

임신에 의해 악화된 원발성 하지불안증후군(restless leg syndrome)의 치료 1예

순천향대학교 의과대학 산부인과학교실¹, 신경과학교실²

김시선¹·안치옥¹·조은규¹·심현진¹·김윤숙¹·배동한¹·양광익²

A case of primary restless leg syndrome aggravated by pregnancy

Shi-Sun Kim, M.D.¹, Chi-Ok Ann, M.D.¹, Eun-Kyu Cho, M.D.¹, Hyun-Jin Shim, M.D.¹,
Yun-Sook Kim, M.D.¹, Dong-Han Bae, M.D.¹, Kwang-Ik Yang, M.D.²

Departments of ¹Obstetrics and Gynecology, ²Neurology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital,
Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

Restless leg syndrome (RLS) is characterized by intense restlessness and unpleasant creeping sensations deep inside the lower legs, occurring during periods of rest, evening and night. These symptoms can be improved by movement. There are two different phenotypes of RLS. One early-onset form starts before 36 years old. It has mostly a familial history, severe symptoms, and highly genetically determined. And it is a highly dependent to iron level of the brain. The other delayed-onset form starts after 36 years old, mostly secondary, without familial history, with a rapid evolution in two or three years. And it is associated with frequent low ferritin level of serum. Pathophysiology of RLS remains incompletely understood. However, advanced studies suggest that RLS may be generated by dopamine dysfunction locally within the central nervous system. Dopaminergic agonists are the treatment of choice, if the symptoms are severe. And iron therapy improves RLS symptoms in iron deprived patients. Early detection during pregnancy is needed because RLS gives an important impact on sleep efficiency and quality of life. Recently we have experienced a case of primary RLS patient diagnosed at 24+3 weeks, treated by dopaminergic agonist ropinirole and iron. We describe this case with a brief review of the literature.

Key Words: Restless leg syndrome, Pregnancy, Iron

임신 중 운동장애(movement disorder)의 발생은 매우 드물고, 또한 임신부가 신경학적인 운동장애로 병원을 찾는 일은 매우 드물다.¹ 임신 무도병(chorea gravidarum), 하지불안증후군 같은 운동 장애가 임신 중 새로 발생할 수도 있으나, 최근 고령 임신부가 증가하면서 서구에서는 기존에 운동장애가 있는 고령여성에서 임신율이 증가하고 있다고 한다.² 따라서 산과 의사들도 임신 중 발생한 운동장

애 질환의 진단과 치료에 대한 지식이 필요하다.

하지불안증후군은 1945년 Ekbom이 저항할 수 없는 다리의 움직임이 다리 저림과 함께 느껴지는 환자들을 관찰하여 처음 보고하였다. 활동하는 낮 동안에는 이상이 없다가 쉬는 동안이나 밤에 다리가 불편하고 다리 안에 벌레가 기어다니는 것 같은 이상한 기분이 들고 움직이면 호전되는 질환이다. 유전성 성향이 강한 일차성과 임신, 당뇨, 요독증, 갑상선 기능 이상 등에 의해 발생하는 이차성으로 나눌 수 있고, 진단은 신경전도 검사에서 이상이 없으면서 상기 증상을 호소하는 경우 진단이 되며, 치료는 도파민 효능제와 철분 결핍이 있는 경우 철분 보충이 도움이 된다.

접 수 일 : 2010. 8. 19.
수 정 일 : 2010. 9. 15.
채 택 일 : 2010. 9. 20.
교신저자 : 김윤숙
E-mail : drsook@schmc.ac.kr

3.4 임신부에서 임신 자체와 임신에 의한 철분 결핍에 의해 악화될 수 있고, 수면장애가 생길 수 있어 조기진단과 치료가 매우 중요하다.

최근 저자들은 조기진통으로 입원한 임신부에서 임신 중 악화된 원발성 하지불안증후군을 진단하여 도파민 효능제인 ropinirol과 철분제 보충으로 치료한 드문 예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김 ○ 옥(32세)

산과력: 0-1-0-0

월경력: 13세에 초경을 시작하여 30일 주기로 규칙적이고 기간은 7일이었으며, 양은 중등도였고 월경통은 없었다.

