



손 종 희

한림대학교 의과대학 신경과학교실

Approach to the headache patients with autonomic symptoms

Jong-Hee Sohn, MD, PhD

Department of Neurology, Hallym University College of Medicine

Cranial autonomic symptoms are commonly associated with different types of headache including trigeminal autonomic cephalalgias(TACs) and migraine. The basis for these symptoms is the trigeminal-autonomic reflex. The TACs include cluster headache, paroxysmal hemicrania, hemicrania continua, and short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing as well as short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms. The hallmarks in differential diagnosis of TACs are the duration of the attacks and the complete response to indomethacin. Cranial autonomic symptom is present in half of migraineurs. In migraine, the autonomic symptoms are more likely to be bilateral, of a lesser intensity, and occur on a less consistent basis with attacks. Also, a significant portion of TAC or TAC-like cases were secondary to disease of the pituitary gland or pituitary region and arterial dissection.

Key Words: Cranial autonomic symptom, Trigeminal-autonomic reflex, Trigeminal autonomic cephalalgia, Migraine

서 론

두개자율신경증상(cranial autonomic symptoms)은 편두통과 삼차자율신경두통(trigeminal autonomic cephalalgia, TAC)을 포함한 다양한 일차성 또는 이차성 두통과 동반될 수 있는 증상이다. 두통 환자에서 이런 두개자율신경증상이 동반될 수 있는 해부학적 구조와 기전, 그리고 이런 자율신경증상을 동반할 수 있는 두통의 종류와 이들을 분류할 수 있는 임상적 차이점을 위주로 기술하고자 한다.

본 론

두개자율신경증상 동반 두통의 병태생리

두개자율신경증상으로 부교감신경 활성화에 의한 눈물,

결막충혈, 콧물 등의 증상과 교감신경 기능저하에 의한 동공수축, 눈꺼풀치짐 등의 증상이 나타난다. TAC를 비롯하여 일차성 두통환자에서 이런 두개자율신경증상이 나타날 수 있는 기전으로 기초실험과 인체기능영상연구들에 의해 삼차신경이 자율신경로와 연결되는 삼차-자율신경 반사(trigeminal-autonomic reflex)가 증명되었다.¹ 두개내 구조로부터 들어온 통증 정보는 삼차신경의 내립신경로를 통해 trigeminal nucleus caudalis와 경추 1번과 2번 척수의 후각(dorsal horn) 수준까지 하행하는 삼차신경경추복합체(trigemino-cervical complex)를 이룬다. 이런 삼차신경경추복합체가 superior salivatory nucleus와 연결을 가지며 이런 반사의 원심로는 날개입천장 신경절(pterygopalatine ganglion)과 연접을 이루며, 이런 신경들은 두개내 혈관과 경막으로 투사되어 반사궁을 이룬다(Fig 1). 신경절이후 부교감신경섬유는 삼차 감각 구심섬유에도 같이 연접하며, 활성화된 부교감신경에 의해 전염증 신경전달물질인 혈관활성장내폴리펩타이드(vasoactive intestinal polypeptide)을 분비하고 이들이 삼차 신경 종말을 자극해서 잠재성의 혈관확장역활을 하는 칼시토닌유전자관련펩타이드(calcitonin-gene related peptide, CGRP) 분비를 유발하여 이 반사궁을 더욱 활성화시킨다. 날개입천

Jong Hee Sohn, MD, PhD

Department of Neurology, Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 153 Gyo-dong, Chuncheon 200-704, Korea

Tel: +82-33-252-9970 Fax: +82-33-241-8063

E-mail: deepfoci@hallym.or.kr

장 신경절에서 활성화된 부교감신경에 의해 눈물과 콧물 증상이 발생하며, 내경동맥 주변의 혈관확장과 신경인성 염증

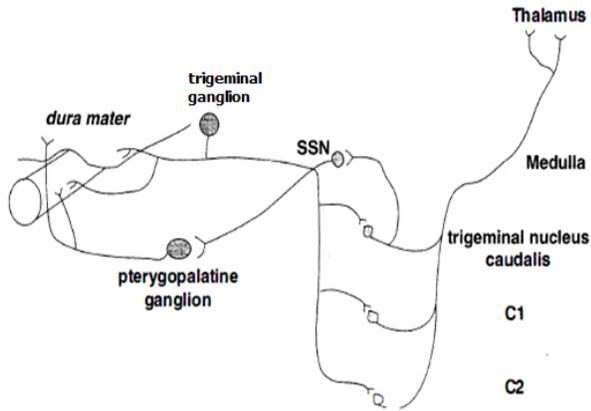


Figure 1. Outline of the components of the trigeminal-autonomic reflex.
source: modified from May A.¹
SSN, superior salivatory nucleus.

