

## 한랭두드러기

**서론** - 한랭두드러기는 두드러기의 한 종류입니다. 한랭두드러기는 차가운 환경에 노출되었을 때 지방세포가 염증을 유발하는 물질을 분비하여 혈관부종 혹은 가려운 두드러기를 일으키는 병을 지칭합니다. 이 병의 근본적인 원인은 아직 알려지지 않았습니니다.

이 문서에서는 한랭두드러기를 다룹니다. 급성 혹은 만성 두드러기 같은 다른 두드러기들은 다른 문서에서 다룹니다. (“두드러기 (한랭 두드러기 제외)” 와 “두드러기의 원인과 진단” 과 “두드러기 치료”와 “만성 두드러기의 병리 생리학”을 참고해주시시오)

**전염성** - 한랭두드러기는 중유럽 인구의 0.05%가 가지고 있습니다. 전체 두드러기중 한랭두드러기의 비율은 지역 차이 등 여러 요소로 인해 5%-34% 정도 차이를 보입니다. 주로 추운지역에서 높은 비율로 한랭두드러기가 나타났습니다.

한랭두드러기는 대부분 청소년에게서 나타납니다. 한 연구에서는 여성에게서 2배정도 높은 비율로 한랭두드러기가 나타났지만 대부분의 경우 남성과 여성간의 발병 빈도는 큰 차이가 없었습니다. 절반의 한랭두드러기 환자는 아토피를 가지고 있었으며 4명중 1명은 피부묘기증이나 콜린성 두드러기 같은 다른 종류의 두드러기도 가지고 있었습니다.

**발병** - 한랭두드러기 증상은 지방세포의 활성화와 이에 따른 히스타민과 다른 염증 유발성 물질이 분비되었을때 나타납니다. 차가운 자극을 주었을 때 한랭두드러기 환자들의 피부지방세포에서 탈과립(脫顆粒) 현상이 발견되었으며 혈청에서는 지방세포에서 나온 염증 유발 물질이 증가했습니다. 이러한 현상은 신경세포의 반응을 일으켜 가려움, 따가움, 붉은 점 등을 일으키며 피부 혈관 확장과 함께 혈액이 비정상적으로 새어나가 부스럼과 혈관부종을 동반합니다.

한랭두드러기의 근본적인 원인은 지방세포의 신호 체계와 그에 따른 세포 내 활성화 과정이 완전히 밝혀지지 않은 관계로 아직 확실 치 않습니다. 그로인해 전체 한랭 두드러기의 약 95% 정도가 원발성으로 분류됩니다. 남은 5%의 대부분은 저온형글로불린혈증에 의한 2차 증상입니다. (아래의 “다른 진단”항목을 참고해주시시오). 한랭두드러기의 근본적인 원인을 찾기 위한 체계적인 연구가 더 필요합니다.

여러 사례보고에 따르면 여러 질병들이 원발성 한랭두드러기와 함께 나타난다고합니다. 이러한 병들은 바이러스, 기생충 그리고 박테리아 감염에 의해 일어난다고 알려져있습니다. 이런 병들의 종류로는 라임병, 간염, 전염성 단핵증, 급성 독소플라스마증, 헬리코박터 바일로리균 감염 그리고 에이즈바이러스 감염이 있습니다. 또한, 한랭두드러기는 막시목에 쏘이거나 특정 음식 혹은 약물이 몸에 받지 않거나 여러 혈액의, 림프의, 종양의 문제로 인해 생기기도 합니다. 이러한 감염이나 면역 반응이 한랭 두드러기와 어떤 관련있는지는 아직 알려지지 않았습니니다.

한랭두드러기 환자에게서 각종 실험실 이상이 발견되었습니다. 그 예로 몇몇 케이스에 최대 70%의 한랭성 두드러기 환자의 혈청에서 면역글로불린 E 항체의 수가 늘었으며 소수의 환자들에서는 지방세포를 활성화 시키는 항면역글로불린 E 항체가 발견되었습니다. 여태까지 보고된 병으로는 저온형글로불린혈증, 항라민 B 항체, 낮은 양의 C1-에스테라아제 억제제와 C4, 그리고 혈소판 활성화 인자와 혈소판인자 4의 증가가 있습니다.

