

긴장형 두통

서울의료원 신경과학교실, 을지외과대학 을지병원 신경과학교실*

안 지 영 · 김 병 건*

Tension-type Headache

Jin Young Ahn, M.D., Byung Kun Kim, M.D.*

Department of Neurology, Seoul Medical Center, Seoul, Korea

Department of Neurology, Eulji University School of Medicine, Eulji Hospital, Seoul, Korea*

Tension-type headache (TTH) is the most common type of primary headache disorder. However TTH is an ill-defined and heterogeneous syndrome, which is diagnosed mainly by the absence of features of other headache disorders especially migraine. Despite the high prevalence and impact, knowledge about pathogenesis of TTH is still limited. Peripheral myofascial mechanism and central pain processing mechanism are implicated but their role in pathogenesis of TTH varies with the frequency of headache and among patients. Chronic tension type headache differs from episodic form in frequency, lack of response to treatment, more medication overuse, and more impact on quality of life.

Korean Journal of Headache 10(1):35-46, 2009

Key Words: Tension-type headache, Diagnosis, Treatment

서 론

긴장형 두통은 가장 흔한 형태의 두통으로 중등도 이하 강도의 비박동성 통증이 양측으로 나타나는 경우가 흔하다. 병인은 아직 불확실하지만 마음이나 근육의 긴장이 중요한 원인이 될 것이라 생각하여 IHS 분류에서는 ‘긴장형’ 두통으로 명칭하고 있다. 긴장형 두통은 원인을 잘 모르고 특징적인 임상양상이 없어 다른 두통(주로 편두통)이 배제된 상태에서 진단이 내려지지만 경미한 무조짐 편두통이나 뇌종양 등의 기질적 원인에 의한 두통과 유사한 점이 많아 진단이 어려운 경우가 흔하다. 또한 가장 흔한 두통 질환임에도 불구하고 편두통 만큼 그 연구가 활발히 이루어지지 않았는데,

그 이유는 통증의 강도가 약하고 그로 인한 장애가 적어 환자들이 스스로 진단하고 치료하는 경우가 흔하여 보건당국이나, 임상 연구자 및 제약업체의 관심도가 적기 때문이다.

분 류

1988년의 국제두통학회의 분류에서는 한 달에 15일 미만으로 보이는 삽화성 긴장형 두통(episodic tension-type headache)과 15일 이상 보이는 만성 긴장형 두통(chronic tension-type headache)으로 나누었다.¹ 2004년도 ICDH-II 분류에서는 삽화성 긴장형 두통을 다시 저빈도(infrequent)와 고빈도(frequent) 삽화성 긴장형 두통으로 나누었는데(표 1) 저빈도형의 경우 환자에게 두통으로 인한 영향이 거의 없는 반면 고빈도형의 경우 상당한 불편을 줄 수 있고, 경우에 따라서는 투약을 요할 수 있기 때문에 세분화하였다.² 무조짐 편두통의 진단기준에 맞지 않으면서 삽화성 긴장형 두통의 기준 중 한 가지를 만족하지 못하는 두통은 개연적 긴장형 두통(probable ten-

Corresponding for Author: **Byung Kun Kim, M.D.**

Address: Department of Neurology, Eulji Hospital, 280-1 Hagye-dong, Nowon-gu, Seoul, 139-711, Korea

TEL: +82-2-970-8311 FAX: +82-2-974-7785

E-mail: kbbk1403@eulji.ac.kr

표 1. 긴장형 두통의 분류

-
- A) 저빈도 삽화성 긴장형 두통
 가. 두개 주변 압통과 관련된 저빈도 삽화성 긴장형 두통
 나. 두개 주변 압통을 관련되지 않은 저빈도 삽화성 긴장형 두통
- B) 고빈도 삽화성 긴장형 두통
 가. 두개 주변 압통과 관련된 고빈도 삽화성 긴장형 두통
 나. 두개 주변 압통을 관련되지 않은 고빈도 삽화성 긴장형 두통
- C) 만성 긴장형 두통
 가. 두개 주변 압통과 관련된 만성 삽화성 긴장형 두통
 나. 두개 주변 압통을 관련되지 않은 만성 삽화성 긴장형 두통
- D) 개연적 긴장형 두통
 가. 개연적 저빈도 삽화성 긴장형 두통
 나. 개연적 고빈도 삽화성 긴장형 두통
 다. 개연적 만성 긴장형 두통
-

sion-type headache)로 분류한다. 각 아형은 다시 두개 주변 압통(pericranial tenderness)의 유무로 더 세분되는데, 둘 사이의 병태생리학적, 임상적 그리고 치료적인 차이에 대한 자료는 아직 없다.

역 학

두통은 신경과 영역에서 가장 흔한 임상증상이며, 그 중에 긴장형 두통은 제일 많은 부분을 차지한다. 유럽에서의 한 역학 조사에서 보면 평생 유병률이 79%였고, 3%가 만성 긴장형 두통이었다.³ 남성이 69%, 여성이 88%로 여성에서 흔하지만(특히 고빈도 삽화성과 만성 긴장형 두통에서 더욱 그렇다), 편두통 만큼 남녀간의 유병률 차이가 두드러지지는 않는다. 그리고 유병률은 20세에서 50세 사이에 이환되는 경우가 많으며, 남녀 모두에서 나이가 증가함에 따라 줄어드는 경향을 보인다.⁴

병태생리

긴장형 두통이란 병명이 쓰인 지는 그리 오래되지 않았다. 그 이전에는 신경성두통, 스트레스두통(stress headache), 긴장성두통(tension headache), 근육수축두통(muscle contraction headache) 또는 정신성두통(psychogenic headache) 등으로 불렸으며, 이는 그 원인이 과도한 스트레스나 근육의 지속적인 수축에 있음을 암시하지만 아직까지 그 원인은 명확하게 밝혀지지 않았다. 오히려 최근 연구들에 의하여 이런 개념이 점차로 퇴색되고 있다. 긴장형 두통의 병인은 아마도 여러 가지 요인들이 얹혀 있을 것이다. 두통의 임상 양상도 개체간에 또는 한 개인 안에서도 두통이 발현할 때마다 다를 수 있

