

# 혈액투석 환자에서 Restless Legs Syndrome의 치료

충남대학교 의과대학 내과학교실

이 강 욱

“6년 전부터 혈액투석 치료를 받아오던 37세 말기 신부전증 남자환자가 몇 개월 전부터 밤에 잠을 자려고 자리에 누우면 하지에 표현하기 힘든 이상감각이 생겨 누워있기 힘들었으며 일어나서 걸거나 하면 증상이 완화된다고 하였다. 이러한 증세는 점차 심해지는 양상을 보였으며 환자는 이러한 증상 때문에 야간에 충분하게 수면을 취하지 못하였으며 낮 동안에도 매우 피곤하고 배사에 의욕이 감퇴되었다. 최근에는 낮 동안 혈액투석 치료 중 침대에 누워 있을 때에도 이러한 증상이 나타나 투석치료를 계속 받기 어려울 정도가 되었다. 이 환자의 진단 및 치료는?”

## 1. 불안정하지 증후군 (Restless legs syndrome, RLS)의 유병률과 임상상

투석치료 중에 있는 말기 신부전증 환자들은 일반인에서보다 수면장애를 호소하는 경우가 월등하게 많아서 약 80% 정도까지도 보고된다<sup>1, 2)</sup> (Fig. 1). 그리고 투석치료를 받고 있는 환자들은 sleep apnea syn-

drome (SAS), periodic limb movement disorder (PLMD) 그리고 RLS 등이 일반인에 비하여 더 자주 나타난다고 알려져 있다<sup>1-3)</sup>. 투석치료를 처음 시작하는 환자들 중 약 15%에서 심한 RLS 증상을 보인다는 보고가 있으며 혈액투석 치료 또는 복막투석 치료를 받는 환자들 간에 RLS 빈도의 차이는 없다고 한다.

RLS는 일반인에서 2.5-15% 빈도로 발견되는 신경학적 질환이다. 투석치료를 받고 있는 환자들의 20-62%에서 이러한 RLS가 나타나는 것으로 보고되고 있으며 임신한 여성에서도 약 20%에서 이러한 RLS가 나타날 수 있다고 한다. 국내에서는 혈액투석 치료를 받는 환자의 58.5%에서 RLS가 있다는 보고가 있다<sup>4)</sup>.

본 질환은 특발성 (idiopathic), 또는 이차성으로 나타날 수 있으며 이차성 RLS의 원인으로는 요독증, 임신, 철결핍성 빈혈, 신경계 질환 등과 관련되어 나타날 수 있다. 이러한 질환은 나이가 많을수록, 그리고 여성에서 빈도가 높다고 한다. 40세 이전의 특발성

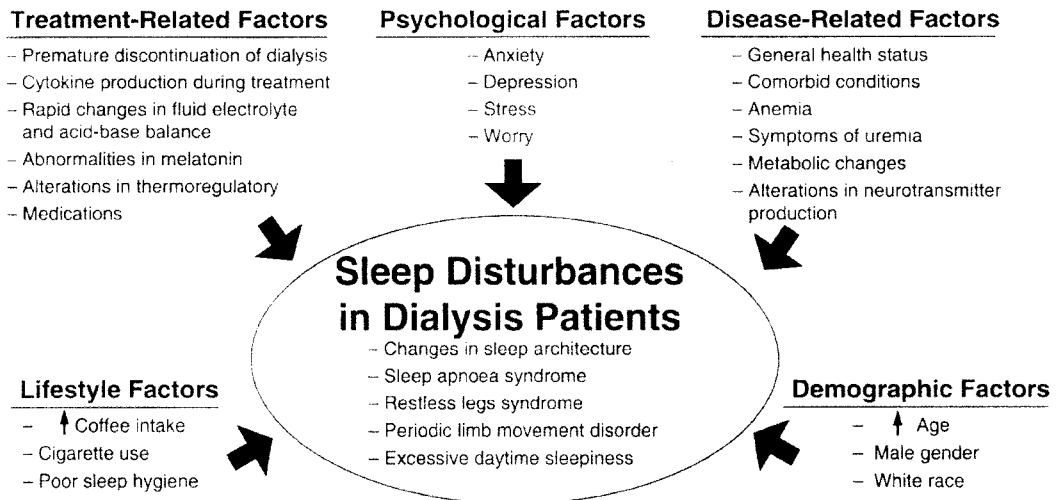


Fig. 1. Sleep disturbances in dialysis patients.

