

소아청소년에서 일차두통의 동반질환

이 윤 진 | 부산대학교 의학전문대학원 소아청소년과학교실

Comorbidities of primary headache in children

Yun-Jin Lee, MD

Department of Pediatrics, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea

Headache is one of the most common neurological symptoms reported in childhood and adolescence, leading to high levels of school absences, learning problems, and poor psychiatric conditions. Pediatric headache has been associated with several neurological and psychiatric comorbidities; in particular, depression, anxiety disorders, sleep disorders, and epilepsy have been associated with pediatric migraine. The goal of this article is to review the comorbidities associated with pediatric headache, thereby enabling pediatric neurologists to identify shared triggers and develop synergistic management strategies that address headache and its comorbidities.

Key Words: Headache; Child; Adolescent; Comorbidity

서론

두통은 소아청소년 시기에 가장 흔한 신체 증상 중 하나로, 나이가 들면서 빈도가 점차 증가하여 13-14세 무렵에는 27-32%에서 반복적인 심한 통증을, 87-94%가 두통을 경험한 바 있다고 한다[1]. 소아청소년 시기에 두통은 통증으로 인한 불편뿐 아니라 학교 결석, 학업성취 및 기억력 등 학습의 문제, 부정적인 정서 유발, 우울과 불안 등과 같은 정신과적 증상과 관계가 있으며[2], 수면장애와 뇌전증과 같은 신경학적 다른 질환의 유병률도 일반 인구보다 높은 것으로 알려져 있다[3]. 이와 같이 두통과 동반하여 정신과적 및 신경학적 질환이 동반되는 경우에는 치료에 대한 반응이 좋지 않으며[2], 향후 지속적인 두통으로 진행함으로써 삶의 질을 저하시킬

가능성이 높다[3]. 따라서, 두통의 치료에서도 통증의 해소뿐만 아니라 동반증상도 같이 완화시켜야 하고, 이후 일상생활 및 삶의 질이 향상되도록 도와주어야 더 효과적이다.

정신과적 동반질환

불안장애와 우울증은 성인 편두통 환자들에서는 흔한 동반질환으로 알려져 있고, 소아청소년기에 동반 유병률은 정확히 평가되어 있지 않다. 이런 정신과적 증상 발생을 인지하는 것이, 만성두통에 대한 더욱 효과적인 치료 선택을 유도할 수 있다. 만성매일두통은 소아 및 청소년에서 7%까지 보고되고 있는데[4], 이런 만성매일두통 소아청소년에서 더욱 불안과 우울을 자주 호소하며, 특히 12-15세의 만성매일두통 청소년들이 정신과적 동반질환을 가진 경우에는 심지어 자살시도 위험까지 증가하게 된다[3].

Received: December 10, 2016 Accepted: December 26, 2016

Corresponding author: Yun-Jin Lee

E-mail: jinnyeye@hanmail.net

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

1. 소아 두통에서 정신과적 동반질환의 역할

편두통은 소아청소년시기에 반복되는 두통의 가장 흔한

두통으로, 일상생활에 지장과 나아가 삶의 질까지 떨어지게 하기도 한다[5]. 소아 편두통 장애 평가(Pediatric Migraine Disability Assessment, PedMIDAS)에 의하면, 31점 이상의 높은 PedMIDAS 점수 소아들에서 우울증의 위험도가 높은 상관관계가 있으며, 청소년기가 되면서 조짐편두통 혹은 만성매일두통이 동반되는 경향을 보인다[6]. 조짐편두통 환자들에서 불안장애 및 우울증을 더 잘 동반하게 된다[3].

소아 편두통 환자들에서 최소 한가지 이상의 정신과적 질병의 유병률이 높게는 65.5%까지 알려진 바 있다[7]. 편두통 소아들에서 불안장애의 유병률은 15-56%로 광범위한 범위를 보이는데[7], 미국의 일반 소아인구에서의 유병률(5.8%)에 비해 전반적으로 높은 편이다[8]. 편두통과 동반된 우울증은 4.7-25%의 빈도로 알려져 있고, 이는 미국의 13세 미만(2.5%) 및 13-19세(5.7%) 소아들에서의 발생 빈도보다 높은 수준이다[8]. 소아 긴장형두통 또한 정신과적 질병이 높은 빈도로 동반되고 있다(75%) [9]. 특히 불안장애가 긴장형두통에서 가장 흔한 정신과적 동반질병(68.8%)으로 보고된 바 있다[7]. 국내 연구로서 269명 소아 두통 환자들을 대조군과 비교한 결과, 신체증상척도, 사고의 문제척도, 주의집중척도, 내재화 문제행동척도, 불안척도, 우울척도, 사회관계척도, 정신증척도 등이 두통 환자군에서 더 높은 점수를 보였고, 편두통과 긴장형두통 사이에는 의미 있는 차이가 없었다[10].

