Yamada K, Kanamori T, et al. Abdominal paresthesia resembling restless legs syndrome successfully treated with iron supplement therapy: a case report. *J Neurol Sci* 2014; 336:291-292.
- Umehara H, Sumitani S, Ohmori T. Restless legs syndrome with chest and back restlessness as the initial symptom. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:211.
- Wylie K, Levin R, Hallam-Jones R, et al. Sleep exacerbation of persistent sexual arousal syndrome in a postmenopausal woman. *J Sex Med* 2006;3:296-302.
- 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.
- Woo HG, Lee D, Hwang KJ, et al. Post-stroke restless leg syndrome and periodic limb movements in sleep. *Acta Neurol Scand* 2017;135:204-210.
- 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.
- Ferri R, Cosentino FI, Moussouttas M, et al. Silent cerebral small vessel disease in restless legs syndrome. *Sleep* 2016;39: 1371-1377.

Abstract**A 70-year-old woman presenting with restless shoulder following posterior internal capsule infarction**

Takeo Matsubara, M.D.¹⁾, Keisuke Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾, Madoka Okamura, M.D., Ph.D.¹⁾, Tomohiko Shiina, M.D.¹⁾, Masayuki Miyamoto, M.D., Ph.D.²⁾, Toshiki Nakamura, M.D., Ph.D.³⁾ and Koichi Hirata, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Dokkyo Medical University

²⁾Department of Clinical Medicine for Nursing, Dokkyo Medical University School of Nursing

³⁾Department of Neurology, Rehabilitation Amakusa Hospital

A 70-year-old woman noticed difficulty in speech and weakness of the left upper and lower limb upon awakening. Neurological examination showed dysarthria and left hemiparesis. No sensory disturbance was observed. Brain MRI revealed acute infarction in the right posterior limb of the internal capsule. On the hospital day 1, she developed the abnormal sensations restricted to the bilateral shoulders, resulting in difficulty initiating sleep. On laboratory data, renal function and serum hemoglobin and ferritin levels were normal. When four essential features of restless legs syndrome (RLS) were applied to her shoulders, the patient met RLS criteria. Following low dose pramipexole treatment, the abnormal sensation of the shoulders and insomnia significantly improved. We should be aware of the possibility of RLS or its variant, including “restless shoulder” of our patient, for the cause of insomnia following acute ischemic infarction.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:711-715)

Key words: restless shoulder, posterior internal capsule infarction, restless legs syndrome
