

만성 긴장형두통에서 진통제 과용에 대한 유전적 위험인자로서의 세로토닌 활성도의 역할

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

박정욱 김중석 김영인 이광수

Genetically Determined Serotonergic Activity Contributes to Development of Analgesics Overuse in Chronic Tension Type Headache

Jeong Wook Park, M.D., Joong Seok Kim, M.D., Yeong In Kim, M.D., Kwang Soo Lee, M.D.

Department of Neurology, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Approximately one half of the patients with chronic daily headaches report a regular use of analgesics, making it an important issue for public health matters. However, factors contributing to the dependency and overuse of analgesics for chronic tension type headaches have been little understood. We investigated the role of chronic analgesics exposure in the natural course and clinical phenotype of headaches in patients with chronic tension type headaches. We also evaluated genetically determined innate factor that could exert a profound influence on a development of analgesics overuse using a serotonin transporter protein polymorphism and serotonergically related harm avoidance (HA) personality dimension.

Methods: We analyzed the headache characteristics using a standardized questionnaire from 38 patients with chronic tension type headache with analgesics overuse (CTTH-AO), from 40 patients with chronic tension type headache without analgesics overuse (CTTH-NO) and from 100 healthy controls. We performed the serotonin transporter protein gene linked to the polymorphic region (5-HTTLPR) genotype, polymorphism analyses and investigated the serotonin related personality trait by evaluating the HA dimension in tri-dimensional personality questionnaires (TPQ).

Results: We found a significantly higher pain intensity and disability score in patients with CTTH-AO. Most of the patients with CTTH-AO used analgesics compound containing caffeine for pain relief. S/S genotype frequency was significantly higher in patients with CTTH-AO than in those with CTTH-NO and controls. TPQ questionnaires showed significantly higher HA scores in both CTTH-AO and CTTH-NO than in controls.

Conclusions: This suggests a serotonergic activity might be involved in development of analgesics overuse in chronic tension type headaches, and 5-HTTLPR might be one of the genetically contributing factors.

J Korean Neurol Assoc 23(2):186-191, 2005

Key Words: Serotonin transporter protein, Harm avoidance, Chronic tension type headache, Analgesics overuse

서 론

만성 두통 환자의 약 절반에서 정기적으로 진통제를 사용한다고 알려져 있고 이에 따른 진통제의 남용이 공공의료에 있어 중요한 문제가 되고 있다.¹ 진통을 목적으로 하는 약물의 지속적 사용은 궁극적으로 두통을 심화시키는 결과를 초래하고, 치료적인 목적으로 진통제를 중단하면 초기에는 두통이 오히려 악화되는 반동현상(rebound headache)이 나타나 수개월까지도 지속되어 임상적인 측면에 많은 어려움을 야기한다.^{2,3} 진통제의 남용은 두통이 만성화로 이행되는 데 중요한 역할을 하며 진통

Received May 11, 2004 Accepted August 25, 2004

* Kwang Soo Lee, M.D.

Department of Neurology, Kangnam St. Mary Hospital

505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul, 137-701, Korea

Tel: +82-2-590-2091 Fax: +82-2-599-9686

E-mail: ks1007@cmc.cuk.ac.kr

제의 과용에 의한 만성 두통(chronic headache associated with analgesics overuse)의 유병률이 4~10%에 달한다는 사실은 주목할 만 하다.⁴⁻⁷ 따라서 만성 두통에서 어떠한 환자들이 진통제의 남용에 쉽게 노출될 수 있는가를 밝히고 이를 근본적으로 예방하는 것이 중요하지만 현재까지는 이에 대한 연구가 미미한 실정이다.

저자들은 만성 긴장형두통 환자(chronic tension type headache; CTTH)들을 진통제의 과용여부에 따라 과용군(chronic tension type headache with analgesics overuse; CTTH-AO)과 비과용군(chronic tension type headache without analgesics overuse; CTTH-NO)의 두 군으로 나누어 두통의 특성을 분석함으로써 진통제 남용에 대한 위험인자가 있는지 알아보려고 하였다.

