

두 통

연세대학교 의과대학 신경과학교실

이 병 인

Headache

Byung In Lee, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine

두통은 가장 흔한 신경학적 증상으로서 두부 및 안면(above the neck)의 동통으로 정의된다. 두통은 그 자체가 하나의 질환일 수도 있으며 동시에 치명적인 뇌질환의 임상증상으로 나타나는 경우도 있기 때문에, 두통에 대한 임상적 접근은 두통이라는 증상만을 고립시켜서 생각하기보다는 두통과 부수되어 나타나는 제반증상 및 환자의 육체적, 심리적, 사회적 요인들을 고려하는 포괄적인 태도를 유지하는 것이 원칙이다. 본지에서는 두통자체가 하나의 질환으로 간주되는 원발성두통에 대하여 중점적으로 논의하고자 한다.

천만건이 넘는 것으로 집계되고 있다. 또한 American Survey에서는 과거 2주동안에 두통때문에 병원에 가거나 또는 휴식을 취해야 했던 경우가 인구 100명당 2.6명이었으며 두통때문에 일을 할 수 없었던 날은 1년동안 100명당 5.5일이었다.

이상의 사실로 보아 두통에 의한 환자의 고통은 물론, 이로 인한 의료비 또는 휴직에 의한 경제적 손실이 매우 지대한 것으로 사려되고 신경과 전문의는 물론 일반의들도 두통에 대한 정확한 식견을 갖추고 있어야 한다.

두통의 역학

(Epidemiology of headache)

두통의 life time risk는 90%로 알려져 있으므로, 두통을 한번도 느끼지 않았다는 사람은 오히려 비정상적이라 할 수 있다. 美國의 National Center for Health Statistics(1960~1962)에 의하면 20대의 연령층에서 남자의 65%, 여자의 80%가 과거에 두통이 있었다고 보고하였으며 Markush등은 15세에서 44세까지의 여성중 75%가 과거 1년동안 두통을 앓은 적이 있었다고 보고하였다. 반면에 심한 두통 또는 빈번한 두통의 유병율은 약 20%로 보고되며 전체 두통 환자의 15%만이 의사에게 진료를 받은 것으로 나타난다. 그럼에도 불구하고 두통을 주소로 외래를 방문하는 경우는 남자는 1,000명당 33.3명, 여자는 1,000당 55.4명이었으며 총 외래 방문건수도 미국에서 년간 1

두통의 분류 및 진단

두통은 여러가지의 local 또는 systemic disease에 의하여 유발되는 secondary headache와 특별한 기질적인 병변이 없이 유발되는 primary headache syndrome으로 구분되며 원발성 두통의 원인 및 기전은 아직 확실치 않기 때문에 현재의 두통의 분류는 증상의 기술과 여러가지 임상적 특성에 의거할 수 밖에 없다.

1985년 International Headache Society(IHS)는 정식으로 Classification Committee를 창설하여 약 3년간의 연구끝에 1988년 International Classification and Diagnosis of Headache Disorders를 발표하였고 현재의 두통에 대한 임상연구는 이를 인용하는 경우가 점점 증가하고 있다.

Table 1에서 Diagnostic Code 1~4는 primary

Table 1. International Classification of Headache

<p>1. Migraine</p> <p>1.1 Migraine without aura</p> <p>1.2 Migraine with aura</p> <p>1.3 Ophthalmoplegic migraine</p> <p>1.4 Retinal migraine</p> <p>1.5 Childhood periodic syndromes that may be precursors to or associated with migraine</p> <p>1.6 Complications of migraine</p> <p>1.7 Migrainous disorder not fulfilling above criteria</p> <p>2. Tension-type headache</p> <p>2.1 Episodic tension-type headache</p> <p>2.2 Chronic tension-type headache</p> <p>2.3 Headache of the tension-type not fulfilling above criteria</p> <p>3. Cluster headache and chronic paroxysmal hemicrania</p> <p>3.1 Cluster headache</p> <p>3.2 Chronic paroxysmal hemicrania</p> <p>3.3 Cluster headache-like disorder not fulfilling above criteria</p> <p>4. Miscellaneous headaches unassociated with structural lesion</p> <p>4.1 Idiopathic stabbing headache</p> <p>4.2 External compression headache</p> <p>4.3 Cold stimulus headache</p> <p>4.4 Benign cough headache</p> <p>4.5 Benign exertional headache</p> <p>4.6 Headache associated with sexual activity</p> <p>5. Headache associated with head trauma</p> <p>5.1 Acute post-traumatic headache</p> <p>5.2 Chronic post-traumatic headache</p> <p>6. Headache associated with vascular disorders</p> <p>6.1 Acute ischemic cerebrovascular disease</p> <p>6.2 Intracranial hematoma</p> <p>6.3 Subarachnoid hemorrhage</p> <p>6.4 Unruptured vascular malformation</p> <p>6.5 Arteritis</p> <p>6.6 Carotid or vertebral artery pain</p> <p>6.7 Venous thrombosis</p> <p>6.8 Arterial hypertension</p> <p>6.9 Headache associated with other vascular disorder</p> <p>7. Headache associated with non-vascular intracranial disorder</p> <p>7.1 High cerebrospinal fluid pressure</p> <p>7.2 Low cerebrospinal fluid pressure</p> <p>7.3 Intracranial infection</p> <p>7.4 Intracranial sarcoidosis and other non-infectious inflammatory diseases</p> <p>7.5 Headache related to intrathecal injections</p> <p>7.6 Intracranial neoplasm</p>	<p>7.7 Headache associated with other intracranial disorder</p> <p>8. Headache associated with substances or their withdrawal</p> <p>8.1 Headache induced by acute substance use or exposure</p> <p>8.2 Headache induced by chronic substance use or exposure</p> <p>8.3 Headache from substance withdrawal(acute use)</p> <p>8.4 Headache from substance withdrawal(chronic use)</p> <p>8.5 Headache associated with substances but with uncertain mechanism</p> <p>9. Headache associated with non-cephalic infection</p> <p>9.1 Viral infection</p> <p>9.2 Bacterial infection</p> <p>9.3 Headache related to other infection</p> <p>10. Headache associated with metabolic disorder</p> <p>10.1 Hypoxia</p> <p>10.2 Hypercapnia</p> <p>10.3 Mixed hypoxia and hypercapnia</p> <p>10.4 Hypoglycemia</p> <p>10.5 Dialysis</p> <p>10.6 Headache related to other metabolic abnormality</p> <p>11. Headache or facial pain associated with disorder of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cranial structures</p> <p>11.1 Cranial bone</p> <p>11.2 Neck</p> <p>11.3 Eyes</p> <p>11.4 Ears</p> <p>11.5 Nose and sinuses</p> <p>11.6 Teeth, jaws and related structures</p> <p>11.7 Temporomandibular joint disease</p> <p>12. Cranial neuralgias, nerve trunk pain and deaf-ferentation pain</p> <p>12.1 Persistent(in contrast to tic-like) pain of cranial nerve origin</p> <p>12.2 Trigeminal neuralgia</p> <p>12.3 Glossopharyngeal neuralgia</p> <p>12.4 Nervus intermedius neuralgia</p> <p>12.5 Superior laryngeal neuralgia</p> <p>12.6 Occipital neuralgia</p> <p>12.7 Central causes of head and facial pain other than tic douloureux</p> <p>12.8 Facial pain not fulfilling criteria in groups 11 or 12</p> <p>13. Headache not classifiable</p>
--	---

