

Controversies in Clinical Neurophysiology

하지불안증후군의 원인은 중추신경계의 이상인가?
말초신경계의 이상인가?

하지불안증후군이 중추신경계 질환임을 시사하는 임상적, 신경영상학적, 신경생리학적 증거들에 관하여

고려대학교 의과대학 신경과학교실, 고려대학교의료원 안암병원 신경과

정 기 영

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

Clinical, Neuroimaging and Neurophysiologic Evidences of Restless Legs Syndrome as a Disorder of Central Nervous System

Ki-Young Jung, M.D.

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

Received 8 December 2008; accepted 10 December 2008.

Restless legs syndrome (RLS) is a sensorimotor neurological disorder in which the primary symptom is a compelling urge to move the legs, accompanied by unpleasant and disturbing sensations in the legs. Although pathophysiologic mechanism of RLS is still unclear, several evidences suggest that RLS is related to dysfunction in central nervous system involving brain and spinal cord. L-DOPA, as the precursor of dopamine, as well as dopamine agonists, plays an essential role in the treatment of RLS leading to the assumption of a key role of dopamine function in the pathophysiology of RLS. Patients with RLS have lower levels of dopamine in the substantia nigra and respond to iron administration. Iron, as a cofactor in dopamine production, plays a central role in the etiology of RLS. Functional neuroimaging studies using PET and SPECT support a central striatal D2 receptor abnormality in the pathophysiology of RLS. Functional MRI suggested a central generator of periodic limb movements during sleep (PLMs) in RLS. However, to date, we have no direct evidence of pathogenic mechanisms of RLS.

Key Words: Restless legs syndrome, dopamine, iron, A11 neuron

Address for correspondence;
Ki-Young Jung, MD
Department of Neurology, Korea University Medical Center
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

하지불안증후군은 주로 다리에 감각-운동장애를 초래하는 신경 질환이다.¹ 증상은 주로 다리에 불편하고 불쾌한 감각이 동반되거나 이 감각에 의하여 다리를 움직이고 싶은 충동이 생기며, 때로 이러한 움직이고 싶은 충동은 이상감각이 없이도 나타나고, 다리 부위에 더해서 팔과 다

른 몸 부위에도 나타나기도 한다. 움직이고자 하는 충동이 나 불쾌한 감각들이 늘거나 앉아있는 상태 즉 쉬거나 활동을 하지 않을 때 시작되거나 심해진다. 움직이고자 하는 충동이나 불쾌한 감각들이, 걷거나 스트레칭과 같은 운동에 의해, 최소한 운동을 지속하는 한, 부분적으로 또는 거의 모두 완화된다. 움직이고자 하는 충동이나 불쾌한 감각들이 낮보다는 저녁이나 밤에 악화되거나, 저녁이나 밤에만 나타난다.

하지불안증후군의 발생 기전과 병태생리는 정확히 밝혀지지는 않았으나, 임상적, 신경생리학적 그리고 영상의학적 소견들이 말초성보다는 중추성 기원이라는 이론이 좀더 설득력이 있는 것으로 생각한다.

1. 하지불안증후군의 증상과 도파민 및 철분과의 연관성

하지불안증후군은 중추성 도파민계와 연관이 있다. L-dopa 및 도파민 작용제는 하지불안증후군의 증상을 개선시킨다. 최근에 발표된 무작위 이중맹검 연구들에서 도파민 작용제인 ropinirole과 pramipexole이 위약보다 하지불안증후군의 증상을 우월하게 감소시켰다.^{2,3} 또한, 도파민의 작용을 억제하는 약들이 하지불안증후군을 악화시키는 소견도 하지불안증후군에서의 도파민 연관성을 반증하는 것이라 하겠다. 뇌혈관장벽을 통과하지 못하는 도파민억제제는 하지불안증후군을 악화시키지 않는다.

