

症例報告

スタチン内服が誘因と考えられた レストレスレッグス症候群の1例

南 里 和 紀^{1,4}

鹿 野 晃²

遠 山 隆³

要 旨

レストレスレッグス症候群は、遺伝的要因、鉄欠乏などの栄養障害、薬剤による副作用、併存疾患などが複雑に関与する多因子性の疾患である。スタチンはレストレスレッグス症候群の原因薬剤として認識されていないが、近年、スタチンによる鉄欠乏の副作用の報告が散見されており、レストレスレッグス症候群の発症に関与する可能性が考えられる。我々は、スタチン内服中の患者が鉄欠乏を伴うレストレスレッグス症候群を発症し、スタチンを中止し鉄剤を投与したところ速やかに症状が改善し、鉄剤中止後も長期に寛解を維持した症例を経験した。本症例を経験し、スタチン内服中の患者がレストレスレッグス症候群を発症した際には、減量・中止を考慮する必要があると考えられた。

<Case report>

A Case of Restless Legs Syndrome Possibly Induced by Statin Use

Kazunori Nanri^{1,4}, Akira Kano² and Takashi Toyama³

1 : Department of Neurology, Fujimino Emergency Hospital

2 : Department of Emergency, Fujimino Emergency Hospital

3 : Department of Neurosurgery, Fujimino Emergency Hospital

4 : Department of Neurology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

1 : ふじみの救急病院 脳神経内科 2 : 同 救急科 3 : 同 脳神経外科

4 : 東京医科大学八王子医療センター 脳神経内科

責任著者連絡先 : ふじみの救急病院 脳神経内科 南里和紀

〒354-0044 埼玉県入間郡三芳町北永井997番5

Tel : 049-238-5511 E-mail : k-nanri@ozzio.jp

Corresponding author : Kazunori Nanri
Department of Neurology, Fujimino Emergency Hospital
997-5 Kitanagai, Miyoshi-machi, Iruma-gun, Saitama 354-0044, Japan
Tel : +81-49-238-5511 E-mail : k-nanri@ozzio.jp

はじめに

レストレスレッグス症候群 (restless legs syndrome : RLS) は、遺伝的要因、栄養状態を含めた環境要因および併存疾患が複雑に関与する多因子性の疾患である¹⁾。鉄¹⁾、亜鉛、マグネシウムなどのミネラル²⁾、ビタミンB群³⁾、ビタミンD⁴⁾の欠乏が誘因として報告されているが、特に鉄欠乏については、原因としてほぼ確立されており、補充治療の重要性が認識されている。

スタチンの副作用として神経・筋疾患の報告は蓄積されているが、RLSの誘因としては認識されていない。しかし、スタチンによるフェリチンの減少⁵⁾、鉄欠乏性貧血の発症リスクが高まる⁶⁾との報告が散見されており、スタチンがRLSの発症に関与する可能性も考えられる。

我々は、スタチン内服中の患者が鉄欠乏を伴うRLSを発症したため、スタチンを中止し、鉄剤を投与したところ、速やかに症状が改善し、鉄剤中止後も長期に寛解を維持した症例を経験した。スタチンがRLS発症の誘因となりうるのか、スタチン内服中の患者がRLSを発症した場合、中止を考慮すべきか等について本症例を通して文献的に考察したので報告する。本報告を行うことについて、患者本人からの同意を得ている。

I 症例提示

【症例】 55歳、女性

主訴：腰から下のむずむず感

既往歴：不安障害、脂質異常 (X-2年よりアトルバスタチンを内服)

生活歴：飲酒なし、偏食なし

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：X年8月頃より、腰から下がだるく、むずむずしていた。就寝時、足をじっとしていられず、さすったり、もんだりして寝ていた。工作中、座っていると症状出現し、立ち上がって動いている方が楽だった。近医内科、整形外科、心療内科を受診したが異常を指摘されなかった。10月、上半身にしびれが出現し当科を受診した。

