

정기영

고려대학교 의과대학 신경과학교실

Hanyang Med Rev 2013;33:216-220

<http://dx.doi.org/10.7599/hmr.2013.33.4.216>

pISSN 1738-429X eISSN 2234-4446

Diagnosis and Treatment of Restless Legs Syndrome

Ki-Young Jung

Department of Neurology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Restless legs syndrome (RLS) is a sensorimotor neurologic disorder, in which the primary symptom is a compelling urge to move the legs accompanied by unpleasant and disturbing sensations in the legs. RLS is relatively common, affecting 2.5 to 15% of the general population, with prevalence rates increasing alongside age. Sleep disturbance is the most common symptom owing to RLS leg symptoms. In addition, daytime dysfunction, cognitive decline, and mood disturbance are also common in patients with RLS. Iron and dopamine are implicated in the pathophysiology of RLS, however, the underlying pathophysiology of RLS is still not fully understood. The diagnosis can be made based on the symptom characteristics, differential diagnosis is important because many conditions could mimic RLS symptoms. Dopaminergic agents are recommended for the first line treatment of RLS. Alpha2delta anticonvulsants such as gabapentin and pregabalin are also effective for controlling RLS symptoms.

Key Words: Restless Legs Syndrome; Diagnosis; Therapeutics; Dyssomnias

Correspondence to: Ki-Young Jung

우136-705, 서울시 성북구 인촌로 73

고려대학교 안암병원 신경과

Department of Neurology, Korea University

Anam Hospital, 73 Incheon-ro, Seongbuk-

gu, Seoul 136-705, Korea

Tel: +82-2-920-6649

Fax: +82-2-926-5347

E-mail: jungky@korea.ac.kr

Received 19 August 2013

Revised 14 October 2013

Accepted 21 October 2013

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

하지불안증후군(restless legs syndrome, RLS)은 다리를 움직이고 싶은 견딜 수 없는 충동이 나타남과 함께 다리에 매우 불편하고 불쾌한 감각증상이 동반되는 감각운동 신경질환이다. 이런 감각운동 증상은 안정 시에 주로 발생하고, 야간에 악화되며, 수면장애 및 주간 업무장애, 우울증 등을 흔히 동반하고 만성적인 경과를 보인다[1].

본 론

1. 증상

다음 4가지가 하지불안증후군의 필수 증상이다[2].

1) 다리를 움직이고 싶은 충동(urge to move)이 있으며, 억제하려고 해도 억제하기가 힘들고, 결국은 움직여야 마음이 편안해진다고

호소한다. 많은 환자에서 다리가 의식적으로 억제되지 않는 짧게 수축하는 현상이 나타나고 이 불수의적 운동이 20-40초 정도의 간격으로 일정하게 반복되는데, 이를 주기적 다리 움직임(periodic leg movements, PLM)이라고 한다. PLM은 주로 야간 수면 중에 잘 나타나며 이를 periodic limb movements in sleep (PLMS)라고 하고, 깨어있을 때도 나타날 수 있다(periodic limb movements in wake, PLMW). 다리의 움직이고 싶은 충동과 함께 다리에 말로 표현하기 어려운 불편한 감각증상이 동반되는 경우가 흔하다. 약 85% 정도의 환자에서 불편한 감각증상을 호소하며, 대체로 다리의 안쪽 깊은 곳에서 느껴진다고 호소하는 경우가 많다. 환자들은 “벌레가 기어간다”, “스멀거린다”, “간지러운 느낌”, “터질 것 같은 느낌”, “쥐어 짜는 느낌” 등 다양하게 묘사를 하며, 아프다고 표현하는 경우도 약 50% 정도에서 호소한다는 보고도 있다. 감각증상은 주로 양하지에 대칭적으로 있는 경우가 전형적이며, 하지 중에서도 종아리 부위가 가장 많이 침범되며, 정강이, 허벅지 부위가 다음으로 흔히

침범된다. 다리 이외에도 몸통이나 상지에 감각증상이 나타나는 경우가 있는데, 병의 경과가 오래되었거나, 중증인 경우에 보일 수 있다.

2) 다리를 움직이고 싶은 충동은 가만히 있는 안정상태에서 주로 느끼며, 오래 움직이지 않을수록 불편감이 점차 증가한다.

