

## 야간근육경련의 페니토인 치료효과: 예비연구

연세대학교 의과대학 신경과학교실

김경민 이동현 이윤주 이 한 조양제 이병인 허 경

### Efficacy of Phenytoin for Nocturnal Muscle Cramps: A Preliminary Study

Kyung Min Kim, MD, Dong Hyun Lee, MD, Yoonju Lee, MD, Han Yi, MD, Yang-Je Cho, MD, Byung In Lee, MD, Kyoung Heo, MD, PhD

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

**Background:** Nocturnal muscle cramps are sudden, involuntary, painful muscle contractions that occur in the night and are accompanied by hardening of the muscles. Many symptomatic treatments have been introduced for nocturnal muscle cramps, such as quinine, magnesium, and phenytoin. However, the efficacy and safety of these drugs have not been adequately evaluated. To demonstrate the efficacy and safety of phenytoin treatment for nocturnal muscle cramps, we conducted a retrospective study of 16 patients with nocturnal muscle cramps.

**Methods:** We reviewed 16 patients (6 men, 10 women) who suffered frequent nocturnal muscle cramps and were treated with phenytoin. The patients' clinical information (age, sex, disease duration, and locations of cramps), treatment dosage, and frequency of cramps were obtained by reviewing their medical records.

**Results:** The patients were aged  $63.1 \pm 14.7$  years (mean  $\pm$  SD; age range, 30-80 years; median age, 68 years). Twelve and four patients received phenytoin doses of 100 and 200 mg/day, respectively. The median duration of medication was 51 days (range, 14-378 days). Phenytoin treatment was effective in all patients; 13 patients (81.3%) experienced a total remission of their symptoms, and a significant reduction (66.7-85.7%) in the frequency of cramps was found in the remaining 3 patients. No adverse effects were reported by any of the patients.

**Conclusions:** While this retrospective study was conducted with only a small number of patients, the clinical results suggest that phenytoin is a safe and helpful therapy for the treatment of nocturnal muscle cramps.

J Korean Neurol Assoc 32(4):254-258, 2014

**Key Words:** Phenytoin, Muscle cramps, Drug therapy

## 서 론

야간근육경련(nocturnal muscle cramps)은 야간에 발생하는 불수의적이고 일반적으로 통증을 유발하는 단일근육 혹은 근육군의 수축을 말한다. 야간근육경련은 흔하고 특히 노인에서 다리 불편감을 야기하는 중요한 질환으로, 임상현장에서 흔하게 접할 수 있다. 몇몇의 노인 환자를 대상으로 진행한 연구에서

그 유병률은 35-60%까지로 보고되고 있으며, 일주일에 3번 이상 반복적으로 나타나는 증상이 심한 경우도 야간근육경련 환자 중 40% 가까이 보고되고 있다.<sup>1</sup>

야간근육경련의 기전을 알기 위한 연구들은 이전부터 진행되어 왔다. 하위운동신경손상 환자에서 근육경련이 일어나는 증례와 근전도검사에서 확인되는 근섬유다발수축, 근육에서 발생하는 전위와 다른 고주파 운동단위활동전위는 운동신경의 이상방전이 그 원인이 됨을 알려주고 있다. 그러나 그 이상방전이 말초신경자체에서 생긴 것인지, 중추신경으로부터 유발된 것인지에 대해서는 현재까지 연구 중으로, 중추신경이 역치를 조절하고, 실제 이상방전은 말초신경 혹은 신경-근 접합부에서 일어나는 것으로 여러 연구 결과에서 밝혀지고 있다.<sup>2,3</sup>

야간근육경련은 말초신경질환(근위축측삭경화증, 소아마비

Received May 30, 2014 Revised August 1, 2014

Accepted August 1, 2014

\* Kyoung Heo, MD, PhD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-1607 Fax: +82-2-393-0705

E-mail: kheo@yuhs.ac

증후군, 신경뿌리병증, 신경병증), 대사질환(요독증, 간경화증, 갑상선기능이상증), 체액량감소(투석, 설사, 이노제 치료), 신체 상태(운동, 임신), 약물에 의해서 생길 수 있으며, 특히 노인에서는 특별한 원인 없이 생기도 한다. 원인질환에 대한 이해와 교정이 치료에 있어서 중요하지만, 그 질환이 분명하지 않는 경우가 많고 밝혀진 원인들이 교정이 불가능한 경우가 있어서, 여러 치료방법이 이전부터 연구되어 왔다.