Table 2. History Taking of Headache

1. Headache Symptoms
1) Mode of onset
2) Duration
3) Character of pain
4) Episodic vs Persistent vs Fluctuation
5) Aggravating/Relieving factors
6) Response to Drug Treatment
7) Associated Symptoms
2. Personal Backgrounds
1) Age
2) Education/Vocation
3) Personality
4) Family History

headache syndrome이며 5~12는 secondary headache syndrome으로 대별되는데, 두통에 대한 일차적 접근은 primary headache와 secondary headache를 구분하는데 있다고 할 수 있으며 이를 위해서는 철저한 병력청취와 이학적 및 신경학적 검사를 시행한 후 secondary headache가 의심되는 경우에는 neuroimaging(CT or MRI), 뇌척수액 검사 또는 타과에의 자문(안과 및 이비인후과) 등을 통하여 두통의 원인을 진단하고 이에 대한 적절한 치료를 시행한다.

Table 2는 환자의 병력조사의 단계, Table 3은 철저한 검사를 요하는 두통의 양상을 요약하였다. 실제로 두통을 주소로 외래에 내원하는 환자들의 대부분은 자세한 병력청취 및 신체검사상에서 특별한 기질적 원인이 의심되지 않는 원발성 두통으로 간주되는데, 이들은 두통 및 다른 임상적 특성에 따라 migraine, cluster headache, tension headache의 “big three”로 구분된다.

International Classification of HA를 사용한 최근의 역학적 연구(Rasmussen등)에 의하면 migraine with aura는 4%였고 migraine without aura는 6%이었다. migraine without aura의 경우는 여성에서 훨씬 많은 것으로 나타난 반면(M:F=1:5) migraine with aura는 남녀간에 특별한 차이는 없었다(M:F=2:3). Migraine과 tension-type headache를 같이 갖고 있는 환자는 9%로서 migraine

Table 3. Dangerous Headache

1) Acute Onset/Abrupt Onset
2) Severe or Rapidly Progressive Headache
3) Sudden Change in Headache Pattern
4) Mental Clouding/Sleep Disturbance
5) Projectile Vomiting
6) Visual Blurring
7) Abnormal Optic Fundi
8) Fever/Neck Stiffness
9) Positional Headache
10) Aggravated by Coughing/Defecation
11) Previously Reliable Insightful Individual

환자의 83%가 tension headache를 같이 동반하고 있는 것으로 나타났다. Tension headache의 유병율은 66%로서 63%는 episodic tension headache, 3%는 chronic tension headache를 호소하는 것으로 보고된다.

Cluster headache는 주로 남성에서 나타나는 것으로 M:F의 ratio는 4.5:1~6.7:1로 보고되고 남성에서 cluster headache의 유병율은 약 0.4%~1%로 보고되고 있다.

편두통(Migraine)

편두통은 두통이외에도 뇌, 안구 및 자율신경계의 증상을 흔히 유발하며 경우에 따라서는 두통이 없이도 편두통의 진단을 내릴 수 있다(Migraine equivalent). 따라서 Migraine은 그 임상적 특성에 따라서 다시 여러가지 유형으로 구분된다(Table 4).

(1) 임상증상: Migraine attack의 임상양상은 ① prodrome and aura, ② headache, ③ associated symptoms으로 구분된다

① prodromes and aura; 편두통 환자의 50~80%가 편두통이 있기 수시간 내지 수일전부터 mood change, irritability, fluid retention, increased thirst and urination등의 환자 자신이나 의사가 잘 파악하기 힘든 모호한 증상을 나타내는 것으로 보고된다.

