

## 레이노 현상

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 류마티스내과

안 중 경

### Overview of Raynaud's Phenomenon

Joong Kyong Ahn, MD, PhD

Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

Raynaud's phenomenon (RP) is a frequent and reversible vasospastic disorder of peripheral arterioles. It was characterized by episodic attacks of well demarcated color changes with numbness and pain of the digits in response to cold temperature or emotional stress. Raynaud's phenomenon should be distinguished from secondary RP to an underlying disease, mainly systemic sclerosis. Although the pathogenesis of RP is incompletely understood, imbalance between vasoconstricting and vasodilating factors, (in favor of vasoconstriction) via different mechanisms is thought to contribute the pathogenesis of RP. Diagnosis of RP is based on the history of triphasic color changes in the digits (pallor, cyanosis and hyperemia). Understanding the pathogenesis and epidemiology is essential to the appropriate categorization of patients and judicious use of treatment options. The goal in the treatment of RP is to improve the quality of life and prevent the critical ischemia. This review discusses the pathophysiology, diagnosis, differential diagnosis and medical treatment of Raynaud's phenomenon.

(J Pain Auton Disord 2013;2:12-19)

#### KEYWORDS

Raynaud's phenomenon, Diagnosis, Treatment

### 서론

레이노 현상(Raynaud's phenomenon)은 저온이나 정서적 스트레스에 대한 과장된 혈관 반응으로 근수지동맥(muscular digital artery), 모세혈관이전 세동맥(precapillary arteriole), 동정맥지름길(arteriovenous shunt)의 혈관수축(vasospasm)으로 인해 허혈 현상이 생기면서 수지 말단에서 일련의 색조 변화와 함께 통각 및 감각 이상이 발생하는 것을 특징으로 하는

질환이다. 레이노 현상에서는 과장된 혈관 반응으로 혈관이 수축하고 혈류가 저하되면서 하얗게 변하게 되고 시간이 경과되면 저산소 상태가 되어 색깔이 파랗게 되고 이후 혈관이 확장되면서 상대적으로 혈류가 증가되면서 색깔이 붉게 변하는 전형적인 세 단계의 색깔 변화가 관찰된다. 이렇게 전형적인 세 단계의 색깔 변화가 관찰되는 경우는 4-65%, 두 단계의 색깔 변화를 보이는 경우는 14-40%, 창백(pallor) 또는 청색증(cyanosis)만 보이는 경우는 10-44%로 알려져 있다. 따

Received: May 27, 2013 / Revised: May 31, 2013 / Accepted: May 31, 2013

**Address for correspondence:** Joong Kyong Ahn, MD, PhD  
Department of Internal medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea  
Tel: +82-2-2001-1597, Fax: +82-2-2001-1596, E-mail: mdahnjk@skku.edu

라서 실제로 진료 현장에서 세 단계의 색깔 변화를 보이는 경우는 많지 않을 수 있다. 여기서는 일차성 레이노 현상과 결체조직질환이 동반된 이차성 레이노 현상을 중심으로 기술하고자 한다.

### 역학(Epidemiology)

레이노 현상에 대한 역학 연구 결과는 지역에 따라 차이가 있을 수 있다. 즉 날씨가 따뜻한 지역에서는 상대적으로 낮은 유병률(prevalence)을, 날씨가 추운 지역에서는 높은 유병률을 보인다. 그리고 진단을 위한 표준화된 방법이 없기 때문에 역학 연구의 어려운 점이 있다. 레이노 현상의 유병률은 성인 인구의 3-10%이며, 성별로 나누어 보았을 때, 남자에서 3-12.5%, 여자에서는 6-20%로 조사되었다. 그리고 평균 발생 연령은 남자보다 여자에서 젊은 나이에 발생한다.<sup>1</sup> 레이노 현상에서 일차성이 이차성보다 더 높은 빈도를 보이며,<sup>2</sup> 레이노 현상을 가진 여성에서 일차성이 85% 정도이고 이차성은 15% 정도인 반면에 남성에서는 일차성과 이차성이 비슷한 빈도를 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>3</sup>