初診時現症：身長169.7cm、体重67.2kg、body mass index (BMI) 23.3、血圧104/62mmHg、脈拍60/分、神経学的所見に特記すべき異常を認めなかった。

検査所見：末梢血液検査では、赤血球数447万/ μ L、血色素量13.3g/dL、MCV 89.9fL、MCH 29.8pgと貧血所見を認めず、肝腎機能・電解質を含む一般生化学検査に特記すべき異常所見を認めなかった。LDL-C 109mg/dL、HDL-C 54mg/dL、中性脂肪156mg/dL、CKは109U/L、炎症反応はCRP 0.029mg/dLと陰性であり、甲状腺機能も正常範囲内であった。鉄代謝を含めたミネラル、ビタミン、自己免疫関連検査では、total iron binding capacity (TIBC) 353 μ g/dL、血清鉄45 μ g/dL (正常値：48~154 μ g/dL)、トランスフェリン飽和度12.7%、フェリチン49.7ng/mL、亜鉛85 μ g/dL、ビタミンB1 31ng/mL、ビタミンB12 192pg/dL (正常値：200~900pg/dL)、葉酸3.4ng/mL (正常下限：4ng/mL)、ビタミンD 13U/mL (正常下限：20U/mL)、抗核抗体<40倍、抗SS-A抗体<1U/mL、抗甲状腺抗体陰性の結果であった。胸部単純X線・心電図、頭部CT・腰椎MRIで異常所見を認めなかった。頸動脈エコー検査では、頸動脈に

