

하지불안증후군과 정신과 약물

Restless Leg Syndrome and Psychotropic Drug

우 정 민 · 장 성 만

Jungmin Woo, Sungman Chang

■ ABSTRACT

Restless legs syndrome (RLS) is a common sensorimotor disorder that is characterized by an urge to move the legs and peculiar, unpleasant sensations deep in the legs and its prevalence in the general population is between 3.2% and 15%. RLS significantly impairs patients' lives, often by severely disrupting sleep. However, both clinicians and patients under-recognize the RLS.

RLS phenotypes include an idiopathic form and secondary form that is usually resulted from various causative conditions. The pathophysiology of RLS may be related with the dopaminergic system, which is closely linked to a number of psychotropic medications, including antidepressant and antipsychotics. Several antidepressants and antipsychotics have been shown to induce or exacerbate RLS. We need pay attention to the fact that commonly prescribed medications can be the cause of RLS. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2010 ; 17(1) : 5-10**

Key words: Restless legs syndrome · Psychotropic medication · Antidepressant · Antipsychotics.

서 론

하지불안증후군(restless leg syndrome, RLS)는 하지를 움직이고 싶어하는 강한 충동과 하지의 깊은 부위에 이상하고 불쾌한 감각(paresthesias)을 주 특징으로 하는 운동감각 질환이다(1). 이러한 감각은 쉬거나 움직임이 없을 때 나타나는데, 특히 저녁이나 밤에 잘 때 잘 나타나며, 움직임에 의해서 해소된다. 이러한 불쾌한 감각이 심해지면 흔히 심한 수면 장애로 이어지기도 하고 삶의 질에도 악영향을 주게된다(2).

RLS는 Karl-Axel Ekbom에 의해 1945년 처음 소개되었다(3). 당시 Ekbom은 일반인구의 약 5.2%정도가 이 질환에 이환되어 있다고 보고하였다(4). 1995년에 International

RLS Study Group(IRLSSG)이 체계적인 진단체계를 정립하였고, 이를 근거로 한 여러 유병률 연구에서 일반인구의 3.2~15%정도가 이 질환으로 고통을 받고 있는 것으로 나타났다(5-10). 최근의 국내에서 시행된 두 개의 RLS의 유병률 연구에서는 각각 7.5%, 12.1%로 나타났다(11,12). 이렇게 RLS는 상당히 흔하다.

RLS는 크게 2가지 형태로 나눌수 있는데, 더 이른 나이에 발생하고 흔히 가족력을 가지는 원발성 RLS와 더 늦은 나이에 발생하고 신체적 상황이나 질환, 약물에 의해 이차적으로 생기는 이차성 RLS로 나눌 수 있다(13). 이차성 RLS는 pregnancy(3,14), iron deficiency(15-17), kidney disease(18-22), rheumatic disease(23,24), 여러 물질, 약물(1,25,26)과 관련이 있다.

이 중에서 약물에 관련된 RLS는 의사나 환자가 조금만 신경을 쓴다면 예방이나 치료가 가능하기 때문에 최근 주목을 받고 있다. Caffeine, cimetidine, carbazepine, lithium과 같은 다양한 약물이나 물질이 RLS를 일으키기도 하지만, 정신과 영역에서 흔히 처방되는 항우울제, 항정신병약물과 RLS와의 관련성은 많은 연구와 보고에서 다루어지고 있어 더더욱 주목을 받고 있다. 이러한 관련성은 RLS의 병리와 관계가 있을 수 있다. 아직까지 RLS의 정확한 병

Received: February 25, 2010 / **Revised:** April 15, 2010

Accepted: April 27, 2010

경북대학교 의과대학 정신의학교실

Department of Psychiatry, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Corresponding author: Sungman Chang, Department of Psychiatry, School of Medicine, Kyungpook National University, 200 Dongduk-ro, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea

Tel: 053) 420-5747, Fax: 053) 426-5361

E-mail: psyjang@hanmail.net

리는 정확하게 알고 있지 못하지만, 대표적으로 도파민계가 RLS의 병리에 관여하는 것으로 알려져 있는데(27), 정신과 질환과 이를 치료하기 위해 개발된 여러 약물들은 다양한 경로를 통해서 도파민계에 영향을 미치기 때문에 RLS를 일으킬 수 있다.