### 분류(Classifications)

레이노 현상은 기저 질환의 유무에 따라 분류한다. 즉 기저 질환이 없는 경우를 레이노병 또는 일차성 레이노 현상, 기저 질환이 있는 경우를 레이노 현상 또는 이차성 레이노 현상이라는 용어를 혼용하여 사용하고 있다. 일차성과 이차성 레이노 현상을 구분하는 것은 중요하며, 이들을 구분하는

중요한 임상 양상과 검사실 소견은 표 1과 같다.<sup>4</sup> 또한 이차성 레이노 현상은 표 2와 같이 결체조직질환뿐만 아니라 여

**Table 2.** Main causes of Raynaud's phenomenon

Primary (Idiopathic)
Connective tissue diseases
Systemic sclerosis
Mixed connective tissue diseases
Systemic lupus erythematosus
Dermatomyositis or Polymyositis
Rheumatoid arthritis
Sjögren's syndrome
Vasculitis
Drugs
Beta-blockers
Clonidine
Ergotamine
Vinyl chloride
Occlusive arterial diseases
External neurovascular compression, Carpal tunnel syndrome, and thoracic outlet syndrome
Thromboangiitis obliterans (Buerger's dz)
Atherosclerosis
Hematologic
Paraproteinemia, cryoglobulinemia, cryofibrogenemia
Malignancy (polycythemiavera, leukemia)
Hand-arm-vibration syndrome
Other causes and association
Hypothyroidism
Frostbite

**Table 1.** Distinguishing primary and secondary Raynaud's phenomenon

Primary disease	Secondary disease
Younger age (<30, but can be any age)	Older age (>30, but can be any age)
Female	Male gender
Genetic component (30% have an affected first degree relative)	Symptoms and signs of underlying disease
No symptoms/signs of underlying disease	Tightness of finger skin; more severe pain
No tissue necrosis or gangrene	Digital ischaemia (digital pitting scars, ulceration, or gangrene)
Normal nail fold capillaries	Abnormal nail fold capillaries
Normal ESR	Raised ESR
Negative ANA	Positive ANA or anti-ENA Ab

ESR, erythrocyte sedimentation rate; ANA, antinuclear antibody; ENA, extractable nuclear antigen.

러 가지 약물, 폐쇄성 혈관질환, 혈액질환이나 한랭이나 진동 등 물리적 자극에 대한 만성 노출 등 다양한 원인에 의한 다.

## 병태생리(Pathogenesis)

혈관경련수축(vasospasm)은 추위나 체온 변화에 대한 정상적인 반응이다. 그러나 레이노 현상이 있는 환자에서는 이런 혈관수축이 과도하게 발생하는 것으로 추측되지만 레이노 현상의 정확한 병태 생리에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 또한 일차성과 이차성 레이노 현상의 발병 기전도 다를 것으로 생각한다. 레이노 현상은 추위에 따른 국소적 혈관 수축 뿐만 아니라 신경학적 기전을 포함한 보다 다양한 기전이 복합적으로 레이노 현상의 발생에 기여할 것이라 생각되고 있다.<sup>5-7</sup>

혈관반응성의 조절은 신경 신호, 순환혈액 내의 호르몬, 세포 및 혈관벽에서 유리된 신호전달 물질들의 매우 복잡한 상호 작용 체계에 의해 조절된다. 이 체계 중의 하나에 어떤 손상을 받게 되면, 최종적으로 레이노 현상이 나타나게 된다. 여기서는 편의상 크게 혈관벽 자체의 이상, 혈관벽의 긴장도를 조절하는 신경조절의 이상, 그리고 혈관 내를 순환하는 염증 인자 및 혈관운동성 인자의 이상으로 크게 세 가지로 나누어 간단히 살펴보고자 한다.

혈관벽 자체의 이상, 즉 혈관내피가 활성화되거나 손상이 일어나면 endothelin-1이나 angiotensin II와 같은 혈관 수축 물질이 증가하고 nitric oxide (NO)와 같은 혈관 확장 물질은 생산은 저하되거나 그 효능이 떨어지게 된다. 이로 인해 혈관 확장과 혈관 수축의 섬세한 균형이 깨지면서 혈관 수축 쪽으로 기울어지게 된다. 또한 일차성과 달리 전신경화증에서는 미세혈관과 사지 동맥의 구조적 이상으로 인해 말초 혈관의 혈액 관류에 장애가 생기게 된다. 그리고 사지 동맥의 가장 두드러진 구조적 변화는 내막증식(intimal hyperplasia)이다.

