



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2011년 2월

석사학위 논문

비만아에서 소아 두통과
calcitonin gene-related
peptide(CGRP)와의 관계

조선대학교 대학원

의 학 과

지 수 희

비만아에서 소아 두통과
calcitonin gene-related
peptide(CGRP)와의 관계

Relationship of calcitonin gene-related peptide and
pediatric headache in obesity

2011년 2월 25일

조선대학교 대학원

의학과

지수희

비만아에서 소아 두통과
calcitonin gene-related
peptide(CGRP)와의 관계

지 도 교 수 노 영 일

이 논문을 의학 석사학위신청 논문으로 제출함

2010년 10월

조선대학교 대학원

의 학 과

지 수 희

지수희의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 박영봉 인

위 원 조선대학교 교수 박상기 인

위 원 조선대학교 교수 노영일 인

2010년 11 월

조선대학교 대학원

목 차

표 목 차

ABSTRACT

서 론 ----- 1

연구대상 및 방법 ----- 2

결 과 ----- 3

고 찰 ----- 7

요 약 ----- 10

참 고 문 헌 ----- 12

저작물이용허락서 ----- 18

표 목 차

Table 1. Distribution of age and sex. ----- 4

Table 2. Relationship between calcitonin gene-related peptide
and pediatric headache in overweight and obese children.
----- 5

Table 3. Relation between CGRP level and frequency, severity of
headache and disability.
----- 6

ABSTRACT

Relationship of calcitonin gene-related peptide and pediatric headache in obesity.

Jee Soo Hee

Advisor : Prof. Young-Il Rho, M.D., Ph.D.

Department of Medicine,

Graduate School of Chosun University

Objective : Headache and obesity are both prevalent and often chronic conditions among children. Migraine pathophysiology is known that calcitonin gene-related peptide (CGRP) is an important postsynaptic mediator of trigemino-vascular inflammation. Plasma CGRP levels increased in obese individuals. The purpose of this prospective study was to assess the relationship between headache and CGRP in obese children.

Methods : I surveyed 33 patients who visited at Chosun University Hospital from March 2009 to September 2009. The CGRP level was compared between overweight and obese with headache group and overweight and obese without headache group. Headache was diagnosed by Revised International Headache Society criteria 2004 (IHS-R criteria 2004).

Results : The data was collected from 33 patients (20 overweight and obese subjects without headache, 13 overweight and obese subjects with headache). Mean age was 12.3 ± 2.3 (range 6-15 years). The mean

CGRP level was 19.1 ± 2.5 pg/ml in overweight and obese with headache group and 17.4 ± 5.1 pg/ml in overweight and obese without headache group. The mean CGRP level in overweight and obese with headache group was not significantly higher than that in overweight and obese without headache group ($P = 0.202$). In under 19 pg/ml of CGRP level, mean headache frequency per month, mean severity and mean disability were 17.0 ± 18.4 , 4.0 ± 2.8 and 2.0 ± 0.0 , respectively. In above and including 19 pg/ml of CGRP level, they were 11.0 ± 9.8 , 5.6 ± 1.0 , and 23.1 ± 8.2 , respectively.

Conclusion: The mean CGRP level in overweight and obese children with headache was not significantly higher than in overweight and obese children without headache. There was no significant correlation between CGRP level and frequency, severity of headache and disability due to headache. Further studies are needed to access relationship of CGRP and pediatric headache in obesity.