야간근육경련에 대해서 약물치료와 비약물치료 방법 모두 시도되어 왔고 임상에서 이용되고 있다. 비약물치료로는 경련이 있는 근육을 당기거나 대항근을 수축시키는 방법이 있으나 그 효과에 대해 연구된 바는 없다. 약물치료로 가장 잘 알려진 것은 퀴닌(quinine)이다. 퀴닌은 운동신경말단의 흥분을 감소시키고, 불응기를 늘려 자발전위를 감소시키는 역할을 한다. 이러한 기전으로 야간근육경련 환자의 통증을 경감시키며, 여러 이중맹검연구와 메타분석에서 그 효과를 증명한 바 있다.<sup>4,5</sup> 그러나 퀴닌은 1969년 이래로 665명의 시각과 청각장애, 발열, 혈소판감소증 등의 보고와 69명의 사망까지 이어지는 약물 부작용에 따라 2006년 12월 15일 미국식품의약청으로부터 말라리아에서의 사용을 제외한 일반적인 사용이 금지되었다.<sup>6</sup> 이후로 야간근육경련에 대한 대체약물 연구를 통해서 비타민B복합제(vitamin B complex), 나프티드로푸릴(naftidrofuryl), 딜티아젠펜(diltiazem) 같은 칼슘통로차단제가 치료제로 가능하다고 추천되고 있으나 아직 효과와 안전성이 입증되지는 않았다.<sup>7</sup> 최근에는 베라파밀(verapamil), 레벤티라세탐(levetiracetam), 가바펜틴(gabapentin), 마그네슘(magnesium)에 대한 연구 또한 진행되고 있으나 현재까지 안전성 및 효과에 대한 근거가 충분한 약제는 밝혀지지 않았고, 현재까지도 여러 약물에 대한 효과를 확인하기 위한 연구가 진행 중이다.<sup>8-11</sup>

페니토인은 이전부터 비특이적으로 소듐통로의 억제를 통해 세포막을 안정화시켜 신경흥분성의 감소를 일으키는 약으로 알려져 있다. 뇌전증 및 신경통증이 있는 환자에서 널리 사용되어 왔다. 오랜 기간 동안 많은 환자군들에게 사용하여 부작용 및 약물 상호 작용에 대해서 잘 알려져 있고, 비용-효율성이 좋은 약으로 알려져 있다. 본 연구 이전 몇몇 논문에서 근육경련에서 페니토인 치료가 효과적이라는 증례 보고는 있었으나, 제한된 임상적 특성을 가진 환자를 대상으로 한 증례보고 형식으로 다수의 환자에서 정량적인 분석을 하진 못하였다.<sup>12,13</sup> 그래서 우리는 야간근육경련을 겪고 있는 다양한 임상적 특성을 가진 환자들에서 페니토인 치료의 효과 및 안전성을 정량적으로 확인하기 위해서 연구를 진행하였다.

## 대상과 방법

### 1. 대상

2012년 1월 1일부터 2013년 4월 30일까지 잦은 야간근육경련으로 세브란스병원 신경과 외래에 내원한 환자 중 페니토인 치료를 받은 환자를 연구대상으로 하였다. 야간근육경련은 갑작스럽고, 불수의적으로 생긴 근육의 수축으로 정의하였다. 상기 환자들 중 추적 관찰이 가능했던 환자를 대상으로 하였다. 근육경련에 도움이 되는 다른 약물 복용력이 있는 환자 혹은 정신과 기왕력, 스스로 치료 효과를 기술할 수 없거나 약물 복용을 할 수 없는 상태로 치료효과에 대한 기술이 없는 경우는 제외하였다.

