

밤마다 걸어야 해요. - 하지불안증후군의 원인과 대처

우 영 섭
가톨릭대학교 여의도성모병원



AT A GLANCE

하지불안증후군은 만성적인 신경계 질환으로 삶의 질에 큰 영향을 준다. 유병률이 10% 정도로 흔한 질환이지만 인식이 부족하여 적절한 평가와 치료를 받지 못하는 경우가 많다. 임상 상황에서 수면장애를 호소하는 환자에서 하지불안증후군에 대한 관심을 가진다면, 상당수의 환자들에게 큰 도움을 줄 수 있을 것이다.

01 서론

임상 진료를 하다 보면 밤이면 다리가 아프거나 저려 잠들기가 어렵다는 호소를 하는 환자들이 드물지 않다. 흔히 팔이나 다리가 '저리다', '스멀스멀하다', '쥐가 나는 것 같다', '벌레가 기어 다니는 것 같다', '찌릿찌릿하고 전기가 흐르는 것 같다', '속이 간지럽다'는 표현을 하는데, 이러한 감각이 주로 종아리나 허벅지의 피부 속에서 느껴진다고 보고한다. 이러한 증상을 하지불안증후군(restless leg syndrome, RLS)이라고 하는데, 세계적으로 약 5~15%의 인구가 이를 경험하며, 한국에서는 7.5%의 유병률이 보고된 바 있다. 여성에서 많이 나타나는데, 남성에 비하여 약 두 배 흔하며, 연령이 증가함에 따라 더욱 빈번해진다. 그리고 특히 정신과적 질환과 관련성이 높아, 불안장애, 우울장애, 강박장애 등과 높은 동반이환율을 나타낸다는 점, 그리고 증상으로 인해 수면장애나 고혈압, 심혈관질환 등 다른 질환의 위험성을 증가시키고 삶의 질과 기능 수준을 악화시킨다는 점에서 정신건강의학과 의료진의 관심이 필요하다. 그러나 진료 대기실에 RLS와 관련된 안내문을 비치하였을 때 이를 보고하는 환자의 수가 크게 늘어났던 필자의 경험과 같이 실제 임상 상황에서 환자나 의료진에 의해 간과되기 쉬워, 발생률에 비하여 그 진단이나 치료가 이루어지는 비율은 낮다. 이에 이 글에서는 RLS의 정확한 진단 방법을 알아보고, 지금까지 알려진 원인, 그리고 그 치료에 대하여 개괄적으로 제시하고자 한다.

02 본론

증상 및 진단기준

RLS는 수면장애의 일종으로 주로 저녁이나 밤에 다리 속에서 불쾌한 이상감각이 느껴지

며, 다리를 움직이고 싶은 느낌이 들고, 다리를 움직이거나 주무를 때 일시적 호전되었다가 다시 악화되는 양상으로 나타난다. RLS의 진단에는 흔히 국제 하지불안증후군 연구그룹(International Restless Legs Syndrome Study Group, IRLSSG)에서 제시한 진단기준이 사용되며(표 1), 이 외에 국제수면장애진단분류 3판(International Classification of Sleep Disorders, third edition, ICSD-3), 그리고 DSM-5 진단기준이 적용될 수 있다. 이 세 가지 진단기준은 큰 차이가 없으나 ICSD-3에서는 RLS로 인하여 근심, 고통, 수면장애, 기능의 장애 등을 유발한다는 기준이 있다는 점, 그리고 DSM-5에서는 여기에 추가로 빈도(주 3회 이상), 지속기간(3개월 이상)에 대한 항목이 있다는 점이 차이점이라고 할 수 있다. 한 가지 주의할 점은 이러한 증상이 하지 외에 팔이나 다른 부위에서도 나타날 수 있다는 점이며, 이에 따라 1682년 처음 이러한 증상을 기술하였던 Thomas Willis와 1945년 증례 보고를 통해 임상적 실체를 기술한 Kar-Axel Ekbom의 이름을 딴 Willis-Ekbom disease라는 명칭을 사용하기도 한다.

원인

RLS는 그 병태생리가 분명하지 않으나 유전적 소인이 작용하는 것으로 보이는 1차성 혹은 특발성(idiopathic) RLS와, 신체적 질환이나 상태, 약물의 영향 등으로 유발되는 2차성 RLS로 구분할 수 있다. 1차성 RLS에서는 약 25~75%가 가족력을 가지고 있으며, 가족력이 있는 경우 45세 이전에 조기 발병되어 천천히 진행되는 양상을 보인다.