서 론

두통과 비만은 소아와 성인 모두에서 유병률이 높은 만성 질환이다¹⁾. 소아에서는 성인에 비해 많은 역학적 조사가 이루어지지 못했지만 몇몇보고²⁾에 의하면 3-4세의 3.0-5.9%, 7-10세는 34-40%, 14세에서는 69-75%로 연령이 증가함에 따라 두통을 경험하는 소아가 많아지고 소아에서도 흔한 증상을 알 수 있다. 이 빈도로 볼 때 두통은 소아에서 가장 흔한 의학적 문제라고 할 수 있다. 최근 비만이 만성 두통의 위험요소로 보고되었으며³⁾, 비만과 두통에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 비만이 빈번한 두통과 만성 두통과 관련이 있다는 보고가 되면서 연구가 시작되었으나, 아직은 연구가 적은 편이며, 미국 소아 두통 전문가들의 다기관 연구에서는 두통 환자에서 비만의 의미 있게 높았다. 비만은 염증을 쉽게 일으킬 수 있는 전 염증 상태이고⁴⁾, 비만한 사람에서 calcitonin gene-related peptide(CGRP)가 높다⁵⁾. 편두통의 발생은 CGRP를 분비시키는 삼차신경혈관계의 활성화와 관련이 있고⁶⁾, CGRP는 삼차신경 혈관의 신경인성 염증의 중요한 후 시냅스 조절자이다⁷⁾. 비만한 사람에서 체중 감량은 CGRP 농도에 영향을 주지 않는다는 보고와⁵⁾, 비만이 두통의 예방 치료에 영향을 미치지 않는다는 보고가 있지만⁸⁾, 두통이 있는 비만 군과 두통이 없는 비만 군에서의 CGRP를 비교한 연구나, 치료 도중 체중 변화에 따른, 두통 치료 효과에 따른 CGRP 농도 변화에 대한 연구는 아직 국내 뿐만 아니라 국외에서도 없다. 이에 본 연구의 목적은 두통이 있는 비만과 두통이 없는 비만에서 CGRP의 관계를 알아보고자 하였으며 추후에 두통 치료 도중 체중 변화와 두통 치료 효과에 따른 CGRP 농도 변화를 평가하여, 이와 관련이 있다면 적극적인 체중 조절과 체중 감량과 관련이 있는 예방 약물을 선택하여 사용하도록 권유할 수 있도록 하는 논문의 기초가 되고자 한다.

연구 대상 및 방법

2009년 3월부터 2009년 9월까지 6개월 동안 광주 조선대학교 부속 병원 소아과 외래 및 병동에서 만 6세 이상에서 15세 사이의 소아로 두통은 없으나 비만한 환자 20명과 두통으로 진단된 비만한 환자 13명을 대상으로 하였다. 두통 질문지에 정확히 답할 수 없는 아이는 부모와 상의하여 작성하도록 하였다. 질문지의 내용은 연령, 성별, 기간, 빈도, 지속시간, 발생 시기, 두통의 심한 정도, 양상, 부위, 두통 이외의 동반된 증상, 유발인자, 조짐증상, 과거력, 가족력 등에 대한 문항을 포함하였다. 두통의 심한 정도의 평가는 VAS (visual analogue scale; 0-10; 0, 통증 없음, 10, 가장 심한 통증)를 사용하였다. 두통에 의한 장애는 PedMIDAS를 사용하여 평가하였다. 두통의 분류는 2004년에 개정된 국제 두통 질환분류((IHS-R criteria 2004)를 이용하였다. 체중 변화에 대한 평가는 body mass index(BMI)로 측정하여 BMI 백분위수 85 백분위수 이상은 과체중, 95 백분위수 이상은 비만으로 정의하였다. 이 중 당뇨, Prader-Willi 증후군, 다낭성 난소 증후군, 쿠싱 증후군 및 갑상샘 기능 저하증 등 증후성 비만은 제외하였다.

CGRP 측정은 검체를 EDTA(added aprotinin) plasma 1.2 ml를 동결보관하여 CGRP Human EIA 시약을 사용하여 "Competitive" ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) 면역분석으로 측정하였다.

자료의 통계 처리는 SPSS version 16.0을 이용하여 *t*-test, Chi-square test로 분석하였으며, *P*-value 0.05 미만일 때 통계적으로 유의성 있음으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 연령 및 성별 분포

대상 환자는 33명 중 과체중, 비만인 환자는 20명, 평균연령은 12.2 ± 2.7 세 이었고, 과체중, 비만과 두통이 있는 환자는 13명 이었으며, 평균연령은 12.0 ± 2.4 세 이었고, 과체중, 비만군의 남성은 15명(45%), 여성은 5명(15%) 이었으며 과체중, 비만과 두통 있는 군에서 남성은 5명(15%), 여성은 8명(24%) 이었다(Table 1).