### 2. 방법

페니토인 치료 시작 전에 환자의 나이, 성별, 유병기간, 경련 발생 위치, 동반질환, 주당 근육경련의 빈도를 기록하였고, 외래 추적관찰에서는 대상 환자의 주당 근육경련빈도가 기술되었다. 페니토인은 하루 100 mg 혹은 200 mg을 잠들기 전에 복용하도록 하였고, 페니토인 치료기간과 외래추적관찰 시기는 임상증상의 소실 시까지로 환자마다 달랐다. 치료시작 후 경련발생빈도의 변화를 조사하기 위해서, 전체 환자들의 치료전과 후의 주당 경련발생빈도를 조사하였다. 또한, 투약기간과 임상변수들과의 관계를 분석하여, 치료반응에 영향을 미치는 임상변수가 있는지 확인하였다. 임상 변수는 범주형 변수의 경우 Fisher's exact test를 사용하고, 연속형 변수는 Mann-Whitney U test를 사용하여 통계 분석하였다. 이 연구는 세브란스병원 생명윤리위원회의 승인을 받았다.

## 결 과

### 1. 임상적 특성

연구대상 환자의 임상적 특성은 Table 1과 같다. 총 16명의 환자 중 남자는 6명, 여자는 10명이었으며 평균 연령은 63.1세(30-80세)였다. 16명 모두에서 다리에 근육경련을 호소하였고, 4명의 환자에서는 팔에도 근육경련을 호소하였다. 유병기간은 1-3개월까지의 환자가 7명, 3-6개월까지 환자가 2명, 6-12개월까지의 환자가 3명이었으며, 4명의 환자는 1년이 넘는 유병기간을 가지고 있었다. 환자의 동반질환은 발생 후 1년 이상이 경과된 오래된 뇌경색증 환자가 6명, 하지 불안증후군 환자가 4

**Table 1.** Clinical characteristics of patients selected for study

No	Sex	Age (yr)	Duration (mon)	Frequency (cramps/wk)	Location		Dose (mg)	Associated disease
					Arms	Legs		
1	F	36	12	7		O	200	Migraine
2	F	67	12	2		O	200	Hypothyroidism
3	M	57	6	1		O	100	Hyperthyroidism
4	F	68	1	2	O	O	100	Parkinson disease
5	F	76	6	7		O	100	Parkinson disease
6	F	76	1	7		O	100	Cerebral infarction
7	F	80	12	21	O	O	100	Cerebral infarction
8	M	46	30	4		O	200	Restless legs syndrome
9	F	69	3	3		O	100	Cerebral infarction
10	M	68	30	3		O	100	Restless legs syndrome
11	F	74	30	2	O	O	100	Restless legs syndrome
12	M	68	24	7		O	100	Cerebral infarction
13	F	71	2	7		O	100	Cerebral infarction
14	M	30	3	5	O	O	100	Restless legs syndrome
15	M	53	2	3		O	100	Epilepsy
16	F	71	2	14		O	200	Cerebral infarction

명, 파킨슨병 환자가 2명, 뇌전증 환자 2명, 편두통 환자 1명, 적절하게 치료 받고 있는 갑상선항진증과 저하증 환자가 각 1명이었다. 전해질(sodium, potassium, calcium, magnesium) 및 갑상선호르몬 이상 소견은 모든 환자에서 발견되지 않았다.

