

활동기록기를 이용한 주기성사지운동증 환자의 치료 반응 평가 : 증례 보고

Actigraphic Evaluation of Treatment Responses in Periodic Limb Movements in Sleep Patient : A Case Study

신 홍 범 · 김 의 중

Hong-Beom Shin, Eui-Joong Kim

■ ABSTRACT

Periodic limb movements in sleep (PLMS) have been diagnosed easily by nocturnal polysomnography (NPSG) and treated effectively with dopamine receptor agonist, benzodiazepine and opioid. However, few reports have objectively assessed the treatment responses. We treated a PLMS patient with clonazepam and pramipexole, and evaluated their efficacy with actigraphy. Clonazepam improved sleep quality without reducing frequency of limb movements, and pramipexole reduced frequency of limb movements without improving sleep quality, results which are consistent with previous study findings. Actigraphy proved useful in evaluation of treatment response of PLMS. *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2005 ; 12(2) : 139-143

Key words: Periodic limb movements in sleep (PLMS) · Actigraphy · Sleep.

서 론

주기성사지운동증은 하지의 주기적인 움직임으로 인하여 수면 중 각성을 유발하여 불면증, 주간 졸림증 등의 수면 장애를 유발한다(1). 주기성사지운동증 환자의 80~90%에서 하지불안증후군을 함께 가지며, 주기성사지운동증 유무와 심한 정도가 하지불안증후군의 진단 및 치료 반응 평가에 사용되기도 한다(2).

주기성사지운동증은 중추 신경계의 도파민 대사 이상과 관련 있어 도파민 효현제인 프라미펙솔(pramipexole), 로피니롤(ropinirole), 레보도파(levodopa), 퍼골라이드(pergolide) 등이 치료에 이용되고 있으며(2,3), 벤조디아제핀(benzodiazepine), 가바펜틴(gabapentin), 오피오이드(opioid) 계열의 약물도 치료에 이용되고 있다(4).

.....
 을지대 정신과학교실 및 을지병원 신경정신과 수면의학 연구실
*Department of Psychiatry, Eulji University School of Medicine, and
 Division of Sleep Study, Department of Neuropsychiatry, Eulji General Hospital, Seoul, Korea*

Corresponding author: Eui-Joong Kim, Department of Neuropsychiatry, Eulji General Hospital, Hage 1-dong, Nowon-gu, Seoul 139-711, Korea

Tel: 02) 970-8604, Fax: 02) 949-2356

E-mail: kim.euijoong@gmail.com

주기성사지운동증은 야간 수면다원검사를 통해 진단된다. 주기성사지운동증은 증상의 일별 변화가 있으므로 증상 변화와 치료 반응에 대한 장기적 평가가 필요하다(5). 그러나 주기성사지운동증에 대한 치료 반응 평가를 위해 시간과 비용이 소요되는 야간 수면다원검사를 반복하여 시행하기 힘들다. 따라서 치료 반응은 환자의 주관적 보고에 의존할 수밖에 없다. 치료 반응과 내약성에 따라 약물이 선택되고 변경되기도 한다. 주기성사지운동증의 효과적인 치료를 위해서는 일상 수면 환경에서 치료 반응을 객관적, 반복적으로 측정하는 것이 필요하다.

활동기록기는 움직임에 반응하는 감지기를 이용해서 움직임을 정량적으로 측정할 수 있으며, 수면의 질, 활동도, 수면-각성 주기 평가 등에 이용되고 있다(6). 주기성사지운동증은 대개 하지의 주기적 움직임으로 나타나므로 활동기록기를 하지에 착용하여 움직임을 측정하면 주기성사지운동증의 심한 정도를 평가할 수 있다(7).

저자들은 야간 수면다원검사를 통해 주기성사지운동증으로 확진된 환자를 벤조디아제핀(클로나제팜, clonazepam)과 도파민 효현제(프라미펙솔, pramipexole)을 이용하여 치료하고 그 반응을 활동기록기(ActiWatch®, Mini Mitter Co., U.S.A.)를 이용하여 평가한 증례가 있어 보고하고자 한다.

증 례

주간 근무하는 38세 남자가 3년 전부터 잠을 자고 일어나도 개운하지 않으며, 낮에 졸린다는 것을 주소로 내원하였다. 키는 171 센티미터, 체중 72 킬로그램(체질량 지수 : 23.9 Kg/m²)이었다. 주 1회, 소주 1/3병 정도의 음주를 하고 있었으며 흡연은 하지 않았다. 환자는 다른 의학적, 정신과적 질환으로 진단받거나 치료 받은 적이 없으며, 내원 당시 복용하고 있는 약물도 없었다. 벡-우울척도(Beck Depression Inventory, BDI) 점수는 14점이었고, 엡워스 졸림증 척도(Epworth Sleepiness Scale, ESS) 점수는 17점이었다.

