



편두통(Migraine) (1)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

요약

1988년 국제두통학회(International Headache Society, IHS)에서 제시한 정의에 따르면 두통은 크게 원발두통(primary headache)과 이차두통(secondary headache)으로 분류한다. 원발두통은 다른 증상 없이 두통 자체가 병인 경우이고, 이차두통은 턱관절 장애나 일자목 등 각종 근골격계 척추질환으로 인해 유발되는 경우이다. 그 중 편두통은 긴장형두통, 군발두통과 함께 원발두통의 대표적인 두통으로 신경계, 위장계 증상 그리고 자율신경증상이 복합적으로 나타나는 질환이다.

편두통은 증상이 지속되는 동안 일상생활이 힘들 정도로 극심한 고통을 동반하며 고통의 수준은 제대로 걷기도 힘들 정도다. 이러한 지속적인 고통은 심한 스트레스를 일으키고 그 스트레스는 두통을 더욱 악화시키는 악순환을 일으킨다. 급성기 편두통은 개인에 따라 최소 하루에서 최대 일주일까지 증상이 지속되며, 증상이 완화된 이후는 별다른 합병증이나 장애 없이 일상적인 생활이 가능해진다. 하지만 편두통에 대한 커다란 고통이 정신적 상해(trauma)로 남아 몸에는 이상이 없어도 정신은 계속 잔통이 남아있다고 느끼는 경우도 드물게 있다.

편두통의 치료는 예방 치료(preventive treatment)와 급성기 치료(treatment of acute migraine)로 크게 구분한다. 예방 치료에는 항전간제, 칼슘채널차단제, 베타차단제 및 삼환계항우울제, 보톡스 등이 일차 선택 약제로 고려되며, 그 외 많은 다른 약제들이 이차 또는 삼차 선택 약제로 고려될 수 있다.

또한 급성기 치료에는 triptan제를 비롯하여 ergotamine제, NSAID, 복합진통제와 같은 편두통 특이성 약제들을 사용한다. 특히 편두통에 동반되는 구역이나 구토 증세가 심할 경우에는 항구토제를 사용한다. 급성기에 투여하는 약제는 1주에 2회 이하로 제한함으로써 약물과다사용두통(medication overuse headache)으로 전환되지 않도록 주의하여야 한다.

편두통은 비발작기, 조짐증상 및 간헐적 박동성 두통 증상을 가지고 있다. 비발작기는 Ca^{++} 과 glutamate

농도의 증가와 Mg^{+} 농도의 감소로 인해 대뇌피질의 과흥분 상태를 유지하고 있다. 조짐증상은 피질확산성 억제(cortical spreading depression)에 의해 발생되고, 간헐적 박동성 두통은 CGRP(calcitonin gene-related peptide), substance P, neurokinin A 등 신경펩티드(neuropeptide)들이 방출되어 뇌수막의 혈관을 확장시키고 혈장단백을 유출시켜 신경인성 염증에 의해 삼차신경(trigeminal neuron)이 활성화되면서 발생한다.

신경펩티드 중 CGRP는 강력한 뇌혈관 확장제로 대뇌혈관(cerebral vessel)과 경질막혈관(dural vessel)을 확장시키는 물질로 이는 혈장단백 방출을 유도하여 혈관 확장과 신경인성 염증을 일으켜 통증을 유발하는 것으로 알려져 있다.

Erenumab-aooe(에레누맙, 제품명: 에이모빅 주)는 최초의 편두통 예방 치료제이고 최초의 CGRP에 대한 인간 단클론항체로서 2018년 미 FDA에서 ‘성인 편두통의 예방적 치료’에 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

그동안 편두통 급성기 치료에 사용해오던 triptan계 약제는 심혈관계 부작용을 가지고 있어 치료에 제한이 있었다. 그러나 부작용이 적은 편두통 예방 치료제가 소개되면 편두통 환자들에게 많은 희망이 될 것으로 기대한다.

두통의 분류 및 해설 (한글판 국제두통질환분류 제3판 베타판, 2013 발췌 및 정리)

국제두통학회(IHS)는 1988년 모든 두통질환을 체계적으로 분류하고 처음으로 그 진단기준을 만들었다. 1990년대 두통질환에 대한 많은 연구들이 발표되면서 이를 바탕으로 2004년 국제두통질환분류(International Classification of Headache Disorders, ICHD)가 개정되었다. 이후 2013년 6월 다시 개정판인 ICHD-3rd edition(beta version)이 발표되었다.

The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), 2013

Table 1. International Classification of Headache Disorders 3rd edition (beta version)

Part one

The primary headaches

1. Migraine
2. Tension-type headache
3. Trigeminal autonomic cephalalgias
4. Other primary headache disorders

Part two

The secondary headaches

5. Headache attributed to trauma or injury to the head and/or neck
6. Headache attributed to cranial or cervical vascular disorder
7. Headache attributed to non-vascular intracranial disorder
8. Headache attributed to a substance or its withdrawal
9. Headache attributed to infection
10. Headache attributed to disorder of homoeostasis
11. Headache or facial pain attributed to disorder of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cervicalcranial structure
12. Headache attributed to psychiatric disorder

Part three

Painful cranial neuropathies, other facial pains and other headaches

13. Painful cranial neuropathies and other facial pains
14. Other headache disorders

Appendix

국제두통질환분류는 두통을 원발두통(primary headache), 이차두통(secondary headache) 및 뇌신경통(cranial neuropathy)과 기타 안면통(facial pain)으로 분류하고 다시 14종류로 세분류하였다. 이때 원발두통은 증상에 기초하여 분류하였으나 이차두통은 원인 질환에 따라 분류하였다. Part I(원발두통)은 편두통(migraine), 긴장형두통(tension-type headache), 삼차자율신경두통(trigeminal autonomic cephalalgias), 기타 원발두통 등 4가지로 분류하였으며, Part II(이차두통)은 원인에 따라 외상, 혈관질환, 비혈관성 두개내질환, 물질 또는 물질의 금단, 감염, 항상성질환, 기타 두개 주변부 질환 및 정신과질환 등 8종류로 분류하였다. 마지막으로 Part III에는 머리신경병증뇌신경통, 얼굴통증안면통 및 기타 두통으로 분류하였다.

■ 편두통(Migraine)

편두통은 무조짐편두통, 조짐편두통, 만성편두통, 편두통합병증, 재연편두통, 편두통과 관련된 삽화증후군으로 분류하였다. 조짐편두통은 전형적인조짐, 뇌간조짐, 반신편마비조짐, 망막조짐과와 같이 4가지로 분류하였고 전형적인조짐에는 시각(visual), 감각(sensory) 및 말·언어(speech·language)를 포함시켰다.

편두통의 분류(ICDH-3 beta version)

1. 편두통(Migraine)

1.1 무조짐편두통	1.1 Migraine without aura
1.2 조짐편두통	1.2 Migraine with aura
1.2.1 전형조짐편두통	1.2.1 Migraine with typical aura
1.2.1.1 두통을 동반하는 전형조짐	1.2.1.1 Typical aura with headache
1.2.1.2 두통을 동반하지 않는 전형조짐	1.2.1.2 Typical aura without headache
1.2.2 뇌간조짐편두통	1.2.2 Migraine with brainstem aura
1.2.3 반신마비편두통	1.2.3 Hemiplegic migraine
1.2.3.1 가족반신마비편두통	1.2.3.1 Familial hemiplegic migraine (FHM)
1.2.3.1.1 가족반신마비편두통 1형	1.2.3.1.1 Familial hemiplegic migraine type 1
1.2.3.1.2 가족반신마비편두통 2형	1.2.3.1.2 Familial hemiplegic migraine type 2
1.2.3.1.3 가족반신마비편두통 3형	1.2.3.1.3 Familial hemiplegic migraine type 3
1.2.3.1.4 가족반신마비편두통 기타 유전자자리	1.2.3.1.4 Familial hemiplegic migraine, other loci
1.2.3.2 산발반신마비편두통	1.2.3.2 Sporadic hemiplegic migraine
1.2.4 망막편두통	1.2.4 Retinal migraine
1.3 만성편두통	1.3 Chronic migraine
1.4 편두통합병증	1.4 Complications of migraine
1.4.1 편두통지속상태	1.4.1 Status migrainosus
1.4.2 뇌경색이 없는 지속조짐	1.4.2 Persistent aura without infarction
1.4.3 편두통경색증	1.4.3 Migrainous infarction
1.4.4 편두통유발발작	1.4.4 Migraine aura-triggered seizure
1.5 개연편두통	1.5 Probable migraine
1.5.1 개연무조짐편두통	1.5.1 Probable migraine without aura
1.5.2 개연조짐편두통	1.5.2 Probable migraine with aura
1.6 편두통과 관련된 삼화증후군	1.6 Episodic syndromes that may be associated with migraine
1.6.1 반복 소화기장애	1.6.1 Recurrent gastrointestinal disturbance
1.6.1.1 주기구토증후군	1.6.1.1 Cyclical vomiting syndrome
1.6.1.2 복부편두통	1.6.1.2 Abdominal migraine
1.6.2 양성돌발현훈	1.6.2 Benign paroxysmal vertigo
1.6.3 양성돌발사경	1.6.3 Benign paroxysmal torticollis

한글판 국제두통질환분류 제3판 베타판, 2013

1. 무조짐편두통

무조짐편두통은 4~72시간 지속되는 발작이 반복적으로 나타나는 두통질환이다. 이는 편측으로 박동 양상을 보이고 중등도 또는 심도의 통증 강도를 보이며, 일상의 신체 활동에 의해 악화되고 구역·구토 또는 빛 공포증과 소리 공포증이 동반되는 것이 전형적인 특성이다.

무조짐편두통의 진단기준

진단기준

- A. 진단기준 B-D를 충족하며 최소한 5번¹ 발생하는 발작
- B. 두통 발작이 4-72시간 지속(치료하지 않거나 치료가 제대로 되지 않았을 경우)^{2,3}
- C. 다음 네 가지 두통의 특성 중 최소한 두 가지:
 - 1. 편측위치
 - 2. 박동양상
 - 3. 중등도 또는 심도의 통증 강도
 - 4. 일상신체활동(걷거나 계단을 오르는 등)에 의해 악화 또는 이를 회피하게 됨
- D. 두통이 있는 동안 다음 중 최소한 한 가지:
 - 1. 구역 그리고/또는 구토
 - 2. 빛공포증과 소리공포증
- E. 다른 ICHD-3 진단으로 더 잘 설명되지 않음.