RLS 환자들에서는 유전적 소인이 있는 경우가 많다고 한다. 이러한 질환이 있는 혈족에 대한 연구에서 상염색체 우성으로 유전될 수 있다는 연구도 있으며 염색체 12, 14에 본 질환과 관련이 있는 유전자 있다고 한다. 환자의 일관성 쌍둥이에서도 같은 질환이 발생할 확률이 매우 높다고 한다<sup>1,5,6)</sup>.

RLS 환자의 약 80% 정도는 PLMD 증상이 동반된다. PLMD는 야간에 자주 잠에서 깨어나고 수면에 방해가 되는 정도로 주기적인 다리의 움직임이 나타나는 현상이다. 다리의 움직임은 0.5-5초간 지속되며 매 20-40초마다 나타난다. 이러한 증상의 정도를 나타내는 지표는 polysomnography를 이용하여 측정할 수 있는데 1시간의 수면동안 이러한 다리의 움직임이 몇 차례가 있는지 (periodic limb movement index, PLMI)로 나타내고 PLMI가 5 이상이면 비정상이다<sup>3)</sup>. 투석치료 중인 말기 신부전증 환자들에서는 이러한 PLMD 증상도 RLS와 함께 자주 나타난다.

RLS의 가장 핵심이 되는 증상은 하지 쪽에 참기 어렵고 불편하여 움직이지 않을 수 없는 충동을 느끼는 것 (akathisia)이다. 이러한 증상은 환자가 편안한 자세에 있을 때 더욱 심해지는 양상을 보인다. 따라서 장시간 앉아 있거나 누워 있을 때 이러한 증세가 나타나고 환자가 일어나서 걸어나다니면 증상이 완화된다. 이러한 환자들에서는 불면증과 함께 집중력과 기억력이 감소하고 우울증이 나타날 수 있다.

## 2. RLS 및 PLMD의 병태생리 기전

RLS 및 PLMD의 병태생리적 기전은 명확하게 알려져 있지 않으나 빈혈, 철 결핍, 비타민 결핍, 말초 및 중추신경계기능이상, 근골격계 이상 등이 관련될 것으로 추정된다. 또한 dopamine agonist로 증상이 호전되는 점과 metoclopramide처럼 dopamine antagonist에 의해서 증상이 심해질 수 있기 때문에 neurotransmitter 장애가 중요한 역할을 할 것으로 추정된다. Positron emission tomography (PET)를 이용한 뇌 dopamine D2수용체 기능 영상에서 이상소견을 보인다는 연구도 있지만 모든 연구 결과들이 일치하는 것은 아니다. 투석치료를 받고 있는 말기 신부전증 환자들에서 dopamine과 opioid 합성/대사의 변화가 이러한 RLS/PLMD의 빈도를 증가시키는 것으로 추정되고 있다. 뇌에서의 총 dopamine의 양에 대해서는 매우 다양하게 보고되고 있어 dopamine path-

way의 이상이 이러한 기전에 관여할 것이라는 의견도 있다<sup>1,5,6)</sup>.

PLMD 환자에서 혈청 iPTH는 이러한 질환이 없는 사람들에 비하여 유의하게 높았다는 연구도 있지만 말기 신부전증 RLS 환자들에서는 오히려 이러한 증상이 없는 환자들에서보다 iPTH 치가 낮다는 보고들도 있다. 최근 투석치료를 받고 있는 말기 신부전증 환자들을 대상으로 한 Gigli 등<sup>7)</sup>의 연구에 의하면 RLS가 있는 환자들과 이러한 증상이 없는 환자들 사이에 만성신부전증의 원인질환, 투석치료의 종류, 나이, 성별, BMI, 흡연, 음주, 카페인 섭취량에 유의한 차이가 없다고 하였다. 또한 RLS가 있는 환자군이 phosphate binder와 항고혈압약제를 적게 복용하고 있는 점 이외에는 양 군간에 복용하고 있는 약제들에 유의한 차이는 없었던 것으로 보고하였다<sup>7)</sup>.

Connor 등<sup>8)</sup>의 신경병리학적인 연구에서 RLS 뇌에서는 철분 염색이 감소해 있으며 이는 뇌 MRI 영상과 일치한다고 하였다. 특발성 RLS에서 RLS의 중등도는 혈청 ferritin치와 상호 관계가 있는 연구가 있다. Earley 등<sup>9)</sup>은 일차성 RLS 환자에서 뇌척수액의 ferritin치가 건강대조군보다 낮고 transferrin치는 대조군보다 높다고 하였다. 뇌 MRI 검사 연구에서는 brainstem에 병변이 있을 가능성에 대한 연구도 있다.