**임상 징후** - 한랭두드러기는 피부 위의 부스럼과 붉은 반점이 생기고(사진 1을 참고하십시오) 혹은 차가운 공기,액체, 물체등에 닿은 이후 혈관 부종이 일어나는 것이 특징입니다. 부스럼과 혈관부종은 추위에 노출되고 수분 후에 발생합니다. 한랭두드러기의 증상들은 추위에 노출된 부위에서만 일어나는 경우가 대부분입니다. 하지만 강도 높은 추위에 노출되는 경우 여러가지 반응이 순차적으로 나타나는데 그 증상으로는 일반적인 두드러기에서부터 호흡계, 위장계, 심혈관계 과민성 쇼크등이 있습니다.

한 병원에서 30명의 한랭두드러기 소아 환자들을 분석한 결과 약 3분의 1의 환자들에게 한랭성 과민 쇼크 병력이 있었습니다. 성인들을 주 대상으로 삼았던 다른 케이스에서는 약 3분의 1 가량이 저혈압이나 호흡계 질환이 동반된 각종 연쇄 반응들을 보였으며 절반 가까이 되는 환자들은 약한 피부 반응들을 보였습니다. 이 두 연구의 환자들 대부분이 수중 활동에 의해 이러한 연쇄 반응을 보였지만 약 30%의 환자들만이 차가운 물체에 닿은 후에 이와 같은 반응을 보였습니다.

차가운 물에 수영하는 등의 수중 활동을 한 한랭두드러기 환자들은 직접적으로는 과민성 반응에 의해, 간접적으로는 신체 반응으로 인해 익사의 이유로 사망 할 수 있습니다. 또한 차가운 음식이나 음료를 삼켰을 경우 구강인두의 혈관부종 현상에 의한 질식에 의해 사망하는 수도 있습니다. 아직 이 현상에 대한 원인과 방식은 알려지지 않았습니다.

이러한 연쇄 반응을 일으키는 요소들은 알려진 것이 몇가지 있습니다. 한랭성 구강인두 혈관부종 병력이 있는 환자들은 수영으로 인한 연쇄 반응에 훨씬 취약하지만 단순히 두드러기만 생기는 환자들은 연쇄반응 낮은 확률로 나타납니다. 위에서 언급된 소아 연구에서 확인된 위험 요소는 과거 한랭성 연쇄 반응 병력이 유일했습니다. 다른 연구에서는 발병 시기가 30세 이하였던 환자들에게서 주로 강한 연쇄 반응이 일어났다고 합니다. 연쇄 반응을 일으키는 요소들로는 자극의 온도, 노출된 피부의 넓이, 그리고 얼마나 오래 노출 되느냐 등등이 있습니다.

진단 – 한랭성 두드러기로 진단이 되려면 추위에 의한 두드러기 병력을 가지고 있거나 저온 자극 시험 (CTS)에 양성반응이 나와야합니다. CTS 양성반응이 나왔다는 것은 차가운 자극에 노출된 피부에 두드러기성 병변이 일어났다는 것을 의미합니다. CTS는 얼음 조각, 냉찜질, 차가운 물 목욕등을 사용하거나 TempTest®라는 검사를 합니다. 얼음 조각을 가지고 하는 검사는 약 80-90%의 환자들을 가려 낼 수 있으며 정확도는 100%입니다(사진 2를 참고하십시오). 얼음조각은 녹고있어야 하며 피부에 직접적인 손상을 주는 것을 막기 위해 얇은 비닐봉지에 담아서 사용합니다[24]. 차가운 자극을 견딜 수 있는 시간은 얼음 검사로 알아낼 수 있습니다. 이 방법은 많은 병원이나 클리닉에서 손쉽게 사용되지만 피부가 버틸수 있는 정확한 온도의 한계는 알 수 없습니다. 냉찜질 팩이나 차가운 물에 목욕을 하는 것은 각종 연쇄반응을 일으킬 수 있기 때문에 1차 검사로는 좋은 선택이 아닙니다. 냉찜질 팩이나 냉수목욕을 이용한 검사는 얼음 검사로는 구분 할 수 없었던 한랭두드러기 환자를 찾는 데는 사용 될 수 있습니다. TempTest®는 펠티에 소자를 이용한 저온 자극 장치로 여러 온도에 대한 반응을 한번에 확인 할 수 있습니다. 정확도는 얼음 조각 검사와 비슷합니다(93%의 환자를 가려내며 정확도는 100%입니다). 이 방법은 피부가 버틸 수 있는 최저 온도(사진 3을 참고하십시오)와 얼마나 오랫동안 노출 되어야지 두드러기가 일어나는 지(사진 4를 참고하십시오)를 알아 낼 수 있습니다.

