

SPECIAL ARTICLE

J Korean  
Neuropsychiatr Assoc  
2020;59(1):13-19  
Print ISSN 1015-4817  
Online ISSN 2289-0963  
www.jknpa.org

## 하지불안증후군 진단과 치료의 최신 지견

가천대학교 의과대학 길병원 정신건강의학과교실

강승걸

### Updates on the Diagnosis and Treatment of Restless Legs Syndrome

Seung-Gul Kang, MD, PhD

Department of Psychiatry, Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea

Restless legs syndrome (RLS) is a neurological sleep disorder characterized by an urge to move the legs or arms and is associated with discomfort and paresthesia in the legs. RLS is diagnosed based on the clinical symptoms, and polysomnography is performed to quantify the periodic limb movements during sleep or in patients who undergo the suggested immobilization test. Determining the cause of RLS is important for accurately diagnosing and evaluating this condition. The treatment of RLS varies according to the etiology, severity, and frequency of the patients' symptoms. Accurate identification and treatment of the cause of RLS are important in patients with secondary RLS. Iron supplementation could be useful in patients with uremia, iron deficiency, and for RLS during pregnancy. Dopamine agonists have been used as the first-line treatment for primary RLS. On the other hand, augmentation is a known adverse effect associated with the long-term use of dopamine agonists. Therefore, recent treatment guidelines recommend the administration of anticonvulsants, such as pregabalin and gabapentin, to treat RLS. Iron, opioids, or benzodiazepines may be useful in patients refractory to anticonvulsants or dopamine agonists. RLS is a chronic condition. Therefore, it is essential to establish a long-term treatment plan, considering both the efficacy and adverse effects of therapeutic agents used in patients.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2020;59(1):13-19

**KEY WORDS** Restless legs syndrome · Diagnosis · Polysomnography · Treatment · Anticonvulsants · Dopamine agonist · Iron.

**Received** January 7, 2020  
**Revised** January 20, 2020  
**Accepted** January 22, 2020

**Address for correspondence**

Seung-Gul Kang, MD, PhD  
Department of Psychiatry,  
Gil Medical Center,  
Gachon University College of Medicine,  
21 Namdong-daero 774beon-gil,  
Incheon 21565, Korea  
**Tel** +82-32-458-2818  
**Fax** +82-32-468-9962  
**E-mail** kangsg@gachon.ac.kr

## 서 론

하지불안증후군(restless legs syndrome, 이하 RLS)은 다리에 불쾌한 이상감각, 다리를 움직이고 싶은 충동, 다리를 움직이거나 주무르면 일시적으로 호전되지만 움직이지 않으면 다시 악화되는 증상을 보이며, 저녁이나 밤에 심해지는 수면장애이다. 1672년 Willis가 이 현상을 처음 기술하였고,<sup>1)</sup> Karl Ekbom이 1945년에 임상적 실체를 보고하였다.<sup>2)</sup> 증상은 다리뿐만 아니라 팔이나 몸통에서도 나타날 수 있어 연구에 따르면 3차 의료기관을 찾은 50%의 중등도 이상의 RLS 환자들이 팔의 증상을 호소했다.<sup>3)</sup> 따라서 RLS라는 용어가 적절하지 않다는 문제제기에 따라 최근 International Restless Legs Syndrome Study Group(이하 IRLSSG)에서는 Willis-Ekbom disease라는 병명을 제시하였다.<sup>4)</sup>

성인에서 RLS는 세계적으로 5~15% 정도로 보고되고 있

으며 인종과 국가별로 차이를 보인다.<sup>5)</sup> 비교적 흔한 질환으로 미국의 유병률 연구에 따르면 9.7%가 진단기준을 만족하였고,<sup>6)</sup> 한국에서 이루어진 역학연구에 따르면 7.5%가 진단기준을 만족하고 1.48%는 중등도 이상의 RLS를 보였다.<sup>7)</sup> 유럽과 미국에서 이루어진 대규모 역학연구에 따르면 RLS 환자의 37%가 중등도 이상의 증상(주 2회 이상의 빈도로 증상 발생)을 호소하여,<sup>8)</sup> 치료가 필요한 RLS 환자들의 빈도도 높은 것으로 보인다.

이 질환은 발생률에 비해 진단이 드물게 이루어지고 있다. 증상으로 인한 고통과 수면장애, 그로 인한 삶의 질의 악화, 정서적 문제와 정신질환 발생과의 연관,<sup>9)</sup> 기능과 업무의 장애, 심혈관질환 발생률의 증가,<sup>10)</sup> 높은 고혈압 발생빈도<sup>11)</sup> 등을 보여 이에 대한 정확한 진단과 치료가 중요하다.

