

# 사건수면과 수면관련운동장애질환의 약물치료



김 명 규

전남대학교 의과대학 신경과학교실

NREM parasomnias or disorders of arousal comprise 3 interrelated but distinct entities; confusional arousals, sleepwalking and sleep terrors. According to the treatment guideline by expert opinions and case reports and series, treatment with low-dose clonazepam has a response rate of around 75%. REM sleep behavior disorder (RBD) is usually characterized by potentially injurious dream enactment behaviors (DEB). Both clonazepam and melatonin are effective in reducing DEBs and prevent injury. Restless legs syndrome (RLS) or Willis-Ekbom disease is a common sensorimotor disorder characterized by unpleasant sensations in the limbs that appear or worsen during rest and nighttime and disappear or improve with movement. Periodic leg movements (PLM) occur in approximately 90% of RLS patients. The  $\alpha 2\delta$  ligands (pregabalin, gabapentine or gabapentine enacarbil) or the continuously active dopamine agonist (rotigotine) should be considered as effective first choices, if there is no counter indication. Low doses of pramipexole or ropinirole should be considered good second choices with careful monitoring to minimize dose increases and identify early indications for augmentation. Opioids (Oxycodone-naloxone or oxycodone ) are most commonly used when initial treatment medications fails to suffice. For the patients with refractory RLS to most other medications, low dose methadone or IV iron dextran is recommended.

## 사건수면(parasomnia)의 약물치료

사건수면 (parasomnia)은 수면과 연관되어 발생하는 수면 장애의 한 범주로서 운동, 행동, 감정, 및 인지장애로 발현한다. 수면단계에 따라 크게 비렘(non-rapid eye movement) 사건수면(NRBD)과 렘(rapid eye movement) 사건수면(RBD)으로 구분한다.

### 1. 비렘사건수면(NRBD)

비렘수면에서 각성하면서 생기는 문제들, 즉 혼돈각성(confusional arousal) 수면보행(sleepwalking), 수면공포(sleep terror)로 구성된다. 이 3가지 증상은 서로 겹치는 부분이 많은데 수면 중 주위를 배회하는 것이 뚜렷하면 수면보행으로, 공포나 자율신경계 증상이 뚜렷하면 수면공포로 분류한다. 주로 소아청소년기에 많이 나타나지만 성인에서의 유병률도 많게는 약 7%에 이르며 폭력적인 행동으로 환자 본인 및 배우자에게 피해를 가하는 경우도 있어 유의해야 한다.

약물치료로는 clonazepam (0.25-2 mg/night)이 가장 효과가 좋은 것으로 알려져 있는데 GABA 활성을 증가시켜 수면으로부터의 각성을 감소시키기 때문인 것으로 추정된다. 기타 약물로는 다양한 벤조다이아제핀계 약물, 항우울 약물 등

이 한정된 수의 환자들에게서 반응을 보였다는 증례보고가 있다. 비약물치료로 최면을 포함한 인지행동치료가 보고되어 있다.

### 2. 렘사건수면(RBD)

RBD는 REM수면의 특징인 골격근 무긴장증(tonia)이 소실되어 꿈의 내용에 따라 수면 중 소리를 지르거나 꿈재현행동(dream enactment behavior)을 보인다. 이러한 운동증상이 환자 본인이나 배우자에게 피해를 가할 가능성이 높다고 판단되면 약물치료를 고려한다. RBD 약물치료의 목적은 부상의 우려가 있는 꿈재현행동 및 악몽을 감소시키거나 예방하는 데 있다. 흔히 clonazepam (0.25-1 mg을 수면 전 복용)이 처방되고 치료효과도 좋은 편이지만, 특히 노인환자에서 수면무호흡의 악화 또는 인지기능의 손상과 같은 부작용을 고려하여야 한다. 이러한 이유로 부작용 측면에서 좀 더 안정적인 melatonin (3-12 mg을 수면 전 복용)이 clonazepam을 대체할 수 있는 약물로 여겨지고 있다. 둘 중 어느 하나에 치료 반응이 없는 경우 두 가지 약물을 병합치료하기도 한다. 이러한 약물들이 왜 RBD 치료에 효과를 보이는지는 아직 명확하지 않으나, REM수면을 감소시키거나 REM수면의 일주기 리듬을 조율하기 때문인 것으로 추정된다. 그 외

에도 pramipexole, donepezil, levodopa, carbamazepine, triazolam, clozapin, quetiapine 등이 RBD치료에 있어서 증례 보고 수준의 효능이 인정된 약물들이다.

반면 선택적 세로토닌 또는 노어에피네프린 재흡수 억제제(SSRI or SNRI)는 RBD 증상을 초래하거나 악화시키는데, SSRI 또는 SNRI가 REM수면생리를 교란시키거나 이미 손상되어 있는 REM수면 조절기능을 악화시키는 것으로 추정된다. 따라서 RBD와 우울증이 동반된 환자의 우울증 치료에는 SSRI나 SNRI 대신 bupropion과 같은 대체 약물을 사용하는 것이 좋다.