RLS는 상당히 흔하고 정신과에 흔히 처방되고 있는 약물과 관련이 많지만 아직까지 의사와 환자 모두에서, RLS에 대해 이해와 인식이 상당히 부족하기 때문에, 적절한 진단과 치료가 이루어지지 못하는 경우가 상당히 많다(28-30). 따라서, 본 논문에서는 크게 항우울제, 항정신병약물과 관련된 RLS에 대해 살펴보고 그 인식과 이해를 높이고자 한다. 기분안정제나 항불안제의 경우 정신과에서 흔히 사용하고 있지만 RLS를 일으키기보다는 감소시키기 때문에, 치료에 관한 내용으로 언급하도록 하겠다.

본 론

1. 항우울제와 RLS

많은 사례보고연구들이 항우울제로 인해 RLS가 발생할 수 있음을 보고하고 있다. 항우울제 치료를 받는 것이 받지 않는 것보다 RLS의 위험성이 올라가는데, 그 위험성이 3 배정도 올라가는 것으로 나타났다(31,32). 최근의 전향적 연구(26)에서 항우울제를 투여한 대상군중에 약 9% 정도가 약물로 인한 RLS를 처음으로 경험을 하거나 기존의 RLS가 악화되는 것으로 나타났다. 이 연구에는 fluoxetine, paroxetine, citalopram, sertraline, escitalopram, venlafaxine, duloxetine, reboxetine, mirtazapine이 포함되어 있다. 이 중 reboxetine은 RLS를 유발하지 않는 것으로 나타났고, 다른 대부분의 항우울제가 5~10%에서 RLS 증상을 경험하는 것으로 나타났는데 반해, mirtazapine은 투여한 군중에서 28%가 RLS가 새로이 나타나거나 악화되었는데, 항우울제 중에서 가장 흔히 RLS를 발생시키거나 악화시키는 것으로 나타났다.

대부분의 항우울제가 RLS를 발생시키거나 악화시킬 수 있는데, 여러 연구와 사례보고에서 유독 mirtazapine과 관련된 것들이 많아서 사용에 있어 주의를 기울일 필요가 있다(33-42). 이렇게 많은 이유로 mirtazapine만의 독특한 약리작용을 들 수 있다. SSRI 등 항우울제가 RLS 증상을 유발하는 것은 5HT₂ receptor를 통한 도파민 분비를 저하하기 때문인 것으로 생각되어지고 있다. 하지만 mirtazapine과 관련된 RLS를 설명하기에 맞지 않는 부분이 있다. Mirtazapine은 Noradrenaline and Selective Serotonergic Antidepressant (NaSSA)로 5HT₂ receptor를 선택적으로 차

단하기 때문이다(33). 항히스타민 작용이 RLS를 유발할 수 있는데(8), mirtazapine의 강력한 항히스타민 작용이 높은 빈도의 RLS를 더 잘 설명하는 것으로 보인다(43). Mirtazapine의 경우 항히스타민계 약물과 함께 쓸 경우 RLS가 더 잘 생긴다(44). 항우울제가 RLS를 흔히 일으킨다는 견해와 반대로, 항우울제가 RLS와 상관성이 없다는 연구도 있고 오히려 호전시킨다고 주장하는 연구들도 있다(45,46). 하지만, 연구에서 악화되거나 새로이 발생하는 RLS가 상당수 포함되어 있다는 점에서 항우울제가 RLS를 유발할 수 있음을 평가절하해서는 안된다.

