



下肢靜止不能症候群

劉潔玲¹ 林忠順²



前言

「兩腿痠麻」與「失眠」是家醫科門診常見的主訴，若因兩腿痠麻而影響睡眠，我們就需要考慮患者有無「下肢靜止不能症候群」的可能性。「下肢靜止不能症候群」(Restless legs syndrome, RLS)是一種神經運動方面疾病(neurological movement disorder)合併有肢體異常的神經感覺，如酸麻、痛或緊脹感。這種主觀的不舒服感令人想動一動腳。有些人會形容「像螞蟻在爬」、「有蟲在蠕動」、「像腳血管裡流的是蘇打水」，尤其在夜晚休息或即將入睡的時候最易發生，患者要將腿動一動才能減緩症狀，有時整個晚上就反覆地被這種感覺，中斷睡眠多次，或者根本也無法入睡。2005年時美國發現近5%到10%RLS的患者為失眠所苦。此外，近來也已發現約30%到40%的慢性失眠患者同時合併憂鬱症，因為晚上睡不好，白天的社交能力就會下降，生活品質也會下降。RLS患者併有失眠，更高達50%亦得到憂鬱症。

1 林口長庚紀念醫院 家庭醫學科住院醫師

2 林口長庚紀念醫院 家庭醫學科主任

關鍵字：Restless leg syndrome, Periodic limb movement disorder, Dopaminergic agents, Iron insufficiency

這類病人往往在求助醫師後，所得到的處方多屬於肌肉鬆弛劑、安眠藥和止痛藥之類的藥物，可能對疾病的幫助不大。有些患者甚至走訪中醫或國術館貼膏藥，似乎一樣也沒什麼治療效果。因此，身為基層第一線醫師，應該對此疾病需有更深一層的認識，對症下藥，不但可以減少病人逛醫院(hospital shopping)所耗費的醫療資源，也可以讓病人之生活品質早日獲得提升。

流行病學

根據美國RLS基金會(Restless Legs Syndrome Foundation)頒佈的標準診斷，於2005年針對美國及五個歐洲國家統計，約有7.2%成人人口患有RLS。發生率與年齡成正比至79歲，之後就會下降。女性是男性的兩倍。

致病機轉

RLS可根據其致病機轉分為原發性(primary)及續發性或病因性(secondary or etiology)。在臨床表現上以發病年齡早晚有所不同，原發性多在45歲前發病。



原發性(Primary) RLS

大多數患者屬原發性，但其病因仍無定論。目前有以下數種發現：

- 一、家族史及基因遺傳：40%有明顯的家族史，而且這種有家族史的患者其發病傾向年輕化且病程會慢慢變壞。歐洲近年來也找到數個相關基因。
- 二、與神經傳導物質dopamine有關：RLS症狀早緩夜劇的週期性表現恰與dopamine分泌夜間減少相合，實驗證明，給予dopamine阻斷劑的確可引發RLS症狀。給予dopaminergic agents(尤其是可通過大腦blood-brain barrier)，病人治療效果亦相當好，因此，過去多認為supraspinal dopamine是主要病因；然而，近來有許多研究提出新的觀點，Clemens. S等人提出spinal cord dopamine功能不良也會誘發RLS，因為spinal cord dopamine會影響整個脊髓網絡(spinal network)，其功能不良會造成過多的運動行為(locomotor behavior)，甚至從老鼠試驗以及其他觀察發現與spinal cord dopaminergic D2-like(即D3)接受器以及dorsoposterior hypothalamic dopaminergic A11 cell有明顯相關。也有人用正子掃描(PET) dopaminergic D2 receptor發現RLS的病人其紋狀體(striatum)吸收¹⁸F-dopa有10%到12%下降。
- 三、與脊髓液(CSF)的鐵(iron)含量有關：Earley C.J.等人發現原發性RLS