저온 자극 검사는 5분간 이루어지며 자극이 끝난 이후 10분간을 관찰합니다. 뚜렷한 빨간 부스럼 반응(사진 2를 참고하십시오)이 일어날 경우 양성으로 분류됩니다. 주로 가려움 혹은 따가움이 동반됩니다. 반대로 검사 후에 별 반응(소양증, 가려움, 따가움)이 없을 경우 음성으로 분류됩니다.

저온 자극 검사에서 음성반응이 나왔다고 하더라도 과거 병력이 한랭두드러기일 가능성을 보여주고 있다면 재검사와 더 많은 검사들을 반드시 다시 받아야 합니다. 더 많은 검사들로는 더 넓은 면적에 자극을 주는 것(얼음팩이나 냉수목욕 등) 혹은 과거에 두드러기를 일으켰던 자극들을 다시 주는 것(차가운 바람이나 냉수)등이 있습니다. 계속해서 음성반응이 나올 경우 이례적인 한랭두드러기가 의심됩니다 (아래의 “다른 진단”항목을 참고하십시오).

양성반응이 나온 환자들에게 필자는 온도 한계점(양성 반응을 이끌어 낼 수 있는 최고 온도)를 검사하는 것과 저온 자극 시간 한계점(양성 반응을 이끌어 낼 수 있는 가장 짧은 저온 자극 시간)을 알아내는 것입니다. 한계치 검사, 특히나 온도 검사의 경우 환자들 위험한 상황을 피하는데 도움을 주며 의사들은 병이 얼마나 심각한지와 함께 치료의 경과를 관찰 할 수 있게 해줍니다. 하지만 얼음 조각 검사나 TempTest®를 통해 검사하는 작은 범위에서의 한계치와 냉수목욕 검사에서 재는 넓은 면적에서의 한계치가 같은지를 알려주는 자료는 아직 없습니다.

추가적인 진단법들은 다른 주요 병들을 제외시키거나 환자의 조직을 통해 의심되는 병들을 확인하는 용도로만 사용되어야 합니다.

## 관리

추위 방지 – 추위에 노출이 되면 심한 경우 목숨을 위협할 정도의 두드러기 반응을 일으킬 수 있기 때문에 추위를 피하는 것이 필요합니다. 하지만 추위를 피한다는 것이 항상 가능하지는 않습니다. 온도 한계치를 아는 것은 환자들에게 큰 도움이 됩니다 (온도 한계치에 가까운 물에서 수영을 하는 것을 피하는 등). 45명의 환자로 진행된 한 연구에서 발견된 평균 수치는 섭씨 4 – 27도 혹은 화씨 39 – 81도 였습니다.

수중 활동을 계속해서 하기를 원하는 환자들은 준한계치 온도에 노출되는 것을 삼가야 합니다. 25도 이상의 물은 대부분의 환자들에게 적합한 온도입니다. 추위에 노출 되기 전에 항히스타민제를 복용하는 예방법은 주로 추천됩니다. 임상 실험에 의하면 항히스타민제를 이용한 예방치료는 피부 반응과 연쇄 반응을 방지한다고 합니다. 또한 연쇄 반응의 위험에 있는 모든 나이의 환자들은 아드레날린(에피네프린) 주사기를 항상 가지고 있어야 하며 주사기를 사용 할 줄 아는 성인과 함께 있어야 합니다. (위쪽의 “임상 징후”, 그리고 아래의 “응급약”, “항히스타민제 치료” 항목을 참고하십시오)

**항히스타민제 치료** – 비진정성 H1 항히스타민제는 다른 두드러기와 마찬가지로 한랭두드러기 증상의 완화 사용될 수 있습니다. 항히스타민제는 예방치료로도 사용됩니다. 두드러기와 연쇄반응 예방에도 사용이 되지만 연쇄반응 예방에 대한 자료는 아직 나오지 않았습니다. (항히스타민제 항목에서 “두드러기 치료”를 참고하십시오)

권장량보다 높은 양의 항히스타민제를 복용하는 것(예: 하루 권장량의 4배)은 한랭두드러기 증상으로부터 환자들을 보호하기 위해 필요합니다. 일반 권장량의 항히스타민제 복용으로 치료가 완전하게 끝나지 않은 환자들은 삶에 질에 영향이 같 정도의 심각한 장애를 얻을 수 있습니다. 이 장애는 관리로 피할 수 있습니다. 또한, 심각한 한랭두드러기 환자들 중 치료를 충분히 받지 않은 환자들은 추위에 노출되는 것에 생명을 위협하는 반응을 일으킬 수 있습니다.