항우울제와 관련된 RLS는 대부분 치료 초기에 생기고 일단 초기에 생기지 않는다면 생기지 않을 가능성이 더 높다(26). 그러므로 약물치료 시작부터 RLS 증상에 대해 적극적으로 묻는 것이 좋다. RLS와 약물의 용량과의 관계에 대해서는 아직까지 명확하지 않다. Kim 등(44)의 연구에서 mirtazapine의 경우 용량과 관계 없이 소량에서 RLS가 발생한다는 것을 보여주었는데, 이에 반해 용량과의 관계성을 보여주는 연구와 보고도 있다(26,47). 이에 더해 빠른 증량이 RLS를 발생시킬 수 있음이 보고되기도 하였다(47). 약물 용량과 RLS를 설명하기 위해서는 추가적인 개념이 필요할 것으로 보인다. 그것은 바로 유전적 취약성이나 위험요인이다(48,49). 즉, 단편적으로 용량과의 상대적인 관계를 이해하기 보다는, 유전적 취약성이나 RLS의 위험요인을 가진 개인의 관점에서 생각해야 한다.

항우울제는 RLS와 분명한 상관성을 지니고 있고 비교적 흔하다. 그중에서 mirtazapine을 사용할 때는 더욱더 주의가 필요하다. 이에 더해 환자의 개개인의 소인이나 위험요인에 대해서도 고려해야 하며 치료 초기부터 주의 깊게 관찰할 필요가 있다.

2. 항정신병약물과 RLS

환자들은 levodopa를 복용한 후나 도파민 효현제를 복용한 후에 증상이 호전된다. 이런 사실이 RLS의 병리로서 도파민 결핍 이론을 추정하게 하고 있다(50). 항정신병약물을 먹는 환자들은 더 많은 빈도로 RLS를 보이고 있으며, risperidone, olanzapine, quetiapine, clozapine과 같이 흔히 처방되는 항정신병약물과 RLS의 연관성은 잘 알려져 있다(51-54). 항정신병약물만의 영향을 직접적으로 알 수 없지만, 일반인구와 항정신병약물을 먹고 있는 정신분열병환자를 비교한 연구에서, RLS의 위험이 2배 높은 것으로 나타났다(55). Quetiapine과 clozapine은 낮은 D₂ 점유율과 빠른 해리를 보이기 때문에, RLS의 가능성이 낮은 것으로 생각되어질 수 있다(56). 반대로 D₂ 점유율이 높고, 늦은 해

리를 보이는 risperidone과 같은 약물은 RLS를 더 잘 발생시키기 때문에, 이러한 약물로 인해 RLS가 발생했을 때, 낮은 D2 점유율과 빠른 해리를 보이는 약물들이 대안으로 생각되어지기도 했다(52). 하지만, 상대적으로 도파민 결핍을 덜 일으킬 수 있는 약물에서도 여전히 RLS를 경험할 수 있다. 도파민 부분 효현제(dopamine partial agonist)인 aripiprazole은 RLS를 발생시킨다는 보고는 아직 없다. 이는 항정신병약물에 의한 RLS를 잘 이해하는데, 그리고 치료적으로 활용할 수 있다는 점에서 흥미롭다.

항정신병약물에 의한 RLS와 약물용량과의 연관성에 관해서 일반인구에 대한 직접적 연구는 없지만, 항정신병약물을 투여하고 있는 정신분열병환자에 관한 연구가 있다. Kang 등(55)의 연구에서 항정신병약물에 의한 RLS는 그 약물의 수, 치료기간, 병용약제와 관련이 없었고, RLS의 심한 정도 또한 약물의 수, 용량, 병용약제와 상관이 없는 것을 보여주었다. 여기에서도, 항우울제와 비슷하게 단편적으로 용량과의 관계에서만 이해할 것이 아니라, 유전적 취약성이나 RLS의 위험요인을 가진 개인의 특성에 대한 고려가 필요하다. Kang 등(55)의 연구에서는 이외 흥미로운 결과를 보여주었는데, 항정신병약물에 의한 RLS는 RLS의 여러 증상 중에서도 안절부절 못하는 증상들(restless, fidgetiness)을 더 호소하는 것으로 나타났으며, 항정신병약물에 의한 RLS는 심각한 정신과적인 증상과 관련이 있는 것으로 나타났다.