세로토닌 수송체(serotonin transporter protein; 5-HTT)는 시냅스 절전(presynaptic) 부위에서 세로토닌의 재흡수와 재축적을 통하여 신경전달을 조절한다.⁸ 5-HTT 유전자는 SLC6A4로 불리며 염색체 17q12에 위치한다.^{8,9} 현재까지 이 5-HTT 유전자에는 두 부위의 다형성(polymorphism)이 보고되었는데 첫번째는 촉진자(promoter)지역에 44 bp의 삽입/결손(insertion/deletion) 다형성이며(5-HTT gene linked polymorphic region; 5-HTTLPR), 두 번째는 2번째 인트론(intron) 부위의 VNTR (variable number tandem repeat; Stin2.9, Stin2.10, Stin2.12) 다형성이다.¹⁰ 이 중 5-HTTLPR은 L 대립유전자(long allele: 528bp)와 S 대립유전자(short allele: 484bp)로 표시되어지는데 S 대립유전자는 L 대립유전자에 비해 전사효율이 낮아 5-HTT의 발현을 저하시킨다.¹⁰

삼차원인성평가(Tri-dimensional personality questionnaire; 이하 TPQ)는 Cloninger에 의해 개발된 인성을 측정하기 위한 도구로 특정 아민성 신경전달계(aminergic neurotransmitter system)와 관련된 4가지 분야의 기질차원으로 나누어진다.^{11,12} 이 기질 차원들 중 위해 회피(Harm avoidance; HA)차원은 혐오적 자극에 강렬하게 반응하여 행동을 억제하도록 학습하는 경향성으로 세로토닌 신경전달계의 활성화와 직접적인 연관을 가진다.^{13,14} 저자들은 이미 만성 긴장형두통 환자들을 대상으로 5-HTTLPR과 HA를 분석한 이들에게 세로토닌 대사의 유전적 소인과 인성 기질적 측면이 있음을 보고하였다. 이전의 여러 연구를 통해 세로토닌 대사 이상의 유전적 소인 및 위해 회피 차원이 알코올 의존 및 마약 중독 등 여러 약물에 대한 남용과 관련된다고 알려져 있어, 이들이 만성 두통 환자들에서 진통제 과용을 초래하는 위험요소로 기여할 가능성이 제기된다.¹⁵⁻²¹

따라서 저자들은 CTTH-AO와 CTTH-NO 환자에서 5-HTTLPR과 HA 양상의 차이가 있는지 확인하여 세로토닌 대사

의 내재적이며 유전적인 측면이 진통제 과용의 위험요소로 작용하는지 알아보려고 하였다.

대상과 방법

78명의 만성 긴장형두통(chronic tension type headache; CTTH) 환자와 같은 지역에 거주하고 있는 100명의 건강한 지원자들을 대상으로 하였다. 성별이라는 변인을 통제하기 위하여 모두 여성만을 대상으로 하였다. 모든 CTTH 환자들은 초진 시 정형화된 설문지를 작성하게 하여 두통의 특성을 기술하도록 하였으며 이후 두 명의 신경과 전문의가 충분한 문진과 신경학적검사를 하였다. CTTH는 국제두통학회(International Headache Society; IHS)가 정한 기준으로 하여 6개월 이상의 기간 동안, 한달에 15일 이상 빈도의 만성적 긴장형두통을 보이는 경우에 진단하였다.²² 만성형으로 이행하기 전에 편두통의 기왕력이 있거나 현재의 두통에서 편두통의 진단 기준에 부합하는 두통이 삽화된 경우 등 만성 편두통의 진단이 가능한 경우는 배제하였다.²² 또한 본 연구에 참여하기 전에 지속적으로 두통에 대한 약물을 복용하였거나 CTTH 이외의 두통을 가진 경우, 두통 이외에 다른 내과적 질환을 가진 경우는 모두 제외하였다. 대상자들에게는 연구의 목적과 방법에 대한 설명을 한 후 동의를 얻었다.