환자들마다 증상의 표현 방식이 다르고 평가하는 임상가의 경험에 따라 진단이 달라질 수 있는 소지가 있어 과소진단

(underdiagnosis)되거나 과진단(overdiagnosis)될 수도 있는 질환이다. RLS 증상과 매우 유사한 양상을 보이는 secondary RLS가 많아 정확한 진단과 원인 평가를 위해서는 상세한 병력 청취, 약물 복용력 조사와 혈액검사 등이 필요한 경우가 있다.

치료 약물로 사용될 수 있는 약제들로는 5가지 계열이 있다. 도파민제제는 초기에는 증상 호전에 효과적이지만 장기 사용 시(6개월 또는 1년 이상), 증강 현상(augmentation)이 발생할 수 있다. 따라서, 장기치료가 필요한 RLS의 질환 특성을 고려할 때 적합하지 않은 면이 있다. 증강 현상이란 치료 전보다 증상의 발현이 더 일찍 나타나고 증상의 강도는 더 강해지고 증상을 경험하는 부위의 범위가 더 넓어지는 현상이다. 증강 현상으로 인해 증상 조절을 위한 약물의 용량이 증가하거나 약물 복용 시각이 앞당겨지는 문제가 생기고 결국 증상은 악화되어 약물로 증상 조절이 어려워진다. 증강 현상의 대책은 도파민 계열 약물을 점감하여 끊고 대신 항경련제나 아편양 계열 약물로 변경하는 것이다. 약물 변경과 증상 회복의 과정은 수주일에서 수개월이 소요되기도 한다.<sup>12)</sup> 최근, alpha-2-delta ligand 계열의 항경련제인 pregabalin이 pramipexole과 동등하거나 보다 더 효과적이라는 연구결과가 보고되었다.<sup>13)</sup> 이러한 상황때문에 최근 RLS의 치료방침이 변경되었고 2016년에 새로운 치료 가이드라인들이 발표되었다.<sup>14,15)</sup>

본 종설은 최근 정립된 진단기준들, 2차성 RLS, 변화된 치료방침 등에 대해 기술하고자 한다.

## 본 론

### 진 단

#### 증 상

RLS는 움직이지 않고 있을 때 다리나 팔을 움직이고 싶은 충동과 이상감각을 호소하는 질환으로,<sup>4)</sup> 이상감각은 환자들이 마다 표현 방식이 매우 다양하여 ‘불편하다.’, ‘벌레가 기어다니는 것 같다.’, ‘안절부절 못하겠다.’, ‘전기가 흐르는 것 같다.’, ‘속이 간지럽다.’, ‘아프다.’, ‘절절거린다.’ 등의 호소를 한다. 증상은 종아리나 허벅지에서 주로 느끼게 되고 일반적으로는 피부 바깥쪽보다는 안쪽의 감각이상을 보고한다. 50%의 환자들은 통증을 호소한다.<sup>5)</sup>

#### 진단기준

진단은 현재 3가지 임상 진단기준에 근거하여 내려진다. 3가지 진단기준은 유사하지만 각각의 특성을 가지고 있어

임상가의 평가목적과 선호에 따라 한 가지 진단기준을 선택하여 사용할 수 있다. 세 가지 기준은 2014년에 업데이트된 IRLSSG 진단기준,<sup>4)</sup> 국제수면장애진단분류 3판(3rd edition of International Classification of Sleep Disorders, 이하 ICSD-3),<sup>16)</sup> 미국정신의학회에서 2013년 개정한 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(이하 DSM-5) 진단기준<sup>17)</sup>이다.

RLS의 핵심 증상은 다리에 불쾌한 감각을 동반한 다리를 움직이고 싶은 충동, 다리를 움직이지 않을 때 발생하고 움직임에 의해 일시적으로 완화, 저녁이나 밤에 나타나거나 심해지는 것으로 이는 IRLSSG 진단기준과 동일하다. 최근 IRLSSG 진단기준에 다른 의학적 또는 행동적 원인으로 발생되지 않는다는 내용이 추가되어 개정되었고,<sup>4)</sup> 흔한 특징으로 주기적 사지운동, 도파민제제에 대한 우수한 반응, 1차 친족에서 RLS 가족력, 심한 주간졸음 이 없다는 점을 제시하였다.

ICSD-3 필수 진단기준은 IRLSSG 진단기준과 거의 유사하나, 진단기준 C에 RLS 증상으로 인한 근심, 고통, 수면장애, 기능의 장애 등을 유발한다는 기준이 있다는 점이 다르다.<sup>16)</sup>

DSM-5 진단기준은 ICSD-3 진단기준에 추가로 ‘주 3회 이상’, ‘3개월 이상 지속’이라는 빈도와 증상 지속 기간을 명시하고 있다.<sup>17)</sup> DSM-5 진단기준은 중등도 이상의 치료를 요하는 RLS에 국한된 기준으로 생각되며 그로 인한 한계점이 있을 것으로 보인다.