다. 이렇듯 그 임상 양상과 진단이 명확하지 않은 질환에서 병태생리학적 기전을 밝히는 것은 어려운 일이다. 특히 말초성(peripheral) 요인과 중추성(central) 요인 중에 어떤 것이 두통 발병의 원인인지 아직도 명확하지 않다. 대체로 말초성 요인은 삽화성 긴장형 두통의 원인으로, 중추성 요인은 만성 긴장형 두통의 원인으로 작용할 것으로 생각한다.⁵ 평소 건강한 사람에서 일회성으로 나타나는 두통의 발작은 주로 신체적인 스트레스나 정신적인 스트레스에 기인할 것이다. 여기에 두개 주변의 통증이나 불량한 자세에서 오는 근육의 이상도 삽화성 긴장형 두통의 원인일 수 있다. 이 경우에는 근육에서 유입되는 유해한 자극이 긴장형 두통을 일으키는 원인으로 생각할 수 있다. 이런 현상이 자주 오랫동안 반복됨으로 해서 중추 신경계가 변화, 즉 중추감작(central sensitization)에 의하여 나타나는 두통이 만성 긴장형 두통으로 추정된다. 만성 긴장형 두통에서 중추 신경계의 변화는 주로 두개 주변 근육근막 조직(pericranial myofascial tissue)에서 오는 유해한 자극으로 인하여 등쪽돌기신경세포(dorsal horn neuron)들이 감작이 되어 정상적인 상태에서는 느끼지 않아야 될 정도의 자극에도 통증을 느끼게(allodynia) 만드는 것이다. 척수상부(supraspinal) 구조물들에 대한 유해한 자극의 증가는 결국 척수 등쪽돌기(spinal dorsal horn)와 삼차신경신경세포(trigeminal neuron)에서 통증의 전달을 억제하는 작용을 감소시키고, 두개 주변 근육을 활성화시킨다. 중추신경 또는 말초신경계의 이런 과민성이 결국 두통을 발생시키는 주요 요인으로 작용한다.⁶

1. 중추 요인

만성 긴장형 두통 환자에서는 일반적인 통증에 대한 민감도도 매우 증가되어 있는 반면 삽화성 긴장형 두통에서는 그렇지 않다. 통증, 온도 및 전기적인 자극에 대한 역치가 낮아져 있는 만성 긴장형 두통 환자는 쉽게 두통을 보인다. 반복되는 삽화성 두통이 이런 과흥분된 중추신경계를 만들고, 이는 바로 만성 긴장형 두통으로 진행하게 되는 것으로 보인다.^{7,8}

2. 말초 요인

긴장형 두통의 병인에서 말초 요인의 역할은 아직 그 근거가 미약하다. 하지만 긴장형 두통에서 근육통증의 증가는 가장 일관되고 뚜렷한 현상이고, 두개 주변 근육의 통증과 긴장형 두통의 강도와 빈도는 비례하기 때문에 말초근육의 이상이 매우 중요할 것이라 추정된다. 통증의 발생부위가 어디인지는 불분명하지만 근섬유, 인대접합부 또는 근막으로

생각된다. 그러므로 지속적인 근육의 수축이 두통 발현의 원인일 것이라는 생각은 더 이상 타당하지 않다.^{9,10}

3. 신경전달물질 및 산화질소

산화질소(nitric oxide)는 혈관을 확장시킴으로써 두통을 유발시킬 수 있는 물질이다. 비록 이 통증은 두개 주변의 통증은 아니지만, 중추신경계의 과민성을 초래함으로써 만성 긴장형 두통의 발생에 중요한 역할을 할 것이라 여겨진다.^{11,12} 그 증거로 산화질소합성효소(nitric oxide synthase, NOS)의 억제물질을 사용하면 두통의 발생이 감소하는 것이 관찰되었으며, 현재 임상 연구가 진행 중에 있다.

Calcitonin-gene-related peptide (CGRP)는 편두통 및 군발두통에서 혈중농도가 증가되는 것이 관찰되는데 만성 긴장형 두통에서도 박동성 두통이 동반될 때에는 증가한다.¹³ 이는 편두통과 비슷한 임상 양상을 보이는 일부 긴장형 두통의 경우 편두통과 병태생리적으로 연관성이 있음을 시사하는 소견이다.

Serotonin(5-HT)과 긴장형 두통과의 연관성은 연구마다 결과가 일치하지 않지만, 삼화성 긴장형 두통과 만성긴장형 두통이 서로 다른 혈중 농도를 보이는 것으로 추정된다. Sumatriptan에 반응을 보이는 만성 긴장형 두통은 시상하부의 5-HT 수용체의 민감도가 감소되어 있으며, 특히 편두통과 같이 동반된 경우는 경도의 편두통 발작이 긴장형 두통의 발작과 매우 유사하기 때문에 긴장형 두통에도 sumatriptan이 잘 듣는 것으로 보인다.¹⁴

4. 유전 요인

긴장형 두통의 유전적인 연구는 거의 없는 실정이다. 그렇지만 편두통과는 달리 긴장형 두통에서는 유전적인 요인이 적다는 것이 대체적인 의견이다. 그러나 삼화성 긴장형 두통보다는 만성 긴장형 두통에서 조금 더 유전적인 요인이 작용할 것이라 생각되는데, 이는 일란성과 이란성 쌍둥이의 삼화성 긴장형 두통 연구에서 의미 있는 차이점을 발견하지 못한 반면 만성 긴장형 두통 환자의 가족이 일반인에 비하여 약 세배 정도 높은 발병률을 보이는 것으로 알 수 있다.^{15,16}

임상 소견

1. 두통 양상

긴장형 두통 발작의 지속시간은 30분에서 7일까지로 매우 다양하다. 전형적인 긴장형 두통의 발작은 중등도 이하의 강

도를 보이는 비박동성 통증이 양측으로 보이며, 구역, 구토, 빛공포증, 소리공포증 등의 동반증상이 관찰되지 않는 경우이다. 두통의 양상은 말로 표현하기가 어려워 환자마다 같은 두통을 다르게 표현하곤 한다. 주로 ‘무겁다’, ‘누르는 듯하다’, ‘조인다’, ‘어깨에 무엇을 올려놓은 것 같다’ 등으로 표현한다. 두통의 강도는 사람마다 서로 다르며, 심지어 같은 환자에서도 두통 발작에 따라 두통의 강도가 다르게 나타나기도 한다. 긴장형 두통의 강도는 두통의 빈도에 비례하여 증가하는 경향이 있다. 종종 환자에서 두통이 오후에 시간이 지나면서 더 심해짐을 호소하는데, 이는 낮 동안의 일이나 스트레스에 기인 한다고 볼 수 있다. 그러나 강도가 심하고 빈도가 잦은 경우에는 아침 기상 시부터 두통이 시작되어 낮 동안의 활동에 영향을 받지 않고, 하루 종일 비슷하게 지속되는 경향이 있다. Rasmussen 등의 역학 연구에 의하면 양측 두통이 약 90%로 나타났으나 연구마다 차이가 있다.³

두개 주변 압통은 긴장형 두통의 강도와 빈도에 밀접하게 연관되어 있으며 쉽게 찾아낼 수 있다. 또한 두통 이외에 불면증, 피로감, 초조, 식욕부진 및 집중력 저하 등의 증상이 동반될 수 있다.

