



김재문¹·오건세²

충남대학교병원 신경과¹, 을지대학교병원 신경과²

Headache: Update

Kim Jae Moon, MD¹, Oh Gun-Sei, MD²

¹Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea, ²Department of Neurology, Eulji University Hospital, Daejeon, Korea

Recent epidemiologic data demonstrate significance of migraine and other headache in human life. This knowledge promotes basic and clinical research unprecedented way. Genetic study of migraine showed role of possible multiple single genes in migraine development. These variable genes may act on the development of migraine in diverse ways.

Research on pathogenesis of migraine was mostly attributed to the recent improvement of MRI techniques. F-MRI, quantitative MRI made it possible to locate the initiating site of common migraine, which was long-term on debate, and connectivity MRI demonstrated functional and structural change of migraine brain. Epidemiological cohort of migraine patient revealed migraine with aura as a more significant risk factor of cerebral infarction than hypertension and diabetes. This result may affect current preventive treatment of cerebrovascular disease and signifies the importance of optimal migraine prevention. Neurostimulation methods including TMS and occipital nerve stimulation showed clinically proven effectiveness in treating migraine and diverse devices are under development. Current development in chronic migraine is outstanding. New definition, many treatment guidelines, Botox therapy, stimulation and blockade improved treatment strategies in chronic migraine.

Key Words: Migraine; Epidemiology; New treatments

서론

편두통을 비롯한 기타 두통의 높은 유병률과 이로 인한 사회적 기능장애는 두통에 대한 인식을 크게 높였다. 2012년의 Global Burden of Disease 결과에는 긴장형두통과 편두통은 각각 전 세계적으로 가장 유병률이 높은 질환 2, 3위로 보고되었다. Disability의 37%는 신경-정신질환에 의하였으며 여성에서 depression, anxiety에 이어 편두통은 세번째를 차지하였고 노인성치매가 네번째에 해당하였다. 두통은 여성에게는 네번째로 높은 부담이 되는 질환이었고 남녀를 통틀어 일곱번째의 부담률을 보이는 질환이었다.¹

Oh Gun-Sei, MD

Department of Neurology, Eulji University School of Medicine, 1306 Dunsan-dong, Seo-gu, Daejeon 302-120, Korea
TEL: +82-42-259-1321
E-mail: gs0h@eulji.ac.kr

최근의 두통연구는 ICHD-II beta version의 적절성에 관한 임상적 적용을 필두로 유전학의 발달과 더불어 편두통의 유전학에 대한 genome-wide analysis, 신경방사선학을 이용한 편두통 환자의 뇌에서 나타나는 기능적, 형태학적 변화, molecular technology를 이용한 targeted treatment 등의 연구와 더불어 보편화되기 시작한 만성편두통에서의 보톡스 치료 및 약물의존성두통에 대한 치료방법의 개발, neurostimulation을 이용한 새로운 치료방법의 개발 등이 주류를 이루고 있다 할 것이다.

본론

1. 편두통의 유전학적, 병태생리학적 연구

지난 수년간의 편두통의 유전적 원인에 대한 연구에서는 genome-wide meta-analysis를 통하여 편두통의 아형에 따른 유전자의 일부가 발견되었다.²⁻⁴ Genome-wide associa-

tion 자료는 대규모의 환자와 대조군의 자료를 분석한 그간의 연구결과를 메타분석하여 무조짐 편두통의 경우 가능한 네개의 유전자 loci가 제안되었다(APOA1BP, TBC1D7, FUT9, STAT6 and ATP5B).² 이들의 유전형태는 명확하지 않으나 가족형 편마비편두통과 유사하게 보통염색체우성 형태로 유전되며 글루타메이트 이송(transport)을 변화시켜 신경세포와 교세포의 흥분성을 증가시키거나 통증 signaling, endothelial/vascular function을 변화시키는 역할을 담당하는 것으로 보고되었다.⁵

편두통의 병태생리나 편두통의 증상이 지속성을 가지면서 만성화되거나 치료에 대한 반응이 저하되는 기전에 대한 연구에도 발전이 있었다. 무조짐편두통의 발현부위에 대하여는 오랜 논란이 있었는데 최근의 전구증상기(premonitory

phase)에서의 PET연구는 시상하부, 뇌교, 뇌간의 활성화가 두통기에 선행되는 초기 및 말기의 전구증상기에 걸쳐 나타나는 것을 관찰하였다. 조짐편두통에 관하여는 CSD(cortical spreading depression)가 말초 및 중추의 삼차신경의 감각신경을 활성화함을 밝혔다.⁶

