

하지불안증후군 치료의 최신지견

Updates on the Treatment of Restless Legs Syndrome

강 승 결

Seung-Gul Kang

■ ABSTRACT

Restless legs syndrome (RLS) is a sleep disorder characterized by an urge to move the legs or arms and uncomfortable paresthesia in the legs. Treatment of RLS can be various depending on the causes, severity, and frequency of the symptoms. In the case of secondary RLS, it is important to identify and manage the cause of RLS. Dopamine agonists have been used as first-line treatments for primary RLS treatment. However, due to augmentation, which is a common side effect of dopamine agonists, recent treatment guidelines are changing to prefer to anticonvulsants such as pregabalin and gabapentin. Iron, opioid, or benzodiazepine may be used when anticonvulsants or dopamine agonists are not adequately treated. Because RLS is a chronic disease, it is essential to establish a long-term treatment plan considering both efficacy and side effects. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2018 ; 25(1) : 5-8**

Key words: Anticonvulsant · Augmentation · Dopamine agonist · Restless legs syndrome · Treatment.

서 론

하지불안증후군(restless legs syndrome, RLS)은 다리 속에 불쾌한 이상감각, 다리를 움직이고 싶은 충동, 다리를 움직여주면 일시적으로 호전되지만 움직이지 않으면 다시 악화되는 증상을 보이며 저녁이나 밤이 되면 심해지는 다리 증상을 보이는 만성 수면장애로 Willis-Ekbom disease라고 불리기도 한다(Allen 등 2017). 이 질환은 미국에서 연구된 것에 따르면 9.7%로 비교적 흔하며(Phillips 등 2006), 질환으로 인한 삶의 질 악화, 정서적 문제와 정신질환 발생과의 연관(Ulfberg 등 2001), 기능과 업무의 장애, 심혈관질환 발생률의 증가(Winkelman 등 2008) 등을 보여 이에 대한 치료가 중요하다. 그러나 빠른 효과를 보이는 치료약물인

Received: March 5, 2018 / Revised: March 28, 2018

Accepted: April 20, 2018

이 논문은 2017년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No. NRF-2017R1D1A1B03032431).
가천대학교 의과대학 길병원 정신건강의학과실

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

Corresponding author: Seung-Gul Kang, Department of Psychiatry, Gil Medical Center, Gachon University, College of Medicine, 21 Namdong-daero 774 beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea
Tel: 032) 458-2818, Fax: 032) 468-9962

E-mail: kangsg@gachon.ac.kr

도파민제제는 초기에는 증상호전에 효과적이지만 6개월이나 1년이상 사용시에 점차 증강현상(augmentation)을 보일 수 있어 장기치료제로는 단점을 가지고 있다. 증강현상은 치료 전보다 증상의 발현시작이 더 빨라지고 증상의 강도는 더 강해지며 범위가 더 넓어지는(증상을 경험하는 다리의 범위가 넓어지며, 팔에도 증상이 발생) 현상이다. Augmentation 현상으로 인해 증상조절을 위한 약물의 용량이 증가하고 약물 복용을 보다 이른 시간에 해야 하는 문제가 생긴다. Augmentation시의 치료적 대책은 도파민 계열 약물을 감량하다 끊고 항경련제나 아편양 계열 약물로 변경하는 것인데, 이 과정이 회복되는 데에 수주에서 수개월이 걸리기도 한다(Kurlan과 Rabin 2013). 최근 들어 pregabalin이 pramipexole과 동등하거나 보다 더 효과적이라는 연구결과가 보고되었다(Allen 등 2014). 이러한 상황에 따라 최근 RLS의 치료방침이 변경되었고 2016년에 새로운 치료 가이드라인들이 발표되었다(Garcia-Borreguero 등 2016 ; Winkelman 등 2016). 본 종설은 최근 변화된 치료방침에 대해 정리하고자 한다.

본 론

1. 비약물학적 치료

RLS는 약물치료를 완치되는 병이 아니기 때문에 증상이

심하지 않고 간헐적으로 발생하는 경우에는 약물치료에 앞서 증상을 악화시키는 요인을 조절하고 일상생활 습관과 수면 습관을 개선시키는 것이 중요하다. 기상시각을 일정하게 하고 침대에 오래 누워있지 않으며 RLS증상과 수면의 질을 악화시킬 수 있는 카페인섭취, 과음을 피하는 것이 좋다. 취침 전 가벼운 운동, 다리 마사지나 스트레칭 등도 도움이 될 수 있다. 일상적인 노력 외에 near-infrared spectroscopy (NIRS)(Mitchell 등 2011), 압박치료(pneumatic compression)(Lettieri과 Eliasson 2009), 반복적 경두개자극술(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)(Koo 등 2015) 치료도 효과를 보였다는 보고가 있으나, 아직 널리 사용되지 않고 있으며 보다 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다.

