

Comparison of Sleep Quality and Polysomnographic Findings in Patients with RLS according to the Presence of Periodic Limb Movements during Sleep

Mi-Yeon Eun, Hung Youl Seok, Jung Bin Kim and Ki-Young Jung

Department of Neurology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

하지불안증후군 환자에서 주기성 사지운동의 동반유무에 따른 수면의 질 및 수면다원검사 결과 비교

은미연, 석홍열, 김정빈, 정기영

고려대학교 의과대학 신경과학교실

Received May 13, 2011

Revised June 1, 2011

Accepted June 8, 2011

Address for correspondence

Ki-Young Jung, MD
Department of Neurology,
Korea University
College of Medicine,
126-1 Anam-dong 5-ga,
Seongbuk-gu, Seoul 136-705,
Korea
Tel: +82-2-920-6649
Fax: +82-2-925-2472
E-mail: jungky@korea.ac.kr

Objectives: Although it has been reported that periodic limb movements during sleep (PLMS) is present up to 80% in patients with restless legs syndrome (RLS), it is unclear that PLMS could influence on sleep quality and excessive daytime sleepiness (EDS) in patient with RLS. To investigate influence of PLMS on sleep quality and EDS, we analyzed sleep quality and EDS in patient with RLS. **Methods:** Fifty five RLS patients were included in this study. RLS was diagnosed according to International Restless Legs Syndrome Study Group criteria. Patients were classified into two groups according to the presence of PLMS. Group I (n=32) consisted of RLS patients without PLMS. Group II (n=23) consisted of RLS patients with PLMS. The severity of RLS symptom was assessed using International RLS Study Group Rating Scale (IRLS). Subjective sleep quality was assessed by Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Athens Insomnia Scale (AIS), and Epworth Sleepiness Scale (ESS). Serum ferritin level and polysomnographic parameters were also compared between both groups. **Results:** Mean age was significantly higher in RLS patients with PLMS ($p<0.05$). IRLS, PSQI, ESS and AIS were not significantly different between groups. Among sleep parameters on polysomnography only PLM related variables were significantly higher in RLS patients with PLMS. **Conclusions:** Our study suggests that presence of PLMS in patient with RLS has no significant negative effect on sleep quality and excessive daytime sleepiness.

J Korean Sleep Res Soc 2011;8:4-8

Key Words: Restless legs syndrome, Periodic limb movements, Sleep quality, Excessive daytime sleepiness, Polysomnography.

서 론

하지불안증후군(Restless legs syndrome)은 하지를 포함한 전신에 가만히 있을 때 발생하는 이상감각으로 정의되며 주로 저녁 및 야간에 발생하거나 악화되면서, 움직임을 통해 해소되는 특징을 갖는다.¹ 하지불안증후군은 감각운동증상으로 정의되지만 임상적으로는 수면의 질 저하와 불면증, 주간 졸음증 등에 의한 삶의 질 저하가 환자들의 주된 문제가 되고^{2,3} 수면장애 환자의 15% 가량을 차지할 만큼 수면장애의 흔한 원인 중 하나이다. 하지불안증후군 환자의 수면양상

은 수면주기 중 1단계 수면이 많아지고 2단계 수면이 적어지며, 수면주기에 잦은 변화를 보이고, 수면효율이 낮으며, 주기성 사지운동지수와 주기성 사지운동관련 각성지수가 정상대조군보다 유의하게 높은 양상을 보인다.⁴

수면중 주기성 사지운동은 수면장애를 전혀 호소하지 않는 정상인의 4~11%에서 관찰되고⁵⁻⁷ 연령이 증가함에 따라서 그 빈도가 증가한다.⁸⁻¹⁰ 또한, 수면중 주기성 사지운동은 하지불안증후군에서 높은 동반율을 보이지만 렘수면행동장애(REM sleep behavior disorder), 폐쇄성수면무호흡증 및 기면증 등 다른 수면질환에서도 자주 관찰이 된다.^{4,11} 수면중

