

편두통 예방 치료의 원칙



손 종 희

한림대학교 의과대학 신경과학교실

Principles in migraine prevention

Jong-hee Sohn, MD, PhD

Department of neurology, Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Migraine prevention can be instrumental in the effective management of the migraine patients, but remains underutilized in clinical practice. Preventive therapies for migraine are tailored to particular patterns of migraine attacks: episodic, chronic, or associated with menses. Guidelines published in recent years, based on evidence-based medicine data on episodic migraine prophylaxis. Although the field of pharmacological migraine prevention has been few advances in recent years, potential novel approaches such as neurostimulation are now being developed. Identifying persons who require migraine prophylaxis and selecting and initiating the most appropriate treatment strategy may prevent progression from episodic to chronic migraine and reduce headache-associated disability associated with frequent migraine.

Key Words: Migraine, Prevention, Guideline

서론

편두통의 치료는 급성기치료와 예방치료가 있으며 두통 빈도가 빈번하거나 심한 편두통 환자에서는 두가지 치료방법이 모두 필요하다. 선행연구에 의하면 편두통 환자의 38%는 예방치료가 필요하나 이 중 3-13%의 환자들만이 예방치료를 받는 것으로 보고되어 실제 임상에서 편두통 예방치료가 충분히 시행되지 않는 것으로 생각된다¹. 편두통 예방치료를 편두통의 빈도, 기간, 중증도를 감소시킬 뿐 아니라 이로 인해 환자의 삶의 질을 향상시키고 의료비용 감소 효과를 기대할 수 있으며, 급성기 치료만을 시행했을때보다 편두통과 관련된 1차 의료기관 이용률을 50% 이상, 응급실 방문률을 80% 이상, 뇌영상 촬영률을 70-80% 감소시키며, 편두통 약물사용률을 14% 정도 줄여서 총의료비용의 감소

효과를 기대할 수 있다². 본 종설에서는 편두통 예방치료의 적응증, 치료 원칙과 함께 최근에 권고된 예방 치료지침을 근거로 편두통 예방치료의 원칙과 방법에 대해 기술하고자 한다.

본론

1. 편두통 예방치료의 목적과 적용 대상

편두통 예방치료의 목적은 다음과 같다. : 1) 편두통 발작의 빈도, 중증도, 지속시간을 줄이고 2) 급성기약물의 효과를 상승시키고 3) 두통으로 인한 장애를 줄이고 4) 진통제 과용을 급하여 만성매일두통(chronic daily headache)으로의 변형을 방지하고 5) 편두통으로 인한 총치료비용을 감소시키는 데 있다. 편두통 환자에게 예방 치료를 시작하기에 앞서 예방 치료의 목적이 편두통의 완전 관해가 아닌 편두통 발작을 조절하고 편두통으로 인한 장애 정도를 줄이며 급성기 약물사용과 응급실 내원 빈도를 줄이는 데 목적이 있음을 설명해야 한다. 또한, 환자에게 예방약이 효과를 나타내기 위한 충분한 시간과 효과적인 두통의 관리를 위해

Jong-hee Sohn, MD, PhD

Department of neurology, Chuncheon Sacred Heart Hospital,
Hallym University College of Medicine, 77 Sakju-ro, Chuncheon
24253, Korea

Tel: +82 33 252 9970, Fax: +82 33 241 8063

E-mail: deepfoci@hallym.or.kr

두통 일기의 필요성에 대한 설명이 필요하다.

과거부터 전문가 권고에 따라 두통 빈도에 기본을 둔 편두통 예방치료가 권고되었다. 정상생활이 가능한 두통 일어난 달에 6일 이상인 경우, 중등도의 장애를 동반한 두통 일어난 하루에 4일 또는 5일 이상인 경우, 심한 장애가 동반되거나 침상안정을 할 정도의 심한 두통 일이 3일 이상인 경우 편두통 예방치료가 반드시 필요하며, 정상생활이 가능한 두통 일이 4일 또는 5일 이상이거나 심한 기능 저하를 동반하는 두통 일이 2일 이상인 경우에는 편두통 예방 약물치료를 고려할 수 있다. 하지만 한 달에 두통 일이 3일 이하면서 일상생활에 영향을 미치지 않거나 장애 정도에 상관없이 편두통으로 인한 두통 일이 하루 미만일 경우에 예방 약물치료는 권고되지 않는다.¹ 최근 미국, 캐나다, 유럽 치료지침에서는 편두통 예방치료가 필요한 상황으로 아래의 경우들을 기술하였다.^{3,5} 1) 유발요인 조절과 적절한 급성기 약물 사용에도 불구하고 편두통 발작이 환자의 삶의 질과 일상생활에 영향을 끼치는 경우 2) 빈번한 두통 (한 달에 4번 이상의 발작 또는 한 달에 8일 이상의 두통) 3) 급성기 약물이 효과가 없거나 부작용이 있거나 혹은 사용 금기인 경우 4) 환자의 선호도, 즉 더 적은 두통 발작을 희망하는 경우 5) 다음과 같은 비전형 편두통을 경험하는 경우 - 반신마비편두통(hemiplegic migraine), 뇌간조짐편두통(migraine with brainstem aura), 빈도가 많고, 길고 심한 조짐을 동반하거나 편두통경색증(migrainous infarct)이 발생하는 경우