2. 원인질환의 감별과 치료

RLS는 여러가지 다양한 질환이나 내과적 상태, 약물로 인해 유발된다. 따라서 의심되는 경우 먼저 병력청취와 필요시에는 검사를 시행하여 이차성인지 일차성인지를 밝힐 필요가 있다. 빈혈, 만성신질환, 당뇨, 말초신경질환 등의 이차성 하지불안증후군이 의심되는 경우, 신장기능검사, 철분상태평가, 저장철(ferritin) 농도 등의 혈액검사와 신경전도검사 등을 시행해야 할 수도 있다. 또한 도파민을 차단하는 약물들인 antiemetics 등의 소화제(Rios Romenets 등 2013), 항정신병약물 등과 항우울제 등의 약물복용(Kang 등 2007), 항히스타민 복용 중에도 흔히 발생하므로 이에 대한 고려도 필요하다. 약물복용에 의한 경우에는 약물의 감량이나 중단이 선행되어야 한다.

3. 항경련제(Anticonvulsants, alpha-2-delta [$\alpha 2\delta$] ligands)

최근 이 계열의 약물이 RLS의 1차적 치료제로 사용되고 있는 추세이다(Table 1). Alpha-2-delta ($\alpha 2\delta$) ligands는 칼슘채널에 작용하는 항경련제로 pregabalin, gabapentin, carbamazepine이 이 계열에 해당한다. 칼슘이온의 유입을 줄임으로써 글루타메이트, 노르에피네프린, substance P의 유리를 감소시키는 기전으로 작용한다고 알려져 있으나 RLS에 대한 치료효과를 보이는 이유는 명확하지 않다. FDA 공인을 얻지는 못하였으나 최근에는 pregabalin과 gabapentin이 흔히 사용되며 augmentation 부작용이 없는 장점 때문에 일차 치료제로 사용된다. 특히 수면장애, 통증, 불안이 동반되어 있을 때 보다 효과적이다.

Gabapentin enacarbil은 서방형의 gabapentin prodrug 제제로 지속시간과 생체이용률이 gabapentin보다 높아 오랜

하지불안증후군의 치료

Table 1. Pharmacological treatment steps and medications for restless legs syndrome treatment

Step	Medication	Dosage
1	Anticonvulsants	
	Pregabalin	50–450 mg/day
	Gabapentin	100–1800 mg/day
2	Dopamine agonists	
	Pramipexole	0.125–0.5 mg/day
	Ropinirole	0.5–4.0 mg/day
	Rotigotine	1–3 mg/24 hr
3	Levodopa	
	Levodopa-carbidopa	100/25–200/50 mg /day
	Levodopa-benserazide	
	Benzodiazepines	
	Clonazepam	0.25–2 mg/day
	Lorazepam	0.5–2 mg/day
	Iron	
	Ferrous sulfate (oral)	325 mg/day
	Ferric carboxymaltose (intravenous)	500–1500 mg/per injection
	Opiates	
Oxycodone-naloxone	10/5–40/20 mg/day	
Oxycodone	5–40 mg/day	

The medications which are not available in South Korea were not listed here. The steps presented are not absolute and may vary depending on the cause and symptom characteristics of restless legs syndrome

시간 지속되는 RLS에 유용하다. 이 계열의 약물 중 유일하게 RLS에 FDA 승인을 받았다(Bogan 등 2010). 하루 300~600 mg의 용량이 사용된다. 아직 한국에는 도입되지 않아 사용이 불가하다.

Gabapentin은 통증조절과 경련발작의 치료에 흔히 사용되는 약물로 RLS에 대해 효과적으로 사용되어왔고 작은 규모의 open-label study와 placebo-controlled, crossover study에서 효과가 입증되었다(Mellick과 Mellick 1996 ; Adler 1997 ; Garcia-Borreguero 등 2002). 환자에 따라 흡수에 차이가 있어 용량범위가 다양하며 100~1,800 mg가 사용된다.