소아 두통 환자들에서 유의미한 정신과적 동반증상에 대한 평가를 해왔지만, 보고된 유병률의 범위에서 광범위한 차이가 있고, 실제적인 유병률을 단정짓기는 어렵다. 이에 대한 요인들로, 첫째, 두통의 특수 클리닉을 방문한 환자군에서 증상을 호소하는 정도가, 일반 지역사회 개인이 표현하는 정도에 비해 더 심각하게 호소할 것으로 추정된다. 둘째, 정신과적 질병의 선별검사를 위한 진단도구의 타당성에 대해 생각해 보아야 한다. 셋째, 각 연구마다 편두통 환자들 사이에서도 두통의 빈도 및 강도에 차이가 있다는 점이다. 이러한 다양성을 고려하여, 추가적인 연구가 필요하겠다.

2. 관련 기전

두통과 정신과적 동반질병 사이에 가능한 병태생리기전에 대한 다음과 같은 몇 가지 가설들이 있다. 우선, 세로토

닌성 신경계의 기능장애를 들 수 있고, 이는 편두통, 우울증 및 공황장애와 모두 연관성을 가진다[11]. 감마아미노부티르산(gamma-aminobutyric acid)의 기능장애 또한 공황장애 및 편두통과의 연관성이 알려져 있다[12]. 편두통 및 정신질환을 가진 여성에서 시상하부-뇌하수체-부신축의 조절곤란이 밝혀진 바 있고, 두 질환 모두 저농도의 에스트로겐 시기에 악화된다[13]. 세로토닌 전달체 유전자적 다형태가 편두통 및 불안장애 발생에 관련이 있을 수 있다[14]. 또한, 정신심리적 요소가 만성두통과 함께 불안장애 및 우울증 동반을 더욱 공고히 할 수 있다. 불안장애는 통증에 대한 두려움을 유발하고, 이를 회피하려 하면서, 우울증과 격리 행동이 조장되고, 이로 인해 두통의 빈도와 세기가 악화할 수 있다[15].

3. 만성화의 위험요인

Scher 등[16]은 두통 및 정신과적 동반질병의 만성화를 조장하는 위험요인들을 언급하였다. 조정가능한 위험요인들로 는 비만, 코골이, 다른 통증 증후군, 두경부 손상 및 카페인 섭취들이었다[17,18]. 조정할 수 없는 위험요인으로 는 사춘기 여아, 낮은 사회경제적 상태 및 미혼 상태였다[19]. 소아 두통 전문가들은 두통에 동반된 정신과적 증상을 가급적 초기에 인지하여 적극적인 관리 및 치료를 하는 것이 이후 진행을 막고 환자의 정신건강 유지에 중요하다는 의견을 같이 하는 바이다.

수면장애

소아 및 청소년기에서 수면은 신체적 성장, 행동 및 인지의 발달, 정서적인 건강 및 면역력 유지 등의 건강상태를 유지하는데 중요한 역할을 한다[20]. 이 시기의 수면장애는 신경행동학적 장애나 감정조절 문제 등을 초래하여, 학습장애, 행동장애 및 동료 집단과 가족 내의 문제를 일으킬 수 있다. 소아기의 가장 흔한 정신건강 문제인 만성두통이 있는 경우, 수면장애와 두통은 서로 상호간에 악화시키거나 나쁜 영향을 미칠 수 있다. 따라서 만성두통 환자의 진료와 치료에서 수면에 대한 파악은 중요하다.