2차성 RLS는 기저의 신경학적 혹은 영양소 부족 관련 질환과 관련되어 나타날 수 있고, 이 외에 당뇨병, 임신, 말기 신부전, ADHD 등에 의한 것일 수도 있다. 특히, RLS는 만성 신부전으로 혈액 투석을 받는 환자 중 15~40%, 임신한 여성 중 15~30%, 철 결핍성 빈혈 환자 중 35%에서 나타나고, 이러한 상태의 해소는 RLS 증상을 호전시키는데, 이러한 상태는 모두 철분 부족과 관련되어 있다. RLS 환자의 뇌 영상 검사 결과 흑질(substantia nigra)에서 철분 농도가 유의하게 감소되어 있고, 혈청 및 뇌척수액에서는 ferritin이 감소되어 있고, transferrin은 증가되어 있다는 점에서 철분 부족과 RLS의 관련성을 의심할 수 있다. 그러나 철분과 관련된 유전자와 RLS의 관련성이 뚜렷하지 않다는 연구 결과는 철분 부족이 반드시 RLS의 직접적 원인이라고 단언하기는 어렵게 한다.

그리고 RLS 환자에게 dopamine 및 dopamine 작용제를 투여하면 증상이 완화되며, 구토억제약물, 항정신병약물 등 dopamine 길항제는 증상을 유발하거나 악화시키는 것으로 볼 때 dopamine 계의 이상이 RLS와 관련된 것으로 보인다. 또한 야간에 dopamine 농도가 낮아지는 일주기 변동이 항진되어 야간에 dopamine 농도가 낮아지는 정도가 심하여 일시적인 증상이 나타난다는 가설 또한 제시되고 있다. 철분이 dopamine 합성의 속도제한효소인 tyrosine hydroxylase 활성화에 필수적이기 때문에 뇌세포의 철분 부족이

표 1. International Restless Legs Syndrome Study Group(IRLSSG) consensus diagnostic criteria

Essential diagnostic criteria (all must be met):	
1.	An urge to move the legs usually but not always accompanied by, or felt to be caused by, uncomfortable and unpleasant sensations in the legs. ^{ab}
2.	The urge to move the legs and unpleasant sensations begin or worsen during periods of rest or inactivity such as lying down or sitting.
3.	The urge to move the legs and unpleasant sensations are partially or totally relieved by movement, such as walking or stretching, at least as long as the activity continues. ^c
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 than during the day. ^d
5.	The occurrence of the above features is not solely accounted 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).
Supportive criteria:	
•	Family history of RLS/WED among first-degree relatives.
•	Dopaminergic treatment response.
•	Periodic leg movements during wakefulness or sleep.
•	Lack of profound daytime sleepiness

^athe urge to move is essential and it is sufficient for the diagnosis, unlike the unpleasant sensations in the legs, which are neither sufficient nor necessary for RLS/WED diagnosis. RLS/WED may involve other body parts.

^bfor children, the description of these symptoms should be in the child's own words.

^cin severe RLS/WED relief by activity may not be noticeable but must have been previously present.

^din severe RLS/WED, the worsening in the evening or night may not be noticeable but must have been previously present.

Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, 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.

dopamine계를 통하여 RLS를 유발할 수 있다는 철분 부족과 dopamine계를 통합하는 가설 또한 제시되는 등 다양한 방면에서 RLS의 원인을 설명하고자 하는 노력이 계속되고 있다.

이 외에도 신경병증(neuropathy), 특히 당뇨병성 신경병증이 RLS의 위험성을 높일 수 있으며, folic acid, magnesium, vitamin B-12등의 결핍, 쇼그렌 증후군 등 또한 2차성 RLS와 흔히 동반되며, 상술한 dopamine 길항제 외에 항 histamine제, 항우울제, 알코

을, 카페인 등은 RLS의 증상을 악화시킬 수 있다.