주 소 및 현병력: 환자는 임신 23주 4일에 내원 한 시간 전부터 발생한 5분 간격의 규칙적인 자궁수축이 있어 본원 외래에서 시행한 초음파에서 태아는 주수에 맞는 성장을 보였으나, 자궁경부 길이가 15 mm로 짧아져 있고, 비수축 검사에서 5분 간격 40 torr의 규칙적인 자궁수축 있어 조기진통 진단하에 입원하였다.

과거력: 환자는 당뇨, 혈압, 갑상선 기능이상, 요독증 등의 내과력 없었다. 임신 1개월 전부터 엽산 1 mg 복용

했고, 임신 14주부터 빈혈 있어 ferrous sulfate 256 mg (Fe⁺⁺ 80 mg) 복용 이외 다른 약물의 복용력 없었다. 25년 전 초등학교 입학 전부터 밤이면 양쪽 종아리에 벌레가 기어다니는 것 같은 증상과 불면증이 있었으나, 참고 지냈다고 한다.

가족력: 환자는 7남매 중 막내로 부모와 형제 중 하지불안증후군 진단에 합당한 증상을 보이는 가족은 전혀 없었다.

수술력: 1년 전 임신 24주에 무통성 자궁경부개대로 쌍태아를 분만하였으나, 모두 사산되었다. 이번이 두 번째 임신이었고, 임신 14주에 자궁경부 봉축수술을 본원에서 시행했다.

신체검사 소견: 내원 당시 신체 검진에서 혈압 120/80 mm Hg, 맥박 84회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8°C였고 정신 상태는 명료하였다. 흉부 소견에서 호흡음은 깨끗하였고, 심박동은 규칙적이었으며, 심잡음은 들리지 않았다. 복부 진찰에서 우하복부에서 태아심박동은 146회/분으로 규칙적으로 들렸고, 복부에 고긴장성 압통은 없었다. 환자는 5분 간격의 규칙적인 자궁수축을 호소하였다. 질경이 이용한 검사에서 자궁경부에 머실렌 테일이 잘 확인되었고, 다른 이상 소견 없었다. 비수축검사서 5분 간격 40 torr의 규칙적인 자궁수축이 있었다.

검사실 검사 소견: 입원 당시 혈액검사에서 혈색소 11.2

Sensory NCS

L Sural - Lat malleolus					
1. Calf	Lat malleolus	2.90	13.6	16.3	56.2
R Sural - Lat malleolus					
1. Calf	Lat malleolus	3.55	19.9	17.2	48.5
L Sup peroneal - Foot					
1. Lateral leg	Foot	2.30	5.7	12	52.2
R Sup peroneal - Foot					
1. Lateral leg	Foot	2.45	6.0	12	49.0

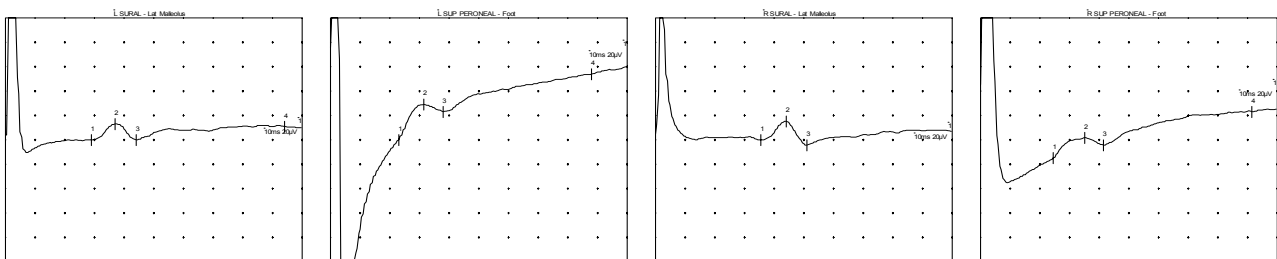


Fig. 1. Sensory nerve conduction test of both common peroneal and tibial nerves showed normal latency and amplitude.

g/dL, 적혈구용적 33.4%이었고, 백혈구, 혈소판 수치는 정상이었다. 혈액응고 검사, 간 기능 검사, 신기능 검사에서 특이소견 없었다. 갑상선 검사에서 Free T4, 갑상샘 자극호르몬은 정상 범위였다. 섬유소원 분해산물, fibrinogen 수치 정상이었다. Ferritin은 13.7 ng/mL (정상: 30~400 ng/mL)로 정상보다 낮았다. 간염 항원 검사와 매독 검사는 음성이었고, 혈액형은 B형 Rh(+)이었다. 심전도 검사, 흉부 X-선 검사에서 특이소견 없었다. 요 검사에서 단백뇨 소견 없었다. 입원 1주 후 혈색소 9.0 g/dL으로 감소하고 위장장애 있어 철분제를 iron succinylate 53.33 mg (Fe⁺⁺ 40 mg) 하루 2회로 바꾸어 투여하였다.