2. 편두통 예방치료의 원칙과 방법

1) 선택된 약제는 저용량으로 시작하고, 부작용을 피하거나 줄이기 위해 천천히 증량한다. 각 예방 약제가 목표 용량에 도달하면 약물의 효과 평가를 위해 적어도 2-3달의 기간 동안 유지되어야 하며, 또한 효과 평가를 위해서 두통 일기, 두통 달력 등의 사용이 필요하다.

2) 동반되는 내과적 또는 정신과적 질환을 항상 고려하여야 하고, 편두통 환자에서 동반되는 다양한 동반질환들을 함께 치료할 수 있는 약물을 선택하는 것이 좋다. 예를 들면 편두통 환자에서 고혈압이 동반된 경우 예방 약제로 베타차단제가 선호될 수 있다.

3) 환자에 따른 금기 약물의 사용을 피하고, 가임 연령기의 여성에서는 피임과 임신시 약물의 잠재적 위험성에 대해 고려하여야 한다. 약물의 효과, 환자의 선호도, 두통의 특성, 약물 부작용 그리고 공존하거나 동반된 질환의 존재 여부에 기본을 두고 약물을 선택하여야 한다.

4) 만약 단일 예방 약제에 효과가 없는 경우에는 병용 요법을 고려할 수 있다. 이런 경우 잠재적인 약물 상호작용을 고려하여 좋은 효과를 나타내지만, 부작용이 적은 병용 약제를 선택하여야 한다. 캐나다 진료지침에서는 단일예방약제에 효과가 없는 불응성 편두통(refractory migraine) 환자에서 베타차단제(β -blocker)와 topiramate, 베타차단제와 divalproex sodium, 베타차단제와 amitriptyline, 그리고 topiramate와 amitriptyline 병용요법을 권고하였다.⁵

5) 약물과용은 치료에 영향을 미칠 수 있다. 급성기 약물의 빈번한 사용은 약물과용두통 (medication overuse headache) 발생과 삽화성에서 만성편두통으로의 변형과 관련된다. 따라서 약물과용두통이 동반된 환자들은 과용 약물의 중지 또는 해독요법 (detoxification)이 고려되어야 한다.

6) 편두통 예방치료의 추적 관찰은 환자 개개인의 필요와 치료에 대한 반응에 따라 다양할 수 있다. 치료 중지, 즉 치료 성공으로 간주하는 목표 기준은 일반적으로 편두통의 빈도 또는 두통 일이 반 이상 감소하거나 편두통 지속시간의 감소 또는 급성기 약물 사용에 대한 반응 호전 등이나,⁶ 비교적 최근의 지침에서는 두통빈도 이외에도 두통 강도와 두통으로 인한 장애정도(disability)도 고려해야 함을 권고하였다.^{5,7} 현재까지 성공적인 편두통 예방치료를 위한 약물유지 기간에 대한 증거를 입증한 연구는 거의 없으므로 예방 약제 중지 시점에 관해 정해진 지침은 없다. 과거 치료지침에서는 일반적으로는 예방 약제를 3-6개월 정도 유지한 후 두통 조절이 잘 된다면 점차 줄이면서 중지하는 것을 권고하였다.⁶ 하지만 일부 선행 연구들에서 3개월 또는 6개월 이후에 예방약물을 중지한 군에서 한달 이내에 두통빈도와 두통으로 인한 장애정도가 의미있게 증가했다는 연구결과들이 보고되었고,⁸⁻¹⁰ 비교적 최근에 개정 또는 발표된 진료지침에서는 과거보다 긴 적어도 6개월에서 1년간 예방약제를 유지해야 하고 이후에 감량을 고려하며, 만약 감량 이후에 두통 빈도가 증가한다면 다시 약물을 증량하거나 새로 약물치료를 시작해야 함을 권고하였다.^{5,7}