2. 유발 요인과 악화 요인

편두통과 긴장형 두통을 비교한 연구들은 두 질환 사이에 유발요인에서 큰 차이가 없음을 보여주고 있다.^{17,18} 대부분의 연구에서 스트레스와 정신과적인 문제가 긴장형 두통의 가장 흔한 유발요인으로 보고하고 있지만, 그 빈도는 편두통과 큰 차이가 없다. 두 질환 모두 스트레스, 수면부족, 피로 및 불규칙한 식사가 가장 흔한 유발요인이다. 냄새, 빛, 흡연 및 기후변화가 편두통에서 더 흔한 유발요인이기는 하지만, 긴장형 두통의 유발요인도 된다. 심지어는 술과 월경도 역시 일부 긴장형 환자에서는 유발요인이 될 수 있다(표 2). 악화 요인도 비슷하여 편두통 악화요인의 대부분이 긴장형 두통도 악화시킨다. 편두통은 긴장형 두통의 발생을 조장하기도 하는데, 편두통이 동반된 긴장형 두통은 두통의 빈도가 잦고 지속시간은 긴 경향이 있다. 편두통과 긴장형 두통에서 발생하는 뇌의 여러 가지 화학전달 물질들의 변화는 유사한 점이 많아 두 가지 두통이 밀접하게 연관이 되어 있을 것으로 생각된다. 긴장형 두통 발작 중에도 편두통의 특징을 보이는 발작이 있는 경우가 있고, 반대로 아주 경미한 편두통의 발작은 긴장형 두통의 발작과 구별이 안 되기도 한다. 실제로 편두통 환자들이 긴장형 두통을 같이 가지고 있는 경우가 많다.

표 2. 긴장형 두통의 유발요인

- 스트레스
- 우울증 및 불안증
- 수면부족 등 수면습관의 변화
- 식사 거르기
- 불량한 자세
- 불편한 자세나 한가지 자세로 오랫동안 일하기
- 신체활동의 감소
- 월경, 임신, 폐경, 호르몬제 사용 등 호르몬의 변화
- 약물 과용

진단 및 감별진단

긴장형 두통의 진단은 임상소견에 의해 내려지며 특별히 진단을 위한 검사가 있는 것은 아니다. 우선 두통의 양상이 긴장형 두통에서 보이는 임상소견과 같으며, 진단기준에 맞아야 한다. 신경학적인 검사를 포함하여 일반적인 다른 검사에서는 이상을 보이지 않아야 한다. 긴장형 두통 중에서 가장 흔한 저빈도 삽화성 긴장형 두통은 두통의 강도와 빈도가 낮아 병원에 오는 일이 드물고 자주 두통이 나타나는 고빈도 삽화성이나, 만성 긴장형 두통은 다른 두통들 즉 약물과용두통이나, 다른 이차두통(secondary headache)과의 감별이 중요하다.

1. 진단기준(표 3)

ICHD-II에 의하면 다음 네 가지 두통양상 중에 적어도 두 가지가 있어야 한다.

- ◆ 통증이 머리와 목의 양측에 나타난다.
- ◆ 통증의 양상은 비박동성으로 조이거나 누르는 듯이 지속해서 나타난다.
- ◆ 통증의 강도는 약하거나 중등도 이하로 나타난다.
- ◆ 일상적인 활동에 두통이 악화되지 않는다.

이와 더불어 다음 두 가지를 만족하는 두통이 최소한 10회 이상 있어야 한다.

- ◆ 두통은 30분에서 7일까지 지속된다.
- ◆ 다른 질환과의 관련성이 없다.

긴장형 두통은 객관적으로 확인할 수 있는 영상학적 또는 임상병리적 검사가 없기 때문에 임상 소견으로 진단된다. ICHD-II의 진단기준은 두통의 지속시간, 두통의 특성 및 동반 증상에서 긴장형 두통과 편두통이 대립되어 있어 두 질환의 감별이 가능하도록 하였다. 즉 긴장형 두통은 비박동성, 양측성, 중등도 이하의 두통강도를 가지며, 두통 중 일상적인 활동에 의하여 두통이 악화되지 않는 특징을 가진다. 아울러 두통 중 식욕저하는 동반될 수 있지만, 편두통의 일반적인 특징

표 3. 긴장형 두통의 진단기준(ICHD-II 진단기준)

- A. 기준 B-D를 만족하는 두통이 한달 평균 하루 미만(1년에 12일 미만)으로 적어도 10번 이상 발생
- B. 두통은 30분에서 7일간 지속함.
- C. 두통은 다음 양상 중 적어도 두 가지 이상을 가진다.
 1. 양측성
 2. 압박감/조이는 느낌(비박동성)
 3. 경도 또는 중등도의 강도
 4. 걷기나 계단 오르기 같은 일상 신체활동에 의해 악화되지 않음.
- D. 다음의 두 가지 모두를 만족함.
 1. 구역이나 구토가 없음(식욕부진은 있을 수 있음)
 2. 빛공포증이나 소리공포증 중 한가지만 있을 수 있음.
- E. 다른 질환에 기인하지 않음.

인 구역이나 구토가 동반되면 안 된다. 하지만 긴장형 두통의 빈도가 잦은 경우에는 경미한 구역이 동반될 수 있어 ICHD-II에서는 만성 긴장형 두통의 진단기준에는 경미한 구역을 허용하였다. 빛과 소리공포증은 편두통에 흔한 동반증상이므로 두 가지가 동시에 나타나는 경우는 원칙적으로 진단에서 제외된다. 하지만 빛공포증과 소리공포증 중에 어느 한 가지를 보이는 경우는 진단기준에 허용하였다. 그리고 위의 모든 조건에 다 맞지만, 한 가지가 맞지 않을 경우에는 일단 편두통 또는 개연적편두통을 의심해 보아야 하고, 그 진단기준에 맞지 않으면 개연적 긴장형 두통으로 진단하도록 하였다.

시각, 언어, 감각 및 운동 등 각종 조짐증상이 나타나는 경우는 긴장형 두통을 배제할 수 있다. 그리고 안면부 자율신경계 이상 증상의 동반 역시 긴장형 두통에서는 극히 드물다.

ICHD-II의 긴장형 두통 진단기준은 편두통과 극명하게 구별된 것처럼 보이지만, 환자의 증상이 두 질환의 경계선에 있거나 두통 때마다 임상 양상이 다르게 나타나는 경우에는 두 질환의 감별은 매우 어려워진다. 또한 뇌종양 등 기질적 원인에 의한 두통도 긴장형 두통의 양상으로 나타나는 경우가 흔하다. 그러므로 비전형적인 두통을 보이거나 진단기준에 조금 모자라는 경우 그리고 다른 질환과 증상이 겹치는 경우에는 감별진단에 주의를 기울여야 한다.