환자는 평소 밤 11시 30분부터 익일 오전 8시간까지 하루 8시간 30분 정도 수면을 취한다고 했다. 환자가 자는 중 다리를 움찔거리며 경련을 일으키는 것을 아내가 관찰한 적이 있다고 하였다. 잠들기 전에 하지 불편감을 경험하는 일은 없다고 하였다. 코골이는 약간 있다고 했으며, 간헐적으로 수면마비를 경험한다고 하였다. 입면 시 환각(hypnagogic hallucination), 탈력발작(cataplexy)은 부인하였다. 운전 중 졸음을 느끼는 경우가 있으며, 오후 2~3시경에 낮잠을 자는 경우가 있다고 하였다.

주기성사지운동증, 기면병, 수면무호흡증 등의 진단적 인상으로 야간 수면다원검사 및 주간 입면시간반복검사(Multiple sleep latency test, MSLT)를 권유하였으나 시간적, 경제적 이유로 야간 수면다원검사만을 원하였다. 수면 중 다리를 움직이는 양상이 주기성사지운동증을 강하게 시사하고 있어 야간 수면다원검사만을 시행하였다.

야간 수면다원검사는 2005년 6월 8일 23 : 07부터 익일 07 : 24까지 8시간 17분(497분) 동안 시행하였다. 총수면 시간은 465.0분, 입면후각성 시간(Wake time after sleep onset, WASO)은 28.6분이었으며 수면효율(Sleep efficiency, SE)은 93.5%였다. 입면잠복기는 9.0분이었고, 램수

면 잠복기는 100.5분으로 입면기 램수면은 나타나지 않았다. 제1단계 수면분율은 14.6%, 제2단계 수면분율은 63.4%, 서파 수면분율은 0.0%, 램수면분율은 20.9%였다.

총 157회(20.3회/시간)의 주기성사지운동이 관찰되었으며, 이 중 15회(1.9회/시간)는 각성(arousal)을 동반하였고, 주기성사지운동지수는 20.3회/시간이었다. 주기성사지운동은 제1단계 수면 중 11회(9.7회/시간), 제2단계 수면 중 143회(29.1회/시간), 램수면 중 3회(1.8회/시간) 관찰되었다. 주기성사지운동 계열(sequences)은 5개였으며, 평균 지속 시간은 888.9초(14.8분)였으며 최단 149.8초(2.50분)부터 최장 3073.2초(51.2분)의 범위에 있었다. 주기성사지운동은 입면 시작 2시간 이내에 집중적으로 출현하였으며, 그 이후 사지운동은 간헐적으로 출현하였으나 주기성은 보이지 않았다.

총 3회의 저호흡이 관찰되었고 호흡장애지수는 0.4회/시간이었다. 평균 산소포화도는 97.5%, 최저 산소포화도 95.0%, 평균 산소포화도 저하는 0.0%였다.

상기 소견을 종합하여, 중등도의 주기성사지운동증으로 진단하였다.

임상 병리 검사상, T3 : 113.4 ng/dl, T4 : 6.7 ug/dl, TSH : 0.520 uIU/ml, WBC : 6.88 × 10³/ul, RBC : 4.90 × 10⁶/ul, Hb : 4.5 g/dl, Hct : 43.1%, Fe : 145 ug/dl, TIBC : 327 ug/dl로 모두 정상범위에 있었다.

1. 치료 경과

치료 시기별 경과와 활동기록기를 통해 얻은 수면 변수들은 표 1에 명시하였다(표 1).

1) 치료 1기 : 클로나제팜 0.5 mg

치료를 위해 2005년 7월 2일, 3일, 클로나제팜 0.5 mg을 취침 전에 복용한 후, 치료 효과 평가를 위해 비 우성손목(왼쪽 손목)에 활동 기록기를 착용한 상태에서 수면을 취하도록 했다.