아직까지 항정신병약물과 RLS를 관계를 보여주는 잘 디자인된 연구는 없고, 대부분은 사례보고연구이다. 항정신병약물에 의한 RLS에 대한 활발한 연구가 지속되어야 할 것으로 보인다.

3. 진단

1) 감별진단

RLS는 RLS와 유사한 다양한 상황, 즉 akathisia, nocturnal leg cramps, peripheral neuropathy, lumbosacral radiculopathy, painful legs and moving toes, growing pains, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)와 감별진단이 필요하다(57). 특히, 감별진단 중에서 정신과 영역에서 흔히 경험할 수 있는 akathisia와의 감별은 중요하다. Akathisia 경우에는 환자들은 가만히 앉아 있을 수 없다는 점에서는 비슷하나, 그 안절부절하지 못하는 느낌이 상대적으로 전반적으로 퍼져있다. 반면에 RLS의 경우에는 드물게 몸통이나 다른 부위에 나타나거나 팔에서 나타나기도 하지만, 주로 다리에만 국한되는 경우가 많다(28). Akathisia는 이상감각(paresthesia)이 두드러지지 않다는

점도 약물에 의한 RLS와의 감별점이 될 수 있다(58). Akathisia는 낮 동안 잘 나타나는 반면, RLS의 경우는 밤에 수면 동안에 잘 나타나는 일증변화가 있을 수 있는데, 바로 이것이 akathisia와의 감별에서 가장 중요하다고 할 수 있다(58). 또한 약물에 의한 RLS는 움직임에 의해 일시적으로 그 증상이 감소된다(59).

전체적인 맥락에서 RLS로 진단되기 위해서는 IRLSSG 진단기준의 네가지 항목을 모두 만족해야 한다. 반면에 다른 질환들은 진단기준 모두를 만족하지 않는 경우가 많다(표 1). RLS의 가족력이 있는 경우, 도파민 치료에 반응이 있는 경우, periodic limb movement가 있는 경우는 진단 기준에는 없지만, RLS 진단에 도움이 된다(60).

RLS는 전적으로 환자의 기술에 의해 진단을 하게 되는데, 그 표현하는 방식이 다양하고 특징적이지 않은 경우가 많아서, akathisia, 단순한 신체적 증상이나 불안, 정신병적 불안으로 오인될 소지가 다분히 존재한다. 특히 약물에 의한 경우, 나이가 많고 정신과 질환으로 고통을 받고 있는 환자라면 자신의 상태에 대해서 적절히 설명하지 못할 가능성이 있다는 것을 염두에 두는 것이 중요하다. 특히 불면을 호소하는 경우에 RLS에 대해 물을 필요가 있다.

2) Idiopathic RLS와 약물에 의한 RLS의 구별

Idiopathic RLS와 약물에 의한 구별에서 가장 중요한 것은 약물의 투여시점과의 상관성을 따지는 것으로 시작되어야 할 것으로 보인다(26). 45세 이전의 RLS 병력은 가족력, 서서히 진행되는 증상 양상과 관련이 있으며 특별한 원인이 없는 반면에, 45세 이후 RLS 병력은 이와 반대의 경향성을 보였다(13). 이를 종합해본다면, 항우울제나 항정신병약물 투여하는 환자에서 RLS가 발생했을 경우, 약물투여시점과 시간과 상관성을 가지면서 비교적 급성으로 발생한 임상력, 45세 이상, 가족력이 없는 경우는 약물에 의한 RLS로 볼 수 있을 것이다.

Table 1. 하지불안 증후군의 진단 기준(Diagnostic Criteria of International Restless Legs Syndrome Study Group) (60).