입원 후 경과: 입원 후 normal saline 500 mL에 ropinirole 50 mg을 섞어 12 gtt로 투여 후 수축은 조절이 되었다. 수축억제제 치료를 받으면서 안정 가료를 시행하던 입원 1주 후인 임신 24주 3일에 환자는 원래 있었던 양측 다리에 벌레가 기어다니는 것 같은 증상이 안정 시 점점 더 심해서 밤새 움직여야 하고, 극심한 불면증으로 안정가료가 불가능함을 호소하였다. 신경과에 협진을 시행했고, 신경과에서 주기적인 근육 수축을 보이는 주기성 하지 운동장애 등의 다른 신경과적인 질환과 감별하기 위해 양측 하

지의 총 비골신경(common peroneal nerve)과 경골 신경(tibial nerve)의 감각신경전도 검사와 비복 신경(sural nerve)의 운동신경전도 검사를 시행했고, 모두 정상으로 판명되었다(Figs. 1, 2). 최종 원발성 하지불안증후군으로 진단되어 환자와 약제의 안정성에 대해 상의 후 환자 원하여 도파민 효능제인 ropinirole 0.125 mg을 자기 전 투약하기로 하였다. 투약 당일부터 환자는 상기 증상이 완전히 없어졌고, 불면증도 더 이상 호소하지 않았다. 임신 36주까지 수축억제제인 ritodrine을 사용하였고, 도파민 효능제인 ropinirole 0.125 mg은 수술 전일까지 사용하였다.

수술 소견: 임신 37주에 둔위로 척추 마취하에 제왕절개 수술을 시행 후 머실렌 태이를 제거해 주었다. 태아는 여아로 2,890 g, 1분과 5분 아프가 점수는 각각 9점과 10점이었다. 신생아는 분만 후 기면, 늘어짐 등의 이상 소견은 보이지 않았다.

수술 후 임상 경과: 환자는 수술 3일째 문제없이 퇴원했고, 현재 분만 후 3개월 간 모유 수유 중으로 도파민 효능제인 ropinirole의 투약은 모유 수유로 중단한 상태이고, 철분제과 엽산만 복용 중으로 하지불안증후군의 증상은 임신 전과 비슷한 상태이다. 모유 수유 중단 후 신경과와 상

Motor NCS

L comm peroneal - EDB					
1. Ankle	3.25	3.3	5.4		
2. Fib Head	8.85	3.1	4.9	29.3	52.3
R comm peroneal - EDB					
1. Ankle	3.25	3.6	6.3		
2. Fib Head	9.00	3.0	5.0	28.5	49.6
L tibial (knee) - AH					
1. Ankle	3.25	8.4	12.8		
2. Knee	10.05	8.8	12.8	34.2	50.3
R tibial (knee) - AH					
1. Ankle	3.80	16.9	24.7		
2. Knee	11.10	8.1	11.7	34.4	47.1

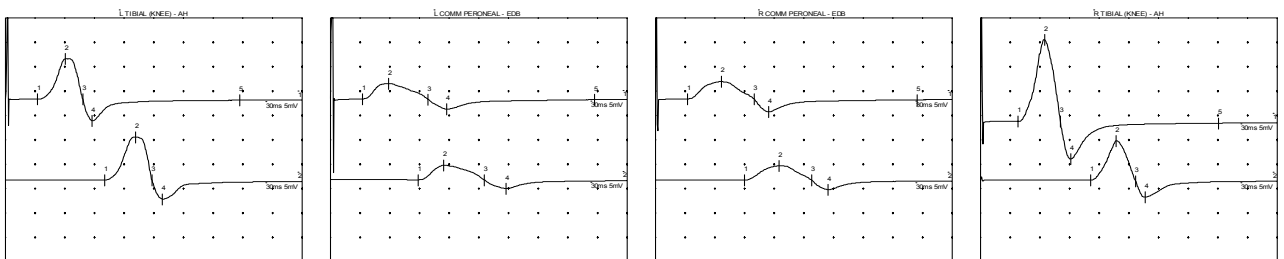


Fig. 2. Motor nerve conduction test of both sural nerves showed normal latency and amplitude, and no periodic contraction.