## 2. 페니토인 치료와 증상발생빈도의 관계

전체 환자 중 12명의 환자는 하루 100 mg의 페니토인을 투여 받았고, 4명의 환자는 하루 200 mg의 페니토인을 투여 받았다. 치료 중 페니토인의 용량 변화 및 휴약 기간은 없었다. 약물 복용기간의 중간값은 51일(14-378일)이었고, 전체 환자의 치료 전 주당 근육경련 빈도의 중간값은 4.5회(1-21회)였다. 16명의 환자 중 13명(81.3%)의 환자에서 치료 후에 근육경련이 완전히 사라졌고, 치료 중단 후 마지막 추적 시점의 중간값은 238일(10-501일)이었다. 2명의 환자(3, 13번)에서는 치료 중단 후 야간근육경련 발생이 있었으나 페니토인을 복용하고 근육경련이 바로 없어졌다. 나머지 3명(18.7%)의 환자들은 각각 154일, 378일, 147일 동안 약물치료 및 외래추적관찰을 하였고 조사시점 기준 최근 마지막 일주일간 주당근육경련이 남아 있으나 이전 보다 빈도수가 각각 7회에서 1회, 4회에서 1회, 3회에서 1회로 감소하였다. 연구기간 중에 페니토인으로 인한 부작용 및 복약 불편감의 호소는 보고된 바 없었다. 환자들의 치료 전과 후의 주당 야간근육경련의 빈도와 약물 복용 기간은 Table 2에 기술

하였다.

## 3. 임상변수와 치료반응과의 관계

첫 번째 추적관찰 이전에 증상이 소실되어 첫 번째 추적 이후 약물을 복용하지 않은 2, 4, 13, 14, 15번 환자를 빠른 반응군으로 하고, 다른 환자들을 느린 반응군으로 나눠서 두 군간의 임상적인 특징의 차이가 있는지 확인해 보았다. 두 군의 추적관찰 기간의 중간값은 빠른 반응군에서 259일(206-445일)이었고, 느린 반응군에서 215일(147-536일)이었다. 두 군에서 추적관찰 기간은 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이는 Table 3에 정리하였다.

빠른 반응군에서 남성은 2명, 여성은 3명이었고, 느린 반응군에서 남성은 4명, 여성은 7명으로 두 군간의 분명한 차이는 없었다. 평균연령은 빠른 반응군이 57.8세(30-71세), 느린 반응군이 65.6세(36-80세)였고, 유병기간의 중간값은 빠른 반응군이 2개월(1-12개월), 느린 반응군이 12개월(1-30개월)이었으며, 초기 근육경련의 빈도의 중간값은 빠른 반응군이 주당 3회(2-7회)이고, 느린 반응군이 주당 7회(1-21회)였다. 느린 반응군에 비해 빠른 반응군의 평균 연령이 적고, 유병기간이 짧고, 초기 근육경련의 빈도가 적어 보였으나, 통계적으로 유의미한 차이를 보이지는 않았다.

**Table 2.** Treatment response of patients

No.	Initial frequency (cramp/wk)	Follow up frequency (cramp/wk)	Medication duration (day)	1st	Last
				Visit day on medical office (day)	Visit day on medical office (day)
1	7	0	47	15	215
2	2	0	14	14	445
3	1	0	55	28	372
4	2	0	15	15	235
5	7	1	154	14	154
6	7	0	170	15	180
7	21	0	42	14	153
8	4	1	378	21	378
9	3	1	147	21	147
10	3	0	35	15	536
11	2	0	158	14	514
12	7	0	175	15	527
13	7	0	21	21	259
14	5	0	14	14	430
15	3	0	21	21	206
16	14	0	175	21	196
Median (min-max)	4.5 (1-21)	0 (0-1)	51 (14-378)	15 (14-28)	247 (147-536)

**Table 3.** Clinical characteristics of fast and slow response patients

	Fast response	Slow response	<i>p</i> -value*
Sex	Male: 2, Female: 3	Male: 4, Female: 7	1.000
Age	57.8 (30-71)	65.5 (36-80)	0.172
Disease duration (mon)	2 (1-12)	12 (1-30)	0.076
Initial frequency (cramp/wk)	3 (2-7)	7 (1-21)	0.272
Follow up period (day)	259 (206-445)	215 (147-536)	0.533

\* *p*-values were determined with use of Fisher's exact test for categorical variables and the Mann-Whitney U test for continuous variables.