편두통환자에서 aura의 true incidence는 아직 확실치 않지만 10%~40%정도로 추산되며 migraine

Table 4. Classification of Migraine

- 1. Migraine
 - 1.1 Migraine without aura
 - 1.2 Migraine with aura
 - 1.2.1 Migraine with typical aura
 - 1.2.2 Migraine with prolonged aura
 - 1.2.3 Familial hemiplegic migraine
 - 1.2.4 Basilar migraine
 - 1.2.5 Migraine aura without headache
 - 1.2.6 Migraine with acute onset aura
 - 1.3 Ophthalmoplegic migraine
 - 1.4 Retinal migraine
 - 1.5 Childhood periodic syndromes that may be precursors to or associated with migraine
 - 1.5.1 Benign paroxysmal vertigo of childhood
 - 1.5.2 Alternating hemiplegia of childhood
 - 1.6 Complications of migraine
 - 1.6.1 Status migrainosus
 - 1.6.2 Migrainous infarction
 - 1.7 Migrainous disorder not fulfilling above criteria

Diagnostic Criteria for Migraine

- 1.1 Migraine without aura
 - A. At least 5 attacks fulfilling B-D.
 - B. Headache attacks lasting 4-72 hours (untreated or unsuccessfully treated)
 - C. Headache has at least 2 of the following characteristics
 - 1. Unilateral location
 - 2. Pulsating quality
 - 3. Moderate or severe intensity
 - 4. Aggravation by walking stairs or similar routine physical activity
 - D. During headache at least one of the following
 - 1. Nausea and/or vomiting
 - 2. Photophobia and phonophobia
- 1.2 Migraine with aura
 - A. At least 2 attacks fulfilling B.
 - B. At least 3 of the following 4 characteristics
 - 1. One or more fully reversible aura symptoms indicating focal cerebral cortical and/or brain stem dysfunction
 - 2. At least one aura symptom develops gradually over more than 4 minutes or 2 or more symptoms occur in succession
 - 3. No aura symptom lasts more than 60 minutes. If more than one aura symptom is present, accepted duration is proportionally increased
 - 4. Headache follows aura with a free interval of less than 60 minutes(it may also begin before or simultaneously with the aura)

의 aura는 epilepsy와는 달리 약 10~25분정도 지속되고 headache phase로 이행되며 경우에 따라서는 headache없이 끝나는 경우도 있다.

Aura의 증상으로는 visual, sensory, motor 또는 psychic disturbance등의 여러가지 증상이 나타날 수 있는데, 이중 가장 흔한 증상은 visual symptom으로서 scintillating hemianopic phenomenon이 매우 특징적이다.

② **headache**; 두통은 보통 unilateral, severe pulsatile or throbbing headache로서 수시간내지 수일간 계속되며 pulse rate를 증가시키는 행위는 통증을 더 심하게 만들기 때문에 환자는 보통 꼼짝하지 않고 누워있게 된다.

그러나 migraine의 두통은 때로는 steady pain으로 나타날 수도 있고 bilateral이나 또는 frontal area에 국한되어 나타날 수도 있기 때문에 두통의 양상만 가지고는 진단하기에 어려운 경우가 있다. 두통의 빈도는 사람마다 크게 다르며, 어떤 사람은 일생에 1회 다른 사람은 1주일에도 수차례씩 재발하게 되는데 최소한도 5회 이상의 같은 두통이 있을 경우에 migraine의 진단을 내릴 수 있다.

③ **Associated symptoms**; 두통이 migraine의 필수적인 조건이 아닌 것처럼 autonomic 또는 다른 부수적인 증상들도 항상 나타나는 것은 아니다. 그러나 대부분의 환자에서는 두통과 함께 부수적인 증상들이 나타나는 경우가 흔하며 실제로 두통의 양상이 특징적이지 못한 경우에는 이러한 부수적인 증상들의 발현에 의해 진단을 확인하게 된다.

두통과 더불어 나타나는 증상들은 대부분 autonomic nervous system의 dysfunction에 의해 야기되는 증상인데,

G-I tract symptom: anorexia, nausea, vomiting, diarrhea

Skin: pallor, periorbital discoloration, orbital ecchymosis, temporal and periorbital edema

Cardiovascular system: hypotension, bradycardia, hypertension,

Fluid and electrolytes imbalance

Others: frequent yawning, nasal congestion, rhinorrhea, disturbances of temperature regulation, phonophobia, photophobia등을 열거할 수

있다.

Status Migrainous: migraine attack이 치료에 관계없이 72시간이상 지속되는 경우를 말하며 이러한 환자들은 흔히 chronic daily headache를 동반하고 daily analgesics이나 ergot preparation들을 사용하게 되므로서 drug induced headache를 초래한다.

(2) Pathogenesis of Migraine: Migraine의 원인 및 기전에 대해서는 아직 확실치 않는 것이 사실이지만 primary neuronal mechanism이 가장 유력시된다. 현재까지 제기된 migraine의 기전은

① Hypoxic theory; Cerebral hypoxia가 migrainous attack의 initiating cause라는 가설로서 migraine 환자는 high altitude에 exposure되면 틀림없이 attack을 유발시키는 현상을 들 수 있다. Cerebral hypoxia는 단순히 oxygen이나 glucose의 delivery의 장애가 아니라 neuronal metabolic demand와 oxygen 및 glucose supply의 mismatch가 일어나는 경우를 총괄한다.

