



오 지 영

건국대학교병원 신경과

Cold Hands and Feet

Jeeyoung Oh, MD, PhD

Department of Neurology, Konkuk University Medical Center, Seoul, Korea

The hands and feet are main thermoregulatory part in the body, serving heat radiation in hot environment and temperature insulation in the cold. Complaints of 'cold sense' in the hands and/or feet is common encounter in everyday practice. Major causes include vasomotor dysfunction, certain neuropathic pain condition, hormonal dysregulation, or anxiety. Meticulous history taking, physical and neurological examination, and proper diagnostic tests would help to disclose the cause and subsequent management.

Key Words: Cold, Raynaud syndrome, Transient receptor potential channels

서론

진료실에서 손발이 차거나 만져보면 따뜻한 데도 시리다는 증상으로 방문하는 사람들을 만나기란 어렵지 않다. 말초동맥질환, 말초신경병, 심리적 원인, 등등 그 원인은 매우 많지만, 감별이 쉽지만은 않고 어떤 경우에는 원인을 알 수 없는 경우도 있다.¹

본고에서는 수족냉증의 주요 원인인 레이노증후군과 신경계질환에 의해 나타나는 수족냉증, 즉 피부온도 변화없이 한랭감각 이상을 초래하는 경우에 국한해 간단히 기술하고자 한다.

본론

1. 혈관성 수족냉증 – Raynaud phenomenon

레이노증후군(Raynaud's phenomenon; RP)은 말초소동맥의 반복적이고 가역적인 혈관수축을 총칭한다. 추위에

노출되면 창백해졌다가 푸르스름해지고 이후 붉어지는 일련의 피부색 변화(triple color change)를 보이는 것이 특징이다.²

일반적으로 전 인구의 3~5%에서 평생 한번은 경험할 정도로 흔한데 이 중 여자가 남자에서 6~8배 정도 더 호발한다. 남성에서는 흡연이, 여성에서는 음주가 발생위험율을 증가시키는 것으로 알려져 있다.³

대부분의 RP는 특발성으로 피부손상까지는 유발하지 않고 회복되지만 여러 결체조직질환의 증상으로 나타난 이차성인 경우에는 피부조직 괴사까지도 초래할 수 있으므로 이의 감별진단이 중요하다(Table 1).⁴ 또 혈관과 연관된 여러 인자들이 중요한 원인이 되지만 엄밀히 말하면 혈관운동 조절에 교감신경의 역할이 크기 때문에, 말초신경병에서도 충분히 나타날 수 있다. 따라서 병력 청취와 진찰에서는 환자의 증상이 이차성일 가능성이 있는지, 그리고 환자의 증상이 어느 단계의 치료를 요구하는 정도인지 확인하는 것이 중요하다.

일차성, 즉 양성인 경우 증상이 추운 환경에 노출되었을 때에만 나타나고 진찰에서 맥박은 강하고 대칭적이어야 하며, 손발가락 말단에 궤양이나 괴사가 없어야 한다. 또 조갑아래 모세혈관은 정상이고 항핵항체는 음성이거나 역가가 낮아야 하며 적혈구침강속도(ESR)는 정상이어야 한다. 위와 같지 않은 경우에는 항상 이차적인 원인을 찾아야 한다.³

Jeeyoung Oh, MD, PhD

Department of Neurology, Konkuk University Medical Center, 120-1

Neuondong-no, Kwangjin-gu, Seoul 05030 Korea

Tel: +82-2-2030-7564 Fax: +82-2-2030-5169

E-mail: serein@kuh.ac.kr

원인 질환이 있는 경우 이를 치료하는 것이 근본적이며, 일차성인 경우에는 한랭노출을 피하거나 금연하도록 교육하는 것이 우선이다. 이후에도 증상이 개선되지 않으면 칼슘채널길항제, alpha-blocker, SSRI를 투여하고 여기에 항혈소판제나 스타틴제를 추가할 수 있다(Table 2). 경구 약물 치료에도 효과가 없으면 prostanoid를 정맥주사하는데, 말단 궤양이나 괴사로 진행할 위험이 있으면 교감신경차단술 등 보다 적극적인 중재치료를 서둘러야 한다.⁵

2. 신경병성 수족냉증 - Cold hyperalgesia or cold allodynia

시리거나 조금만 찬바람이 닿아도 기겁하게 아픈 증상은

Table 1. Differential diagnosis of secondary Raynaud's phenomenon

Vascular	Compressive (e.g. cervical rib)
	Obstructive
	Non-inflammatory vascular diseases (i.e. atherosclerosis)
	Inflammatory vascular disease (e.g. thromboangitis obliterans)
Autoimmune	Systemic sclerosis
	Systemic lupus erythematosus
	Mixed connective tissue disease
	Sjogren's syndrome
	Idiopathic inflammatory myopathies
Drugs	Amphetamines
	Beta-blockers
	Cisplatin
	Cyclosporin
	Methysergide
	Clonidine
Others	Cryoglobulinemia
	Paraproteinemia
	Malignancy (paraneoplastic syndrome)
	Carpal tunnel syndrome
	Frostbite
	Hypothyroidism

Table 2. Principle of targeted therapy in Raynaud's phenomenon

Levels	Abnormalities	Drug class
Neuronal	↓ α 2-adrenergic C receptors	α 2-adrenergic C receptor antagonists
Vascular	↓NO level	Nitrates receptor antagonist
	↓Prostacyclin level	Type V phosphodiesterase inhibitors
		Prostacyclin analogs
	↑Endothelin-1 activity	Endothelin-1 receptor antagonist
	↓Angiotensin II activity	ACE inhibitors
	↑Calcium mobilization into smooth muscle cells	Calcium channel blockers
Intravascular	↑Platelet activation	SSRIs, 5HT antagonists, Prostacyclin analogs
		Type III phosphodiesterase inhibitors
	↑Oxidative stress	Antioxidants

말초신경병 환자들에게서 흔히 볼 수 있다. 증상도 환자군에 따라 다양한데, 말초신경병에서는 깊은 곳에서 우리 하거나 타는 듯한 느낌으로, oxaliplatin 신경병의 급성기에서는 찌르듯이 따끔거리게, 척수나 뇌병변 후 신경통에서는 극심하게 차거나 뜨거운 느낌으로 인지된다.⁶

기전에 대해서는 아직도 여러 연구들이 진행 중인데 현재까지 확인된 중요한 이온채널은 transient receptor potential (TRP) channel 중 TRPM8, TRPA1와 voltage-gated sodium channel이다.