### 2차성 RLS

RLS는 1차성으로 발생하는 경우도 있지만 다양한 질환이나 내과적 상태, 약물 등으로 인해 유발되거나 악화된다. RLS 증상이 있는 경우, 병력청취와 필요 시에는 검사를 시행하여 1차성인지 2차성인지를 명확히 할 필요가 있다. 앞서 기술한 진단기준들을 엄밀히 적용하면 2차성 RLS의 경우 RLS 진단을 내릴 수 없으나 임상적으로 이 현상을 기술하고 치료하기 위해서는 2차성 RLS의 개념은 유용하다.

요독증(uremia), 빈혈(anemia), 임신은 RLS와 강한 연관성을 가지는 것으로 보고된다.<sup>5)</sup> 만성신부전으로 혈액투석을 받는 환자의 15~40%가 RLS를 가지고 있고,<sup>5)</sup> 철결핍성 빈혈의 35%에서 RLS가 발생한다는 보고가 있다.<sup>18)</sup> 임신한 여성의 15~30%에서 RLS가 발생하며 대부분은 임신 후반기에 발생한다고 한다.<sup>5)</sup> 이 세 가지 상태들이 RLS를 발생시키고 이 상태의 개선이나 변화가 RLS 증상을 해소시킨다는 증거들은 많다.<sup>5)</sup> 세 가지 상태 모두 철분 결핍이 관여하는 것으로 생각되고 철분 보충이나 철분제 정맥주사가 도움이 된다.<sup>5)</sup> 말기신부전의 경우에 철분제 정맥주사가 RLS 증상을 완화시

킨다는 보고가 있고,<sup>19)</sup> 신장이식이 RLS를 개선시킨다는 보고도 있다.<sup>20)</sup>

신경병증(neuropathy)도 RLS의 위험성을 증가시키는 것으로 보인다. 당뇨병성 신경병증에서 골관절염보다 RLS 증상 발생이 더 유의하게 많다(8% vs. 3.9%)는 연구가 있다.<sup>21)</sup> 파킨슨병 또한 RLS와 연관성이 많이 보고된 질환이다.<sup>5)</sup>

RLS를 유발시키는 내과적 상태가 있는지 평가하기 위해서는 신장기능검사, 철분상태평가, 저장철(ferritin) 농도 등의 혈액검사가 필요하다. 가급적 RLS의 환자들의 평가 시 철분에 대한 종합적 검사[금식 후 아침 혈중 철분(iron) 수치, 저장철(ferritin), total iron-binding capacity, transferrin saturation]을 시행하는 것이 좋다. RLS 환자에서 ferritin 75 µg/L 미만 transferrin saturation 17% 미만인 경우에는 철분 부족 가능성이 있으므로 철분제 투여에 대한 고려가 있어야 한다.<sup>5)</sup> 신경병증과의 감별이 필요한 경우에는 신경전도검사(nerve conduction velocity test)를 시행해야 하는 경우도 있다.

RLS에서는 정신질환의 동반이 흔하므로 이에 대한 고려와 평가도 필요하다. 1024명을 대상으로 한 연구에서 RLS가 병발할 교차비(odd ratio)는 범불안장애 2.0, 주요 우울장애 2.7, 강박장애 5.6, 공황장애 5.3이었다.<sup>22)</sup> 높은 교차비의 이유는 아마도 RLS가 정신질환의 위험성을 높이기 때문인 것으로 추정된다.

RLS 증상의 발생을 유발시키거나 악화시키는 것으로 알려진 약물들이 있다. 도파민을 차단하는 약물들인 구토방지제(antiemetics) 등의 소화제,<sup>23)</sup> 항정신병약물과 항우울제 등의 정신작용약물들,<sup>24,25)</sup> 항히스타민제 복용 중에도 흔히 발생하므로 이에 대한 고려도 필요하다.

#### 수면다원검사, 수면 중 주기적 사지운동(PLMS), 운동억제검사(SIT)

RLS는 임상적 진단이기 때문에 수면다원검사가 일률적으로 필요하지는 않다. 하지만 수면다원검사를 시행하는 경우 RLS의 주된 운동 증상으로 수면과 각성 중에 나타나는 periodic limb movements during sleep(이하 PLMS)와 periodic limb movements during wake(이하 PLMW)의 정도를 객관적으로 확인할 수 있다. 또한, RLS에 추가로 수면무호흡증이나 렘수면행동장애 등의 다른 수면장애의 동반이 의심될 때 수면다원검사를 시행할 수 있다. 야간수면다원검사서 통상 RLS 환자들은 수면잠재기(sleep latency)가 증가되어 있고 PLMS가 나타나는 경우가 많다. PLMW의 정량화와 suggested immobilization test(이하 SIT) 검사로 RLS의 심각도를 평가하기도 한다.

