

뇌혈관위험인자가 없는 젊은 두통 환자의 백색질 이상: 편두통과 긴장형두통

을지대학교 을지병원 신경과학교실

김나영 황선태 구자성 권오현 박종무 이정주 김병건

White Matter Abnormalities of Migraine and Tension Type Headache in Young Patients Without Vascular Risk Factors

Nayoung Kim, MD, Suntae Hwang, MD, Ja-Seong Koo, MD, Ohyun Kwon, MD, Jong-Moo Park, MD, Jungju Lee, MD, Byung-Kun Kim, MD

Department of Neurology, Eulji General Hospital, Eulji University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: White-matter abnormalities (WMAs) are frequently encountered on MRI conducted for the diagnosis of headache. Although many studies have suggested an association between migraine and stroke or WMAs, no definite conclusions can be drawn from these data because of confounding factors. The purpose of our study was thus to determine whether the incidence and location of WMAs in migraine differ from those in tension-type headache.

Methods: The MRI findings of 180 patients (130 with migraine and 50 with tension-type headache) under 45 years of age without vascular risk factors were reviewed. MRI findings were reviewed with respect to focal white-matter hyperintensities on fluid-attenuated inversion recovery. The frequency, location, and volume of the abnormalities were measured.

Results: WMAs were observed in 24% of patients with migraine and 28% of those with tension-type headache ($p=0.71$). The number and volume of abnormalities in both groups were not different. WMAs were most frequently located in the subcortical area in both groups. The age of patients with WMAs was older than patients without abnormalities (36.4 ± 7.2 vs 29.6 ± 9.2 , mean \pm SD; $p<0.01$). There was a positive correlation between patient age and the volume of WMAs ($p=0.04$). In the migraine group, WMAs were seen in 21% of patients with migraine without aura and in 60% of those with migraine with aura ($p=0.01$).

Conclusions: Although the characteristics of WMAs were not different between patients with migraine and those with tension-type headache, the incidence of WMAs was significantly higher in migraine with aura. This may be extrapolated to an increased risk for stroke in patients with migraine with aura, but not in those with migraine without aura.

J Korean Neurol Assoc 27(3):251-256, 2009

Key Words: Magnetic resonance imaging, Migraine, Tension-type headache

서 론

편두통과 긴장형두통은 흔하게 발생하는 대표적인 신경과 질환

환이다. 우리나라 성인에서 편두통과 긴장형두통의 유병률은 각각 6.5%¹와 16.2%²이고, 연령별로 살펴보면 30~39세에 가장 많이 발생하는 것으로 알려져 있다. 두 질환은 생산연령인구에서 반복적으로 발생하고 삶의 질에 큰 영향을 주지만 병태생리는 정확히 알려져 있지 않다.

편두통과 뇌경색 또는 무증상 뇌병변에 관하여 많은 연구들이 있었지만 여러 가지 연구방법상의 차이로 인하여 일관된 결과를 보여주지 못하고 있다. 편두통과 뇌졸중과의 연관성에 대한 많은 연구들도 엇갈린 결과를 보이지만 일반적으로 조짐편두통은 여성에게 있어서 뇌졸중의 독립적인 위험인자로 추정하

Received April 16, 2009 Revised May 20, 2009

Accepted May 20, 2009

* Byung-Kun Kim, MD

Department of Neurology, Eulji General Hospital, Eulji University College of Medicine, 280-1 Hagye-dong, Nowon-gu, Seoul, 139-711, Korea