레이노 현상은 혈관벽의 긴장도(vascular tone)를 조절하는 신경조절의 이상에 의해 발생할 수 있다. 혈관의 수축과 확장에 관여하는 중요한 몇 가지 신경전달물질(neurotransmitters)과 수용체들, 그리고 자율신경계와 미세 감각신경 섬유들이 관여하게 된다. 레이노 현상에서 이들 신경 조절의 이상이

있음이 알려져 있다. 혈관 확장에 관여하는 대표적인 신경전달물질들로는 calcitonin gene-related peptide, substance P, neurokinin A, vasoactive intestinal peptides 등이 있다. 아드레날린 기능(adrenergic function) 중에서 특히  $\alpha$ -2 adrenergic receptor 기능이 사지의 혈관긴장도 조절에 중요하다.  $\alpha$ -2 adrenergic receptor는 추위에 노출되면 골지복합체(golgi complex)에서 세포 표면으로 이동하고 반응성산소기(reactive oxygen species)에 의해 자극되어 혈관 수축을 유도한다. Waldenstrom macroglobulinemia와 같이 과다점도(hyperviscosity)와 연관이 있는 질환에서 레이노 현상이 발생하므로 혈관 내 물질이 그 원인으로 생각된다. 그 중에서 혈소판 활성화(platelet activation)가 가장 많은 관심을 끌고 있는데, 혈소판이 활성화되면 VEGF, serotonin, TGF- $\beta$ , PDGF와 같은 물질이 분비된다. 이 외에도 섬유소용해(fibrinolysis)의 이상, 트롬빈 합성(thrombin generation)의 증가, 적혈구의 변형가능성(deformability)의 감소 등이 관여할 것으로 여겨지고 있다.

## 증상(Symptoms)

주로 손에 많이 나타나며 하지 부위, 특히 발은 신발을 신고 있어서 추위에 덜 노출이 되어 증상이 안 나타날 수 있다. 또한 코, 귀와 같은 말단에서 혈관 수축으로 인한 증상을 호소하고, 또한 편두통(migraine)이나 흥통과 같은 증상을 호소하기도 한다. 환자는 사지 말단의 색깔이 하얗거나 파랗게 되는 경우 압박감(tightness)을, 그리고 재관류(reperfusion)가 되면서 색깔이 붉게 되면서 작열통(burning pain)을 호소하게 된다. 보통 레이노 현상에 의한 색깔 변화는 대칭적으로 발생하며 일부 손가락은 다른 부위보다 더 심한 증상을 보이기도 한다. 특히 두 번째와 세 번째 손가락을 많이 침범하는 반면에 엄지 손가락은 잘 침범하지 않는다.<sup>8</sup> 엄지 손가락에 증상이 나타나지 않는 이유는 잘 알려져 있지 않지만 손가락 길이가 짧기 때문에 구조적 변화에 대해 어느 정도 방어 효과(protective effect)가 있을 가능성이 있다.<sup>8</sup>

일차성 레이노 현상에서 합병증은 드물지만 전신경화증에서 레이노 현상이 동반된 경우는 손가락 궤양, 손가락 오목(digital pits), 손가락 멍치 흡수(digital tuft resorption), 허혈성 수지 그리고 외과적 또는 자가 절단 현상이 발생할 수도 있다. 전신경화증 이외의 류마티스질환에서 레이노 현상이 발

생하는 경우, 증상은 심하지 않은 편이다.