2. 각 군에 따른 CGRP level 과 BMI 백분위수의 비교

과체중, 비만군과 과체중, 비만과 두통이 있는 군을 비교하였을 때, 과체중, 비만과 두통이 있는 군에서 CGRP level이 19.1 ± 2.5 pg/ml로 과체중, 비만군의 17.4 ± 5.11 pg/ml에 비해 높았으나 이는 통계학적으로 유의하지는 않았다($P=0.202$). BMI 백분위수가 과체중, 비만 군이 94.8 ± 1.3 으로 과체중, 비만과 두통이 있는 군의 89.3 ± 5.3 비해 높았으나 통계학적으로 유의하지는 않았다($P=0.0067$) (Table 2).

3. CGRP level 과 두통의 빈도, 심한 정도, 두통에 의한 장애와의 관계

CGRP level이 19 이하인 군에서 두통의 빈도는 월별 17.0 ± 18.4 로 19 이상인 군의 11.0 ± 9.8 에 비해 높았으며 두통의 심한 정도에서는 CGRP level 이 19 이상인 군에서 5.6 ± 1.0 로 19 이하인 군의 4.0 ± 2.8 에 비해 높았으나 통계학적으로 유의하지 않았다. 두통에 의한 장애 평가에 대해서는 CGRP level이 19 이상인 군에서 23.1 ± 8.2 로 19 이하인 군의 2.0 ± 0.0 에 비해 높았으나 통계학적으로 유의하지 않았다(Table 3).

Table 1. Distribution of age and sex

	Overweight & obese (n=20)	Overweight & obese headache(n=13)	Total	<i>P</i> -value
Age (mean, year)	12.2±2.7	12.0±2.4	12.3±2.3	0.772
Male:Female	15:5	5:8	20:13	0.067

Table 2. Relationship between calcitonin gene-related peptide and pediatric headache in overweight and obese children

	Overweight & obese (n=20)	Overweight & obese headache(n=13)	Total	<i>P</i> -value
CGRP level(pg/ml) (mean)	17.4±5.1	19.1±2.5	18.1±2.3	0.202
BMI percentile (mean)	94.8±1.3	89.3±5.3	20:13	0.067

Table 3. Relation between CGRP level and frequency, severity of headache and disability

CGRP level (pg/ml)	<19	≥ 19	<i>P</i>-value
Frequency/month	17.0±18.4	11.0±9.8	0.562
Severity	4.0±2.8	5.6±1.0	0.488
PedMIDAS	2.0±0.0	23.1±8.2	0.467

고 찰

두통은 흔한 질환으로 미국의 역학조사에 의하면 성인남자의 91%, 여자의 95%가 두통을 경험한 적이 있다고 보고하였다⁹⁾. 두통은 학동기 소아의 90% 이상이 호소하는 흔한 증상 중 하나여서, 급성 두통이나 만성 재발성 두통을 호소하는 소아를 소아청소년과 외래나 응급실에서 흔히 접할 수 있다. 두통은 삶의 질에 지장을 초래하고, 사회 경제적으로도 손실을 초래 한다¹⁰⁾. 특히 소아의 두통은 원인, 빈도 및 강도에 따라 학업성취도, 기억력, 성격형성, 인간관계뿐만 아니라 학교출석에까지 영향을 미칠 수 있어 더욱 중요하게 인식되고 있으며, 특히 최근에는 우울, 불안 등과 관련된 행동이상과도 연관성이 있다는 보고들이 나오고 있다¹¹⁻¹³⁾.

1988년 국제두통학회에서 국제두통질환 분류를 통해 두통을 분류하였으나 이 기준은 많은 연구자들에 의해 소아두통 진단에 있어 민감도와 특이도가 낮은 것으로 비판받아 개정되었다^{14,15)}. 2004년 국제두통질환 분류가 제시되었으며 두통 시간, 양상, 강도, 일상생활에 의한 악화, 동반 증상 등이 진단 기준에 포함되었다¹⁶⁾. 그러나 이 기준은 아직 소아에서는 민감도가 시험되거나 입증되지 않아 최근 이에 대한 연구들이 진행되었으며 이를 통해 수정해야 할 항목들이 제시되고 있다. 소아의 약 9-33%에서 적어도 한 달에 1회 이상의 비편두통성 두통을 호소하는^{17,18)} 반면 편두통은 소아의 약 3-15%에서 발생 한다^{19,20)}. 일차성 반복성 두통은 성장기에 유병률이 높으며 증가 추세를 보이고 있다. 3-4세의 소아에서 두통의 유병률은 3-6%이나 7세 정도의 소아에서는 5.9-6.3%까지 유병률이 증가했음이 보고되었고^{21,22)} 편두통 유병률의 경우 학동전기 소아에서는 1.4-3.2%이나^{21,23)} 최근 5-6세의 소아에서 3.4-7.4%로 유병률이 증가했음이 보고되었다. 반복성 두통 환아의 약 40%에서 5세 이전에 처음 증상이 발생하며²⁴⁾, 편두통 환자의 25%는 학동 전기에 처음 두통발작을 경험 한다²³⁾.