1. 영유아 수면문제와 두통 사이의 상관관계

두통과 수면장애 동반을 초래하는 가능한 유전적, 병태생리적 및 행동학적 요인들이 추정되고 있지만, 아직 명확하게 밝혀지진 않았다. 출생 시부터 공통된 신경생물학적 기질로 인한 두 질환의 동반이환 가능성이 제시되기도 하였다[21]. 편두통 환자들에서 두통 가족력 외에도 수면장애의 가족력이 흔하고, 영아기 때 수면문제 및 산통의 병력을 근거로 하고 있다[21]. 영아 산통과 편두통 사이의 관계에 대한 연구들에서, 편두통 소아들에서 산통의 병력(38.4-52%)이 긴장형두통 환자들(25.2%) 및 대조군(20-26.9%)에서의 병력보다 의미 있게 높았다[21]. 208명의 6-18세 사이 편두통 환자들의 응급실 방문에 대한 연구에서, 이들 중 산통 증상이 72.6%에서 존재하였고, 편두통 없는 소아들(26.5%) 및 긴장형두통(35%) 환자들과는 차이를 보였다[22]. 영아기 수면 문제는 이후 두통의 발생 및 반복의 예측요인이 되기도 하는데, 호전되지 않는 두통의 78% 및 경감된 두통 소아의 25%에서 생후 1개월 경 수면문제 병력을 보였었다[21].

2. 두통과 동반되는 수면장애

두통을 호소하는 소아들에서 발견되는 가장 흔한 수면문제들로, 수면부족, 부모와의 동침, 잠들기 어려움, 수면에 대한 불안, 몽유병, 악몽, 주간 피로감, 및 사건수면 등이 언급되고 있다[23]. 소아 인구의 대규모 조사에서, 두통과 사건수면, 불면증, 수면호흡장애 및 주간졸림증과 같은 다양한 수면장애들 사이에 강력한 상관관계를 증명하였다[21]. 편두통의 빈도와 지속시간이 수면 불안, 사건수면 및 취침시간 저항과 같은 일부 수면장애를 예측할 수도 있다[23]. 따라서, 두통 자체가 진단 안 된 수면장애 혹은 나쁜 수면습관에 따라오는 결과적 증상일 수 있다. 소아 두통 환자들에서 보고하는 두통을 유발 혹은 악화시키는 요인으로, 수면부족(69.6%)이 스트레스(75.5%) 다음으로 두 번째 흔한 문제였고, 그 다음으로 날씨 변화(68.6%) 및 비디오게임(64.7%) 순서였다[24].

소아 편두통 및 긴장형두통과 수면장애에 대한 대규모 연구에서, 두 집단에서 다른 형태의 수면장애를 보였고, 편두통 소아들에서 더 방해가 되는 수면문제를 가지는 성향임

을 보고하였다[21]. 283명 소아 두통 환자들(편두통 164명, 긴장형두통 119명)과 건강한 대조군의 수면상태를 비교하였다. 8시간 미만의 짧은 수면시간은 전체 두통 환자에서 18%, 대조군에서 9.6%였고, 30분 이상의 수면잠복기는 각각 13.4%, 6.6%로 차이가 있었다. 편두통 환자, 긴장형두통 환자 및 대조군에서, 잠들기 어려움(각각 20.1%, 17.6%, 8.9%) 및 잠들기 어려움에 대한 불안감(30.5%, 22.7%, 8.2%)은 두통 환자들에서 자주 호소하고, 주간졸림증은 각각 12.2%, 10.9% 및 4.5%로 나타났다. 수면 중 잠꼬대, 이갈기, 악몽 및 수면호흡장애는 편두통 환자들에서 긴장형두통 및 대조군에 비해 의미 있게 높은 빈도로 관찰되었다[25]. 반면에, 몽유병, 야뇨증 혹은 야경증의 유병률은 의미 있는 차이가 없었다[25]. 소아 만성두통 환자군과 뇌전증 환자군 사이에서 수면장애를 비교한 국내 연구에 따르면[26], 두 군 모두 상당수에서 수면문제를 동반하였고, 만성두통 환자들에서 여러 가지 수면장애 및 주간졸림증이 보다 빈번하였다. 모든 연구결과가 일치하진 않지만, 최근 연구에서 과다한 주간졸림증, 기면증 및 불면증이 소아 두통 환자들에서 더 빈번하게 발생함을 확증하였고, 반면 수면무호흡, 안절부절증 및 사건수면은 그렇게 입증되지 않았다.