② Neuronal theory; Brainstem monoaminergic neuron이나 trigeminal nerve의 spinal nucleus의 excessive discharge가 migraine attack을 시작하며 이러한 discharge가 trigeminal neuronal discharge를 증가시켜 parasympathetic activation을 통하여 extracranial vasodilatation을 유발시킨다는 theory이며 특히 migraine의 치료약이 serotonergic mechanism을 가지고 있기 때문에 migraine의 기전에 있어서 raphe nucleus의 중요성이 강조되는데, serotonin의 turn over rate를 감소시키는 약물들은 postsynaptic serotonin receptor에 작용하여 raphe system nucleus의 firing을 감소시켜 치료효과를 나타내는 것으로서 Dihydroergotamine은 주로 5-HT_{1A} receptor에, Sumatriptan은 5-HT_{1D} receptor에 선택적으로 작용하는 것으로 알려져 있다.

③ Vascular theory; 가장 오래된 theory로서 initial vasospasm후에 일어나는 vasodilatation이 migraine을 유발한다는 것으로 여기에는 prostaglandine등의 여러 vasoactive substance와 autonomic nervous system과의 유기적인 관계가 제시되고 있으며 특히 endothelial cell이 target cell

이라는 증거가 있다. migraine의 증상이나 또는 attack시에 blood flow의 변화가 일어난다는 사실은 vascular system이 두통의 기전에 분명히 관련은 되어 있는 것으로 사려되지만 아직까지 vascular mechanism이 initial event라는 증거는 없다.

④ Hormonal theory; Migraine이 여성에 많으며, 60%에서는 migraine attack이 menstrual cycle과 관련되어 있고 14%에서는 attack이 생리때만 일어난다는 사실은 hormonal system이 migraine attack과 관련되어 있다는 것을 시사하며 이는 hormone 특히 estrogen의 central serotonergic 또는 opioid neuron에 대한 효과로 추정된다.

(3) 치료: Migraine의 치료는 acute attack의 치료와 chronic prophylaxis로 대별된다.

① Management of acute attack; Acute attack의 약물치료는 attack의 onset에 시작하는 것이 가장 효과적이며 ergot derivative가 가장 대표적인 약물이지만 peripheral vascular disease, severe hypertension, coronary ischemia, renal 또는 hepatic disease가 있는 경우에는 사용할 수가 없으며 NSAIDs, isomethepten mucate, aspirin 등이 대체약물로 사용된다(Table 5).

그러나 이러한 경구복용약물의 단점은 migraine attack시에 흔히 동반되는 G-I motility의 장애로서 약물의 흡수가 잘되지 않는다는 것으로서 이러한 경우에는 parenteral drug이나 sublingual form으로 대체되어야 한다.

경구복용이나 sublingual form의 ergot에 잘 듣지 않는 migraine attack의 경우에는 parenteral form의 dihydroergotamine이 사용되는데 두통이 climax에 이미 도달한 경우에는 IV로(0.5 mg) 그렇지 않은 경우에는 subcutaneous 또는 intramuscular route로 사용하며(1.5~2.0 mg) 그래도 두통이 지속되는 경우는 DHE을 매 8시간 마다 IV하면 약 90%의 환자에서 두통을 control하는 것으로 되어있다. migraine의 attack으로 최근 효과가 입증된 약물은 Sumatriptan으로 double blind controlled trial에서 Sumatriptan 6 mg을 피하 주사한후 72%에서 60분 이내에 두통이 호전되었고, 86~92%에서는 2시간 이내에 두통이 호전된 것으로 보고되어 향후에는

Table 5. Abortive Therapy for Migraine Attack

ROUTE	DRUG	DOSAGE
Oral	Ergotamine and caffeine(Cafergot, Wigraine)	Two tablets immediately; repeat 1 tablet every half hour, if necessary, to a maximum of 6 tablets/day, 10/week*
	Isometheptene mucate, dichloralphenazone, and acetaminophen(Midrin)	Two capsules immediately, repeat 1 capsule every 1 hour, as needed, up to 5 capsules/day, 15/week
	NSAIDs	
	Aspirin	900 mg at onset
	Meclofenamate sodium(Meclomen)	100 mg at onset; repeat in 1 hour, up to 5/day
	Mefenamic acid(Ponstel)	500 mg at onset
	Naproxen sodium(Anaprox)	825 mg at onset; repeat 275 to 550 mg every 30~60 minutes, up to 1375 mg/day
Sublingual	Ergotamine(Ergomar, Ergostat)	One tablet under the tongue. immediately at onset; repeat at half-hour intervals, if necessary, up to 3 tablets/day, 5 tablets/week*
Inhalation	Ergotamine(Medihaler-Ergotamine)	One dose immediately; repeat every 5 minutes to a maximum of 6/day, if necessary, 10 doses/week*
Parenteral	Dihydroergotamine(DHE-45)	1 ml at 1-hour intervals, up to 3 ml/day, 5 ml/week*
Rectal	Ergotamine and caffeine(Cafergot, Wigraine)	Insert one suppository in rectum immediately; repeat in 1 hour, if necessary, up to 6/day, 10/week

*A 4-day hiatus must be maintained between days that ergotamine is used.

Sumatriptan이 first choice로 사용될 전망이 높다.