1. 한번 또는 몇 번의 편두통 발작은 증상편두통유사발작과 구별하기 어려울 수 있다. 또한 한번 또는 몇 번의 발작으로는 양상을 제대로 파악하기 어려울 수 있다. 따라서 최소한 5번 이상의 발작이 요구된다.
2. 환자가 편두통 발작 중 잠이 들었다가 잠에서 깰 때는 두통이 없다면, 발작의 기간은 잠에서 깨어날 때까지의 시간으로 계산된다.
3. 소아와 청소년의 경우(18세 이하), 발작은 2-72시간 지속될 수 있다(소아에서 2시간 미만의 치료하지 않은 기간에 대한 증거는 입증되지 않았다).

한글판 국제두통질환분류 제3판 베타판, 2013

2. 조짐편두통

조짐(Aura)은 조짐편두통의 두통 전에 발생하는 복합적인 신경학적 증상으로 통증기가 시작된 이후에 시작하거나 또는 통증기에도 계속 지속될 수도 있다. 조짐편두통은 반복적으로 발생하며, 수 분간 지속되는 완전히 가역적으로 생기는 편측의 시각, 감각 또는 다른 중추신경계 증상으로 서서히 발생하며 이어 두통과 편두통 관련 증상들이 나타난다.

조짐증상은 대개 연속적으로 발생하는데, 시각증상으로 시작하여 그 다음 감각증상, 이어서 실어증의 순서로 나타난다. 그러나 반대의 순서나 다른 순서로 발생하는 경우도 있다. 대부분 조짐증상의 지속시간은 1시간이지만 운동증상은 종종 더 길게 지속된다.

전구증상(Premonitory symptoms)은 조짐 또는 무조짐 편두통 발작의 다른 증상이 나타나기 수 시간 내지 하루나 이틀 전부터 발생한다. 이는 피로, 집중력 저하, 경부경직, 빛 또는 소리에 민감해짐, 구역, 시야 흐림, 하품과 안면창백 등의 다양한 증상이 복합적으로 나타난다.

조짐편두통의 진단기준

진단기준:

- A. 진단기준 B와 C를 충족하며 최소한 2번 발생하는 발작
- B. 다음 완전히 가역적인 조짐증상 중 한 가지 이상:
 - 1. 시각
 - 2. 감각
 - 3. 말 그리고/또는 언어(speech and/or language)
 - 4. 운동
 - 5. 뇌간
 - 6. 망막
- C. 다음 네 가지 특성 중 최소한 두 가지:
 - 1. 최소한 한 가지 조짐증상이 5분 이상에 걸쳐 서서히 퍼짐, 그리고/또는 두 가지 이상의 증상이 연속해서 발생함
 - 2. 각각의 조짐증상은 5-60분¹ 동안 지속됨
 - 3. 최소한 한 가지의 조짐증상은 편측임²
 - 4. 두통은 조짐과 동시에 또는 조짐 60분 이내에 발생함
- D. 다른 ICHD-3 진단으로 더 잘 설명되지 않으며, 일과성허혈발작은 배제됨.

1. 예를 들어, 한 번의 조짐동안 세 가지 증상이 발생하면 허용되는 최대기간은 3×60분이다. 운동 증상은 72시간까지 지속될 수 있다.

2. 실어증은 항상 편측 증상으로 간주된다. 구음장애는 편측일 수도 있고, 아닐 수도 있다.

한글판 국제두통질환분류 제3판 베타판, 2013

1) 전형조짐편두통

전형조짐편두통은 조짐편두통 중 시각, 감각, 언어 증상을 각각 또는 동시에 보이며 운동약화는 없고, 점진적으로 발생하고, 각각의 증상이 1시간을 넘지 않으며, 양성 및 음성 증상이 혼합되어 발생하며, 완전히 가역적인 양상의 조짐을 동반한 편두통이다.

2) 뇌간조짐편두통

뇌간편두통은 뇌간에서 시작되는 것이 명백한 조짐증상을 보이며, 운동약화는 없는 편두통이다.

3) 반신마비편두통

반신마비편두통은 운동약화를 동반하는 편두통으로 일부 환자에서 운동약화가 몇 주까지 지속될 수도 있다.

4) 망막편두통

망막편두통은 편두통형 두통을 동반한 섬광, 암점, 실명 등의 단안시각장애가 반복적으로 발생한다. 단안 시각장애를 호소하는 일부 환자들은 실제로는 반맹일 수도 있다.

3. 만성편두통

만성편두통은 3개월 이상 동안 한 달에 15일 이상 발생하는 두통으로, 그 중 한 달에 최소한 8일은 편두통형 두통 양상을 보인다. 두통의 빈도가 잦거나 지속되면 각각의 두통삽화를 따로 구별해 내는 것은 불가능하다.

만성편두통의 가장 흔한 원인은 약물과용이지만 이들 환자의 50% 정도는 약물을 중단하면 삽화편두통으로 변한다. 따라서 만성편두통과 약물과용두통의 기준을 모두 충족하는 환자는 두 가지 진단이 함께 내려져야 한다.

4. 편두통 합병증

1) 편두통지속상태

편두통지속상태는 72시간을 초과하여 지속되는 심한 편두통 발작이다. 편두통지속상태에서 두통은 종종 약물과용에 의해 발생할 수 있다. 이 경우 두통이 약물과용두통의 기준을 충족하면 편두통지속상태가 아니라 만성편두통과 약물과용두통으로 진단해야 한다. 만약 약물과용의 기간이 3개월보다 짧을 때에는 적절한 편두통아형으로만 진단된다.

2) 뇌경색이 없는 지속조짐

뇌경색이 없는 지속상태는 신경영상에서 뇌경색의 증거가 없이 1주 이상 지속되는 조짐증상이다. 지속조짐 증상은 드물지만 잘 알려져 있다. 종종 양측으로 나타나며, 수 개월에서 수 년간 지속되기도 한다.

3) 편두통경색증

편두통경색증은 신경영상에서 해당 영역의 허혈뇌병변을 보이는 한 가지 이상의 편두통 조짐증상이 있다. 편두통 환자에서 발생하는 허혈뇌졸중은 편두통과 별개인 다른 원인에 의한 뇌경색, 조짐편두통과 유사한 증상으로 발현된 다른 원인에 의한 뇌경색, 또는 전형적인 조짐편두통 발작의 경과 중에 발생한 뇌경색과 구분된다.

4) 편두통유발발작

편두통유발발작은 조짐편두통 발작에 의해 유발되는 경련발작이다. 편두통과 뇌전증은 대표적인 돌발뇌질환(paroxysmal brain disorder)의 예이다. 뇌전증 발작후시기에 편두통과 유사한 두통이 흔히 발생하는 반면, 때로 편두통발작 도중 또는 이후에 경련이 생기기도 한다. 이런 현상은 편두통뇌전증(migraine)이라고 부르기도 하며 매우 드문 현상이고, 기본적으로 조짐편두통 환자에서 관찰된다. 무조짐편두통과의 연관성에 대한 증거는 아직 부족하다.

5. 개연편두통

개연편두통은 편두통으로 아마도 진단이 될 수 있는 두통이다. 다른 질환에 의해 2차적으로 발생한 편두통 유사두통(증상편두통)은 해당 질환에 따라 분류한다.

■ 긴장형두통

긴장형두통의 분류(ICDH-3 beta version)

2. 긴장형두통(Tension-Type Headache, TTH)

2.1 저빈도삽화긴장형두통	2.1 Infrequent episodic tension-type headache
2.1.1 두개주변 압통과 관련된 저빈도삽화긴장형두통	2.1.1 Infrequent episodic tension-type headache associated with pericranial tenderness
2.1.2 두개주변 압통과 관련되지 않은 저빈도삽화긴장형두통	2.1.2 Infrequent episodic tension-type headache not associated with pericranial tenderness
2.2 고빈도삽화긴장형두통	2.2 Frequent episodic tension-type headache
2.2.1 두개주변 압통과 관련된 고빈도삽화긴장형두통	2.2.1 Frequent episodic tension-type headache associated with pericranial tenderness
2.2.2 두개주변 압통과 관련되지 않은 고빈도삽화긴장형두통	2.2.2 Frequent episodic tension-type headache not associated with pericranial tenderness
2.3 만성긴장형두통	2.3 Chronic tension-type headache
2.3.1 두개주변 압통과 관련된 만성긴장형두통	2.3.1 Chronic tension-type headache associated with pericranial tenderness
2.3.2 두개주변 압통과 관련되지 않은 만성긴장형두통	2.3.2 Chronic tension-type headache not associated with pericranial tenderness
2.4 개연긴장형두통	2.4 Probable tension-type headache
2.4.1 개연저빈도삽화긴장형두통	2.4.1 Probable infrequent episodic tension-type headache
2.4.2 개연고빈도삽화긴장형두통	2.4.2 Probable frequent episodic tension-type headache
2.4.3 개연만성긴장형두통	2.4.3 Probable chronic tension-type headache

긴장형두통의 정확한 기전은 아직 정확히는 모른다. 하지만 삽화긴장형두통은 말초 통증기전으로, 만성 긴장형두통은 중추 통증기전으로 추측한다. 긴장형두통의 압통은 두통 발작 사이에 있고 두통 발작 도중에

더 향진되며 두통의 강도와 빈도에 따라 증가한다. 두개주변 압통은 두 번째와 세 번째 손가락을 이용하여 조금씩 원을 그리며 돌려가면서 고정적으로 단단하게 누르는 촉진법으로 쉽게 검사할 수 있다.

삼화긴장형두통은 저빈도 또는 고빈도 두통삼화, 전형적으로 양측 위치, 경도에서 중등도 강도와 압박하고 조이는 느낌, 수분에서 수 일간 지속. 통증은 일상 신체활동에 의해 악화되지 않고, 구역을 동반하지 않으나 빛 공포증이나 소리 공포증은 있을 수 있다. 저빈도는 두통이 3개월을 초과하여 한 달 평균 1~14일(일 년에 12일 이상 180일 미만)의 빈도로 최한 10회 이상 발생하는 경우이고 고빈도는 두통이 3개월을 초과하여 한 달 평균 1~14일(일 년에 12일 이상 180일 미만)의 빈도로 최소한 10회 이상 발생하는 경우이다.

만성긴장형두통은 고빈도삼화긴장형두통에서 이행된 질환으로 매일 또는 매우 고빈도의 두통이 전형적으로 양측에, 압박감 또는 조이는 통증, 경도에서 중등도의 강도로 수 시간에서 수 일 지속하거나 끊임없이 계속 된다. 통증은 일상 신체 활동에 의해 악화되지 않으나 경도의 구역이나 빛 공포증, 소리 공포증이 있을 수 있다.