2. 삽화성 긴장형 두통과 편두통의 감별진단

삽화성 긴장형 두통과 무조짐 편두통(migraine without aura)의 구별은 쉽지 않다. 처음 내원한 환자가 간헐적으로 발생하는 심한 두통을 호소하는 경우 긴장형 두통보다는 편두통을 염두에 두어야 한다. 긴장형 두통이 유병률은 높지만 두통의 강도도 심하지 않아 병원을 찾는 경우가 많지 않게 때문이다. 이런 환자들에게 이후의 두통 양상을 두통일기에 기

록하게 한 후 확인하면 대부분 편두통으로 진단된다. 간헐적으로 발생하는 일차두통의 진단에 있어 두통일기는 매우 중요하다. 두통의 진단에 필수적인 중요한 증상들이 많은 데 이를 환자들이 기억하지 못하거나 놓치기 쉬워 오진되는 경우가 흔하다. 가령 일측에 국한된 박동성 두통이라도 강도가 약하고, 일상생활에서도 나빠지지 않는다면 아마도 진단은 긴장형 두통에 가까울 것이다. 이런 두통의 정확한 진단을 위해서는 다른 많은 것들에 대한 병력청취가 중요하지만, 환자들은 이들을 잘 기억하지 못하거나 제대로 표현하지 못하기 쉽다. 한 연구를 보면 처음에 긴장형 두통으로 진단을 내렸다가 나중에 두통일기 등을 통해서 편두통으로 진단이 바뀌는 경우가 32%나 되었다.¹⁸ 이런 환자들은 triptan 계열 약물에 잘 반응 하지만, 편두통의 특징을 보이지 않는 긴장형 두통 환자들은 위약에도 곧 잘 호전을 보인다. 무조짐 편두통과의 구별은 쉽지 않은 경우에 ICHD-II에서는 가능한 많은 정보를 이용하여 진단을 하라고 권고한다. 즉 환자의 나이, 성별, 자세한 두통병력(특히 발병시점), 가족력, 약물효과 및 월경과의 관계 등이다.

3. 만성긴장형두통의 감별진단

만성 긴장형 두통의 경우에는 삽화성 긴장형 두통에 비해 감별진단이 복잡하지는 않다. 여기에는 지속시간이 긴 원발 만성 매일두통(primary chronic daily headache)이 주로 포함될 것이다. 원발 만성 매일두통은 비록 ICHD-II 에서는 따로 분류 되지는 않았지만, Silberstein과 Lipton이 제안한 바에 따르면 만성 긴장형 두통, 변형편두통(transformed migraine), 신생 매일지속두통(new persistent daily headache), 지속반두통(hemicrania continua)이 이 군에 해당된다. 만일 갑작스럽게 만성 두통이 시작되거나, 일측에만 국한된 두통이 아니라면 진단은 만성 긴장형 두통과 만성 편두통 중에서 하나일 것이다. 만성 긴장형 두통과 만성 편두통은 진단기준에서 중복될 수가 있고, 한 환자에서도 두 가지가 같이 있을 수 있기 때문에 이 둘의 감별은 다음을 고려한다.

- ◆ 한 환자에서 발생하는 모든 두통이 만성 긴장형 두통의 진단 기준을 항상 충족하면 만성 긴장형 두통으로 진단한다.
- ◆ 한 환자에서 발생하는 모든 두통을 분석하여 편두통 증상을 보이거나 편두통 치료에 반응을 잘하는 두통이 많고 적음에 따라, 그 환자의 만성 매일두통을 만성 편두통 또는 만성 편두통과 만성 긴장형 두통이 같이 있는 것으로 진단한다.

4. 이차두통과의 감별진단

긴장형 두통은 뇌의 다른 이상을 동반하지 않고, 신경학적인 이상을 동반하지는 않는다. 하지만 특정 질환에서 보이는 두통은 긴장형 두통과 비슷한 양상을 보일 수 있다.

뇌종양에서의 두통은 종종 긴장형 두통과 비슷하게 나타난다. 뇌종양의 약 20%는 두통이 첫 증상으로 나타나고, 병의 이환 기간 중에는 약 60%에서 두통을 보인다. 뇌종양의 두통양상은 매우 다양할 수 있어 긴장형 두통, 편두통 및 기타 모든 일차 두통의 양상을 모두 흉내 내어 나타낼 수 있는데, 그 중에 긴장형 두통이 77% 정도로 가장 많은 부분을 차지한다. 물론 뇌종양에서의 두통은 일측으로, 지속적인 두통이, 시간이 흐름에 따라 점점 더 심해지고, 아침에 두통으로 인하여 깨거나, 머리를 숙이는 등의 뇌압을 상승시키는 상황에서 두통이 심해지고, 구역과 구토를 동반하는 점이 특징이기는 하지만, 그렇지 않은 경우가 더 흔하다. 새롭게 발생한 아급성 및 진행성 두통으로 진료를 보러 오는 환자들은 뇌종양에 동반된 두통을 반드시 의심해 보아야 한다.

약물과용두통은 원발두통과 구분이 어려우며, 약물을 끊음으로써 구분 할 수 있다. 더욱 문제가 되는 것은 흔한 원발두통인 긴장형 두통과 편두통에서 이런 약물 과용이 자주 발생하여 흔히 두 가지 두통이 혼재되어 나타나는 점이다. 이런 환자들은 약물을 끊기도 어렵고 끊은 후에도 두통이 재발될 가능성이 많다. 정상적인 약물치료에도 반응이 없으면 반드시 감별을 요하는 질환이다.

부비동두통(sinus headache)은 의사나 환자들이 쉽게 진단을 내리고, MRI에서 부비동염이 관찰되는 경우도 매우 흔하지만 대부분의 만성 부비동염은 두통의 원인이 되지 않는다. 따라서 발열 및 화농성 코분비물(purulent nose discharges)이 동반된 급성부비동염에 동반된 두통을 제외하고는 부비동두통으로 진단하지 말고, 긴장형 두통 등 다른 원발두통의 가능성을 우선 염두에 두어야 한다.

노년기에 주로 보이는 경추성 두통(cervicogenic headache)은 그 발병기전 및 일차두통과의 연관성이 정확히 밝혀지지 않았지만, 일반적으로 상부 경추관절의 이상으로 유발되는 일측성, 비박동성, 중등도 이상의 강도를 보이는 두통이 다양한 지속시간으로 보이는 경우를 지칭한다. 일측성과 중등도 이상의 강도의 두통인 점은 편두통의 임상 양상과 비슷하나 두개 주변 압통이 있고, 목 부위의 통증이 동반된다는 점은 긴장형 두통과 비슷하다.

그 밖에 저두개내압(intracranial hypotension)에 의한 두통

이나, 만성 수막염에서의 두통이 긴장형 두통과 유사하게 나타날 수 있다.

급성기 치료

긴장형 두통 환자들은 대개 스스로 약을 사서 먹게 되며, 치료의 방법도 비의료인의 추천을 많이 따르게 된다. 이는 특히 빈도가 낮은 삽화성 긴장형 두통일 경우에 흔한데 통증이 경미하고 사회생활에 제약을 주는 경우가 많지 않기 때문이다. 후에 만성 긴장형 두통으로 발전하거나, 편두통이 동반되면 비로소 병원 진료를 보게 된다. 긴장형 두통의 치료는 그 병태생리가 완전히 알려져 있지 않아서 정립되어 있지 않은 실정이다.