## 3. 진단

RLS의 진단은 임상적인 병력만으로도 진단할 수 있다. 진단을 위해 가장 중요한 임상상은 하지에 움직이지 않으면 참을 수 없을 정도로 불편한 느낌이 있으며 앉아 있거나 누워 있을 때 잘 나타나고, 움직이거나 걸음을 걸을 때에는 사라지며, 저녁 또는 야간에 증상이 심해지는 특징을 보이는 것이다. 그리고 환자가 깨어 있을 때 불수의적인 limb movement를 잘 나타내고 잠들어 있을 때는 periodic limb movement 증상이 자주 동반된다 (Table 1).

RLS는 철분결핍의 한 증상일 수도 있으며 빈혈이 없이도 철분 결핍이 있을 수 있기 때문에 환자의 철분 상태에 대한 검사가 필요하다.

## 4. 감별진단

투석치료를 받는 환자들은 하지에 소양증, 근육경련, 요독성 신경병증이 동반되는 경우가 많아서 RLS

**Table 1. Diagnostic Features of Restless Legs Syndrome**

Features required for the diagnosis
A distressing need or urge to move the legs (akathisia), usually accompanied by an uncomfortable, deep-seated sensation in the legs that is:
Brought on by rest (sitting or lying down)
Relieved with moving or walking
Worse at night or in the evening
Features frequently associated with the syndrome
Involuntary limb movements while patient is awake
Periodic limb movements while patient is asleep

와 감별해야 한다. RLS 환자가 야간에 이러한 근육 경련 증상을 호소하는 경우가 있지만 임상적으로 근육이 뭉치면서 심한 통증이 초래되는 근육경련과 감별진단이 어렵지는 않다고 한다. 환자가 오랫동안 한 자세로 앉아 있는 경우에 다리저림 증상을 느낄 수 있지만 이러한 경우 자세를 바꾸어 주면 대부분 증상이 사라진다. 저혈압성 akathisia는 드문 질환으로 자율신경기능장애가 있는 환자들에서 나타나는데 환자가 오랫동안 앉아있을 때 하지불편 등의 증상이 나타나며 야간에 환자의 수면을 방해하지는 않는다. 대부분 다리를 꼬고 앉아 있다면 다리를 풀어주거나 반대의 자세를 취하면 증상이 사라진다고 한다. PLMD는 야간무호흡증후군, neurodegenerative disease, 척수 병변, 뇌졸중, narcolepsy 등과 관련되어 나타날 수 있다<sup>1, 5, 6)</sup>. 야간무호흡증이 의심되거나 RLS 치료 후에도 수면장애가 지속된다면 polysomnography를 시행해야 한다.

## 5. 치료

### 1) Dopaminergic agents

특발성 RLS의 일차 치료약은 dopaminergic agent이다. Levodopa, bromocriptin, pergolide, pramipexole 등의 약제들이 사용될 수 있다. 이러한 약제들은 수면 중 주기적인 불수의적 하지운동이나 RLS 증상을 상당부분 완화시킨다고 한다. 부작용으로는 불면증이나, 코막힘, 손, 발의 부종, 가슴통증, 오심구토, 소화장애 등이 있을 수 있다.

Dopaminergic drug의 장기사용으로 나타나는 문제점은 RLS 증상이 더욱 심하게 확대 (augmenta-

tion)되어서 나타나는 것이다. L-dopa의 경우 80% 까지도 이러한 증상확대 현상이 나타날 수 있다고 한다. 또한 불면증이나 소화기계 장애를 일으킬 수도 있다. 경우에 따라서는 neuroleptic drug에 의한 급성 akathisia 증상과 감별이 잘 되지 않을 정도로 증상이 심하여 다리뿐만 아니라 몸통 및 상지까지 전신적인 증세가 동반될 수도 있다. 그리고 L-dopa 사용시 주의할 점은 철분제제와 함께 투여할 경우 약제의 흡수가 방해되어 치료효과가 감소할 수 있어 주의해야 한다.

Pergolide는 dopamine agonist로 L-dopa 보다 증상확대 현상이 적게 나타난다고 한다. 부작용으로 구역 등의 증세가 심해질 수 있다.