그리고 해면정맥동이 이런 구조를 주행하는 안교감 신경을 압박하면서 눈꺼풀치짐, 동공수축, 부분 호너증후군과 같은 교감신경저하 증상이 동반될 수 있는 것으로 생각된다. 실험적으로도 이마에 캡사이신을 주사했을 때 편측에 자율신경 증상이 나타나며,² 삼차신경의 시신경분지 피부에 캡사이신을 주입했을때 동측 경동맥의 직경이 증가하는 반면 하악분지인 턱부위 피부에 주입했을때는 혈관직경의 의미있는 변화가 없었다는 결과들이 보고되어,³ 삼차신경과 자율신경과의 해부학적 연결이 TAC를 비롯한 두개자율신경증상을 동반한 두통환자를 이해하는 중요한 기전으로 생각되고 있다. 또한 TAC는 이런 삼차-자율신경 반사의 중추 탈억제와 관련될 수 있다고 제안되기도 하였다.⁴

두개자율신경증상을 동반하는 일차성 두통

Goadsby 등은 단기 지속 일차성 두통을 자율신경증상이 현저하게 동반되는 두통과 자율신경증상이 거의 없거나 동반되지 않는 두통으로 분류하였다. 전자에는 군집성 두통

Table 1. Comparison of trigeminal autonomic cephalgia

	Cluster headache	Paroxysmal hemicrania	SUNA /SUNCT	Hemicrania continua
Epidemiology				
Gender (M:F)	3:1	1:3	8:1	1:1.8
Prevalence	0.9 %	0.02 %	Very rare	Rare
Age of onset	28-30 years	20-40 years	20-50 years	20-30 years
Pain				
Quality	Boring,throbbing	Boring	Stabbing	Pressing
Intensity	Extremely high	High	Moderate to high	Moderate
Localization	Periorbital	Orbital,temporal	Orbital,temporal	Unilateral,temporal
Duration of attacks	15-180 min	2-30 min	1-600 s	Fluctuating, constant, with superimposed attacks
Frequency of attacks	1-8/d	1-40/d	1/d to 30/h	
Autonomic symptoms	++	++	+	(+)
Circadian rhythmicity	+	(-)	-	-
Alcohol trigger	++	(+)	(-)	-
Treatment of choice				
Acute	100% oxygen 15 L/min; intranasal lidocaine; sumatriptan s.c.	Acetylsalicylic acid (naproxen & diclofenac)	None	Diclofenac
Preventive	Verapamil,lithium,carbonate,cortico steroids,topiramate,methysergide	Indomethacin	Lamotrigine	Indomethacin

source: modified from May A.8

+, positive; -, non-existent; (+), probable; (-), rare.

SUNCT, short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing; SUNA, short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms.

(cluster headache), 삽화성과 만성 돌발반두통(paroxysmal hemicrania), SUNCT 증후군(short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing, SUNCT)이 후자에는 삼차신경통(trigeminal neuralgia), 원발찌름두통(idiopathic stabbing headache), 기침두통(cough headache), 운동두통(exertional headache), 성행위두통(sexual headache), 수면두통(hypnic headache)이 포함되며 그 외 경한 자율신경이 동반되는 지속 반두통(hemicrania continua)으로 구분하였다.⁴ 두개자율신경증상을 동반하는 일차성 두통으로 TAC가 대표적이며 그 외 편두통 환자의 상당수에서도 두개자율신경증상이 동반된다.