진통제 과용(analgesics overuse)에 대한 국제적인 규약이 없어 저자들은 IHS의 medication overuse headache의 진단 기준을 참고하여 두통을 목적으로 한 달에 15일 이상의 빈도로 진통제를 사용하는 CTTH 환자들을 CTTH-AO (N=38)로 그렇지 않은 경우를 CTTH-NO (N=40)로 분류하였다.²² 또한 사용된 약제는 성격에 따라 1. 비스테로이드성 소염제 및 paracetamol 등의 단순 진통제(simple analgesics), 2. caffeine이 포함된 복합형 진통제(caffeine contained compound analgesics), 3. 기타의 진통제, 4. 성분이 밝혀지지 않은 경우의 4가지로 분류하였다. 두통의 특성은 두통의 유병 기간, 빈도, 지속 시간 및 Visual analogue scale (VAS)을 척도로 하는 통증지표(pain index)를 평가하였고, 일상활동, 사회활동, 직업활동에 대한 간섭(interference) 정도를 VAS를 척도로 평가하였다.

CTTH 환자와 대조군의 말초 정맥에서 혈액을 채취하여 헤파린이 처리된 튜브에 넣은 후 DNA를 추출할 때까지 -80°C에 냉동 보관하였다. 추출한 genomic DNA를 주형으로 하여 중합효소연쇄반응(PCR) 증폭을 하였다. PCR 증폭을 위해 사용된 시발체의 염기서열은 5GGC GTT GCC GCT CTG AAT GC3: 5GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC CAC3였다. 중합효소 연쇄반응은 총 genomic DNA 100 ng과 시발체 각각 10 pmol,

Tris-HCL (pH 8.8) 75 mM, (NH₄)₂SO₄ 20 mM, MgCl₂ 1.5 mM, Tween 20 0.01%, 각 dATP, dCTP, dGTP, dTTP 0.2 mM, Tag Polymerase 0.625 units를 튜브에 넣고 잘 섞은 후 반응시켰다. PCR 조건은 최초 94℃에서 3분간 열변성시킨 후, 열변성 94℃ 30초, 결합반응 65℃ 60초, 연장반응 72℃ 60초의 주기를 34회 반복한 다음, 마지막으로 72℃에서 10분간 연장반응을 하였다. 증폭된 DNA를 2% 아가로스 젤에서 전기영동한 뒤 ethidium bromide로 염색하여 자외선 투광기로 띠를 확인하고 DNA 분자 표식자와 비교하여 유전자형을 판별하였다. 유전자형은 528bp의 위치에 한 개의 띠가 나타나면 L/L 유전자형으로, 484bp의 위치에 한 개의 띠가 나타나면 S/S 유전자형으로, 528bp와 484bp의 위치에 각각의 띠가 나타나면 S/L 유전자형으로 판독하였다.

TPQ는 김행우 등이 한국어로 표준화 한 후 신뢰도와 타당도를 평가 받은 한국어판 TPQ (k-TPQ)를 이용하였다. k-TPQ는 총 107문항으로 구성된 자기 보고형 설문지로 질문에 예 / 아니오 형태로 답하게 되며 세로토닌 의존성의 위해 회피성 경향 (Harm avoidance), 도파민 의존성의 새로운 경험의 추구경향 (Novelty seeking), 노르에피네프린 의존성의 보상의존성경향

(Reward dependence), 글루타민 의존성의 완고 경향(persistence)의 4가지 인성 기질 차원으로 나누어 채점하게 된다. 이중 HA는 총 35문항으로 구성되어 있어 0점에서 35점까지의 점수분포를 나타낸다.

또한 5-HTTLPR 유전자형에 따른 진통제 과용의 차이가 있는지 알아보려고 전체 CTTH 환자들을 5-HTTLPR 유전자형에 따라 나눈 후 진통제의 사용 빈도를 비교하였다.

통계는 SPSS (statistical package for social science) 10.0을 이용하여 분석하였다. CTTH-AO 및 CTTH-NO 군과 대조군의 유전자형 분포와 대립유전자 빈도 비교는 chi-square 검증을 사용하였다. 유전자의 분포가 각 군에서 Hardy-Weinberg equilibrium에 안정적으로 부합하는가 또한 평가하였다. 각 군에서 HA의 평균치는 ANOVA를 사용하여 비교하였으며 다중 비교를 위해 Bonferroni correction을 적용하였다. CTTH-NO와 CTTH-AO 환자군 간의 정량화된 두통 특성의 비교 및 5-HTTLPR 유전자형에 따른 진통제의 사용 빈도의 비교는 independent t-test를 사용하였다.