하지만 예방약물 치료중지에 관한 선택은 각 경우에 따라 결정해야 한다. 예를 들면, 편두통과 동반된 질환이 한가지 예방 약물로 치료 중이라면 동반질환 치료를 위해 약물중지를 고려하지 않을 수 있고, 약물에 대해 빠른 반응을 보인 환자에서는 약물을 천천히 감량하여 중지할 수도 있다. 예방 약제를 복용하는 환자에서는 3-6개월마다 추적관찰하는 것이 중요하며, 두통 일기에 따른 두통 빈도를 기본에 두고 결정하는 것이 도움이 될 수 있다. 일반적으로 예방 약제

중지 시에는 약물의 용량을 2-4주에 걸쳐서 천천히 감량하는 것이 선호된다.

3. 편두통 예방 치료를 위한 약물

베타차단제, 칼슘통로차단제(calcium channel blocker), 삼환계항우울제(tricyclic antidepressant) 그리고 항전간제(antiepileptics)가 편두통 예방치료의 일차 선택 약으로 고려되며, 그 외 많은 다른 약제들이 이차 또는 삼차 선택 약제로 고려될 수 있다(Table 1). 5가지의 약제가 삼화편두통

환자의 예방을 위한 목적으로 미국식품의약국(US Food and Drug Administration, FDA) 승인되었고, propranolol, timolol, divalproate sodium/sodium valproate, topiramate, methysergide이 포함된다. 만성편두통 환자에서 예방 목적으로 FDA 승인된 유일한 약제는 주사제인 보툴리눔 독소 A형(onabotulinumtoxin A)이다.

1) 베타차단제

베타차단제는 편두통 예방치료를 위해 가장 흔하게 사용

Table 1. Drugs for the prevention of migraine

Classes & Drugs	Daily dose	Common side effect
β-blockers		
Propranolol	40-240 mg	Hypotension
Metoprolol	100-200 mg	Hypotension
Atenolol	50-200 mg	Hypotension
Nadolol	20-160 mg	Hypotension
Timolol	20-60 mg	Hypotension
Antiepileptics		
Valproate/Divalproex	500-2000 mg	Weight gain, tremor, hair loss
Topiramate	50-200 mg	Paresthesia, nephrolithiasis, acute glaucoma
Gabapentin	600-3600 mg	Drowsiness, dizziness
Lamotrigine	50-300 mg	Stevens-Johnson syndrome
Zonisamide	25-400 mg	Nephrolithiasis, sulfonamide allergy
Tricyclic antidepressants & Other antidepressants		
Amitriptyline	10-200 mg	Anticholinergic side effect
Doxepin	10-200 mg	Drowsiness
Nortriptyline	10-150 mg	Anticholinergic side effect
Fluoxetine	10-40 mg	Sexual dysfunction
Venlafaxine	75-225 mg	Drowsiness, urinary retention
Calcium channel blocker		
Flunarizine	5-10 mg	Weight gain, tardive dyskinesia
Verapamil	120-480 mg	Bradycardia, hypotension
Amlodipine	5-10 mg	Oedema
Miscellaneous		
angiotensin-converting enzyme inhibitor & angiotensin II receptor antagonist		
Lisinopril	10-40 mg	Cough
Candesartan	16-32 mg	Hypotension, Dizziness
Histamine/Antihistamines		
N-α-methyl histamine	1 ng-10 ng 2/주	Itching in injection site
Cyproheptadine	2-8	Drowsiness, weight gain
Methysergide	2 mg	Retroperitoneal fibrosis
Onabotulinumtoxin A	155 U	Ptosis
Supplements & Herb		
Riboflavin	400 mg	
Coenzyme Q10	300 mg	Gastrointestinal upset
Magnesium	400-600 mg	Diarrhea
Butterbur	100-150 mg	Belch
Feverfew	50-300 mg	

