



주 민 경

한림대학교 의과대학 강남성심병원 신경과

서 론

두통이 매일 또는 거의 매일 있는 두통이 있는 상태는 자주 나타나는 두통과 동반증상으로 인해 환자가 받는 고통이 심한 상태로, 병원에서 자주 접하게 되는 두통의 형태이다. 이러한 경우에는 다양한 형태의 두통이 나타나서 혼합두통(mixed headache) 등으로 불리었으나, 그 병리기전을 잘 알지 못하고 진단과 치료에 많은 곤란이 있었다. 일부 두통 연구자들이 편두통과의 연관성을 기반으로 변형편두통(transformed migraine) 또는 만성편두통(chronic migraine) 진단을 제안하였으나 2004년 제2판 국제두통질환분류(the second edition of international classification of headache disorders, ICHD-2)에서야 만성편두통 진단기준이 포함되게 되었고 2013년 발표된 제3판 베타판 국제두통질환분류(the third beta edition of the international classification of headache disorders, ICHD-3 beta)에서 만성편두통 진단기준의 개정되어 포함되게 되었다.^{1,2} 본 논문에서는 만성편두통 진단기준의 배경과 진단기준의 변화, 만성편두통의 병리기전, 만성편두통의 치료에 대해 고찰하고자 한다.

본 론

1. 만성편두통 진단기준의 배경과 변화

만성매일두통(chronic daily headache)은 1달에 두통이 15일 이상 3개월 이상 지속되는 상태를 말한다. 역학조사에서 만성매일두통의 유병률은 성인의 약 1%-4%에서 나타나는 흔한 질병이다. 대부분의 만성매일두통은 특별한 원인이 없는 원발두통이다. 원발만성매일두통은 Silberstein 등은 크게 변형편두통(transformed migraine), 만성긴장형두통(chronic tension-type headache), 신생매일지속두통(new daily persistent headache) 그리고 지속반두통(hemicranias continua)

로 구분하였다.³ 변형편두통은 대부분의 만성매일두통이 현재 편두통 발작이 때때로 있거나, 과거 편두통 병력이 있거나 편두통 발작 빈도가 증가하면서 편두통 특징이 감소하는 변형(transformation)이 나타나는 경우의 진단으로 제안되었다.⁴ 대부분의 두통의 역학조사에서 변형편두통은 가장 흔한 형태로 보고되었다.^{5,6} 다양한 형태의 원발 만성매일두통의 효과적인 진단을 위해 특히 미국의 연구자들의 제안에 의해 2004년 발간된 ICHD-2진단기준에 만성편두통 진단기준이 포함되게 되었으나 3개월 이상 편두통이 1달에 15일 이상 나타나는 경우로 정의되어 전체 만성매일두통의 약 5%만이 만성편두통에 해당하였다.^{1,7} 이러한 문제점으로 인해 2006년 ICHD-2의 부록(appendix)에 원발만성매일두통이면서 1달에 편두통 또는 개연편두통(probable migraine) 또는 편두통 특이약물인 에르고트 또는 트립탄에 반응하는 두통이 8일 이상인 경우로 개정되었으며, 개정된 기준에 의해 전체 만성매일두통환자의 약 85%가 만성편두통으로 분류될 수 있었다.^{7,8} 2013년의 ICHD-3 beta에서는 편두통 또는 에르고트 또는 트립탄에 반응하는 두통이 8일 이상인 경우로 개정되었다(Table 1).² 그러나 국제두통질환분류 이외에도 현재까지 한국 및

Table 1. Diagnostic criteria for chronic migraine in ICHD-3 beta

- A. Headache (tension-type-like and/or migraine-like) on ≥ 15 days per month for >3 months and fulfilling criteria B and C
- B. Occurring in a patient who has had at least five attacks fulfilling criteria B-D for 1.1 Migraine without aura and/or criteria B and C for 1.2 Migraine with aura
- C. On ≥ 8 days per month for >3 months, fulfilling any of the following:
 1. criteria C and D for 1.1 Migraine without aura
 2. criteria B and C for 1.2 Migraine with aura
 3. believed by the patient to be migraine at onset and relieved by a triptan or ergot derivative
- D. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