두통 중 대표적인 형태인 편두통에 있어 발생기전은 아직까지 명확하게 밝혀져 있지는 않으나 여러 연구들을 통해 편두통은 뇌혈관보다는 뇌 신경계 기능이상이 주된 기전으로 설명되고 있다²⁵⁾. 최근 Goadsby 등²⁶⁾이 보고한 편두통 발생기전에 관한 실험을 통해 혈관주위의 삼차신경 말단에서 substance P, CGRP 등 염증유발 인자를 분비하여 신경인성 염증반응을 유발함을 증명하였다. 또한, 편두통의 발병기전에 있어 피질확산억제현상과 삼

차신경계 활성의 연관성 확립에 큰 기여를 하였다. 비록 Tvedskov 등²⁷⁾의 연구와 같이 편두통환자에서 두통이 있을 때와 없을 때 CGRP를 측정하는 검사에서 유의한 차이가 없어 편두통환자에서 CGRP 변화를 측정하는 것이나 진단검사로도 의미가 없다고 하는 반대 의견이 있으나, 이외 다수의 연구에서는 뇌막혈관주위의 삼차신경말단에서 발생하는 신경인성 염증반응에 관여하는 매개 인자들 중 calcitonin gene-related peptide(CGRP)가 가장 중요한 역할을 하고 있다고 알려져 있다²⁸⁾. 좀 더 자세하게 혈관통이 상시상정맥동의 뇌혈류를 증가시키고 목 정맥에서 CGRP 농도를 증가시킨다고 하였으며 이는 편두통 및 군집성 두통 환자에서 두통 발생 시에 CGRP 농도가 상승하는 증거가 된다고 하였다²⁹⁾. 최근 연구들을 통해 CGRP 길항제가 심혈관계 부작용을 포함한 안정성의 확립을 보고하고 있으며 2004년 시행된 CGRP 길항제(BIBN4096BS)의 편두통 급성기 치료에 대한 다기관 이중 맹검 연구를 통해 약 60% 정도 두통 관해율을 보이며 두통 관해가 투여 약 30분 이후부터 나타나는 것으로 보고함으로써 트립탄에 견줄 만한 우수한 효과를 보이고 있음을 입증했다^{30,31)}.

경제 성장과 함께 생활환경이나 식생활이 점차 서구화되어 소아에서의 비만 유병률이 증가하는 추세에 있으며, 소아 비만은 여러 가지 만성 질환과 관련이 있는 성인 비만으로 이행될 가능성이 크다. 최근 Reilly 등³²⁾이 소아의 과체중과 비만률의 변화를 알아본 연구에서 과체중의 비율은 6세경 22%에서 15세경 31%로 증가하였고 비만률은 6세경 10%에서 15세경 17%로 증가하였다고 보고하였다. 일본에서도 초등학교시기와 그 이전에 비만이었던 소아들의 대부분이 17세경에도 비만을 보였다는 연구가 있었다³³⁾. 또한 Mama-lakis 등³⁴⁾이 그리스의 초등학교 소아들의 비만도를 6년간 추적 관찰한 연구에서도 비만아의 절반이 6년 후에도 비만을 유지하였다는 보고가 있었다. 비만은 에너지 소모량보다 많은 열량을 섭취한 결과 균형이 깨어져 발생하며, 소아에 흔한 지방 세포 증식성 비만은 치료가 어렵고, 치료하여 체중을 감소시키더라도 지방세포의 수는 감소되지 않고 일시적으로 크기만 감소하기 때문에 다시 과량의 에너지가 공급되면 쉽게 재발되며 대부분 성인 비만으로 이행하여 일생동안 지속 된다^{35,36)}. 이와 같이 소아 비만이 성인 비만으로 이행되기 때문에 비만의 예방 치료 및 관리의 중요성이 부각되고 있다.