■ 삼차자율신경두통

삼차자율신경두통의 분류(ICDH-3 beta version)

3. 삼차자율신경두통(Trigeminal Autonomic Cephalalgias, TACs)

3.1 군발두통	3.1 Cluster headache
3.1.1 삼화군발두통	3.1.1 Episodic cluster headache
3.1.2 만성군발두통	3.1.2 Chronic cluster headache
3.2 돌발반두통	3.2 Paroxysmal hemicrania
3.2.1 삼화돌발반두통	3.2.1 Episodic paroxysmal hemicrania
3.2.2 만성돌발반두통	3.2.2 Chronic paroxysmal hemicrania
3.3 단기지속편측신경통형두통발작	3.3 Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks
3.3.1 결막충혈과 눈물을 동반한 단기지속편측신경통형두통발작(SUNCT)	3.3.1 Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT)
3.3.1.1 삼화SUNCT	3.3.1.1 Episodic SUNCT
3.3.1.2 만성SUNCT	3.3.1.2 Chronic SUNCT
3.3.2 두개자율신경증상을 동반한 단기지속편측신경통형두통발작(SUNA)	3.3.2 Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms (SUNA)
3.3.2.1 삼화SUNA	3.3.2.1 Episodic SUNA
3.3.2.2 만성SUNA	3.3.2.2 Chronic SUNA
3.4 지속반두통	3.4 Hemicrania continua
3.5 개연삼차자율신경두통	3.5 Probable trigeminal autonomic cephalgia
3.5.1 개연군발두통	3.5.1 Probable cluster headache
3.5.2 개연돌발반두통	3.5.2 Probable paroxysmal hemicrania
3.5.3 개연단기지속편측신경통형두통발작	3.5.3 Probable short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks
3.5.4 개연지속반두통	3.5.4 Probable hemicrania continua

삼차자율신경두통은 대부분 편측화된 특징적인 두통과 종종 동측으로 동반되는 두개부 부교감자율신경 소견이 공통적으로 보인다. 이는 정상적인 삼차-부교감신경반사를 자극함으로써 이차적으로 두개교감신경장

에의 임상 양상을 보이게 된다. 또한 전형적인 조짐편두통의 경우에도 드물게 삼차자율신경두통과 연관되어 나타날 수 있다.

삼차자율신경두통 중 군발두통은 반드시 편측에만 발생하며 안와, 안와위, 측두부 또는 이들 부위의 어떤 조합이든 15~180분 간 지속되고, 이틀에 한번에서 하루 8번까지 발생하는 심한 통증발작이다. 통증은 동측에서 발생하는 결막충혈, 눈물, 코막힘, 콧물, 이마와 얼굴의 땀, 동공수축, 눈꺼풀처짐, 눈꺼풀부종, 안절부절 못하고 초조해하는 증상을 동반한다.

군발두통의 두통발작은 보통 수 주 또는 수 개월간 연이어 발생하며(일명 군발기), 수 개월에서 수 년에 걸친 관해기로 나누어진다. 그 중 삽화군발두통은 최소한 한 달 정도 통증이 없는 시기로 구분되며 7일에서 1년까지 지속되는 군발두통발작이고, 만성군발두통은 관해기가 없거나 또는 1개월 미만이며 1년 이상 지속되는 군발두통발작이다.

편두통(Migraine)

▣ 정의

1988년 국제두통학회(International Headache Society, IHS)에서 제시한 정의에 따르면 두통은 크게 원발두통(primary headache)과 이차두통(secondary headache)으로 분류한다. 원발두통은 다른 증상 없이 두통 자체가 병인 경우이고, 이차두통은 턱관절 장애나 일자목 등 각종 근골격계 척추질환으로 인해 유발되는 경우이다. 그 중 편두통은 긴장형두통, 군발두통과 함께 원발두통의 대표적인 두통으로 신경계, 위장계 증상 그리고 자율신경증상이 복합적으로 나타나는 질환이다.

편두통은 문자 그대로 하면 '한쪽(편측) 머리의 통증'이라고 할 수 있지만 의학적으로는 강도, 빈도, 지속 시간에 있어 다양한 정도로 나타나는 반복적인 두통이다. 두통은 대개 머리의 한쪽에서 시작하여 식욕저하, 구역 또는 구토 등을 동반하며 일부 환자에서는 두통이 발생하기 전에 뚜렷한 감각장애, 운동장애, 기분장애 등이 먼저 나타나기도 한다.

편두통은 뇌 혈관의 기능 이상으로 인해 발작적이며 주기적으로 나타나는데, 심장이 뛰는 것과 같은 박동성 두통(throbbing pain)으로 지속시간은 대개 4~72시간이다. 두통의 정도는 가벼운 두통에서부터 매우 심하여 아무 것도 할 수 없는 정도까지 다양하게 나타난다.

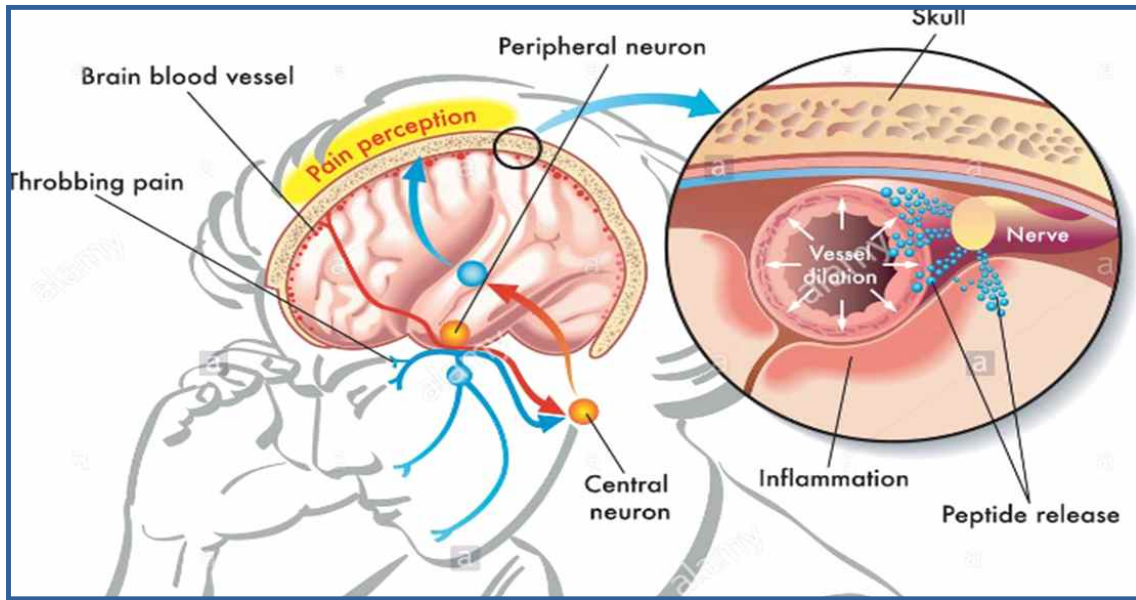


그림 1. Migraine(출처: www.alamy.es)

편두통은 증상이 지속되는 동안 일상생활이 힘들 정도로 극심한 고통을 동반하며 고통의 수준은 제대로 걷기도 힘들 정도다. 이러한 지속적인 고통은 심한 스트레스를 일으키고 그 스트레스는 두통을 더욱 악화시키는 악순환을 일으킨다. 급성기 편두통은 개인에 따라 최소 하루에서 최대 일주일까지 증상이 지속되며, 증상이 완화된 이후는 별다른 합병증이나 장애 없이 일상적인 생활이 가능해진다. 하지만 편두통에 대한 커다란 고통이 정신적 상해(trauma)로 남아 몸에는 이상이 없어도 정신은 계속 잔통이 남아있다고 느끼는 경우도 드물게 있다.

두통이외에도 편두통 환자의 일부에서는 두통이 생기기 전에 조짐증상이 있을 수 있는데 이러한 조짐 증상의 존재 유무는 편두통의 분류에 중요한 기준이 된다. 조짐증상은 빛이 반짝거리거나 암점이 생기는 것으로 나타날 수도 있고 손이나 발이 저린 증상으로 올 수도 있다.

편두통은 역학조사에 의하면 편두통은 여성의 15~18%에서 남성의 6%에서 발생하고 편두통 환자의 약 85%에서는 활동력이 저하된다. 즉 남자보다 여자에게 많이 나타나며 주로 20대 이하의 젊은층에서 많이 나타난다.

편두통이 남자보다 여자에서 많이 발생하는 이유는 여성 호르몬 에스트로젠이 편두통 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. 실제로 월경기간, 월경직전 그리고 배란기에 두통이 발생하는 경우를 월경성두통이라 한다. 이는 에스트로젠이 변동하기 때문이라 할 수 있지만 편두통의 유병률은 폐경기 이후 연령대에서도 남녀간에 차이가 계속 있기 때문에 단순히 여성호르몬의 변화로 인한 생리적인 차이 때문만으로는 설명할

수 없다.

편두통의 치료는 예방 치료와 급성기 치료가 있으며 두통 빈도가 빈번하거나 심한 편두통 환자에서는 두 가지 치료방법이 모두 필요하다. 편두통 예방 치료는 두통의 빈도, 기간, 중증도를 감소시킬 뿐 아니라 이로 인해 환자의 삶의 질을 향상시킬 수 있다. 따라서 약물치료로 편두통의 발작빈도를 줄일 수 있고 두통이 시작된 후에도 통증을 줄이거나 없앨 수 있다.

■ 임상증상의 4 단계

1) 전구증상(Prodrome, Premonitory symptoms)

편두통 환자들 중 약 반은 두통이 발작하기 전에 기분이나 기력에 변화를 경험하는데 이를 전구증상이라 한다. 전구증상은 조짐증상 발생 직전 또는 동시에 임상증상과 연관되는 피질부위 또는 종종 더 넓은 부위에 걸쳐 국소대뇌혈류가 감소하면서 나타난다. 혈류감소는 대개 뒤쪽에서 시작하여 앞쪽으로 퍼져나가고 1시간에서 수 시간 이후에 해당 부위는 점차 혈류증가 상태로 변한다.

전구증상은 두통이 확실하게 발생하기 약 24시간 전 서서히 시작하여 점차 진행된다. 머리가 혼탁한 느낌을 느끼거나, 쉽게 흥분하거나 또는 심리적으로 위축되는 등 정서적 불안정을 보일 수 있으며 특히 달콤한 음식을 탐식하거나 하품을 심하게 할 수도 있고 말하는 것조차 힘들어 할 수도 있다.

이러한 증상들은 대개 막연하게 발생하고 심하지 않기 때문에 환자들은 편두통 초기에는 무심코 지나치다가 이러한 현상이 반복되면서 전구증상이라는 것을 느끼게 된다. 이러한 전구증상이 있는 경우 환자 본인은 전구증상이 발생할 때부터 편두통 촉발요인을 피하도록 주의함으로써 편두통의 발작을 예방할 수도 있다.

