



최 윤 주
예수병원 신경과

Updated pathogenesis of migraine

Yun-Ju Choi

Department of Neurology, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Republic of Korea

Migraine is a chronic condition of recurring headache of a complex pathophysiology. There is clinical experimental evidence that meningeal inflammation, sensitization is involved in the pathogenesis of the migraine. Several findings support a pivotal role of calcitonin gene-related peptide in migraine. The vascular hypothesis ruined by the facts.

Key Words: Pathogenesis, migraine, CGRP

편두통의 진단기준에도 있는 것처럼 옥싰거리는 박동성 양상의 두통이 편두통의 대표적인 통증 형태라고 할 수 있다.¹ 트립탄이 개발되고 칼시토닌유전자연관펩티드(calcitonin gene-related peptide; CGRP)와 관련된 여러 약제의 3상 연구가 진행되면서 편두통 발생 기전으로 그동안 생각되어 왔던 혈관가설은 폐기되었다. 영상의학, 생화학, 약물연구의 발달로 편두통에서 대뇌피질, 시상, 시상하부, 삼차신경-혈관 복합체, 뇌간 등 사이의 관계가 점차 규명되고 있지만 아직도 병태생리는 연구가 필요하다. 현재 시점에서 CGRP는 편두통 발생의 중요한 단백질로 각광을 받고 있지만 불과 수년 전만해도 간독성에 의한 약물 개발 실패로 단순히 통증 때 올라가는 단백질로 인식되어 왔었다. 그러나 CGRP 역시 편두통의 모든 것을 설명할 수는 없다.² 편두통은 전조, 구토, 구역, 빛공포증 등을 포함한 진단기준에 있는 여러 증상 뿐만 아니라 피로, 하품, 불안, 정서 변화 등까지 초래하는 복합적인 질환이다.³ 따라서 편두통을 단 하나의 기

전으로 설명하기 어렵고 이러한 복잡한 기전 때문에 편두통 치료는 다른 여러 질환보다 다양한 치료적 접근이 필요하다.

편두통은 대체적으로 통증이 4시간에서 72시간 정도 지속되는 두통이다. 두통이 있기 전에 전조가 있는 환자가 상당수 있으며 그보다 더 많은 환자에서 전조나 두통 앞에 수반되는 전구 증상을 경험한다.⁴ 이러한 전구기(premonitory symptoms)가 지난 다음에 전조가 있는 환자의 경우는 전조기(aura phase)를 지나 두통기(headache phase)를 겪고 통증이 지나간 후 후구증상(postdrome)을 경험하기도 한다.

전구기(Premonitory Symptoms)

대부분의 환자에서 전형적인 두통이 있기 전에 경험하는 것으로 알려져 있다. 정서 및 활동의 변화, 불안, 피로, 하품, 목경직 등의 증상이 있다. 이 시기에 시행한 양전자방출단층촬영(Positron emission tomography; PET)에서 시상하부의 혈류가 증가된 것을 확인한 연구가 있어 시상하부가 전구기에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다.⁵

전조기(Aura Phase)

전조는 두통 전에 나타나는 시각, 감각, 운동 이상 등의

Yun-Ju Choi, MD.

Department of Neurology, Presbyterian Medical Center, 365,

Seowonro, Wansangu, Jeonju City

Tel: +82-63-230-1570

Fax: +82-63-230-1570

E-mail: neurologist16@gmail.com

증상으로 한 전조는 5분에서 60분까지 지속될 수 있다. 이러한 전조를 잘 설명해주는 병태생리는 피질확산억제(cortical spreading depression; CSD)이다. 시각피질에서 시작하는 칼륨이온의 변화는 진행되어 삼차신경 통각수용기(trigeminal nociceptor)까지 전달되어 통증까지 유발할 수 있다. Leao에 의해 만들어진 이 전조에 대한 기전은 현재까지도 유용하며, 시각피질에서 시작한 CSD는 3 mm/min의 속도로 말초까지 전달되는 것으로 알려져 있다.⁶

두통기(Headache Phase)

(1) 해부학

대뇌동맥, 연질막 혈관(pial vessels), 정맥동, 경질막 주변은 삼차신경절의 안구분지에서 나오는 무수신경섬유(unmyelinated fiber)와 상부 경부 등쪽 뿌리(upper cervical dorsal roots) 무수신경섬유가 감싸고 있는 것으로 알려져 있다. 이 삼차신경 섬유는 서브스탄스 P(substance P)와 CGRP를 많이 함유하고 있다.⁷