### 진단(Diagnosis)

레이노 현상의 진단은 손색깔의 변화가 중요하지만 보통 레이노 현상의 발생을 유도하는 검사들은 추천되지 않는다. 레이노 현상이 의심되는 환자가 외래를 방문하게 되면 1) 손가락이 추위에 비정상적으로 민감하지 않는지 2) 추위에 노출되었을 때 손가락 끝의 색깔 변화는 있는지 그리고 3) 색깔이 하얗게, 파랗게 그리고 붉은 순으로 전형적인 색깔 변화가 있는지를 확인해야 한다.<sup>9</sup> 이런 증상이 모두 존재하는 경우 레이노 현상이 있는 것으로 진단할 수 있지만 두 번째와 세 번째 항목에서와 같은 색깔 변화가 없다면 레이노 현상이 아닐 가능성이 높다. 일차성 레이노 현상의 진단을 위해 제안된 기준은 아래 표3과 같다.<sup>10</sup> 레이노 현상에서 중요한 병력은 수지 궤양의 유무, 결체조직질환의 동반을 암시하는 증상의 유무이다. 관절통/관절염, 열, 전신 쇠약감, 체중 감소, 피부 발진, 광과민성, 안구 및 구강의 건조, 피부의 압박감, 위식도 역류 등을 증상을 호소하는 경우 결체조직질환의 동반 가능성이 있으므로 항핵항체, 류마티스인자, 항-centromere 항체, 항-topoisomerase 항체 등의 자가항체 검사를 시행하여야 한다. 이런 검사에서 음성인 경우, 갑상선기능검사, 단백영동검사, 한랭글로불린(cryoglobulin)을 추가적으로 시행한다. 반면에 비대칭적 또는 하나의 손가락에만 증상이 발생하거나 말초 맥박이 촉지되지 않거나 사지 혈압에 차이가 있는 경우, critical ischemia가 있는 경우에는 큰 혈관을 침범하는 혈관염, 동맥경화, 버거씨병이나 혈전색전증의 배제를 위해 자기공명영상이나 CT 혈관조영술과 같은 추가적인 검사를 시행해야 한다.

레이노 현상의 진단에 있어 최근에 밝혀진 사실은 손톱주름모세혈관(nailfold capillary)의 변화와 전신경화증 특이항체가 전신경화증 발생의 독립적인 위험인자라는 것이다. 망막과 같이 직접 눈으로 혈관을 볼 수 있는 곳이 손톱주름인데, 이 부위의 변화를 분석함으로써 일차성과 이차성을 구분할 수 있고 일차성에서 이차성으로 진행(1-2%/년)을 추적 관찰하거나 전신경화증의 조기 진단에도 유용하게 이용할 수 있다. 손톱주름모세혈관의 고리 확장(loop dilatation) 소견은 루푸스, 피부근염 그리고 류마티스관절염과 같은 많은 결체조직질환의 특징이다. 580여 명의 환자를 대상으로

3,197 patient years를 추적 조사한 연구에서 정상 손톱주름모세혈관을 보이는 환자에서는 1.8%만이 전신경화증이 발생하였고 비정상적인 손톱주름모세혈관을 보인 경우에는 25.8%, 전신경화증과 관련한 자가항체(항-centromere 항체, 항-topoisomerase 항체)가 있는 경우는 35.4%, 그리고 비정상적인 손톱주름모세혈관과 전신경화증 관련 자가항체가 함께 존재하는 경우는 약 80%에서 전신경화증이 발생하는 것으로 보고하여 손톱주름모세혈관 패턴과 자가항체가 전신경화증 발생의 중요한 표지자임을 보고하였다.<sup>11</sup>

대부분의 일차성 레이노 현상환자들은 1차 진료 현장에서 충분히 관리될 수 있다. 그러나 다음과 같은 경우에는 ① 진단이 의심스러운 경우 ② 이차성 레이노 현상이 의심되는 경우 ③ 직업과 관련된 레이노 현상 ④ 12세 미만에 발생한 경우 ⑤ 수지 궤양이 존재하는 경우 ⑥ 적절한 치료에도 불구하고 증상이 잘 조절되지 않는 경우-류마티스내과 전문의 등의 전문가에게 의뢰할 것을 추천하고 있다.<sup>4</sup>