Pregabalin 역시 여러 연구에서 효과가 입증되어 왔으며 50~450 mg가 사용된다. 12개월이상 치료경과를 본 대규모 연구에서 pregabalin 300 mg은 pramipexole 0.5 mg과 동등하고 0.25 mg pramipexole보다 더 효과가 있었다(Allen 등 2014).

항경련제들은 도파민효현제 보다 약물효과가 느리고 흡수가 늦기 때문에 증상 발생 전 1~2시간 전 복용하며 흡수가 잘 안되는 경우에는 RLS 증상이 밤늦게 나타나더라도 2회 분복(초저녁과 취침 전 1, 2시간전)을 하기도 한다.

이 계열의 약물들은 어지러움, 졸음, 피로감, 체중증가 등의 부작용이 발생할 수 있으므로 사용에 주의하고 부작용 발

생시 감량하거나 다른 계열의 약물로 변경이 필요하다(Allen 등 2017).

4. 도파민효현제(Dopamine agonists)

이 계열의 약물인 pramipexole, ropinirole, rotigotine은 대체로 즉각적이고 빠른 효과를 보이며 과거 많이 사용되었던 levodopa보다 augmentation등의 부작용이 더 적다. 최근까지 일차치료제로 사용되었으나 최근에는 augmentation 부작용 때문에 점차적으로 항경련제의 사용이후 효과 부족시에 사용된다.

Pramipexole은 dopamine D2와 D3 수용체의 효현제로 RLS의 치료에 효과적이고 수면 중 주기적 사지운동(periodic limb movements during sleep)을 억제하는 효과가 뛰어난 것으로 나타났다(Montplaisir 등 1999). 그러나 augmentation 부작용은 3년이상 사용시에 32%의 환자에서 발생하는 것으로 나타나(Winkelman과 Johnston 2004) 장기적으로 고용량을 사용시에는 주의를 요한다. 사용하는 용량은 0.125~0.5 mg이다.

Ropinirole은 pramipexole과 약리학적 특성이 유사하며 역시 위약과의 비교연구에서 효과적임을 보였던 약물이다(Montplaisir 등 2006). Augmentation 부작용은 pramipexole과 유사한 정도로 발생하는 것으로 알려져있다(Allen 등 2011). 0.5~4 mg의 용량이 사용된다.

Rotigotine은 24시간 경피흡수 패치 제제로 도파민의 효과를 지속적으로 제공하는 약물이다. FDA에서 중등도 이상의 RLS에 승인 받았으며 dopamine D2 수용체에 높은 친화성을 보인다. 용량은 24시간에 1~3 mg이 사용된다. 5년간의 장기연구에서 43%의 환자가 우수한 반응을 보여 효과가 입증되었으며 흔한 부작용으로는 피부반응으로 연간 19%의 환자가 치료를 중단하였다(Bogan 등 2010). Augmentation은 5년간 2.9%로 다른 dopamine 효현제에 비해 현격히 적다(Bogan 등 2010).

이 계열의 약물들의 흔한 부작용은 투여 초반 오심, 기립성저혈압이며 때로는 불면, 피로, 졸음 등의 증상을 호소하기도 한다. 그 외 다른 부작용으로 강박적인 행동(식사행동이나 도박 등의 문제행동)을 보이기도 한다. 흔한 부작용 중에 한가지는 augmentation으로 이 경우에는 다른 계열의 약물이나 rotigotine으로 변경한다.

5. 레보도파(Levodopa)

Levodopa-benserazide (madopar)와 levodopa-carbidopa (sinemet)은 도파민 효현제보다 augmentation등의 부작용이 더 심한 편으로 과거 연구들에서는 60%이상에서 발

생한다고 보고된다(Allen과 Earley 1996). 임상적으로 이 계열 약물의 장점은 약물의 효과가 빨리 발현되고 작용시간이 짧은 편이기 때문에 증상빈도가 주 2~3회 이하의 환자들에서 필요 시에만 사용하는 용도로 사용될 수 있다. 용량은 레보도파로 50~200 mg 정도가 사용된다. 부작용은 도파민 효현제와 유사하여 위장장애 등의 부작용이 초기에 발생할 수 있다.