PLMS는 RLS에서 흔히 나타나는 현상으로 수면다원검사

로 평가될 수 있다. 이는 RLS의 1차적 운동 증상으로 통상 20~40초 간격으로 반복되는 다리의 굴곡 움직임(flexor leg movements)이다. 3~5일 이상 밤을 관찰하면 대부분의 RLS 환자들에서 PLMS를 보인다.<sup>26)</sup> 그러나, PLMS는 RLS 진단에 대해 민감하지만 특이적인 소견은 아니다.<sup>5)</sup> 즉, PLMS가 있다고 RLS 진단을 시사하진 않는다. 비정상적으로 분류되는 PLMS 지수는 소아청소년에서 시간당 5회 이상, 성인에서 15회 이상이다. 각성 중에 발생하는 사지의 주기적 운동은 PLMW라고 부른다. 시간당 15회 이상의 PLMW, SIT 중 시간당 40회 이상의 PLMW가 있으면 RLS를 시사하는 것으로 보지만 RLS 진단에 대한 민감도는 낮은 편이다.<sup>27)</sup>

PLMS에 대한 미국수면학회 판독기준<sup>28)</sup>은 다음과 같다. 사지운동(limb movement)으로 인한 근전도의 전압 증가가 기준(baseline)에 비해 8 µV 이상이고 0.5~10초 동안 지속될 때 사지운동으로 정의한다. 사지운동이 5~90초 간격 주기로 4회 이상 반복적으로 나타나야 주기적 사지운동이라 인정된다. PLMS는 RLS에서 수면다원검사의 소견으로 처음 기술되었으나,<sup>29)</sup> 여러 수면장애에서 나타난다. 시간당 5회 이상의 PLMS가 RLS 환자의 80~90%에서 나타났으며 REM sleep behavior disorder에서는 70%, 기면병의 45~65%에서 나타났다.<sup>5)</sup> PLMS는 수면문제 호소가 없는 사람들에서도 나타나고 특히 노인에서는 비교적 흔히 나타나는 현상으로,<sup>30)</sup> PLMS가 있더라도 그로 인한 미세각성(arousal)이 심하지 않다면 임상적으로 문제가 되지 않을 수 있다.<sup>31,32)</sup>

SIT 검사는 각성 시 RLS의 감각과 운동 증상의 정량화를 위해서 만들어진 검사이다.<sup>33)</sup> 검사 동안 환자는 눈을 뜨고 깨어 있는 상태로 45도 각도로 기울어진 침대에 기대어 앉고 다리를 똑바로 뻗도록 한다. 검사는 통상 수면다원검사전 저녁에 1시간 정도 시행되며 검사 중에는 움직이지 않도록 한다. SIT에서 나타나는 PLMW의 기록은 각성 시라는 점만 빼고는 수면다원검사의 PLMS 판독기준과 동일하나 사지운동의 지속 시간을 15초까지로 한다는 점에서 차이가 있다.<sup>5)</sup> SIT 검사 중에 매 5분마다 환자가, 다리가 불편한 정도를 0~100점까지의 점수로 평가하도록 하고 이 점수들의 평균을 평균불편점수(mean discomfort score)라고 하는데, 12점 이상인 경우 RLS 진단에 대해 82%의 민감도와 84%의 특이도를 보였다. 그러나 이 검사의 한계는, 실제 환자의 증상은 저녁부터 밤까지 변동이 있는데 반해 SIT 검사는 통상 수면다원검사 전에 한 번 이루어진다는 점이다.

## 치 료

### 비약물학적 치료

RLS는 약물치료로 완치되는 병이 아니기 때문에 증상이 심하지 않고 간헐적으로 발생하는 경우에는 약물치료를 앞서 증상을 악화시키는 요인을 조절하고 일상생활습관과 수면습관을 개선시키는 것이 중요하다. 때로 임상의들 중에 심하지 않은 RLS 증상이나 유사 증상에 도파민효현제를 과도하게 사용하거나 처음부터 동시에 여러 개의 약제를 시작하는 경우가 있는데 이 경우 장기 경과에 부정적 영향을 줄 수 있다.

기상 시각을 일정하게 하고 잠자리에 오래 눕지 않으며 RLS 증상과 수면의 질을 악화시킬 수 있는 카페인 섭취와 과음을 피하는 수면 위생 개선에 대한 노력이 필요하다. 취침 전 가벼운 운동, 다리 마사지나 스트레칭 등도 증상을 완화시킬 수 있다. 일상적인 노력 외에 압박치료(pneumatic compression),<sup>34)</sup> 근적외선 분광법치료(near-infrared spectroscopy),<sup>35)</sup> 반복적 경두개자극술(repetitive transcranial magnetic stimulation)<sup>36)</sup> 치료도 효과를 보였다는 보고가 있으나, 아직 널리 사용되지 않는다. RLS에 대한 비약물학적 치료에 대해서는 보다 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다.