② **Prophylaxis;** Migraine attack이 보통 한달에 2회이상 있는 경우에는 prophylatic therapy가 필요한데 β -blockers, calcium channel blocker amitriptyline, methysergide등이 사용되며, 이들 약물들은 환자의 약 50~70%에서 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 이들 약물 이외에 최근에 사용되는 약물로서 Valproic acid를 들을 수 있는데 Sorensen에 의하면 Valproic acid를 투여후 18명중 11명이 headache free, 6명이 significant improvement를 보고하였고 이러한 결과는 다른 사람들에 의해서도 확인되고 있다.

긴장성 두통(Tension-type Headache)

(1) 임상양상: Tension headache의 진단은 non-specific할 수 밖에 없으며 migrainous headache의 특징이 없는 두통으로 규정되는데, 이러한 두통은 흔히 dull ache, tightness or pressure on the head 또는 머리를 조이는 듯한 band-like pain으로 표현되고, 두통이 머리전반에 걸쳐 느껴지는 것이 보통이지만 경우에 따라서는 머리의 한쪽, 또는 뒷골이나 앞쪽에 국한되어 나타나는 경우도 있다.

IHS classification에 의하면 tension headache는 episodic과 chronic tension headache로 구분

Table 6. Classification of Tension Headache

2. Tension-type headache
2.1 Episodic tension-type headache
2.1.1 Episodic tension-type headache associated with disorder of pericranial muscles
2.1.2 Episodic tension-type headache unassociated with disorder of pericranial muscles
2.2 Chronic tension-type headache
2.2.1 Chronic tension-type headache associated with disorder of pericranial muscles
2.2.2 Chronic tension-type headache unassociated with disorder of pericranial muscles
2.3 Headache of the tension type not fulfilling above criteria

Diagnostic Criteria for Episodic Tension Headache

- 2.1 Episodic tension-type headache
- A. At least 10 previous headache episodes fulfilling criteria B-D listed below. Number of days with such headache < 180/year
 - B. Headache lasting from 30 minutes to 7 days
 - C. At least 2 of the following pain characteristics
 - 1. Pressing/tightening(nonpulsating) quality
 - 2. Mild or moderate intensity
 - 3. Bilateral location
 - 4. No aggravation by walking stairs or similar routine physical activity
 - D. Both of the following
 - 1. No nausea or vomiting(anorexia may occur)
 - 2. Photophobia and phonophobia are absent or one but not the other is present

되는데(Table 6) chronic tension headache는 1개월에 15일이상 두통이 있으며 6개월이상 두통이 지속되는 경우를 가르킨다.

Episodic tension headache는 비교적 over the counter analgesics에 쉽게 호전되며 일상생활에 커다란 문제가 되지 않으므로 의사를 방문하는 경우가 매우 적은 것으로 알려져 있는 반면, chronic headache는 진통제에 잘 듣지 않고 흔히 anxiety와 depression을 자주 동반되고 analgesic나 ergotamine을 상습적으로 복용하는 경우가 흔하므로 mana-

gement가 매우 힘든 경우가 많아서 headache clinic의 가장 많은 환자군을 이룬다. Chronic tension headache 또는 chronic daily headache의 유병율은 확실치 않으나, headache clinic에 새로이 refer되는 두통 환자의 약 40~70%를 차지하는 것으로 보고되어 있다. chronic tension headache 또는 chronic daily headache는 과거력에 따라서.

- ① transformed migraine
- ② chronic tension headache

③ new persistent daily headache의 3가지 유형으로 구분될 수 있으나, 아직 각각의 유병율에 대한 보고는 없으며 약물치료에 대한 반응에 차이가 있는지도 확실치 않다. 특히 chronic daily headache중의 상당수가 transformed migraine이라는 개념은 비교적 최근에 도입된 것으로서 처음에는 migraine attack을 가졌던 사람들이 8~10년이 경과한 후에는 tension headache와 구별할 수 없는 nonspecific headache가 매일 계속되는 chronic daily headache로 이행된다는 것으로 depression, sleep disturbances, 진통제 및 ergot제제의 약물을 습관적으로 복용하는 경우가 흔한 것으로 알려져 있다. 그러나 transformed migraine의 빈도 및 유병율은 아직 확실치 않고 또한 아직 상당수의 학자들이 transformed migraine의 존재에 대해 의구심을 갖고 있는 것도 사실이다.

(2) 치료: chronic tension headache는 일반적으로 진통제에 잘 반응하지 않고 또한 불안, 우울증을 흔히 동반하여 stress에 대해 민감하거나 진통제를 습관적으로 복용하기 때문에 오히려 이로 인한 두통을 호소하는 경우도 있다. 따라서 chronic tension headache의 치료는 단순히 약물치료에만 의지해서는 흔히 실패하게 된다.

① Non-pharmacological therapy;

(a) chronic tension headache의 원만한 치료를 위해서 의사는 환자의 life style, emotional needs, 및 psychological vulnerability등을 전체적으로 파악하고 이에 대한 emotional support, education 또는 필요에 따라서는 psychotherapy를 시행한다.

(b) discontinuation of frequent use of analgesics or ergotamine tartarate: daily analgesics 또는 frequent use of ergotamine tartarate

(more than 2~3일 per week)는 약물에 대한 dependence state를 야기시키며 효과적인 약물에 대한 반응을 감소시키는 것이 최근 수년간에 걸쳐 강조되고 있기 때문에 이러한 환자에서의 1차적인 치료단계는 detoxification이라고 할 수 있다.