Tel: +82-2-970-8311 Fax: +82-2-974-7785

E-mail: kkb1403@eulji.ac.kr

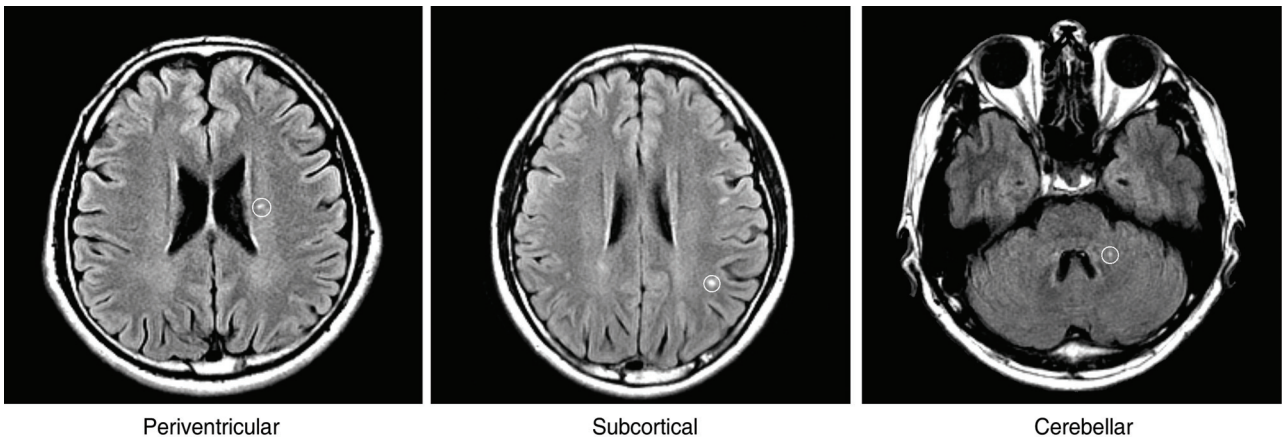


Figure 1. Classification of white matter abnormalities according to location. White matter abnormalities were classified into periventricular, subcortical, cerebellar and other lesions, according to their location.

고 있다.³ 또한 뇌졸중과 편두통의 연관성과 관련하여 많은 연구가 편두통 환자에서 난원공개존의 유병률이 더 높음을 보고 하였지만 최근에 발표된 인구기반 연구에서는 그 차이가 없었다.⁴ MRI상 백색질내 고신호강도가 정상인보다 편두통 환자에서 많으며 이러한 백색질내 고신호강도는 조짐편두통과 두통의 빈도가 잦을수록 흔히 관찰된다는 연구들이 있는 반면⁵⁻⁹ 인구기반의 단면연구에서는 이러한 연관성을 확인할 수 없었다.¹⁰

이러한 엇갈린 연구들은 환자군에 정상인에서도 백색질내 고신호강도가 흔히 나타나는 고령의 환자들과 백색질내 고신호강도에 영향을 미칠 수 있는 뇌혈관위험인자를 가진 환자들이 포함되어 있는 등 연구방법의 차이 또는 문제점에 기인한다. 또한 긴장형두통의 유병률이 높음에도 불구하고 MRI에 대한 기존 연구들은 대부분 편두통 환자와 정상인을 비교한 것이었고 긴장형두통 환자를 대상으로 한 연구는 거의 없었다.⁵ 이에 저자들은 뇌혈관위험인자가 없는 젊은 편두통과 긴장형두통 환자군 사이에 MRI상 백색질내 고신호강도의 특징에 차이가 있는지 확인하고자 하였다. 이와 더불어 두통의 특징과 인구학적 특성이 백색질내 고신호강도의 발생과 관련이 있는지 알아보하고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상

2002년 1월부터 2008년 7월까지 본원 신경과두통클리닉을 내원한 45세 이하의 편두통과 긴장형두통 환자 중 MRI를 한 환자를 대상으로 하고, 뇌졸중의 위험인자, 뇌졸중 및 허혈성 심장질환의 병력이 있는 환자는 제외하였다. 국제두통학회의 진

단기준(International Classification of Headache Disorder II, ICHD-II)에 따라 편두통과 긴장형두통을 진단하였다. 편두통과 긴장형두통이 동반되어 있는 환자는 편두통군으로 분류하였다. 전체 환자는 모두 180명으로 편두통 130명, 긴장형두통 50명이었다. 인구학적 정보, 두통의 유병기간, 위치, 빈도 및 강도, 고혈압, 당뇨병 및 고지혈증 등 뇌졸중의 위험인자는 두통 환자 데이터베이스에서 얻었다. 두통의 빈도는 월 15일 이상 발작이 있는 만성두통군과 15일 미만인 군으로 나누었다.

2. MRI

MRI는 GE TwinSpeed 1.5 Tesla (GE Medical System, Milwaukee, Wisconsin, USA)를 이용하였다. 전체 뇌 영상은 인접한 3 mm 간격으로 촬영하였다. 이 중 액체감쇠역전회복 축상영상(FLAIR: fluid-attenuated inversion-recovery axial image)에서 관찰되는 백색질내 고신호강도의 개수, 크기 및 부피를 기록하였다. 백색질내 고신호강도의 부피는 각각의 병변을 의료영상저장전달시스템(PACS: Picture Archiving and Communications System)에서 직접 측정하여 계산하였다. 백색질내 고신호강도는 위치에 따라 뇌실주위백색질, 겉질밀백색질 및 소뇌 병변과 좌반구 및 우반구 병변으로 구분하였다 (Fig. 1).