## 고 찰

본 연구에서는 페니토인이 야간근육경련의 치료에 도움이 된다는 것을 여러 임상적 특징을 가진 환자군에서 그 근육경련의 치료 전후 빈도수 비교를 통해 치료효과를 확인하였다. 페니토인은 이전부터 중추신경계, 말초신경계 질환 모두에서 효과적인 치료로 사용되었던 약물로 본 연구에서는 중추신경계 질환을 동반한 야간근육경련에서도 치료 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

본 연구에서 야간근육경련은 나이에 따라서 초기 빈도수가 증가하는 양상을 보였으나, 연구대상 환자수가 많지 않아 유의한 경향성을 확인하기에는 제한이 있었다. 연령에 따라 초기 빈

도수가 증가하는 경향을 보인 것은 노인 환자에서 근육에 대한 운동신경의 접합 감소가 영향을 주었을 것으로 생각된다.<sup>14</sup> 본 연구에서 치료 전 후의 근육경련의 빈도는 유의하게 감소하였고, 증상이 사라진 환자(81.3%)가 많았다. 본 연구에서 치료 반응의 속도에 따라 임상적 특성이 다르지는 않았다. 빠른 치료 효과를 보인 환자군이 나이가 젊고, 초기 빈도수가 적고, 유병기간이 짧은 경향을 보이는 것은 확인하였으나, 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았다. 추후 더 많은 환자에서의 통계분석을 통해서 그 경향성을 확인할 필요가 있다고 생각된다.

환자들이 호소하는 부작용은 없었고, 따라서 본 연구에서는 페니토인을 하루에 100-200 mg 복용하는 것이 안전하고, 효과적인 치료가 될 수 있다는 가능성을 제시하였다. 페니토인의 주된 부작용인 졸음, 운동실조의 경우 이 약물을 주로 저녁에 복용

용하면서 나타날 수 있는 가능성을 차단하였고, 보통의 치료용량보다 적은 용량 또한 부작용을 감소시키는 데 영향을 미쳤을 것이라고 생각된다.

야간근육경련에 대한 치료효과의 정확하고 구체적인 평가를 위해서는 먼저 전향적인 연구설계를 통해서 야간근육경련의 빈도에 대한 정확한 기록과 평가가 필요하다. 또한 통증평가척도 및 수면평가척도와 같은 다양한 평가척도 또한 필요할 것이다. 야간근육경련의 빈도뿐 아니라 강도와 수면에 미치는 영향은 치료효과의 평가에 중요한 요인이며, 이 척도에 대해서는 이전 비슷한 연구에서 활용하였던 방법을 활용해 도움을 받을 수 있을 것이라 생각된다.<sup>10</sup> 주관적으로 느끼는 증상에 대해서는 개인마다 차이가 있어서 신경생리검사를 비롯한 객관적인 검사방법 또한 병용하는 것도 도움이 될 것이라 생각된다.

또한 야간근육경련의 자연경과가 악화와 호전을 반복하는 양상을 보이며 위약효과가 높게 나타날 수 있는 질환이라는 점에서 향후 페니토인과 위약을 비교한 무작위 이중맹검연구가 필요할 것이다.