편두통의 빈도는 해마의 크기를 결정하는 중요한 요인이었다.⁷ 일반적으로 낮은 빈도의 편두통을 보이는 환자에서는 해마의 크기가 더 크고 통증에 의한 활성화는 감소하였다(Fig. 1, 2) 또한 오랜 동안의 반복적인 편두통 자극으로 인한 뇌의 기능적, 구조적 변화에 대하여는 f-MRI와 quantitative MRI를 이용한 연구에서 체감각피질, 섬이랑(insular), 띠다발이랑(cingulate) 등이 피질의 통증을 지속과 기억에 관여함을 밝혔다.⁸ 비편두통기의 연결도(connectivity) MRI

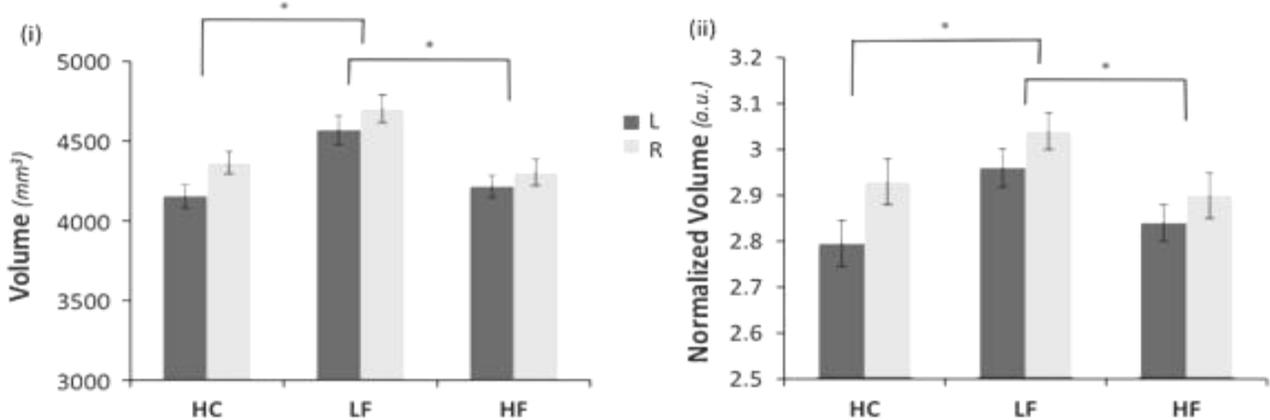


Figure 1. Differences in hippocampal volume. The bar plots show the hippocampus volume comparisons for low frequency (LF), high frequency (HF) and healthy controls (HC). LF migraineurs had a significantly larger hippocampal volume. (i) Raw volume comparisons-for the statistical analysis the left and right hippocampal volumes of the cohorts were compared while using the total intracranial volume and age as covariates. (ii) The same comparison for normalized volumes (normalized to the total intracranial volume) volumes. Bar heights represent the mean value for each volumetric measurement. Error bars represent the 95 % confidence interval of the mean. Asterisk denotes a significance level of the corresponding P value reported (Ref. 6)

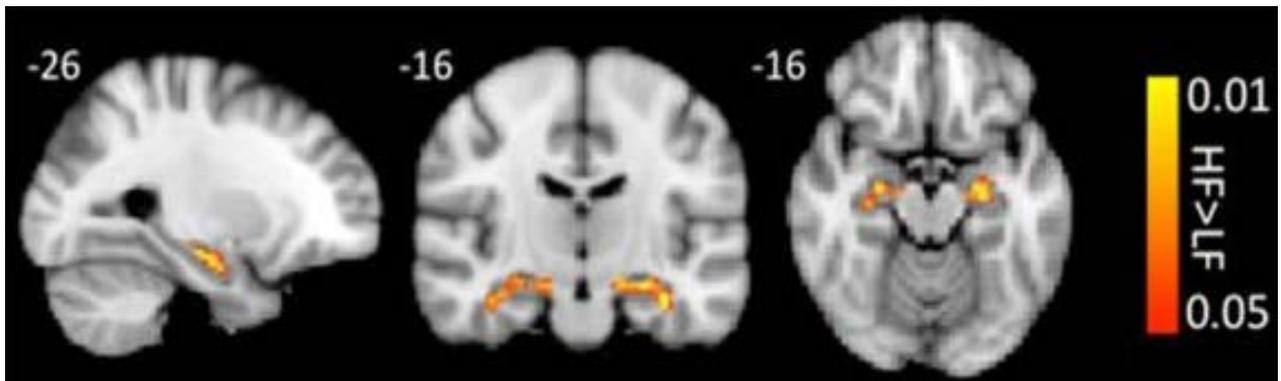


Figure 2. Response to pain. Contrast analysis of the HF versus LF migraine group in response to the “pain threshold +1 °C” stimuli revealed significantly higher deactivation in bilateral hippocampus in the LF patients(Ref. 6)

는 감정, 광자극, 소리, 통증에 관여하는 감각기능 뇌영역의 연결이 증강되었음을 밝혔고 이는 오심, 구토, 광과민증 등 편두통의 증상 뿐 아니라 만성편두통에 흔한 감정적 변화를 설명하고 있다.