2) 조짐증상(Aura)

조짐증상은 대개 두통이 나타나기 전 30분에서 1시간 전에 시작해서 5분 내지 1시간정도 지속되다가 사라지면서 두통이 나타나기 때문에 조짐증상이 나타나면 환자들은 편두통이 발생할 것을 미리 알고 대처할 수도 있다. 조짐증상은 편두통 환자의 약 20%에서 편두통 발작이 시작하기 직전에 나타나는 매우 특징적인 현상이다.

조짐증상은 시각조짐, 감각조짐, 언어조짐 등으로 구분하는데, 시각조짐이 가장 흔한 형태의 조짐으로 조짐 편두통을 가진 환자의 90% 이상에서 발생한다. 이는 성곽분광, 즉 갈짓자선(zigzag) 형태의 번쩍거리는 선이 고정시야 주변부에서 좌우로 번져나가고 바깥쪽으로 불룩하면서 모가 난 섬광모서리를 가지는 모양을 띠고

있으며, 지나간 자리에는 다양한 크기의 암점을 남기는 형태로 흔히 나타난다. 어떤 경우는 양성 증상 없이 암점이 나타나기도 하는데, 이는 종종 갑작스럽게 나타나기도 하고 작은 암점이 서서히 커져 나가기도 한다.

다음으로 흔한 증상은 감각증상으로 따끔거리는 증상이 한 부위에서 시작하여 점차 움직이며 한 쪽 몸통이나 얼굴 또는 혀의 일부 또는 넓은 부위를 침범한다. 지나간 자리에는 무감각해지기도 하며, 무감각이 유일한 증상으로 나타나기도 한다. 드물게 언어장애도 나타나는데, 일반적으로는 실어증의 형태이나 종종 구분하기 힘든 경우도 있다.

이러한 조짐증상들은 매우 갑자기 나타나고 신체기능의 일부가 마비되는 것처럼 느끼기 때문에 환자들이 혹시 중풍(뇌졸중)이나 심각한 병이 뇌에 생긴 것이 아닌가하고 매우 당황할 수 있다. 그러나 80% 이상의 환자들은 조짐증상이 없는 무조짐편두통이기 때문에 이러한 조짐증상이 있어야만 편두통으로 진단할 수 있는 것은 아니다.

3) 편두통 발작(Migraine attack)

편두통의 진행과정에서 가장 괴로운 단계로서 매우 심하고 특징적으로 머리에서 맥박이 뛰는 것 같은 느낌이 지속적으로 나타나는 시기이다. 대개 머리 한쪽에서 발생하지만 양측으로 발생하는 경우도 드물지는 않다. 이때 심하게 속이 메스껍거나 구토를 할 수 있으며 밝은 빛이나 소음이 있으면 잘 견디지 못한다.

또한 몸을 움직이면 두통이 촉발되거나 악화되기 때문에 환자들은 대개 킁킁하고 조용한 방을 찾아 가만히 누워 쉬는 경우가 많다. 뿐만 아니라 종종 심한 안구통이 동반되기도 하는데 많은 환자들이 '마치 눈이 빠져나가는 것 같다'고 호소하기도 한다. 그러므로 이런 환자들은 대개 먼저 안과를 찾기도 한다.

4) 후구증상(Postdrome)

대부분의 환자는 일단 두통이 사라지고 나면 약 하루정도 집중이 안되고 심한 피로와 탈진감, 그리고 머리 부위 근육에 동통을 느끼게 된다. 이 때 오히려 병적 쾌감을 느끼기는 환자도 있지만 드물다. 그 외에도 편두통에 동반되어 한쪽 팔다리에 힘이 빠지거나 감각이 둔해지고, 물체가 흐릿하게 보이기도 하며, 어지럽고 몸의 균형을 잡기가 힘든 경우도 있다. 이러한 증상이 나타나면 환자들은 놀라지만 대부분 큰 문제는 없지만 드물게 심한 국소적 신경계 증상이 나타나는 경우 뇌졸중으로 오인할 수도 있다.

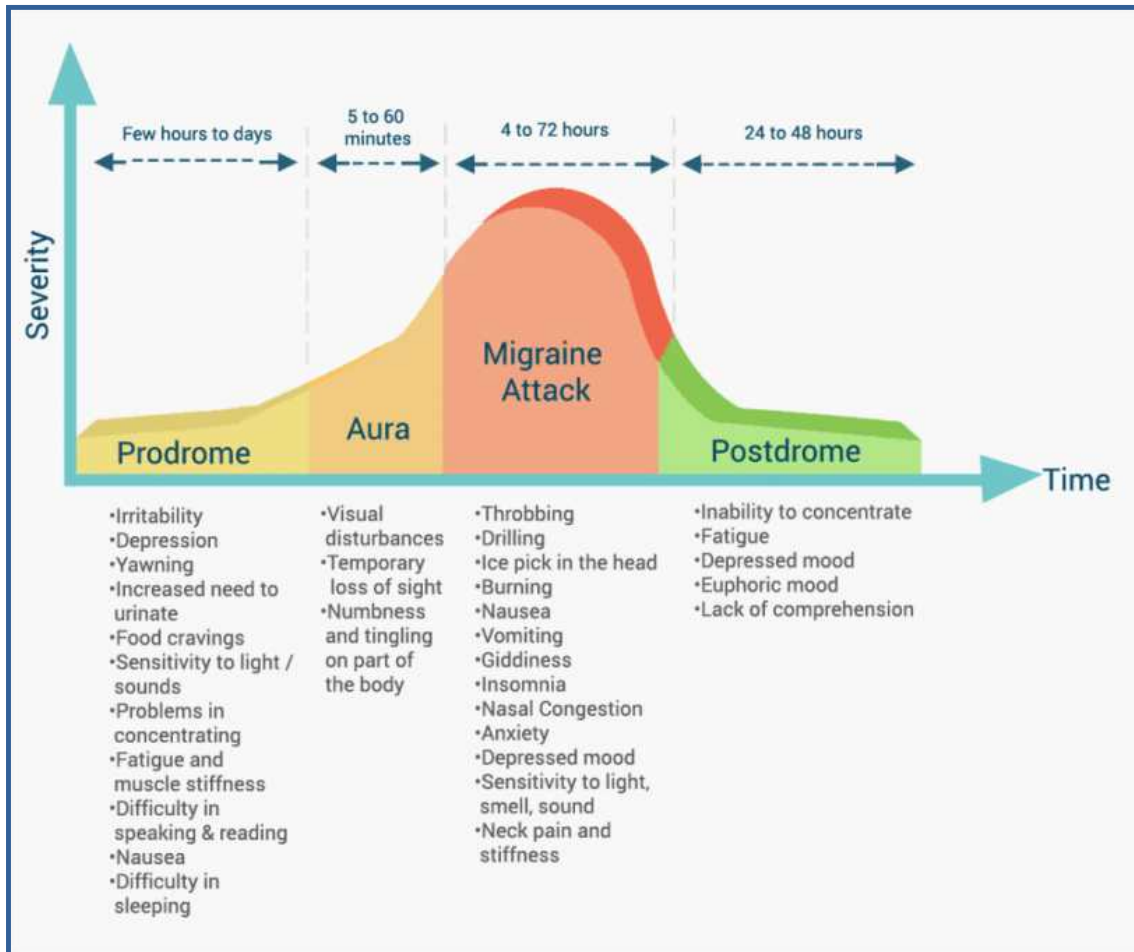


그림 2. Clinical 4 Phases of Migraine(출처: www.themigrainechronicles.com)

■ 병인설(Theory of pathogenesis)

편두통이 발생하는 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았지만 일부 국소적인 뇌혈류의 감소, 삼차신경(trigeminal nerve)의 기능적 변화 또는 뇌 내 serotonin 이상 등이 제시되고 있다. 또한 모든 환자에서는 아니지만 뇌파의 흐름이 신경세포를 따라가면서 염증을 일으키는 다양한 신경펩타이드(neuropeptide)를 방출하여 신경섬유가 통증에 더욱 민감하게 되고 혈관을 확장시킨다는 것이 알려져 있다.

1. 혈관성 이론(Vascular theory of Wolff, 1938)

Wolff의 혈관성 이론은 가장 오래되고 전통적인 이론으로 편두통이 발생하면 혈관의 국소적인 수축으로 뇌에 혈액이 부족해지는 뇌허혈 상태가 되어 조짐증상이 발생하고 다시 혈관이 확장되면 두통이 발생한다는 이론이다. 이와 같은 혈관의 이상반응이 계속되면 혈관벽이나 혈관 주위조직에서 무균적 염증이 생겨서 처음의

옥신옥신 하던 박동성 두통이 나중에는 옥신거림이 없어지는 비박동성 두통으로 변할수 있다. 하지만 조짐이 없이 발생하는 경우도 많기 때문에 이 이론만으로 충분히 설명되지 않는다. 또한 두통발작 시 뇌혈류를 측정해보면 뇌 혈류와 혈관의 수축과 확장의 관계도 설명하기가 어렵다.

하지만 편두통 환자에서 CGRP(calcitonin gene-related peptide)를 투여한 후 자기공명혈관조영술(magnetic resonance angiography, MRA)를 통해 두통이 발생하는 편측에만 국한하여 중뇌막동맥(middle cerebral artery)과 중대뇌동맥(middle meningeal artery)이 약 10%정도 확장됨을 보여주었다. 이에 triptan제를 투여 후에는 중대뇌동맥에는 변화가 없었으나 중뇌막동맥에만 의미 있는 수축이 일어났다. 이러한 뇌혈관의 확장은 일반적으로 혈관주변의 삼차신경말단을 활성화시켜 통증을 발생시키는 정도로 보기는 어려우나 이미 감각(sensitization)이 되어있는 통증수용기에서 통증신호가 발생될 수 있다고 예측할 수는 있다.

2. 신경성 이론(Neuronal theory)

신경성 이론은 조짐증상 동안의 혈류 감소가 혈관 분포를 따라 일어나지 않고 후두엽(occipital lobe)에서부터 점차 뇌의 앞부분으로 진행되는 것이 관찰되어 조짐증상의 혈류 감소가 혈관의 변화보다 뇌신경세포 기능이 저하되면서 뇌의 대사요구량이 줄어듦에 따라 이차적으로 대뇌피질로의 혈류가 감소하는 것으로 추정하는 이론이다.

