

## 주기성 사지운동장애와 사망률

### Periodic Limb Movement Disorder and Mortality

최재원

Jae-Won Choi

#### ■ ABSTRACT

Periodic limb movement disorder (PLMD) is a sleep-related movement disorder characterized by involuntary, rhythmic limb movements during sleep. While PLMD itself is not considered life-threatening, its association with certain underlying health conditions raises concerns about mortality risks. PLMD has been found to be associated with cardiovascular diseases such as hypertension and cardiovascular disease. The fragmented sleep caused by the repetitive limb movements and associated arousals may contribute to sympathetic activation, chronic sleep disruption, sleep deprivation, and subsequent cardiovascular problems, which can increase mortality risks. The comorbidities and health factors commonly associated with PLMD, such as obesity, diabetes, and chronic kidney disease, may also contribute to increased mortality risks. PLMD is often observed alongside other neurological disorders, including restless legs syndrome (RLS) and Parkinson's disease. The presence of PLMD in these conditions may exacerbate the underlying health issues and potentially contribute to higher mortality rates. Further research is needed to elucidate the specific mechanisms linking PLMD to mortality risks and to develop targeted interventions that address these risks. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2023 : 30(1) : 3-8**

**Keywords:** Cardiovascular disease; Mortality; Periodic limb movement disorder.

3

#### 서 론

수면 중 나타나는 주기성 사지운동(periodic limb movements in sleep, PLMS)은 대부분 잠을 자는 동안 불수의적으로 나타나는 사지의 반복적이고 상동적이며 주기적인 움직임이다(Hornyak 등 2006). 과거에는 야간 근간대성경련(nocturnal myoclonus)이라고도 했으나 더 이상 쓰이지 않는 용어이다. American Academy of Sleep Medicine (AASM) 기준에 따르면 PLMS는 수면다원검사에서 진폭이 8 uV 이상인 일련의 움직임이 0.5-10초 지속되고 5-90초마다 반복되는 일련의 움직임이 적어도 4번 이상 연속적으로 발생하

는 경우로 정의하고 있다. PLMS의 빈도를 평가하는 주기성 사지운동지수(periodic limb movement index, PLMI)는 총 수면 시간 중 시간당 PLMS가 나타나는 횟수이다. 과거 수면 장애의 국제 분류1판(International Classification of Sleep Disorder, ICSD-1)에 따르면 PLMI > 5/h의 경우에 비정상적으로 간주되었다. 하지만 이 기준은 어떠한 데이터를 기반으로 하지 않았으며 정상에서도 흔히 발생하는 무증상 PLMS와 증상이 있는 PLMS 즉, 주기성 사지운동장애(periodic limb movement disorder, PLMD)와의 구분에 효과가 없었다. 그래서 ICSD-2부터는 PLMD를 진단하기 위해서는 PLMI의 기준으로 성인에서 PLMI > 15/h, 소아에서 PLMI > 5/h이라는 수치를 설정하였다.

PLMI > 15/h의 유병률은 성인에서 5%-8%이며 나이가 들수록 증가한다(Scofield 등 2008; Bliwise 등 1988; Ancoli 등 1991). PLMS는 일반적으로 다른 수면 장애가 없는 건강한 사람에게서도 흔히 관찰되는 현상으로 PLMI가 15/h를 초과한다고 하여 반드시 PLMD로 진단을 할 수 있는 것은 아니다. PLMD로 진단하기 위해서는 PLMS에 의해 수면이 방해가 되거나 주간기능의 장애가 있어야 한다는 단서가 필

Received: June 6, 2023 / Revised: June 19, 2023

Accepted: June 19, 2023

노원을지대학교병원 정신건강의학과

Department of Psychiatry, Nowon Eulji University Hospital, Seoul, Korea

Corresponding author: Jae-Won Choi, Department of Psychiatry, Nowon Eulji University Hospital, 68 Hangeulbiseok-ro, Nowon-gu, Seoul 01830, Korea

Tel: 02) 970-8615, Fax: 02) 970-8753

E-mail: choijw2000@gmail.com

요하다. PLMS는 하지불안증후군(restless legs syndrome, RLS)과 깊은 관계가 있으며 하지불안증후군의 80%에서 수면다원검사상 PLMS가 발견된다(Allen 등 2014). 그러나 RLS 증상이 없는 PLMS는 일반적인 수면다원검사를 시행하는 환자의 25%에서도 발견된다(Chervin 등 2001). ICSD-3 진단기준에 따르면 PLMD는 RLS로 진단이 된 경우에는 진단을 내릴 수가 없다. RLS는 임상적인 증상으로만 진단이 가능하지만 PLMD의 진단에는 수면다원검사 결과와 RLS를 비롯한 기타 수면 장애의 배제가 필요하기 때문에 질환자체로는 드물다고 할 수 있다. PLMS와 RLS는 독립적으로 발생할 수 있지만 이들의 밀접한 연관성은 공통된 병인을 공유함을 시사한다(Stefansson 등 2007; Winkelmann 등 2007).