## 수면관련 운동장애질환의 약물치료

국제 하지불안증후군 연구회(The International Restless Legs Syndrome Study Group, IRLSSG)에서 1995년 제정한 RLS/WED (restless leg syndrome/Willis Ekblom disease) 진단기준 중 기본이 되는 임상적인 특징을 기억하기 쉽게 간단하게 요약하면 Table 1과 같다. 이러한 기본적인 특징 외에도 주기적 하지운동(periodic limb movement: PLM)이 수면 중(PLM in Sleep: PLMS) 또는 휴식 각성상태(PLM in resting wake: PLMW)에서 흔히(80-90%) 동반되기 때문에 PLMS나 PLMW를 인지하는 것이 소위 RLS/WED mimics와 RLS/WED의 감별진단에 도움이 된다. RLS/WED 환자는 고각성(hyperarousal) 상태로 인해 야간 수면장애를 겪지만, 그럼에도 불구하고 주간에도 고각성 상태가 지속되기 때문에 이로 인해 환자의 제반 일상에 큰 불편을 초래하기도 한다. 따라서 최근에는 기존 4가지 진단기준에 더하여 감별진단에 관한 제5의 진단기준과 함께 병의 경과 및 RLS/WED가 환자의 제반 일상에 미치는 임상적 영향력에 관한 기술이 추가되었다(www.ILSSG.org).

**Table 1.** Acronym for RLS/WED diagnosis

### URGE

U urge to move the legs

R rest makes it worse

G get up and go to make it better

E evening and night times are worse

Originally proposed by Philip M. Becker  
(adopted from Allen RP, 2014)

## 1. 하지불안증후군(RLS/WED)의 약물치료 전 고려 사항

RLS/WED 치료약물은 환자의 철분상태, 임상증상의 중증도 및 동반질환 등을 고려하여 선택한다.

환자 체내에 저장된 철분상태를 평가하기 위해 공복 시 채혈한 혈청 내 iron, ferritin, Tsat% (% transferring saturation) 및 TIBC (total iron binding capacity)를 측정한다. 저장 철분이 부족할 경우(serum ferritin <75 mcg/L) 장기적으로 경구용 철분제제를 복용하도록 하는 한편 그 원인(식이, 출혈 등)을 평가하여 이를 치료한다. 수개월에 한 번씩 주기적으로 저장 철분을 평가하고 Tsat%가 40%를 초과하면 철분제제 복용을 중단하여 haemochromatosis 등 부작용을 예방한다. 경구용 철분제제 사용이 제한된 환자들에게는 경정맥 철분제제를 투여해볼 수 있다.

치료 전 임상증상의 중증도를 평가하는 일은 매우 중요하다. 모든 RLS/WED 환자가 약물치료를 필요로 하는 것은 아니며, 증상이 가벼운 환자인 경우 약물치료 없이 단순히 생활태도의 변화만으로도 만족할 수 있다. 우리나라에서의 RLS/WED 유병률은 전 인구의 약 4%이며, 그 중 절반에 가까운 약 1.5%가 약물치료를 필요로 하는 소위 RLS/WED suffer (만성 중증환자)들이다.

동반질환이나 병용약물에 대한 평가도 중요하다. 철분결핍성 빈혈이나 말초신경병증처럼 RLS/WED 증상과 직접적으로 관련이 있는 질환도 있지만, 정신질환이나 우울증이 동반된 환자의 경우 RLS/WED 증상을 초래하거나 악화시킬 수 있는 병용약물에 대한 주의도 필요하다(표). 주로 도파민 길항제인 항정신약물(neuroleptics)이나 진토제(metoclopramide), 항히스타민제(diphenhydramine) 그리고 대부분의 항우울약물이 RLS/WED 증상을 악화시키는 것으로 알려져 있다. 진토제의 경우 중추신경계에 대한 작용이 적은 domperidone이 대체약물이 될 수 있다. 항우울약물의 경우 amitriptyline과 같은 삼환계 항우울약물을 비롯해 SSRI (fluoxetine), SNRI (venlafaxine), NaSSA (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant; mirtazapine)가 모두 증상을 악화시킬 수 있으므로 우울증이 동반된 경우 대체약물로 bupropion이 권장된다.

## 2. 하지불안증후군(RLS/WED)의 약물치료

### 1) 일차치료약물(First-line treatment medications)

그간 RLS/WED suffer에 대한 도파민 효현제의 효과는 이

미 잘 알려져 있어서 최우선적인 치료약물로 여겨져 왔다. 그러나 도파민 효현제의 장기복용에 따른 부작용, 특히 증강현상(augmentation)이나 충동조절장애의 심각성에 대한 우려가 고조되면서 대체약물로서의  $\alpha 2\delta$  리간드의 유용성이 확장되고 있다.