### 2차성 RLS의 원인에 따른 치료

2차성 RLS는 다양한 질환이나 내과적 상태, 약물로 인해 유발된다. 따라서 충분한 병력청취와 필요 시에는 검사를 시행하여 1차성인지 2차성인지를 명확히할 필요가 있다. 빈혈, 만성신장질환 등으로 인한 2차성 하지불안증후군이 의심되는 경우, 신장기능검사, 철분상태평가, 저장철(ferritin) 농도 등의 혈액검사가 필요하며, 신경병증이 의심되는 경우 신경전도검사가 필요한 경우도 있다. 또한 antiemetics 등의 소화제,<sup>23)</sup> 항정신병약물 등과 항우울제,<sup>24)</sup> 항히스타민제 등의 약물 복용으로 인해 발생한 경우에는 약물의 감량이나 중단이 필요하다.

### Alpha-2-delta( $\alpha 2\delta$ ) ligands 항경련제

최근 이 계열의 약물이 RLS의 1차적 치료제로 변화되는 추세이다(표 1). Alpha-2-delta( $\alpha 2\delta$ ) ligands는 칼슘채널에 작용하는 항경련제로 pregabalin, gabapentin, carbamazepine 이 이 계열에 해당한다. 칼슘이온의 유입을 줄임으로써 글루타메이트, 노르에피네프린, substance P의 유리를 감소시키는 기전으로 작용한다고 알려져 있으나 RLS에 대한 치료 효과를 보이는 이유는 명확하지 않다. 비록 RLS에 대한 FDA 승인을 얻지는 못하였으나 최근에는 pregabalin과 gabapentin이 흔히 사용되며 증강 현상 부작용이 없는 장점 때문에 1차 치료제로 추천된다. 특히 수면장애, 통증, 불안이 동반되

**Table 1.** Pharmacotherapy for restless legs syndrome

Intervention	Medication	Dosage
1st	Alpha-2-delta ligands	
	Pregabalin	50–450 mg per day
	Gabapentin	100–1800 mg per day
2nd or 1st	Dopamine agonists	
	Pramipexole	0.125–0.5 mg per day
	Ropinirole	0.5–4 mg per day
	Rotigotine	1–3 mg per 24 hours
3rd	Levodopa (could be used as needed)	100/25–200/50 mg per day
	Levodopa-carbidopa	
	Levodopa-benserazide	
Next	Iron (could be considered concomitantly with 1st to 3rd line medications or earlier when ferritin levels are <75 µg/L)	
	Ferrous sulfate (oral)	325 mg per day
	Ferric carboxymaltose (intravenous)	500–1500 mg per injection
	Opiates	
	Oxycodone-naloxone	10/5–40/20 mg per day
	Oxycodone	5–40 mg per day
	Benzodiazepines	
	Clonazepam	0.25–2 mg per day
	Lorazepam	0.5–2 mg per day

Medications unavailable in South Korea are not listed in this table. The therapeutic strategy presented is not absolute and may vary depending on the cause and symptom characteristics of restless legs syndrome



어 있을 때 보다 효과적이다.

Gabapentin enacarbil은 서방형 gabapentin prodrug 제제로 지속 시간과 생체이용률이 gabapentin보다 높아 증상이 오래 지속되는 RLS 환자에 유용하다. 이 계열의 약물 중 유일하게 FDA 승인을 받았고,<sup>37)</sup> 하루 300~600 mg의 용량이 사용된다. 아직 한국에는 도입되지 않아 사용이 불가능하다.

Gabapentin은 통증 조절과 경련발작의 치료에 흔히 사용되는 약물로 RLS에 대해 효과적으로 사용되어왔고 소규모의 개방형 임상시험(open-label study)과 위약 대조군 교차시험(placebo-controlled, crossover study)에서 효과가 입증되었다.<sup>38-40)</sup> 약물의 흡수에 개인차가 있어 하루 100~1800 mg의 다양한 용량이 사용된다.

Pregabalin 또한 여러 연구에서 효과가 입증되어왔으며 50~450 mg이 사용된다. 12개월 이상 치료 효과를 본 대규모 연구에서 pregabalin 300 mg은 pramipexole 0.5 mg과 동등한 효과를 보였고 pramipexole 0.25 mg보다 우월한 효과가 있었다.<sup>13)</sup>

항경련제들은 도파민효현제보다 흡수와 약물 효과가 느리고 때문에 증상 발생이 예상되는 시각보다 1~2시간 전에 복용하며 흡수가 잘 안되는 경우에는 2회 분복(초저녁과 취침 1, 2시간 전)을 하기도 한다.