(2) 생리학

경막에서 발생하는 무균성 염증 변화(sterile inflammatory response)가 중요한 편두통 발생기전으로 생각되어 왔다. 하지만 최근에는 이런 수막 염증(meningeal inflammation)보다

는 감각(sensitization)이 더 중요한 기전으로 대두되고 있다. 편두통의 상당수에서 감각과민(allodynia)이 있다. 감각은 삼차신경 통각수용기, 시상과 연결되며 말초성 감각뿐만 아니라 중추성 감각도 발생한다. 통증 감각이 발생하면 CGRP, 서브스탄스 P, 혈관확장과 관련된 VIP(vasoactive intestinal polypeptide) 등이 유리되어 통증이 발생한다.

통증은 중추로 전달되는 과정이 필요한데 삼차신경절과 삼차신경핵을 통과한 정보는 시상을 경유하여 섬엽(insula), 전두엽, 전대상피질(anterior cingulate cortex), 기저핵 등의 고위 피질로 전달된다(Fig.). 통증에 대한 느끼는 감정 및 정도는 사람마다 다른데 이는 조절을 담당하는 뇌가 있기 때문이다. 그 역할을 하는 부위가 중뇌의 수도주위회질(periaqueductal gray matter)와 시상하부이다(table 1).⁸

후구기(Postdrome)

피로감, 집중력 저하, 목경직 등의 증상을 보일 수 있다.⁹

발작간기(Inter-attack periods)

영상연구에서 전대상피질, 편도(amygdala), 섬엽, 덮개(operculum) 등의 통증 전달 관련 영역의 회백질의 용적이 감소하였고 전대상피질의 회질 용적은 편두통 발생 빈도와

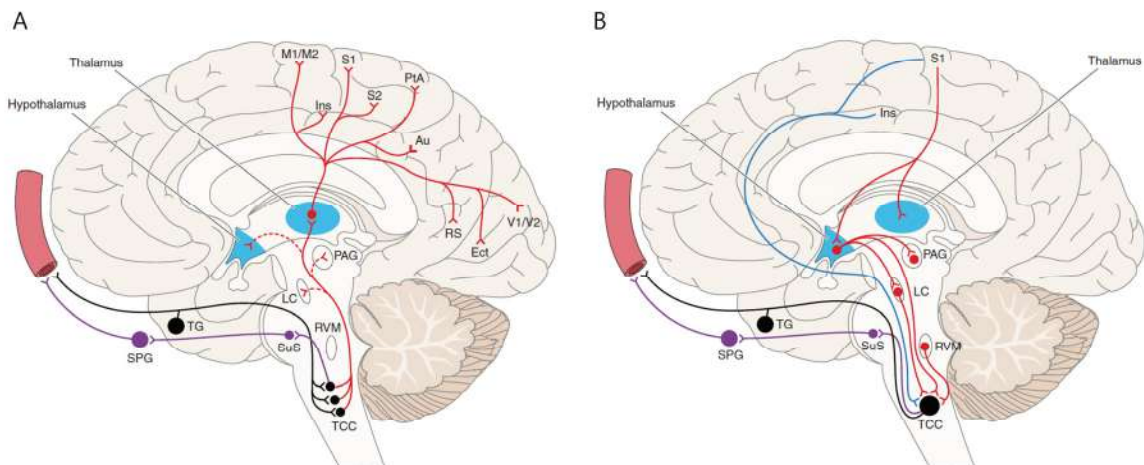


Figure. Anatomy of the trigeminovascular system-ascending projections. (B) Modulation of trigeminovascular nociceptive transmission-descending projections. TCC: trigemino-cervical complex, TG: trigeminal ganglion, LC: locus ceruleus, PAG: periaqueductal gray, SPG: sphenopalatine ganglion, Ins: insula, PtA: parietal association, RS: retrosplenial, Au: auditory, Ect: ectothal, RVM: rostral ventromedial medulla, M1/M2: primary and secondary motor cortex, S1/S2: Somatosensory cortex, V1/V2: Visual cortex, SuS: superior salivatory nucleus.¹³