주기성 사지운동이 수면에 미치는 영향에 대해서는 비교적 연구가 되어 있지만,^{12,13} 주기성 사지운동이 흔히 동반되는 하지불안증후군 환자에서 수면에 미치는 영향에 대해서는 잘 연구가 되어있지 않다. 이전의 연구를 통해 유추해 보면, 수면중 주기성 사지운동은 하지불안증후군의 수면 질이나 주간 증상에 큰 영향을 미치지 않을 가능성이 있다. 즉, 수면중 주기성 사지운동이 하지불안증후군에 단순히 우연히 잘 동반되는 하나의 증상이거나 단순히 수면의 부수현상(epiphenomenon)일 가능성이 있다는 것이다. 그러나 다른 한편으로는, 수면중 주기성 사지운동이 정상인이나 다른 수면장애에 서와는 달리 하지불안증후군의 병태생리와 밀접한 고유의 증상으로 수면의 질과 구조에 영향을 미칠 수도 있다. 실제로 하지불안증후군이 심할수록 수면중 주기성 사지운동이 심해진다는 보고도 있으며,¹⁴ 이를 근거로 수면중 주기성 사지운동지수가 하지불안증후군의 정도를 평가하는 지표로 이용되기도 했다.

본 연구는 하지불안증후군에서 수면중 주기성 사지운동이 환자의 수면의 양과 질적인 측면에 어떤 영향을 주는지 살펴보고, 주기성 사지운동이 하지불안증후군의 고유증상인지 아니면 잘 알려지지 않은 기전에 의해서 흔히 동반되는 부수증상인지를 알아보려고 한다.

대상 및 방법

대상환자

2007년 3월부터 2010년 3월까지 고려대학교 안암병원의 수면센터에 내원하여 하지불안증후군을 새롭게 진단받고 치료를 받은 적이 없는 환자 77명 중에서, 정신과적인 질환이 있거나 수면에 영향을 줄 만한 약물을 복용 중이거나, 수면다원검사와 체계적인 수면설문지를 모두 시행하지 않은 22명을 제외한 55명의 환자를 대상으로 하였다. 하지불안증후군의 진단은 International RLS Study Group Criteria의 임상적 진단기준을 모두 만족하는 경우로 하였다.¹⁵ 수면다원검사에서 주기성 사지운동이 수면시간당 15 미만인 경우를 하지불안증후군만 있는 환자(group 1)로, 15 이상인 환자를 주기성 사지운동을 동반한 환자(group 2)로 구분하였다.

수면설문

하지불안증후군의 정도를 평가하기 위해 하지불안증후군 평가척도(International RLS rating score)를 시행하였고¹⁶ 수면의 질 저하 및 주간 졸림증, 불면증 등을 평가하기 위하여 Pittsburgh Sleep Quality Index(PSQI),¹⁷ Epworth Sleepiness Scale(ESS),¹⁸ Athens Insomnia Scale(AIS)¹⁹를 시행하였다.

야간수면다원검사

모든 환자는 하룻밤 동안의 야간수면다원검사를 시행하였고 뇌파, 안전위도검사, 호흡노력 및 호흡측정장치, 산소농도측정장치, 양쪽 앞 정강근 및 턱의 근전도를 이용하여 주기성 사지운동 및 기타 수면질환 유무를 확인하였다. 주기성 사지운동의 척도로는 수면중 주기성 사지운동지수(PLMS index, number of periodic limb movements per hour of sleep), 주기성 사지운동관련 각성지수(PLMS arousal index, PLMS associated with arousal per hour of sleep), 각성시 주기성 사지운동지수(PLMW index, number of PLM per hour of wakefulness)를 계산하였다. 수면중 주기성 사지운동은 0.5~10초 동안 지속되는 4개의 연속된 일련의 운동이 5~90초의 간격으로 분리되어 나타나는 경우로 하였다.²⁰

통계분석

두 군에서 임상수면 설문지 결과와 야간수면다원검사 결과를 비교하였으며 모든 분석은 SPSS Window 12.0 K로 처리하였다. 단변량 분석에서 연속변수는 Student's t-test를 사용하였고, 범주형 변수는 χ^2 test를 사용하여 분석하였으며 양측 검정으로 하여 유의수준은 p값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