Table 1. Therapeutic processes and sleep variables from actigraphic recordings

| Date | 05/7/2 | 05/7/3 | 05/9/15 | 05/9/15 | 05/10/13 | 05/10/14 | 05/10/15 | 05/10/15 | 05/10/16 | 05/10/16 |
|-----------|---------|--------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| MED | CNZ 0.5 | | CNZ 1.0 | | PMX 0.25 | | CNZ 1.0 | | PMX 0.25 | |
| AMS | NDW | NDW | RF | LF | NDW | NDW | RF | LF | RF | LF |
| SE (%) | 63.7 | 64.2 | 76.8 | 70.7 | 86.8 | N/A | 70.3 | 66.0 | 53.8 | 48.7 |
| SL (min) | 120.0 | 39.0 | 37.0 | 121.0 | 0.0 | N/A | 10.0 | 10.0 | 158.0 | 166.0 |
| AST (min) | 286.0 | 289.0 | 418.0 | 389.0 | 338.0 | N/A | 328.0 | 308.0 | 211.0 | 191.0 |
| AWT (min) | 42.0 | 121.0 | 86.0 | 33.0 | 49.0 | N/A | 159.0 | 120.0 | 17.0 | 28.0 |
| MFI | 33.5 | 46.7 | 29.5 | 23.6 | 28.8 | N/A | 57.2 | 65.4 | 23.8 | 34.7 |

MED : medication, AAS : actigraphy mount site, CNZ 0.5 : clonazepam 0.5 mg, CNZ 1.0 : clonazepam 1.0 mg, PMX 0.25 : pramipexole 0.25 mg, NDW : non-dominant wrist, RF : right foot, LF : left foot, SE : sleep efficiency, AST : actual sleep time, AWT : actual wake time, MFI : movement and fragmentation index

7월 2일 밤(그림 1A), 수면 시작 직후부터 사지운동이 집중적으로 나타났으며 그 결과 입면 잠복기가 120분으로 길어졌다. 7월 3일(그림 1B) 밤에는, 사지운동이 수면 시작 후 30분 가량 지속되다가 중단되어 입면 잠복기는 39분으로 7월 2일에 비해 줄어들었다. 그러나 익일 오전 5시부터 8시까지 사지운동이 집중적으로 출현하여 수면분절지수는 7월 2일보다 더 높아졌다. 사지운동이 출현하는 시간대에 따라 수면 변인에 영향을 줄 수 있다고 판단되었다.

2) 치료 2기 : 클로나제팜 1.0 mg

클로나제팜 0.5 mg으로 2달 이상 치료하였으나 환자가 보고하는 주관적 수면의 질이 만족스럽지 않았으므로, 클로나제팜을 1.0 mg으로 증량하였다. 사지운동증을 좀 더 객관적으로 평가하기 위하여 2005년 9월 15일, 밤 환자의 오른발(그림 1C)과 왼발(그림 1D)에 각각 활동기록기를 착용시킨 상태에서 수면을 취하도록 했다.