미국식품의약청에서 유일한 만성편두통치료제로 인정받은 보툴리눔독소신A (botulinum toxin A)의 대규모임상연구인 Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (PREEMPT) 연구에서는 원발만성매일두통 중 전체 두통일의 절반 이상이 편두통 또는 개연편두통으로 정의하여 ICHD3 진단기준과는 차이가 있다.⁹ 최근에는 일부 연구자들이 편두통과 개연편두통의 횟수와 기간을 제외한 만성편두통진단기준을 제안하였다.¹⁰ 요약하면 다양한 형태의 두통이 존재하는 원발만성매일두통의 효과적인 진단을 위해 만성편두통진단기준이 제안되었으며 현재까지 많은 개정이 진행되어 왔다. 현재는 상당수의 원발만성매일두통을 진단할 수 있게 되었지만, 아직 ICHD-3 beta의 만성편두통진단기준은 타당도가 확인이 된 것은 아니다. 만성편두통의 ICHD-3 beta 진단기준의 일부개정의 필요성은 있지만, 현재 가장 널리 통용되는 만성편두통의 진단기준은 ICHD-3 beta이다.

2. 만성편두통의 병리기전

만성편두통의 병리기전은 아직 잘 이해되고 있지 않지만, 통증의 비정상적인 조절에 의한 과다한 전달, 중추감작(central sensitization), 피질의 과흥분(hyperexcitability), 신경인성염증(neurogenic inflammation)등이 제안되었다.¹¹

통증의 비정상적인 조절은 가장 널리 받아들여지는 만성편두통의 병리기전이다. 하강통증조절경로(descending pain modulating pathway)에 의한 통증억제가 감소하여 통증을 과다하게 전달하여 환자가 과다한 통증을 겪게 되는 것이다.¹² 통증억제 감소는 삽화편두통(episodic migraine, 삽화편두통)에서도 관찰되는데, 만성편두통에서는 보다 현저하게 통증억제가 감소하여 더 심하게 통증을 겪게 된다. 만성편두통환자는 무해자극통증(allodynia)를 흔히 겪게 되는데, 무해자극통증은 중추감작에 의한 것으로 알려져 있다. 만성편두통환자의 후두엽에 경구개자기자극(transcranial magnetic stimulation)을 가했을 때 삽화편두통환자나 비편두통에 비해 훨씬 낮은 자극에 섬광시(phosphene)가 발생하는 것은 만성편두통에서 피질의 과흥분을 시사한다.¹³ 화학적으로도 만성편두통환자에서 비두통, 비편두통 그리고 삽화편두통 대조군에 비해 통증물질인 calcitonin gene related peptide (CGRP)의 증가가 관찰되었다.¹⁴

3. 동반이환

편두통은 불안, 우울과 같은 정신질환, 섬유근통, 만성피로 증후군과 같은 통증질환, 고혈압, 고지혈 등과 동반이환이 관찰된다.¹⁵ 동반이환의 효과적인 진단과 치료는 편두통치료의 중요한 부분이다. 만성편두통은 삽화편두통에 비해 이러한 특히 심리적 동반이환 빈도가 더 높고 동반질환도 더 심각하다. 특히 심리적인 동반이환인 우울은 삽화편두통이 25.6%인데 비해 만성편두통에서는 41.2%로 약 2배 정도 더 증가하게 된다.¹⁶ 불안의 경우에도 불안이 비편두통두통(7.8%)에 비해 삽화편두통(9.2%)에서 더 흔하고, 만성편두통은 약 18.6%로 삽화편두통에 비해 약 2배 더 흔하게 관찰된다.¹⁷ 따라서 만성편두통의 진단과 치료에는 심리적인 동반이환을 잘 평가하고 치료해야 할 것이다.

4. 치료

만성편두통치료는 비약물적인치료, 급성기치료와 예방치료가 있으며 삽화편두통치료와 원칙적으로 동일하다. 비약물적인 만성편두통치료로 중요한 점은 삽화편두통에서 만성편두통으로 변경과 관련된 위험인자(risk factor)의 조절이 중요하다. 조절 가능한 변환인자로는 불안, 우울과 같은 심리적인 요인, 수면무호흡, 불면증과 같은 수면관련 요인, 측두하악질환(temporomandibular disorder), 비만, 카페인 과용, 약물 과용, 고빈도 편두통 발작 등이 있다. 조절이 불가능한 위험인자로는 고령, 낮은 사회경제적인 인자, 유전적인 인자, 머리외상과 같은 것이 있다.¹⁸ 이 중 조절 가능한 위험인자는 편두통예방치료, 약물과용의 중단, 카페인과용 중단, 수면질환치료, 체중 감량 등으로 조절이 가능하다(Table 2).

급성기치료는 두통이 있을 때 두통완화약물인 트립탄과 NSAIDs를 사용하는 것으로 삽화편두통과 원칙적으로 동일하나 고빈도의 편두통 발작으로 인해 1주에 2일 이하로 사용하여 약물과용이 되지 않도록 유의해야 한다.