아래의 4가지 기준을 모두 만족해야 한다.

1. 다리를 움직이고 싶은 충동이 있다. 대개 다리에 불편하거나 불쾌한 느낌이 동반한다(때때로 불편한 느낌이 없이 다리를 움직이고 싶은 충동을 느끼거나, 다리와 함께 팔 또는 다른 신체 부위의 증상이 동반되기도 한다).
2. 움직이고 싶은 충동이나 불쾌한 느낌이 쉬거나, 누워있거나 앉아 있을 때처럼 움직이지 않을 때 시작되거나 더 악화된다.
3. 움직이고 싶은 충동이나 불쾌한 느낌은 걷거나 뻗거나 할 때처럼 움직이는 동안 부분적으로 혹은 전체적으로 완화된다.
4. 움직이고 싶은 충동이나 불쾌한 느낌은 낮 시간보다 저녁이나 밤에 더 나빠지거나, 혹은 저녁이나 밤에만 발생한다(증상이 매우 심해지면 야간 악화가 현저하지는 않지만, 과거에는 그런 양상이 분명히 있었다).

4. 지 료

약물에 의한 RLS가 강력히 의심된다 하더라도, 철결핍이 2차성 RLS의 가장 흔한 원인이기 때문에, 모든 RLS에서 serum ferritin을 검사하기를 권장한다. 만일 serum ferritin이 낮을 경우에는 50 $\mu\text{g/L}$ 이상으로 회복될때까지 iron을 보충해주어야 하고(61), 철결핍의 근본 원인에 대해서도 조사할 필요가 있다. 또한 비타민 B₁₂나 folic acid결핍과도 관련이 있을 수 있다. 특히 임신부나 노인의 경우 자세히 조사해야 하고 보충해주어야 한다(62).

증상이 경한 경우에는 운동이나 마사지가 도움이 될 수 있고, RLS 증상이 없어지는 것을 기다려볼 수 있다. 하지만, 중등도 이상의 증상을 가지고 있는 환자에서는 이것도 도움이 되지 않는 경우가 대부분이라서 약물을 교체하거나 추가적인 치료 약물의 도움을 받아야한다(26,57).

대부분의 항우울제와 항정신병약물이 RLS와 연관이 있지만, 새로운 약물이 꼭 RLS를 일으키지 않는다. 그것은 약물마다 가지고 있는 약물의 특성이 다르기 때문이다. Bupropion은 도파민 재흡수를 억제하는 성향을 가지는 항우울제인데, 도파민계열의 약물처럼 반동(rebound)과 내성(tolerance)없이 RLS를 호전시키기도 하기 때문에, 다른 항우울제의 대안으로 고려해볼 수 있다(1,63).

항정신병약물의 경우에도 도파민 부분 효현제(dopamine partial agonist)로서 도파민 시스템을 항진시킬수 있는 aripiprazole이 교체 대안 및 치료 목적으로 이용될 수가 있다(64,65). 하지만, 항정신병약물을 투여하고 있는 환자들에서 약물의 교체는 쉽지 않기 때문에, 약물의 추가적인 투여가 더 적절할 수도 있다. Dopaminergic agent, opioid, benzodiazepine, antiepileptics가 사용된다. 0.5~3 mg의 clonazepam은 항정신병약물에 의한 RLS의 증상을 개선시킬 수 있는 것으로 나타났다(66,67). 이에 더해 ropirinoles를 추가하는 것도 효과가 있다(51). 이러한 치료에 반응이 없는 경우에는, 고용량의 narcotics가 대안이 될 수 있다(68).