Dopaminergic drug을 장기간 사용하다가 중지할 경우 금단증상이 나타날 수가 있다. 이러한 금단증상은 사용기간이 길수록 용량이 많을수록 더욱 더 심하게 나타날 수 있다.

### 2) 기타약제

Opiate (propoxyphene, hydrocodone, codeine, oxycodone, tramadol, morphine sulphate-XR, methadone), clonazepam, oxazepam, triazolam, zolpidem 및 anticonvulsive agent (gabapentin)들도 RLS 증상을 완화시킬 수 있다고 한다. Opiate들은 일차성 RLS 환자들에서 사용한 보고들이 있으나 투석치료를 받고 있는 환자들에서의 보고는 별로 없다. RLS 치료를 위해서 opiate는 고용량을 필요로 하기 때문에 신부전증 환자들에서 이러한 약제의 사용시 체내에 축적되어 부작용이 나타날 가능성이 매우 높아 변비, 의식혼탁, 약제에 의존성 등이 나타날 수 있다. 이러한 약제들은 RLS 증상의 확대 (augmentation)는 잘 나타나지 않는다고 한다.

### 3) 철분보충

RLS 환자들에서 철분결핍의 빈도가 높고 철분보충으로 이러한 증상이 개선된다는 연구보고들이 있다. 특히 혈청 ferritin 치가 50  $\mu\text{g/L}$  이하일 경우에 RLS의 증상이 더욱 심하고 polysomnography 검사상 수면장애가 심하다고 한다. 혈청 ferritin이 18  $\mu\text{g/L}$  이하인 경우에는 경구용 철분제제 치료로 RLS 환자의 증상이 좋아진다고 한다. 정상 혈청 철 농도를 보이는 환자들에서 정맥주사용 철분제제 사용 후 증상이 호전되었다는 보고도 있다.

#### 4) 혈액투석 환자들에서의 치료

Levodopa (100-250 mg)와 pergolide (0.25 mg)를 일차적으로 사용하는데 특별성 RLS 환자에서보다는 치료효과가 덜하다고 한다. Dopaminergic drug에 반응이 없는 경우 clonidine, clonazepam, epoetin alfa 및 신장이식 후 호전된 예들이 보고되고 있다. 현재까지 dopaminergic drug의 치료효과에 대한 연구들이 비교적 잘 알려져 있으나 그 이외 약제들에서의 치료효과에 대한 정보가 아직은 미흡하다. Gabapentin이 투석치료 중이 환자들에서 효과가 좋다는 최근 연구도 있는데 이러한 약제는 dopaminergic drug 치료에 실패한 경우 고려할 수 있다<sup>10)</sup>. Gabapentin은 신장으로 배설되는 약제로 신부전증 환자에서 처방할 때 용량을 조절해야 약제의 부작용을 줄일 수 있다.

투석치료 자체가 RLS의 증상을 호전시키지는 않지만 투석액의 온도를 약간 낮게 (36.5℃) 했을 때가 37℃로 했을 때보다 증상의 호전된다는 연구가 있다.

투석치료를 받는 말기 신부전증 RLS 환자에서 가장 좋은 치료는 신장이식이며 신장이식 후 보통 3주 이내에 증상이 사라진다고 한다. 이식신이 기능을 하지 않게 되면 다시 증상이 재발된다고 한다.

#### 5) 기타

증상을 악화시킬 수 있는 카페인이 많은 음료, 알코올, 니코틴을 피하도록 하며 너무 춥거나 너무 덥지 않도록 하는 것이 도움이 된다고 한다. 또한 lithium, tricyclics, serotonin reuptake inhibitor, dopamine antagonist 등의 약제들은 증상을 초래할 수 있어 가능한 피하도록 한다.

#### 6. 권고사항

매일 밤 증상이 나타나는 심한 환자들에서는 dopamine agonist (pergolide, pramipexole, ropinirole)가 일차 치료약으로 권고된다. 이러한 치료약제에 잘 반

응하지 않는 경우에는 opiate, sedative-hypnotic agent들이나 gabapentin을 사용할 수 있다. 비교적 많은 수의 환자들이 이러한 약물치료에 장기적으로 잘 반응하지만 간혹 약제에 대한 내성이 생기는 경우가 있다.