患者，即便血中鐵含量正常，但其腦脊髓液鐵蛋白(ferritin)明顯下降及攜鐵蛋白(transferrin)上升。以核磁共振(MRI)發現腦內鐵不足主要缺陷於黑質(substantia nigra)。

續發性或病因性(Secondary or etiology) RLS

- 一、鐵不足(iron insufficiency)：腦部的鐵不足已被證明會影響dopamine的製造，因為鐵是製造輔酶tyrosine hydroxylase的必須要素，此輔酶是製造levodopa控制速率步驟(rate-limiting step)，進而影響dopamine的生成。至於血中的鐵濃度也與dopamine製造一樣有早晚週期性變化(diurnal change)，血中的鐵最低的時候剛好也是在晚上且伴有最嚴重的RLS症狀，換而言之，事實上血中的鐵濃度及其變化也可用來預測其腦部的鐵濃度變化。
- 二、周邊神經疾病(peripheral neuropathies)：周邊神經病變有許多原因，如糖尿病。
- 三、懷孕(pregnancy)：多達40%孕婦會有RLS症狀，其中約11%到27%在懷孕後期(the third trimester)發生，且在生產後消失。主要是因為鐵、葉酸(folate)不足，因為葉酸會增加輔酶tetrahydrobiopterin (BH4) 可用率進而增加神經傳導物質dopamine的合成。此外德國Dzaja A.人等在今年也由一個前瞻性觀察型研究證實懷孕時荷爾蒙(estradiol)的增加也會促



使RLS的發生。

四、尿毒症(uremia)

五、類風濕疾病(rheumatic disease)

六、帕金森氏症(Parkinson's disease)

七、其它：鎂缺乏、維生素B12缺乏

八、某些藥物或物質可能導致RLS。如酒精、咖啡因。anticonvulsant 藥物(如methsuximide, phenytoin)、抗憂鬱症藥物(amitriptyline, paroxetine)、beta-blockers、H2 blockers、鋰和neuroleptics (如antipsychotics)。有些是藥物突然中斷引起的，像是血管擴張劑、鎮靜劑或imipramine。

臨床表現與診斷

國際下肢靜止不能症學習小組(The International Restless Legs Study Group)提供RLS四個主要症狀，同時也是診斷必要條件：

- 一種強烈想動腿的感覺，而這種感覺是來自腿的深部，不動會不舒服。
- 在休息或坐著的時候這種感覺會特別強烈。
- 需要站立、走路或踱步才能緩解這種不適。嚴重時甚至走路也不能解除症狀。
- 這種症狀大多是發生在晚上。

RLS其它症狀包括：失眠、白天睏倦。另外大約80% RLS患者會併有週期性腿動症(Periodic limb movement disorder, PLMD)。PLMD是一種重覆的、固定週期的（間隔約20秒）、機械性的腿部抽

動，每次持續0.5到5秒不等，在睡眠中發生。病患常常因為這種不隨意的腿動而醒來或輕微甦醒卻不自知，一個晚上每小時數十次的睡眠中斷，當然就反應在隔日整個白天昏昏欲睡，精神不佳。此病與RLS不同在於它是不隨意、反覆、週期性、急拉的肢體運動，不是主觀的感覺，所以這類病患到門診求診常常是因為枕邊人不堪其擾，因為發現另一半的腿抽動或床鋪規律性的振動。可利用多項睡眠生理檢查儀(polysomnography)檢測。其病因及治療方式與RLS大同小異。

檢查

RLS最明確的診斷方式就是病史符合上述四個臨床表現以及正常的神經學理學檢查(若是因中樞或周邊神經疾病引起的例外)。目前沒有任何實驗室試驗或檢查，可用來診斷RLS。對於續發性(病因性)RLS，需要做些測試以尋找真正的病因：