하지불안증후군은 임신, 만성신부전, 심한 빈혈 상태 등 철분 결핍 상태에서 발생률이 높는데 이는 도파민 대사에 철분이 필요하기 때문으로 생각하고 있다.⁴ 즉, 철분은 타이로신에서 도파로 전환하는 데 필요한 효소인 tyrosine hydroxylase의 중요한 보조인자이기 때문에 철분이 결핍되면 도파민 생성이 저하되고 이로 인하여 하지불안증후군이 잘 생기고, 기존의 증상이 악화된다는 것이다. 흥미로운 것은 말초혈액의 철 성분과는 연관이 없고, 뇌척수액의 철분 농도와 연관이 있다는 것이다. 즉, 뇌의 철분이 부족하게 되어 중추성 도파민의 작용이 저하되는 것으로 생각하고 있다. 하지불안증후군 환자는 대조군보다 뇌척수액 철, 페리틴의 농도가 유의하게 감소되어 있으며, 철분을 투여하였을 때 증상이 개선되었다. 뇌MRI에서 하지불안증후군 환자의 흑색질 철분의 고신호가 대조군보다 유의하게 감소되어 있는 것은 하지불안증후군에서 중추 철분의 중요성을 보여준다.⁵ 뇌줄기 핵들의 밀도는 경두개초음파를 이용하여 비침습적으로 분석이 가능한데, 하지불안증후군 환자는 대조군보다 흑색질의 초음파 밀도가 유

의하게 감소되고, 이는 가족력과 연관이 있었으며, 민감도와 특이도가 우수하였다.⁶ 이러한 경향은 증상성 하지불안증후군에서도 똑같이 나타나므로 기저 질환에 관계없이 흑색질의 철분 감소가 하지불안증후군의 공통된 병태생리임을 시사한다.

뇌경색 이후에 반대쪽 하지에 하지불안증후군이 새로이 발생한 증례들은 병변이 모두 바닥핵을 포함하였으며,⁷⁻⁹ 이 또한 하지불안증후군의 도파민계와의 연관성을 시사하는 소견이라 볼 수 있다.

2. 하지불안증후군의 발생자: 척수의 역할

하지불안증후군 환자의 하지 근육의 표면 근전도검사상 근육군들의 수축이 일정한 순서로 진행되는 것을 확인할 수 있는데, 이는 아마도 척수에서의 신호가 말초로 차례로 전달되면서 나타나는 현상으로 이해할 수 있다.¹⁰ 또한, 척수마취 후에 하지불안증후군이 일시적으로 생기거나, 뇌간을 침범한 뇌사상태의 환자에서 하지불안증후군에서 볼 수 있는 주기적사지움직임이 나타나는 것은 척수가 하지불안증후군에서의 움직임의 발생자 역할을 시사한다.^{11,12} 실제로, 동물실험에서 보행중추는 척수에 위치해 있는 것으로 알려져 있는 만큼, 하지불안증후군에서 실제로 다리의 불편감과 다리를 움직이게 하는 발생자는 척수에 위치해 있을 것으로 생각할 수 있다.

하지불안증후군 환자들은 척수굽힘근반사(flexor reflex)에서 조기 및 후기반사가 모두 항진되어 있으며, 수면 중 이런 반사가 오히려 더 증강되는 경향을 보인다.¹³ L-Dopa가 조기반사는 억제하지만 후기반사는 오히려 증강시키는 것으로 나타나, 이런 기전으로 도파민제제를 장기간 사용하였을 때 증상이 역설적으로 악화되는 augmentation 현상을 설명할 수 있다.

아편유사제는 하지불안증후군의 증상을 완화시키며, 아편유사제의 길항제는 하지불안증후군의 증상을 악화시킨다. 아편유사제는 augmentation을 치료하는 데 효과적인데, 도파민과는 달리 척수에서 초기 및 말기 굽힘근반사를 모두 억제하는 작용을 가지며, 이로 인하여 augmentation을 억제할 수 있다고 설명한다.