결 과

주기성 사지운동이 동반된 하지불안증후군 환자는 23명(41.8%)이었다. 평균 연령은 주기성 사지운동을 동반한 환자가 그렇지 않은 환자에 비해 유의하게 높았다(1군: 49.1±13.0세, 2군: 56.6±11.3세, p=0.031). 성비, 체질량지수 및 혈청 ferritin 값은 두 군간에 통계학적인 차이는 없었다(Table 1). 수면무호흡증은 2군에서 좀 더 많았으나(1군 43.8%, 2군 65.2%) 통계적 유의성은 없었으며, 렘수면행동장애는 각 1명

Table 1. Demographic characteristics (mean±SD)

	RLS only group (n=32)	RLS with PLMS group (n=23)	p-value
Age (yr)	49.1±13.0	56.6±11.3	0.031
Gender(F/M)	23F/9M	13F/10M	0.264
BMI (kg/m ²)	22.7±2.9	23.8±2.5	0.143
Ferritin (ng/mL)	91.7±88.4	101.8±91.0	0.749
OSA (%)	43.8	65.2	0.172

Student's t-tests (except for gender and OSA for which a χ^2 test was used). RLS: restless legs syndrome, PLMS: periodic limb movements during sleep, BMI: body mass index, OSA: obstructive sleep apnea

씩 관찰되었다. PSQI, AIS 및 ESS는 두 군간에 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 2). 하지불안증후군 중등도 평가척도는 주기성 사지운동을 동반한 군이 약간 높은 경향이 있었으나 통계학적 유의성은 없었다.

수면다원검사 결과에서 총 수면시간, 수면효율, 수면잠복기 및 수면구조는 두 군간에 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 3). 수면중 주기성 사지운동지수, 주기성 사지운동관련 각성지수는 주기성 사지운동을 동반한 하지불안증후군 환자군에서 높게 나타났으나($p < 0.001$), 각성시 주기성 사지운동지수는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 총 각성지수가 주기성 사지운동을 동반한 하지불안증후군 환자군에서 더 높은 경향을 보였으나, 이는 주기성 사지운동관련 각성지수 증가에 의한 차이로 생각되었다. 수면중 주기성 사

지운동지수는 연령과 낮은 정도의 상관관계를 보였고($r = 0.271, p = 0.046$), 하지불안증후군 중등도 평가척도와는 의미 있는 상관관계를 보이지 않았다($r = 0.163, p = 0.235$).

고찰

저자들은 본 연구에서 하지불안증후군 환자의 수면중 주기성 사지운동이 수면의 질과 주간 증상에 의미있는 영향을 주지 않음을 확인하였다. 또한, 수면중 주기성 사지운동이 동반된 환자군이 그렇지 않은 환자군에 비해 연령이 많았으나, 하지불안증후군의 중등도는 연령과 특별한 상관관계를 보이지 않았다. 이는 나이가 들수록 수면중 주기성 사지운동이 증가한다는 기존 연구결과와 잘 일치하며,²¹ 수면중 주기성 사지운동이 하지불안증후군의 중등도와는 별개임을 시사하는 소견이다.

수면중 주기성 사지운동은 감각증상을 동반하지 않고 수면장애를 동반하지 않는 경우가 흔하며 연령이 증가함에 따라 정상인에서도 그 빈도가 증가하고^{8,9} 여러 다른 수면질환에서 흔히 동반된다.^{4,11} 최근 하지불안증후군의 유전학적 연구에서 하지불안증후군 증상과는 독립적으로 주기성 사지운동과 BTBD9 유전자의 연관성이 밝혀졌다.²² 이러한 소견들과 본 연구결과를 종합해 볼 때, 수면중 주기성 사지운동은 하지불안증후군의 고유한 증상으로 보기는 어려운 측면이 있다.