Rapoport등은 1주당 14정 이상의 진통제를 사용하는 chronic daily HA 환자 70명에서 진통제를 금지 하고나서 1개월후에 66%에서 두통이 호전되었고 2개월후에는 81%가 호전되었다고 보고하였다. 또한 chronic daily HA에서 효과가 있는 amitriptyline의 경우에도 환자가 진통제를 끊은 경우에서는 72%에서 효과가 있었으나, 진통제를 계속 복용하는 경우에서는 단지 30%에서만 효과가 있다고 보고되어있다. 이상의 결과로써 진통제나 ergot의 습관적 복용은 그 자체가 두통을 일으킬 뿐만 아니라, 다른 약물에 대한 효과도 떨어뜨리게 하는 이중의 효과를 가지는 것으로 판명되어 이러한 환자에서는 습관성 약물의 복용을 중지하고 동시에 amitriptyline 등의 예방약제를 투여하는 것이 두통의 치료에 매우 효과적인 것으로 생각된다.

(c) Other non-drug treatment; chronic tension headache 환자들은 biofeedback, stress management training, psychotherapy 등에 비교적 잘 반응하는 것으로 알려져 있고 또한 reduction of smoking, excessive caffeine의 elimination이나 규칙적인 생활패턴을 유지하는 일반적 치료도 도움을 줄 수 있다.

② pharmacologic treatment;

(a) acute headache; chronic daily headache 환자에서 acute headache attack이 있을 경우의 치료는 migraine의 치료에 준한다.

(b) preventive drug therapy;

① β -adrenergic blockers: 이는 migraine의 치료에 준한다.

② antidepressant: tricyclic antidepressants (TCA). 특히 amitriptyline은 두통을 호전시키는 이외에도 흔히 동반되는 sleep disturbance나 depression에도 효과가 있으며 amitriptyline은 25 mg g.h.s로 시작하여 용량을 서서히 증가시킨다. Monoamine Oxidase Inhibitors(MAOIs)중에서는 phenelzine이 효과가 있으며 15 mg을 하루에 두번내지 네번 복용한다.

(c) Calcium channel blockers: Verapamil, diltiazem, nimodipine등의 효과는 β -blocker와 antidepressants 보다는 떨어지는 것으로 알려져 있다.

(d) methysergide는 chronic tension headache의 예방에 효과는 있으나 장기적인 복용에 따른 부작용 때문에 사용의 문제점이 많다.

(e) NSAIDs; NSAIDs는 acute 및 preventive treatment에서 효과가 있고 drug abuse에 따른 문제점도 없기 때문에 흔히 사용되나 장기 복용할 경우 diarrhea 및 peptic ulcer disease의 위험성이 증가된다.

(f) clonidine, benzodiazepines, phenothiazines, lithium 및 barbiturates등이 효과가 있으나 benzodiazepine이나 barbiturate는 drug abuse의 문제점으로 사용을 하지 않는 것이 좋다.

(g) valproic acid; valproic acid는 migraine뿐만 아니라, chronic tension headache의 치료에도 효과가 있는 것으로 알려지고 있는데, Mathew등에 의하면 이미 여러 약물에 대해 반응이 없었던 chronic daily headache환자 30명을 대상으로 Valproic acid 100~2500 mg/day를 12주간 투여한 결과 18명에서 두통이 50%이상 감소되었고 13명에서는 75% 이상 감소된 것으로 보고하여 migraine에서 뿐만 아니라 tension headache의 치료에도 매우 우수한 것으로 사려되며 이에 대한 임상연구가 기대된다.

③ In-patient treatment; OPD base 치료가 효과가 없을 경우에는 입원치료를 고려하게 되며, 입원 시에 detoxification 및 chlorpromazine, steroid, dihydroergotamine, 등의 aggressive intravenous pharmacotherapy를 시행하여 효과를 볼 수 있다.

3) 군발성 두통(Cluster headache)

Cluster headache는 주로 남성에서 많이 발생하며 일반적인 발병연령은 20대 후반이다. IHS의 cluster headache의 분류는 Table 7에 요약되어 있다.

(1) 임상증상: 임상특징은 두통이 periodic하게 발생하는 것으로 보통 1년에 약 1~2회의 cluster가 있고 각 cluster는 보통 2~3개월 지속되고 average remission period는 2년이다. 두통은 aura가 없는

Table 7. Classification of Cluster Headache

3. Cluster headache and chronic paroxysmal hemicrania
3.1 Cluster headache
3.1.1 Cluster headache periodicity undetermined
3.1.2 Episodic cluster headache
3.1.3 Chronic cluster headache
3.1.3.1 Unremitting from onset
3.1.3.2 Evolved from episodic
3.2 Chronic paroxysmal hemicrania
3.3 Cluster headache-like disorder not fulfilling above criteria
Diagnostic Criteria for Cluster Headache
3.1 Cluster headache
A. At least 5 attacks fulfilling B-D
B. Severe unilateral orbital, supraorbital, and/or temporal pain lasting 15 to 180 minutes untreated
C. Headache is associated with at least one of the following signs that have to be present on the pain side
1. Conjunctival injection
2. Lacrimation
3. Nasal congestion
4. Rhinorrhea
5. Forehead and facial sweating
6. Miosis
7. Ptosis
8. Eyelid edema
D. Frequency of attacks: from 1 every other day to 8 per day

것이 특징이며 발생하면 10~15분 이내에 peak에 도달하고 약 45분내지 1시간동안 지속된다. Cluster기간중 두통은 보통 하루에 1~3회 일어나고 약 반수에서 거의 같은 시간에 두통이 발생하게 된다. 두통의 위치는 꼭 한쪽에 위치하고 cluster중에는 항상 같은 쪽에 두통이 발생하며 10~15%에서는 다음 cluster에서 반대쪽에 위치할 수도 있으며 trigeminal nerve의 1st나 2nd division에 특징적으로 분포하는데, orbital 또는 retro orbital area가 가장 흔히 침범된다. 통증의 성격은 excruciating 또는 boring하게

표현되며 아주 드물게는 throbbing type pain일수도 있다. Cluster headache는 episodic과 chronic cluster headache로 구분되는데 chronic cluster headache는 attack이 remission없이 또는 remission이 있더라도 14일 미만으로서 두통이 1년이상 지속되는 경우를 가르키며 전체 cluster headache의 10%를 차지한다.