2003년에 Scher 등³⁷⁾에 의해 만성매일두통 발생의 위험요인에 대한 연구가 있었다. 일 년간 180회 이상의 두통을 경험하는 1,134명의 환자 군과 103회 미만의 두통을 경험하는 대조군 798명을 11개월 간격으로 조사하여

대조군에서 환자군으로의 이행을 조사하였다. 대조군의 3%가 연간 180회의 두통을 경험하였는데, 비만(Body mass index ≥ 30)과 기본 두통 빈도가 새로운 만성매일두통의 유의한 위험 요인임이 밝혀졌다. 이후 2006년에 체질량 지수(Body Mass Index: BMI)와 삼화성 편두통(episodic migraine), 그리고 만성편두통(chronic migraine)의 관계에 대해 조사한 두 편의 연구가 발표되었다^{38,39}. 첫 번째 연구에서 체질량 지수가 편두통의 유병률, 편두통 빈도, 편두통의 임상적 특성 등에 미치는 영향을 평가하였는데, 체질량 지수와 편두통 유병률의 관련성은 없었으나 편두통 빈도와 중등도, 그리고 임상적 특징이 유의한 연관성이 있었다. 30,215명의 연구 참가자들은 체질량지수에 따라 저체중(18.5), 정상체중(18.5~24.9), 과체중(25~29.9), 비만(30~34.9), 병적비만(≥ 35)으로 분류되었다. 정상체중군에서는 한 달에 10~15회의 두통 빈도를 보이는 환자가 4.4%였으나, 과체중군에서는 5.8%(odds ratio [OR]=1.3), 비만군에서는 13.6%(OR=2.9), 고도비만 군에서는 20.7%(OR=5.7) 이었다. 중증의 두통을 가진 환자수도 체질량지수에 따라 증가하여 고도비만 환자의 경우 정상체중환자에 비해 2배정도 증가하였다(OR=1.9).

과거에는 단순히 지방이 축적된 것으로만 여겨졌던 지방조직이 대사과정에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다⁴⁰. 과체중과 비만인 들은 정상체중인 사람들에 비해 CRP가 높은 것이 보고되었는데, 교란변수를 통제하였을 때 비만남자에서는 2.13, 비만여자에서는 6.21의 odds ratio로 CRP가 높았다⁴¹. 이 연구에서 비만과 CRP는 모두 백혈구 증가증의 독립 위험인자로 나타났다. 또한, 생체내 IL-6의 25%가량이 비만세포에서 생성되는 등 비만세포는 TNF-alpha와 IL-6등과 같은 다양한 염증물질을 분비하는 것으로 알려져 있다⁴². 지방조직에 대식세포가 침윤되어 있고, 여기에서 전염증성 사이토카인이 만들어 지기도 하며, 체중을 빼는 것으로도 지방조직의 대식세포 침윤을 줄이는 것으로 보아 비만과 염증매개체와의 관련성을 추정할 수 있다⁴³. 한편 앞에서 언급하였듯이 CGRP는 편두통 발생 시에 뇌혈류에 분비되어 삼차 신경혈관계의(trigeminovascular) 신경전달에 중요한 역할을 담당 한다⁷. 실험적으로 CGRP 길항제가 급성 편두통의 치료에 효과적 이었다⁴⁴. 이러한 혈장 내 CGRP의 농도가 비만에서 증가되며 지방의 섭취도 CGRP의 분비와 관련이 있는 것으로 밝혀졌다⁴⁵. CGRP와 50%정도의 sequence가 일치하는 amylin 과 adrenomedullin도 비만인 에서 증가되어 있으며, 이로 인해 식후 포만감과 위운동에 대한 amylin의 기능이 저하 된다⁴⁶. 또한 amylin을 제거한 쥐에서 통증에 대한 반응이 줄어들어 amylin이 일차신경세포에서 통증 전

물질임을 시사한다⁴⁷⁾. Adrenomedullin은 CGRP와 마찬가지로 강력한 혈관 확장작용을 하는데, adrenomedullin에 의한 혈관 확장은 CGRP 수용체에 의해 매개되고 이는 편두통의 주요한 병태생리 기전으로 생각 된다⁴⁸⁾. 본 연구에서 두통이 있는 비만군에서 두통이 없는 비만군보다 CGRP 농도가 증가를 보였으며 CGRP 농도가 19 pg/ml 이상 증가된 군에서 두통의 심한정도 및 장애가 증가함을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. 그러나 이 결과는 대상군의 크기가 적어 여러 한계점이 작용한 것으로 생각된다.