3) 다리의 감각운동 증상은 다리를 움직여 주면 일시적으로 호전을 보이는데, 다리를 능동적으로 움직이지 않고 주무르거나 비비거나 당기거나 하여도 일시적 완화가 된다. 이러한 완화는 일시적이어서 환자는 지속적으로 다리를 움직이거나 주물러야 하는데, 이로 인하여 수면장애가 흔히 동반된다. 환자에 따라서는 자신이 고안한 특이한 자세나 방법을 이용하여 증상을 완화시키려고 노력을 하며, 때로는 매우 이상한 자세를 취하기도 한다.

4) 하지의 감각 및 운동증상은 주간에는 나타나지 않고, 주로 저녁에 시작되는 일주기변동성을 보이는 것이 특징이며, 초기에는 주로 잠자려고 누울 때 발생한다. 주간에는, 특히 초기에는 거의 증상이 나타나지 않으나, 증상이 악화되는 경우에는 증상의 발현 시간이 점차 빨라지면서 중증인 경우에는 초저녁이나 심지어는 오후나 오전에도 증상을 느끼게 된다. 도파민 작용제를 투여하는 경우에 초기에는 증상이 잘 조절되나, 장기간 사용 시에 증상의 발현 시간이 빨라지고, 증상 분포가 넓어지는 증강현상(augmentation)이 나타날 수 있다(치료 참조).

수면장애는 하지불안증후군 환자의 상당수에서 호소하는 증상이며, 내원하는 환자의 상당수가 하지불안증후군과 함께 수면장애가 동반되어 이로 인하여 내원하는 경우가 많다. 수면장애는 잠들기가 어려운 경우가 가장 흔하며, 잠이 들어도 자주 깨고 다시 잠들기 어려운 불면증을 호소하는 경우가 많다. 따라서, 환자는 전체 수면 시간이 부족하고 아침에 일어나도 개운하지 않고, 낮에 피로감을 많이 호소하나, 주간졸림증은 드물다. 주간 업무 능력의 저하도 비교적 흔하게 호소하는데, 장시간 안정상태로 있는 경우에는 주간에도 감각운동 증상이 나타날 수 있으며, 수면장애로 인한 주간 피로감, 그리고 흔히 동반되는 우울증 등이 원인이 될 수 있다[3,4].

하지불안증후군 환자는 일반인에 비해서 불안 및 우울증이 2-3 배가량 높으며, 신체화 경향을 포함하여 다양한 정신신체 증상을 호소한다[5]. 결과적으로, 하지불안증후군 환자는 일반인에 비해 삶의 질이 현저히 저하되어 있으며, 당뇨, 퇴행성 관절염 등 만성 질환에 비해서도 삶의 질이 대등하거나 낮은 것으로 보고되었다.

2. 수면 중 주기적 사지움직임증(periodic limb movements in sleep, PLMS)

PLMS는 짧게 지속되는 다리의 움직임이 불수의적으로 주기적으로 반복되는 것을 말한다. 주로 수면 중에 발생하지만, 깨어있을 때에도 나타날 수 있으며, 하지뿐만 아니라 상지에도 나타날 수 있다. 수면다원검사(polysomnography)에서 앞장근(tibialis anteri-

or)에 부착한 근전도의 활성이 0.5초에서 10초 이내로 수축하고, 이런 움직임이 5-90초 사이의 간격으로 나타나며, 적어도 4회 이상 연속적으로 나타날 때로 정의한다[6].

PLMS는 하지불안증후군의 90%에서 관찰되며, 하지불안증후군의 진단을 지지하는 소견에 해당된다. 또한, 하지불안증후군의 중등도와 어느 정도의 상관 관계를 보인다. PLMS는 각성(EEG arousal) 및 수면 분절을 초래할 수 있으며, 뇌파 변화가 보이지 않는다 하더라도 심박수 및 혈압 상승과 연관된다. 아직 PLMS의 발생 기전은 정확히 밝혀지지 않았으나, 최근의 연구에 의하면 뇌파에서 델타파 및 세타파가 다리 움직임에 선행하여 증가하며, 이어서 다리 움직임과 함께 교감신경활성에 따른 심박 상승이 동반된다[7].

PLMS는 수면장애를 전혀 호소하지 않는 정상인의 4-11%에서 관찰되고, 연령이 증가함에 따라서 그 빈도가 증가한다. 또한, PLMS는 하지불안증후군에서 높은 동반율을 보이지만 렘수면 행동장애(REM sleep behavior disorder), 폐쇄성 수면무호흡증 및 기면증 등 다른 수면질환에서도 자주 관찰된다[8].