### 감별진단(Differential diagnosis)

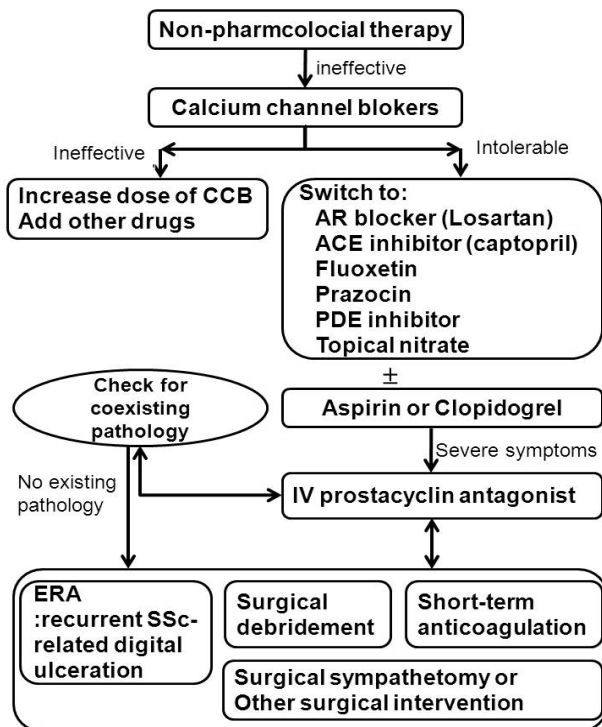
레이노 현상과 감별해야 할 질환들로는 말단청색증(acrocyanosis), 동창(chilblains), 그물울혈반(livedo reticularis), 홍색팔다리통증(erythromelalgia) 등이 있다. 말단청색증은 신체의 말단 부위에 대칭적으로 통증이나 창백함이 없이 다양한 정도의 파란색 색깔 변화가 발생한다. 동창은 늦은 겨울 또는 초봄에 비결빙성 날씨에 노출된 환자에서 발생하는 염증성 피부 병변으로 손이나 발가락에 동통성 홍색청색성 피부색조 변화가 발생하며 종종 피부 궤사가 동반되기도 한다. 이 때문에 종종 혈관염이나 색전증으로 오인되기도 한다. 홍색팔다리통증은 레이노 현상과 달리 더위에 의해 갑작스럽게 양쪽 손의 작열통과 피부 홍조가 발생하며 추위에 의해 증상이 호전되는 특징이 있다. 레이노 현상의 충혈기(hyperemic phase)에 피부 색깔이 붉어지는 증상과 비슷할 수 있다. 이외에도 말초신경병증이나 복합부통증후군의 경우 저린 증상(numbsness)과 함께 피부 색깔의 변화가 있을 수 있다. 또한 일반인의 10% 정도는 추위에 민감하여 레이노 현상처럼 증상을 호소하기도 하는데, 이런 경우 회복이 빠르고 레이노 현상과 달리 손색깔 변화가 명확하지 않다는 차이점이 있다.<sup>12</sup>

## 치료(Treatment)

레이노 현상 관리의 첫 단계는 생활습관의 교정이다. 상당수의 환자들은 저절로 호전되며, 종종 비약물적 치료로도 충분히 좋은 효과를 보이기도 한다. 이차성 레이노 현상의 경우 예를 들면 루푸스나 쇠그렌증후군, 류마티스관절염이나 다발근육염에서 수지 궤양이 없는 레이노 현상은 특별한 치료가 필요하지 않지만 필요에 따라 칼슘채널 억제제와 같은 약물을 사용해 볼 수 있다. 그러나 전신경화증에 동반된 레이노 현상의 경우는 치료가 필요한 경우가 많다. 여기서는 크게 비약물 치료와 약물 치료로 나누어 기술하고 수술적 치료는 논의로 하고자 한다(Fig. 1).

### 1. 비약물 치료

비약물 치료에서 가장 중요한 것은 추위에 대한 노출이나 스트레스를 최소화하고 규칙적인 운동을 하는 것이다. 손을



**Figure 1.** Treatment algorithm for Raynaud's phenomenon. ACE, angiotensin converting enzyme; AR, angiotensin II receptor; CCB, calcium channel blocker; ERA, endothelin receptor antagonist; IV, intravenous; PDE, phosphodiesterase; SSc, systemic sclerosis.

따뜻하게 하기 위해 열선이 있는 장갑이나 손 난로와 같은 장비를 사용하도록 한다. 냉장에서 차가운 물건을 꺼낼 때도 장갑을 착용하도록 교육하는 것이 중요하다. 반드시 금연해야 하며 가능한 혈관수축약제나 교감신경흥분제(총혈제제, 암페타딘, 먹는 피임제 등) 복용은 삼가는 것이 좋고 카페인 포함 음료도 피하는 것이 좋다. 베타 차단제는 레이노 현상을 유발할 수 있다.<sup>13</sup>

### 2. 약물 치료

레이노 현상에서 약물 치료의 목적은 혈관 확장을 유도하거나 혈관 수축을 억제하는 것이지만, 현재까지 약물 치료에 대한 지침은 없다. 크게 혈관 수축을 억제하는 약물, 혈관 확장을 유도하는 약물 그리고 기타 약물로 혈전 형성을 억제하는 약물 등으로 분류할 수 있다(Table 4).