의하여 추가 약물 복용 여부를 상의 할 예정이다.

고 찰

하지불안 증후군은 주로 잠들기 전에 다리에 불편한 감각 증상이 심하게 나타나 다리를 움직이게 되면서 수면에 장애를 일으키는 질환으로, 2000년 만 21~69살 성인남녀 5천명을 대상으로 한 국내 연구에서 5.4%가 이 증후군을 갖는 것으로 보고되었다.⁵ 유병률은 5~15% 정도로 보고되며, 임산부의 11%, 요독증 환자의 15~20%, 류마티스 관절염 환자에서는 30%까지 보고된다. 대개 중년 이후 발생하고, 여성에서 더 많다. 1961년 Bornstein의 언급에서와 같이 생명에 지장이 없고, 일부만이 병원을 찾아오며, 저절로 낫는 경우도 있고, 임상적으로 뚜렷하게 나타나지 않을 수도 있어 의사들에게 널리 인식되지 못한 질환이지만, 질병에 의해 불면증, 심리적 장애, 우울증 등을 일으킬 수 있고, 심각한 사회적 장애를 초래할 수 있다.

발병기전은 아직 명확히 밝혀져 있지 않으나, 연구자들은 뇌의 도파민 시스템과 갑상선 호르몬 사이의 불균형이 관련된 것으로 추측하고 있다. 또한 철결핍이 도파민 전달 체계에 장애를 주어 발생에 영향을 준다고 알려져 있다. 일찍 발병한 하지불안증후군의 경우 절반 정도에서 유전적 경향을 보인다. 유전자 연구에서 염색체 12q, 14q, 9p, 2q, 20p, 그리고 16p 부분이 상기 질환과 관련성이 있을 것으로 보고되고 있다.⁶ 하지불안증후군은 두 가지의 형이 있는데, 초기발생형의 경우에는 36세 이전에 발생하며, 대부분 가족력이 있고, 증상이 심하며 유전성이 강하고 뇌의 철분 농도에 매우 의존적이다. 만기발생형은 36세 이후에 발생하며 가족력은 거의 없고 2~3년 내에 발생하여 빠르게 진행되며 종종 혈청의 낮은 철분농도와 관계가 있다. 상기 환자의 경우 초등학교 입학 전에 발생한 초기발생형이나 가족력, 유전성과 관련이 없었고, 병원을 찾지 않고 지내다가 임신 20주 이후 임신 자체, 임신에 의한 생리적 철분결핍과 조기진통에 의한 절대안정으로 증세가 악화된 것으로 보인다.

스트레스, 임신, 갑상선 호르몬의 변화가 하지불안증후군을 악화시키는 경향이 있다. 한 연구에 의하면 임신 전 진단율이 17.5%에서 임신 삼삼분기에 31.2%까지 진단이 증가하는 것으로 보고하고 있다.⁷ 경우에 따라서는 하지불

안 증후군이 다른 질환과 연관이 있을 수 있는데, 철분 결핍은 빈혈 증상이 없더라도 하지불안증후군 증상을 발생 또는 악화시킬 수 있다. 증상은 다리, 발, 손, 몸통 등에 정확히 표현하기 힘든 불쾌한 감각을 호소한다. 이상감각이 느껴지는 부위는 발목에서 무릎 사이의 종아리 부분이 가장 심하며 발이나 허벅지에서도 느껴지고 드물게 팔에서도 느껴진다. 대개는 양측성이지만 비대칭적이거나 한쪽에서만 나타나기도 한다. 잠들기 전 가만히 있을 때 나타나는 것이 전형적이고 낮에 휴식 중 움직임이 감소하거나 운전 중 오래 앉으면 나타날 수 있다. 증상 지속 시간은 수면에서 수시간 정도이며 수면 장애도 밤을 꼬박 새는 경우보다는 수면시간이 몇 시간 감소하는 경우가 많다. 4/5 정도는 수면 시 주기적 사지 떨림을 경험한다. 비슷한 증상을 보이는 주기성 하지 운동장애와 감별하기 위해 근전도를 시행해 볼 수 있는데, 하지 불안 증후군에서는 근전도에서 정상상을 보이는 반면, 주기성 하지 운동장애에서는 근전도에서 0.5~5초간 지속되는 4개 이상의 주기적 근육수축이 주기적으로 기록된다.⁵ 상당수의 환자들이 수면 진입의 문제 등 수면장애를 보이고 낮 시간에 피로감과 졸린 증상을 보이게 된다.⁸ 임신, 빈혈, 요독증, 류마티스성 관절염 등에 잘 동반되며 임신의 경우 임신 20주 이후에 잘 생긴다.⁹ 카페인 들어 있는 음료, 피로, 너무 덥거나 찬 환경에서 증상이 심해지는 경향이 있다. 상기 환자의 경우 근전도에서 정상적인 감각과 운동전도를 보였고, 근육 수축은 전혀 보이지 않아 주기성 하지 운동장애와 감별이 가능하였다.