PLMD를 진단하기 위해서는 유의한 수준의 수면장애 증상이 동반되어야 한다. PLMD로 진단받은 환자들은 수면 중 발생하는 사지 및 몸의 움직임으로 인하여 수면을 방해 받으며 일시적인 각성이 발생할 수 있으며 수면의 질이 낮아지고 주간졸음 등의 증상을 호소한다. 이러한 불면증과 같은 증상으로 인해 심혈관 질환의 이환율과 사망률 등이 PLMD가 있는 환자에서 높아질 수 있다. 하지만 RLS 증상과 수면장애 증상을 조정한 후에도 PLMS 자체의 빈도 증가가 수축기 심부전 또는 말기 신장 질환과 유의미한 관련이 있으며 독립적으로 사망률이 증가할 수 있다는 연구결과도 있다(Yumino 등 2011; Benz 등 2000). 그리고 높은 RLS의 유병률과 RLS가 PLMS와의 공통된 병인을 가진다는 등의 이유로 대부분의 사망률 연구가 RLS와 PLMS를 구분하지 않고 수행되었다. 반대로 PLMD는 낮은 유병률을 가지고 있어 PLMD와 사망률을 직접적으로 다룬 연구가 많지 않았다. 그래서 이 글에서는 PLMD, PLMS 및 RLS와 사망률과 유의한 관계가 있다는 현재까지의 연구 성과를 정리하고자 한다.

## 본 론

PLMS 단독으로 전체 사망률을 증가시키는데 관련이 있다는 결과를 가진 우리나라에서 시행된 연구를 먼저 소개하려고 한다. 이 연구는 1344명을 대상으로 후향적으로 시행된 연구로 PLMI > 15/h인 그룹이 PLMI ≤ 5/h인 그룹에 비해 전체사망률의 위험 비율(hazard ratio, HR)이 1.99 (1.06-2.21,  $p=0.033$ )로 사망률이 2배가 높은 것으로 나왔다(Choi 등 2017). 그리고 5/h < PLMI ≤ 15/h인 그룹은 유의한 사망률 증가가 없어 ICSD-2에서 변경된 PLMD의 기준(PLMI > 15/h)이 예후의 차이를 보여주는 데 적절하다는 간접적인 의미도 주고 있다.

PLMS가 전체사망률과 관련이 있다는 연구 외에도 각각

의 병인에 따른 사망률증가와 관계된 연구에 대해 알아보 고자 하는데 대부분의 PLMS와 사망률에 대한 연구는 심혈관계질환과의 연관성에 주목하였다. 따라서 이 글에서는 주로 PLMS가 심혈관계질환에 미치는 영향 및 사망률 증가에 대해 알아보고 또 다른 여러 병인에 대해 알아보하고자 한다.

### 1. 심혈관계질환

수면호흡장애와 RLS/PLMS는 수면분절 등 일부 공통적인 병태생리학적 메커니즘을 공유함에도 불구하고 수면호흡장애는 심혈관계질환과 밀접한 연관이 있다는 것이 잘 알려져 있는 것에 반해(Kendzerska 등 2014) RLS/PLMS는 심혈관질환과의 연관성에 대해 상대적으로 과소탐구 되었다. 한 리뷰연구에 의하면 8개의 연구에서 RLS와 심혈관계질환 및 사망률과의 연관성이 일관되지 않게 나왔으며 메타분석에 의한 전체사망률의 위험비율(hazard ratio, HR)이 1.09이기는 했으나 유의하지 않았다(Kendzerska 등 2017). 이런 일관되지 않은 결과에 대해 연구자들은 RLS의 진단을 확정하는데 사용하는 정의나 진단기준이 연구마다 다르고 PLMS가 동반하였는지에 대한 정보가 부족하다는 것을 원인으로 기술하고 있다. 이에 반해 PLMS와 심혈관계질환 및 사망률과의 연관성은 3개의 연구에서 일관되게 연관성이 있는 결과를 보여 주었다. 이 연구들에서 PLMS에 동반된 각성 및 여러 동반 변수들을 보정한 후, PLMS에 동반된 각성과도 상관없이 PLMS 횟수가 증가함에 따라 심혈관계질환 발생의 위험률이 5%-26% 증가하였고 전체사망률은 5%가 증가하는 결과를 보였다.