신경성 이론에서는 삼차신경혈관계(trigeminovascular system)의 역할이 가장 중요하다. 삼차신경(trigeminal nerve)은 두통을 전달하는 중요한 통로이며 삼차신경의 무수신경(unmyelinated fiber)은 뇌혈관에 분포하는데 이들 신경을 통하여 통증의 전달과 자율신경의 조절이 이루어 진다. 이들 신경의 말단부에서 통증을 유발하는 물질인 substance P 등이 방출되어 혈관 확장, 혈관 투과성 증가 등 무균성 염증상태가 되어 두통이 유지된다. 실제로 국소마취제를 하악신경에 주입하면 substance P에 의한 삼차신경혈관계에 의한 통증이 감소된다.

1) 삼차신경혈관복합체(Trigeminovascular complex) 상위구조들의 역할

편두통은 삼차신경복합체 상위구조들의 하행성 영향과 신경조절에 대한 연구들이 진행되어 왔다. 2013년 기능적자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, fMRI)를 통해 실제 통증이 발생하지 않는 두통기 직전에 이미 삼차신경핵의 활성이 변화하고 있으며 활성도의 변화 정도에 따라 이어지는 편두통 발작의 시간을 예측할 수 있다고 보고되었다. 이는 두통기의 삼차신경복합체의 변화를 통해 통증에 대한 신호전달의 강화가 일어나기 이전에 상부조절기관의 변화가 선행하고 있음을 예상할 수 있다.

2) 피질확산성억제와 삼차신경혈관복합체 활성화와의 연관성(Link between cortical spreading depression and trigeminovascular complex activation)

2004년 피질확산성억제(cortical spreading depression, CSD)의 유도는 삼차신경말단의 혈관을 확장시키고 염증반응을 일으킨다는 보고가 있었는데, 이는 CSD가 일어난 피질에서 K^+ , glutamate, NO(nitric oxide) 등이 방출되어 인접한 경질막의 삼차신경말단을 자극하기 때문이었다. 2011년 CSD에 의한 삼차신경핵의 활성화는 말초신경을 차단한 후에도 지속되므로 중추성 기전을 통한 연결 가능성을 제시하였다.

여러 실험에서 CSD이 유발되면 약 1시간 후 NO의 방출이 증가되며 또한 NO를 주사하면 삼차신경말단 부위에서 신경인성 염증 반응이 나타난다. 이는 NO가 편두통의 발병에 밀접하게 관련하고 있음을 보여준다. 예를 들어 NO donor인 glyceryl nitrate는 특징적으로 투여 후 3~5시간에 지연성 두통이 다시 나타나는데 이때의 두통은 기존 편두통과 임상적으로 매우 유사하다.

3) 통증의 감각화(sensitization)

편두통 발생 후 뇌수막 혈관 주위의 삼차신경 말단부에서 일어나는 말초성 감각은 뇌수막 혈관의 일상적 맥동이나 경미한 뇌압 변화에 따른 뇌수막 혈관직경의 변화가 삼차신경계의 신경전달을 유도함으로써 박동성 두통을 만들어 내고 이후 뇌간 부위의 삼차신경 말단에서 일어나는 중추성 감각은 두통이 나타나는 동측 안면부, 두피의 감각이상과 통각 과민성을 유발하게 된다.

중추성 감각이 진행된 후 triptan제를 투여하는 경우 편두통의 급성기 치료 효과가 현저하게 감소하는 결과들은 일부 편두통 환자에서 나타나는 triptan제의 불응에 있어 중추성 감각이 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있다.

3. 단일 아민설(Monoamine theory)

편두통 환자는 중추의 단일아민계에 불안정성이 있다. 편두통의 조짐증상 시기에는 공복이나 졸리는 현상은 시상하부 자극, 청반핵 자극으로 adrenaline 및 noradrenaline 신경에 작용하고 area postrema 에 혈류 이상으로 인해 구역 또는 구토를 일으킨다.

■ 신경혈관계

■ 삼차신경(Trigeminal nerve)

삼차신경은 다섯 번째 뇌신경으로 감각신경과 운동신경으로 구성되어 있다. 이 중 감각신경은 얼굴, 이마, 부비동, 코와 입의 점막, 뇌혈관, 경질막 등에서 발생하는 통각, 온도감각, 촉각을 담당하는 고위중추로 전달하며 편두통의 병태생리에 중추적인 역할을 한다.

삼차신경의 감각섬유를 내는 세포체는 가단극신경원(pseudounipolar neuron)으로 두개내의 삼차신경절에 위치한다. 이들 세포의 말초섬유는 삼차신경의 세 가지 분지로 안신경(V1, ophthalmic nerve), 상악신경(V2, maxillary nerve), 하악신경(V3, mandibular nerve)을 구성한다. 이 세 분지는 얼굴, 이마, 구강에서 각각 감각을 담당하는 부위가 구분된다.

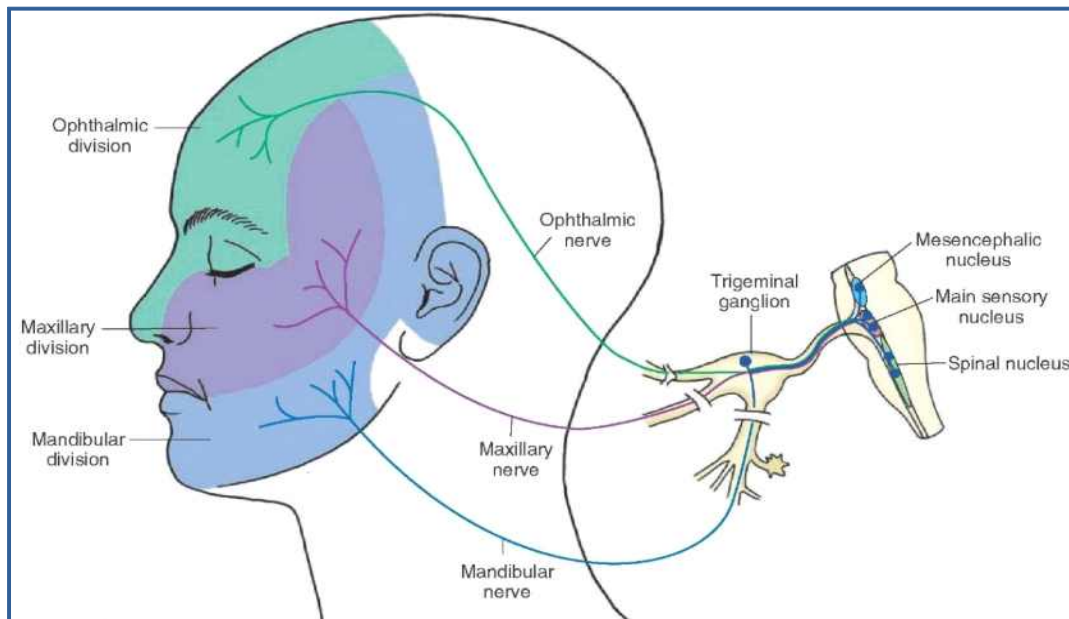


그림 3. Trigeminal Nerve(출처: www.mstrust.org.uk)

가장 위에 위치한 안신경은 상악신경과 하악신경의 볼록한 신경절에서 나오고 여러 신경들과 교류한다. 중간에 위치한 상악신경은 안신경보다 큰 감각신경이며, 정원공을 지나 두개골을 통해 나온다. 가장 아래에 위치한 하악신경은 삼차신경의 가장 큰 분지로 앞쪽 부위는 대부분 운동신경섬유이지만 작은 감각분지로 협신경을 이루고 있다. 하악신경의 뒤쪽 부위는 감각 신경이어서 치아의 감각을 담당한다.

삼차신경의 세 분지 모두 경질막에 신경을 분포시키며 뇌줄기(교뇌, 연수)로 들어가 삼차신경주감각핵(principal sensory nucleus)에서 연결하거나 삼차신경척수로(spinal trigeminal tract)로 들어가 교뇌, 연수, 상위경수 내의 삼차신경척수핵(spinal trigeminal nucleus)에서 연결한다. 삼차신경은 뇌혈관과 경질막에 분포하는 유일한 신경이며 삼차신경의 가단극신경원에 의해 뇌혈관에 신경이 분포되어 있고 이들 세포체는 삼차신경

절(trigeminal ganglion)에 분포하여 삼차신경혈관계(trigeminovascular system)를 형성한다.

■ 삼차신경혈관계(Trigeminovascular system)

삼차신경혈관계의 말초성 섬유는 두개혈관 가까이에서 연결하고 중추성 섬유는 뇌줄기 하부와 경수 상부에서 연결한다. 이들 삼차신경혈관계의 중추성 또는 말초성 섬유들은 두개혈관에서 발생하는 통증의 신호를 통각을 담당하는 뇌중추로 전달하는 역할을 한다.

편두통은 신경혈관성 두통이며 삼차신경혈관계의 주기적인 기능 이상에 의해 발생한다고 알려져 있다. 기존의 연구들에 의하면 편두통의 일차적인 기능 이상은 혈관긴장도와 통각을 조절하는 뇌줄기에서 발생한다. 이 뇌줄기 중추의 기능 이상으로 삼차신경의 감각섬유에 의해 신경분포되는 두개혈관이 확장된다.

확장된 혈관은 혈장단백의 혈관외 유출을 유도하고 신경인성 염증을 촉진시키며 뇌수막의 통각수용기(nociceptors, 뇌수막에 분포하는 삼차신경의 감각섬유)를 활성화시킨다. 활성화된 삼차신경의 감각섬유는 통증에 대한 반응을 뇌줄기로 전달하며 뇌줄기에서 시상, 일차감각겉질과 같은 고위 중추로도 전달된다.

또한 삼차신경섬유에서 substance P와 CGRP 등 신경펩타이드성 혈관활성물질들(vasoactive substances)이 방출되어 혈관확장과 신경인성 염증반응을 악화시키며 결국 이 과정에서 삼차신경절의 신경세포가 활성화되어 통증 자극이 뇌로 전달된다. 편두통이 진행함에 따라 삼차신경에서 통증 자극을 일차로 받는 뇌줄기와 척수의 중추는 감각되어 두통이 심해지고 환경적 또는 무통 자극에도 민감하게 반응하게 되어 피부 무해 자극통증(cutaneous allodynia)이 발생할 수 있다.