International Classification of Sleep Disorder의 하지불안증후군 진단기준에 최소한 3가지 필수 진단요건이 있는데, 첫째, 밤 동안 다리에 이상 감각이 있어 잠이 드는데 어려움이 있고, 둘째, 이러한 기분 나쁜 감각이 종아리 깊은 안쪽에 있으며 종종 전신통이나 다리의 통증과 관련이 있고, 셋째, 이러한 불편감이 움직이면 완화되어야 한다. 연관된 내과적 원인에 대한 감별을 위해 철분, 엽산, 신장 기능 등의 혈액검사를 시행하고 필요에 따라 추가적 검사를 시행한다. 카페인, 시메티딘, 리튬 등과 같은 다양한 약물과 항우울제, 항정신병약이 이차성 하지불안증후군을 일으킬 수 있다. 철 결핍이나 말초신경병증 같은 연관 질환이 있는 경우 연관 질환을 치료하면 하지불안증후군은 크게 호전될 수 있다.^{10,11} 연관 질환이 없는 경우는 생활습관 변화와 약물치료를 시행한다. 생활습관 변화(lifestyle

change)에는 스트레스가 증상을 악화시키므로 요가나 명상 같은 이완 요법, 적절한 운동, 규칙적인 수면 습관이 도움이 되며, 카페인과 들어간 식음료, 담배와 술은 삼가야 한다. 대표적인 약물로는 도파민 시스템에 작용하는 파킨슨병 치료 약물과 벤조디아제핀 계열의 수면장애 관련 약물들이 사용된다. Ropinirole (Adartrel)과 pramipexole (Sifrol)가 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)의 공인을 받은 약으로 가장 많이 사용되기는 하지만, 임신부에서는 아직 연구가 덜 되어 있어 항경련제인 카바마제핀이나 가바펜틴을 더 많이 사용하기도 한다.¹² Ropinirole은 현재까지 임신 중 사용이 흔하지 않은 것으로 보고된 약으로 임신한 쥐를 이용한 연구에서 손가락 기형이 보고된 적이 있어 가능하다면 임신 일 삼분기에는 사용을 금하는 것이 좋은 약으로 알려져 있다. 따라서 임신 중에 충분한 철분 복용으로 철결핍성 빈혈이 생기지 않게 하는 것도 상기 질환에서 매우 중요하다. 일차성이든 이차성이든 모든 하지불안증후군 환자에서 혈청 ferritin 검사를 하여 낮을 경우 50 µg/L 이상으로 회복될 때까지 철분을 보충해 주어야 한다.^{13,14} 상기 환자의 경우 임신 24주로 진단이 하지 불안 증후군에 적합하여 환자와 상의 후 최소용량의 ropinirole을 사용하였고, ropinirole 최소 용량과 충분한 철분제 보충으로 증상이 100% 호전되어 좋은 치료 효과를 보였다. 앞으로 최근까지 파킨슨병 치료제로 알려져 있었고, 가임여성에서는 거의 사용이 드물었던 도파민

효능제인 ropinirole의 사용 빈도가 증가할 것으로 보이므로, 가임기 여성, 임신부, 그리고 수유 중 사용에 관한 많은 연구가 필요한 실정이다.