한 무작위 세 방식 교차 연구에서 30명의 한랭두드러기 환자들 5-20mg의 데솔로라타딘 혹은 플라세보를 매일 7일간 섭취한 뒤 14일간의 세척기간을 가졌습니다. 치료에 대한 반응은 TempTest®을 통한 저온 자극을 가한 것으로 살펴보았습니다. 두 항히스타민제 모두 저온 자극 후 15분에서 90분 후에 부스럼을 줄였으며 온도 한계치를 상승 시켰고 플라세보와 비교하여 자극 시간을 증가시켰습니다. 하지만 모든 결과들은 5mg을 투여했을 때 보다 20mg을 투여했을 때 더 강한 반응을 보였습니다.

비진정성 2세대 H1 항히스타민제는 몇몇 약의 경우 투여량이 높으면 진정 효과를 보이는 경우가 있었지만 보통 만성 두드러기 치료에 사용됩니다. 몇몇의 H1 항히스타민제는 검사를 통해 무작위로 진행된 한랭두드러기 환자들의 임상 실험에서 효과를 보인다는 것이 입증되었습니다(예: 로라타딘, 세티리진, 데솔로라타딘, 에바스틴, 루파타딘; 마지막 두 약은 미국에서 구할 수 없습니다). 반대로 효과가 나타나지 않는 약들도 있습니다(예: 레보세티리진, 펙소페나딘) [33,35-37]. 필자는 일반적인 권장량부터 시작하여 환자의 상태가 호전되지 않을 경우 최대 4배까지 양을 늘립니다. 일반 권장량보다 높은 양을 투여 받는 환자가 한랭두드러기로부터 완전히 보호된 상태가 6주 이상 지속될 경우 수개월에 걸쳐 양을 점점 줄여나갑니다. 이렇게 환자 보호에 필요한 최소한의 양까지 줄여나갑니다. 환자들의 상태에 차도가 있을때까지 예방차원의 항히스타민제를 계속 복용시킵니다. 필자는 보통 환자의 상태에 차도가 있는지 확인하기 위해 3-6개월 후에 복용을 중단시킵니다. 여름에 수중 활동을 지속하는 환자들은 약 1년 내내 치료가 필요하지만 그렇지 않은 환자들은 겨울동안에만 치료를 받기도 합니다.

## 요약 및 권장사항들

한랭두드러기는 두드러기의 한 종류로 차가운 자극에 노출된 피부의 지방세포가 활성화되어 염증을 유발하는 물질들을 분비함으로 인해 가려운 부스럼 혹은 혈관부종이 생기는 것이 특징입니다(사진1을 참고하십시오). 근본적인 원인은 아직 제대로 알려진 것이 없습니다(상위의 “서론”, “전염성”, “발병” 항목을 참고하십시오). 한랭두드러기의 증상들은 주로 추위에 노출된 부위에서만 나타나며 노출 직후 수분내에 일어납니다. 그러나 추위의 강도가 높은 경우 각종 연쇄반응을 일으킬 수 있습니다. 심각한 과민성 반응 혹은 구강인구 부종에 의한 질식 또한 일어날 수 있습니다(상위의 “임상 징후” 항목을 참고하십시오). 저온 자극 검사는 대부분의 환자를 가려내는데 유용하게 쓰입니다 (사진2를 참고하십시오). 한랭두드러기를 예방하는 최선책은 추위를 피하는 것입니다. 하지만 대부분의 환자들의 경우 추위를 완전히 피하는 것은 불가능합니다 (상위의 “관리”항목을 참고하십시오). 강한 추위를 완전히 피할 수 없고 그에 따른 증상이 빈번하게 일어나는 환자들의 경우 비진정성 H1 항히스타민제 복용을 권장합니다(Grade 2B). 일반적으로 2세대 H1 항히스타민제를 사용하는데 일반 권장량부터 시작하여 증상을 치료하는데 필요한 경우 최대 4배까지 사용량을 늘립니다(상위의 “관리”, “항히스타민제 치료” 항목, 항히스타민제에서 “두드러기 치료”항목을 참고하십시오). 추위에 과민 반응을 보이는 경우에는 에피네프린을 이용한 치료를 권장합니다(Grade 1A).(상위의 “응급약”항목을 참고하십시오). 환자분들은 잠재적인 연쇄반응 효과에 대해 확실히 알고 계셔야 하며 직접 주사해 넣을 수 있는 에피네프린을 비상용으로 가지고 다녀야 합니다. (상위 “관리” 항목을 참고하십시오).

© 2013 Evidence Based Medical Educator, Inc. And Dr. Jason K Lee, MD, FRCPC All rights reserved.