혈관 확장을 유도하는 약물로 칼슘채널 억제제, 국소 질산염(topical nitrate), 프로스타글란딘(prostaglandins) 그리고 phosphodiesterase (PDE) 억제제 등이 있다.

칼슘채널 억제제는 일차성 및 이차성 레이노 현상의 치료로 가장 널리 쓰이며, 가장 대표적인 약물은 nifedipine이다. 이 약물은 혈관 평활근 세포를 자극하여 혈관을 확장시키고 산화 스트레스를 감소시키고 혈소판 활성화를 억제하는 효과가 있다.<sup>14,15</sup> 2005년에 발표된 메타분석에서 레이노 현상의 발작 빈도를 약 30% 가량 감소시켰으나 중증도를 호전시키지는 못하였다.<sup>14</sup> 낮은 용량으로 시작하여 천천히 증량하는 것이 중요하다. 한편 칼슘채널 억제제 중에서 verapamil이나 diltiazem의 경우는 위약에 비해 효과가 없거나 경미한 호전을 보였다.<sup>6</sup> 지속성 칼슘채널 억제제가 속효성 제제에 비해 저혈압, 두통, 홍조, 빈맥 등의 부작용 빈도가 낮은 것으로 알려져 있다. 칼슘채널 억제제에 반응이 없는 경우, 다른 angiotensin II 수용체 억제제를 추가하거나 대체해 볼 수 있다.

**Table 3.** Proposed criteria for primary Raynaud's phenomenon

Patients with:
Episodic attacks of acral pallor or cyanosis
Strong and symmetrical peripheral pulse
Absence of digital pitting, ulceration or gangrene
Normal nailfold capillaries
Negative FANA and normal ESR

**Table 4.** Pharmacologic options for raynaud's phenomenon

To enhance vasodilator	To inhibit vasoconstriction	To Reduce endothelial injury	To inhibit platelet aggregation/procoagulant tendency
Prostaglandins analogue L-arginine/No supplementation CGRP	ERA ACE inhibitor ARB Serotonin reuptake inhibitors Selective $\alpha_2$ -adrenoceptor blockade	Anti-oxidants Drugs with vascular remodeling properties • Prostaglandins analogue, ACE inhibitor, ERA	Antiplatelet Anti-fibrinolytics

ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, Angiotensin II receptor blocker; CGRP, Calcitonin-gene related peptide; ERA, Endothelin-1 receptor antagonists.

내인성 NO의 합성을 증가시키고 두통과 같은 부작용은 없으면서 국소적으로 혈관을 확장시켜 혈류를 증가시키는 방법으로 국소 질산염을 사용하기도 한다. 이는 레이노 현상의 빈도와 중증도를 감소시키는 것으로 나타났다.<sup>16,17</sup> 이 제제는 혈압이 낮거나 심부전, 폐동맥 고혈압 또는 PDE 억제제를 사용하는 경우에는 피해야 한다.

Prostacyclin은 강력한 혈관확장제로서 혈관 평활근 세포의 증식을 억제하고 혈소판 응집을 저해하는 효과가 있다. 전신경화증 환자에서 정맥 주사용 iloprostat를 투여한 경우 레이노 현상의 빈도와 강도를 줄이고 수지 궤양 치유에도 효과적이었다.<sup>18</sup> 정맥주사용 prostanoid 치료는 기존의 경구 약물에 반응을 보이지 않거나 수지 궤양이나 critical ischemia가 있는 경우에 사용된다. 경구용 프로스타글란딘 유사체 (prostaglandins analogue)는 정맥 주사보다 덜 효과적으로 알려져 있다. 이런 종류의 하나인 beraprost는 효과가 입증되지 않았으며 treprostinil은 전신경화증에서 발생한 수지 궤양에 대한 연구가 진행 중이다.