RLS/PLMS가 심혈관계질환 및 사망률과의 연관이 있다는 연구들은 있지만 이에 대한 직접적인 기전을 설명하는 연구는 거의 없으며 여러 메커니즘이 가설로 제기될 수 있다.

#### 1) 교감신경 활성화(Sympathetic activation)

PLMS는 수면 중 교감신경계 활동 증가와 관련이 있다. 각각의 PLMS는 각성 반응을 동반할 수 있으며 이는 교감 신경 활성화, 혈압 상승 및 심박수 증가로 이어진다. 이러한 반복적인 교감신경의 급증과 혈액학적 변동은 고혈압 및 기타 심혈관 이상 발생에 기여할 수 있다(Pennestri 등 2013). 수면다원검사를 시행하면서 PLMS 전후의 혈압을 실시간으로 측정된 연구에서 PLMS가 각성을 동반하는 것과 상관없이 수축기 혈압 평균이 22 mm Hg, 이완기 혈압 평균이 11 mm Hg 상승하는 결과를 보이기도 하였다(Pennestri 등 2007). 한 연구에서는 하지 운동이 나타날 때마다 심박수가 10%-20% 증가하였다는 결과도 보고하였다(Winkelman 등 1999). 정상 수면에서는 수면 후 혈압이 10%-20% 감소 후 새벽 무

렵 최대로 낮아졌다가 각성 시 상승하게 되는 것이 일반적이  
 인데 교감신경 항진 등이 나타날 경우에는 야간혈압저하가  
 나타나지 않을 수도 있다(Thomas 등 2006). 이러한 현상을  
 non-dipping pattern이라고 하며 심혈관계질환 및 뇌혈관  
 질환의 위험성이 증가할 수 있다(Cuellar 2013). PLMS가 있  
 는 경우 야간혈압의 non-dipping pattern을 야기할 수 있으  
 며 이를 뒷받침해주는 연구로 수면다원검사 전후의 혈압을  
 측정하여 PLMI가 15 초과한 군에서 15 이하인 군에 비하여  
 수축기 혈압이 통계적으로 유의하게 덜 감소하였다는 연구  
 가 있다(Lee 등 2018). 수년 또는 수십 년 동안 매일 밤 반복  
 되는 혈압의 급증은 혈관 구조에 반복적인 스트레스를 유  
 발하여 혈관 재형성을 유발할 수 있다. 또한 혈압 변화로 인  
 한 혈류의 변동성은 전단 응력(shear stress), 혈소판 활성화  
 를 유도하여 죽상동맥경화증 및 잠재적으로 응고 과민 상  
 태를 유발하는 것으로 생각된다(Kario 등 2004).

**2) 수면 방해 및 분절(Sleep disruption and fragmentation)**

서론에서 말했듯이 PLMS는 여러가지 수면장애증상을  
 나타낼 수 있으며 다른 수면장애가 없고 PLMI가 15를 초과  
 하면 PLMD로 진단할 수 있다. 수면 동안의 주기적인 사지  
 움직임은 수면분절을 일으키고 수면의 구조를 변경시킬 수  
 있다. 반복되는 각성은 깊은 수면단계로 진행되는 것을 방  
 해하고 정상적인 수면 패턴을 이루지 못하게 한다. 이로 인  
 한 수면의 질 감소는 고혈압, 급성심혈관사건 등의 심혈관  
 질환의 위험을 증가시킨다(Cuellar 등 2007).

**3) 산화 스트레스 및 염증  
 (Oxidative stress and inflammation)**

수면 중 PLMS로 유도된 간헐적 저산소증 및 재산소화 현  
 상은 산화 스트레스 및 염증을 유발할 수 있다. 이러한 과정  
 은 내피 기능 장애, 혈관 리모델링 및 죽상 동맥 경화증의 발  
 달에 기여한다(Weinstock 등 2012; Cikrikcioglu 등 2011;  
 Baskol 등 2012). 한 연구에서는 PLMI가 45 이상으로 증가  
 한 RLS 환자에서 전신염증의 중요마커인 C-reactive pro-  
 tein (CRP)가 PLMI가 낮은 RLS 환자보다 3배 높게 나왔다  
 (Trotti 등 2012). 이 연구에서, RLS 자체는 CRP 수치 증가와  
 관련이 없는 것으로 보고되었다. 이는 PLMS가 CRP상승의  
 주요 조절인자임을 시사한다.