이 계열의 약물로 어지럼, 졸음, 피로감, 체중 증가 등의 부작용이 발생할 수 있다. 부작용 발생 시 감량하거나 다른 계열의 약물로 변경을 고려해야 한다.<sup>5)</sup>

#### 도파민효현제(Dopamine agonists)

이 계열의 약물인 pramipexole, ropinirole, rotigotine은 대체로 빠른 효과를 보이며 과거 많이 사용되었던 levodopa보다 augmentation 등의 부작용이 적다. 최근까지 1차 치료제로 사용되었으나 최근에는 증강 현상이 나타나는 부작용 때문에 항경련제의 사용 이후 효과 부족 시에 사용하는 것이 권장된다.

Pramipexole은 도파민 D2와 D3 수용체의 효현제로 RLS 증상을 효과적으로 감소시키고 PLMS를 억제하는 효과가 뛰어나다고 보고되었다.<sup>41)</sup> 그러나 증강 현상 부작용이 3년 이상 약물을 사용한 환자의 32%에서 발생할 정도로 흔하게 나타나,<sup>42)</sup> 장기적으로 고용량을 사용할 때에는 주의를 요한다. 사용하는 용량은 하루 0.125~0.5 mg이다.

Ropinirole은 pramipexole과 약리학적 특성이 유사하며 역시 위약과의 비교연구에서 효과적임이 입증되었다.<sup>43)</sup> 증강 현상 부작용은 pramipexole과 유사한 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>44)</sup> 하루 0.5~4 mg의 용량이 사용된다.

Rotigotine은 경피흡수 패치제로 도파민의 효과를 24시간

동안 지속적으로 제공하는 약물이다. FDA에서 중등도 이상의 RLS에 승인받았으며, 도파민 D2 수용체에 높은 친화성을 보인다. 용량은 24시간에 1~3 mg이 사용된다. 5년간의 장기 연구에서 43%의 환자가 우수한 반응을 보여 효과가 입증되었으나, 흔한 부작용인 피부반응으로 연간 19%의 환자가 치료를 중단하였다.<sup>37)</sup> 증강 현상은 5년간 2.9%로 다른 도파민 효현제에 비해 현저히 적다.<sup>37)</sup>

도파민효현제의 흔한 부작용은 투여 초반에는 오심, 기립성저혈압이며 때로는 불면, 피로, 졸음 등의 부작용이 발생되기도 한다. 그 외 다른 부작용으로 강박적인 식사행동이나 도박 등의 문제행동 발생이 있다. 증강 현상이 발생하는 경우에는 다른 계열의 약물이나 rotigotine으로 변경한다.

#### 레보도파(Levodopa)

Levodopa-benserazide(madopar)와 levodopa-carbidopa(sinemet)가 이 계열에 속하며 약물의 효과가 빨리 발현되고 작용 시간이 짧은 편이기 때문에 증상이 간헐 발생하는 환자들에게 필요 시에만 사용하는 용도로 처방될 수 있다. 용량은 레보도파 50~200 mg 정도가 사용된다. 부작용은 도파민효현제와 유사하여 위장장애 등의 초기 부작용이 발생할 수 있다. 도파민효현제보다 증강 현상 등의 부작용이 더 심한 편으로 60% 이상에서 나타났다고 보고되었다.<sup>45)</sup>

#### 철분제제(Iron)

철분제제는 혈액검사를 통해 철분 결핍이 나타난 경우 효과적이지만, 내과적으로 빈혈이 아닌 경우에도 RLS에 효과를 보이는 경우가 많고 저장철(ferritin) 수치가 50~75 µg/L 미만인 경우에는 철분제 투여가 도움이 된다. 경구 철분제제인 ferrous sulfate는 흡수율을 높이기 위해 공복에 325 mg를 비타민 C와 함께 복용하는 것이 권장되나 오심, 변비 등의 위장장애를 호소하는 경우가 많고 흡수가 잘 되지 않는 경우도 많다. 경구 철분제가 흡수율이 낮거나 효과가 없는 경우 정맥 주사제가 사용되기도 한다. 최근 RLS 치료 가이드라인에 따르면 ferric carboxymaltose가 가장 효과적이고 안전한 정맥 주사제제로 알려져 있으며 중등도 이상의 RLS의 치료에서 효과를 보였다.<sup>46)</sup> 용량은 회당 500~1500 mg을 투여하며 첫 투여 이후 5~7일 후 추가 투여한다. 주사 후 저장철의 증가를 확인해야 한다. 매우 드물게 아나필락시스가 발생할 수 있으므로 주사실에서 7분 정도에 걸쳐서 서서히 주사하고 주사 후 30분 정도 관찰해야 한다.

#### 아편양제제(Opioid)

증강 현상이 발생되거나 심한 RLS를 보이는 경우, 다른 계

열의 약물에 효과가 부족할 경우 효과적으로 사용할 수 있다.<sup>14)</sup> 반감기가 긴 아편양제제를 소량 사용하며 대표적인 약물로는 methadone, oxycodone, oxycodone/naloxone 등이 사용된다. 가장 효과적이라고 알려진 methadone은 국내에 도입되지 않아 처방이 불가능하다. 이 계열의 약물들은 수면 무호흡증의 악화와 의존성, 변비 등의 부작용에 주의하여야 한다.