3. 관련 기전

두통과 수면은 공통된 생리적 기전에 대해 몇몇 가설이 제시된 바 있다. 시상, 시상하부 및 청반 및 솔기핵 등의 뇌간 핵은 수면과 두통의 리듬을 조절하는데 공통적으로 관여하는 뇌의 구조물이다[27]. 수면의 하루주기성처럼 두통도 생물학적 주기와 연관되어 있는데, 편두통 발작의 하루주기성, 월경주기성 및 계절주기성이 알려져 있다[28]. 또한, 두 질환 사이에 공통된 도파민성 및 세로토닌성 경로가 관련되어 있다[29]. Guidetti 등[30]은 수면장애의 동반발생이 두통의 자연경과 및 예후에 주된 영향을 미치게 되고, 만성 혹은 난치성 두통으로 이행을 촉진하기도 한다고 하였다. 수면과 두통 사이 상호 영향을 주는 기전은 명확하지 않지만, 수면장애에 의해 편두통의 정도가 악화될 수 있으며, 수면장애를 성공적으로 관리하면 편두통이 호전된다[31].

4. 두통과 수면장애에 대한 양방향성 치료

수면을 취함으로써 두통의 통증시기를 중단시킬 수 있고, 수면의 변화는 두통을 유발 혹은 악화시키기도 한다. 두통의 지속시간 단축은 얼마나 쉽게 수면에 드느냐에 달려있다고도 할 수 있다[23]. 편두통의 예방요법에 사용되는 약물들이 수면문제도 동시에 호전시킬 수 있는데, 해당 약물들은 대개 항히스타민제, 멜라토닌 및 세로토닌성 약물들이다. 항히스타민제는 수면상태 개선을 통해 간접적으로 편두통을 경감하는 효과를 가지게 된다[32]. 멜라토닌 효능의 근거들도 보고되고 있다. 편두통과 군발두통의 환자들에서 멜라토닌의 야간 분비 감소가 알려져 있고, 두통 및 하루주기성 질환에서 멜라토닌의 효과가 강조된 연구결과가 있다[33]. 세로토닌은 통증조절계 및 수면-각성 리듬의 조절에 관여함으로써 두통의 예방과 수면 개선에 대해 세로토닌성 약물이 효과적임을 설명하고 있다[34]. 반복되는 두통 환자에 대한 유발 요인 파악과 치료 계획의 과정에서, 수면에 대한 파악과 적절한 대처가 필수적이라고 하겠다.

뇌전증

두통과 뇌전증은 반복적인 만성질환으로서 소아신경과 외래에서 가장 흔히 보는 질환들이다. 두 질환은 임상적 증상의 특징들을 동시에 공존하기도 하기 때문에 가끔은 명확히 구분하기 어려울 때도 있다. 각 질환에 맞는 치료방법은 다르게 적용되는데, 특히 급성기 치료로는 편두통 혹은 경련을 경감시키는 위한 약물들을 선택하게 된다. 하지만, 예방적 치료 목적으로는, 두 질환 사이에 중복된 약리작용의 약물들이 사용되곤 한다[35]. 최근에는 두통을 단지 경련 발작 전 또는 발작 후 동반되는 증상으로뿐만 아니라, 두통 중 특히 편두통을 뇌전증의 동반질환으로 언급하는 연구결과들도 늘고 있다[35].

1. 소아 뇌전증과 두통 동반이환의 역학

소아 뇌전증의 유병률은 약 0.4–1%로 알려져 있다[35]. 6개월 이상 지속되는 소아 편두통의 유병률은 약 7.7% 정도

이다[36]. 하지만, 소아 뇌전증 환자들에서 두통의 발생빈도는 약 20–59%이고, 그중 편두통의 유병률은 14–32%로, 일반 인구의 유병률보다 2배 정도 의미 있게 높은 빈도이다[36].