결 과

Table 1. Comparison of headache characteristics in patients with chronic tension type headache (CTTH)

	CTTH-AO (N=38)	CTTH-NO (N=40)	p value
Age	49.2±12.4	44.7±13.5	0.23
Duration of illness (yrs)	14.1±12.0	7.4±10.5	0.01
Headache frequency (mo)	23.2±7.3	19.9±8.5	0.08
Headache duration (hours)	14.6±9.0	13.9±9.5	0.75
Pain index	7.3±1.92	6.6±1.7	0.01
Disability score	5.7±3.1	4.3±2.2	0.02
Analgesics usage frequency (mo)	21.5±6.4	3.0±4.0	<0.001
Dosage of analgesics (tablet/d)	2.5±1.2	1.0±1.1	<0.001

Pain index = (Present[0-10] + Worst[0-10] + Average[0-10] pain intensity) / 3

Disability score = (interference to Daily[0-10] + Social[0-10] + Work[0-10] activities) / 3

AO; analgesics overdose, NO; without analgesics overdose.

Table 2. Previous analgesics usage in patient with chronic tension type headache

	CTTH-AO		CTTH-NO	
Simple analgesics	4	AAP(2),IPF(2)	10	AAP(9),IPF(1)
Caffeine contained compound analgesics	29	GR(12),PR(9),PZ(4),NS(2),SC(1),SD(1)	11	GR(7),PZ(4)
Unclassified	1		1	
Unknown	4		2	
None	0		17	

AAP; Acetaminophen, IPF; Ibuprofen, GR; Geworin (AAP 300 mg + CAF (anhydrous caffeine) 50 mg + isopropylantipyrene 150 mg), PZ; Penzal (AAP 250 mg + CAF 50 mg + i-propylantipyrene 200 mg + aminoethanol bitartrate 25 mg), PR; Panpyrin (AAP 300 mg + CAF 50 mg + d-methylephedrine HCl 20 mg + glycerol guaiaicholate 80 mg), NS; Noesin (AAP 500 mg + CAF 30 mg), SD; Saridon (AAP 250 mg + CAF 50 mg + i-propylantipyrene 150 mg), SC; Sinoca (CAF 50 mg + chlorophenylamine 4 mg + phenylpropanolamine 25 mg)

AO; analgesics overdose, NO; without analgesics overdose.

CTTH-AO와 CTTH-NO 환자군의 평균 연령은 각각 49.3±12.4세와 44.7±13.5세로 대조군의 48.3±9.0세와 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다.

CTTH-AO와 CTTH-NO 환자군의 두통 특성은 Table 1에 요약하였다. CTTH-AO 환자군에서 CTTH-NO 환자군에 비해 두통의 유병 기간이 길었고($p=0.01$) 두통의 강도가 크며($p=0.01$) 일상 생활에 대한 간섭이 심한 무능 정도(disability)가 컸고 통계적으로 유의하였다. 또 CTTH-AO 환자들이 CTTH-NO 환자들에 비해 두통이 보다 빈번하였으나 통계적인 의미는 없었다($p=0.08$). CTTH-AO 환자들은 진통제를 평균적으로 하루에 약 2.5알씩 한 달에 21.5일의 빈도로 사용하고 CTTH-NO 환자들은 하루 약 1알씩 한 달에 3.0일 정도 사용하는 것으로 나타

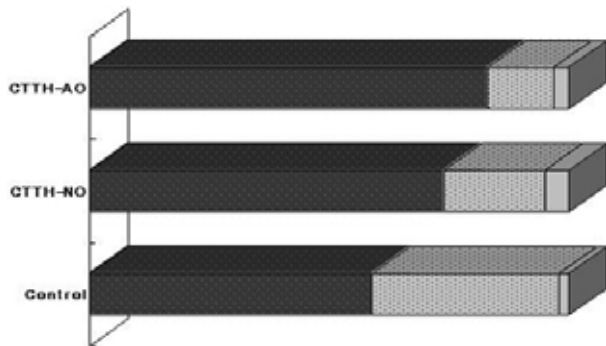


Figure 1. Distribution of genotypes distribution of 5-HTTLPR in patients chronic tension type headache and controls.