되는 약물 중 하나이다. 비선택적 베타차단제인 propranolol과 선택적 베타1차단제인 metoprolol이 무작위 대조 시험에서 편두통 예방치료의 효과적인 약물로 입증되었고, 그 외 atenolol, bisoprolol, nadolol, timolol 등도 효과적인 약물이다. 그러나 내인성 교감신경작용 활성도를 가진 베타차단제인 acebutolol, alprenolol, oxprenolol, pindolol 등은 편두통 예방에는 효과가 없다. 모든 베타차단제는 졸음, 피로, 기면, 수면장애, 악몽, 우울, 기억력 장애, 환각과 같은 행동이상 부작용을 유발할 수 있으며, 그 외 위장관 증상, 운동 내성 감소, 저혈압, 서맥, 발기부전과 같은 부작용도 발생할 수 있다. 베타차단제는 특히 고혈압을 동반하는 편두통 환자에서 좋은 선택 약제가 될 수 있으나, 천식, 만성 폐색성폐질환, 방실전도장애, 레이노병(Raynaud's disease), 말초성 혈관질환과 심한 당뇨를 동반한 환자에서는 사용이 금지되며, 우울증을 동반한 편두통 환자에서는 주의하여 사용하여야 한다.

2) 항전간제

몇 개의 항전간제가 무작위대조시험에서 편두통 예방치료에 효과적인 것으로 보고되었고, 특히 valproate와 topiramate는 예방치료의 첫번째 치료제로 고려된다. Valproate와 topiramate 모두 항경련 목적으로 쓰는 용량보다 적은 1일 각각 100-1,000 mg, 25-100 mg 정도에서 편두통 예방 효과가 있으며, 두통 환자를 대상으로 한 대부분의 연구에서 divalproate sodium 또는 sodium valproate는 위약군보다 더 많은 부작용이 보고되지 않았다. 하지만 장기간 사용했을 때 체중증가가 보고되며 탈모, 떨림 등의 부작용이 있으므로, 젊은 여자 환자에게 사용할 때는 주의하여야 한다. 구역, 구토, 위장관 불편감이 가장 흔한 부작용으로 보고되나 이들의 빈도는 6개월 이후에는 감소하며, 그 외 체장염, 간독성, 기형유발, 혈소판감소증, 다른 혈액병의 위험이 있으므로 정기적인 검사가 필요하다. 신경관결손(neural tube defect)을 포함한 알려진 기형유발 부작용 이외에 최근 FDA에서는 임신 중 sodium valproate 관련 약제를 복용한 산모에서 태어난 소아의 지능지수가 떨어진다고 경고하였다. 따라서 임신 중 환자, 간질환 또는 체장염의 기왕력이 있는 환자에서는 절대 금기이며, 그 외 혈소판감소증, 범혈구감소증, 출혈성 질환의 경우에도 사용금기이다.

Topiramate는 삼화편두통 환자뿐 아니라 만성편두통 환자의 예방치료에도 효과적인 약제로 입증되었고 약물과용두통을 동반한 경우에도 효과적인 약제로 사용될 수 있다.

Topiramate의 가장 흔한 부작용은 손발저림감(paresthesia)이며 그 외 부작용으로는 집중력 저하, 피로, 식욕감소, 구역, 설사, 감각저하, 복통 등이 발생할 수 있으며, 장기간 투여하는 경우 체중감소와 신결석이 생길 수 있다.

Gabapentine은 편두통 환자의 예방 효과에 대한 연구에서 다양한 결과를 보여 첫번째 치료 약제로 간주되지는 않으나, 다른 통증 질환을 동반하는 편두통 환자의 예방치료제로 사용할 수 있다. Lamotrigine은 빈번하거나 지속된 조짐을 동반하는 편두통 환자의 예방치료제로 효과적일 수 있다.

3) 삼환계항우울제와 그 외 항우울제

Amitriptyline은 여러번의 무작위대조시험에서 편두통 예방치료에 대한 효과가 증명되었다. 그 외 protriptyline, nortriptyline도 일부 효과가 보고되었으나 높은 증거수준의 연구는 아직 부족하다. 편두통 예방치료를 위해 사용되는 약물용량은 우울증 치료를 위해 사용되는 용량보다 적기 때문에, 우울증이 동반된 편두통 환자에서 우울증의 치료를 위해서는 더 많은 용량이 필요하다. 삼환계항우울제의 사용으로 구강건조, 명치불쾌감, 변비, 어지럼, 정신혼동, 빈맥, 두근거림, 흐린 시력, 요정체와 같은 항무스카린 부작용이 발생할 수 있으며, 그 외 체중증가, 기립성저혈압, 반사성 빈맥, QT 간격연장, 경련역치감소, 진정과 같은 부작용 발생도 가능하다. 만약 3기 삼환계항우울제(예>amitriptyline, doxepin) 사용으로 진정효과가 심하다면 2기 삼환계항우울제(예>nortriptyline)로의 변경을 고려할 수 있다.

