

Controversies in Clinical Neurophysiology

하지불안증후군의 원인은 중추신경계의 이상인가?
말초신경계의 이상인가?

말초신경질환과 하지불안증후군의 연관성에 관하여

서울대학교 의과대학 신경과학교실, 서울대학교 서울특별시립 보라매병원 신경과

홍 윤 호

What Is the Origin of Restless Legs Syndrome:
Central or Peripheral Nervous system?

The Relation of Restless Legs Syndrome with Diseases of Peripheral Nerves

Yoon-Ho Hong, M.D.

*Department of Neurology, Seoul Municipal Boramae Hospital,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

Received 26 November 2008; accepted 10 December 2008.

Many neurologists, particularly whose subspecialty is in peripheral neurology, may agree that patients with peripheral neuropathy often complain of the “restless legs” symptoms. These symptoms seem to share the typical features of the so-called “restless legs syndrome (RLS)”, i.e., unpleasant sensations in the leg/feet, worsening in the evening or at night, and the partial relief of the positive sensory symptoms by the movements such as walking, shaking or rubbing. In fact, a higher incidence of RLS was reported among the neuropathic patients, and peripheral neuropathy was found to be more prevalent in patients with RLS than in general population. Moreover, RLS share many risk factors with peripheral neuropathy such as diabetes, uremia, amyloidosis and cryoglobulinemia, which suggests that peripheral neuropathy may play a pathophysiologic role in the development of RLS.

Key Words: Restless legs syndrome, peripheral neuropathy

Address for correspondence;
Yoon-Ho Hong, MD, PhD
Department of Neurology, Seoul National University
Seoul Metropolitan Government Hospital,
Shindaebang-2-dong 395, Dongjak-gu, Seoul, 156-707, Korea
Tel: +82-2-840-2713 Fax: +82-2-831-2826
E-mail: nrhong@gmail.com

말초신경질환, 특히 다발신경병증 환자들은 흔히 하지에 불쾌한 이상감각을 호소하며, 이러한 증상은 저녁이나 밤에 악화되고, 하지를 흔들거나 걷는 등의 움직임에 의해서 완화되는 특성을 보인다. 이러한 말초신경병증의 “하지불안” 증상은 하지불안증후군에서 보이는 임상적인 특성들과 매우 유사하고, 심지어 하지불안증후군의 필수 진단 기준에 부합하는 경우가 드물지 않다. 최근, Tan 등은 약

Table 1. Frequency of peripheral neuropathy in patients with restless legs syndrome

Studies	Techniques used for diagnosis	Frequency
Iannaccone et al., 1995	Electrical/QST/Morphometry (sural nerve)	Two or more abnormalities in 8/8 (100%)
Ondo & Jankovic., 1996	NCS/EMG	15/41 (37%)
Polydefkis et al., 2000	NCS/QST/IENFD (skin biopsy)	8/22 (36.4%)

QST; quantitative sensory test, IENFD; intraepidermal nerve fiber density.

Table 2. Frequency of restless legs syndrome in patients with peripheral neuropathy

Studies	Populations	Frequency
Rutkove et al., 1996	Polyneuropathy (EMG proven)	5.2%
Gemignani et al., 1997	Cryoglobulinemic neuropathy	4/12 (33.3%)
Gemignani et al., 1999	CMT1/2	10/27 (37%) in CMT2, 0/17 in CMT1
Gemignani et al., 2002	Polyneuropathy (clinically defined)	20/70 (28.6%)
Gemignani et al., 2006	Polyneuropathy (clinically defined)	29/97 (30%)
Dominguez et al., 2007	Fabry disease	4/11 (36.4%)
Nineb et al., 2007	Polyneuropathy (clinically defined)	22/41 (54%)
Gemignani et al., 2007	Diabetic/prediabetic neuropathy	33/99 (33.3%)

300여 명의 수근관증후군 환자들에게 하지불안증후군의 진단기준에서 “하지”를 “손”으로 대체한 짧은 흥미로운 설문지 조사 연구를 수행한 결과를 발표하였다.¹ 저자들은 약 14%에 해당하는 환자들에서 소위 “손” 불안증후군 (restless “hands” syndrome)의 진단을 내릴 수 있었다고 하여, 말초신경병증의 “하지불안” 증상이 하지불안증후군과 매우 유사한 특성을 보일 수 있음을 우회적으로 제시하였다.

하지불안증후군과 다발신경병증의 관련성은 두 질환의 유병률 연구에서도 확인할 수 있다. 모두 후향적 혹은 단면 연구로서 대상 환자 수가 매우 적고, 말초신경병증의 진단의 기준과 방법이 상이하며, 다양한 말초신경질환의 원인들을 포함하지 못하여 그 결과를 일반화시키기에는 제한이 있지만, 하지불안증후군 환자들에서 다발신경병증의 유병률은 일반 인구의 그것보다 대체적으로 높은 수준이다(Table 1).²⁻⁴ 역으로 다발신경병증 환자에서 하지불안증후군의 유병률도 상대적으로 높게 보고되었다(Table 2).⁵⁻¹² 하지불안증후군과 말초신경질환의 연관성을 뒷받침하는 또 하나의 근거는 두 질환군의 공통된 위험 인자에서 찾을 수 있다. 당뇨병이나¹³ 요독증¹⁴ 등은 다발신경병증의 원인이면서, 하지불안증후군의 위험인자라도 잘 알려져 있어 두 질환군이 병태생리 측면에서도 부분적으로 관련되어 있을 가능성이 있다. 또한, 가족성 유전분증 다발신경병증에서 하지불안증후군의 증상이 다발신경병증의 발현에 선행하여 나타난 한 가계와,¹⁵ 요천추 척추신경병증(lumbosacral radiculopathy)에 의한 하지불안증