혈관 확장 효과를 보이는 NO나 prostacyclin은 세포 내에서 cyclic AMP 또는 GMP에 매개되어 혈관 확장 효과를 나타낸다. PDE 억제제는 cyclic GMP를 분해하는 효소인 PDE를 억제하여 혈관 확장 효과를 보이는 약물이며, sildenafil, tadalafil이 대표적 약물이다. sildenafil을 사용했을 때, 레이노 현상의 발생 빈도 및 지속기간이 호전되는 효과를 보였다.<sup>19,21</sup> 그러나 상충되는 연구 결과들도 있어서 더 많은 환자를 대상으로 한 장기 추적 연구 결과가 있어야 할 것이다. Pentoxifylline이나 cilostazole과 같은 PDE 억제제도 레이노 효과에 어느 정도 효과가 있음을 보고하였다.<sup>22,23</sup>

Angiotensin II 수용체 억제제나 angiotensin 효소 억제제는 키닌을 증가시켜서 국소혈류를 증가시킬 뿐만 아니라 염증

과 angiotensin II의 섬유화 효과를 억제시키는 역할이 있다. Losartan을 nifedipine과 비교했을 때 레이노 증상의 빈도와 중증도를 완화시켰다.<sup>24</sup> 제한성 전신경화증이나 항체 양성인 레이노 현상을 가진 환자에서는 captopril나 quinapril은 레이노 현상에 효과가 없음을 보고하였다.<sup>25,26</sup> 알파 억제제( $\alpha$ -adrenergic blocker)인 prazosin을 사용한 소규모 연구에서 효과적이었지만 장기간 사용하면 그 효과가 점차 감소하고, 부작용 빈도가 높다는 문제점이 있다.<sup>27</sup>

Endothelin-1은 가장 강력한 내인성 혈관성 수축인자로 혈관 수축뿐만 아니라 혈관평활근의 세포 증식을 유도하는 물질이다. Bosentan은 endothelin-1의 비선택적인 수용체 길항제로서 폐동맥 고혈압에 효과가 입증된 약물이다. 최근 전신경화증의 허혈성 수지 궤양 효과에 대한 연구에서 새로운 궤양 발생의 빈도를 약 50% 감소시켰다.<sup>28</sup> Bosentan은 칼슘채널 억제제와 프로스타글란딘에 효과를 보이지 않고 반복적으로 수지 궤양이 발생하는 경우 사용을 추천하고 있다.<sup>29</sup>

세로토닌은 신경 말단이나 활성화된 혈소판에서 분비되는데, 혈관수축 작용과 섬유화를 유발한다. Fluoxetine과 nifedipine을 비교한 소규모 연구에서 fluoxetine 사용군이 레이노 현상의 빈도와 강도가 감소되었으며 일차성에서 그 효과가 더 두드러지게 나타났다.<sup>30</sup>

레이노 현상의 치료에 있어 항혈전제나 아스피린과 같은 혈소판 응집을 억제하거나 혈전 형성을 억제하는 약물을 사용해야 하는지에 대해서는 아직 확실하지 않다. 허혈성 궤양이나 혈전 병력이 있는 환자에서는 적극적으로 사용할 수 있지만, 이론적으로는 아스피린에 의해 혈관 확장성 프로스타글란딘의 생성이 억제되어 오히려 혈관수축을 유도할 가능성이 있다는 점에 유의해야 한다.

Atorvastatin과 같은 statin 약물은 내피세포의 기능과 혈관

의 재형성에 영향을 끼치며 혈소판 응집을 억제하는 효과가 있다. 전신경화증에서 statin 사용이 레이노 현상의 중증도를 감소시키고 새로운 수지 궤양의 빈도를 낮추었다는 보고가 있다.<sup>31,32</sup> Ginkgo biloba의 경우 한 연구에서 위약군에 비해 일차성 레이노 현상의 빈도를 2배 가량 감소시키고 심각한 부작용은 없었지만 nifedipine과 비교했을 때 더 우수한 효과를 보이지 않았다.<sup>33,34</sup>

중요한 수지 허혈(digital ischemia)과 수지 괴저(digital gangrene)가 있는 경우는 즉각적인 처치를 필요로 하는 내과적 응급 상황이다. 이런 경우 항혈소판제제나 단기간의 항응고 치료, 프로스타글란딘 유사체, endothelin-1 수용체 길항제 등의 적극적인 약물 치료를 시행해야 한다. 동시에 수지 교감신경 절제술(digital sympathectomy) 등의 수술적 방법도 고려해야 한다.