3. 통계분석

편두통과 긴장형두통 환자군의 인구학적 차이와 MRI 백색질내 고신호강도 차이 여부를 알아보기 위해 *t*-test와 chi-square를 사용하였다. 백색질내 고신호강도와 변수들 간의 상관관계를

알아보기 위해 상관계수 값을 구하였고, 두통과 백색질내 고신호강도의 위치의 일치도를 알아보기 위해 kappa 값을 구하였다. 유의수준 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미가 있는 것으로 판정하였으며 통계처리는 SPSS-Windows용 13.0판을 사용하였다.

결 과

1. 편두통과 긴장형두통 환자의 기본 특성 비교

편두통 130명 중 남자는 28명, 여자는 102명이었고, 긴장형 두통 50명 중 남자가 24명, 여자가 26명으로 편두통 환자에서 여성의 비율이 통계적으로 유의하게 높았다($p<0.01$). 편두통 환자군의 평균 나이는 31.2 ± 9.2 세(11~45세), 긴장형두통 환자군은 33.6 ± 8.4 세(14~45세)로 두 군 간에 차이는 없었다($p=0.11$). 편두통 환자군의 평균 유병기간은 56.4 ± 96.8 개월, 긴장형두통 환자군은 64.6 ± 115.7 개월로 두 군 간에 차이가 없었다($p=0.63$). 1개월에 15일 이상 두통을 경험하는 만성두통 환자는 편두통에서 23명, 긴장형두통에서 20명으로 긴장형두통에서 많았다($p<0.01$)(Table 1). 무조짐편두통과 조짐편두통 환자는 각각 120명과 10명이었다.

Table 1. Characteristics of patients and headache

	Migraine	Tension headache	<i>p</i>
Number of patients	130	50	
Age, years (range)	31.2 ± 9.2 (11~45)	33.6 ± 8.4 (14~45)	0.11
Male, number (%)	28 (22)	24 (48)	<0.01
Chronic headache, number (%)	23 (18)	20 (40)	<0.01
Duration of disease, months	56.4 ± 96.8	64.6 ± 115.7	0.63

Table 2. Characteristics of white matter abnormalities (WMAs)

	Migraine (n=130)	Tension headache (n=50)	<i>p</i>
Number of patients with WMAs (%)	31 (24)	14 (28)	0.57
Number of WMAs	3.2 ± 4.0	5.7 ± 8.6	0.95
Volume of WMAs, mL	0.1 ± 0.2	0.2 ± 0.4	0.92
Diameter of WMA, mm	4.7 ± 1.8	4.7 ± 2.3	0.74

Table 3. Classification of white matter abnormalities according to location

Location	Migraine (n=31)	Tension headache (n=14)	<i>p</i>
Cerebellum, number (%)	0 (0)	1 (7)	
Periventricular, number (%)	7 (23)	1 (7)	0.20
Subcortical, number (%)	21 (68)	9 (64)	
^a Both, number (%)	3 (9)	2 (14)	
^b Other, number (%)	0 (0)	1 (7)	

^aBoth periventricular and subcortical, ^bBasal ganglia

2. MRI상 백색질내 고신호강도

MRI상 백색질내 고신호강도가 관찰된 환자는 편두통 환자군에서 31명(23.8%), 긴장형두통 환자군에서 14명(28.0%)으로 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.57$). 백색질내 고신호강도를 보인 환자에서 병변의 개수는 편두통 환자군이 평균 3.2 ± 4.0 개, 긴장형두통 환자군은 평균 5.7 ± 8.6 개였고($p=0.95$), 지름은 편두통 환자군이 평균 4.7 ± 1.8 mm, 긴장형두통 환자군은 평균 4.7 ± 2.3 mm였으며($p=0.74$), 부피는 편두통 환자군이 평균 0.11 ± 0.18 mL, 긴장형두통 환자군은 평균 0.23 ± 0.36 mL로($p=0.92$), MRI상 백색질내 고신호강도의 개수, 크기 및 부피 모두 양 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 2). 백색질내 고신호강도를 위치에 따라 분류하였을 때, 편두통 환자군과 긴장형두통 환자군 모두 결절말백색질에서 주로 관찰되었다($p=0.20$)(Table 3). 백색질내 고신호강도가 관찰된 환자들을 대상으로 두통과 병변의 위치의 일치도를 조사하였으나 일치하지 않았다($\kappa=0.17$, $p=0.10$). 백색질내 고신호강도의 유무는 성별, 두통의 유병기간 및 빈도와는 상관이 없었으나 백색질내 고신호강도가 있는 환자들이 없는 환자들보다 평균 나이가 더 많았다($p<0.01$). 또한 백색질내 고신호강도가 있는 환자들에서 나이와 백색질내 고신호강도의 부피 사이에 양의 상관