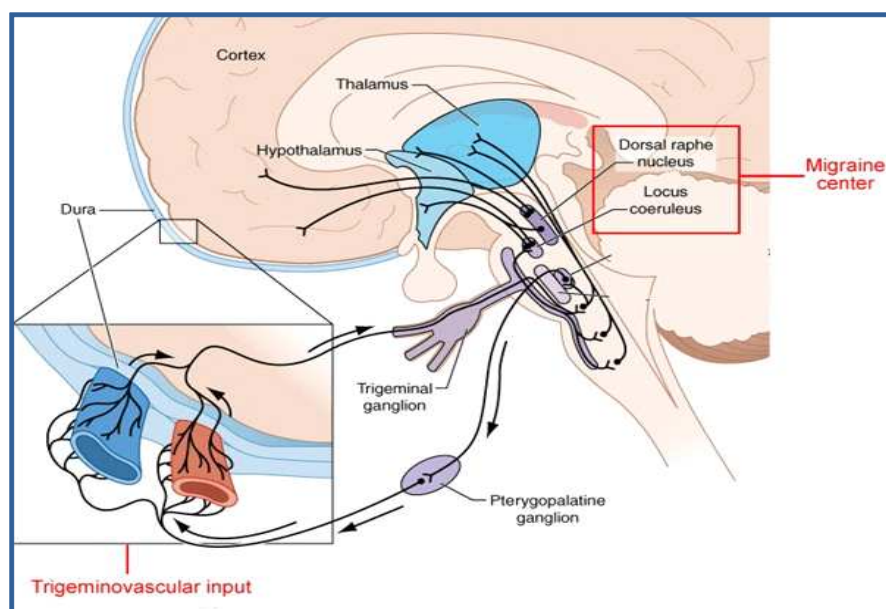


그림 4. Trigemino-vascular System(출처: www.rayur.com)

■ 신경전달물질

■ Serotonin(5-hydroxytryptamine, 5-HT)

Serotonin은 19세기부터 혈청(serum)에 있는 수축(tonic)성 물질로 알려져 왔고 1946년 장점막의 장크롬친화성세포(enterochromaffin cell)에서 분리되어 enteramine으로 불리기도 했다. Serotonin은 신경세포 및 혈소판, 비만세포 등에 존재하며 전체의 1~2% 만이 뇌에서 발견되고 대뇌피질-변연계경로(corticolimbic circuits)의 대부분의 영역에 다수의 serotonin 신경원(neuron) 및 수용체가 존재한다. Serotonin은 전구물질인 tryptophan으로부터 합성되며 뇌-혈류 장벽(brain-blood barrier, BBB)을 통과하지 못하기 때문에 뇌의 serotonin 활성도를 높이려면 tryptophan을 사용하여야 한다.

Serotonin은 대개 억제성으로 작용하는 신경전달물질로 뇌척수액에서 발견되는 신경대사물질이며 뇌를 순환하며 신경전달 기능을 한다. Serotonin은 감정 표현과 밀접한 관련을 가지며 수면, 섭식, 통증, 체온조절, 심혈관 반응, 성행위, 불안, 우울 등의 기본적인 생리현상들과 관계가 있다. 특히 serotonin의 감소는 공격성, 충동성, 자살과 관계가 있음이 확인되고 있다. 따라서 우울증, 조현병, 강박장애, 불안장애, 식사장애, 수면장애, 성장장애, 충동조절장애, 발달장애, 퇴행성 뇌질환, 물질남용, 스트레스 장애, 운동장애 등 여러 신경정신질환의 원인에 관여한다.

1. Serotonin 수용체

Serotonin 수용체는 5-HT_{1~7} 타입이 있다. 5-HT₁(A, B, D, E, F) 수용체는 adenylylate cyclase(AC)를 억제하여 cAMP 생성을 감소시킨다. 5-HT₂(A, B, C) 수용체는 phospholipase C(PLC)를 활성화하여 inositol triphosphate(IP₃) 생성을 증가시킨다. 5-HT₁ 수용체군 가운데 5-HT_{1C} 수용체는 유전자 구조 및 연관된 이차전령계(second messenger system)에 의해 5-HT_{2C}로 재분류되었다. 5-HT₃ 수용체는 이온성 수용체이고 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇ 수용체는 AC를 활성화하여 cAMP 생성을 증가시키며, 5-HT₅(A, B) 수용체와 연관된 이차전령계는 아직 밝혀져 있지 않다.

Serotonin receptor

Receptor Subtypes	Signaling Mechanism	Distribution	Effects
5-HT _{1A}	Gi, ↓ cAMP	Raphe nuclei, hippocampus	Regulates sleep, feeding and anxiety
5-HT _{1B}	Gi, ↓ cAMP	Substantia nigra, globus pallidus, basal ganglia	Neuronal inhibition, behavioral changes
5-HT _{1D}	Gi, ↓ cAMP	Brain	Vasoconstriction
5-HT _{1E}	Gi, ↓ cAMP	Cortex, hippocampus	Memory
5-HT _{1F}	Gi, ↓ cAMP	Globus pallidus, putamen	Anxiety, vasoconstriction
5-HT _{2A}	Gq, ↑ IP ₃	Platelets, cerebral cortex	Cellular excitaton, muscle contraction
5-HT _{2B}	Gq, ↑ IP ₃	Stomach	Appetite
5-HT _{2C}	Gq, ↑ IP ₃	Hippocampus, substantia nigra	Anxiety
5-HT ₃	Na ⁺ -K ⁺ ion channel	Area postrema, enteric nerves	Vomiting
5-HT ₄	Gs, ↑ cAMP	Cortex, smooth muscle	Gut motility
5-HT _{5A,B}	Gi, ↓ cAMP	Brain	Locomotion, sleep
5-HT ₆	Gs, ↑ cAMP	Brain	Cognition, learning

5-HT1 수용체들은 불안, 우울, 알콜리즘, 공격성, 강박증, 체온조절, 심혈관 반응과 관련이 있다. 5-HT1A 수용체는 5-HT1A 수용체 효능제 buspirone에 의해 자극되면 항불안작용을 나타낸다. 5-HT1B 수용체는 공격성과 관련이 있다는 보고들이 있다. 5-HT1E와 5-HT1F 수용체의 분포와 기능에 대해서는 현재 까지 잘 알려져 있지 않았다.

5-HT2 수용체들은 식욕, 수면, 체온조절, 심혈관 반응, 운동기능은 물론 불안, 환청의 정신병리와 관련되며, 특히 항우울제나 항정신병약물의 효과가 주로 이 수용체를 통해 나타난다. TCA는 5-HT2A 수용체와 β 1-adrenergic receptor(β 1-AR)의 하향조절을 일으킨다. 따라서 5-HT2A 수용체도 항우울작용이 중재되는 중요한 작용부위라 할 수 있다. 5-HT2B 수용체는 소뇌 등에 분포하나 그 기능은 잘 알려져 있지 않으며, 위장관과 심혈관계에 분포하며 평활근 운동과 관계된다. 5-HT2C 수용체는 뇌와 맥락총(choroid plexus)에 서만 발견되고, 이 수용체가 자극되면 식욕이 감소하고 차단되면 식욕이 증가한다.

5-HT3 수용체는 구토, 편두통, 약물금단과 관계가 있다. 이 수용체는 항암제나 방사선 치료에 따른 오심과 구토에 관여되며, 이 수용체의 길항제인 항구토제 ondansetron 등이 있다.

5-HT4 수용체는 뇌에서 dopamine, serotonin, acetylcholine, GABA와 같은 신경전달물질의 분비를 조절 하여 synapse에서의 신경전도를 증진시킨다. 이 수용체는 또한 기억을 향진시키는 것으로 알려져 있다.

5-HT6 수용체는 비정형 항정신병약제(clozapine, olanzapine, quetiapine 등)와 TCA(amitriptyline, clomipramine 등)에 의해 길항되는 수용체이다. 따라서 정신질환의 병태생리나 치료기전과 관련이 있을 것으로 추정된다.

5-HT7 수용체는 비정형 항정신병약제(clozapine, risperidone 등)와 여러 항우울제들과 결합한다. 특히 항우울제를 장기사용하면 이 수용체에 하향조절이 일어나기 때문에, 이 수용체 길항제들이 항우울효과를 갖고 있을 것으로 알려져 있다.

2. Serotonin 수송체(Serotonin transporter protein, 5-HTT)

Serotonin 수송체는 세포막에 존재하는 단백질로 serotonin의 재흡수를 조절하므로 상당수 항우울제들의 일차적인 작용부위로서 그 임상적 의미가 크다. 이 수송체가 기분장애의 원인과 치료반응에 있어 주목을 받고 있는데, 이는 모든 항우울제들이 serotonin 수송체 길항제로 항우울작용을 가지고 있기 때문이다. 이 수송체에 특이하게 작용하는 SSRI가 TCA 보다 적은 부작용으로 동등한 효과를 보이므로 우울증의 병태생리에 있어 수송체의 조절이상이 필수적인 것으로 여겨지게 되었다. 특히 SSRI는 매우 선택적으로 수송체를 억제하여 시냅스 내 serotonin의 농도를 증가시키고 작용을 길게 한다.

3. Serotonin과 편두통

편두통 환자의 serotonin 혈중농도는 두통기(headache period)에서 비두통기(headache free period) 보다 의미있게 증가되어있다. 단일광전자방출단층촬영(single photon emission computed tomography, SPECT)에서 보이는 등쪽솔기핵(dorsal raphe nucleus)의 활성화는 뇌내 serotonin 대사 조절의 이상을 예상할 수 있다. 특히 serotonin 이화과정(catabolism)의 비정상적인 증가로 인한 지속적인 serotonin 활성의 저하는 편두통의 발병에 있어 중요한 역할을 한다.

아울러 많은 편두통 환자들에서 광과민, 소음과민 등으로 표현되는 감각 과민성향이 두통기에 동반되며 뇌유발 전위로 측정되는 대뇌피질의 반응이 두드러지게 항진되어 나타나는데 이러한 대뇌피질의 과민반응에 있어서도 중추성 serotonin 활성의 저하가 밀접하게 관련되어 있다.

또한 편두통은 발작 전 혈소판의 serotonin의 함량이 증가하고 발작 시 serotonin의 농도가 감소하며 소변에서는 serotonin과 그 대사산물의 농도가 증가한다. 5HT1B/1D 수용체 작용제에는 triptan제 또는 ergotamine 유도체가 있고 5HT2 수용체 길항제에는 methylsergide, cyproheptadine, pizotifen, amitriptyline 등이 있는데 이 약제들은 편두통의 예방 치료에 사용될 수 있다. Serotonin 수송체는 시냅스 전(presynaptic) 부위에서 serotonin의 재흡수와 재축적을 통하여 신경전달을 조정한다.