3. 진단

하지불안증후군은 진단에 도움이 되는 생체표지자(biomarker)가 아직까지 없는 실정으로, 환자가 주관적으로 호소하는 증상에 의존하여 진단한다. 1995년 International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG)에서 진단기준을 마련하였고, 2003년에 수정되었으며, 2012년에 다시 수정안이 발표되었으나 큰 변화는 없다[2]. 위 증상편에서 기술한 1-4)의 특징이 모두 존재하고, 증상을 설명할 만한 다른 질환이 없어야 하지불안증후군으로 진단할 수 있다(Table 1). 특히, 4가지 특징이 모두 존재한다고 하더라도 많게는 16%에서 하지불안증후군이 아니라고 하는 연구가 있으므로, 하지불안증후군을 흉내 내는 다른 질환(RLS mimics)의 배제가 매우 중요하다[9]. 따라서, 진단은 경험이 많은 전문가의 자세한 문진과 신경 진찰에 의해서 이루어져야 한다. 진단 도구로는 Hopkins telephone diagnostic interview (HTDI)가 가장 많이 이용되며, 민감도 97%, 특이도 92%로 신뢰도가 잘 정립되어 있다[10,11]. 중등도를 평가하기 위해서는 International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale (IRLS)이 널리 이용된다.

하지불안증후군의 원인을 확인하기 위해서는 철분상태, 빈혈, 당뇨, 만성 신질환에 대한 검사가 필요하며, 말초신경질환이 의심되는 경우에는 신경전도검사를 시행한다. 수면다원검사는 하지불안증후군을 진단하는 데 필수적인 것은 아니나, PLMS의 유무 및 정량화, suggested immobilization test (SIT)를 시행할 수 있으며, 동반된 다른 수면장애가 의심될 경우에는 도움이 될 수 있다.

4. 감별진단

다리의 통증, 자세 불편감(positional discomfort), 경련(cramp),

Table 1. Revised International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) diagnostic criteria (2012)**Essential diagnostic criteria (all must be met)**

1. Urge to move the legs usually but not always accompanied by or felt to be caused by uncomfortable or unpleasant sensation in the legs
2. The urge to move the legs and any accompanying unpleasant sensations begin or worsen during period of rest or inactivity
3. The urge to move the legs and any accompanying unpleasant sensations are partially or totally removed by movement
4. The urge to move the legs and any accompanying unpleasant sensations during rest or inactivity only occur or are worse in the evening or night
5. Above features are not solely account for as symptoms primary to another medical or a behavioral condition (e.g. myalgia, venous stasis, leg edema, arthritis, leg cramps, positional discomfort, habitual foot tapping etc.)

Specifiers for clinical course of RLS

- A. Chronic persistent RLS: >2/wk
- B. Intermittent RLS: <2/wk but at least 5 life time events

Specifiers for clinical significance of RLS

The symptoms of RLS cause distress or impairment in social, occupational, educational or other important areas of functionality by the impact on sleep, energy/vitality, daily activities, behavior, cognition or mood.

RLS, restless legs syndrome.

관절염, 척추질환, 하지정맥류 등이 다리에 불편감을 초래할 수 있으면서 움직임에 일시적인 호전을 보일 수 있으므로 감별을 해야 한다[12].

5. 역학

성인에서의 하지불안증후군의 유병률은 전 세계적으로 약 5-15% 정도로 보고되나, 인종이나 국가별로 다소 차이가 있다[13]. IRLSSG 필수진단기준 4항목을 바탕으로 조사한 연구에서는 3.9-14.3% 정도로 보고되나 주당 2회 이상 또는 중등도 이상의 증상이 있는 경우에는 2.2-7.9%로 나타났다. 북미와 유럽의 하지불안증후군 유병률은 아시아보다 높으며, 여성이 남성에 비해 유병률이 더 높으며, 나이가 들수록 높다. 국내 연구를 살펴보면, IRLSSG 필수진단기준을 이용한 연구와 HTDI를 이용한 연구에서는 유병률이 0.9-8.3%로 보고되었으며, 이 중 유병률이 0.9%로 낮게 보고된 연구를 제외하면 유병률이 6.5-8.3%로 외국의 연구와 유사한 수준이다[14,15].