**4) 철분 결핍(iron deficiency)**

철분 결핍이 관상 동맥 심장 질환 환자의 유병률 증가와  
 관상 동맥 심장 질환 및 제2형 당뇨병 환자의 사망률 증가  
 와 관련이 있다는 연구가 있다(Haehling 등 2015). 그리고

심부전과 철분 결핍을 동시에 가진 환자에서 정맥 철분 요  
 법은 기능과 삶의 질을 개선하고 심부전 입원을 감소시키는  
 것으로 입증되었다(Ponikowski 등 2015). 이러한 연구들을  
 통해 철분 결핍이 RLS와 심혈관계질환의 관계에 어떠한 역  
 할을 한다고 예측할 수 있다. 하지만 RLS의 병태생리학에  
 서 철분 결핍은 중요한 기전이라고 할 수 있지만(Matthews  
 1976) PLMS와 RLS가 많은 부분에서 병인을 공유할 것이라  
 고 예상되는데도 불구하고 PLMS와 철분 결핍과의 관계는  
 알려진 바가 거의 없는 상태이다. 따라서 철분 결핍이 PLMS  
 의 심혈관계 질환을 증가시키는 요인 인지에는 대한 것으  
 생각 해보아야 할 문제이다.

PLMS가 여러가지 요인에 의해 심혈관계질환의 위험성을  
 높이고 사망률을 높일 수 있다는 것에 대해 알아보았다. 그  
 렳다면 과연 PLMS가 줄어들면 심혈관계질환의 이환률과  
 사망률이 낮아질 수 있을까 하는 물음이 남는다. 아쉽게도  
 이에 대한 연구는 찾을 수가 없었다. RLS 환자에서 도파민  
 효현제인 로티고틴을 사용하여 PLMS를 감소시키자 수면 중  
 혈압 “스파이크”의 수를 감소시켰다는 연구는 있지만(Bauer  
 등 2016) 이것이 PLMS의 심혈관계질환 위험에 영향을 미칠  
 지 여부는 아직 알려지지 않았다.

**2. 말기 신장 장애(End stage renal disorder, ESRD)**

일반 인구에서 PLMI > 15/h의 유병률은 성인에서 5%~  
 8%이지만 ESRD 환자에서는 50%~70%에서 PLMS가 관찰  
 될 정도로 흔히 나타나는 현상이다(Rijsman 등 2004; Hohl  
 등 2008). 그리고 ESRD 환자에서 PLMI가 일반인구에 비해  
 높은 수치를 보인다는 연구도 있으며(Jurado 등 2007; Parker  
 등 2005) 신장 이식을 받은 ESRD 환자에서 유의한 수준으로  
 PLMI가 줄었다는 보고도 있다(Beecroft 등 2008). ESRD와  
 PLMS는 밀접한 관계로 이와 관련된 연구가 많으며 사망률  
 에 대한 연구도 있어 소개하고자 한다. 29명의 수면방해 또  
 는 주간졸음 증상이 있는 ESRD 환자를 대상으로 한 케이  
 스 시리즈 연구에서 수면호흡장애보다도 PLMS가 독립적  
 인 사망률 예측인자였다(Benz 등 2000). 또 다른 연구에서  
 2개월 이상 안정적으로 투석을 받고 있는 30명의 ESRD 환  
 자들의 PSG를 시행하고 추적하였고 PLMI > 15/h인 경우  
 HR가 2.48 (1.11~5.52)로 나타났다(Jung 등 2010). 이 연구  
 에서도 apnea-hyponea index (AHI)나 산소포화도 저하보  
 다도 PLMS가 더 강력한 사망률의 예측인자였다. 이 두 연  
 구에서 모두 PLMS가 ESRD 환자의 사망률을 높이는 요인  
 으로 앞에서 설명한 밤동안의 혈압 및 심박수 증가 등을 가  
 설로 제시하고 있다. 이 외에도 ESRD 환자에서 야간수면  
 문제를 해결하기위해 벤조디아제핀 계열의 약물을 흔히 사

용하는데 이로 인한 사망률 증가를 보인 연구도 있다(Winkelmayr 등 2007). 요독증의 엄격한 조절을 위해 야간동안 투석을 하는 경우 수면호흡장애의 호전이 나타날 수 있고 이로 인해 사망률을 감소시킨다는 연구가 있지만(Hanly 등 2001; Hanly 등 2003) ESRD 환자에서 PLMS의 호전이 사망률을 감소시키는지는 아직 연구되지 않았다.