평가 및 검사

임상적 증상을 기반으로 RLS를 진단할 수 있으나, Johns Hopkins telephone diagnostic interview(JHTDI)나 Cambridge-Hopkins Diagnostic Interview와 같은 진단도구를 사용할 수 있으며(표 2), 중증도 평가를 위해서는 International Restless Leg Syndrome Study Group Rating Scale(IRLS)를 사용할 수 있다. 또한 좀 더 객관적 평가를 위해 수면다원검사를 시행할 수 있고, 2차성 RLS이 의심되는 경우 신장기능검사, 철분상태평가, 신경전도검사 등을 시행할 수 있다. 수면다원검사에서는 수면잠재기(sleep latency)가 증가되어 있고 주기적으로 다리를 불수의적으로 움직이는 주기적 사지움직임증(periodic limb movements during sleep, PLMS)이 나타나는데, 앞정강근(tibialis anterior)의 근전도 활성이 0.5~5초간 지속되고, 이런 움직임이 5~90초 사이의 간격으로 적어도 4회 이상 연속으로 나타난다. 단, PLMS는 정상인이나 렘수면장애 등 다른 질환에서도 나타날 수 있기 때문에 민감하지만, 특이적인 소견은 아니다. 그리고 RLS가 의심되는 환자에서는 iron level, ferritin, transferrin, total iron binding capacity 등 철분에 대한 검사를 시행하여 철 결핍과의 관련성을 확인하는 것이 좋다. 이 외에도 치료 반응이 없거나 2차성 RLS가 의심되는 등 추가 검사가 필요한 경우에는 CBC, BUN, creatinine, fasting blood glucose, magnesium, thyroid-stimulating hormone, vitamin B-12, folate 등을 검사해 볼 수 있다.

치료

RLS는 약물로 완치를 기대하는 질환은 아니기 때문에 증상의 심각도와 이로 인한 수면과 생활의 불편함을 고려하여 약물치료와 비약물치료를 병행한다. 약물치료는 주 3회 이상 야간에 증상이 있는 경우 고려하는데, 최근 치료지침에서는 단독치료를 우선적으로 권고하며, alpha2delta ligands 항경련제를 1차 약물로 권고한다. 과거에는 pramipexole(0.125~0.5mg/day), ropinirole(0.5~4mg/day)과 같은 dopamine 작용제를 잠들기 1~2시간 전에 하루 1회 사용하는 것이 일반적이었으나, dopamine 작용제를 장기간 복용하는 경우 증상이 빨리 발생하거나, 증상이 악화되면서 다리 이외의 부위에도 증상이 나타나는 등의 증강현상이 약 30% 정도에서 나타날 수 있다. alpha2delta ligands 항경련제 gabapentin의 서방형 prodrug 제제인 gabapentin enacarbil이 미국과 유럽에서는 RLS 치료에 대하여 승인을 받았으나, 국내에는 도입되지 않아 사용할 수 없다. 따라서 국내에서는 RLS에 대한 효과를 보고한 연구결과들이 있는 pregabalin(50~450mg/day), gabapentin(100~1800mg/day) 등 다른 alpha2delta ligands 항경련제를 사용하는데, 이 약물들은 증강현상이 나타나지 않으나, 복용 당일 바

표 2. Cambridge-Hopkins Diagnostic Questionnaire

1.	가만히 앉아 있거나 누워 있을 때, 반복적으로 다리에 불편한 느낌(감각)이 있거나 있었습니까?	예 / 아니오
2.	가만히 앉아 있거나 누워 있을 때, 반복적으로 다리를 움직일 필요나 충동이 있거나 있었습니까?	예 / 아니오
3.	가만히 있을 때(앉거나 누워 있기)와 몸을 움직일 때 중 언제 더 느낍니까?	가만히 있을 때 / 움직일 때
4.	일어나거나 움직이면, 움직임을 지속하는 동안에는 이런 느낌이 조금이라도 나아집니까?	예 / 아니오 / 모르겠다
5.	하루 중 언제 이런 느낌이 가장 잘 생깁니까?(하나 이상의 항목에 표시해 주십시오)	아침 / 정오 / 오후 / 저녁 / 밤 / 하루 종일 비슷하다
6.	계속 움직이지 않더라도 다리 위치를 한 번 바꾸면 이런 느낌이 좋아집니까?	대개 그렇다 / 대개 그렇지 않다 / 모르겠다
7a.	이런 느낌이 다리 근육경련(쥐) 때문에 생긴 적이 있습니까?	예 / 아니오 / 모르겠다
7b.	그렇다면, 이런 느낌이 항상 다리 근육경련(쥐) 때문에 생깁니까?	예 / 아니오 / 모르겠다

질문 1과 2에 모두 '예'로 대답하면 질문 3~7의 항목을 조사한다.

하지불안증후군은 질문 1과 2에 동시에 '예'라고 응답하고, 질문 3에 '가만히 있을 때', 질문 4에 '예'로 응답하고, 질문 5에 '아침' 또는 '하루 종일 비슷하다'로 응답하지 않으며, 질문 6에 '대개 그렇지 않다'로, 질문 7a에 '아니오'로 응답하거나 7b에 '아니오'로 응답한 경우 진단한다.