도파민 효현제(Dopamine agonist)가 정신병적 증상을 악화시킬 수 있다는 것은 잘 알려져있지만, 정신병적 증상 없이 추가적인 도파민 효현제로 치료할 수도 있다(51). 여기에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 도파민 약물중에서 levodopa는 효과적이기는 하지만 아침과 저녁으로 RLS 증상이 심해지는 morning rebound나 afternoon augmentation이 일어날 수 있고 반복투여가 필요할 수도 있다(69). 이외에 gabapentin, carbamazepine, propranolol이 RLS에 효과를 보이므로 사례에 따라 시도할 수 있다(70,71). Trazodone, nefazodone으로 RLS를 치료한 사례가 보고되기도 하였는데 치료로 시도해볼 수는 있으나

이에 대해서는 추가적으로 연구가 필요하다(72).

아직까지 약물로 인한 RLS의 치료가 정립되지 못했다. 2차성 RLS 중에 하나라는 관점에서 원인이 되는 것을 제거하는 것이 중요하다. 하지만 약물을 단순하게 제거할 수 있는 상황이 흔하지 않으므로, 약물 교체 혹은 추가적인 약물 추가를 고려하게 된다. 이에 대해서는 지속적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

결 론

정신과에서 흔히 처방하고 있는 항정신병약물이나 항우울제가 RLS를 일으킬 수 있다. 이것은 환자의 수면이나 삶의 질에 악영향을 주고, 그만큼 원래의 질환에서 회복도 더디게 한다. 하지만 RLS에 대한 인식이 낮아서 적절한 진단과 치료가 이루어지지 않고 있는 실정이다. 정신과약물로 인한 RLS는 다른 부작용으로 오인하거나 환자들이 적절히 표현하지 못하는 문제 때문에 진단하고 치료하는 데 어려움을 겪는다. 임상가가 이에 대해서 인식을 하지 않고 있다면 더욱더 진단하고 치료하기가 어렵다.

아직까지 정신과약물로 인한 RLS에 대해 잘 고안된 연구들이 부족하다. 대부분은 사례보고이다. 정신과약물을 투여하는 상당수의 환자들이 RLS로 고통을 받고 있는 것은 분명한 사실이다. 임상가들의 인식이 향상되고, 좋은 연구들이 지속되기를 기대한다

중심 단어 : 하지불안증후군 · 정신과약물 · 항우울제 · 항정신병약물.

REFERENCES

1. Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2005;4:465-475
2. Kushida CA, Allen RP, Atkinson MJ. Modeling the causal relationships between symptoms associated with restless legs syndrome and the patient-reported impact of RLS. *Sleep Med* 2004;5:485-488
3. Ekblom KA. Restless legs syndrome. *Acta Med Scand* 1945;158:1-123
4. Ekblom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960;10:868-873
5. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *The International Restless Legs Syndrome Study Group. Mov Disord* 1995;10:634-642
6. Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994;17:739-743
7. Hogl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, Muller J, Rungger G, Gasperi A, Wenning G, Poewe W. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology* 2005;64:1920-1924
8. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1286-

9. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000; 160:2137-2141
10. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, Aral M, Helvacı I. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003;61:1562-1569
11. Kim J, Choi C, Shin K, Yi H, Park M, Cho N, Kimm K, Shin C. Prevalence of restless legs syndrome and associated factors in the Korean adult population: the Korean Health and Genome Study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:350-353
12. Cho YW, Shin WC, Yun CH, Hong SB, Kim JH, Allen RP, Earley CJ. Epidemiology of restless legs syndrome in Korean adults. *Sleep* 2008; 31:219-223
13. Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000;1:11-19
14. Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, Casetta I, Mollica G, Ferini-Strambi L, Granieri E. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004;63:1065-1069
15. Ulfberg J, Nystrom B. Restless legs syndrome in blood donors. *Sleep Med* 2004;5:115-118
16. Tings T, Schettler V, Canelo M, Paulus W, Trenkwalder C. Impact of regular LDL apheresis on the development of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2004;19:1072-1075
17. Tobiasson M, Alyass B, Soderlund S, Birgegard G. High prevalence of restless legs syndrome among patients with polycythemia vera treated with venesection. *Med Oncol* 2010;27:105-107
18. Bhowmik D, Bhatia M, Gupta S, Agarwal SK, Tiwari SC, Dash SC. Restless legs syndrome in hemodialysis patients in India: a case controlled study. *Sleep Med* 2003;4:143-146
19. Holley JL, Nespor S, Rault R. Characterizing sleep disorders in chronic hemodialysis patients. *ASAIO Trans* 1991;37:456-457
20. Callaghan N. Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology* 1966;16:359-361.
21. Winkelmann J, Stauner A, Samtleben W, Trenkwalder C. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord* 2002;17:1072-1076
22. 최현석 · 강승걸 · 부창수 · 이현정 · 조원용 · 김형규 · 김 린. 혈액투석을 받는 만성신부전 환자에서 하지불안증후군과 삶의 질. 수면 · 정신생리 2007;14:99-106
23. Stehlik R, Arvidsson L, Ulfberg J. Restless legs syndrome is common among female patients with fibromyalgia. *Eur Neurol* 2009;61:107-111
24. Taylor-Gjevne RM, Gjevne JA, Skomro R, Nair B. Restless legs syndrome in a rheumatoid arthritis patient cohort. *J Clin Rheumatol* 2009; 15:12-15
25. Ondo WG. Restless legs syndrome. *Neurol Clin* 2005;23:1165-1185
26. Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH, Zivotofsky AZ, Teufel LM, Gallwitz T, Messer T. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res* 2008;43:70-75
27. Allen RP. Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome. *Am J Med* 2007;120:13-21
28. Hening W, Allen R, Earley C, Kushida C, Picchietti D, Silber M. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *An American Academy of Sleep Medicine Review. Sleep* 1999; 22:970-999
29. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004;5: 237-246
30. Allen RP, Stillman P, Myers AJ. Physician-diagnosed restless legs syndrome in a large sample of primary medical care patients in western Europe: Prevalence and characteristics. *Sleep Med* 2010;11:31-37
31. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002;53:547-554
32. Yang C, White DP, Winkelmann JW. Antidepressants and periodic leg movements of sleep. *Biol Psychiatry* 2005;58:510-514
33. Bahk WM, Pae CU, Chae JH, Jun TY, Kim KS. Mirtazapine may have the propensity for developing a restless legs syndrome? A case report. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56:209-210
34. Bakshi R. Fluoxetine and restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 1996; 142:151-152
35. Bonin B, Vandel P, Kantelip JP. Mirtazapine and restless leg syndrome: a case report. *Therapie* 2000;55:655-656
36. Hargrave R, Beckley DJ. Restless leg syndrome exacerbated by sertraline. *Psychosomatics* 1998;39:177-178
37. Markkula J, Lauerma H. Mianserin and restless legs. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:53-58
38. Pae CU, Kim TS, Kim JJ, Chae JH, Lee CU, Lee SJ, Paik IH, Lee C. Re-administration of mirtazapine could overcome previous mirtazapine-associated restless legs syndrome? *Psychiatry Clin Neurosci* 2004;58:669-670
39. Paik IH, Lee C, Choi BM, Chae YL, Kim CE. Mianserin-induced restless legs syndrome. *Br J Psychiatry* 1989;155:415-417
40. Prospero-Garcia KA, Torres-Ruiz A, Ramirez-Bermudez J, Velazquez-Moctezuma J, Arana-Lechuga Y, Teran-Perez G. Fluoxetine-mirtazapine interaction may induce restless legs syndrome: report of 3 cases from a clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1820
41. Sanz-Fuentenebro FJ, Huidobro A, Tejadras-Rivas A. Restless legs syndrome and paroxetine. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:482-484
42. Teive HA, de Quadros A, Barros FC, Werneck LC. [Worsening of autosomal dominant restless legs syndrome after use of mirtazapine: case report]. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:1025-1029
43. Lesage S, Hening WA. The restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: a review of management. *Semin Neurol* 2004;24: 249-259
44. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Park KH, Youn T, Yoon JS. Factors potentiating the risk of mirtazapine-associated restless legs syndrome. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:615-620
45. Brown LK, Dedrick DL, Doggett JW, Guido PS. Antidepressant medication use and restless legs syndrome in patients presenting with insomnia. *Sleep Med* 2005;6:443-450
46. Dimmitt SB, Riley GJ. Selective serotonin receptor uptake inhibitors can reduce restless legs symptoms. *Arch Intern Med* 2000;160:712
47. Perroud N, Lazignac C, Baleyrier B, Cicotti A, Maris S, Damsa C. Restless legs syndrome induced by citalopram: a psychiatric emergency? *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:72-74
48. Lee HJ. Pharmacogenetic studies investigating the adverse effects of antipsychotics. *Psychiatry Investig* 2007;4:66-75
49. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine. fourth ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2005.
50. Paulus W, Dowling P, Rijsman R, Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C. Update of the pathophysiology of the restless-legs-syndrome. *Mov Disord* 2007;22 Suppl 18:431-439
51. Kang SG, Lee HJ, Kim L. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep probably associated with olanzapine. *J Psychopharmacol* 2009;23:597-601
52. Wetter TC, Brunner J, Bronisch T. Restless legs syndrome probably induced by risperidone treatment. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:109-111
53. Pinninti NR, Mago R, Townsend J, Doghranji K. Periodic restless legs