### 3. 신경계질환

신경계 질환과 연관되어 PLMS가 사망률을 증가시킨다는 연구는 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 환자 35명의 환자-대조군 연구만이 유일하였다. 이 연구에서 PLMI > 5/h인 그룹의 사망률이 관찰기간 동안 유의하게 높게 나타났다(7/19 (37%) vs. 1/16 (6%);  $p = 0.04$ ) (Alexander 등 2012).

PLMS가 신경학적 사망에 직접적으로 기여하지 않을 수 있지만 신경퇴행성 질환, 뇌졸중 및 인지 저하 등의 신경계 질환과 밀접한 관계를 가졌다는 연구는 많이 있다. PLMS 단독이 아니라도 이러한 조건은 신경학적 사망의 위험을 증가시킬 수 있으며 PLMS를 관련 사망률을 증가시킬 수 있는 근본적인 신경학적 상태의 잠재적 마커 또는 증상으로 간주하는 것이 중요하다.

## 6

### 1) 도파민 기능 장애

도파민은 운동 제어에 중요한 역할을 하며 PLMS 및 파킨슨병과 같은 신경퇴행성 질환 모두와 관련이 있다. 특히 파킨슨병에서 RLS/PLMS가 흔히 발견되고 같은 병인을 공유한다고 알려져 있다(Lee 등 2008; Angelini 등 2011). 하지만 사후 해부학 연구에서 RLS 환자에서 알파-시누클레인병증의 증거가 나타나지 않기도 하고(Pittock 등 2004) 파킨슨병 환자에서 PLMS의 유병률이나 심각도가 상관이 없다는 연구가 있는 등 아직은 논란이 많은 상태이다(Hwang 등 2019; Donald 등 2022).

### 2) 뇌졸중(Cerebrovascular accident, CVA)

유럽신경과 학회에서 발표한 수면장애가 뇌졸중에 미치는 위험 및 결과에 대한 가이드라인에서(Bassetti 등 2020) RLS가 뇌졸중과 관련이 있다는 연구도 있지만(Kendzierska 등 2017) 가장 최근의 메타 분석 연구에서는 교란변수들을 조정한 이후 RLS의 뇌졸중에 대한 위험에 대한 통계적 유의성은 사라지고 전체사망률에 대한 위험만 유의하게 더 높게 나타났다고 한다(Katsanos 등 2018). 이와는 대조적으로 PLMS 환자 9,823명과 대조군 9,416명이 포함된 메타 분석에서는 PLMS가 높은 그룹이 대조군에 비해 뇌졸중 이환

율이 1.3배 정도 높았으며( $OR = 1.267, p = 0.019$ ) PLMI가 높을수록 뇌졸중의 위험도도 증가하였다(Hedges'  $g = 0.860, p = 0.001$ ) (Lin 등 2018).

## 4. 대사질환

PLMS와 대사 질환 사이의 관계는 최근 몇 년 동안 주목을 받고 있다. PLMS와 대사질환으로 인한 사망률에 대한 연구는 찾을 수 없었지만 대사질환 역시 사망률을 증가시키는 질환이므로 몇 가지 잠재적인 기전에 대해 설명하고자 한다.

### 1) 수면 장애 및 일주기 리듬 장애

반복적으로 언급했듯이 PLMS는 수면문제를 야기할 수 있으며 이로 인한 수면 부족과 일주기 리듬의 변화가 인슐린 저항성, 포도당 대사 장애, 이상지질혈증을 포함한 대사 기능 장애와 관련이 있다는 연구가 많다. 이에 대한 설명으로는 수면부족 등의 문제가 포도당과 지질 조절에 관여하는 호르몬의 균형을 방해하여 대사 질환의 발병에 기여할 수 있다는 것이다(Innes 등 2012; Spiegel 등 1999).