선택세로토닌재흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 중 fluoxetine은 2상 연구에서 위약군에 비해 편두통 예방치료에 대한 효과가 입증되었으나, 후속연구에서는 입증되지 못했으며, 또한 그 외 다른 항우울제들도 위약-대조군 연구에서 효과가 입증되지 못했다. 그러나 삼환계항우울제 보다는 부작용이 덜해서 선택세로토닌재흡수억제제는 우울증을 동반한 편두통 환자의 예방치료제로 고려할 수 있으며, 이들의 부작용으로 성기능장애, 불안, 신경과민, 불면, 기면, 피로, 떨림, 발한, 식욕부진, 구역, 구토, 어지럼 등이 보고된다. 선택세로토닌 노르아드레날린재흡수억제제(selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)인 venlafaxine도 예방치료에 효과적이라는 보고가 있으며, 이는 섬유근육통(fibromyalgia)과 같은 만성 통증질환을 동반한 편두통 환자에서 효과적인 예방 치료제로 사용이 가능하다. 부작용으로 불면, 신경과민, 동공확대, 경련 등이 발생할 수 있다.

4) 칼슘통로차단제와 그 외 항고혈압제

Flunarizine은 편두통 발작을 감소에 약간의 효과가 보고 되었으며, amlodipine, verapamil과 같은 약물들도 효과가 입증되었다. 다른 항고혈압제처럼 저혈압, 말초부종 등에 주의하며 사용하여야 한다. 안지오텐신전환효소억제제 (angiotensin-converting enzyme inhibitor)인 lisinopril이 무작위대조이중맹검연구에서 편두통 일수를 50% 정도 줄이고, 안지오텐신II수용체 길항제(angiotensin II receptor antagonist)인 candesartan이 대조군보다 한 달에 5일 정도의 두통 일수를 줄였다는 보고가 있다.

5) 그 외 약제들

2012년 미국신경과학회/미국두통학회의 편두통 예방 치료지침에 히스타민, 항히스타민제 연구가 포함되었다. 3개의 단일기관 2상 연구에서 N- α -methyl histamine(1ng-10ng 2번/주, 피질하주사)의 편두통 예방치료에 대한 효과가 입증되었다. 또한 항히스타민제로 세로토닌 길항효과를 가진 사이프로헵타딘(cyproheptadine)이 단일기관 2상 임상연구에서 효과가 증명되었다. 에르고트 유도체(ergot derivative)인 methysergide도 선택 가능한 약제이나 후복막, 흉막, 심장판막 섬유화의 위험성이 있기 때문에 약물중지기간이 필요하여 6개월 이내로 제한적으로 사용해야 한하며, 이 약제는 편두통의 예방목적으로 FDA 승인을 받았음에도 불구하고 현재 미국내에서 사용이 불가능하다.

6) 보조제와 약초(herb)

몇 개의 비타민, 미네랄, 그리고 약초가 편두통 예방치료제로 사용 가능하며, 이들은 부작용이 적고 약물상호작용이 적은 장점을 가지므로 처방약을 선호하지 않는 환자에서 도움이 될 수 있다. 머위(Butter bur, Petasites hybridus)가 편두통 발작을 감소시키는 것으로 증명되어 예방치료에 효과적이나 식물의 잎이 발암성으로 알려져 있어 적절하게 가공된 것을 섭취할 수 있도록 주의해야 한다. 보조효소 Q10 (coenzyme Q10)는 편두통의 빈도를 감소시키나, 편두통의 중증도와 급성기 약물사용 횟수에는 감소 효과를 보이지 않는 것으로 알려졌다. 또한 magnesium oxide와 리보플라빈(riboflavin)은 편두통의 빈도를 감소시키는 데 효과가 있음이 증명되었다. 화란 국화로도 불리는 피버퓨(feverfew)는 메타 분석 결과에 의하면 편두통 예방 효과에 논란의 여지가 있어 사용이 제한된다.

7) 보툴리눔 독소 A형(onabotulinumtoxin A)

보툴리눔 독소 A형은 혐기성 박테리아인 클로스트리듬 보툴리눔(clostridium botulinum)에서 분리된 신경독으로, 삼화편두통과 긴장형두통 환자군을 대상으로 한 연구에서는 효과가 없었지만 만성편두통 환자에서 예방효과가 입증되어 FDA 승인을 받게되었다. 구심신경섬유의 말초종단에서 물질P(substance P), 칼시토닌유전자관련펩타이드 (calcitonin gene-related peptide, CGRP), 글루탐산염(glutamate)을 포함한 통각매개물질들의 분비를 억제하여, 중추 삼차신경 혈관계의 감작(sensitization)을 방해하는 것으로 생각된다.