편두통과 비만의 관련성에 대하여는 여러 가지 가설이 제시되고 있다. 첫째로, 편두통과 비만이 모두 흔한 질환이기 때문에 기전 상 관련성이 없음에도 통계적인 연관성을 보일 수 있으리라는 가정이다. 그러나 2개의 대규모 인구기반 횡단면 연구(cross-sectional population based studies)와 한 개의 종단 연구(longitudinal analyses)를 통해서 이러한 가설은 가능성이 낮은 것으로 보인다. 두번째로, 한 가지 질환이 다른 질환을 유발한다는 가설이다. 즉 비만이 만성 편두통의 위험을 높이거나 만성 편두통이 비만의 위험성을 높인다는 것인데, 현재까지 비만이 만성 편두통의 원인일 수 있음이 보고되었으나³⁷⁾ 그 반대의 경우는 보고된 바가 없다. 기전으로는 비만의 염증 전 매개인자들이 두통의 진행에 기여했을 가능성이 제기되고 있다⁴⁹⁾. 셋째로, 환경적 위험요인을 공유하는 것을 생각해 볼 수 있는데, 주로 앉아서 일하고 스트레스를 많이 받는 직업군에 속하는 사람에서 편두통과 비만이 동시에 발생할 수 있을 것이다. 하지만 아직 이러한 가설을 뒷받침할만한 연구는 보고된 바가 없다. 넷째로, 유전적 위험요인을 공유한다는 것이다. 예를 들면 유전적 위험요인이 orexin과 같은 대사와 통증처리에 모두 관여하는 신경화합물의 대사과정에 이상을 유발한 것으로 추정해 볼 수 있다.

아직 두통이 있는 비만 군과 두통이 없는 비만 군에서의 CGRP를 비교한 연구나, 치료 도중 체중 변화에 따른, 두통 치료 효과에 따른 CGRP 농도 변화에 대한 연구는 아직 국내뿐만 아니라 국외에서도 없다. 하지만 모든 두통이 있는 비만한 환자가 다 위험 요소가 되는지 확실히 알려져 있지 않기 때문에, 치료 도중 체중 변화에 따른, 두통 치료 효과에 따른 CGRP 농도 변화를 평가하여, 이와 관련이 있다면 적극적인 체중 조절을 권유하며, 체중 감량과 관련이 있는 예방 약물을 선택하여 사용하도록 권유할 수 있을 것이다.

요 약

목적 : 두통과 비만은 소아와 성인 모두에서 유병률이 높은 만성 질환이다. 최근 비만이 만성 두통의 위험요소로 보고되었으며, 비만과 두통에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 이에 본 연구의 목적은 두통이 있는 비만과 두통이 없는 비만에서 CGRP의 관계를 알아보하고자하였다. 추후에 두통 치료 도중 체중 변화에 따른, 두통 치료 효과에 따른 CGRP 농도 변화를 평가하여, 이와 관련이 있다면 적극적인 체중 조절을 권유하며, 체중 감량과 관련이 있는 예방 약물을 선택하여 사용하도록 권유할 수 있도록 하는 논문의 기초가 되고자 연구를 시행하였다.

방법 : 2009년 3월부터 2009년 9월까지 6개월 동안 광주 조선대학교 부속 병원 소아과 외래 및 병동에서 두통으로 진단된 비만한 환자로 두통 질문지에 답할 수 있는 만 6세 이상에서 15세 사이의 소아로 하였으며 보호자 동의하에 CGRP를 측정하였다.

결과

1) 대상 환아는 33명 중 과체중, 비만인 환아는 20명, 과체중, 비만과 두통이 있는 환아는 13명 이었으며 , 평균연령은 12 ± 2.3 세 이었으며 과체중, 비만군의 남성은 15명(45%), 여성은 5명(15%) 이었으며 과체중, 비만과 두통군에서 남성은 5명(15%), 여성은 8명(24%) 이었다.