5개국의 27군데 임상센터에서 진행된 프로젝트에서 12세 이상 뇌전증 환자들에서 편두통의 유병률이 25%였다고 하였다[36]. 한 인구집단 연구에서는[35], 첫 번째 비유발 발작을 경험한 소아들(20%)이 동일 연령 대조군(7%)에 비해 편두통의 유병률이 높았고, 편두통 자체가 비유발 발작의 발생 위험을 3.7배 증가시켰다고 하였다. 1,800명 소아 두통 환자들의 후향적 연구에서[37], 뇌전증의 유병률은 3.1%였는데, 편두통 환자들에서 긴장형두통 환자들에 비해 뇌전증 발생 위험이 3.2배 높았다. 특히 두 질환 동반 환자들에서 광감수성 빈도가 높았다. 399명 소아 두통 환자들의 국내 연구가 있었는데[38], 3.8%가 뇌전증으로 진단되었고, 이들은 뇌파검사서 이상 소견 및 과호흡 검사에서 이상반응이 유의하게 많았다. 뇌전증 증후군별로 두통의 유병률에 대한 연구 문헌들을 살펴보면, 중심-측두극파를 동반한 양성소아뇌전증, 청소년근간대뇌전증, 또는 원인에 관계없이 부분 뇌전증[36] 소아들에서 더 높은 편두통 유병률을 보고하고 있다.

경련 발작 전, 발작기 및 발작 후 호소하는 두통을 환자들에서 흔히 볼 수 있는데, 이런 발작-연관 두통 발생에 대해 관련성 또한 논의되어왔다. 소아 뇌전증 환자들에서 시행된 한 연구에서, 21% 환자들에서 발작과 연관된 편두통을 보였고, 대부분은 발작 후에 발생하였다[36]. 환자들의 이런 발작-연관 두통은 전신발작보다는 부분발작에서 더 자주 드러났다. 또한 발작 후 두통(62%)이 발작 전 두통(30%)보다 흔히 발생하였고, 두 가지 두통 대부분이(81–93%) 편두통 양상의 통증이었다.

2. 관련 기전

두통과 뇌전증 사이 연관성에 대해 공통된 환경적 및 유전적 위험 요인을 제시해오고 있다. 뇌전증모양방전이 결절 하산성 억제역치의 역치를 낮추게 되고, 삼차신경 및 혈관계를 활성화시키고, 이런 일련의 결과로 편두통이 발생함을 설명하는 가설이 있다[39]. 유전적 요인에 대한 관심 및 연구가 증가하고 있는데, *CACNA1A*, *ATP1A2* 및 *SCN1A*와 같은 이

온 통로 관련 돌연변이들뿐만 아니라 9, 12 및 14번 염색체의 다형태의 문제들이 편두통 및 뇌전증 모두에 감수성을 가지는 것으로 보고되어졌다[36,39].

3. 뇌전증과 편두통에 대한 치료

앞서 언급한 것처럼, 뇌전증과 편두통은 가장 흔한 소아 신경질환들 중 대표 질환들로, 동반이환되는 경우가 흔한데 비해, 두 질환의 동시 치료에 대한 전향적 연구가 시행된 바 없다. 하지만, 항경련제가 뇌전증 치료의 가장 중요 약물인면서, 동시에 편두통을 포함한 특정 두통에 대한 예방요법으로도 효과적임이 알려져 있다[35]. 편두통의 급성기 발작 때는, 통증을 직접적으로 차단하는 것이 치료 원칙이다. 편두통 급성기 때의 치료지침에 따르면, 소염진통제(non-steroidal anti-inflammatory drugs), 아세트아미노펜 및 트립탄 등이 초기 선택 약물이다[40]. 경련 조절과 급성 편두통의 치료에 모두 효과적으로 알려진 약물로는 발프로에이트(valproate)가 있다. 15-20 mg/kg 용량을 정주요법으로 부하함으로써 편두통 혹은 경련 발작을 멈추는데 도움이 된다[40].

편두통과 경련이 자주 반복 발생하게 되면 예방요법을 고려하게 되는데, 두 질환의 치료목표에 차이가 있다. 편두통은 두통의 강도 및 빈도를 줄이는 것이고, 뇌전증은 완벽한 경련 중단을 목표로 한다. 발프로에이트, 토피라메이트, 가바펜틴, 라모트리진 및 레베타라세탐은 두 질환 모두에 가장 흔히 사용되는 약물들이다[36].