급성기 증상을 완화시키는 치료는 단순히 한 가지 진통제를 복용하는 것에서부터 다른 약제와의 복합치료까지 다양하다. 어느 것도 왕도가 없지만, 일반적으로 고려해야 할 사항이 있다. 첫째, 아직 뒷받침할 확실한 임상 연구는 없지만, 편두통에서 두통이 시작되고 바로 치료하면 그 효과가 우수한 것처럼 긴장형 두통의 급성기 치료도 빨리 시작할수록 효과가 좋다. 둘째, 처음부터 충분한 용량의 진통제를 투여하는 방법 또한 그 근거가 아직 미약하다. 두통의 재발을 막기 위한 방편으로 고용량을 쓴다고 하지만, 일부 환자들은 저용량에서도 반응이 좋은 경우가 있다. 따라서 사례별로 맞추어 약물투여를 해야 할 것이다. 셋째, 약물과용두통의 발생을 항상 염두에 두고 치료해야 한다. 약물을 투여하는 일수를 되도록 줄이고, 하루에 복용하는 횟수도 줄이는 것이 좋다. 따라서 약물과용두통을 잘 유발시키는 반감기가 긴 약물 또는 caffeine, butalbital 및 아편제가 같이 있는 복합제는 좋지 않다. 넷째, 급성기 치료에 잘 반응하지 않거나, 두통의 빈도가 잦아 일상생활에 제약을 주거나, 두통의 지속시간이 긴 경우에는 예방치료를 염두에 두어야 한다.

급성기 치료가 효과적으로 되는지 알아보는 기준에 대한 연구가 있는 것은 아니다. 편두통에 비해 그런 장치나 기준이 없는 것은 아쉬우나 몇 가지 고려해볼 점은 있다.

- ◆ 치료 2-4시간 뒤에 두통이 사라졌는가?
- ◆ 두통의 재발없이 약물이 효과적인가?
- ◆ 일상생활을 정상적으로 할 수 있게 되었는가?
- ◆ 치료 약물의 부작용은 없는가?(있어도 받아들이기 가능한가?)

이런 고려 사항 중 두 가지 이상이 맞지 않으면 치료가 효과적이지 않은 것으로 생각할 수 있다.

1. 단순진통제(Simple analgesics)

NSAID를 포함한 단순 진통제는 흔히 긴장형 두통의 치료에 사용된다. 아직까지 그 근거가 미약하지만, 다음과 같은 약제가 일반적으로 사용된다.

- ◆ Aspirin
- ◆ Acetaminophen
- ◆ Ibuprofen
- ◆ Ketoprofen
- ◆ Naproxen

Acetaminophen은 긴장형 두통의 일차약제로 쓰이곤 한다. 영국에서 16세부터 65세 사이의 삽화성 긴장형 두통환자에게 aspirin 1,000 mg과 acetaminophen 1,000 mg을 사용한 연구에서 반응률이 각각 75.1%와 70.3%로 위약보다 좋다는 결과를 보였으며, 다른 연구에서는 aspirin 650 mg도 좋은 효과를 보였다.

NSAID의 효과는 acetaminophen 보다 우수하게 나타난 연구가 대부분이다. 이들 NSAID는 그 효과도 우수하고 약물과용두통도 다른 약제에 비하여 덜 나타난다. 삽화성 긴장형 두통의 치료에 ibuprofen 200 mg을 쓴 경우에 aspirin 500 mg이나 위약보다 더 좋은 결과를 보였으며, 마찬가지로 naproxen 275 mg이나 ketoprofen 25 mg 보다 더 좋았다. Ibuprofen 400 mg은 acetaminophen 1,000 mg이나 위약보다 효과가 우수하였다. 중등도 이상의 강도를 보이는 긴장형 두통의 발작 시에 acetaminophen 1,000 mg이나 naproxen 375 mg은 위약보다 나은 효과를 보였다. Ketoprofen 25 mg이나 50 mg (12.5 mg은 제외)은 acetaminophen 500 mg이나 1,000 mg을 사용했을 때보다 효과가 우수하였다. 특히 4시간 뒤에 두통이 완화되는 정도가 위약보다 우수하게 나타났다. 하지만 330개의 두통 발작 시에 투여한 연구에서는 ketoprofen 25 mg이나 acetaminophen 1,000 mg이 위약보다 나은 결과를 보였으나, 두 군간의 차이는 보이지 않았다. Ketorolac 60 mg을 근육주사한 경우에 역시 위약보다 좋은 결과를 보였다. 종합해 보면 긴장형 두통의 발작에는 acetaminophen 보다는 NSAID가 더 우수하며, 특히 ibuprofen 400 mg의 투여를 추천할 만하다. 만일 위장관계 부작용을 보인다면 acetaminophen 1000 mg의 투여를 추천할 만하다. 중등도 이상의 심한 발작에는 ketorolac 60 mg의 근육주사도 고려할 만하다.¹⁹⁻²⁴

2. 복합제

진통제의 복합제도 많이 쓰이며, 여기에는 caffeine이 가장

유용하게 흔히 사용되며, 그 밖에 butalbital과 codeine이 쓰인다. Caffeine은 단순 진통제와 오랫동안 같이 혼합하여 쓰였으나, 부작용도 적지 않은 단점도 있다. Aspirin 1,000 mg과 caffeine 64 mg의 혼합물은 acetaminophen 1,000 mg 보다도 효과가 좋았으며, ibuprofen 400 mg에 caffeine 200 mg을 섞어 쓰면 두 약물을 섞지 않고, 각각 쓴 경우와 위약보다 그 효과가 우수하였다. 그 밖의 몇몇 연구에서도 acetaminophen 또는 aspirin과 caffeine을 섞어 쓰면 단독으로 쓸 때나 위약군 보다 효과가 좋게 나왔다. 하지만 혼합약물에서 위장관계 부작용이나 어지럼이 더 많이 관찰되었다. 그러므로 이런 혼합제는 단순 진통제를 써서도 효과가 없을 시에 추천되며, 용량은 acetaminophen 250 mg 또는 aspirin 250 mg과 caffeine 65 mg이 적당하다.²⁵⁻³² Barbiturate나 아편계통의 약물과 단순진통제와의 혼합물도 긴장형 두통에 처방되곤 하지만, 부작용이나 의존성을 만든다는 점에서 권장하지는 않다. 특히 이런 약제들에 의해서 삼화성 긴장형 두통이 만성으로 넘어 갈 수도 있다. 그러므로 긴장형 두통에는 단순 진통제나 단순 진통제와 caffeine의 혼합물을 쓰는 것을 추천한다. 그러나 특수한 경우에는 barbiturate나 아편계제와 진통제의 혼합물을 써야 한다. 즉 일차 약물이 듣지 않은 경우, 임신 중에 보인 발작, 위궤양, 신부전등 다른 NSAID를 사용하지 못하는 경우에는 이런 약제를 써볼 필요가 있다. 그러나 이런 약제를 사용할 때에도 그 사용 횟수를 엄격히 제한할 필요가 있어 일주일에 2일 이상 사용하지 않아야 하며, 한 달에 18일 이상 사용하지 않는 것이 바람직하다.

3. 기타 치료

Triptan 계열의 약물은 편두통이 같이 동반된 긴장형 두통 환자에서 제한적으로 효과가 있다고 한다. 이런 경우는 비록 긴장형 두통의 발작일지라도 두통의 발작기전이 편두통과 흡사하여 경도의 편두통 발작으로 생각하기도 한다. 하지만 순수 긴장형 두통 환자에서는 그 효과가 입증된 바가 없다.³³⁻³⁷

근육이완제(muscle relaxant)의 경우에는 기전상 효과 있을 것 같지만, 이를 뒷받침할 수 있는 잘 설계된 연구가 부족한 실정이다.