1) 삼차자율신경두통

TAC는 편측화된 특징적인 두통과 동측으로 동반되는 두개자율신경증상을 동반하는 대표적 두통이며 최근의 국제두통질환분류 제3판 베타버전에 의하면 이에 군집성 두통, 돌발반두통, 단기지속편측신경통형발작으로 SUNCT (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing)와 SUNA (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms)의 두가지 아형이 포함되며, 지속반두통이 전형적인 편측통증과 두개자율신경증상을 동반하는 점에 근거하여 이전판의 기타원발두통 분류에서 TAC로 포함되었다.⁵ 뇌영상 연구에서 이 군에 포함되는 다른 두통들과 마찬가지로 후방시상하부회백질의 활성화를 보인다.⁶ 국제두통질환분류에서는 두개자율신경증상에 눈물, 결막충혈, 코막힘, 콧물, 눈꺼풀 부종, 이마와 얼굴의 땀, 동공수축, 눈꺼풀 처짐 증상이 포함되며, 제 3판 베타버전에서는 이마와 얼굴의 홍조와 귀의 충만감(ear fullness)이 새로이 추가 되었다.⁵

TAC에 속하는 두통 유형들은 임상증상만으로 진단이 용이하며 TAC의 소분류에 따라 치료법과 치료에 대한 반응이 다르기 때문에 이들 환자를 올바르게 분류하고 적절한 치료법을 선택하는 것이 필요하다. Table 2는 TAC에 포함되는 두통들의 지속시간과 임상특징에 대해 요약하였다.^{7,8}

TAC에 속하는 두통의 감별진단에는 두통 발작의 지속시간을 고려하는 것이 중요하며 특히 돌발반두통과 지속반두통의 경우 인도메타신에 대한 치료반응이 중요한 감별점이 될 수 있다. SUNCT, SUNA의 경우 돌발반두통과 비교해서 인도메타신에 대한 효과가 없으며 군집성두통과 비교할 때 산소와 트립탄 또는 베라과밀등의 약제에 대한 효과가 없다.

따라서 실제 임상에서는 이런 이유로 라모트리진이나 카바마제핀을 시도하기 전에 두개자율신경증상을 동반한 단기지속 두통 환자에서 일차적으로 인도메타신을 고려하는 것이 감별에 도움이 될 수 있다. 지속반두통은 때때로 긴장형 두통이나 만성편두통으로 잘못 진단되기도 한다. 지속반두통의 편측성 특징과 인도메타신에 대한 효과가 감별에 중요하며, 통증 악화에 따라 오심, 광과민증, 시각과민증, 그리고 다른 두개자율신경증상이 두통측으로 나타날 수 있으며, 발작 기간 사이의 통증의 정도는 다른 TAC의 통증정도보다 더 심하며 발작 기간도 더 길다.

2) 편두통

두통과 연관된 두개자율신경증상은 군집성 두통 또는 TAC에 국한된 증상은 아니며, 이들은 편두통 환자에서도 나타날 수 있다. 인구 기반 연구에 의하면 편두통 환자의 27%에서, 두통클리닉 기반 연구에서는 편두통 환자의 46%에서 편측 두개자율신경증상을 동반하며, 이런 편측 두개자율신경이 동반되어 나타나는 환자는 아닌 환자에 비해 두통의 정도가 더 심하며 편측성 두통의 특징을 가진 것으로 보고하였다.^{9,10} 이후의 두통클리닉 내원 환자의 전향적 연구에서는 두개자율신경증상이 73%의 편두통 환자에서 동반되며, 이 중 32%가 편측으로 국한된 자율신경증상을 보였으며,¹¹ 편두통과 군집성 두통환자의 비교 연구에 의하면 편두통 환자의 56%에서 하나 이상의 두개자율신경증상을 동반하였다. 편두통 환자에서 동반되는 두개자율신경증상은 대부분이 양측성이고 자율신경증상의 정도가 경도 또는 중등도이며 두통 발생측과 일치하지 않고 두통 발생 기간에 동반되지 않는 경우가 더 많았다. 반면에 군집성 두통환자는 일부에서만 양측성의 두개자율신경증상을 동반하여, 이런 차이점들이 편두통과 군집성 두통을 분류하는데 도움이 될 수 있다.¹² 이는 소아청소년 편두통 환자에서도 유사한 결과를 보이며 눈 또는 코 부위의 자율신경증상이 동반된 편두통 환자를 부비동 두통(sinus headache)으로 오인하지 않도록 주의해야 한다.¹³