syndrome associated with quetiapine use: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:617-618

54. Duggal HS, Mendhekar DN. Clozapine-associated restless legs syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:89-90
55. Kang SG, Lee HJ, Jung SW, Cho SN, Han C, Kim YK, Kim SH, Lee MS, Joe SH, Jung IK, Kim L. Characteristics and clinical correlates of restless legs syndrome in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1078-1083
56. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:553-559
57. Ekblom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. *J Intern Med* 2009;266:419-431
58. Glasauer FE. Restless Legs Syndrome. *Spinal Cord* 2001;39:125-133
59. Walters AS, Hening W, Rubinstein M, Chokroverty S. A clinical and polysomnographic comparison of neuroleptic-induced akathisia and the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1991;14:339-345
60. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi 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;4:101-119
61. Oertel WH, Trenkwalder C, Zucconi M, Benes H, Borreguero DG, Bassetti C, Partinen M, Ferini-Strambi L, Stiasny-Kolster K. State of the art in restless legs syndrome therapy: practice recommendations for treating restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22 Suppl 18:466-475
62. Patrick LR. Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate. *Altern Med Rev* 2007;12:101-112
63. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Yang SJ, Shin HY, Yoon JS. Bupropion may improve restless legs syndrome: a report of three cases. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:298-301
64. Kikukawa S. Effectiveness of aripiprazole in treatment of adults with attention deficit disorder and restless legs syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:439-440
65. McLean AJ. The use of the dopamine-receptor partial agonist aripiprazole in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep* 2004;27:1022
66. Inami Y, Horiguchi J, Nishimatsu O, Sasaki A, Sukegawa T, Katagiri H, Yamawaki S. A polysomnographic study on periodic limb movements in patients with restless legs syndrome and neuroleptic-induced akathisia. *Hiroshima J Med Sci* 1997;46:133-141
67. Horiguchi J, Yamashita H, Mizuno S, Kuramoto Y, Kagaya A, Yamawaki S, Inami Y. Nocturnal eating/drinking syndrome and neuroleptic-induced restless legs syndrome. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:33-36
68. Khalid I, Rana L, Khalid TJ, Roehrs T. Refractory restless legs syndrome likely caused by olanzapine. *J Clin Sleep Med* 2009;5:68-69
69. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205-213
70. 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
71. O'Keeffe ST. Restless legs syndrome. A review. *Arch Intern Med* 1996;156:243-248
72. Williams DC. Periodic limb movements of sleep and the restless legs syndrome. *Va Med Q* 1996;123:260-265