#### 벤조디아제핀계(Benzodiazepine)

이 계열의 약물인 clonazepam, temazepam, nitrazepam, lorazepam 등이 사용될 수 있고 한국에서는 clonazepam과 lorazepam이 흔히 사용된다. 벤조디아제핀은 RLS로 인한 불면과 초조, 각성(arousal) 등에 대해 효과가 있다. 그러나, 종전 연구들에서 벤조디아제핀의 RLS나 PLMS에 대한 효과는 강력하지 않고,<sup>47)</sup> 수면 중 발생하는 조절되지 않은 PLMS로 인한 혼돈성 각성(confusional arousal)이 발생하는 경우도 있으므로 주의해야 한다. 부작용으로 수면무호흡증의 유발이나 낙상 증가, 의존성 등의 문제가 있어 주의하여 사용해야 한다. 가장 많이 사용되는 약물은 clonazepam으로 0.5~2 mg이 사용되나, 반감기가 길기 때문에 다음날 약물의 잔류 효과와 노인에서의 근육이완에 주의해야 한다. 이러한 문제가 우려되는 경우에는 lorazepam을 사용하는 것이 보다 안전하다.

## 결 론

하지불안증후군은 다리나 팔을 움직이고 싶은 충동과 사지의 불쾌한 이상감각을 주 증상으로 하는 수면장애이다. 하지불안증후군의 진단은 임상 증상에 따라 내려지나, 수면 중 주기적 사지운동의 정량화나 SIT가 필요한 경우에는 수면 다원검사를 시행하기도 한다. 하지불안증후군의 진단과 평가에 있어 그 원인을 밝히는 것이 중요하다. 치료는 하지불안증후군의 원인과 증상의 심각도와 발생 빈도에 따라 다양하게 시도할 수 있으며 2차성 하지불안증후군의 경우에는 원인의 파악과 해결이 선행되어야 한다. 요독증, 철분 결핍, 임신 등의 상황에서 철분제 투여가 유용할 수 있다. 이전까지 1차성 하지불안증후군의 치료에 도파민효현제가 1차 치료제로 사용되어 왔으나, 우수한 효능에도 불구하고 약물의 흔한 부작용인 증강 현상으로 인해, 최근 치료 방침은 pregabalin과 gabapentin 등의  $\alpha$ -2-delta( $\alpha$ 2 $\delta$ ) ligands 항경련제를 우선적으로 처방하는 것이 권고된다. 항경련제나 도파민효현제로 적절히 치료되지 않는 경우에는 철분제제, 아편양제제, 벤조디아제핀 등이 사용될 수 있다. 하지불안증후군은 만성질환이기 때문에 치료 효과뿐만 아니라 약물 부작

용을 고려한 장기적 치료 계획 수립이 필요하다.

**중심 단어** : 하지불안증후군 · 진단 · 수면다원검사 · 치료 · 항경련제 · 도파민효현제 · 철분제제.

#### Acknowledgments

이 논문은 2017년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업입(No. NRF-2017R1D1A1B03032431).

#### Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of interest.

#### REFERENCES

- Willis T. De Animae Brutorum. London: Wells and Scott;1672.
- Ekbom KA. Restless legs. Stockholm: Ivar Haeggströms;1945.
- Michaud M, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15:289-293.
- Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860-873.
- Allen RP, Montplaisir J, Walters AS, Ferini-Strambi L, Högl B. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. In: Kryger M, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier;2017. p.923-934. e926.
- Phillips B, Hening W, Britz P, Mannino D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome: results from the 2005 National Sleep Foundation Poll. *Chest* 2006;129:76-80.
- Cho YW, Shin WC, Yun CH, Hong SB, Kim JH, Allen RP, et al. Epidemiology of restless legs syndrome in Korean adults. *Sleep* 2008;31:219-223.
- Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1286-1292.
- Ulfberg J, Nyström B, Carter N, Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 2001;16:1159-1163.
- 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.
- Hwang IC, Na KS, Lee YJ, Kang SG. Higher prevalence of hypertension among individuals with restless legs syndrome: a meta-analysis. *Psychiatry Investig* 2018;15:701-709.
- Kurlan R, Rabin M. Augmentation in restless legs syndrome: poor response to sudden withdrawal of dopaminergic therapy. *J Parkinsonism Restless Legs Syndr* 2013;3:49-52.
- Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2014;370:621-631.
- Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, Ondo W, Trenkwalder C, et al. Practice guideline summary: treatment of restless legs syndrome in adults: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;87:2585-2593.
- Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelman JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med* 2016;