예방치료는 만성편두통에서 효과를 보인 약물이 삽화편두통과 차이를 보여 약물 선정에 유의해야 한다. 이제까지 2개 이상의 무작위맹검시험에서 효과를 보인 약물로는 topiramate와 botulinum toxin A가 있으며, 1개의 무작위맹검시험에서 효과를 보인 약물은 valproate, gabapentin, tizanidine이 있다. 개방시험에서 효과를 보인 약물로는 amitriptyline, atenolol, memantine, zonisamide, pregabalin 등이 있다. 그러나 삽화편두통치료에 효과가 있는 propranolol, 칼슘통로차

Table 2. Risk factors for chronic migraine transformation from episodic migraine

Modifiable risk factors

Psychiatric problems

Sleep-related problems: snoring, sleep apnea, sleep deprivation

Temporomandibular disorder

Obesity

Caffeine overuse

Medication overuse

High headache frequency

Prolonged nausea

Non-modifiable risk factors

Elderly

Low socioeconomic status

Genetic background

Life events

단제, Angiotensin Converting Enzyme억제제, Angiotensin Receptor차단제는 만성편두통에 대한 치료효과가 보고되지 않았다.¹⁹ 특히 만성편두통 치료에 효과가 있는 botulinum toxin A는 삼화편두통에는 효과가 없어 두 질환의 치료약물 선정에 고려가 필요하다. 최근에는 통증물질인 CGRP에 대한 항CGRP단일클론항체치료가 만성편두통치료에 효과가 있다고 보고되고 있어 추후 만성편두통치료에 사용될 수 있을 것이다.²⁰

결 론

만성편두통은 전체 인구의 1-4%가 앓고 있는 질병으로, 자주 있는 두통과 동반증상으로 인해 두통환자의 고통이 심할 뿐 만 아니라, 사회적인 부담이 현저한 질병이다. 병의원을 방문하는 두통환자 중에서는 전체 환자의 약 20-30%를 차지하며, 흔히 불안, 우울과 같은 심리적인 동반이환, 전신통증과 같은 만성통증질환이 있어 이에 대한 평가와 치료가 필요하다. 만성편두통의 치료는 대개 삼화편두통에 비해 치료효과가 덜 하며 난치두통이 되기 쉬우므로 적절한 약물 및 비약물적인 치료가 필요하다.

References

- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* 2004;24 (suppl 1): 1-160.
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
- Silberstein SD, Lipton RB, Slivinski M. Classification of daily and near-daily headaches field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 1996;47:871-875.
- Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT. Classification of Daily and Near-Daily Headaches: Proposed Revisions to the IHS Criteria. *Headache* 1994;34:1-7.
- Lu SR, Fuh JL, Chen WT, Juang KD, Wang SJ. Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia* 2001;21:980-986.
- Park J-W, Moon H-S, Kim J-M, Lee K-S, Chu MK. Chronic daily headache in Korea: prevalence, clinical characteristics, medical consultation and management. *Journal of Clinical Neurology* 2014;10:236-243.
- Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD, Rapoport AM, Lipton RB. Chronic daily headache: correlation between the 2004 and the 1988 International Headache Society diagnostic criteria. *Headache* 2004;44:684-691.
- Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby P, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006;26:742-746.
- Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921-936.
- Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW. Operational diagnostic criteria for chronic migraine: expert opinion. *Headache* 2014; 54:1258-1266.
- Schwedt TJ. Chronic migraine. *British Medical Journal* 2014; 348:g1416.
- Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL, Khodavirdi A. Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies. *Headache* 2007;47:996-1003.
- Aurora SK, Barrodale P, Chronicle EP, Mulleners WM. Cortical inhibition is reduced in chronic and episodic migraine and demonstrates a spectrum of illness. *Headache* 2005;45:546-552.
- Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Cambor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 2013;81:1191-1196.
- Tietjen GE, Herial NA, Hardgrove J, Utley C, White L. Migraine comorbidity constellations. *Headache* 2007;47:857-865.
- Buse D, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton R. Socio-demographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2010;jnnp. 2009.192492.

17. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Ødegård K, Dahl A, Bovim G, et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. *European Journal of Neurology* 2003;10:147-152.
18. Cho S-J, Chu MK. Risk factors of chronic daily headache or chronic migraine. *Current Pain and Headache Reports* 2015; 19:1-9.
19. Cho S-J, Song T-J, Chu MK. Outcome of Chronic Daily Headache or Chronic Migraine. *Current Pain and Headache Reports* 2016;20:1-10.
20. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener H-C, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *The Lancet Neurology* 2015;14:1091-1100.