비약물 치료로 열찜질, 냉찜질, 마사지, 바이오피드백 등이 있으나 연구된 바는 없다.

4. 치료의 실패

급성기에 약물을 사용하여 치료했으나, 실패한 경우는 다음과 같이 생각해 볼 수 있다.

- ◆ 진단이 올바르지 못할 때 - 이 경우 대다수는 무조짐 편두통을 긴장형 두통으로 오인한 경우일 것이다. 주로 환자가 편두통의 증상을 잘 모르는 경우와 의사들이 간과한 경우이다. 그리고 만성 긴장형 두통의 경우도 있는데 이때는 급성기 치료가 잘 듣지 않는다. 드물게는 뇌종양 등 다른 질환에 이환되어 있는 경우 긴장형 두통과 유사한 증상을 보일 수 있다.
- ◆ 진단은 맞았으나 치료의 시기가 늦어진 경우, 약제 선택과 용량에 문제가 있는 경우, 두통의 정도가 심하거나 너무 진행이 빠른 경우에도 치료가 잘 안 된다.
- ◆ 진단은 맞았으나 약물을 과용하여 약물과용두통이 발생한 경우.
- ◆ 환자가 정신과적인 문제 즉 불안증, 우울증에 이환되어 있는 경우.
- ◆ 환자의 치료 기대치가 너무 높은 경우 - 약물복용 뒤 10분 이내에 두통이 사라지기 원하는 등.

예방 치료

긴장형 두통은 유병률이 높음에도 불구하고, 예방적 치료의 연구는 미미한 실정이다. 하지만 약물치료부터 비약물치료까지 다양한 시도가 있다. 긴장형 두통의 예방 치료의 목표는 편두통의 경우와 같이 다음과 정리할 수 있다.

- ◆ 발작의 빈도, 강도 및 지속시간의 감소
- ◆ 발작의 급성기 치료에 대한 반응 증진
- ◆ 일상생활의 제약 감소

발작의 빈도와 강도가 심하여 일상생활에 심한 영향을 미친다면 예방치료가 필요할 것이다. 특히 편두통과 함께 이환되어 있다면 더욱 그러하다. 따라서 만성 긴장형 두통과 고빈도 삼화성 긴장형 두통은 예방치료의 필요성이 크겠고, 반대로 저빈도 삼화성 긴장형 두통에서는 상대적으로 필요성이 낮다고 하겠다. 그리고 앞서 언급한 급성기 치료가 잘 안 되었을 경우에도 필요하다. 예방치료의 선택에서도 환자의 기대치를 충분히 반영하여 약제와 방법을 골라야 하겠고, 특히 약물 부작용과의 저울질도 필요하다.

1. 약물 치료

1) 삼환계항우울제

Amitriptyline은 전통적으로 긴장형 두통의 예방치료에 쓰였으며, 그 효과도 인정받고 있는 편이다. 특히 선택적세로토닌재흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)

와 비교한 연구에서도 SSRI는 만성 긴장형 두통에 예방효과를 보이지 못한 반면에 amitriptyline은 효과를 보였다.^{38,43} 이는 serotonin의 재흡수 방해 작용 외에 norepinephrine과 N-methyl-D-aspartate (NMDA)의 재흡수 방해작용이 주로 효과를 보였을 것으로 생각되는 바 이로 인한 진통작용이 있을 것으로 생각된다. 그리고 amitriptyline은 두개 주변 압통의 감소에도 효과를 보이는데 이를 억제함으로써 중추신경계의 과민성을 억제하는 효과가 나타나 만성 긴장형 두통의 발생 및 치료에도 효과가 있을 것으로 생각된다. 비만이나 주요 우울증, 심장질환이 있는 경우를 제외하고, 만성 또는 고빈도 삽화성 긴장형 두통의 예방치료에 유용하게 쓰인다. 약물치료의 시작은 저용량부터 시작하여 효과와 부작용 여부를 보면서 서서히 증량하여 사용한다. 일단 적당한 용량이 결정되면 6개월 정도 사용 후에 환자의 두통 정도에 따라서 서서히 줄여 나간다. 이때 효과는 사용 후 4주에서 6주가 경과 후 나타날 수도 있으며, 다른 진통제를 많이 사용하게 되면 그 효과가 떨어질 수 있으니 주의한다.

Amitriptyline을 사용하기 어려운 경우에는 대용으로 nortriptyline이나 protriptyline을 사용할 수 있다. 세 가지 약제는 수면, 불안증 및 체중에 각기 다른 영향을 미치므로 비교하여 사용한다. 먼저 수면효과는 amitriptyline이 가장 강하고 nortriptyline은 약하나 protriptyline은 일부에서 각성효과도 보이므로 불안증이나 조증에는 사용하지 않는다. 체중에 미치는 영향은 amitriptyline이나 nortriptyline은 체중증가를 보이고 protriptyline은 오히려 체중감소 효과를 보인다. 세 가지 약물 모두 초기 용량에서 일주일 단위로 증량하여 사용하며, 특히 protriptyline은 아침에 사용하고, 5 mg부터 시작하여 20 mg까지 증량한다.

2) Serotonin-norepinephrine 재흡수억제제

이 군의 약제는 소수의 연구에서 만성 긴장형 두통에 효과가 있는 것으로 나왔는데, 우울증이 없는 경우에 사용한 연구이다. Mirtazapine은 24명의 환자에서 8주간 15 mg에서 30 mg을 주고 연구한 결과에서 위약보다 두통의 강도, 빈도 및 지속시간을 줄여주었다. 부작용으로 졸음, 어지럼증과 체중증가가 있는데 통계적으로 유의하지 않았다고 하지만, 체중증가는 상당히 잘 알려진 부작용이다. 60명의 환자에서 12주간 venlafaxine을 주고 시행한 연구에서 위약군보다 현저히 좋은 결과를 보였다. 하지만 이 두 가지 약물에 대한 연구가 아직까지는 예비적인 수준이어서 좀 더 많은 연구가 필요할 것이다.^{44,45}

3) 선택적 세로토닌재흡수억제제

SSRI는 긴장형 두통의 예방 치료에는 효과가 없는 것으로 알려져 있다.⁴¹

4) 항경련제

Topiramate와 gabapentine이 소수 연구에서 효과를 보인다고 하였다.^{46,47} 두 약제 모두 위약군보다 두통이 나타나는 일수를 줄여 주었다고 한다. 하지만 향후에 무작위임상연구가 더 필요하리라 생각된다.