- 21:1-11.
- 16) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine;2014.
- 17) American Psychiatry Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition: DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatry Association;2013.
- 18) Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013;88:261-264.
- 19) Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, Bernstein P, Monk RD. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 2004;43:663-670.
- 20) Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord* 2002;17:1072-1076.
- 21) Cho YW, Na GY, Lim JG, Kim SH, Kim HS, Earley CJ, et al. Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in diabetic peripheral neuropathy: comparison with chronic osteoarthritis. *Sleep Med* 2013;14:1387-1392.
- 22) Lee HB, Hening WA, Allen RP, Kalaydjian AE, Earley CJ, Eaton WW, et al. Restless legs syndrome is associated with DSM-IV major depressive disorder and panic disorder in the community. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20:101-105.
- 23) Rios Romenets S, Dauvilliers Y, Cochen De Cock V, Carlander B, Bayard S, Galatas C, et al. Restless legs syndrome outside the blood-brain barrier--exacerbation by domperidone in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:92-94.
- 24) Kang SG, Lee HJ, Jung SW, Cho SN, Han C, Kim YK, et al. Characteristics and clinical correlates of restless legs syndrome in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1078-1083.
- 25) Aggarwal S, Dodd S, Berk M. Restless leg syndrome associated with atypical antipsychotics: current status, pathophysiology, and clinical implications. *Curr Drug Saf* 2015;10:98-105.
- 26) Trotti LM, Bliwise DL, Greer SA, Sigurdsson AP, Gudmundsdóttir GB, Wessel T, et al. Correlates of PLMs variability over multiple nights and impact upon RLS diagnosis. *Sleep Med* 2009;10:668-671.
- 27) Haba-Rubio J, Sforza E. Test-to-test variability in motor activity during the suggested immobilization test in restless legs patients. *Sleep Med* 2006;7:561-566.
- 28) Iber C. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specification. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine;2007.
- 29) Fahn S, Marsden CD, Van Woert MH. Myoclonus: advances in neurology. New York, NY: Raven Press;1986.
- 30) Pennestri MH, Whittom S, Adam B, Petit D, Carrier J, Montplaisir J. PLMS and PLMW in healthy subjects as a function of age: prevalence and interval distribution. *Sleep* 2006;29:1183-1187.
- 31) Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M. Are periodic leg movements during sleep (PLMS) responsible for sleep disruption in insomnia patients? *Eur J Neurol* 2000;7:331-336.
- 32) Nicolas A, Lépérance P, Montplaisir J. Is excessive daytime sleepiness with periodic leg movements during sleep a specific diagnostic category? *Eur Neurol* 1998;40:22-26.
- 33) Michaud M, Paquet J, Lavigne G, Desautels A, Montplaisir J. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2002;48:108-113.
- 34) Lettieri CJ, Eliasson AH. Pneumatic compression devices are an effective therapy for restless legs syndrome: a prospective, randomized, double-blinded, sham-controlled trial. *Chest* 2009;135:74-80.
- 35) Mitchell UH, Myrer JW, Johnson AW, Hilton SC. Restless legs syndrome and near-infrared light: an alternative treatment option. *Physiother Theory Pract* 2011;27:345-351.
- 36) Koo YS, Kim SM, Lee C, Lee BU, Moon YJ, Cho YW, et al. Transcranial direct current stimulation on primary sensorimotor area has no effect in patients with drug-naïve restless legs syndrome: a proof-of-concept clinical trial. *Sleep Med* 2015;16:280-287.
- 37) Bogan RK, Bornemann MA, Kushida CA, Trần PV, Barrett RW. Long-term maintenance treatment of restless legs syndrome with gabapentin enacarbil: a randomized controlled study. *Mayo Clin Proc* 2010;85:512-521.
- 38) Adler CH. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:148-151.
- 39) Mellick GA, Mellick LB. Management of restless legs syndrome with gabapentin (Neurontin). *Sleep* 1996;19:224-226.
- 40) Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;59:1573-1579.
- 41) Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology* 1999;52:938-943.
- 42) Winkelmann JW, Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004;5:9-14.
- 43) Montplaisir J, Karrasch J, Haan J, Volc D. Ropinirole is effective in the long-term management of restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *Mov Disord* 2006;21:1627-1635.
- 44) Allen RP, Ondo WG, Ball E, Calloway MO, Manjunath R, Higbie RL, et al. Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. *Sleep Med* 2011;12:431-439.
- 45) Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205-213.
- 46) Allen RP, Adler CH, Du W, Butcher A, Bregman DB, Earley CJ. Clinical efficacy and safety of IV ferric carboxymaltose (FCM) treatment of RLS: a multi-centred, placebo-controlled preliminary clinical trial. *Sleep Med* 2011;12:906-913.
- 47) Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Bassetti CL, Fulda S, Aricò D, et al. Dissociation of periodic leg movements from arousals in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2012;71:834-844.