- (1) 紅血球計數(CBC)和血色素(Hb)、基本生化，可能的維生素缺乏和甲狀腺功能(thyroid function)。
- (2) 針極肌電圖檢查(Needle electromyography)和神經傳導檢查(Nerve conduction studies)可用於有神經學症狀的病人。
- (3) 多項睡眠生理檢查儀(Polysomnography)可用於診斷睡眠干擾和確定有無合併週期性腿動症。



治療

RLS的治療要先區分原發性與續發性(病因性)，因為對於續發性(病因性)RLS，主要矯正其不足或治療本身誘發疾病為主。其次，治療方法亦分藥物介入及非藥物治療。

藥物治療(表一)

- (1) Dopaminergic agents：增加腦部 dopamine 的濃度，亦可以改善RLS病患對腿的感覺症狀。例如levodopa。
- (2) Dopamine agonists: 為dopamine 受體的直接促效劑。例如celanb, bromocriptine mesylate (Parlodel), pramipexole (Mirapex), 和ropinirole 氯化物(Requip)。
- (3) Benzodiazepines(BZD): 為中樞神經鎮靜劑。如 temazepam (Restoril), alprazolam (Xanax)和clonazepam (Klonopin)
- (4) 鴉片製劑(opiates): 雖然能解除RLS 症狀，但由於鴉片製劑容易上癮，所以通常只被使用於當其它藥物不能發揮作用時。低劑量鴉片製劑，被使用處理斷斷續續的症狀，包括可待因(codeine)和丙氧吩 (Darvon, Dolene)。高單位鴉片製劑，如 oxycodone 氯化物(Roxicodone)、美撒莖氯化物(Dolophine)和levorphanol 酒石酸(Levo-Dromoran)只建議使用在 refractory RLS。

- (5) Anticonvulsants:主要使用在有明顯的疼痛、神經學症狀或白天症狀較明顯的人。以gabapentin (Neurontin)為主。
- (6) Alpha2 blockers:刺激腦幹alpha2感受體，激活神經系統的部份控制肌肉運動和感覺的神經細胞(神經元)。如 clonidine 氯化物(Catapres)。主要用在純RLS不併有PLMS。

非藥物治療

- (1) 補充鐵劑：目前有一新發現，不論實驗室檢查有無明顯缺鐵，常規的補充鐵劑，都可改善症狀。
- (2) 物理療法，如舒展、熱或冷浴、漩渦浴、肢體按摩，腳和腳趾的振動。
- (3) 增加腦部覺醒活動。
- (4) 避免酒精、咖啡因和尼古丁。

專家建議

RLS 基金會在西元2004舉辦研討會，Silber MH等多人歸納出以下數點專家臨床用藥指示：

- (一) 因RLS是病人主觀的症狀，所以對於原發性RLS病患，藥物介入治療的時間點與劑量，依症狀困擾病人程度區分為三級：(表二)
- (二) 一般藥物選用建議由pramipexole (0.125 mg) or ropinirole (1.0 mg) 開始，因為根據統計發現大多數病人對levodopa 和carbidopa會產生較多副作用。



表一 治療RLS常用藥物

| Agent | Initial dose | Common side effects |
|--|-------------------------------|---|
| Levodopa/carbidopa(Sinemet) | 25/100 mg | Short half-life. Augmentation GI upset Headache |
| Ergotamine dopamine agonist Pergolide(permax) | 0.125 mg 0.05 mg | Hypotension Severe nausea |
| Non-ergotamine dopamine agonis Pramipexole Ropinirole | 0.125 mg 0.25 mg | Nausea Sleepiness Orthostatic hypotension Should titrate slowly |
| Benzodiazepines Clonazepam(Klonopin) Temazepam(Restoril) | 0.5 mg 15 mg | Daytime sleepiness Increased risk of falls at night Potential for abuse |
| Opioids | Varies by choice of opioid | Nausea Constipation Potential for abuse |
| Anticonvulsants Gabapentin(Neurontin) | 300 mg | Sedation GI discomfortable Long-term study not yet available |

資料來源：: Rakel RE: Essential family medicine. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2006:495