본 연구에서는 환자들이 증상조절 후 약물을 복용하지 않았고, 각 환자마다 약물의 복용기간이 달랐다. 약물치료에 효과를 빨리 보인 환자들은 약물치료를 빨리 중단하였는데 흥미로운 점은 약물치료를 치료시작 후 21일 내에 빨리 중단한 2, 4, 14, 15번 환자에서도 치료시작 후 4개월까지 증상 재발은 없다는 것을 외래추적관찰로 확인할 수 있었다. 이는 일정 기간의 페니토인 치료 이후에 약물복용이 없는 상태에서도 치료 효과가 지속된다는 것을 간접적으로 보여주는 것이라고 생각된다. 이전 가바펜틴의 야간근육경련 치료효과를 보여준 비슷한 연구에서도 약물치료 효과의 지속은 확인된 바 있다.<sup>10</sup> 따라서 페니토인을 증상 소실 이후에도 지속적으로 복용하는 것이 아니라, 증상이 있을 때마다 간헐적으로 복용하는 것이 환자가 보다 편하게 약을 복용할 수 있는 방법이고, 약물에 대한 노출시간도 줄일 수 있어 약물 부작용과 상호작용 또한 줄일 수 있는 좋은 방법이라고 사료된다.

결론적으로 본 연구는 증상에 근거한 후향연구설계라는 한계점이 있지만, 페니토인이 야간근육경련의 효과적이고 안전한 치료방법이 될 수 있으며, 하루 100-200 mg의 적은 용량으로 단기적인 효과뿐 아니라 장기적인 효과까지 기대해 볼 수 있는 좋은 치료라는 것을 알려주고 있다. 추후 전향연구를 통해서 위약과의 비교 및 약물복약방법에 따른 치료효과를 확인할 필요

가 있겠으며, 이를 위해서는 다양한 평가척도 및 세밀한 연구계획이 필요할 것으로 사료된다. 페니토인은 이미 널리 사용해진 약물이고 비용-효율성이 좋기 때문에 야간근육경련환자의 추후 훌륭한 치료제로 사용이 가능하며, 이 때문에 추가 연구 또한 충분한 의의가 있다고 생각된다.

## REFERENCES

1. Naylor JR, Young JB. A general population survey of rest cramps. *Age Ageing* 1994;23:418-420.
2. Layzer RB. The origin of muscle fasciculations and cramps. *Muscle Nerve* 1994;17:1243-1249.
3. Bertolasi L, De Grandis D, Bongiovanni LG, Zanette GP, Gasperini M. The influence of muscular lengthening on cramps. *Ann Neurol* 1993;33:176-180.
4. Man-Son-Hing M, Wells G. Meta-analysis of efficacy of quinine for treatment of nocturnal leg cramps in elderly people. *BMJ* 1995;310:13-17.
5. Man-Son-Hing M, Wells G, Lau A. Quinine for nocturnal leg cramps: a meta-analysis including unpublished data. *J Gen Intern Med* 1998;13:600-606.
6. Administration FaD. Drug products containing quinine, enforcement action dates. *Federal Register* 2006;71:75557-755560.
7. Katzberg HD, Khan AH, So YT. Assessment: symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2010;74:691-696.
8. Baltodano N, Gallo BV, Weidler DJ. Verapamil vs quinine in recumbent nocturnal leg cramps in the elderly. *Arch Intern Med* 1988;148:1969-1970.
9. Bedlack RS, Pastula DM, Hawes J, Heydt D. Open-label pilot trial of levetiracetam for cramps and spasticity in patients with motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:210-215.
10. Serrao M, Rossi P, Cardinali P, Valente G, Parisi L, Pierelli F. Gabapentin treatment for muscle cramps: an open-label trial. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:45-49.
11. Garrison SR, Allan GM, Sekhon RK, Musini VM, Khan KM. Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9: Cd009402.
12. Minaker KL, Flier JS, Landsberg L, Young JB, Moxley RT, Kingston WJ, et al. Phenytoin-induced improvement in muscle cramping and insulin action in three patients with the syndrome of insulin resistance, acanthosis nigricans, and acral hypertrophy. *Arch Neurol* 1989;46:981-985.
13. Chang YJ, Wu CL, Chen RS, Lu CS. Case of Isaacs syndrome successfully treated with phenytoin. *J Formos Med Assoc* 1993;92:1010-1012.
14. Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve* 2002;25:17-25.