로 효과를 기대할 수 있는 dopamine 작용제에 비하여 약물 효과가 다소 느릴 수 있다. 항경련제들은 증상 발생 1~2시간전에 복용하며, 흡수가 잘 안되는 경우 초저녁과 취침 1~2시간전으로 나누어 복용할 수도 있다. dopamine 작용제에서 흔한 부작용은 기립성 저혈압, 불면, 피로, 졸음, 오심, 충동성 등이 있고, 항경련제의 부작용으로는 어지러움, 졸음, 피로감, 체중 증가 등이 있을 수 있다.

alpha2delta ligands 항경련제와 dopamine 작용제의 효과가 부족하거나 부작용으로 사용이 어려운 경우, levodopa 제제를 사용할 수 있으며, 효과가 빠르고 작용시간이 짧은 편이기 때문에 증상이 간혹 발생하는 환자에서 필요 시 50~200mg/day 정도로 사용할 수 있다. 그러나 증강현상의 위험성이 높다는 점은 주의해야 한다. 철분제제는 혈청 ferritin이 50~75ng/ml 이하일 때 특히 도움이 될 수 있다. 흡수를 돕기 위해서 ferrous sulfate 325mg과 vitamin C 250mg을 하루 3회, 공복에 복용한다. 최근에는 철분 주사제를 사용하기도 한다. 다른 약물의 치료 효과가 부족하거나 증상이 심한 경우, 증강현상 등으로 다른 약물을 사용할 수 없는 경우에는 opioid계 약물을 사용할 수 있다. 의존성에 주의하여 반감기가 긴 methadone, oxycodone, oxycodone/naloxone 등을 소량 사용

할 수 있다. 이 외에도 clonazepam이나 lorazepam과 같은 benzodiazepine계 약물도 사용할 수 있으며, 비록 근거는 부족하지만 bupropion, clonidine이 도움이 될 수 있다는 연구 결과도 보고된 바 있다.

비약물적 치료로는 일상생활 습관과 수면 습관을 개선하는 것이 중요하다. 카페인 섭취나 음주를 줄여야 하며, 기상 시각을 일정하게 하고 오래 누워있지 않는 등 수면위생 교육을 시행한다. 취침 전 가벼운 운동이나 마사지, 스트레칭도 증상 개선에 도움이 될 수 있다. 또한 RLS를 유발할 수 있는 약물들을 중지하거나 조절하는 것 또한 필요할 수 있다.

03

결론

이상에서 RLS의 원인과 진단, 치료에 대한 내용을 개괄하였다. RLS는 비교적 높은 유병률에도 불구하고 간과되기 쉬운 질환이다. 또한 정신질환의 동반 또한 흔하기 때문에 수면장애를 호소하거나 불안, 우울 증상 등이 있는 경우 RLS의 공존에 대해서 주의 깊은 평가가 필요하다. 치료적 측면에서는 몇 가지 약물이 증상 개선에 도움이 될 수 있으나 아직 RLS의 병태생리에 대하여 불명확한 부분이 많다는 점, 다양한 부작용과 안전성에 대한 우려, 그리고 RLS는 만성적인 질환으로 장기적 치료가 필요할 수 있다는 점 등을 고려할 때 비약물학적 치료를 포함한 장기적 치료 계획을 수립하는 것이 중요할 것이다. **Mind Up**

Reference

1. 도주영, 윤창호, 김원주 등. 한국성인인구집단의 하지불안증후군 유병률: International Restless Legs Syndrome Study Group Criteria 진단기준과 Cambridge-Hopkins 진단기준 비교. J Kor Sleep Res Soc 2013;10:7~14.
2. 강승걸. 하지불안증후군 진단과 치료의 최신 지견. J Kor Neuropsychiatr Assoc 2020;59:13~19.
3. Winkelmann J, Allen RP, Hogl B, et al. Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017). Mov Disord 2018;33:1077~1091.
4. Gonzalez-Latapi P, Malkani R. Update on restless legs syndrome: from mechanisms to treatment. Curr Neurol Neurosci Rep 2019;19:54.
5. Didato G, Di Giacomo R, Rosa GJ, et al. Restless Legs Syndrome across the Lifespan: Symptoms, Pathophysiology, Management and Daily Life Impact of the Different Patterns of Disease Presentation. Int J Environ Res Public Health 2020;17:3658.
6. Memon MD, Faiz S, Zaveri MP, et al. Unraveling the Mysteries of Restless Leg Syndrome. Cureus 2020;12:e10951.