두 활동 기록기의 수면 중 전체적인 활동도 패턴은 유사하였으나, 활동 강도에 다소 차이가 있었다. 오른발의 경우

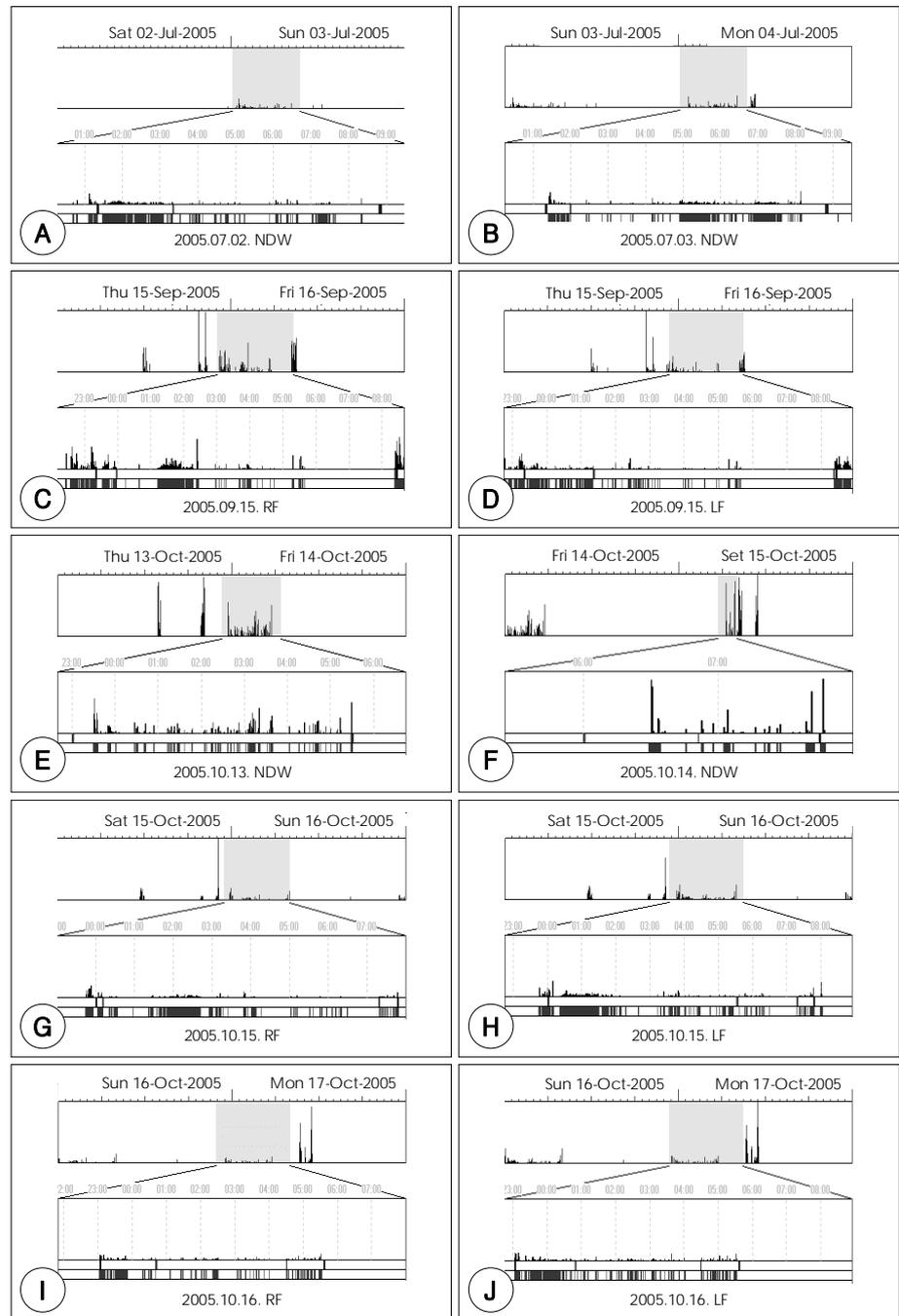


Fig. 1. Graphical displays of activity patterns during nights (as denoted in date) using Sleep analysis of Actiware® software. *NDW: mounted on the non-dominant wrist, RF : mounted on the right foot, LF : mounted on the left foot. **From top to bottom, first panel : range of analysis (shadow) and rough activity patterns, second panel : activity patterns magnified, third panel : sleep and wake bouts dichotomized by activity (black bar : wake, blank : sleep).

수면 초기부터 강한 사지 운동이 기록되었으며 집중적으로 나타나는 양상이었으나 그 지속 시간이 길지 않았다. 따라서 수면효율이 높아지고 입면잠복기는 단축되었다. 한편 왼발의 경우 사지운동이 2시간 동안 지속적으로 나타나는 양상이었으며 그 결과 입면잠복기가 연장되고, 수면효율도 낮아졌다.

수면효율은 클로나제팜 증량 이전에 비해 약 10% 정도 상승하였고, 수면분절지수도 10회/시간 감소하였다.

3) 치료 3기 : 프라미펙솔 0.25 mg

클로나제팜 증량 후 활동기의 객관적 수면의 질과 주관적 수면의 질도 개선되었으나 여전히 사지운동이 나타나고 있음을 확인하였으므로 도파민 효현제로 변경하였다.

도파민 수용체 효현제인 프라미펙솔의 효과를 평가하기 위해 2005년 10월 13일, 14일 밤, 활동기록기를 비 우성손목에 착용한 상태에서 수면을 취하도록 하였다. 13일 밤(그림 1E), 수면효율이 86.8%로 클로나제팜 투여 시보다 높았고 수면 중 사지운동이 전체 수면 시간에 지속적으로 나타나고, 각성을 유발하는 움직임의 비율도 낮았다. 그러나 14일 밤 검사(그림 1F) 중 활동기록기가 풀어져 데이터를 얻을 수 없어 이러한 증상 호전이 일시적인 것인지 지속적인 것이 지 판별하기 어려웠고, 손목에 착용하였으므로 사지운동을 직접적으로 측정할 것으로 보기 어려웠다.