Statistically significant differences were as follows:
Genotype frequency were accessed between S/S and S/L plus L/L Groups (CTTH-AO vs CTTH-NO vs control) $\chi^2=7.86$ (2 df), $P=0.020$
Groups CTTH-AO vs (CTTH-NO, control) $\chi^2=4.85$ (1 df), $P=0.02$

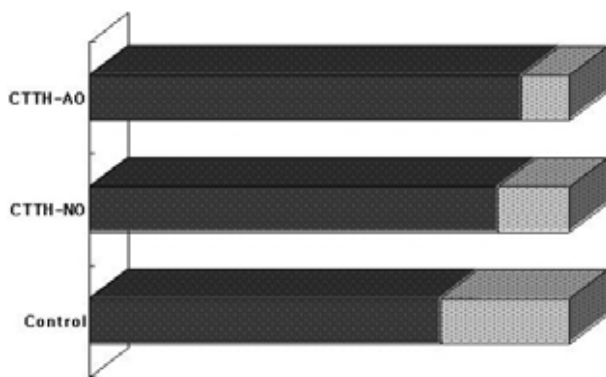


Figure 2. Distribution of allele frequency of 5-HTTLPR in patients chronic tension type headache and controls.

Statistically significant differences were as follows:
Groups (CTTH-AO vs CTTH-NO vs control) $\chi^2=10.3$ (2 df), $P=0.006$
Groups CTTH-AO vs (CTTH-NO, control) $\chi^2=6.52$ (1 df), $P=0.011$

났다. CTTH-AO 환자 38명 중 29명(73%)에서, CTTH-NO 환자들은 진통제를 전혀 사용하지 않은 17명을 제외한 23명 중 11명(48%)에서 caffeine이 포함된 복합진통제를 사용하였다고 응답하였다(Table 2).

CTTH-AO 및 CTTH-NO 환자군과 대조군에서 5-HTTLPR의 유전자형 분포와 대립유전자 빈도는 Fig. 1과 2에 나타내었다. S/S 유전자형의 빈도가 CTTH-AO 및 CTTH-NO 환자군에서 83% 과 74%, 대조군에서 59%로 세 군 간에 의미 있는 차이를 보였으며($p=0.02$), 특히 CTTH-AO 환자군에서 CTTH-NO 환자군 및 대조군에 비해 의미 있게 높은 빈도를 나타내었다($p=0.02$). S 대립 유전자의 빈도 또한 CTTH-AO 및 CTTH-NO 환자군에서 90%와 85%, 대조군에서 73%으로 세 군 간에 의미 있는 차이를 보였고($p=0.006$), CTTH-AO 환자군에서 CTTH-NO환자군 및 대조군에 비해 의미 있게 높은 빈도를 나타내었다($p=0.011$).

K-TPQ를 통해 측정된 HA는 CTTH-AO환자군에서 22.3점, CTTH-NO환자군에서 19.9점으로 대조군의 16.3점에 비해 모두 의미 있게 높았다($p<0.001$). CTTH-AO와 CTTH-NO 환자군의 비교에서는 CTTH-AO에서 높은 경향을 보였으나 통계적으로는 유의하지 않았다.

전체 CTTH 환자들을 5-HTTLPR 유전자형에 따라 S/S 군과 S/L+L/L 군으로 나누어 비교한 진통제의 사용 빈도는 S/S군에서 13.3일로 S/L+L/L군의 7.0일에 비해 의미 있게 높았다($p=0.02$).

Table 3. Comparison of harm avoidance dimension in patients with chronic tension type headache

	Harm avoidance	
	Mean±SD	95% Confidence interval (CI)
Control	16.3±6.3	14.9~17.7
CTTH-NO	19.9±6.7*	17.4~22.4
CTTH-AO	22.3±5.4*	20.2~22.5

Statistically significant differences from the control group were as follows: * $P<0.001$ after Bonferroni correction.