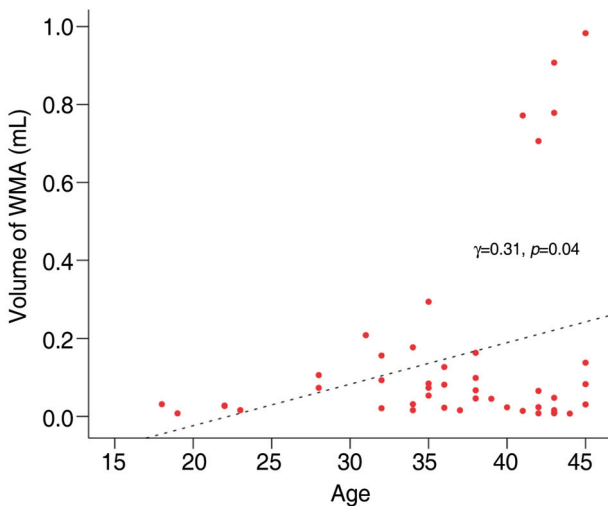


Figure 2. Correlation between age and volume of white matter abnormalities (WMA). Scatterplots show a significant linear correlation between age and volume of white matter abnormalities ($\gamma=0.31, p=0.04$).

관계가 있었다($\gamma=0.31, p=0.04$)(Fig. 2, Table 4).

편두통 환자군을 무조짐편두통군과 조짐편두통군으로 나누어 조사하였을 때, 백색질내 고강도 신호가 관찰된 환자는 각각 25명(20.8%)과 6명(60.0%)으로 조짐편두통 환자군에서 무조짐편두통보다 통계적으로 유의하게 많았다($p=0.01$)(Table 5).

고 찰

편두통 환자에서 관찰되는 무증상 백색질내 이상의 병태생리

는 아직 불분명하여 신경아교증, 사이질 부종, 다수의 미세색전에 의한 열공경색, 탈수초 병변 등이 그 원인으로 제시되고 있다. 편두통과 관련된 백색질내 이상이 주로 심부백색질 또는 뇌실주위백색질에서 다발성, 소형으로 관찰되는 점은 낮은 수준의 만성적인 혈액 부족에 의한 혈관주변 신경아교증이 주된 원인임을 시사한다. 정상인을 대상으로 한 연구에서도 백색질내 이상을 가지는 경우 뇌졸중의 위험이 증가하여 60세 이상 인구에서 뇌졸중 위험을 3배 이상 증가시키는 것으로 알려져 있다.¹¹ 또한 백색질내 이상은 뇌졸중뿐만 아니라 뇌위축, 뇌혈류 감소 및 국소 신경학적 징후와 관련이 있다.¹² 더불어 편두통이 젊은 여성에서 뇌졸중의 위험인자라는 연구 결과는 백색질내 이상에 주의를 기울일 필요가 있음을 시사하지만 편두통 환자에서 백색질내 이상이 허혈뇌졸중의 위험인자가 되는지는 아직 알려져 있지 않다.