### 2) 교감신경 활성화 및 자율신경 조절장애

PLMS는 수면 중에 교감신경 활성화 및 증가된 교감신경계 활동을 특징으로 한다. 교감 신경의 과잉 활동은 인슐린 저항성 및 포도당 대사 장애와 같은 대사 이상과 관련이 있다고 잘 알려져 있다. PLMS와 관련된 반복적인 각성은 교감-부교감 신경 불균형을 포함하여 자율신경 조절장애로 이어질 수 있으며, 이는 대사 조절 장애에 더 기여할 수 있다(Guggisberg 등 2007).

### 3) 염증반응 및 산화스트레스

PLMS로 인한 간헐적 저산소증 및 수면 장애는 염증반응 및 산화 스트레스를 유발할 수 있다. 염증성 사이토카인 및 산화 스트레스 마커들이 PLMS가 높은 대상군에서 높게 측정되었으며 이러한 마커들의 증가는 비만, 인슐린 저항성, 비알코올성 지방간 질환을 비롯한 대사성 질환의 발병에 기여하는 것으로 잘 알려져 있다(Gallego 등 2003).

## 결론

PLMS는 수면 중 불수의적으로 사지의 움직임이 반복적으로 나타나는 현상으로 대부분 하지에서 발생하며 수면 중 각성 등의 증상과 연관될 수 있다. PLMS는 RLS 환자의 약 80%-90%에서 보이지만 RLS에 특이적이지 않으며 나이가 들면서, 또 다른 질환에서도 흔히 관찰되며 수면 장애

가 없는 정상인에서도 나타날 수 있는 현상이다(Panagis 등 2021). 수면 방해 및 수면의 질 저하를 포함하여 PLMS와 관련된 만성 수면 장애는 주간 졸음 및 기능 장애로 이어질 수 있으며 이 경우에는 PLMD를 고려할 수 있다(ICSD-3). 이런 증상은 사고 위험 증가, 삶의 질 저하 및 잠재적인 장기적 건강 합병증에 기여하며 사망률도 증가시킬 수 있다. PLMS 증가가 전체사망률 증가와 연관이 있다는 연구도 많이 있지만(Choi 등 2017) 특히 심혈관계질환에 의한 사망률 증가와 연관이 있다는 연구가 대부분이다(Kendzierska 등 2017). 왜냐하면 수면 중 반복적인 사지의 움직임은 교감신경계 활성화에 기여하며 여러 연구에서 실제로 수면 중 움직임 직후에 혈압 및 심박수의 갑작스러운 증가 및 야간혈압의 non-dipping pattern을 측정하였고 이는 심혈관계질환의 유병률과 사망률 증가에 직접적인 영향을 줄 수 있기 때문이다(Pennestri 등 2007; Winkelman 등 1999; Thomas 등 2006; Lee 등 2018). PLMS는 ESRD 환자의 50%~70%에서 관찰되고 PLMI가 일반인구에 비해 높게 측정되는 등 ESRD와 밀접한 연관을 가지고 있다(Rijsman 등 2004; Hohl 등 2008; Jurado 등 2007; Parker 등 2005). 그리고 수면장애가 ESRD 환자의 사망에 미치는 영향은 수면호흡장애의 중요 변수인 AHI나 산소포화도 보다 PLMS가 더 강력하였다(Jung 등 2010). PLMS와 신경퇴행성질환과 연관이 있을 것이라는 연구는 많지만 신경계질환에 의한 사망률과 관련된 연구는 거의 없었다. 다만 메타분석에 의하면 PLMS가 높은 그룹이 대조군에 비해 뇌졸중 위험도가 높았으며 전체사망률도 높은 수치를 보였다(Lin 등 2018).

PLMS는 비교적 흔한 현상이지만 수면다원검사를 통해서만 확인할 수 있고, PLMD는 RLS 등의 수면장애가 배제되어야만 진단할 수 있어 유병률이 높지 않고, RLS는 임상증상만으로도 진단을 내릴 수 있는 유병률이 높은 질환이기 때문에 많은 사망률 관련 연구들이 RLS만 또는 RLS/PLMS를 대상으로 하고 있다. 하지만 최근 많은 연구들에서 RLS 증상을 조정된 후에도 PLMS 자체의 빈도 증가가 여러 질환의 이환율 및 사망률 증가와 연관이 있다는 결과를 보이고 있다(Yumino 등 2011; Benz 등 2000). 이는 RLS와 PLMS가 많은 부분에서 공통된 변인을 가지고 있지만 수면 중 움직임이라는 생리적인 반응이 여러 메커니즘을 통해 직접적으로 신체에 영향을 미치는 것이 이환율과 사망률을 증가시키는데 더 중요하다고 할 수 있다.