6. 벤조디아제핀계(Benzodiazepine)

이 계열의 약물인 clonazepam, temazepam, nitrazepam, lorazepam등이 사용될 수 있다. 종전 연구들에서 RLS나 PLMS에 대한 효과는 강력하지 않은 편이지만(Manconi 등 2012), 불면완화, 수면유지, 각성(arousal)을 감소시키는 효과가 있다. 수면무호흡증의 유발이나 낙성증, 의존성 등의 문제가 있어 주의하여 사용해야 한다. 가장 많이 사용되는 약물은 clonazepam으로 0.5~2 mg가 사용된다. 반감기가 길기 때문에 다음날 아침의 약물의 잔류효과와 노인에서의 근육이완에 주의해야 한다. 이 경우에는 lorazepam을 사용하기도 한다.

7. 철분 제제(iron)

철분 제제는 철분결핍 환자가 아닌 경우에도 하지불안증후군에 효과를 보이는 경우가 많다. 빈혈이 아니더라도 저장철(ferritin) 수치가 50~75 µg/L 미만인 경우에 투여가 도움이 된다. 경구 철분제제의 흡수율을 높이기 위해 공복에 325 mg의 ferrous sulfate를 비타민 C와 함께 복용하는 것이 권장되나 오심, 변비 등의 위장장애를 호소하는 경우가 많고 흡수가 잘 되지않는 경우도 많다. 흡수가 적절하지 않거나 경구 철분제제가 효과가 없는 경우 정맥주사제제가 사용되기도 한다. 최근 치료 가이드라인에 따르면 ferric carboxymaltose가 가장 효과적이고 안전한 정맥주사제제로 알려져 있으며 중등도 이상의 RLS의 치료에서 효과를 보였다(Allen 등 2011). 용량은 500~1,500 mg을 투여하며 첫 투여 이후 5~7일후 추가 투여한다. 효과는 4~6주후 나타나며 저장철의 증가를 확인해야 한다. 매우 드물게 anaphylaxis가 발생할 수 있으므로 주사실에서 7분 정도에 걸쳐서 서서히 주사하고 주사 후 30분 정도 관찰해야 한다.

8. 아편 양 제제(Opioid)

한국에서는 흔히 사용되지는 않으나 augmentation이 발생되거나 심한 RLS를 보이는 경우, 다른 계열의 약물에 효과가 부족할 경우 효과적으로 사용할 수 있다(Winkelman 등 2016). 반감기가 긴 아편 양 제제를 소량 사용하며 대표

적인 약물로는 methadone, oxycodone, oxycodone/naloxone 등이 사용된다. 수면무호흡증의 악화와 의존성, 변비 등의 부작용에 주의하여야 한다.

결론

하지불안증후군은 다리나 팔을 움직이고 싶은 충동과 사지의 불쾌한 이상감각을 주 증상으로 하는 수면장애이다. 하지불안증후군의 치료는 그 원인과 증상의 심각도, 빈도에 따라 다양하게 접근 할 수 있으며 이차성 하지불안증후군의 경우에는 원인 파악과 해결이 선행되어야 한다. 이제까지 일차성 하지불안증후군의 치료에 도파민효현제가 일차치료제로 사용되어 왔으나, 우수한 효능에도 불구하고 약물의 흔한 부작용인 증강현상으로 인해, 최근 치료 방침은 pregabalin과 gabapentin등의 항경련제를 우선적으로 처방하는 것으로 변경되었다. 항경련제나 도파민효현제로 적절히 치료되지 않는 경우에는 철분제제, 아편양제제, 벤조디아제핀 등이 사용될 수 있다. 하지불안증후군은 만성질환이기 때문에 치료효과와 부작용을 고려한 장기적인 치료계획 수립이 중요하다.

중심 단어 : 하지불안증후군 · 치료 · 항경련제 · 도파민효현제 · 증강현상.

REFERENCES

Adler CH. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:148-151.

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.

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.

Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205-213.

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. *Principles and Practice of Sleep Medicine (Sixth Edition)*. Philadelphia: Elsevier;2017. p.923-934.

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.

Bogan RK, Bornemann MA, Kushida CA, Tran 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.

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.

Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelman JW, Hogl 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.

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.

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-naive restless legs syndrome: a proof-of-concept clinical trial. *Sleep Med* 2015;16:280-7.

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.

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.

Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Bassetti CL, Fulda S, Arico D, et al. Dissociation of periodic leg movements from arousals in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2012;71:834-844.

Mellick GA, Mellick LB. Management of restless legs syndrome with gabapentin (Neurontin). *Sleep* 1996;19:224-226.

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.

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.

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.

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.

Rios Romanets 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.

Ulfberg J, Nystrom 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, 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.

Winkelman JW, Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004;5:9-14.

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.