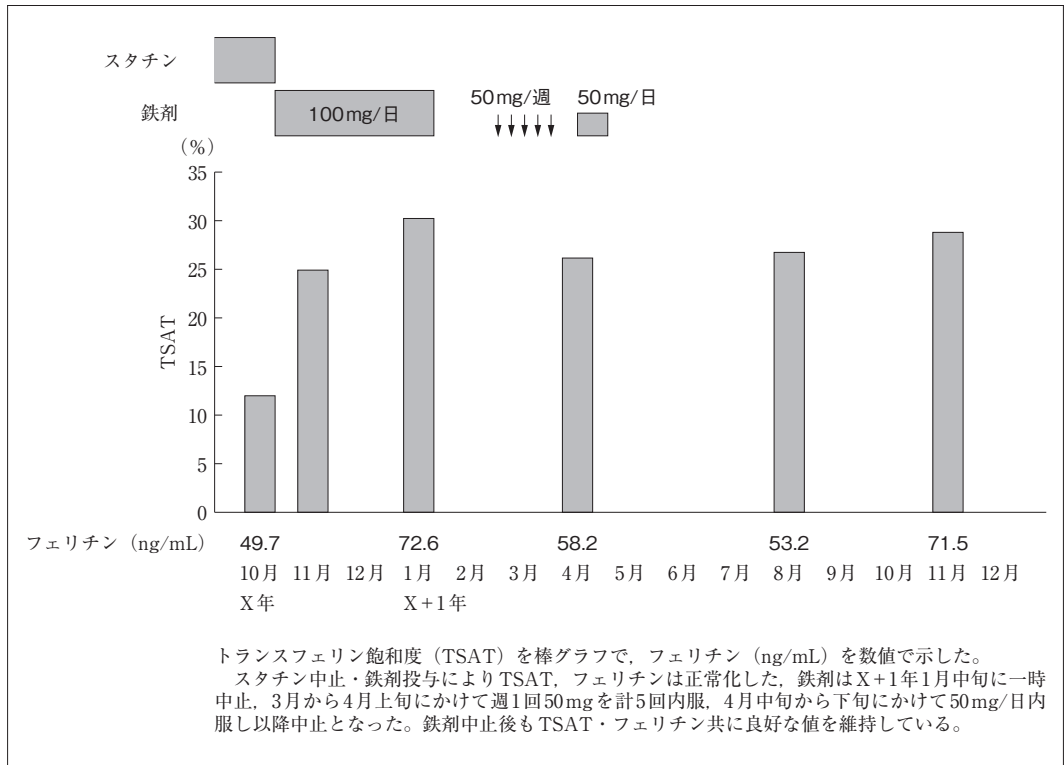


図1 トランスフェリン飽和度・フェリチンの推移

プラークを認めず、maximum intima-media thickness (max IMT) は右頸動脈0.5mm、左頸動脈0.7mmであった。

経過：本症例は、症状・経過よりRLSと診断した。スタチンによる神経・筋疾患が重複している可能性も考え、まずスタチンを中止した。続いて、トランスフェリン飽和度12.7%、フェリチン50ng/mL以下と鉄欠乏所見を認め、クエン酸第一鉄ナトリウム100mg/日を投与し、ビタミンD、葉酸、ビタミンB12の欠乏については、栄養・生活指導を行ったところ、1カ月後には症状はほぼ消失した。X+1年1月、トランスフェリン飽和度30%、フェリチン72.6ng/mLと鉄は十分に充足されていた。1月中旬、クエン酸第一鉄ナトリウムを胃がムカムカするという副作用により自己判断で中止、3月から4月上旬にかけては週1回50mg

を計5回内服したが、右大腿部の違和感が出現し4月中旬から下旬にかけて50mg/日を内服した。以降、上記副作用のため鉄剤の内服は行っていない。8月、トランスフェリン飽和度26.9%、フェリチン53.2ng/mLと正常値を維持しており、葉酸は4.8ng/mLと正常化していた。11月、トランスフェリン飽和度28.9%、フェリチン71.5ng/mLと正常範囲内であった(図1)。X+2年3月から9月にかけて4回の血液検査を行ったが、トランスフェリン飽和度の平均値は19.1%、フェリチンの平均値は47.4ng/mLと、初診時に比べて良好な鉄動態を維持しており下肢のむずむず症状は寛解している。X+2年3月の血液検査では、LDL-C 141mg/dL、HDL-C 45mg/dLであり、動脈硬化性疾患発症低リスク例としては許容される範囲の脂質プロファイルであった。ビタミ

ンB12は159pg/dL, ビタミンDは8.9U/mLと低値のままであった。X+2年6月, LDL-Cは184mg/dLと高値になり, 7月, エゼチミブ10mg/日を追加投与したところ, 9月にLDL-Cは123mg/dLと正常化した。

Ⅱ 考 察

下肢のしびれ, 痛み, 不快感の原因は, 下肢循環障害, 末梢神経障害, 脊椎疾患, 筋疾患, RLSなど多くの疾患が挙げられるが, 本症例では, 「じっとしていられない」「むずむずする」「長時間座っていられない」などの症状からRLSと診断した。しかし, 発症3カ月で上半身に症状が広がるなど非典型的な経過もみられたことから, 様々な代謝障害やスタチン内服が症状を修飾していた可能性が考えられた。

RLSについては, 誘因・原因は多岐にわたり, 症状の改善を得るためには, それらの誘因・原因の有無について精査し, 治療・予防を行っていく必要がある。その原因として鉄欠乏がよく知られており, 鉄欠乏の存在が判明した場合, 鉄剤投与により症状が改善することをしばしば経験する¹⁾。また, ビタミンB群³⁾・D⁴⁾の欠乏, マグネシウム, 亜鉛の欠乏²⁾もRLSの原因として報告されており, 本症例では, 欠乏していた鉄の補充, 栄養・生活指導後に症状は改善した。症状改善後の血液検査で葉酸は正常下限をわずかに上回る程度であり, ビタミンB12, ビタミンDは正常値以下であったことから, 本症例のRLS症状の主要因は鉄欠乏であったと考えられる。

RLSの原因薬剤については, Weiらが2004年から2024年までのFood and Drug Administration (FDA) 有害事象報告システム (FDA Adverse Event Reporting System: FAERS) データベースを用いて検討し, 27種類の薬剤をRLSの危険薬剤として列挙した⁷⁾。抗うつ薬 (ミルタザピン, デュロキセチンな