2) 과체중, 비만군과 과체중, 비만과 두통이 있는 군을 비교하였을 때, 과체중, 비만과 두통이 있는 군에서 CGRP level 이 19.1 ± 2.5 pg/ml로 과체중, 비만군의 17.4 ± 5.11 pg/ml에 비해 높았으나 이는 통계학적으로 유의하지는 않았다. BMI 백분위수에서 과체중, 비만군이 94.8 ± 1.3 으로 과체중, 비만과 두통이 있는 군의 89.3 ± 5.3 비해 높았으나 통계학적으로 유의하지는 않았다.

3) CGRP level이 19 이하인 군에서 두통의 빈도는 월별 17.0 ± 18.4 로 19 이상인 군의 11.0 ± 9.8 에 비해 높았으나 이는 통계학적으로 유의하지는 않았다. 두통의 심한 정도에서는 CGRP level이 19 이상인 군에서 5.6 ± 1.0 로 19 이하인 군의 4.0 ± 2.8 에 비해 높았으나 통계학적으로 유의하지 않았다. 두통에 의한 장애 평가에 대해서는 CGRP level이 19 이상인 군에서 23.1 ± 8.2 로 19 이하인 군의 2.0 ± 0.0 에 비해 높았으나 통계학적으로 유의하지 않았다.

결론 : 본 연구에서 과체중, 비만과 두통이 있는 군에서의 CGRP level은 두통이 없는 과체중, 비만군보다 통계학적으로 의미있게 높지 않았으며 CGRP

level과 두통의 빈도, 심한 정도 및 장애 평가와 유의한 상관은 없었다. 이번 연구의 결과는 이전 몇몇 연구들과 일치하는 부분도 있으나 다른 부분도 있다. 이에 소아 두통과 비만 및 CGRP 연관성에 대하여 앞으로 지속적인 연구가 필요하겠다.

참 고 문 헌

1. Andrew D. Hershey, MD, PhD, FAHS. Obesity in the Pediatric Headache Population:A Multicenter Study 2008 American Headache Society.
2. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1147–1157.
3. Scher AI, Lipton RB, Stewart W. Risk factors for chronic daily headache. *Curr Pain Headache Report* 2002;6:486–491.
4. Lee YH, Praty RE. The evolving role of inflammatory in obesity and metabolic syndrome. *Curr Diab Report* 2005;5:70–75.
5. Zelissen PM, Koppeschaar HP, Lips CJ, Hackeng WH. Calcitonin gene-related peptide in human obesity. *Peptides* 1991;12:861–863.
6. Edvinsson L. Blockade of CGRP receptors in the intracranial vasculature: a new target in the treatment of headache. *Cephalalgia* 2004;24:611–622.
7. Storer RJ, Akerman S, Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide(CGRP) modulates nociceptive trigeminovascular transmission in the cat. *Br J Pharmacol* 2004;142:1171–1181.
8. Bigal ME, Gironda M, Tepper SJ, Feleppa M, Rapoport AM, Sheftell FD et al. Headache prevention outcome and body mass index. *Cephalalgia* 2005;26:445–450.
9. Passchier J, Orlebeke JF. Headaches and stress in schoolchildren: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1985;5:167–176.
10. Waldie KE, Poulton R. Physical and psychological correlates of primary headache in young adulthood: a 26 year longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:86–92.
11. Karwautz A, Wöober C, Lang T, Böock A, Wagner-Ennsgraber C,

- Vesely C, et al. Psychosocial factors in children and adolescents with migraine and tension-type headache: a controlled study and review of the literature. *Cephalalgia* 1999;19:32–43.
12. Pine DS, Cohen P, Brook J. The association between major depression and headache: results of a longitudinal epidemiologic study in youth. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996;6:153–64.
 13. Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *BMJ* 1994;309:765–769.
 14. Sillanpää M. Prevalence of headache in prepuberty. *Headache* 1983;23:10–14.
 15. Egermark-Eriksson I. Prevalence of headache in Swedish schoolchildren. *Acta PaediatrScand* 1982;71:135–140.
 16. Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *BMJ* 1995;309:765–769.
 17. Stang PE, Osterhaus JT. Impact of migraine in the United States : data from the National Health Interview Survey. *Headache* 1993;33:29–35.
 18. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using ad hoc, Vahlquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34:1095–1101.
 19. Sillanpää M. Prevalence of migraine and other headache in Finnish children starting school. *Headache* 1976;15:288–90.
 20. Aromaa M, Sillanpää M, Aro H. A population-based follow-up study of headache from age 7–22 years. *J Headache Pain* 2000;1:11–15.
 21. Bille B. Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and encephalographic comparison between children with migraine and