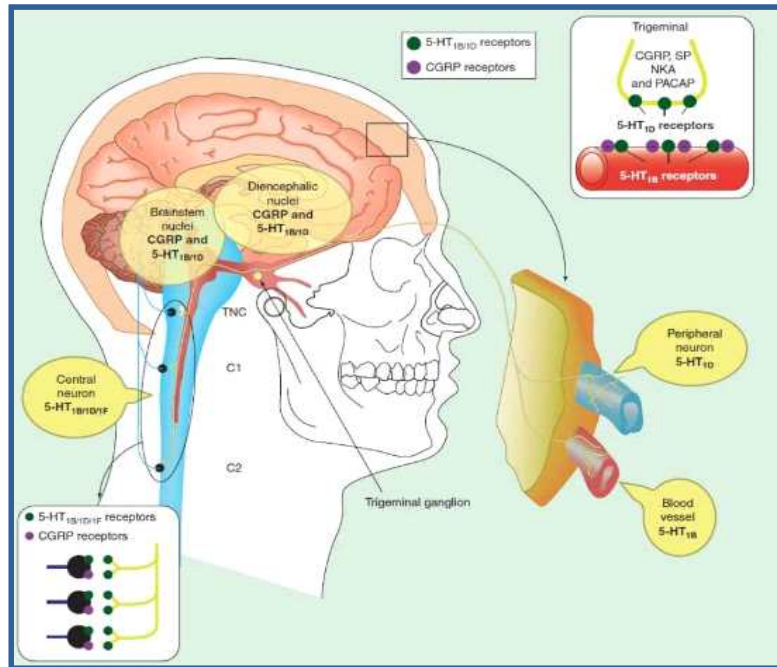


그림 5. 5-HT_{1B/1D} Receptor and CGRP Receptor(출처: www.medscape.com)

만성긴장형두통의 경우에도 중추신경계 serotonin 대사의 기능 이상이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 임상적으로도 TCA나 SSRI가 만성긴장형두통의 치료에 효과를 보이기 때문이다. 따라서 편두통 또는 만성긴장성두통에서 흔하게 동반되는 우울이나 불안증과 같은 정신과적 증상들이 serotonin 대사의 이상과 관련된 질환이라 예상할 수 있다.

■ CGRP(Calcitonin gene-related peptide, 칼시토닌 유전자-관련 펩티드)

CGRP는 삼차신경의 말단에서 분비되며 37개의 아미노산으로 주요 뇌혈관과 뇌와 척수를 덮고 있는 세층의 막 중 가장 안쪽에 있는 연질막(pia mater) 혈관을 지배하고 있는 신경에 많이 분포하고 있으며, 삼차신경의 제 1분지인 안분지에 많이 포함되어 있다.

CGRP에는 2개의 peptide type이 있는데, α -CGRP는 calcitonin gene의 tissue specific alternative RNA splicing이며 β -CGRP는 다른 gene으로 부호화(encoded)되어 있다. α -CGRP는 일차구심성감각신경계(primary afferent sensory nervous system)의 일환으로 말초신경, 후근신경절세포(dorsal root ganglion, DRG), 척수후각(dorsal horn)의 laminae I, II, V 등에 존재한다. CGRP는 정상 및 비정상적인 침해수용성 자극전달(nociceptive stimuli transmission)에 중요한 역할을 하며 CGRP의 척수강 내 투여는 유해한 온도 및 기계적인 자극(mechanosensory stimuli)에 대한 발회피(hind paw withdrawal)의 잠복기를 감소시킨다.

CGRP는 강력한 뇌혈관 확장제로 대뇌 혈관(cerebral vessel)과 경질막 혈관(dural vessel)을 확장시키는 물질로 이는 혈장 단백 유출을 유도하여 혈관 확장과 신경성 염증을 일으켜 통증을 유발하는 것으로 알려져 있다. 삼차신경섬유의 활성화는 CGRP에 매개된 신경성 뇌경막의 혈관 확장을 일으키고 이는 CGRP 길항제로 차단되어 직접 혈관수축, 신경활성의 감소 및 펩타이드의 감소를 가져온다.

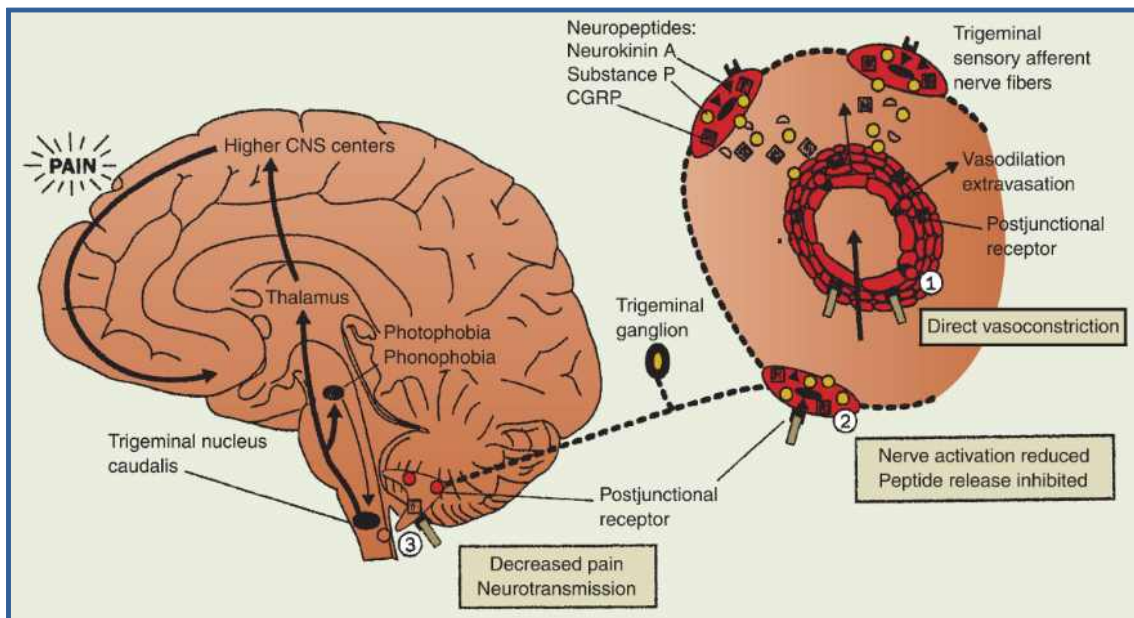


그림 6. Mechanism of CGRP Antagonist(출처: www.accesspharmacy.com)

▣ 병태생리

■ 조짐증상

무조짐편두통의 발작시 피질확산성억제(CSD)를 의미하는 대뇌의 국소혈류 변화는 나타나지 않지만 조짐 증상에서는 CSD 현상이 나타난다. 편두통의 조짐증상으로 나타나는 시야장애는 대뇌 후두부에서 시작하여 앞쪽으로 진행되는 CSD에 의해 유발됨을 뇌 양전자 방출 단층 촬영(brain PET)을 통하여 확인되었다. 대뇌 피질의 혈류가 전조 증상과 거의 동시에 국소적으로 감소하고 후두부 양쪽 끝에서 시작하여 앞으로 서서히 진행하였다가 두정엽과 측두엽 부위에서 멈추었다가 수 분후 후두엽으로부터 다시 국소 뇌혈류가 회복되었는데 이는 확산성 혈량감소증(spreading oligemia)으로 설명될 수 있다.

CSD는 뇌경막의 구심성 신경을 탈분극 시키고 삼차신경미핵(trigeminal nucleus caudalis, TNC)의 c-fos 발현을 유도한다. CSD는 뇌경막 혈관주위의 민감한 감각 신경말단에서 substance P, CGRP 등의 신경펩타이드를 방출시킴으로써 신경성 염증을 일으키고 삼차신경혈관계를 활성화 시키고 통증 인식에 중요한 뇌 구조인 동측 TNC를 활성화시킨다.

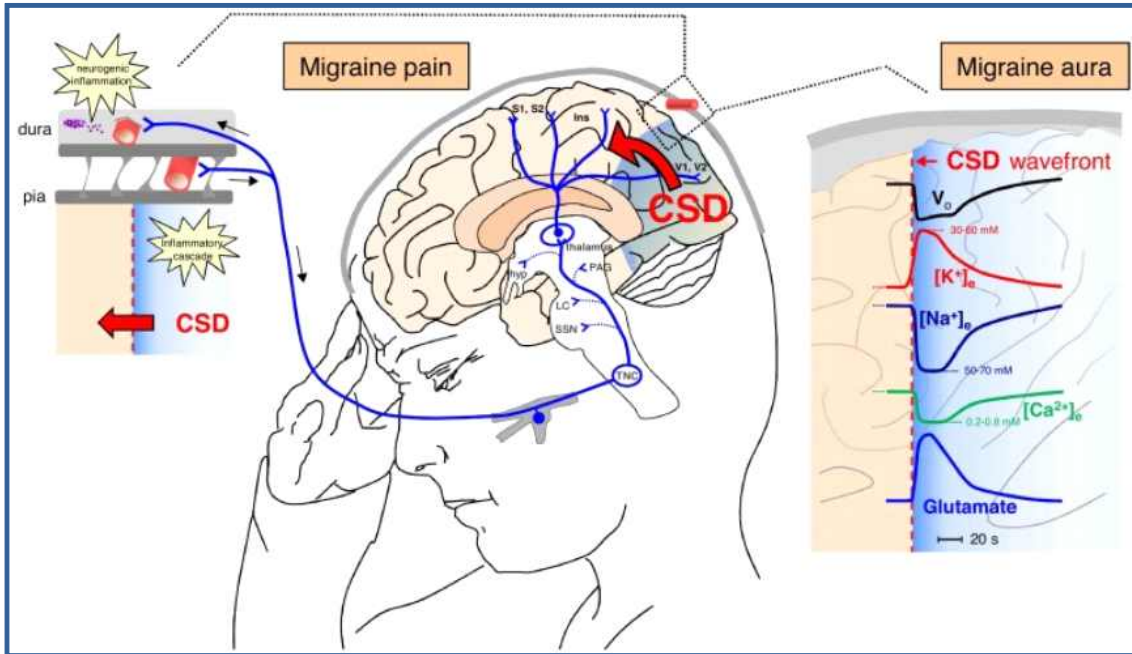


그림 7. Cortical Spreading Depression, CSD(출처: www.sciencedirect.com)

유전적 요인과 환경적 요인들이 CSD의 역치를 낮게 함으로써 개인적인 민감성을 높이고, 피질성 흥분은 CSD을 시작할 수 있는 세포외의 K^+ 과 glutamate의 충분한 증가를 일으킨다. 직접적인 뇌피질의 손상, 높은 농도의 흥분성 아미노산이나 K^+ 에 대한 노출, 직접적인 전기적 자극, Na/K -ATPase의 억제, 에너지 부족 같은 몇몇 다양한 자극은 CSD를 일으킨다. 이것은 경미한 뇌조직의 탈분극과 세포외 K^+ 의 수치의 변화에 의해서도 일어난다.