2. 뇌혈관질환의 위험인자로서의 편두통

2013년 미국두통학회에서는 편두통과 혈관질환에 대한 중요한 역학연구가 발표되었는데 27,860명의 45세 이상 여성의 추적관찰에서 조짐편두통은 뇌경색의 가장 중요한 위험인자였으며 이는 당뇨, 고혈압보다 더 강한 위험인자로 확인되었다. 이는 추후의 뇌졸중의 예방에 관하여 중요한 지표로 작용될 것이라는 점에서 매우 중요한 의미를 가질 것이 확실하다. 네덜란드에서의 9년간의 추적관찰을 시행한 CAMERA 연구에서는 여성편두통 환자에서 백질변성의 용량이 크고 진행속도가 더 빠르다는 결과를 보고하였고 소뇌 경색이 대조군의 0%에 비하여 5%로 매우 높음을 보고하였는데 특이하게 뇌간의 백질변성에는 유의한 차이가 없었다. 또한 백질변성의 크기나 위치는 편두통의 유형, 발작빈도와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.⁹ 이러한 편두통과 뇌졸중의 상관관계는 내피세포의 기능장애와 cortical spreading depression으로 설명되기도 한다.¹⁰

3. 새로운 치료들

약물난치성 일차두통에서 신경자극술의 효과에 대하여는 상당히 긍정적인 결과물들이 보고되었다. 후두신경자극술은 1차의 무작위, 위약대조연구(randomized controlled trial, RCT)에서는 원하는 결과를 얻지 못하였지만 3상연구(phase III trial)가 진행중으로 좋은 결과가 나올 것으로 기대된다.¹¹ 특히 후두신경자극술은 76%의 약물난치성 만성군발두통에 효과적이었으며 이러한 효과는 장기간 지속되어 일부의 환자에서는 약물복용을 중단할 수 있었다. 만성편두통의 RCT에서도 효과적이었으나 장기간의 치료결과가

필요하다고 판단되었다.¹² Single-pulse Transcranial Magnetic Stimulator (TMS)는 현재 영국과 미국 등에서 사용중이며 특히 Cerena TMS의 경두개 자극기구는 2013.12월 FDA의 공인을 받은 상태이다. 이를 이용한 연구에서 164명의 환자 중 82명의 TMS환자군과 82명의 sham stimulation 환자를 비교하여 38% vs. 22%로 17%의 치료효과를 보였으며¹³ 또한 상안와 경피자극술도 일부의 환자에서 효과적인 것으로 나타났다(Fig. 3).¹⁴ TMS나 transcranial direct current stimulation (tDCS)는 피질의 흥분성과 연결성을 조절하여 조짐편두통의 경우 조짐기에 후두부를 자극하여 두통을 억제할 수 있으며 반복적인 TMS와 tDCS는 여러 연구에서 편두통 예방효과를 보이기도 하였다.¹⁵

나비입천장신경절 신경자극술(sphenopalatine ganglion neurostimulation, SPGS)도 군발두통에서 유용한 치료로 이용되고 있다.¹⁶ SPGS는 만성군발두통에는 효과적이었으나 예방요법에 대한 효과는 불확실하다.

5HT-1F 수용체에 특이적으로 선택적으로 작용하는 Lasmiditan은 두개의 RCT에서 효과를 입증하였다. 이러한 작용기전은 5HT-1B에도 작용하는 triptan이나 ergot에 비하여 혈관수축의 부작용을 덜 나타나게 할 것이라는 점에서 더 우월할 가능성을 보여준다고 할 수 있을 것이다.¹⁷ CGRP 수용체길항제 역시 이러한 혈관수축작용을 하지 않으며 임상적으로 효과적임이 증명되었다. 간독성에 의하여 초기의 경구제는 개발되지 못하였으나 효과는 증명되었다는 점에서 Phase II로 진행되고 있는 급성기 치료제로서의 CGRP 수용체 길항제의 효과나 CGRP molecule이나 수용체에 대한 monoclonal antibody 등은 편두통의 약물치료에 안전하며 효과적이고 부작용이 적으며 기전 특이적인 약물개발이라는 면에서 새로운 지평을 열수 있을 것으로 기대된다.