5) Tizanidine

37명의 만성 긴장형 두통 환자를 대상으로 한 연구에서는 위약보다 효과가 좋은 것으로 보였으나, 185명을 대상으로 한 연구에서는 위약과 차이 없는 결과를 보였다.⁴⁸ 최근의 한 연구에서는 tizanidine(하루 4 mg)과 amitriptyline(하루 20 mg)을 같이 쓴 경우에 amitriptyline을 단독으로 쓴 경우보다 첫 3주간 두통의 감소가 훨씬 빠른 것으로 보고하였다.⁴⁹

6) Botulinum toxin

복미를 중심으로 예방치료에 사용되었으나, 몇 개의 연구에서 만성 긴장형 두통에 이 약물은 효과가 없는 것으로 나왔다. 특히 2008년에 미국신경과학회에서 이 약제는 긴장형 두통에 아마도 효과 없을 것으로 발표하였다.⁵⁰

2. 행동요법(Behavioral therapies)

긴장형 두통에 있어서 행동요법은 두통을 유발하는 인자를 찾아 이를 스스로 조절하여 무의식중에도 저절로 조절되어 두통 발작을 감소시키는 것을 목적으로 한다. 이런 치료는 특히 다음과 같은 경우에 효과적이다.

- ◆ 비약물치료를 선호하는 사람
- ◆ 약물치료에 부작용이 많거나 효과를 보지 못한 사람
- ◆ 임신 중이거나 계획 중인 여자
- ◆ 약물과용의 병력이 있는 환자
- ◆ 스트레스에 매우 민감하여 제대로 관리 못하는 경우

긴장형 두통을 가장 잘 유발시키는 요인은 아마도 스트레스와 정신적인 긴장감일 것이다. 이를 효과적으로 다스릴 수 있도록 유도하면 두통의 빈도와 강도도 많이 줄어들 것이다. 이런 치료들을 시행한 군에서는 두통의 경감효과가 약 35%에서 55%로 보였는데 아무런 치료를 하지 않은 군보다 통계

적으로 우수한 결과를 보였다. 여러 가지 치료법을 병행하면 좋은 결과를 보이기도 한다.^{51,52}

1) 인지행동요법

자신의 잘못된 믿음이나 신념을 분석하고 밝혀내는 인지요법(cognitive therapy)과 이를 토대로 새로운 적응 행동유형을 찾아내는 행동요법(behavioral therapy)을 접목시킨 것으로 두통 유발요인(그것이 육체적이든 정신적인 문제이든)을 효과적으로 다스릴 수 있게 만들어 준다.

2) 이완

이완을 통하여 교감신경의 활성도를 줄이고 원하지 않은 반응들 즉 두통의 유발을 감소시킨다. 점진적 근육이완(progressive muscle relaxation), 자율훈련법(autogenic training), 명상이완(meditative relaxation) 및 자기최면(self-hypnosis) 등 다양한 방법이 있다.

3) 생체피드백

불수의적이고 무의식적인 반응을 스스로가 조절할 수 있게 해주어 증상을 줄이는 방법이다. 긴장형 두통에서 환자가 두개 주변 압통을 인지하지 못하거나, 두통과의 관계를 잘 이해하지 못하는 경우가 있는 데 이때 다소 유용한 방법이 된다.

4) 삼환계항우울제와의 복합요법

203명의 만성 긴장형 두통환자를 대상으로 한 연구에서 각기 네 군으로 환자를 분류하고 치료하여 효과를 분석하였다. Amitriptyline만 쓴군, 위약군, 행동치료와 병행한군, 행동치료만 한군으로 분류 하였다. 결과는 위약군만 빼고 나머지는 모두 효과가 있었으며, 특히 amitriptyline이 들어간 군은 두통의 감소 효과가 빨랐으나 부작용이 다소 많았고, 이 두 군 중에서도 복합치료를 한 군이 amitriptyline 단독으로 치료한 군보다 통계적으로 유의하게 나은 효과를 보였다.⁵³ 비록 아직까지 많은 연구가 이루어진 것은 아니지만, 두 가지 치료를 병행하면 좋은 효과를 보일 수 있어 특히 비약물치료를 선호하는 환자의 경우에는 그 효과가 더욱 크게 나타날 것이다.

5) 자기관리

자기관리를 통하여 두통을 다스리는 것에 대한 연구는 적지만, 이를 통해 자신의 두통을 이해하고, 두통을 유발하는 요인 및 수면문제, 운동부족, 약물과용, 스트레스, caffeine과

다습취 등에 대한 이해를 높여 환자 스스로가 질병을 관리하도록 하게 하여 발작을 줄이도록 한다.

3. 침술

침술(acupuncture)에 의한 예방적 효과는 그리 크게 기대할 만한 효과가 보고되지 않았다. 다만 270명의 만성 긴장형 두통을 환자를 대상으로 한 연구에서 처음 며칠간은 효과를 다소 보였다고 하였으나, 기술적으로 일관된 근거는 미약하다. 다만 약물치료나 다른 치료에 반응이 안 좋은 경우에 사용해 볼 수는 있다.

4. 물리요법

마사지, 냉온찜질, 자세교정, 견인, 전기자극요법(TENS), 초음파, 전자기요법(electromagnetic therapy) 및 레이저요법 등 다양한 신체요법이 연구되었으나, 그 효과에 대해서는 아직 증명된 바는 없다. 이런 치료들은 거의 부작용이 없다는 장점이 있으므로 약물치료에 실패한 경우나 다른 비약물치료가 효과가 없을 때 대체 수단으로 고려해 볼 만하다. 특히 다른 치료와 병행하였을 때에 더욱 효과가 좋다고 하지만, 통계적으로 유의한 결과는 아니다.

결론

이상에서 보았듯이 긴장형 두통은 병태생리학적으로 아주 복잡적이고, 여러 가지 모호한 면이 많은 질환이다. 진단도 칼로 자르듯이 내릴 수 없어 정도의 편두통과도 혼동스러운 면이 많다. 삽화성 긴장형 두통은 두개 주변 근육통증이 주요 역할을 하는 것으로 보이고, 만성 긴장형 두통의 경우에는 중추신경계의 과민성이 주요 원인으로 보인다. 치료도 아직까지 제대로 된 기준을 제시하지 못하고 있는 실정으로 환자를 사례별로 각자에게 맞는 치료를 찾아 나가는 것이 최선으로 생각된다. 향후에 병태생리학적으로 더 많은 연구가 이루어지면 진단과 치료적인 측면에서도 좀 더 나은 결과를 보일 수 있을 것으로 기대한다.