Table 2. Clinical sleep scales and questionnaires of RLS only group and RLS with PLMS group (mean±SD)

	RLS only group (n=32)	RLS with PLMS group (n=23)	p-value
PSQI	12.1±5.0	11.2±4.6	0.511
ESS	5.8±3.5	5.8±4.6	0.976
AIS-8	11.4±5.8	11.7±6.3	0.825
IRLS	20.3±9.3	23.5±8.1	0.196

PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, ESS: Epworth Sleepiness Scale, AIS: Athens Insomnia Scale, IRLS: International RLS Study Group Rating Scale, RLS: restless legs syndrome, PLMS: periodic limb movements during sleep

Table 3. Polysomnographic characteristics of RLS only group and RLS with PLMS group (mean±SD)

	RLS only group (n=32)	RLS with PLMS group (n=23)	p-value
Total sleep time (min)	342.5±67.9	321.5±82.7	0.307
Wake-after sleep-onset (min)	69.4±56.0	81.7±67.9	0.468
Sleep efficacy (%)	77.5±13.7	76.3±19.5	0.779
Sleep latency (min)	27.9±29.5	20.5±30.4	0.372
REM latency (min)	130.2±87.2	122.7±83.6	0.751
Stage 1 (%)	20.3±9.3	23.5±8.1	0.402
Stage 2 (%)	48.3±12.0	46.9±12.8	0.698
Stage 3 (%)	10.3±7.2	8.2±6.7	0.270
Stage 4 (%)	3.4±4.2	2.8±5.7	0.621
REM sleep (%)	18.7±7.9	20.0±7.8	0.553
PLMS index	2.3±3.1	47.9±31.2	<0.001
PLMW index	28.6±26.3	38.6±37.4	0.259
PLMS arousal index	1.5±3.0	9.4±8.1	<0.001
Spontaneous arousal index	10.8±8.5	8.4±6.7	0.274
Total arousal index	22.5±10.9	29.8±16.4	0.051

REM: Rapid eye movement, PLMS index: number of periodic limb movements per hour of sleep, PLMW index: number of periodic limb movements per hour of wakefulness, PLMS arousal index: periodic limb movements associated with arousal per hour of sleep, RLS: restless legs syndrome, PLMS: periodic limb movements during sleep

그러나 하지불안증후군 환자에서 주기성 사지운동의 동반율이 80~90%로 높다는 점과⁴ 공통된 병인으로 A11 도파민 시스템의 장애가 동반되어 있으며,²³ 하지불안증후군과 수면 중 주기성 사지운동 모두 도파민 계통의 약물로 호전되는 점은 두 증후군 사이의 강한 연관성을 시사하는 소견이다.²⁴ 이러한 연관성을 바탕으로 주기성 사지운동의 하지불안증후군 내적표현형(endophenotype)으로서의 역할이 제안되기도 하였다.²⁵ 최근 한 연구에서는 도파민 제제에 대한 효과와 수면 중 주기성 사지운동이 없는 하지불안증후군 환자를 하지불안증후군 유사(RLS-like) 환자로 분류하여, 도파민 제제에 반응이 좋고 주기성 사지운동이 동반된 전형적인 하지불안증후군 환자와의 임상적, 수면다원검사상 특징을 비교하였다. 이 연구에서 하지불안증후군 유사 환자군은 발병 연령이 보다 낮고 정신과적인 병력이 흔히 동반되어, 아마도 전형적인 하지불안증후군과는 구분되는 별개의 증후군일 가능성을 제시하였다.²⁶

수면 중 주기성 사지운동은 하나의 질환이라기보다는 수면 중 발생하는 현상학적 용어로 이러한 현상이 하지불안증후군과 단순히 우연하게 자주 동반되는 것인지, 아니면 하지불안증후군에서 나타나는 운동증상으로서 하지불안증후군의 연장선상에 있는 것인지 단정짓기는 어렵다. 본 연구결과는 수면 중 주기성 사지운동이 하지불안증후군에서 동반되더라도 별개의 임상적인 의미는 갖기 어려우며, 따라서 독립된 운동증상이나 질환으로서 영향을 미치기보다는 공통된 병인을 기전으로 동반되는 비특이적인 수면현상일 가능성이 더 높다는 것을 시사한다.