또한 흥분성 전달물질이 편두통 환자들(조짐 및 무조짐)에서 무증상기에 혈장 농도가 증가되어있고 급성기에는 농도가 더욱 더 증가한 것으로 관찰되어 이들 신경전달물질이 유전적으로 결함이 있어 세포 내 재흡수가 잘 안되어 CSD가 유발되는 것이 아닌가 추측한다.

■ 두통 발작

두통은 비발작기, 조짐증상 및 간헐적 박동성 증상을 가지고 있다. 먼저 두통 발작기가 아닌 비발작기에는 Ca^{++} 과 glutamate 농도의 증가와 Mg^{+} 의 감소로 인해 대뇌피질의 과흥분 상태를 유지하고 있다. 조짐증상은 CSD에 의해 발생되고, 간헐적 두통은 CGRP, substance P, neurokinin A 등 신경펩티드 방출(neuropeptide release)에 인한 뇌수막 혈관확장(meningeal vasodilation)과 혈장단백유출(plasma protein extravasation)로 인한 신경인성 염증(neurogenic inflammation)에 의해 삼차신경이 활성화되면서 발생한다.

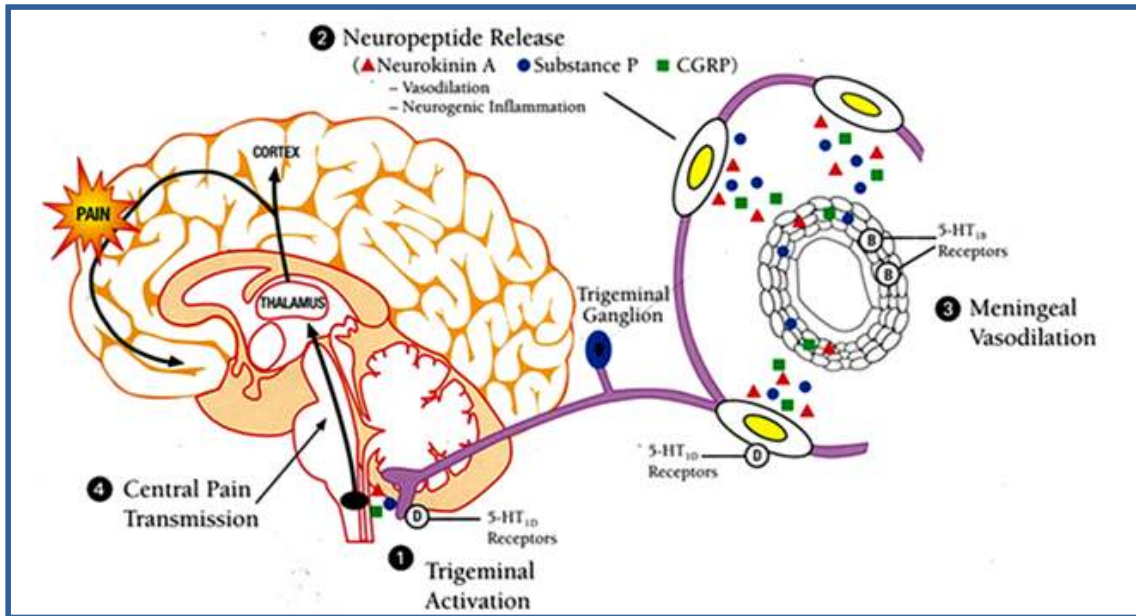


그림 8. Migraine Attack(출처: www.headachevmigraine.wordpress.com)

이러한 편두통의 발생은 말초성 감각과 중추성 감각에 의해 여러 현상이 일어나는데, 뇌수막의 경질막(dura mater) 혈관 주변의 통각 수용기가 흥분되면 감각신경에서 신경펩티드의 방출로 신경인성 염증이 시작되고 일차 감각신경세포가 과감작을 일으켜 작은 자극에도 큰 반응을 보이는 현상을 ‘말초성 감각’이라 하며 중추 삼차신경 세포에서도 이와같은 유사반응을 보여 경질막에 대해 중추 삼차신경세포의 역치(threshold)가 낮아지는 현상을 ‘중추성 감각’이라 한다.

즉 편두통 환자는 정상인의 뇌에 비하여 쉽게 흥분할 수 있는 소위 ‘예민한 뇌’를 가지고 있는데 갑작스러운 신체 내부 또는 외부환경의 변화에 의해 뇌가 자극되어 흥분하면 뇌혈관이 확장하고 삼차신경계가 활성화된다. 이어 뇌간 및 대뇌의 통증체계가 흥분되면서 두통이 발생하고 신경 증상 및 자율신경 증상이 수반된다. 시야장애와 같은 편두통의 조짐증상은 후두엽의 뇌혈류량이 저하되어 뇌세포의 대사가 감소되어 나타난다.

■ 감별질환

원발두통은 뇌종양이나 염증같은 두통을 일으킬 만한 질환이 없이 발생하는 두통 즉, 객관적으로 확인할 수 있는 질환이 없이 발생하는 두통으로 편두통외에도 긴장형두통 및 군발두통 등이 있다. 편두통은 보통 두통이라는 말과 구분해서 사용하는데 이는 편두통이 다른 종류의 두통들과 몇 가지 다른 특징이 있기 때문이다.

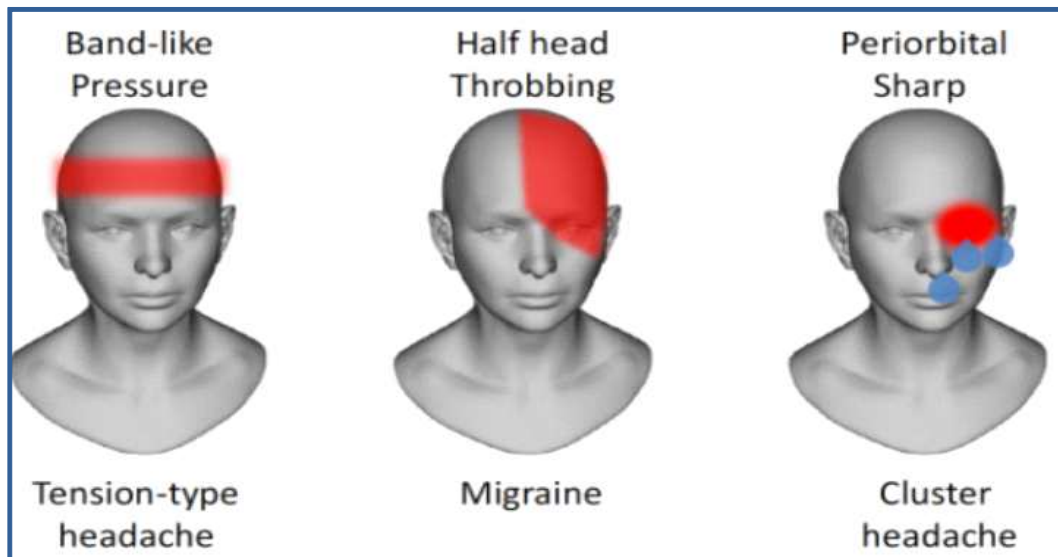


그림 9. Primary Headache

Characteristics of Migraine, Tension-type and Cluster Headache

Symptom	Migraine	Tension-type	Cluster
Location	Unilateral in 60 to 70%; bifrontal or global in 30%	Bilateral	Always unilateral, usually begins around the eye or temple
Characteristics	Gradual in onset, crescendo pattern; pulsating; moderate or severe intensity; aggravated by routine physical activity	Pressure or tightness which waxes and wanes	Pain begins quickly, reaches a crescendo within minutes; pain is deep, continuous, excruciating, and explosive in quality
Patient appearance	Patient prefers to rest in a dark, quiet room	Patient may remain active or may need to rest	Patient remains active
Duration	4 to 72 hours	Variable	30 minutes to 3 hours
Associated symptoms	Nausea, vomiting, photophobia, phonophobia; may have aura (usually visual, but can involve other senses or cause speech or motor deficits)	None	Ipsilateral lacrimation and redness of the eye; stuffy nose; rhinorrhea; pallor; sweating; Horner's syndrome; focal neurologic symptoms rare; sensitivity to alcohol

■ 긴장형두통(Tension-type headache)

긴장성두통은 목이나 어깨가 무겁거나 아픈 수가 많고 근육이 굳어져 있거나 압통을 보일 수도 있어 근 수축성두통이라고도 한다. 그리고 스트레스나 정신적 긴장이 악화요인으로 작용하는 경우가 많으므로 긴장형 두통 또는 심인성두통이라고도 한다.

긴장형두통의 통증은 무겁고(pressure) 당기거나 조이는(tightness) 듯한 불쾌감으로 나타나는 비박동성이

다. 이는 전두부, 후두부에 나타나는 경향이 많으며 오래 지속되는 경우에는 대부분 좌, 우 양측(bilateral)에 모두 나타난다. 보통 수 시간 내지 수 일간 지속되는데 오전보다는 오후로 갈수록 심해지는 경향을 보인다. 급성 또는 간헐성긴장형두통은 30분내지 7일정도 지속되는 반면에 남녀차이가 없이 어느 연령에서나 발생하지만 아이보다는 어른에 많고 사무직원이나 수험생에 잘 나타난다.

긴장성두통에는 편두통이 혼합된 경우로 혼합성두통이 있다. 긴장형두통 발생의 원인은 근육수축이지만 편두통에서도 근육축이 있을 수 있고 두통이 없는 사람에서도 근육축이 있을 수 있다. 따라서 근육축을 긴장형두통의 원인으로서가 아니라 결과로 보는 한편 혈관성 요인도 중요시되고 있다.

■ 군발두통(Cluser headache)

군발두통은 반드시 편측에만(unilateral) 발생하며 안와, 안와위, 측두부 또는 이들 부위의 어떤 조합이든 30~180분간 지속되고 이틀에 한번에서 하루 8번까지 발생하는 심한 통증 발작을 일으킨다. 통증은 동측에서 발생하는 결막충혈, 눈물, 코막힘, 콧물, 이마와 얼굴의 땀, 동공수축, 눈꺼풀처짐, 눈꺼풀부종, 안절부절 못하고 초조해하는 증상을 동반한다.

참고자료

국내 식약처 허가사항

미 FDA 허가사항

The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), 2013

한글판 국제두통질환분류 제3판 베타판, 2013

J Korean Med Assoc 2009; 52(5): 500-506

대한임상신경생리학회지 10(1):13~24,2008

대한소아신경학회지 Vol. 14 No. 2, Nov, 2006

J Korean Neurol Assoc / Volume 23 / April, 2005

각종 인터넷 자료