하지불안증후군은 치료를 통해 상당한 증상 호전이 가능한데, 인지 부족으로 인해 아직 많은 환자들이 불편함을 감수하고 지내고 있는 것이 문제인 질환이다. 어느 연령에서도 나타날 수 있고 연령이 증가함에 따라 더욱 흔하게 나타난다. 최근 출산율이 매우 낮고, 또한 고령 임신부가 증가하고 있어 앞으로 고령 임신부에서 상기 질환이 발생할 가능성이 높다. 아직까지 생소한 질환이나 치료가 비교적 쉽다. 임신 자체, 임신으로 인한 생리적인 철분 결핍은 이 질환의 중요한 유발인자이고, 상기 환자와 같이 조기진통 환자의 경우 임신 중에 절대 안정가료가 필요한 특수 상황으로 이 질환을 더 유발시켜 조기진통을 악화시킬 수 있다. 일반 임신부뿐만 아니라, 상기 환자와 같이 철결핍증이 있는 조기진통 환자에서 조기진단과 치료가 조산을 방지하여 신생아 사망률 감소와 주산기 예후 증가에 매우 중요하다고 생각된다.

최근 저자들은 조기진통으로 입원한 철결핍성 빈혈이 있는 임신부에서 임신 중 악화된 원발성 하지 불안 증후군을 진단하여 도파민 효능제인 ropinirol과 철분제 보충으로 치료한 드문 예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- Pereira JC Jr, Pradella-Hallinan M, de Lins Pessoa H. Imbalance between thyroid hormones and the dopaminergic system might be central to the pathophysiology of restless legs syndrome: a hypothesis. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65: 548-54.
- Kranick SM, Mowry EM, Colcher A, Horn S, Golbe LI. Movement disorders and pregnancy: a review of the literature. *Mov Disord* 2010; 25: 665-71.
- Ekbom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. *J Intern Med* 2009; 266: 419-31.
- Golbe LI. Pregnancy and movement disorders. *Neurol Clin* 1994; 12: 497-508.
- Ham BJ. Diagnosis and treatment of restless leg syndrome and periodic limb movement of sleep. *Sleep Med Psychophysiol* 2003; 10: 26-31.
- Facco FL, Kramer J, Ho KH, Zee PC, Grobman WA. Sleep disturbances in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 77-83.
- Bosco D, Plastino M, Fava A, Ertore M, Bosco F, Ermio C, et al. Role of the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) in the idiopathic restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 2009; 287: 60-3.
- Gabalton Torres L, Salas Felipe J, Fernandez Dominguez J, Vivancos Matellanos F, Izal E, Arpa Gutierrez F. Restless legs syndrome. Features and impact on sleep. *Neurologia* 2009; 24: 230-4.
- Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, Casetta I, et al. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004; 63: 1065-9.
- Kim DS, Shin HB, Ahn YM. A case of restless legs syndrome in a child presenting with growing pains. *Korean J Pediatr* 2008; 51: 1222-7.
- Woo J, Chang S. Restless leg syndrome and psychotropic drug. *Sleep Med Psychophysiol* 2010; 17: 5-10.
- Djukanovic N, Garcia-Bournissen F, Koren G. Medications for restless legs syndrome in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30: 505-7.
- Hening W, Allen RP, Tenzer P, Winkelman JW. Restless legs syndrome: demographics, presentation, and differential diagnosis. *Geriatrics* 2007; 62: 26-9.
- Patrick LR. Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate. *Altern Med Rev* 2007; 12: 101-12.

= 국문초록 =

하지불안증후군은 쉬는 동안 또는 밤에 다리가 불편하고 다리 안에 벌레가 기어다니는 것 같은 이상한 기분이 들고 움직이면 호전되는 질환이다. 두 가지의 형이 있는데, 초기발생형의 경우에는 36세 이전에 발생하며, 대부분 가족력이 있고, 증상이 심하며 유전성이 강하고 뇌의 철분 농도에 매우 의존적이다. 만기발생형은 36세 이후에 발생하며 가족력은 거의 없고 2~3년 내에 발생하여 빠르게 진행되며 종종 혈청의 낮은 철분농도와 관계있다. 발생기전에 대해서는 아직 명확히 알려져 있지 않으나, 여러 연구에 의하면 신경계의 도파민 기능이상에 의해 생긴다고 한다. 치료는 도파민 효능제이고, 빈혈이 있는 환자에서 철분보충이 도움이 된다. 특히 임신부에서 조기 진단 및 치료가 임신부의 안정가료와 태아 성장에 매우 중요하다. 최근 저자들은 조기진통으로 입원한 임신부에서 임신 중 악화된 원발성 하지 불안 증후군을 진단하여 도파민 효능제인 ropinirol과 철분제 보충으로 치료한 드문 예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어: 하지불안증후군, 임신, 철분