우리 결과에서는 하지불안증후군 환자에서 주기성 사지운동의 동반율이 41.8%로 외국의 결과들에 비해 낮은 결과를 보였다. 국내에서는 아직 주기성 사지운동의 유병률 및 하지불안증후군 환자에서 주기성 사지운동의 동반율이 알려져 있지 않아 비교가 어렵다. 이러한 차이를 나타내게 하는 요인으로는, 이전의 연구들이 주기성 사지운동의 정의를 수면 중 주기성 사지운동지수 5/hr를 기준으로 하였던 것에 비해 본 연구에서는 개정된 기준인 15/hr를 기준으로 하였다라는 점과, 수면 중 주기성 사지운동의 야간 변동성이 큰 데 반해¹² 본 연구에서는 하룻밤만의 측정자료를 기준으로 했다는 점이 기존의 연구결과와의 차이를 유발했을 가능성이 있다.

이 연구의 가장 큰 제한점은 환자수가 적다는 점이며, 그로 인해 수면무호흡증과 같은 수면의 질에 영향을 줄 수 있는 기타 수면질환이 있는 환자를 배제하지 않고 분석했던 것을 들 수 있다. 그러나 두 군간에 수면무호흡증과 렘수면행동장애 외의 수면질환은 관찰되지 않았고 그 비율도 두 군에서 통계학적으로 큰 차이는 보이지 않았으며 무호흡-저호흡지

수도 두 군에서 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않아, 연구 결과에 미치는 영향은 크지 않을 것으로 생각되었다. 또한 이차성 하지불안증후군을 완전히 배제하지 못하였던 점도 제한점이 될 수 있다. 하지불안증후군이 환자의 주관적 증상을 바탕으로 진단하는 하나의 증후군으로 생각되는 만큼 원발성 하지불안증후군과 이차성 하지불안증후군의 경우 다른 병태생리 및 임상경과를 보일 수 있을 것으로 생각되므로 추후에는 원발성 하지불안증후군 환자를 대상으로 한 대규모 연구가 더 필요할 것이다.

이 연구는 하지불안증후군에서 수면 중 주기성 사지운동이 수면의 질, 주간 졸림증 등의 임상증상과 수면구조, 수면효율 및 각성지수 등의 수면다원검사 결과에 별다른 영향을 주지 않는다는 것을 확인한 연구로, 하지불안증후군에서 수면 중 주기성 사지운동의 병태생리적 의미에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-119.
- Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:128-147.
- Ulfberg J, Nyström 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.
- Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapiere O, Lespérance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-65.
- Kales A, Wilson T, Kales JD, et al. Measurements of all-night sleep in normal elderly persons: effects of aging. *Am Geriatr Soc* 1967;15:405-414.
- Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Scarone S, Soldatos CR. Nocturnal myoclonus and nocturnal myoclonic activity in the normal population. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1982;36:129-140.
- Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002;53:547-554.
- 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.
- Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. *Ann Neurol* 1980;8:416-421.
- Hornyak M, Trenkwalder C. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the elderly. *J Psychosom Res* 2004;56:543-548.
- Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology* 2002;59:1889-1894.
- Hornyak M, Riemann D, Voderholzer U. Do periodic leg movements influence patients' perception of sleep quality? *Sleep Med* 2004;5:597-600.
- Haba-Rubio J, Staner L, Krieger J, Macher JP. What is the clinical significance of periodic limb movements during sleep? *Neurophysiol Clin* 2004;34:293-300.

14. Allen RP, Earley CJ. Validation of the Johns Hopkins restless legs severity scale. *Sleep Med* 2001;2:239-242.
15. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995; 10:634-642.
16. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-132.
17. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
18. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-545.
19. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res* 2000;48:555-560.
20. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, et al. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med* 2007;3:121-131.
21. Ferri R, Manconi M, Lanuzza B, et al. Age-related changes in periodic leg movements during sleep in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2008;9:790-798.
22. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007;357:639-647.
23. Clemens S, Rye D, Hochman S, et al. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006;67:125-130.
24. Hening WA. Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome. *Am J Med* 2007;120:S22-S27.
25. Winkelman JW. Periodic limb movements in sleep--endophenotype for restless legs syndrome? *N Engl J Med* 2007;357:703-705.
26. Baumann CR, Marti I, Bassetti CL. Restless legs symptoms without periodic limb movements in sleep and without response to dopaminergic agents: a restless legs-like syndrome? *Eur J Neurol* 2007;14:1369-1372.