REFERENCES

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

2. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24 Suppl 1:9-160.
3. 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.
4. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 2005;161:1066-1073.
5. Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol* 2008;7:70-83.
6. Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. *Cephalalgia* 2003;23 Suppl 1:49-52.
7. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Qualitatively altered nociception in chronic myofascial pain. *Pain* 1996;65:259-264.
8. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Decreased pain detection and tolerance thresholds in chronic tension-type headache. *Arch Neurol* 1996;53:373-376.
9. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache-possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* 2000;20:486-508.
10. Jensen R. Pathophysiological mechanisms of tension-type headache: a review of epidemiological and experimental studies. *Cephalalgia* 1999;19:602-621.
11. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Lassen LH, Sakai F, Olesen J. Possible mechanisms of action of nitric oxide synthase inhibitors in chronic tension-type headache. *Brain* 1999;122 (Pt 9):1629-1635.
12. Ashina M, Lassen LH, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache: a randomised crossover trial. *Lancet* 1999;353:287-289.
13. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Jansen-Olesen I, Olesen J. Plasma levels of calcitonin gene-related peptide in chronic tension-type headache. *Neurology* 2000;55:1335-1340.
14. Rainero I, Valfre W, Savi L, Ferrero M, Del Rizzo P, Limone P, et al. Decreased sensitivity of 5-HT_{1D} receptors in chronic tension-type headache. *Headache* 2002;42:709-714.
15. Ostergaard S, Russell MB, Bendtsen L, Olesen J. Comparison of first degree relatives and spouses of people with chronic tension headache. *BMJ* 1997;314:1092-1093.
16. Ulrich V, Gervil M, Olesen J. The relative influence of environment and genes in episodic tension-type headache. *Neurology* 2004;62:2065-2069.
17. Turkdogan D, Cagirici S, Soylemez D, Sur H, Bilge C, Turk U. Characteristic and overlapping features of migraine and tension-type headache. *Headache* 2006;46:461-468.
18. Lipton RB, Cady RK, Stewart WF, Wilks K, Hall C. Diagnostic lessons from the spectrum study. *Neurology* 2002;58: S27-31.
19. Friedman AP, DiSerio FJ. Symptomatic treatment of chronically recurring tension headache: a placebo-controlled, multicenter investigation of Fioricet and acetaminophen with codeine. *Clin Ther* 1987;10:69-81.
20. Gilbert MM, De Sola Pool N, Schechter C. Analgesic/calming effects of acetaminophen and phenyltoloxamine in treatment of simple nervous tension accompanied by headache. *Curr Ther Res Clin Exp* 1976;20:53-58.
21. Mehlich DR, Weaver M, Fladung B. Ketoprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of tension headache. *Headache* 1998;38:579-589.
22. Prior MJ, Cooper KM, May LG, Bowen DL. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2002;22:740-748.
23. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996;36:1120-1125.
24. Steiner TJ, Lange R. Ketoprofen (25 mg) in the symptomatic treatment of episodic tension-type headache: double-blind placebo-controlled comparison with acetaminophen (1,000 mg). *Cephalalgia* 1998;18:38-43.
25. Pini LA, Del Bene E, Zanchin G, Sarchielli P, Di Trapani G, Prudeniano MP, et al. Tolerability and efficacy of a combination of paracetamol and caffeine in the treatment of tension-type headache: a randomised, double-blind, double-dummy, cross-over study versus placebo and naproxen sodium. *J Headache Pain* 2008;9:367-373.
26. Cerbo R, Centonze V, Grazioli I, Tavalato B, Trenti T, Uslenghi C, et al. Efficacy of a fixed combination of indomethacin, prochlorperazine, and caffeine in the treatment of episodic tension-type headache: a double-blind, randomized, nimesulide-controlled, parallel group, multicentre trial.

- Eur J Neurol* 2005;12:759-767.
27. Diamond S, Freitag FG. The use of ibuprofen plus caffeine to treat tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5:472-478.
28. Sparano N. Is the combination of ibuprofen and caffeine effective for the treatment of a tension-type headache? *J Fam Pract* 2001;50:10.
29. Diamond S, Balm TK, Freitag FG. Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:312-319.
30. Rabello GD, Forte LV, Galvao AC. [Clinical evaluation of the efficacy of the paracetamol and caffeine combination in the treatment of tension headache]. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58:90-98.
31. Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:576-586.
32. Koch GG, Amara IA, MacMillan J. Evaluation of alternative statistical models for crossover studies to demonstrate caffeine adjuvancy in the treatment of tension headache. *J Biopharm Stat* 1994;4:347-410.
33. Kaniecki R, Ruoff G, Smith T, Barrett PS, Ames MH, Byrd S, et al. Prevalence of migraine and response to sumatriptan in patients self-reporting tension/stress headache. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1535-1544.
34. Hannerz J, Jogestrand T. Relationship between chronic tension-type headache, cranial hemodynamics, and cerebrospinal pressure: study involving provocation with sumatriptan. *Headache* 2004;44:154-159.
35. Cady RK, Gutterman D, Sakers JA, Beach ME. Responsiveness of non-IHS migraine and tension-type headache to sumatriptan. *Cephalalgia* 1997;17:588-590.
36. Olesen J. Responsiveness of non-IHS migraine and tension-type headache to sumatriptan. *Cephalalgia* 1997;17:559.
37. Brennum J, Kjeldsen M, Olesen J. The 5-HT₁-like agonist sumatriptan has a significant effect in chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 1992;12:375-379.
38. Torrente Castells E, Vazquez Delgado E, Gay Escoda C. Use of amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headache. Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:E567-572.
39. Rampello L, Alvano A, Chiechio S, Malaguarnera M, Raffaele R, Vecchio I, et al. Evaluation of the prophylactic efficacy of amitriptyline and citalopram, alone or in combination, in patients with comorbidity of depression, migraine, and tension-type headache. *Neuropsychobiology* 2004;50:322-328.
40. Martin-Araguz A, Bustamante-Martinez C, de Pedro-Piñon JM. [Treatment of chronic tension type headache with mirtazapine and amitriptyline]. *Rev Neurol* 2003;37:101-105.
41. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61:285-290.
42. Pfaffenrath V, Diener HC, Isler H, Meyer C, Scholz E, Taneri Z, et al. [Effectiveness and tolerance of amitriptyline oxide in chronic tension headache - a multicenter double-blind study versus amitriptyline versus placebo]. *Nervenarzt* 1993;64:114-120.
43. Diamond S, Baltes BJ. Chronic tension headache--treated with amitriptyline--a double-blind study. *Headache* 1971; 11: 110-116.
44. Zisis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. *Cephalalgia* 2007;27:315-324.
45. Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, Mannix LK. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: A retrospective study in a clinical setting. *Headache* 2000;40:572-580.
46. Aleksic-Shihabi A, Lojen G, Vukovic V. [Prevention of tension type headache with topiramate]. *Acta Med Croatica* 2008;62:145-149.
47. Lampl C, Marecek S, May A, Bendtsen L. A prospective, open-label, long-term study of the efficacy and tolerability of topiramate in the prophylaxis of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2006;26:1203-1208.
48. Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache* 1992;32:509-513.
49. Bettucci D, Testa L, Calzoni S, Mantegazza P, Viana M, Monaco F. Combination of tizanidine and amitriptyline in the

- prophylaxis of chronic tension-type headache: evaluation of efficacy and impact on quality of life. *J Headache Pain* 2006; 7:34-36.
50. Hamdy SM, Samir H, El-Sayed M, Adel N, Hasan R. Botulinum toxin: could it be an effective treatment for chronic tension-type headache? *J Headache Pain* 2009;10:27-34.
 51. Penzien DB, Rains JC, Lipchik GL, Creer TL. Behavioral interventions for tension-type headache: overview of current therapies and recommendation for a self-management model for chronic headache. *Curr Pain Headache Rep* 2004;8:489-499.
 52. Nash JM. Psychologic and behavioral management of tension-type headache: treatment procedures. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7:475-481.
 53. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2208-2215.