본 연구에서 백색질내 이상의 빈도는 편두통과 긴장형두통에서 각각 23.8%와 25.0%로 기존의 편두통 환자 대상 연구들의 메타분석 결과¹³와 비슷하다. 양 군 간에 백색질내 이상의 빈도에 차이가 없었는데 그 원인을 다음 몇 가지로 추정해 볼 수 있다. 첫째는 긴장형두통으로 진단받은 상당수의 환자가 편두통 발작을 가진다는 최근의 연구 결과¹⁴와 같이 한 환자에서 두 가지 두통이 모두 있는 경우가 흔하기 때문에 양 군 간에 차이가 없을 수 있다. 즉, 내원 당시의 두통은 긴장형두통의 진단기준에 부합하여 긴장형두통군에 포함되었지만, 편두통의 진단기준에 부합하는 두통이 발생할 수 있고, 과거의 편두통을 기억하지 못했을 가능성도 있기 때문이다. 둘째는 편두통과 긴장형두통이 병태생리학적으로 공통된 기전에 의하여 발생하는지, 독립된 기

Table 4. Comparison between patients with and without white matter abnormalities (WMAs)

	Patients with WMAs	Patients without WMAs	<i>p</i>
Number of patients	45	135	
Age, years	36.4±7.2	29.6±9.2	<0.01
Male, number (%)	12 (27)	40 (30)	0.85
Chronic headache, number (%)	11 (24)	32 (24)	1.00
Disease duration, months	69.36±135.12	53.27±85.72	0.56

Table 5. Comparison between migraine with and without aura

	Migraine with aura	Migraine without aura	<i>p</i>
Number of patients	10	120	
Age, years	33.0±7.1	31.1±9.3	0.52
Male, number (%)	2 (20)	26 (22)	1.00
Chronic headache, number (%)	1 (10)	22 (18)	1.00
Disease duration, months	79.3±145.0	54.5±92.3	0.44
Number of patients with WMAs (%)	6 (60)	22 (20)	0.01
Number of WMAs	3.8±5.0	3.3±4.0	0.95
Volume of WMAs, mL	0.2±0.3	0.1±0.2	0.64

WMAs; white matter abnormalities

전에 의하여 발생하는지는 아직 확실하지 않으나, 유발요인, 임상양상, 치료 등이 유사하고, 한 환자가 편두통과 긴장형두통을 동시에 가지고 있는 경우가 흔한 점 등은 편두통과 긴장형두통이 증상의 정도에 따라 연속선상에 있는 하나의 질환(continuum theory)임을 시사하며 백색질내 이상의 분포나 빈도가 편두통과 긴장형두통에서 차이가 없다는 본 연구 결과도 위의 가설을 지지하는 소견일 수 있다. 셋째는 본 연구에서는 정상 대조군이 없기 때문에 확실한 결론을 내릴 수는 없지만 일차두통 환자와 정상군 간에 백색질내 이상 빈도의 차이가 없을 가능성도 생각해 볼 수 있다. 마지막으로 외래 내원 환자를 대상으로 한 연구라는 제한점 때문에 선택지우침이 작용했을 수 있다. 본 연구의 대상 환자를 분석해 볼 때 전체 인구에서의 분포와는 달리 긴장형두통보다 편두통 환자의 수가 많고, 긴장형두통의 비율이 기존 연구에 비하여 적었다.

백색질내 이상의 빈도는 55세 이상 인구에서 10배 증가하고,¹⁵ 50~75세 정상인을 대상으로 한 연구에서 백색질내 이상이 관찰된 군에서 3년 후 추적 관찰하였을 때 병변의 양이 증가하였다.¹⁶ 나이가 많아질수록 백색질내 고신호강도의 빈도가 높아지는 이유에는 뇌혈관위험인자를 가질 확률이 나이가 많아질수록 높아지는 것에 원인을 찾을 수 있다. 본 연구는 편두통과 긴장형두통 환자에서 백색질내 고신호강도의 발생에 영향을 줄 수 있는 고연령 및 뇌혈관위험인자를 제외한 환자만을 대상으로 하였음에도 불구하고, 뇌혈관위험인자를 가지지 않은 환자에서도 나이가 많을수록 백색질내 고신호강도가 흔하게 관찰되었다. 이는 젊은 정상인에서도 나이가 많아질수록 백색질내 고신호강도의 빈도는 높아짐을 시사하는 소견이다.

나이 외에 백색질내 고신호강도의 발생률은 두통의 빈도가 증가함에 따라 높아짐을 보고한 연구도 있었으나, 본 연구에서는 편두통, 긴장형두통 환자군 모두 두통의 이환기간이나 횟수는 백색질내 이상의 빈도와 연관성이 없었다.