(三)不論高低劑量鴉片製劑(opiates)皆最好作最後一線用藥。

(四)在致病機轉中有提到抗抑鬱劑藥物(如amitriptyline, paroxetine)也會引發或惡化RLS，因此對於合併有RLS和憂鬱症患者，可選用Bupropion，臨床證實較少併發RLS。

(五)RLS常因懷孕而引發，因此懷孕時期

的用藥也是一番學問：

- (1) 第一孕期(the first trimester)不建議用藥，僅以非藥物治療；鴉片製劑(opiates)在第二及第三孕期是可以使用的。
- (2) 口服鐵劑補充是必須的。
- (3) 美國小兒學會(American Academy of Pediatrics, AAP)不建議正在

表二 原發性RLS藥物介入治療的時間點及分級

| Grade | Definition | Treatment |
|-----------------------|--------------------------|--|
| 陣發性(Intermittent) RLS | 病人自覺症狀困擾，但還不至於需要天天規則服藥控制 | 先採非藥物治療。 藥物治療：Levodopa, Dopamine agonists, 低劑量鴉片製劑或輔以Benzodiazepines |
| 日發性(Daily) RLS | 病人覺得症狀困擾且需要天天規則服藥控制 | 同時使用非藥物及藥物治療。 建議Dopamine agonists, 抗癲癇藥(如gabapentin)，或是低劑量鴉片製劑。 |
| 頑強性(Refractory) RLS | 日發性病人已使用藥物一段時間，但效果不佳。 | 可換另外一種Dopamine agonists 直接用抗癲癇藥(如gabapentin) 可併用兩種不同藥理機轉治療(Combination therapy) 用高劑量鴉片製劑。 |



哺乳的母親用藥物控制；但若症狀太嚴重，要先跟病人討論解釋後，再小心使用可待因或propoxyphene(opioid)。

結論

雖然RLS診斷方法很簡單；但因為醫師沒有做詳細的問診及醫師本身對此病的不了解，仍很容易誤診。2004年Hening W等人作一個回溯研究，共收集23,052位病患，其中有551位自認RLS症狀已嚴重到影響生活品質。其中357位(64.8%)曾求助醫師，但只有46位(12.9%)被診斷出來。RLS若沒有治療，病人終生都不堪其擾。

2008年神經學期刊發表麻州波士頓哈佛醫學院的研究，發現相較於沒有罹患RLS的個體，有這種疾病的病患，其發生心臟疾病或是中風的風險比一般人高出兩倍。不但如此，RLS症狀較為嚴重的，相較於症狀較輕微的病患，其風險更高。

目前台灣雖然沒有自己的流行病學資料，但當前的療法多可使症狀減到最小，以增長睡眠時間，改善生活品質。因此身為家醫科醫師的我們應該對此種疾病要有較深入的認知，經由詳細的問診，對症下藥，可幫助更多病人脫離失眠的夢魘。

參考資料

1. Allen RP, Earley CJ.: Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000; 1: 11-9.
2. Earley CJ: Restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 2103-9.
3. Clemens S, Rye D, Hochman S: Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006; 67: 125-30.
4. Dzaja A, Wehrle R, Lancel M, Pollmächer T: Elevated estradiol plasma levels in women with restless legs during pregnancy. *Sleep* 2009; 1: 32:169-74.
5. 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: 237-46.
6. Patrick LR: Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate. *Altern Med Rev* 2007; 12:101-12.
7. Pichler I, Hicks AA, Pramstaller PP: Restless legs syndrome: an update on genetics and future perspectives. *Clin Genet* 2008; 73: 297-305.
8. Rakel RE: Essential family medicine. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2006:491-6.
9. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP et al.: An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:916-22.
10. Stefansson H, Rye DB, Hicks A et al.: A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007; 357: 639-47.
11. 施議強、侯承伯、馬景野：失眠的評估與治療。《基層醫學》2001；16：2-8。