소아신경 임상 의사로서 뇌전증 환자들의 두통 병력에 대한 청취에 주의를 기울여야겠고, 공통된 유발요인을 파악하고, 약물치료와 함께 생활습관 교정까지 이끌어 줄 수 있어야겠다. 또한 두통 환자들에서도 경련 동반을 시사하는 증상을 간과하지 않도록 주의가 필요하다고 하겠다.

결론

소아청소년기 두통 환자들에서, 정신심리 문제 혹은 신경학적 질환이 동반되는 경우가 적지 않음을 인지하고, 특히 반복되는 두통을 평가하고 치료할 때는 이러한 동반되는 문

제를 파악하고 이를 고려한 치료적 접근이 이루어져야 하겠다. 또한 추가적인 연구를 통해 두통과 동반질환들 사이 관련 기전에 대한 더 정확한 이해가 이루어지도록 해야겠다.

찾아보기말: 두통; 소아; 청소년; 동반질환

ORCID

Yun-Jin Lee, <http://orcid.org/0000-0003-4727-7018>

REFERENCES

1. Perquin CW, Hazebroek-Kampschreur AA, Hunfeld JA, Bohnen AM, van Suijlekom-Smit LW, Passchier J, van der Wouden JC. Pain in children and adolescents: a common experience. *Pain* 2000;87:51-58.
2. Powers SW, Gilman DK, Hershey AD. Headache and psychological functioning in children and adolescents. *Headache* 2006;46:1404-1415.
3. Wang SJ, Juang KD, Fuh JL, Lu SR. Psychiatric comorbidity and suicide risk in adolescents with chronic daily headache. *Neurology* 2007;68:1468-1473.
4. Chong SC, Chan YH, Ong HT, Low PS, Tay SK. Headache diagnosis, disability and co-morbidities in a multi-ethnic, heterogeneous paediatric Asian population. *Cephalalgia* 2010;30:953-961.
5. Powers SW, Patton SR, Hommel KA, Hershey AD. Quality of life in childhood migraines: clinical impact and comparison to other chronic illnesses. *Pediatrics* 2003;112(1 Pt 1):e1-e5.
6. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, LeCates SL, Segers A, Kabbouche MA. Development of a patient-based grading scale for PedMIDAS. *Cephalalgia* 2004;24:844-849.
7. Machnes-Maayan D, Elazar M, Apter A, Zeharia A, Krispin O, Eidlitz-Markus T. Screening for psychiatric comorbidity in children with recurrent headache or recurrent abdominal pain. *Pediatr Neurol* 2014;50:49-56.
8. Cox GR, Callahan P, Churchill R, Hunot V, Merry SN, Parker AG, Hetrick SE. Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(11):CD008324.
9. Sarioglu B, Erhan E, Serdaroglu G, Doering BG, Erermis S, Tutuncuoğlu S. Tension-type headache in children: a clinical evaluation. *Pediatr Int* 2003;45:186-189.
10. Kim JY, Lee JH, Eun SH, Eun BL, Nam SO, Song MK. Psychological characteristics of children and adolescents with headaches. *J Korean Child Neurol Soc* 2010;18:58-65.
11. Smitherman TA, Kolivas ED, Bailey JR. Panic disorder and migraine: comorbidity, mechanisms, and clinical implications. *Headache* 2013;53:23-45.