RLS는 증상발현의 나이에 따라 조기발병형(early onset)과 후기발병형(late onset)으로 나눌 수 있다. 조기발병형은 45세 이전에 증상이 시작되는 군으로 보이는 경우가 많으며 후기발병형에 비해 진행이 느리다. 후기발병형은 말초신경염과 관련이 많아 두 가지 표현형은 병태생리적으로 다르다고 보고 있다. RLS는 연관된 질환의 유무에 따라 원발성 RLS와 이차성 RLS로 나눌 수 있는데 원발성 RLS는 이차성 RLS에 비해 가족력을 보이는 경우가 많다. 이차성 RLS는 임신, 빈혈, 만성 신부전, 철결핍성 빈혈 및 말초신경염 등의 질환에서 흔히 동반된다.

하지불안증후군은 섬유근통(fibromyalgia), 과민성 대장증후군(irritable bowel syndrome), 편두통 등 중추감작(central sensitization)과 연관이 있는 질환에서 정상인에 비해 동반 이환이 매우 높게 나타난다[16].

6. 병태생리

철분과 도파민이 하지불안증후군의 병태생리에 중요하다고 알

려져 있으나 아직 정확한 기전은 명확하지 않다[17].

1) 철분과 하지불안증후군

하지불안증후군 환자에서 철분 결핍이 일반인보다 높고, 철분이 부족한 임신 상태, 만성 콩팥질환 및 혈액 공여자에서 하지불안증후군의 유병률이 높고, 철분을 정맥 주사하였을 때 하지불안증후군 증상이 호전된다. MRI 연구에서 흑질의 철분 농도가 대조군에 비해서 유의하게 감소되었다. 하지불안증후군 환자는 혈청의 페리틴(ferritin)이 감소되어 있고, 트랜스페린(transferrin)이 증가되어 있으며, 뇌척수액에서도 마찬가지로 소견을 보인다. 조기발병형에서 혈청의 페리틴은 증상의 중등도와 유의한 상관 관계를 보였다.

철분의 이동에 관여하는 다양한 단백질의 이상소견을 보이고, 철분이 도파민 시스템의 조절에 관여하고, 철분 부족이 도파민의 일주기 변동을 증가시킴으로써 하지불안증후군의 발현에 관여할 것으로 생각되고 있다. 그러나 혈청의 철분 상태와 뇌척수액 철분 농도가 정확히 비례하지 않으며, 개체 간의 차이가 심한 점은 말초보다는 혈액뇌장벽(blood-brain barrier) 혹은 뇌 세포 내의 복잡한 유전 조절에 의해서 조절됨을 시사한다[18].

2) 도파민 기전

도파민 및 도파민 작용제가 하지불안증후군에 임상적으로 매우 효과적이며, 도파민 길항제를 투여하였을 때 증상이 악화된다는 점은 도파민이 하지불안증후군의 발생 기전에 관여한다는 것을 시사한다. 이전에는 중추신경계의 도파민 기능저하 가설이 제안되었으나, 뇌척수액 연구에서는 오히려 도파민의 생성이 증가되는 소견을 보이고 있으며, 방사성 동위원소 연구에서는 엇갈리는 결과가 보고되어, 도파민의 기능저하인지 혹은 기능향진에 의한 것인지는 논란이 많다. 최근에는 도파민의 일주기 변동이 향진되어 야간에 도파민의 농도가 정상적으로 낮아지는 정도가 심해져서 일시적인 도파민 기능저하로 증상이 발생한다는 가설이 지지를 받고 있다.

7. 치료

하지불안증후군의 치료는 환자가 호소하는 증상의 강도와 이러한 증상이 환자의 수면 및 낮 활동에 미치는 영향 등을 고려하여 치료를 시작하여야 한다. 치료는 크게 비약물 치료와 약물 치료로 나누며, 두 가지를 병행하는 것이 바람직하다.

1) 비약물 치료

증상이 경미하거나, 드물게 발생하는 경우에는 비약물적 치료만으로도 조절이 가능하다. 증상이 심한 경우라도 약물적 치료와 함께 병행하는 것이 좋다. 수면 습관을 규칙적으로 지키고, 지나친 음주, 카페인 음료 섭취 및 과식은 증상을 악화시키므로 삼가는 것이 좋다. 자기 전 가벼운 운동이나 스트레칭, 맨손 체조, 다리 마사지 등이 도움이 된다. 항도파민제제, 항히스타민제 및 항우울제는 증상을 악화시킬 수 있으므로 피하도록 한다.