4) 치료 4기 : 클로나제팜 1.0 mg과 프라미펙솔 0.25 mg 비교

두 약물의 효과를 비교하기 위해, 각 약물을 2005년 10월 15일(그림 1G, H), 16일(그림 1I, J) 이틀 밤에 걸쳐 복용 한 후 양 발에 활동기록기를 착용한 상태로 수면을 취하도록 하였다.

클로나제팜을 복용 한 경우, 프라미펙솔을 복용한 경우보다 수면효율이 높았고 입면잠복기도 짧았다. 그러나 사지운동이 큰 활동도를 가지며 수면 초반에 집중적으로 나타나면서 각성이 유발되었으며 수면분절지수도 평균 61.3회/시간으로 높았다. 양 발의 움직임은 유사한 패턴을 보였으나 왼발의 움직임이 오른발보다 더 크고 잦은 것으로 나타났다.

프라미펙솔을 복용한 경우, 수면 초기 큰 활동도를 가진 사지운동은 없었으나 사지운동이 지속적으로 나타나는 양상을 보여 입면잠복기를 150분 이상으로 연장시켰다. 하지만 수면분절지수는 평균 29.2회/시간으로 낮았다. 왼발의 움직임이 오른발의 움직임보다 더 컸으며 수면 초반에 집중되었다.

활동기록기를 양 발에 착용한 경우, 비 우성 손목에 착용한 경우에 비해 사지 움직임을 좀 더 상세히 볼 수 있으며, 양 하지 움직임의 차이도 비교할 수 있었다.

주기성사지운동증의 평가

고 찰

본 증례에서 클로나제팜이 수면의 질을 개선하는데는 도움을 준 것으로 판단되었다. 클로나제팜 0.5 mg보다 1.0 mg이 효과적이었다. 클로나제팜은 사지 운동의 집중적인 발생은 막지 못하였으나 전반적인 수면효율을 향상시켰다. 프라미펙솔은 사지 운동의 집중적인 발생을 차단하여 수면분절지수는 낮추었으나 수면의 질을 개선하지는 못하였다.

클로나제팜과 테마제팜(temazepam)의 효과를 비교한 연구에서, 클로나제팜 투여군에서 입면 잠복기를 제외한 수면 효율, 수면지속시간, 수면 중 각성 시간 등의 증가가 보고되었으며, 두 약제 투여 전후 비교에서 각성을 동반하지 않는 주기성사지운동의 횟수(number of leg movements without arousals)에는 변화가 없었으나 주기성사지운동으로 인한 각성 횟수(number of leg movements with arousals and awakenings)는 줄어 드는 것으로 나타났다(8). 이는 본 증례에서 클로나제팜 투여 시 수면효율, 총수면시간 등은 증가하는데 반하여, 수면분절지수는 개선되지 않는 것과 일치된다.

총 16명의 주기성사지운동증 환자를 8명씩 무작위 배정하여 인지행동치료와 클로나제팜의 치료 효과를 평가한 연구에서, 주기성사지운동으로 인한 수면분절 정도는 클로나제팜을 투여한 군에서 유의하게 감소하였으나, 주관적 수면의 질은 두 군에서 동일한 수준으로 향상되었고 클로나제팜 투여군에서는 주간 졸림이 증가하는 부작용이 있었다(9).

주기성사지운동증 환자 16명을 대상으로 야간 수면다원 검사를 이용하여 클로나제팜과 위약의 효과를 비교한 연구에 따르면, 클로나제팜 1.0 mg은 위약에 비해 입면잠복기, 렘수면잠복기 단축, 수면 중 각성 횟수 감소, 총수면시간 연장, 수면효율과 주관적 수면의 질에 대한 평가 향상 등을 유발하였으나 주기성사지운동 횟수 및 주기성사지운동으로 인한 각성 횟수를 감소시키지는 못 하였다(4).

클로나제팜은 불면증과 주기성사지운동증을 함께 가지고 있는 환자에서 주기성사지운동증과 관련된 각성을 줄이고 수면의 질을 향상시키지만, 주기성사지운동증 자체를 줄여주지 못하므로 도파민 효현제와 병용 투여하면 도파민 효현제로 인한 불면 증상을 조절해 줄 수 있다(10).

도파민 효현제는 하지불안증후군과 주기성사지운동증의 일차 치료제로 사용되고 있다(2). 위약대조 이중맹검 무작위 연구에 따르면, 프라미펙솔은 하지불안증후군의 주관적인 증상을 유의하게 감소시켰고, 주기성사지운동증의 횟수와 각성을 기저치에 비해 98% 감소시키는 것으로 나타났다(11). 그러나 위약에 비해 입면잠복기, 총수면시간, 각성 횟수 및

수면효율은 개선시키지 못하였다(11). 본 증례에서도 프라미펙솔 복용 시 수면효율은 클로나제팜에 비해 낮았고 사지운동을 간접적으로 나타내는 수면분절지수는 호전되는 양상을 보였다.