TRPA1은 후근신경절과 삼차신경절의 통각수용기(nociceptor)에 분포하며 섭씨 5도 이하의 유해한 냉각자극에 특이적으로 반응한다.^{7,8} 병적인 상태, 즉 염증이나 신경병 통증에서도 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데, TRPA1 채널 발현 정도에 따라 한랭과민반응이나 기계적과민반응(mechanical hypersensitivity)의 정도가 결정된다.⁹ TRPA1 채널을 차단함으로써 당뇨병 초기에 나타나는 기계적과민반응을 완화시킬 수 있으며, TRPA1에 의한 substance P 유리신경의 소실을 막아 당뇨병 후기의 무감각도 어느 정도 회복시킨다는 보고가 있다.¹⁰

TRPM8은 멘톨 수용체로 섭씨 28도 이하의 무해한 냉각자극에 의해 활성화되며, 25도 이하의 온도를 감별하는데 관여한다. TRPM8은 테스토스테론에 의해 탈감각화되는데 이는 남성이 여성보다 추위에 잘 견디는 현상을 설명해 준다.¹¹ 냉각자극에 의해 유발된 통각에도 관여하는가에 대해서는 아직 논란이 있다. Oxaliplatin에 의한 신경병통증에서 특징적으로 보이는 한랭과민반응(cold hypersensitivity)에도 TRPA1과 함께 TRPM8이 관여한다.

Ciguatera중독은 해조류인 *Gambierdiscus*에서 발생하는 ciguatoxin을 생선을 통해 섭취하면서 발생한다. 저린감과 함께 cold allodynia가 특징적으로 나타나며 찬 감각을 뜨

갑게, 반대로 뜨거운 감각은 차게 느껴지는 현상을 보인다.¹² Nav1.8과 Nav1.6를 선택적으로 차단함으로써 cold allodynia가 완화되어, 독성 기전에 sodium channel이 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다.^{11,13,14}

위의 연구 결과들을 토대로, 신경병통증의 여러 다양한 증상은 그 고유한 기전이 있음을 알 수 있고 따라서 환자의 증상에 따라 대증치료에서도 서로 다른 약제를 선택해야 함은 분명하다. 현재 신경병통증에서 TRP family의 역할에 대한 연구와 함께 이를 목표로 한 약제들이 개발되고 있다.^{8,15}

결론

수족냉증은 진료실에서 흔히 접하게 되는 증상이나 감별 진단이 그리 쉽지만은 않다. 자세한 병력청취와 진찰로 원인을 찾아가는 노력이 필요하며, 그에 따른 적절한 근본치료와 대증치료가 병행되어야 한다.

References

1. Hur YM, Chae JH, Chung KW, Kim JJ, Jeong HU, Kim JW, et al. Feeling of cold hands and feet is a highly heritable phenotype. *Twin Res Hum Genet* 2012;15:166-169.
2. Hughes M, Herrick AL. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:112-132.
3. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:469-479.
4. Prete M, Fatone MC, Favoino E, Perosa F. Raynaud's phenomenon: from molecular pathogenesis to therapy. *Autoimmun Rev* 2014;13:655-667.
5. Herrick AL. Recent advances in the pathogenesis and management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:577-585.
6. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol* 2014;13:924-935.
7. del Camino D, Murphy S, Heiry M, Barrett LB, Early TJ, Cook CA, et al. TRPA1 contributes to cold hypersensitivity. *J Neurosci* 2010;30:15165-15174.
8. Caterina MJ, Pang Z. TRP Channels in Skin Biology and Pathophysiology. *Pharmaceuticals (Basel)* 2016;9.
9. Laursen WJ, Bagriantsev SN, Gracheva EO. TRPA1 channels: chemical and temperature sensitivity. *Curr Top Membr* 2014;74:89-112.
10. Mickle AD, Shepherd AJ, Mohapatra DP. Nociceptive TRP Channels: Sensory Detectors and Transducers in Multiple Pain Pathologies. *Pharmaceuticals (Basel)* 2016;9.
11. Lolignier S, Gkika D, Andersson D, Leipold E, Vetter I, Viana F, et al. New Insight in Cold Pain: Role of Ion Channels, Modulation, and Clinical Perspectives. *J Neurosci* 2016;36:11435-11439.
12. Dickey RW, Plakas SM. Ciguatera: a public health perspective. *Toxicon* 2010;56:123-136.
13. Chan TY. Ciguatera fish poisoning in East Asia and south-east Asia. *Mar Drugs* 2015;13:3466-3478.
14. Eisenblatter A, Lewis R, Dorfler A, Forster C, Zimmermann K. Brain mechanisms of abnormal temperature perception in cold allodynia induced by ciguatoxin. *Ann Neurol* 2017;81:104-116.
15. Helfert SM, Reimer M, Hoper J, Baron R. Individualized pharmacological treatment of neuropathic pain. *Clin Pharmacol Ther* 2015;97:135-142.