2) 약물 치료

도파민 작용제, 벤조디아제핀제, 일부 항경련제가 주로 사용되며, 철분 투여도 중요한 치료 중의 하나이다. 증상의 중등도 및 주로 호소하는 증상에 따라 적절히 선택해서 처방하며[19], 단일요법이 원칙이나, 도파민 제제를 기본으로 다른 제제를 병용하여 처방할 수 있다[20,21].

(1) 도파민 작용제

도파민 D2/D3 수용체 작용제는 하지불안증후군의 감각 증상, 움직임이고 싶은 충동 및 PLMS 개선에 효과가 우수하여 일차치료제로 사용한다. 현재 non-ergot 제제인 pramipexole (Mirapex[®]), ropinirole (Requip[®]), 그리고 패취제제인 rotigotine (Neupro[®])이 식약청 승인된 약품이다(Table 2). 세 가지 약제 모두 효과가 우수하며 대개 투여 첫날부터 증상 개선이 나타난다. 증상이 주로 저녁에 잘 때 나타나므로, 투약은 잠들기 1-2시간 전에 하루 1회 투여로 시작한다. 투약 시간은 환자의 증상 발생 시각에 따라 조절을 하여야 한다. 가령 증상이 심해지고 발생 시각이 빨라져서 오후 8시경부터 시작된다면 오후 7시경에 투약을 지시하는 것이 증상 조절에 보다 더 효과적이다.

도파민 작용제를 수개월 이상 장기간 복용하는 경우에, 환자의 증상이 악화되는 증강현상(augmentation)이 나타날 수 있다[22].

증강현상은 증상의 발생 시각이 빨라지거나, 안정 후에 증상이 발생하는 시간이 짧거나, 증상이 더 악화되면서 다리 이외의 신체부위에 증상이 나타나는 것이 특징이다. 39개월간 추적한 연구에 의하면, 환자의 48%에서 증강현상이 발생하였다[23]. 증강현상은 도파민 작용제의 용량이 많거나 하지불안증후군 가족력이 있는 경우에 더 잘 발생한다. 증강현상이 나타나는 경우에, 용량을 오히려 줄이거나, 항경련제나 아편양 제제를 병용하거나 치환하여 사용한다. 하지불안증후군은 장기간 치료를 요하므로, 가장 효과적인 최소용량으로 유지하고, 증상이 상당히 개선된 경우에는 간헐적인 투약 요법으로 전환하는 것이 증강현상을 예방할 수 있는 하나의 방법이다.

(2) 벤조디아제핀제

불면증이 심하게 동반된 하지불안증후군인 경우에 벤조디아제핀 제제가 도움이 될 수 있으며, Clonazepam이 대표적으로 사용된다. 0.5-1 mg을 취침 전에 투여하며, 하지의 감각증상과 뇌파의 각성을 효과적으로 감소시켜 준다. 그러나, 도파민 제제와는 달리 PLMS에는 큰 효과가 없다[24].

(3) 항경련제

다양한 항경련제가 하지불안증후군의 감각증상, 수면장애 및 PLMS를 개선시켜 준다. 예전에는 carbamazepine을 처방하였으나, 현재는 gabapentin 및 pregabalin이 효과가 우수한 것으로 알려졌다. 특히, 통증성의 감각 증상을 주로 호소하는 환자에게 효과가 좋지만, 전반적인 증상 개선 효과가 우수하다.

(4) 아편양 제제

심한 하지불안증후군이나 증강현상이 나타난 경우에 적용이 된다. 대표적인 약물로는 oxycodone, propoxyphene, methadone 및 tramadol이 있다.

(5) 철분 제제

철분 제제가 하지불안증후군에 효과가 있다는 보고는 있으나, 아직까지 많이 사용되고 있지는 않다. 철분은 경구 투여와 정맥 주사 투여가 가능하며, 페리틴 수치가 50 ug/L 미만인 경우에는 투여하는 것이 도움이 된다.

Table 2. Dopaminergic agents for restless legs syndrome

	Half life	Time to peak	Receptor	Therapeutic dose	Comments
Pramipexole	6-10 hr	2-3 hr	D3>D2	0.125-0.5 mg	Renal elimination
Ropinirole	4-6 hr	1 hr	D3>D2>D4	0.25-1.0 mg	Hepatic elimination
Rotigotine	6 hr*	16 hr	D3>D2>D1	1-2 mg	Transdermal, renal (71%), Gastrointestinal (23%), no drug interaction

*Median terminal elimination half-life amounts to 6 hr.