Cluster headache와 흔히 동반되는 부수적인 증상은 ipsilateral lacrimation, conjunctival injection, nasal stuffiness, rhinorrhea등의 parasympathetic overactivity의 증상과 honor's syndrome, facial flushing or pallor등의 ocular sympathetic dysfunction에 의한 증상이다. cluster headache환자의 행동은 migraine의 경우와는 반대로 attack시 환자는 안절부절 못하고 심지어는 jogging을 하는 경우도 있다.

(2) Pathophysiology: Cluster headache의 병리기전은 아직 확실치 않으나 trigeminal nerve가 primary role을 하는 것으로 생각되며 특히 trigeminal ganglion내의 substance P neuron에 의한 neurotransmitter release에 의해 localized axonal reflex arc가 형성되며 이와 연결되어 sphenopalatine ganglion과 internal carotid perivascular sympathetic plexus가 침범되어 cluster headache의 모든 증상을 일으키게 된다.

그러나 이러한 trigeminal nerve의 abnormal discharge를 시작하는 요인은 아직 확실치 않으며 두통이 circadian rhythm에 따라 반복적으로 발생하는 점으로서 circadian pacemaker로 작용하는 hypothalamus 특히 suprachiasmatic nucleus(SCN)가 관련이 있는 것으로 생각된다. SCN은 또한 mid-brain dorsal raphe nuclei의 fiber에 의해 분포되어 있으므로 serotonin mechanism이 SCN의 activity와 연결되어 있다고 생각되므로 이는 hypothalamic pacemaker와 trigeminal vascular system를 연결하는 고리의 역할을 할 것으로 추론된다.

(3) 치료: Cluster headache의 치료는 역시 acute management와 preventive management로 구분되지만, cluster headache는 migraine headache에 비해 두통의 기간이 매우 짧으므로 acute

management에 의한 효과가 매우 제약되어있다.

① Acute treatment;

(a) Oxygen inhalation; O₂ 8L/min를 10분간 mask를 사용하여 흡입하면 약 60~70%에서 효과가 있는 것으로 보고되지만 두통이 다시 재발되는 경우가 많으므로 다른 약물치료와 병행하여 사용한다.

(b) 국소마취제; 군발성두통의 병리기전이 nasal mucosa, sphenopalatine ganglion에 분포하는 trigeminal neuron의 axonal reflex arc이기 때문에 lidocaine nasal drop은 axonal reflex arc의 afferent activity를 감소시켜 두통을 해소시킨다는 것으로 효과를 보는 경우가 많다고 보고되지만 그 정확한 빈도는 확실치 않다.

(c) Ergotamine tartarate; Cluster headache의 기간은 매우 짧으며 두통시 intestinal motility가 감소되기 때문에 경구복용제의 유용성이 의문시 되며 주로 ergotamine inhaler 또는 sublingual form이 사용되는데 Kudrow는 환자의 35%가 4~9분 이내에 65%는 10분내지 15분 이내에 두통이 호전된다고 보고하였다.

(d) Dihydroergotamine; injectable form으로서 migraine attack시와 사용은 동일하지만 attack의 기간이 짧으므로 효과를 보기 위해서는 환자가 직접 주사해야 되는 경우가 보통이다.

(e) Steroids; Steroid는 주로 prevention 목적으로 사용되지만 경우에 따라서는 특히 다른 치료가 효과가 없을 경우에 사용될 수 있는데 James는 17명중 16명에서 prednisone 30 mg의 single dose로 10일 이상 headache free이었다고 보고하였다.

(f) Analgesics; NSAIDs, aspirin 또는 narcotics는 prolonged attack시에 보조적 치료로서 사용될 수 있다.

(g) Sumatriptan; 최근의 double blind controlled study에서 sumatriptan은 migrainous attack에서와 마찬가지로 placebo에 비해 현저한 효과가 있는 것으로 보고되어 향후 choice of drug으로 사용될 가능성이 많다.

② Prophylactic pharmacotherapy; 다른 종류의 headache에 비해 cluster headache에서는 특히 prophylactic Px가 강조될 수 밖에 없으며 환자가 최소한도 2주간 두통이 없을 때까지 약물을 복용하

고 그후부터 약물은 서서히 tapering하며 다음 Cluster period가 시작될때 다시 약물투여를 개시하며 약물의 부작용을 환자에게 철저히 교육시키는 것이 원칙이다.

예방약제로 사용되는 약물은

(a) Ergotamine; 1 mg bid로 사용하며 두통이 있을 때는 O₂ inhalation과 병용한다.

(b) Dihydroergotamine; multiple cluster headache가 재발될 경우 0.5 mg IV 8 hr로 약 72시간동안 사용한다.