PLMI를 감소시키는 치료가 심혈관계질환의 이환율과 사망률을 감소시킨다는 증거는 부족한 상태이다. 이환율과 사망률 증가와 관련된 교감신경의 활성화, 혈압, 심박수, 인슐린 감수성, 포도당 내성과 같은 측정 가능한 중간 생리학

적인자에 대한 소규모 무작위 임상 시험 등의 연구가 앞으로 필요하다. 이러한 연구가 PLMS 감소와 함께 중간 생리학적인자의 개선을 입증한다면 향후 대규모 결과 연구에 대한 이론적 근거를 제공할 수 있을 것이다.

**중심 단어** : 사망률; 심혈관계 질환; 주기성 사지운동장애.

## REFERENCES

- Moszczynski AJ, Tandon A, Coelho FM, Zinman L, Murray B. Mortality associated with periodic limb movements during sleep in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Einstein* 2012;10:428-432.
- Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860-873.
- Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:496-500.
- Angelini M, Negrotti A, Marchesi E, Bonavina G, Calzetti S. A study of the prevalence of restless legs syndrome in previously untreated Parkinson's disease patients: absence of co-morbid association. *J Neurol Sci* 2011;310:286-288.
- Baskol G, Korkmaz S, Erdem F, Caniklioglu A, Kocyigit M, Aksu M. Assessment of nitric oxide, advanced oxidation protein products, malondialdehyde, and thiol levels in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2012;13:414-418.
- Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, Ferini-Strambi L, Brill AK, Bonsignore MR, et al. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *Eur J Neurol* 2020;27:1117-1136.
- Bauer A, Cassel W, Benes H, Kesper K, Rye D, Sica D, et al. Effects of rotigotine on the blood pressure elevations associated with periodic limb movements in restless legs syndrome. *Neurology* 2016;86:1785-1793.
- Beecroft JM, Zaltzman J, Prasad GV, Meliton G, Hanly PJ. Improvement of periodic limb movements following kidney transplantation. *Nephron Clin Pract* 2008;109:c133-c139.
- Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1052-1060.
- Bliwise DL, Carskadon MA, Dement WC. Nightly variation of periodic leg movements in sleep in middle aged and elderly individuals. *Arch Gerontol Geriatr* 1988;7:273-279.
- Chervin RD, Hedger KM. Clinical prediction of periodic leg movements during sleep in children. *Sleep Med* 2001;2:501-510.
- Cikrikcioglu MA, Hursitoglu M, Erkal H, Kinas BE, Sztajzel J, Cakirca M, et al. Oxidative stress and autonomic nervous system functions in restless legs syndrome. *Eur J Clin Invest* 2011;41:734-742.
- Cuellar NG, Strumpf NE, Ratcliffe SJ. Symptoms of restless legs syndrome in older adults: outcomes on sleep quality, sleepiness, fatigue, depression, and quality of life. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1387-1392.
- Cuellar NG. The effects of periodic limb movements in sleep (PLMS) on cardiovascular disease. *Heart Lung* 2013;42:353-360.
- Bliwise DL, Karroum EG, Greer SA, Factor SA, Trotti LM. Restless legs symptoms and periodic leg movements in sleep among pa-