결론

하지불안증후군은 성인의 5-10% 정도로 유병률이 매우 높고, 나이가 들수록 유병률이 증가하며, 수면장애뿐만 아니라, 주간기능 저하, 인지기능 저하 및 우울증이 잘 동반되는 만성 신경질환이다. 하지불안증후군은 특징적인 증상으로 의심하고, 유사한 질환을 배제함으로써 진단이 가능하며, 도파민 작용제 및 항경련제에 효과적으로 반응하므로 진단을 하면 환자들에게 큰 도움을 줄 수 있다.

ACKNOWLEDGEMENT

This study was supported by a grant from the National Research Foundation of Korea (No. 20110029740).

REFERENCES

- Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol* 2010;6:337-46.
- Allen RP, Picchietti 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;4:101-19.
- Choi JW, Lee JK, Ko D, Lee GT, Jung KY, Kim KH. Fronto-temporal interactions in the theta-band during auditory deviant processing. *Neurosci Lett* 2013;548:120-5.
- Jung KY, Koo YS, Kim BJ, Ko D, Lee GT, Kim KH, et al. Electrophysiologic disturbances during daytime in patients with restless legs syndrome: further evidence of cognitive dysfunction? *Sleep Med* 2011;12:416-21.
- Kim JB, Koo YS, Eun MY, Park KW, Jung KY. Psychosomatic symptom profiles in patients with restless legs syndrome. *Sleep Breath* 2013;17:1055-61.
- Koo B. Periodic limb movements during sleep: review of physiology and pathology. *J Korean Sleep Res Soc* 2012;9:23-7.
- Ferri R, Zucconi M. Heart rate and spectral EEG changes accompanying periodic and isolated leg movements during sleep. *Sleep* 2008;31:16-7; discussion 8-9.
- Eun MY, Seok HY, Kim JB, Jung KY. Comparison of sleep quality and polysomnographic findings in patients with RLS according to the presence of periodic limb movements during sleep. *J Korean Sleep Res Soc* 2011;8:4-8.
- Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage SR, Earley CJ. The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). *Sleep Med* 2009;10:976-81.
- Hening WA, Allen RP, Thanner S, Washburn T, Heckler D, Walters AS, et al. The Johns Hopkins telephone diagnostic interview for the restless legs syndrome: preliminary investigation for validation in a multi-center patient and control population. *Sleep Med* 2003;4:137-41.
- Cho YW, Lee MY, Yun CH, Shin WC, Hong SB, Kim JH. The reliability and validity of the Korean version of paradigm of questions for epidemiology studies of restless legs syndrome and the Johns Hopkins telephone diagnostic interview form for the restless legs syndrome. *J Korean Neurol Assoc* 2007;25:494-9.
- Benes H, Walters AS, Allen RP, Hening WA, Kohnen R. Definition of restless legs syndrome, how to diagnose it, and how to differentiate it from RLS mimics. *Mov Disord* 2007;22 Suppl 18:S401-8.
- 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;165:1286-92.
- Cho YW, Shin WC, Yun CH, Hong SB, Kim JH, Allen RP, et al. Epidemiology of restless legs syndrome in Korean adults. *Sleep* 2008;31:219-23.
- Do JY, Yoon CH, Kim WJ, Yang KI, Park SH, Chu MK. Prevalence of restless legs syndrome in Korean adult population: comparison between international restless legs syndrome study group criteria and Cambridge-Hopkins diagnostic questionnaire. *J Korean Sleep Res Soc* 2013;10:7-14.
- Yun CH, Lee SK, Kim H, Park HK, Lee SH, Kim SJ, et al. Association between irritable bowel syndrome and restless legs syndrome in the general population. *J Sleep Res* 2012;21:569-76.
- Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004;5:385-91.
- Connor JR, Ponnuru P, Wang XS, Patton SM, Allen RP, Earley CJ. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain* 2011;134:959-68.
- Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Hening WA, et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004;79:916-22.
- Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Zak RS, Casey KR, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults-an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep* 2012;35:1039-62.
- Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, O'Keefe S, Trenkwalder C, Hogl B, et al. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol* 2012;19:1385-96.
- Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R, Hogl B, Trenkwalder C, Oertel W, et al. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med* 2007;8:520-30.
- Ondo W, Romanyshyn J, Vuong KD, Lai D. Long-term treatment of restless legs syndrome with dopamine agonists. *Arch Neurol* 2004;61:1393-7.
- Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Bassetti CL, Fulda S, Arico D, et al. Disassociation of periodic leg movements from arousals in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2012;71:834-44.