(c) Methysergide maleate; methysergide는 episodic cluster headache가 있는 젊은 환자에서 가장 효과가 있으며 success rate는 약 70%인 것으로 보고되어 있으나 methysergide의 효과는 반복사용할수록 서서히 감소되는 것으로 알려져 있다. 첫째 날은 2 mg으로 시작하고 매일 2 mg씩 증량하며 8 mg으로 maintain하는 것이 일반적인 투여방법이다. methysergide는 여러가지 부작용이 많기 때문에 3~4개월을 사용한 후에는 약 2월간의 drug holiday를 가져야 하며 BUN and creatinine을 규칙적으로 check하며 최소한도 1년에 1회이상의 chest x-ray, IVP, Abdominal MRI, echocardiogram을 시행하여 retroperitoneal, pleural, pulmonary 또는 cardiac fibrosis의 발생여부를 검사하여야 한다. methysergide의 short-term complication으로는 abdominal cramp, nausea and vomiting등의 G-I side effect, severe leg pain 또는 alopecia등을 들 수 있으며 peripheral vascular disease, hypertension, pulmonary disease, peptic ulcer disease가 있는 환자에서는 사용할 수 없다.

(d) Coricosteroids; prednisone은 episodic cluster headache의 prevention에 매우 효과가 있는 것으로서 Kudrow는 환자의 76%에서 marked relief, 11%에서 partial improvement가 있었다고 보고하였으며 chronic cluster headache에서도 40%에서 marked relief, 33%에서 partial improvement가 있다. Steroid사용에 문제가 되는 것은 steroid를 tapering할때 두통이 recur하는 경우가 흔히 있는 것으로서 Couch와 Ziegler는 steroid에 효과가 있었던 환자의 79%에서 이러한 recurrence를 보고하였다.

일반적으로 Steroid는 비교적 refractory한 경우에 사용하는 것으로 prednisone 40 mg/day를 2주간 사용후 1주일에 걸쳐 rapid tapering하고 만일 headache가 recur하는 경우에는 5~10 mg을 alternate dose로 투여하며 cluster의 기간동안 유지한다.

(e) Lithium; Lithium의 작용기전은 확실치 않지만 cluster headache 특히 Chronic variant에서 효과가 있는 것으로 판명되었다. 일반용량은 600~900 mg/day로서 치료성 blood level은 0.4~0.8 mEq/L로서 manic depressive psychosis에서의 경우보다 약간 낮다.

(f) Calcium channel blocker; Calcium channel blocker 중 특히 verapamil은, 현재 cluster HA의 prevention에서 가장 효과가 있는 것으로 알려져 있고 120 mg을 하루에 3~4회 투여하고 resistant한 경우에는 ergot 또는 lithium과 같이 병용하여 사용된다.

(g) Indomethacin; Indomethacin은 cluster HA 보다는 cluster HA의 variant인 paroxysmal hemicrania에서 특히 dramatic하며 그 이외의 ice pick headache, hemicrania continua등에서 효과가 있다.

(h) Valproic acid; Kuritzky는 valproic acid가 역시 cluster HA의 prevention에 탁월한 효과가 있다고 보고하였으며 이에 대한 controlled study가 진행중이다.

③ Surgery; percutaneous radiofrequency trigeminal rhizotomy가 medically intractable cluster HA 환자에서 매우 효과적인 것으로서 Mathew는 refractory case 27명중 15명이 excellent relief, 2명이 very good results 3명이 good results로 2/3이 상에서 효과가 있었다고 보고하였다.

따라서 잘 선택된 환자에서는 이러한 수술적 방법이 효과적일 수도 있다.

참 고 문 헌

1) Hardenbo JE. *On pain mechanisms in cluster*

headache. Headache 1991; 31: 91-106.

2) Headache. *Neurology clinics* 1990; 781-976.

3) Headache. *Med Clin North Amer* 1991; 75(3): 521-761.

4) Headache Classification Committee of the International Headache Society: *Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalgia* 1988; 7(supp 8): 1-96.

5) Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. *Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. Headache* 1991; 31: 333-340.

6) James JL. *The treatment of cluster headaches with prednisone. Dis Nerv Syst* 1975; 36: 275.

7) Kudrow-L. *Comparative results of prednisone, methysergide and Lithium therapy in cluster headache. In Greene R(ed): Current concepts of Migraine Research New York, Raven Press* 1978; 159.

8) Kuritzky A, Hering R. *The treatment of cluster headaches with sodium valproate: A new approach. Headache* 1987; 27: 301.

9) Markush RE, Karp HR, Heyman A, et al. *Epidemiologic study of migraine symptoms in young women. Neurology* 1975; 25: 430.

10) Mathew NT, Renveni V, Perez F. *Transformed or evolutive migraine. Headache* 1987; 27: 102.

11) Mathew NT, Sabiha Ali. *Valproate in the treatment of persistent chronic daily headache. An open label study. Headache* 1991; 31: 71-74.

12) Rapoport AM, Week RE, Sheftell FD, et al. *Analgesic rebound headache: Theoretical and practical implications. Cephalgia* 1985; 5(suppl 3): 448.

13) Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. *Interrelations between migraine and tension-type headache in the general population. Arch Neurol* 1992; 49: 914-918.

14) Siberstein SD, Merriam GR. *Estrogens, progestins, and headache. Neurology* 1991; 41: 786-793.

15) Sorensen KV. *Valproate: A new drug in migraine prophylaxis. Acta Neurol Scand* 1988; 78: 346.

16) The subcutaneous sumatriptan international study group. *Treatment of migraine attacks with sumatriptan. NEJM* 1991; 325: 316-321.

17) The sumatriptan cluster headache group. *Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. NEJM* 1991; 325: 322-326.