도파민 효현제인 프라미펙솔은 클로나제팜에 비해 진정작용(Sedative effect)이 없으며, 중추 신경을 자극하는 효과가 있어서 파킨슨병 환자들에서 불면증을 유발한다는 보고가 있다(12). 본 증례에서 프라미펙솔 복용 시 수면효율 감소와 각성시간 증가는 이러한 특성과 관련이 있을 것으로 보인다. 프라미펙솔은 주기성사지운동증과 하지불안증후군 치료 시, 일정 기간이 지나면 증상이 악화되어 약물 용량을 증량시켜야 하는 경우(augmentation)가 나타날 수 있다(12). 하지만, 본 증례에서는 프라미펙솔 투여 기간이 길지 않아 그 현상을 관찰하기는 힘들었다고 판단된다.

결론적으로, 주기성사지운동증의 치료 효과를 평가할 때, 활동기록기는 환자에게 시간적, 경제적 부담을 최소화하여, 반복적으로 측정할 수 있다는 이점이 있다. 통상적인 수면-각성 패턴이나 활동도 평가 시에는 비 우성 손목에 착용하지만, 주기성사지운동증 평가에 있어서는 양 발에 착용하는 것이 보다 직접적인 측정을 가능하게 하며, 오른쪽과 왼쪽 하지의 운동 패턴을 비교할 수 있다는 장점이 있다.

요 약

주기성사지운동증의 치료에는 도파민 효현제, 벤조디아제핀, 오피오이드 등 다양한 약물이 쓰이고 있고, 임상적 치료 효과도 약물에 따라 다르다는 보고가 많다. 야간 수면다원검사는 주기성사지운동증을 진단하는 표준적인 방법이지만, 치료 반응 평가를 위해 사용되기에는 어려움이 있다. 저자들은 주기성사지운동증을 벤조디아제핀계의 클로나제팜과 도파민 효현제인 프라미펙솔을 이용하여 치료하고 그 경과를 활동기록기를 이용하여 평가한 증례가 있어 보고한다. 기존 연구에서 밝혀진 바와 같이 클로나제팜은 수면의

질을 개선시키는 효과는 있으나 사지운동의 횟수를 줄이지는 못하였다. 프라미펙솔은 사지운동의 횟수를 줄였지만, 수면의 질을 개선시키지는 못하였다. 활동기록기는 주기성사지운동증의 치료 반응 평가에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : 주기성사지운동증 · 활동기록기 · 수면.

REFERENCES

1. Picchietti DL, Walters AS. The symptomatology of periodic limb movement disorder. *Sleep* 1996;19:747-748
2. Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchietti DL, Silber MH. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 2004;27:560-583
3. Stiasny-Kolster K, Oertel WH. Low-dose pramipexole in the management of restless legs syndrome. An open label trial. *Neuropsychobiology* 2004;50:65-70
4. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:153-161
5. Mosko SS, Dickel MJ, Ashurst J. Night-to-night variability in sleep apnea and sleep-related periodic leg movements in the elderly. *Sleep* 1988;11:340-348
6. Sadeh A, Acebo C. The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep Med Rev* 2002;6:113-124
7. Morrish E, King MA, Pilsworth SN, Shneerson JM, Smith IE. Periodic limb movement in a community population detected by a new actigraphy technique. *Sleep Med* 2002;3:489-495
8. Mitler MM, Browman CP, Menn SJ, Gujavarty K, Timms RM. Nocturnal myoclonus: treatment efficacy of clonazepam and temazepam. *Sleep* 1986;9:385-392
9. Edinger JD, Fins AI, Sullivan RJ, Marsh GR, Dailey DS, Young M. Comparison of cognitive-behavioral therapy and clonazepam for treating periodic limb movement disorder. *Sleep* 1996;19:442-444
10. Montplaisir J, Allen RP, Arthur SW, Ferini-Strambi L. Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements during Sleep. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 4th Ed ed by Kryger MH, Roth T, Dement W. New York, Saunders/Elsevier: 2005. p.848
11. 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
12. Parkinson Study Group. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease: A randomized dose-ranging study. *JAMA* 1997; 278:125-130