Onabotulinumtoxin A는 만성긴장형두통이나 삼화성편두통에는 효과가 증명되지 않았으나 최근의 두개의 중요한 임상연구에서 만성편두통의 예방에 효과적임이 밝혀졌다.¹⁸⁻²⁰

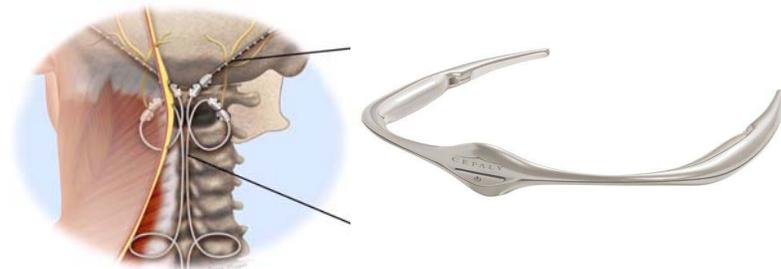


Figure 3. Occipital nerve stimulator and supra-orbital transcutaneous stimulator.

만성편두통은 인구의 1.3%-2.4%가 경험하는 흔한 질환으로²¹ 한 달에 15일 이상의 두통이 3개월 이상 지속되며 적어도 월 8회 이상의 두통이 편두통형 두통이거나 편두통 치료제에 반응하는 경우로 정의된다. 그간의 보톡스의 연구에서 보톡스는 사람과 동물의 통증유발물질의 분비를 억제하는 것으로 알려진다. 중요한 통증유발물질인 glutamate, substance P, CGRP 등이 일차통증신경 말단에서 분비가 억제되며 이는 신경성염증을 억제하고 말초에서의 감작화(sensitization)을 약화시키게 된다.²² 또한 말초의 삼차신경 감각 분지의 축삭을 따라 중추신경계 삼차신경으로 전달되며 trigeminal nucleus caudalis에 이르러 중추신경의 감작화를 억제하는 효과를 나타내게 된다.²³ 유사한 이유로 보톡스 치료는 삼차신경통이나 MOH(medication overuse headache)에도 유용한 것으로 보고된다.²⁴ 이외에도 두통의 영역에서는 greater occipital nerve block(GON block)이 편두통이나 후두신경통, 경추부에 의한 두통 등에 다양하게 사용되고 있으며 sphenopalatine ganglion block은 편두통이나 기타의 두통, 삼차신경통이나 sphenopalatine neuralgia, 비전형적 안면통, 대상포진후 두통 등에 흔히 사용된다.

4. 우리나라에서의 연구결과들

최근의 우리나라의 연구들은 대부분 역학적인 연구결과들이다. 1507명을 대상으로 한 1년간의 유행률을 보면 전체 두통은 61.4% (여성:69.9%, 남성: 52.8%)였으며 편두통과 긴장형두통은 각각 6.1% (여성:9.2%, 남성:2.9%)와 30.8% (여성:29.3%, 남성: 32.2%)였다.²⁵ 편두통은 여성에서는 40-49세에서 가장 흔하였고 남성에서는 19-29세에 유행률이 높았다. 또한 편두통 환자의 31.5%는 HIT score가 56점 이상으로 심한 disability를 보였다. 만성매일두통에 대한 역학연구는 1.8%의 유행률을 보였으며 이중 25.7%가 약물과용에 의한 두통으로 기존의 외국의 연구결과보다 낮았다. 또한 이들 중 절반 이하만 병원을 찾아 아직도 두통에 대한 인식개선 필요하였다.²⁶

ICHD-3 beta의 변형된 만성긴장형두통의 기준을 적용한 field-test에서는 과거의 진단기준이 개연성편두통이나 unclassified headache를 포함할 수 있음을 시사하였다.²⁷ 또한 nation-wide survey를 통하여 개연성편두통과 편두통의 특성을 비교하여 개연성 편두통이 한국에 흔하며 이들은 임상 증상 뿐 아니라 사회환경적 요인이 상이함을 발견하였다.²⁸

적극적인 임상연구와 더불어 기초연구의 활성화가 우리나라의 두통연구의 발전에 필수적이라 할 것이다.