3. 도파민의 Diencephalospinal pathway

하지불안증후군의 병태생리는 아직도 명확히 밝혀지지는 않았으나, 상부의 척수로의 억제신호의 감소로 인하여 척수반사가 항진되고 운동중추에 대한 조절이 약화되면서 다리의 움직임과 감각자극에 대한 민감성이 증가되어 나타나는 현상으로 설명이 가능하다. 따라서, 대뇌의 도파민

부족과 척수에서 증가된 척수반사와의 연결 고리가 있어야 하겠다.

시상하부의 A11 neuron에서 기시하는 도파민세포는 아래로 주행하여 척수 후각의 감각신경세포와 중간가쪽의 교감신경세포와 연결된다는 것이 동물실험으로 밝혀졌다.¹⁴ A11 도파민세포는 D2/D3 수용체를 경유하여 척수박사를 억제하는데, 이 세포의 기능이 저하되면 척수반사가 항진되어 하지불안증후군의 증상과 유사한 운동불안 증상을 초래할 수 있다. D3 receptor knock-out (D3KO) mouse에서 하지불안증후군 환자에서 보이는 척수반사가 항진됨이 확인되었다. Diencephalospinal pathway는 그 주행경로가 매우 길기 때문에 나이가 들어감에 따라 손상의 취약성이 높아지며, 손상을 받으면 꼬리부분부터 위쪽으로 점차 퍼져 나간다. 따라서 하지불안증후군이 초기에는 다리에만 증상이 국한되다가 점차로 팔이나 몸통까지 침범되는 것과 잘 일치하는 소견이다.

그러나 A11 diencephalospinal pathway가 동물실험에서만 보고되었고, 아직 하지불안증후군 환자에 대한 직접적인 연구는 없으므로 더 광범위한 연구가 필요하다.

4. 결론

하지불안증후군은 인구의 약 5~15% 정도를 차지하는 흔한 신경질환이나, 아직도 정확한 진단을 위한 생물학적 지표 혹은 신경영상학적 표지자가 없다는 것이 가장 큰 문제점이다. 임상적인 측면에서는 중추신경계의 도파민과 연관성이 있음을 짐작할 수 있으나, 도파민과의 직접적인 증거는 아직 부족한 실정이다. 따라서 향후 동물모델을 이용한 기초연구와 이를 바탕으로 한 임상연구를 활발히 진행하여야 할 것이다.

REFERENCES

1. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004;5:237-246.

2. Kohnen R. The promises of meta-analyses in current RLS research: is 1+1 more than 2? *Sleep Med* 2008;9:709-711.
3. Quilici S, Abrams KR, Nicolas A, et al. Meta-analysis of the efficacy and tolerability of pramipexole versus ropinirole in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2008;9:715-726.
4. Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004;5:385-391.
5. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56:263-265.
6. Godau J, Wevers AK, Gaenslen A, et al. Sonographic abnormalities of brainstem structures in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2008;9:782-789.
7. Unrath A, Kassubek J. Symptomatic restless leg syndrome after lacunar stroke: a lesion study. *Mov Disord* 2006;21:2027-2028.
8. Anderson KN, Bhatia KP, Losseff NA. A case of restless legs syndrome in association with stroke. *Sleep* 2005;28:147-148.
9. Sechi G, Agnetti V, Galistu P, et al. Restless legs syndrome and periodic limb movements after ischemic stroke in the right lenticulostriate region. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:157-160.
10. Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH. Electrophysiological pattern of involuntary limb movements in the restless legs syndrome. *Muscle Nerve* 1996;19:155-162.
11. Jung KY, Han SG, Lee KH, Chung CS. Repetitive leg movements mimicking periodic leg movement during sleep in a brain-dead patient. *Eur J Neurol* 2006;13:e3-4.
12. Lee MS, Choi YC, Lee SH, Lee SB. Sleep-related periodic leg movements associated with spinal cord lesions. *Mov Disord* 1996;11:719-722.
13. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000;54:1609-1616.
14. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006;67:125-130.