Table 4. Difference in analgesics usage frequency between 5-HTTLPR S/S allele and 5-HTTLPR S/L, L/L allele

	Frequency of analgesics usage (day/mo)	
	Mean±SD	95% Confidence interval (CI)
S/S allele	13.3±11.3	0.4-16.3
S/L, L/L allele	7.0±8.6	2.4-11.6

$P=0.02$

고 찰

이번 결과에서 CTTH-AO 환자들의 약 3/4에서 진통을 목적으로 caffeine이 포함된 복합진통제를 사용하는 것으로 나타나 CTTH-NO 환자와 두드러진 대조를 보이고 있다. Ad HOC committee에서 이미 caffeine을 두통을 유발하고 반동현상을 일으키는 약물로 선언하였고 하루 약 2.5컵의 coffee에 포함된 정도의 caffeine을 지속적으로 섭취하는 사람들에게 caffeine의 사용을 금한 경우 약 52%에서 반동성 두통이 나타난다고 한다.²³ 이전의 국외 보고에 비해 caffeine이 포함된 복합진통제의 사용 빈도가 높고 ergotamine제제의 과용이 현저히 적었던 이유는, transformed migraine 환자들이 이미 대상에서 제외되었고, caffeine이 포함된 복합진통제가 과다한 광고 및 국내 의료 현실에서 일반인에게 쉽게 노출되기 때문이라고 생각된다. 따라서 caffeine이 포함된 복합진통제의 사용은 만성 긴장형두통 환자들에서 진통제 과용에 대한 위험인자가 될 수 있으므로 사용 시 세심한 주의가 필요하다.

본 연구에서는 CTTH-AO 환자군에서 두통이 높은 강도의 통증으로 보다 빈번하게 나타나고 일상적 생활에 대한 간섭이 심한 무능상태가 두드러졌다. 이러한 결과는 만성 긴장형두통 환자들에서 두통이 심하기 때문에 진통제를 과용하게 되는 것인가 아니면 진통제를 과용함에 따라 두통이 심해지는 것인가 하는 인과적 관계에 따라 다른 해석이 가능하다고 생각된다. 이에 대해 여러 연구가 있었고 현재까지 많은 논란이 되고 있으나 후자의 가능성이 보다 강하게 제시되고 있다.²⁴ 관절염으로 진통제를 정기적으로 복용하는 105명의 환자들에서 발생한 8명의 만성 두통 환자 중 7명이 만성 두통의 발병에 앞서 진통제의 정기적 복용이 선행되었고⁴ 진통제의 과용이 있는 만성 두통 환자들에서 진통제의 사용을 일정 기간 금한 후 두통이 현저하게 감소되었다는 보고들은 진통제의 과용이 두통에 의한 결과이기 보다 통증을 강화시키는 원인적 측면이 강함을 뒷받침한다.^{25,26} 진통제의 과용이 있는 만성 두통 환자들에서 나타나는 반복적 통증 자극에 대한 시간적 가산(temporal summation)과 wind up 현상이 일정 기간 진통제의 사용을 금한 후 소실되며 이들의 CSF 내 beta-endorphin이 정상인에 비해 유의하게 감소하였다는 결과는 진통제의 과용이 통증에 대한 중추적 감각기전(central sensitization)에 관여함을 시사한다.^{27,28} 진통제 과용이 있는 만성 두통 환자들에서 정상인보다 감소된 세로토닌 농도가 진통제의 사용을 금한 후 정상으로 회복되고 동물실험에서 paracetamol을 만성적으로 처치하면 세로토닌 신경전달계의 가소성이 나타나 약제의 진통효과가 감소할 뿐 아니라 오히려 통증을 유발시킨다는 결과 또한 생화학적인 측면에서 만성 두