결론

두통은 아직 이해되지 못하는 부분이 많은 질환이다. 최근의 병태생리의 발전에도 불구하고 다양한 아형을 분석하고 근본적인 원인을 발견하는 데에는 미치지 못하고 있다. 또한 아직은 많은 연구결과가 서로 상충되는 결과를 보이고 있어 총체적인 실체에 접근하지 못하는 느낌이다. 그러나 최근의 두통 치료방법에 대한 눈부신 발전은 멀지 않은 미래에 많은 환자들로 하여금 현재의 난치성 두통으로부터 자유로운 생활을 가능하게 할 것이다.

References

- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-2223.
- Anttila V, Stefansson H, Kallela M, Kurth T, Bettella F, McMahon G, et al. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nat Genet* 2010;42:869-873.
- Chasman DI, Schurks M, Anttila V, de Vries B, Schminke U, Launer LJ, et al. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet* 2011;43:695-698.
- Freilinger T, Anttila V, de Vries B, Malik R, Kallela M, Terwindt GM et al. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet* 2012;44:777-782.
- García-Martín E, Martínez C, Serrador M, Alonso-Navarro H, Navacerrada F, Agúndez JA, Jiménez-Jiménez FJ. SLC1A2 rs3794087 variant and risk for migraine. *J Neurol Sci* 2014;15:338:92-95
- Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, Dalkara T. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science* 2013;339:1092-1094.
- Maleki N, Becerra L, Brawn J, Bigal M, Burstein R, Borsook D. Concurrent functional and structural cortical alterations in migraine. *Cephalalgia* 2012;32:607-620.
- Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, et al. Structural brain changes in migraine. *JAMA* 2012;308:1889-1897.
- Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia*. 2010;30:129-136.
- Murinova N1, Krashin DL, Lucas S. Vascular risk in mi-

- graineurs: interaction of endothelial and cortical excitability factors. *Headache*. 2014;54:583-590.
11. Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, Huh B, Slavin KV, Sharan A, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 2012;32:1165-1179.
 12. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia* 2011;31:271-285.
 13. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomized, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2010;9:373-380.
 14. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeangette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: A randomized controlled trial. *Neurology* 2013;80:697-704.
 15. Magis D, Jensen R, Schoenen J. Neurostimulation therapies for primary headache disorders: present and future. *Curr Opin Neurol*. 2012;25:269-276.
 16. Schoenen J, Jensen RH, Lantéri-Minet M, Láinez MJ, Gaul C, Goodman AM, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. *Pathway CH-1: A randomized, sham-controlled study Cephalalgia*. 2013;33:816-830.
 17. Tfelt-Hansen P, Olesen J. The 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan as a potential treatment of migraine attacks: a review of two placebo-controlled phase II trials. *J Headache Pain* 2012;13:271-275.
 18. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al.; PREEMPT Chronic Migraine Study Group. 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.
 19. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al.; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30:804-814.
 20. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al.; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30:804-814.
 21. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology* 2008;71:559-566.
 22. Gazerani P, Pedersen NS, Staahl C, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. *Pain* 2009;141:60-69.
 23. Matak I, Bach-Rojecky L, Filipovic B, Lackovic Z. Behavioral and Immunohistochemical Evidence for Central Antinociceptive Activity of Botulinum Toxin A. *Neurosci* 2011;186:201-207.
 24. Grazi L. Onabotulinum toxin A for treatment of chronic migraine with medication overuse. *Neurol Sci*. 2013;34(Suppl 1):S27-28.
 25. Kim BK, Chu MK, Lee TG, Kim JM, Chung CS, Lee KS. Prevalence and impact of migraine and tension-type headache in Korea. *J Clin Neurol*. 2012;8:204-211.
 26. Park JW, Moon HS, Kim JM, Lee KS, Chu MK. Chronic daily headache in Korea: prevalence, clinical characteristics, medical consultation and management. *J Clin Neurol*. 2014;10:236-243.
 27. Chu MK, Cho SJ, Kim JM, Hwang SH. Field testing the alternative criteria for tension-type headache proposed in the third beta edition of the international classification of headache disorders: results from the Korean headache-sleep study. *J Headache Pain*. 2014;13:15-28.
 28. Chu MK, Kim DW, Kim BK, Kim JM, Jang TW, Park JW, Lee KS, Cho SJ. Gender-specific influence of socioeconomic status on the prevalence of migraine and tension-type headache: the results from the Korean Headache Survey. *J Headache Pain*. 2013;4:14-82.
 29. Kim BK, Chung YK, Kim JM, Lee KS, Chu MK. Prevalence, clinical characteristics and disability of migraine and probable migraine: a nationwide population-based survey in Korea. *Cephalalgia*. 2013;33:1106-1116.