두개자율신경증상을 동반하는 이차성 두통

두통과 동반되는 코막힘, 눈꺼풀 부종, 눈물 등의 증상으로 인해 군집성 두통, 지속반두통 환자가 부비동 두통으로 오인될 수 있다.¹⁴ 이차성 원인에 의해서도 TAC 또는 TAC 유사 증상이 발생할 수 있음이 보고되었고 특히 상당수의 환자가 뇌하수체 또는 뇌하수체 지역에서 발생한 질환을 보이거나 혈관성 질환들, 특히 동맥박리에 의해서 발생한 것으로 보고

되었다.¹⁵ 따라서 비전형적인 증상을 보이거나 늦은 발병 연령, 호너 증후군을 포함한 비정상적인 신경학적 검사소견을 보이고 적절한 약물치료에 반응하지 않으면 혈관과 조영증강을 포함한 뇌자기공명영상촬영을 고려해야 한다. 하지만 이차성 원인에 의한 TAC 를 보인 환자의 반수 이상에서 국제 두통질환분류 기준에 근거한 TAC의 전형적 임상양상을 보임에도 이차성 원인이 발견되어 TAC 환자 모두에서 뇌영상 촬영이 권고되기도 한다.¹⁶

결론

두개자율신경증상을 동반한 두통은 다양한 원인에 의해 발생할 수 있다. 특히 TAC 와 편두통을 포함한 일차성 두통의 경우 임상양상을 구분하여 정확한 진단을 하는 것이 적절한 치료 약제를 선택함으로써 성공적인 치료를 할 수 있다. 또한 뇌하수체 영역의 이상 등을 포함한 다양한 원인들에 의한 이차성 두개자율신경증상을 동반한 두통의 가능성도 염두에 두어야 한다.

REFERENCES

1. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiological implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:115-27.
2. Frese A, Evers S, May A. Autonomic activation in experimental trigeminal pain. *Cephalalgia* 2003;23:67-8.
3. May A, Buchel C, Turner R, Goadsby PJ. Magnetic resonance angiography in facial and other pain: neurovascular mechanisms of trigeminal sensation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:1171-6.
4. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic features, including new cases. *Brain* 1997; 120:193-209.
5. International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
6. Matharu MS, Cohen AS, Mcgonigle DJ, Ward N, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua. *Headache* 2004;44:747-61.
7. May A. Diagnosis and clinical features of trigemino-autonomic headaches. *Headache* 2013;53:1470-8.
8. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2005;366:843-55.
9. Obermann M, Yoon MS, Dommes P, Kuznetsova J, Maschke M, Weimar C et al. Prevalence of trigeminal autonomic symptoms in migraine; a population-based study. *Cephalalgia* 2007;27:504-9.
10. Barbanti P, Fabbrini G, Pesare M, Vanacore N, Cerbo R. Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine. *Cephalalgia* 2002;22:256-9.
11. Gupta R, Bhatia MS. A report of cranial autonomic symptoms in migraineurs. *Cephalalgia* 2007;27:22-8.
12. Lai TH, Fuh JL, Wang SJ. Cranial autonomic symptoms in migraine; characteristics and comparison with cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1116-9.
13. Gelfand AA, Reider AC, Goadsby PJ. Cranial autonomic symptoms in pediatric migraine are the rule, not the exception. *Neurology* 2013;81:431-36.
14. Eross E, Dodick D, Eross M. The sinus, allergy and migraine study (SAMS). *Headache* 2007;47(2):213-24.
15. Edvardsson B. Symptomatic cluster headache: a review of 63 cases. *Springerplus* 2014;3:64.
16. Favier I, van Villet JA, Roon KI, Witteveen RJW, Verschuuren JJGM, Ferrari MD, et al. Trigeminal autonomic cephalgias due to structural lesions: a review of 31 cases. *Arch Neurol* 2007;64:25-31.