- tients with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2022;12:1339-1344.
- Gallego M, Setién R, Izquierdo MJ, Casis O, Casis E. Diabetes-induced biochemical changes in central and peripheral catecholaminergic systems. *Physiological Research* 2003;52:735-741.
- Guggisberg AG, Hess CW, Mathis J. The significance of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of periodic leg movements in sleep. *Sleep* 2007;30:755-766.
- Jung HH, Lee JH, Baek HJ, Kim SJ, Lee JJ. Nocturnal hypoxemia and periodic limb movement predict mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1607-1613.
- Hanly PJ, Gabor JY, Chan C, Pierratos A. Daytime sleepiness in patients with CRF: impact of nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:403-410.
- Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 2001;344:102-107.
- Hohl-Radke F, Aedtner F, Domrose U, Neumann KH, Staedt J. Restless legs syndrome in patients on dialysis for kidney insufficiency: effect of medication. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:71-75.
- Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev* 2006;10:169-177.
- Innes KE, Selfe TK, Agarwal P. Restless legs syndrome and conditions associated with metabolic dysregulation, sympathoadrenal dysfunction, and cardiovascular disease risk: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2012;16:309-339.
- International Classification of Sleep Disorders—Third Edition (ICSD-3). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- Choi JW, Song JS, Lee YJ, Jeong DU. Periodic limb movements in sleep is associated with increased mortality. *Psychiatry Investigation* 2017;14:669-673.
- Jurado-Gamez B, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Munoz L, Cosano A, Aljama P. Sleep disorders are underdiagnosed in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2007;105:c35-c42.
- Kario K. Blood pressure variability in hypertension: a possible cardiovascular risk factor. *Am J Hypertens* 2004;17:1075-1076.
- Katsanos AH, Kosmidou M, Konitsiotis S, Tsivgoulis G, Fiolaki A, Kyritsis AP, et al. Restless legs syndrome and cerebrovascular/cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2018;137:142-148.
- Kendzierska T, Kamra M, Murray BJ, Boulos MI. Incident cardiovascular events and death in individuals with restless legs syndrome or periodic limb movements in sleep: a systematic review. *Sleep* 2017;40:zsx013.
- Kendzierska T, Mollayeva T, Gershon AS, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2014;18:49-59.
- Lee JE, Shin HW, Kim KS, Sohn YH. Factors contributing to the development of restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;24:579-582.
- Lin TC, Zeng BY, Chen YW, Wu MN, Chen TY, Lin PY, et al. Cerebrovascular accident risk in a population with periodic limb movements of sleep: a preliminary meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2018;46:1-9.
- Matthews WB. Letter: iron deficiency and restless legs. *Br Med J* 1976;1:898.
- Lee MH, Choi JW, Oh SM, Lee YJ. Decreased nocturnal blood pressure dipping in patients with periodic limb movements in sleep. *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2018;25:51-57.
- Drakatos P, Olaithe M, Verma D, Ilic K, Cash D, Fatima Y, et al. Periodic limb movements during sleep: a narrative review. *J Thorac Dis* 2021;13:6476-6494.
- Parker KP, Bliwise DL, Bailey JL, Rye DB. Polysomnographic measures of nocturnal sleep in patients on chronic, intermittent daytime haemodialysis vs. those with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1422-1428.
- Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, Lavigne G, Lanfranchi PA. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2007;68:1213-1218.
- Pennestri MH, Montplaisir J, Fradette L, Lavigne G, Colombo R, Lanfranchi PA. Blood pressure changes associated with periodic leg movements during sleep in healthy subjects. *Sleep Med* 2013;14:5-561.
- Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006;354:2368-2374.
- Pittcock SJ, Parrett T, Adler CH, Parisi JE, Dickson DW, Ahlskog JE. Neuropathology of primary restless leg syndrome: absence of specific tau- and alpha-synuclein pathology. *Mov Disord* 2004;19:695-699.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Ruschitzka F, Anker SD. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657-668.
- Rijsman RM, de Weerd AW, Stam CJ, Kerkhof GA, Rosman JB. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in dialysis patients. *Nephrology* 2004;9:353-361.
- Scofield H, Roth T, Drake C. Periodic limb movements during sleep: population prevalence, clinical correlates, and racial differences. *Sleep* 2008;31:1221-1227.
- Hwang SR, Hwang SW, Chen JC, Hwang JH. Association of periodic limb movements during sleep and Parkinson disease. *Medicine* 2019;98:51.
- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *The Lancet* 1999;354:1435-1439.
- Stefansson H, Rye DB, Hicks A. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007;357:639-647.
- Trotti LM, Rye DB, De Staercke C, Hooper WC, Quyyumi A, Bliwise DL. Elevated C-reactive protein is associated with severe periodic leg movements of sleep in patients with restless legs syndrome. *Brain Behav Immun* 2012;26:1239-1243.
- von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:659-669.
- Weinstock LB, Walters AS, Pauksakon P. Restless legs syndrome—theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms. *Sleep Med Rev* 2012;16:341-354.
- Winkelman JW. The evoked heart rate response to periodic leg movements of sleep. *Sleep* 1999;22:575-580.
- Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 2007;39:1000-1006.
- Winkelmayer WC, Mehta J, Wang PS. Benzodiazepine use and mortality of incident dialysis patients in the United States. *Kidney Int* 2007;72:1388-1393.
- Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, et al. Relation of periodic leg movements during sleep and mortality in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2011;107:447-451.