## 결론

레이노 현상은 비교적 흔한 질환이며 기저 질환의 유무에 따른 일차성과 이차성 레이노 현상을 감별하는 것은 중요하다. 레이노 현상의 병태 생리는 매우 복잡하지만 이에 대한 식견이 넓어짐에 따라 효과적인 새로운 약물 개발과 함께 적절한 약물의 선택이 가능해 지면서 향후 좋은 치료 결과들이 발표될 것으로 생각한다.

## REFERENCES

1. Fraenkel L. Raynaud's phenomenon: epidemiology and risk factors. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:123-128.
2. Riera G, Vilardell M, Vaque J, Fonollosa V, Bermejo B. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *J Rheumatol* 1993;20:66-69.
3. Gayraud M. Raynaud's phenomenon. *Joint Bone Spine* 2007;74:e1-8.
4. Goundry B, Bell L, Langtree M, Moorthy A. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *BMJ* 2012;344:e289.
5. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:587-596.
6. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:469-479.
7. Boin F, Wigley FM. Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:752-760.
8. Chikura B, Moore TL, Manning JB, Vail A, Herrick AL. Sparing of the thumb in Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:219-221.
9. Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med* 2002;347:1001-1008.
10. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:485-488.
11. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3902-3912.
12. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, LeRoy EC. Prevalence of Raynaud phenomenon in the general population. A preliminary study by questionnaire. *J Chronic Dis* 1986;39:423-427.
13. Eliasson K, Danielson M, Hylander B, Lindblad LE. Raynaud's phenomenon caused by beta-receptor blocking drugs. Improvement after treatment with a combined alpha- and beta-blocker. *Acta Med Scand* 1984;215:333-339.
14. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:145-150.
15. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1841-1847.
16. Teh LS, Manning J, Moore T, Tully MP, O'Reilly D, Jayson MI. Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1995;34:636-641.
17. Chung L, Shapiro L, Fiorentino D, Baron M, Shanahan J, Sule S, et al. MQX-503, a novel formulation of nitroglycerin, improves the severity of Raynaud's phenomenon: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:870-877.
18. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992; 19:1407-1414.
19. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005;112:2980-2985.
20. Gore J, Silver R. Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1387.
21. Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A, Tamimi N, Reid C, O'Connell D, et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011;63:775-782.
22. Arosio E, Montesi G, Zannoni M, Paluani F, Lechi A. Comparative efficacy of ketanserin and pentoxifylline in treatment of Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1989;40:633-638.
23. Rajagopalan S, Pfenninger D, Somers E, Kehrer C, Chakrabarti A, Mukherjee D, et al. Effects of cilostazol in patients with Raynaud's syndrome. *Am J Cardiol* 2003;92:1310-1315.
24. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999;42:2646-2655.
25. Gliddon AE, Dore CJ, Black CM, McHugh N, Moots R, Denton CP,

- et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and auto-immune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis Rheum* 2007;56:3837-3846.
26. Tosi S, Marchesoni A, Messina K, Bellintani C, Sironi G, Faravelli C. Treatment of Raynaud's phenomenon with captopril. *Drugs Exp Clin Res* 1987;13:37-42.
  27. Wollersheim H, Thien T, Fennis J, van Elteren P, van 't Laar A. Double-blind, placebo-controlled study of prazosin in Raynaud's phenomenon. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:219-225.
  28. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:32-38.
  29. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:620-628.
  30. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1038-1043.
  31. Derk CT, Jimenez SA. Statins and the vasculopathy of systemic sclerosis: potential therapeutic agents? *Autoimmun Rev* 2006;5: 25-32.
  32. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Increase in circulating endothelial precursors by atorvastatin in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1946-1951.
  33. Muir AH, Robb R, McLaren M, Daly F, Belch JJ. The use of Ginkgo biloba in Raynaud's disease: a double-blind placebo-controlled trial. *Vasc Med* 2002;7:265-267.
  34. Choi WS, Choi CJ, Kim KS, Lee JH, Song CH, Chung JH, et al. To compare the efficacy and safety of nifedipine sustained release with Ginkgo biloba extract to treat patients with primary Raynaud's phenomenon in South Korea; Korean Raynaud study (KOARA study). *Clin Rheumatol* 2009;28:553-559.