일차치료약물로는  $\alpha 2\delta$  리간드인 pregabalin (일 100-450 mg), gabapentine (일 300-2400 mg), gabapentine enacarbil (일 300-1,200 mg), 도파민 효현제인 rotigotine (일 1-3 mg), pramipexole (일 0.25-0.5 mg)과 ropinirole (일 1-4 mg)이 있다. 이중  $\alpha 2\delta$  리간드와 장기활성형 도파민 효현제인 rotigotine이 최우선적 선택약물로 권고되는 추세이고, 단기활성형 도파민 효현제인 pramipexole과 ropinirole은 2차 선택약물로서 증강현상 등 부작용을 고려해 저용량 복용이 권장되고 있다. 특히 불안증이나 불면증이 동반된 경우는 pregabalin을, 우울증이 동반된 경우는 항우울 효과가 있는 pramipexole을 최우선적으로 선택할 수 있다. 단,  $\alpha 2\delta$  리간드 중 pregabalin과 gabapentine은 작용시간이 짧은 단점이 있으므로, 이를 보완하기 위해서는 작용시간이 긴 gabapentine enacarbil 또는 rotigotine patch를 선택할 수 있다.

일차치료약물의 장,단점이 알려지면서 처음부터 두 가지 이상의 약물을 병합하여 치료하는 경우도 증가하고 있다. 예로써, 저용량의 도파민 효현제와  $\alpha 2\delta$  리간드를 병용처방하면 RLS/WED의 고유한 감각증상의 개선 또는 소실을 기대할 수 있는 반면, 증강현상 등 도파민 효현제의 부작용을 최소화할 수 있다. 더불어 도파민 효현제의 PLM에 대한 효능, 그리고  $\alpha 2\delta$  리간드의 고각성상태에 대한 치료효과를 기대할 수 있다. 또한 저용량의 도파민 효현제와 opioid를 병용처방함으로써 RLS/WED의 통증성 감각증상의 개선을 기대할 수 있다.

## 2) 이차치료약물(secondary treatment medications)

일차치료약물로서 만족할만한 효과를 거두지 못한 경우 이차치료약물은 opioids이다. 가장 많이 선택되는 약물은 서방형 oxycodone-naloxone 제제이며, 그 다음으로는 속효성 oxycodone이 많이 쓰인다.

## 3) 약물불응성 RLS/WED 치료약물

일,이차치료약물에 모두 효과가 없는 약물불응성 환자의 경우 저용량의 methadone (일 2.5-20 mg)에 만족할만한 치료효과를 보이기도 한다. 장기간 복용에도 증강현상, 약물의

존 및 약물중독이 발현되지 않는 것이 특징이다. 약물불응성 환자의 약 60%가 iron dextran 1,000 mg 정맥주사 후 만족할 만한 효과를 보았다는 보고도 있다. 다만 고분자 iron dextran은 과민성 쇼크를 일으킬 수 있기 때문에 저분자 iron dextran이나 ferric carboxymaltose iron 제형을 사용해야 한다.

## 3. PLM의 약물치료

도파민 효현제(pramipexole, ropinirole, rotigotine),  $\alpha 2\delta$  리간드(pregabalin, gabapentine, gabapentine enacarbil), opioids 및 벤조디아제핀(clonazepam, nitrazepam, lorazepam, temazepam) 모두 RLS/WED 뿐 아니라 PLM 치료에도 효과가 있는 것으로 알려져 있다. Levodopa도 효능이 입증된 약물이지만 반감기가 짧아 이른 아침에 증상의 되튐현상(rebound)이 흔하고 장기 복용시 증강현상 발생률이 약 60%에 이르는 것으로 알려져 있기 때문에 주의해야 한다.

선택적 D3 효현제인 pramipexole이 선택적 D2 효현제인 bromocriptine보다 RLS/WED 및 PLM에 대한 효능이 더 우수할 뿐 아니라 수면효율을 높이는 효과가 있다는 보고도 있다. 또한 pramipexole과 clonazepam의 비교연구에서 두 약물 모두 RLS/WED의 감각증상에 대한 효능은 인정되었지만, pramipexole은 PLM에 효과가 있는 반면 clonazepam의 PLM에 대한 효과는 없었다는 연구결과도 있다.

## References

1. Allen RP. Restless legs syndrome/Willis Ekblom disease: Evaluation and treatment. *International Review of Psychiatry* 2014;26:248-262.
2. Attarian H and Zhu L. Treatment options for disorders of arousal: a case series. *International Journal of Neuroscience* 2013;123:623-625.
3. Boeve BF. REM sleep behavior disorder. Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann NY Acad Sci* 2010;1184: 15-54.
4. Cho YW, Shin WC, Yun CH et al. Epidemiology of restless legs syndrome in Korean adults. *Sleep* 2008;31:219-223.
5. Luigi Ferini-Strambi† & Sara Marelli Pharmacotherapy for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15: 1127-1138.
6. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, et al. Preferential D2 or preferential D3 dopamine agonists in restless legs syndrome. *Neurology* 2011;77:110-117.
7. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, et al. Dissociation of Periodic

Leg Movements from Arousals in Restless Legs Syndrome  
Ann Neurol 2012;71:834-844.

8. McCarter SJ, Boswell CL, St Louis EK, et al. Treatment out-

comes in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2013;14:  
237-242.