소뇌의 무증상 뇌경색이 편두통 환자의 5%에서 관찰되었다는 보고가 있지만^{17,18} 본 연구에서는 소뇌 병변이 1명에서만 관찰되었고 다른 모든 병변은 대뇌겉질밑에 국한되었다. 이는 본 연구의 대상 환자에서 조짐편두통이 적은 점에 기인하는 것으로 생각할 수 있다.

본 연구에서 편두통 환자군을 무조짐편두통과 조짐편두통으로 나누어 분석하였을 때, 조짐편두통 환자군에서 백색질내 이상이 무조짐편두통보다 빈번하게 관찰되었다. 다만 본 연구에서 조짐편두통 환자의 비율이 기존 편두통 역학 연구의 결과보다 적어 치우침으로 작용할 수 있는 한계점이 있다. 이는 서양보다 동양에서 조짐편두통 유병률이 낮기 때문으로 생각되나 우리나라에서는 이에 대한 좋은 연구가 없어 정확하게 비교할 수는 없

다. 조짐편두통 환자군에서 백색질내 이상이 빈번하게 관찰된 점은 조짐편두통이 젊은 여성에서 뇌경색의 독립적인 위험인자로 제시된 결과³와 연관하여 생각해 볼 수 있다. 향후 조짐편두통 환자에서 백색질내 이상이 뇌경색의 위험인자가 되는지 여부와 더불어 편두통 예방요법 또는 항혈소판제 등의 적극적 치료가 무증상 백색질내 이상의 증가 및 뇌경색의 위험을 낮출 수 있는지에 대한 연구가 필요하겠다.

본 연구는 대조군이 없는 제한점이 있지만 뇌졸중의 위험인자가 없는 젊은 두통 환자를 대상으로 하였고 백색질내 이상의 유무뿐만 아니라 위치와 양까지 비교한 장점이 있다. 결론적으로 본 연구에서 편두통과 긴장형두통 양군 간에 백색질내 이상의 빈도나 분포의 차이가 없었지만 조짐편두통에서 백색질내 이상이 흔하다는 결과를 도출한 것은 일차두통에서 조짐편두통만이 뇌경색의 위험인자가 된다는 점과 병태생리학적 연관성을 시사하는 소견이다.

REFERENCES

1. Lee TK, Chung KC, Choi JW. Prevalence of migraine in Korean adults: A national survey. *Korean J of Headache* 2000;1:57-66.
2. Kim JS, Roh JK, Ahn YO. Epidemiological and clinical characteristics of tension-type headache in Korea. *J Korean Neurol Assoc* 1997;15:615-623.
3. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296:283-91.
4. Rundek T, Elkind MS, Di Tullio MR, Carrera E, Jin Z, Sacco RL, et al. Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circulation* 2008;118:1419-1424.
5. De Benedittis G, Lorenzetti A, Sina C, Bernasconi V. Magnetic resonance imaging in migraine and tension-type headache. *Headache* 1995;35: 264-268.
6. Cooney BS, Grossman RI, Farber RE, Goin JE, Galetta SL. Frequency of magnetic resonance imaging abnormalities in patients with migraine. *Headache* 1996;36:616-621.
7. Fazekas F, Koch M, Schmidt R, Offenbacher H, Payer F, Freidl W, et al. The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: A MRI study. *Headache* 1992;32:287-291.
8. Gozke E, Ore O, Dortcan N, Unal Z, Cetinkaya M. Cranial magnetic resonance imaging findings in patients with migraine. *Headache* 2004; 44:166-169.
9. Robbins L, Friedman H. MRI in migraineurs. *Headache* 1992;32:507-508.
10. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004;291:427-434.
11. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population. The Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:1126-1129.
12. DeCarli C, Murphy DG, Tranh M, Grady CL, Haxby JV, Gillette JA,

- et al. The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults. *Neurology* 1995;45:2077-2084.
13. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities. A meta-analysis. *Arch Neurol* 2004; 61:1366-1368.
 14. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B, Lipton RB. Headache classification by history has only limited predictive value for headache episodes treated in controlled trials with OTC analgesics. *Cephalalgia* 2009;29:188-193.
 15. Wen W, Sachdev P. The topography of white matter hyperintensities on brain MRI in healthy 60- to 64-year-old individuals. *Neuroimage* 2004; 22:144-154.
 16. Sachdev P, Chen X, Wen W. White matter hyperintensities in mid-adult life. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:268-274.
 17. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005;128:2068-2077.
 18. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke* 2006;37:1109-1112.