12. Zwanzger P, Rupprecht R. Selective GABAergic treatment for panic? Investigations in experimental panic induction and panic disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30:167-175.
13. Baskin SM, Smitherman TA. Migraine and psychiatric disorders: comorbidities, mechanisms, and clinical applications. *Neurol Sci* 2009;30 Suppl 1:S61-S65.
14. Marziniak M, Mossner R, Schmitt A, Lesch KP, Sommer C. A functional serotonin transporter gene polymorphism is associated with migraine with aura. *Neurology* 2005;64:157-159.
15. Norton PJ, Asmundson GJ. Anxiety sensitivity, fear, and avoidance behavior in headache pain. *Pain* 2004;111:218-223.
16. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache* 2008;48:16-25.
17. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology* 2006;67:252-257.
18. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. *Neurology* 2004;63:2022-2027.
19. 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.
20. Sadeh A, Gruber R, Raviv A. Sleep, neurobehavioral functioning, and behavior problems in school-age children. *Child Dev* 2002;73:405-417.
21. Bruni O, Fabrizi P, Ottaviano S, Cortesi F, Giannotti F, Guidetti V. Prevalence of sleep disorders in childhood and adolescence with headache: a case-control study. *Cephalalgia* 1997;17:492-498.
22. Romanello S, Spiri D, Marcuzzi E, Zanin A, Boizeau P, Riviere S, Vizeneux A, Moretti R, Carbajal R, Mercier JC, Wood C, Zuccotti GV, Cricchiutti G, Alberti C, Titomanlio L. Association between childhood migraine and history of infantile colic. *JAMA* 2013;309:1607-1612.
23. Dosi C, Figura M, Ferri R, Bruni O. Sleep and Headache. *Semin Pediatr Neurol* 2015;22:105-112.
24. Neut D, Fily A, Cuvellier JC, Vallee L. The prevalence of triggers in paediatric migraine: a questionnaire study in 102 children and adolescents. *J Headache Pain* 2012;13:61-65.
25. Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache* 2005;45:904-910.
26. Shin HK, Eun BL, Nam SO, Chae KY, Eun SH. Sleep problems in children and adolescents with epilepsy and chronic headaches. *J Korean Child Neurol Soc* 2010;18:66-73.
27. Dodick DW, Eross EJ, Parish JM, Silber M. Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache* 2003;43:282-292.
28. Nagtegaal JE, Smits MG, Swart AC, Kerkhof GA, van der Meer YG. Melatonin-responsive headache in delayed sleep phase syndrome: preliminary observations. *Headache* 1998;38:303-307.
29. Esposito M, Roccella M, Parisi L, Gallai B, Carotenuto M. Hypersomnia in children affected by migraine without aura: a questionnaire-based case-control study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:289-94.
30. Guidetti V, Dosi C, Bruni O. The relationship between sleep and headache in children: implications for treatment. *Cephalalgia* 2014;34:767-776.
31. Biondi DM. Headaches and their relationship to sleep. *Dent Clin North Am* 2001;45:685-700.
32. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep* 2009;61:383-410.
33. Nesbitt AD, Leschziner GD, Peatfield RC. Headache, drugs and sleep. *Cephalalgia* 2014;34:756-766.
34. Supornsilpchai W, Sanguanrangsirikul S, Manesri S, Sri-atkhachorn A. Serotonin depletion, cortical spreading depression, and trigeminal nociception. *Headache* 2006;46:34-39.
35. Oakley CB, Kossoff EH. Migraine and epilepsy in the pediatric population. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:402.
36. Jacobs H, Singhi S, Gladstein J. Medical comorbidities in pediatric headache. *Semin Pediatr Neurol* 2016;23:60-67.
37. Toldo I, Perissinotto E, Menegazzo F, Boniver C, Sartori S, Salviati L, Clementi M, Montagna P, Battistella PA. Comorbidity between headache and epilepsy in a pediatric headache center. *J Headache Pain* 2010;11:235-240.
38. Park SH, Chung HJ. A study of the relationship between headache and epilepsy in childhood. *J Korean Child Neurol Soc* 2010;18:197-205.
39. Parisi P, Piccioli M, Villa MP, Buttinelli C, Kasteleijn-Nolst Trenite DG. Hypothesis on neurophysiopathological mechanisms linking epilepsy and headache. *Med Hypotheses* 2008;70:1150-1154.
40. O'Brien HL, Kabbouche MA, Hershey AD. Treatment of acute migraine in the pediatric population. *Curr Treat Options Neurol* 2010;12:178-185.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 소아청소년 일차두통에서 주로 동반되는 우울증, 불안 장애 등의 정신과 질환, 수면장애, 뇌전증에 대해서 기술하고 있으며, 소아청소년 두통에서 이들 질환이 동반되는 빈도가 높다는 것을 국내외 자료를 비교해서 제시하고 있다. 수면 장애와 뇌전증 등 실제 임상에서 볼 수 있는 질환과 두통의 연관성을 제시하였으며, 두통과 다른 신경학적 질환의 관련 기전들을 체계적으로 기술하였다. 본 논문은 두통치료에 있어 간과될 수 있는 동반 질환에 대해 관심을 갖고 진료할 것을 새롭게 일깨우는 데 의의가 있다고 판단된다.

[정리: 편집위원회]