통에 진통제의 과용이 세로토닌 대사와 연관됨을 보여주고 있다.²⁹⁻³¹

본 연구의 결과에서 CTTH-AO군이 CTTH-NO군에 비해 두통의 유병 기간이 길어 CTTH-NO 환자들의 일부에서 두통이 오래 지속됨에 따라 CTTH-AO 환자군으로 이행될 가능성이 높아질 수 있음을 생각하게 한다. 그러나 진통제의 과용이 반드시 일정 기간의 진통제의 비정기적 사용을 전제로 발전되는가에 대해서는 현재까지 많은 논란이 되고 있으며, 본 연구의 CTTH-NO군에 진통제를 전혀 사용하지 않았던 환자들도 포함되어 있어 이를 단정적으로 결론짓기는 어렵다고 생각한다. 따라서 향후 연구를 통해 만성 두통 환자들 중 진통제를 사용하고 있는 환자들을 유병 기간에 따라 세분하여 진통제의 사용 빈도가 유병 기간에 따라 늘어나는지 확인하는 것이 바람직하다고 생각한다.

본 연구에서는 CTTH 환자들에서 진통제 과용 여부에 따라 5-HTTLPR 유전자형에 의미 있는 차이를 보였고, 특히 5-HTTLPR S/S 유전자형에서 진통제의 사용 빈도가 증가함을 보여주었다. 알코올 의존 및 아편 중독을 포함한 약물 남용성 경향과 세로토닌 대사와의 연관성은 이전의 많은 연구에서 보고되었다.^{17,18} 심한 금단 증상을 겪는 알코올 의존 환자에서 5-HTTLPR의 S/S 유전자형의 빈도가 높고, 아편 중독이 VNTR의 특정 유전자형과 연관되고 있음은 약물 남용에 있어 특히 세로토닌 수송체가 유전적인 요소로 관여함을 의미한다.^{15,16,32,33} 위해 회피 차원 역시 아편 중독을 포함한 약물 중독 환자들에서 두드러지며 특히 한번 시작하면 중단 할 수 없는 통제의 상실적 경향과 관련이 많다고 한다.^{18,34,35} 2004년 Pud 등은 70명의 건강인을 대상으로 통증에 대한 반응성과 위해 회피 차원을 조사한 후 위해 회피 차원이 높을수록 통증에 대한 역치가 낮고 통증의 반응 크기가 높다고 하였다.¹⁹

이러한 보고들을 바탕으로 본 연구의 결과를 정리해 보면, 만성 두통 환자들 중 일부에서 세로토닌 대사와 관련된 내재적이며 유전적인 인자를 지니고 있어 진통제 과용에 노출될 수 있는 위험요소로서 작용하고, 이들이 진통제를 과용함에 따라 통증의 감각 기전 및 강화된 반응성 등을 통해 두통이 보다 심해지는 결과를 초래하며 이후 악순환을 유발하는 것이라 할 수 있겠다.

REFERENCES

1. Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascual J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999;39:190-196
2. Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug induced refractory