Table 1. Neuroanatomical processing in migraine⁸

	Structure	Comments
Target innervation:	Ophthalmic branch of trigeminal nerve	
Cranial vessels		
Dura mater		
1 st neuron	Trigeminal ganglion	Middle cranial fossa
2 nd neuron	Trigeminal nucleus	Trigeminal nucleus caudalis and C1/2 dorsal horns
		Ventrobasal complex
3 rd neuron	Thalamus	Medial nucleus of posterior group
		Intralaminar complex
		Periaqueductal gray matter
Modulatory	Midbrain	Orexinergic mechanisms
	Hypothalamus	Insula
Final		Frontal cortex
		Anterior cingulate cortex
		Basal ganglia

Table 2. Vasoactive neuropeptides in migraine¹³

Nerve fiber	Vasoactive neuropeptide/neurotransmitter
Trigeminal sensory nerve fibers	Calcitonin gene-related peptide (CGRP) Substance P (SP) Neurokinin A (NKA) Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) Nitric oxide synthase (NOS)
Parasympathetic nerve fibers	Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) PACAP Neuropeptide Y (NPY) Acetylcholine
Sympathetic nerve fibers	NOS Norepinephrine NPY ATP

매우 관련이 있는 것으로 알려졌다. 반면 고빈도삼화가 있는 편두통에서 꼬리핵(caudate nuclei)의 회질 용적은 증가하였다.¹⁰ PET연구에서도 섬엽과 전,후대상피질, 좌측 일차 체성 감각피질(primary somatosensory cortex), 전운동피질(premotor cortex), 및 전전두엽피질(prefrontal cortex) 등에서 대사저하를 확인하였다.¹¹

칼시토닌유전자연관펩티드(calcitonin gene-related peptide)

다양한 신경펩티드가 편두통 발생시 유리되는 것으로 알려져 있다(table 2). 그 중 CGRP는 편두통 gepant로 알려진 편두통 급성 완화 치료제에서만 아니라 예방에서도 목표가 되는 중요한 물질로 최근 중요하게 여겨지고 있다.

CGRP는 37개의 아미노산으로 구성된 신경펩티드로 혈관 확장 효과를 지닌다. 칼시토닌 유전자의 분할에 의해 만들어지며 아밀린(amylin), 아드레노메둘린(adrenomedullin), 인터메딘(intermedin)과 같은 유전자군에 속한다.¹² 편두통에서 CGRP는 다양한 역할을 한다. 신경 염증반응에 관여하며 통증 수용 조절에 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 말초 자극이 오면 CGRP는 상승하며 특히 만성 편두통에서 유의하게 많이 분비되는 것으로 알려져 있다. 말초 감각뿐만 아니라 중추 감각에서도 중요한 역할을 하며 빛공포증에도 관여하는 것으로 알려져 있다.¹³

CGRP외에 NO synthase, PACAP (pituitary adenylate cyclase activating peptide)도 중요한 편두통 관련 물질로 최근 활발히 연구되고 있다.

결론

편두통은 흔한 신경 질환이지만 다양한 증상을 동반하는 복잡한 질병이다. 많은 연구로 삼차신경혈관복합체, 시상, 시상하부, 대뇌피질 등이 편두통 발생 기전에 중요한 구조물로 알려져 있다. 1940년대부터 믿어왔던 혈관 확장에 의한 두통 발생 기전은 수막 염증, 말초 감각, 중추 감각 등의 신경 네트워크에 따른 하나의 현상에 불과하다고 밝혀졌다. 현재는 CGRP 등 신경펩티드나 신경전달물질 수준까지 연구가 진행되어 향후 이러한 물질에 대한 억제제 및 항체가 편두통 치료나 예방에 활발히 이용될 것으로 기대된다.

References

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38:1-211.
2. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol* 2013;75:365-391.
3. Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper J R, Aurora SK, et al. Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. *Neurology* 2012;79:2044-2049.
4. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 2003;60:935-940.
5. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain* 2014;137:232-241.
6. Zhang X, Levy D, Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *J Neurosci* 2010;30:8807-8814.
7. Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett* 1985;62:131-136.
8. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 2009;27:335-360.
9. Blau JN. Migraine postdromes: symptoms after attacks. *Cephalalgia* 1991;11:229-231.
10. Valfre W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache* 2008;48:109-117.
11. Kim JH, Kim S, Suh SI, Koh SB, Park KW, Oh K. Interictal metabolic changes in episodic migraine: a voxel-based FDG-PET study. *Cephalalgia* 2010;30:53-61.
12. Messlinger K, Hanesch U, Kurosawa M, Pawlak M, Schmidt RF. Calcitonin gene related peptide released from dural nerve fibers mediates increase of meningeal blood flow in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 1995;73:1020-1024.
13. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* 2017;97: 553-622.