후군의 첫 증상으로 주기성하지운동(periodic limb movements)이 나타난 증례는 두 질환이 병태생리적으로도 관련되어 있음을 보여주는 예라 하겠다.¹⁶

말초신경질환 환자들을 진료하는 임상으로서 저자에게 특히 흥미로운 점은 하지의 이상 감각을 주소로 내원한 환자들에서 “하지 불안” 증상이 흔하고, 심지어 “하지불안증후군”으로 진단이 가능한 경우가 드물지 않다는 점이다. Nineb 등은 최근 다발신경병증이 의심되어 의뢰된 환자들 가운데 55%(35/64)에서 하지불안증후군 진단을 내릴 수 있었다고 보고하면서,¹¹ 하지불안증후군의 임상양상과 진단기준에 대해 임상이나 환자들이 잘 모르고 있거나 익숙하지 않은 경우, 혹은 이상감각이나 통증을 대해서만 집착하고 하지불안증후군의 가능성을 감별 진단 목록에 두지 못할 경우 올바른 진단을 놓칠 수 있다고 주장하였다.

다발신경병증과 하지불안증후군의 관계에 대해서, 이 두 질환이 우연히 공존하는 것인지, 혹은 다발신경병증이 하지불안증후군의 병태생리에 관여하고 있는지, 또는 다발신경병증의 “하지 불안” 증상이 하지불안증후군을 단지 모방하고 있는 것인지 현재로서는 이들을 구별할 수 있는 좋은 방법이 없다. 더구나, 치료적인 면에서 이들을 구별하는 것이 어떤 의미가 있는지도 분명하지 않다. 다만, 전형적인 하지불안증후군과 구별되는 임상적 특성으로서, 다발신경병증을 동반한 하지불안증후군은 발병 연령이 다소 늦고, 통증을 주로 호소하며, 하지불안증후군의 가족력이 없는 경우가 더 많고, 증상의 진행이 다소 빠르며, 수면 중 하지이상운동이 동반되지 않는 경우가 더 잦다는 보고가

있다.^{3,4} 한편, 하지불안증후군을 동반하지 않은 다발신경병증과 비교하여, 하지불안증후군을 동반한 다발신경병증은 주로 세신경섬유(small fiber)를 주로 침범하는 양상을 보이고, 발가락 끝보다는 종아리에 주로 증상이 나타나며, 수면장애가 더 흔히 나타나는 등의 특성이 보고되었다.⁹⁻¹² 치료적인 측면에서 다발신경병증을 동반한 하지불안증후군에 도파민제제가 마찬가지로 효과적이라는 주장이 있으나,³ 최근 pregabalin이 효과적이었다는 보고도 있어 이에 대해 향후 체계적인 연구가 필요하다고 본다.¹⁷

결론적으로 하지불안증후군과 말초신경병증을 둘러싼 논란은 하지불안증후군의 진단을 위한 객관적인 생물학적 표지자의 부재에 기인한다. 특히, 현재의 하지불안증후군의 진단기준이 되는 “하지 불안” 증상은 종종 말초신경질환에서 발생하는 신경병증성 통증과 구별이 쉽지 않다. 하지불안증후군의 병태생리와 말초신경질환에서 발생하는 신경병증성 통증을 발생과 조절 기작이 어떤 관계가 있는지에 대한 향후 체계적인 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Tan EK, Koh KK, Arulanandam S, Lo YL. Restless hands symptoms in carpal tunnel syndrome. *Int J Clin Pract* 2004; 58:1000-1002.
2. Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P, et al. Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10:2-9
3. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996;47:1435-1441.
4. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000;55:1115-1121
5. Rutkove SB, Matheson JK, Logigian EL. Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1996; 19:670-672.
6. Gemignani F, Marbini A, Di Giovanni G, et al. Cryoglobulinaemic neuropathy manifesting with restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 1997;152:218-223.
7. Gemignani F, Marbini A, Di Giovanni G, Salih S, Terzano MG. Charcot-Marie-Tooth disease type 2 with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:1064-1066.
8. Gemignani F, Marbini A. Restless legs syndrome and peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72: 555.
9. Gemignani F, Brindani F, Negrotti A, Vitetta F, Alfieri S, Marbini A. Restless legs syndrome and polyneuropathy. *Mov Disord* 2006;21:1254-1257.
10. Domínguez RO, Michref A, Tanus E, Amartino H. Restless legs syndrome in Fabry disease: clinical feature associated to neuropathic pain is overlooked. *Rev Neurol* 2007;45:474-478.
11. Nineb A, Rosso C, Dumurgier J, Nordine T, Lefaucheur JP, Créange A. Restless legs syndrome is frequently overlooked in patients being evaluated for polyneuropathies. *Eur Neurol* 2007;14:788-792.
12. Gemignani F, Brindani F, Vitetta F, Marbini A, Calzetti S. Restless legs syndrome in diabetic neuropathy: a frequent manifestation of small fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2007;12:50-53.
13. Merlino G, Fratticci L, Valente M, et al. Association of restless legs syndrome in type 2 diabetes: a case-control study. *Sleep* 2007;30:866-871.
14. Gigli GL, Adorati M, Dolso P, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med* 2004;5:309-315.
15. Salvi F, Montagna P, Plasmati R, et al. Restless legs syndrome and nocturnal myoclonus: initial clinical manifestation of familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:522-555.
16. Walters AS, Wagner M, Hening WA. Periodic limb movements as the initial manifestation of restless legs syndrome triggered by lumbosacral radiculopathy. *Sleep* 1996;19:825-826.
17. Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz KM, Schindehütte J, Tings T, Paulus W. Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol Scan* 2007;115:347-350.