- headache clinical features and management. *Headache* 1990;30:634-638.
3. Warner JS. Time required for improvement of an analgesic rebound headache. *Headache* 1997;38:229-230.
 4. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache* 2003;43:179-190.
 5. Granella F, Farina S, Malferrari G, Manzoni GC. Drug abuse in chronic headache: a clinico-epidemiologic study. *Cephalalgia* 1987;7:15-19.
 6. Medina JL, Diamond S. Drug dependency in patients with chronic headaches. *Headache* 1977;17:12-14.
 7. Andersson PG. Ergotamine headache. *Headache* 1975;15:118-121.
 8. Lesch KP, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL, et al. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect* 1994;95:157-162.
 9. Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, et al. Antidepressant and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:2542-2546.
 10. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996;66:2621-2624.
 11. Cloninger CR. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr Dev* 1986;4:167-226.
 12. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:573-588.
 13. Hansenne M, Ansseau M. Harm avoidance and serotonin. *Biol Psychol* 1999;51:77-81.
 14. Hansenne M, Pitchot W, Moreno AG, Reggers J, Machurot PY, Ansseau M. Harm avoidance dimension of the Tridimensional Personality Questionnaire and serotonin-1A activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 1997;42:959-961.
 15. Galeeva AR, Gareeva AE, Iur'ev EB, Khusnutdinova EK. VNTR polymorphisms of the serotonin transporter and dopamine transporter genes in male opiate addicts. *Mol Biol* 2002;36:593-598.
 16. Wiesbeck GA, Weijers HG, Wodarz N, Keller HK, Michel TM, Herrmann MJ, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and personality traits in primary alcohol dependence. *World J Biol Psychiatry* 2004;5:45-48.
 17. Gerra G, Zaimovic A, Zambelli U, Delsignore R, Baroni MC, Laviola G, et al. Neuroendocrine correlates of depression in abstinent heroin-dependent subjects. *Psychiatry Res* 2000;96:221-234.
 18. Gerra G, Zaimovic A, Timpano M, Zambelli U, Begarani M, Marzocchi GF, et al. Neuroendocrine correlates of temperament traits in abstinent opiate addicts. *J Subst Abuse* 2000;11:337-354.
 19. Pud D, Eisenberg E, Sprecher E, Rogowski Z, Yarnitsky D. The tridimensional personality theory and pain: harm avoidance and reward dependence traits correlate with pain perception in healthy volunteers. *Eur J Pain* 2004;8:31-38.
 20. Gerra G, Caccavari R, Zaimovic A, Palladino M, Chittolini B, Giucastro G, et al. Serotonergic function in mothers of opioid addicts: correlation with comorbid depression. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:36-42.
 21. Mash DC, Staley JK, Izenwasser S, Basile M, Rutenber AJ. Serotonin transporters upregulate with chronic cocaine use. *J Chem Neuroanat* 2000;20:271-280.
 22. Headache classification committee of International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders cranial neuralgias, and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8 suppl 7:1-96.
 23. Silverman K, Evans SM, Strain EC, Griffiths RR. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *N Engl J Med* 1992;327:1109-1114.
 24. Tepper SJ. Debate: analgesic overuse is a cause, not consequence, of chronic daily headache. Analgesic overuse is a cause of chronic daily headache. *Headache* 2002;42:543-547.
 25. Linton-Dahlof P, Linde M, Dahlof C. Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication: a retrospective study. *Cephalalgia* 2000;20:658-662.
 26. Rapoport AM, Weeks RE, Sheftell FD, Baskin SM, Verdi J. The 'analgesic washout period': a critical variable in the evaluation of headache treatment efficacy. *Neurology* 1986;36 suppl 2:100-101.
 27. Fusco BM, Colantoni O, Giacobuzzo M. Alteration of central excitation circuits in chronic headache and analgesic misuse. *Headache* 1997;37:486-491.
 28. Nappi G, Facchinetti F, Martignoni E, Petraglia F, Manzoni GC, Sances G, et al. Endorphin patterns within the headache spectrum disorders. *Cephalalgia* 1985;5 Suppl 2:201-210.
 29. Shimomura T, Takahashi K. Alteration of platelet serotonin in patients with chronic tension-type headache during cold pressor test. *Headache* 1990;30:581-583.
 30. Rolf LH, Wiele G, Brune GG. 5-Hydroxytryptamine in platelets of patients with muscle contraction headache. *Headache* 1981;21:10-11.
 31. Srikiatkachorn A, Tarasub N, Govitrapong P. Effect of chronic analgesic exposure on the central serotonin system: a possible mechanism of analgesic abuse headache. *Headache* 2000;40:343-350.
 32. Sander T, Harms H, Lesch KP, Dufeu P, Kuhn S, Hoehe M, et al. Association analysis of a regulatory variation of the serotonin transporter gene with severe alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:1356-1359.
 33. Sander T, Harms H, Dufeu P, Kuhn S, Hoehe M, Lesch KP, et al. Serotonin transporter gene variants in alcohol-dependent subjects with dissociative personality disorder. *Biol Psychiatry* 1998;43:908-912.
 34. Cloninger CR, Sigvardsson S, Przybeck TR, Svrakic DM. Personality antecedents of alcoholism in a national area probability sample. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:239-244.
 35. Howard MO, Kivlahan D, Walker RD. Cloninger's tridimensional theory of personality and psychopathology: applications to substance use disorders. *J Stud Alcohol* 1997;58:48-66