- matched controls. *Acta Paediatr* 1962;51 (Suppl 136):1–151.
22. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8 (Suppl 7):1–96.
 23. Winner P, Martinez W, Mate L, Bello L. Classification of pediatric migraine : proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 1995;35:407–410.
 24. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004;24 (Suppl 1):9–16.
 25. Andreou AP, Goadsby PJ. Therapeutic potential of novel glutamate receptor antagonists in migraine. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18(6):789–803.
 26. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of man and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann. Neurol.* 1988;23:193–196.
 27. Tvedskov JF, Lipka K, Ashina M, Iversen HK, Schifter S, Olesen J. et al. No increase of calcitonin gene-related peptide in jugular blood during migraine. *Ann. Neurol.* 2005;58:561–568.
 28. Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide antagonists as treatments of migraine and other primary headaches. *Drugs* 2005;65(18):2557–2567.
 29. Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, Franceschini M, Codini M, Glioti G, et al. Vasoactive peptides levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia* 1995;15:384–390.
 30. Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology*

- 2008;70(16):1304–1312.
31. Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, Lucas S, Kost J, Fan X, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology* 2009;73(12):970–977.
 32. Reilly JJ, Dorosty AR. Epidemic of obesity in UK children. *Lancet* 1999;354:1874–1875.
 33. Sugimori H, Yoshida K, Miyakawa M, Izuno T, Takahashi E, Nanri S. Temporal course of the development of obesity in Japanese school children: a cohort study based on the Keio Study. *J Pediatr* 1999;134:749–754.
 34. Mamalakis G, Kafatos A, Manios Y, Anagnostopoulou T, Apostolaki I. Obesity indices in a cohort of primary school children in Crete : a six year prospective study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:765–771.
 35. Barness LA, Dallman PR, Anderson H, Collip PJ, Nichols BL, Walker WA, et al. Nutrition aspect of obesity in infancy and childhood. *Pediatrics* 1981;68:880–886.
 36. Ravussin E, Swinburn BA. Pathophysiology of obesity. *Lancet* 1992;340:404–408.
 37. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003;106:81–89.
 38. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: A population study. *Neurology* 2006;66:545–550.
 39. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not for chronic tension-type headache. *Neurology* 2006;67:252–257.
 40. Flier JS. The adipocyte: Storage depot or node on the energy information superhighway? *Cell* 1995;80:15–18.

41. Herishanu Y, Rogowski O, Polliack A, Marilus R. Leukocytosis in obese individuals: Possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia. *Eur J Haematol* 2006;76:516–520.
42. Mohamed–Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat MetabDisord* 1998;22:1145–1158.
43. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 2006;49:744–747.
44. Petersen KA, Lassen LH, Birk S, Lesko L, Olesen J. BIBN–4096BS antagonizes human alpha–calcitonin gene related peptide–induced headache and extracerebral artery dilatation. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:202–213.
45. Gram DX, Hansen AJ, Wilken M, Elm T, Svendsen O, Carr RD, et al. Plasma calcitonin gene–related peptide is increased prior to obesity, and sensory nerve desensitization by capsaicin improves oral glucose tolerance in obese Zucker rats. *Eur J Endocrinol* 2005;153:963–969.
46. Gebre–Medhin S, Mulder H, Zhang Y, Sundler F, Betsholtz C. Reduced nociceptive behavior in islet amyloid polypeptide(amylin) knockout mice. *Brain Res Mol Brain Res* 1998;63:180–183.
47. Yanagawa B, Nagaya N. Adrenomedullin: Molecular mechanisms and its role in cardiac disease. *Amino Acids* 2007;32(1):157–164.
48. Chu DQ, Legon S, Smith DM, Costa SK, Cuttitta F, Brain SD. The calcitonin gene–related peptide (CGRP) antagonist CGRP (8–37) blocks vasodilatation in inflamed rat skin: Involvement of adrenomedullin in addition to CGRP. *Neurosci Lett* 2001;310:169–172.

49. Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, Goadsby PJ. Obesity, migraine, and chronic migraine. *Neurology* 2007;68:1851–1861.