ど), 抗精神病薬 (クエチアピンフマル酸塩, プレクスピプラゾール, アリピプラゾールなど), 抗ヒスタミン薬 (ジフェンヒドラミン), 制吐薬 (メトクロプラミド) が挙げられている。また, ロスバスタチンも薬物関連RLSの潜在的な危険因子として挙げられているが, 関連性を裏付ける証拠のレベルは低いと記載されている。

本症例でRLSの誘因と考えられたスタチンには末梢神経障害や筋障害の副作用があり, RLSの症状を助長させる可能性がある。スタチンによる栄養障害については, フェリチンの減少⁵⁾, 鉄欠乏性貧血の発症リスクが高まるとの報告⁶⁾が散見されており, また, 脂溶性ビタミンの吸収低下, マグネシウム, カルシウム, 亜鉛, セレンなど微量ミネラルの尿中排泄の増加により栄養素が枯渇する可能性が指摘されている⁸⁾。本症例では, 初診時にスタチン内服を中止するとともに鉄欠乏を確認し鉄剤を投与し症状は改善した。その後, 鉄剤による副作用が出現したため鉄剤の投与を中止したが, 鉄剤投与中止7カ月後, 血液検査で鉄欠乏所見を認めなかったことから, スタチンが鉄欠乏に関与していた可能性がある。

RLSは, 遺伝的要因, 栄養状態を含めた環境要因および併存疾患が複雑に関与する多因子性の疾患であり, 鉄, 亜鉛, マグネシウムなどのミネラル, ビタミンB群, ビタミンDについて血中濃度を測定し, 欠乏状態が確認された場合は, 栄養指導, 補充治療を行うことが有用と考えられた。また, 本症例のようにスタチン内服中の患者にRLSの症状が出現した際には, 動脈硬化性疾患の発症リスクからスタチンが不必要と判断された場合には, スタチンの中止やエゼチミブへの変更を考慮することも必要と考えられた。

<謝辞>

本症例報告の執筆にあたり, 東京医科大学 脳神経内科 赫 寛雄教授, 東京医科大学八王子医療センター

脳神経内科 田口丈士講師より助言をいただきましたことに感謝を致します。

利益相反

筆者らは本論文の内容について他者との利害関係を有しない。

文 献

- 1) Restless legs 症候群診療ガイドライン作成委員会編. 標準的神経治療：Restless legs 症候群診療ガイドライン. *神経治療* 2024 ; **41** : 130-176.
- 2) Yildirim E, Apaydn H. Zinc and Magnesium Levels of Pregnant Women with Restless Leg Syndrome and Their Relationship with Anxiety : A Case-Control Study. *Biol Trace Elem Res.* 2021 ; **199** : 1674-1685.
- 3) Geng C, Yang Z, Xu P, et al. Possible association between vitamin B12 deficiency and restless legs syndrome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022 ; **223** : 107477
- 4) Mansourian M, Rafie N, Khorvash F, et al. Are serum vitamin D, calcium and phosphorous associated with restless leg syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2020 ; **75** : 326-334.
- 5) Jamialahmadi T, Abbasifard M, Reiner Z, et al. The Effects of Statin Treatment on Serum Ferritin Levels : A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022 ; **11** : 5251
- 6) Ahn J, Lee S, Won S. Possible link between statin and iron deficiency anemia : A South Korean nationwide population-based cohort study. *Sci Adv.* 2023 ; **9** : eadg6194.
- 7) Wei S, Song X, Chen R, et al. Exploring the Top 50 Drugs Associated with Restless Legs Syndrome Based on the FDA Data from 2004 to 2024. *Nat Sci Sleep.* 2025 ; **17** : 929-946.
- 8) He JY, Zhang X, Wang K, Lv WQ. Associations between Genetically Proxied Inhibition of Lipid-Lowering Drug Targets and Serum Micronutrients among Individuals of European Descent : A Mendelian Randomization Study. *J Nutr.* 2022 ; **152** : 1283-1290.

(受理日：2026年2月24日)