가끔씩 야간에 증상이 있거나 낮에 앉아 있을 때 증상이 나타나는 경우에는 levodopa (50-100 mg)로 치료한다. Levodopa는 하루 중 증상이 나타나기 전에 미리 투여한다. 공복에 복용할 때는 15-20분이면 약효가 나타나고 가끔씩 이러한 약제를 복용하는 경우에는 증상확대 현상이 잘 나타나지 않는다.

RLS 증상이 밤에는 나타나지 않고 낮에 일주일에 3-4회 빈도로 나타날 때에는 증상이 있을 때에만 작용시간이 빨리 나타나는 약물을 복용하는 것이 좋다. Opioid 또는 hypnotics-sedative drug들은 작용시간이 빨리 나타나 유리하다. Dopamine agonist는 약 2시간 이상이 지나야 약효가 나타난다. Clonazepam 등은 약효가 미약하다는 의견이 있다. 통증과 동반되어 증상이 나타나는 경우에는 opioid나 gabapentin으로 치료한다. 증상이 심하여 야간 뿐 아니라 낮에도 증상이 나타나는 경우 약제의 부작용을 고려하여 충분히 치료하기 어려울 때에는 야간 수면장애가 나타나지 않는 쪽에 초점을 맞추는 것이 좋다.

철결핍 (혈청 ferritin <18 µg/L, TIBC <16%)의 가능성은 없는지 반드시 검사가 필요하며 최소 iron saturation value가 20% 이상 혈청 ferritin 치가 50 µg/L 이상이 되도록 해야 한다 (Table 2).

#### 요 약

RLS는 장기간 혈액투석 치료를 받고 있는 말기 신부전증 환자들에서 드물지 않게 발견되는 증상이다. RLS는 실제 알려진 질환의 빈도에 비하여 매우 낮은 것처럼 보일 수 있는데 투석치료를 받고 있는 말기

Table 2. Recommended Drug Management of Restless Legs Syndrome

Frequency/quality of symptoms	Sequence of drug use		
	First choice	Second choice	Third choice
Nightly	Dopamine agonist	Opiates	Gabapentin, sedative hypnotic agent
Frequent	Sedative.hypnotic	Opiate	Levodopa
Occasional	Levodopa	Sedative.hypnotic	Opiate
Painful	Gabapentin, opiates	Dopamine agonist	Sedative.hypnotic agent

신부전증 환자가 동반하고 있는 여러 가지 중대한 합병질환들 때문에 본 질환에 대한 관심도가 낮기 때문일 가능성이 있다. 그러나 본 질환은 환자에게 수면장애를 비롯한 삶의 질을 저하시키는 매우 불편한 증상을 동반하게 된다. 아직 RLS의 명확한 원인은 아직 잘 밝혀져 있지 않지만 dopaminergic drug과 빈혈 치료 반응하는 점으로 미루어 dopamine pathway와 철분이 질환과의 관련성이 많을 것으로 추정된다.

투석치료를 받고 있는 RLS 환자의 근본적인 치료는 신장이식이지만 dopaminergic drug에 비교적 잘 반응한다. Dopaminergic drug에 잘 반응하지 않을 경우 opiates/sedatives 제제나 gabapentin을 사용할 수 있으며 철분결핍을 함께 치료해야 한다. 앞으로 투석치료를 받는 말기 신부전증 환자들에서도 이러한 질환에 대해서도 관심을 가지고 적극적인 치료로 환자의 삶의 질을 향상 시킬 수 있도록 노력해야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Earley CJ: Clinical practice. Restless legs syndrome. *N Engl J Med* **348**:2103-2109, 2003
- 2) Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, Barotfi S, Rempert A, Novak M: Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Neurol Dial Transplant* **20**:571-577, 2005
- 3) Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM: Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* **28**:372-378, 1996
- 4) 김진철, 송관욱, 구자룡, 김근호, 전노원, 김형직, 채동완, 노정우: 유지혈액투석 환자에서 수면장애 양상. *대한신장학회지* **18**:953-959, 1999
- 5) Parker KP: Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Med Rev* **7**:131-143, 2003
- 6) Kavanagh D, Siddiqui S, Geddes CC: Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* **43**:763-771, 2004
- 7) Gigli GL, Adorati M, Dolso P, Piani A, Valente M, Brotini S, Budai R: Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med* **5**:309-315, 2004
- 8) Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG, Earley CJ: Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* **61**:304-309, 2003
- 9) Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP: Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* **54**:1698-1700, 2000
- 10) Thorp M, Morris C, Bagby S: A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **38**:104-108, 2001