Table 2. US, European and Canadian recommendations for prevention drugs in episodic migraine

Level of evidence	US guidelines (AHS/AAN, 2012)	European guidelines (EFNS, 2009)	Canadian guidelines (CHS, 2012)	Quality of evidence & recommendation strength
Level A	Propranolol, Metoprolol, Timolol, Topiramate, Divalproex/sodium valproate,	Propranolol, Metoprolol, Topiramate, Valproic acid, Flunarizine	Propranolol, Metoprolol, Topiramate, Amitriptyline	High & Strong
Level B	Amitriptyline, Venlafaxine, Atenolol, Nadolol	Amitriptyline, Venlafaxine, Bisoprolol, Naproxen, Petasites	Nadolol, Candesartan, Gabapentin, petasites (butterbur), Riboflavin, Coenzyme Q10, Magnesium	Moderate & Strong Low & Strong
Level C	Lisinopril, Candesartan, Nebivolol, Nicardipine, Carbamazepine, Guanfacine, Cyproheptadine,	Lisinopril, Candesartan, Gabapentin, Aspirin	Divalproex, Flunarizine, Pizotifen, Lisinopril, Verapamil, Venlafaxine	High & Weak Low & Weak

AHS/AAN, American Headache Society/ American Academy of Neurology; EFNS, European Federation of Neurological Societies; CHS, Canadian Headache Society.

Table 3. Medication options for the preventive treatment of chronic migraine

Drugs	Evidence	Starting dose	Target dose
Topiramate	3 RCT	12.5 mg/day	100-200 mg/day, bid
Sodium valproate	1 RCT	250 mg/day	1000 mg/day, bid
Tizanidine	1 RCT	4 mg/day	16-24 mg/day, bid or tid
Gabapentin	1 double-blind crossover trial	100-300 mg/day	2400 mg/day, tid
Amitriptyline	1 unblinded, non-placebo controlled trial	10 mg/day	50-70 mg/day
Memantine	1 open label trial	5 mg/day	20 mg/day, bid
Atenolol	1 open label trial	25 mg/day	50 mg/day
Pregabalin	1 open label trial	75 mg/day	300 mg/day, bid
Zonisamide	1 open label trial	25 mg/day	400 mg/day, bid

눈살근(proceus)과 양측 눈썹주름근(corrugator), 전두근(frontalis), 측두근(temporalis), 후두근(occipitalis), 경부척추옆근(cervical paraspinal)과 상승모근(upper trapezius)이 포함된 31개의 주사 부위에 155 단위(한 주사부위마다 5 단위씩 주사)의 보툴리눔 독소를 12주마다 주사한다.

4. 삽화편두통의 예방치료

미국두통학회와 미국신경과학회에서는 2012년에 성인 삽화편두통 환자의 예방약물 치료에 관한 치료지침과 권고 사항을 발표했다.³ 이런 치료지침에서의 권고는 비용이나, 부작용보다는 치료 효과에 기본을 두고 있다. 이들 치료지침은 비슷한 시기에 발표된 유럽 또는 캐나다 편두통 예방 진료지침과 거의 유사하며 약간의 차이점만을 보인다.^{4,5} 미국과 유럽 치료지침은 증거와 권고 수준에 따라 명확한 효과가 확립되고, 첫번째 선택 약제로 분류되는 A 수준부터 순서대로 B, C 수준으로 분류하였고, 캐나다 치료지침은 높은, 중간, 낮은, 매우 낮은 증거수준으로 분류하였고 이익과 해의 균형에 기본을 두어 강한 또는 낮은 권고로 분류하였다. 따라서 만약 치료 효과가 낮은 또는 중간 증거 수준을 가진 약제라도 허용할 수 있고 안전하다면 강한 권고로 분류되었다(Table 1). 미국 치료지침에서 높은 증거 수준을 가지는 약제는 베타차단제인 propranolol, metoprolol, timolol과 topiramate, divalproex/sodium valproate가 포함된다. 유럽연합과 유럽내 각 나라에서 발표한 치료지침들에서 증거수준 A 또는 1등급의 높은 증거수준을 보이는 약제들은 베타차단제와 항전간제 중 valproic acid, topiramate로 유사했으나, 특이점은 미국내에서는 불가능하지만 유럽내에서는 사용이 가능한 flunarizine이 높은 증거수준에 포함된다.^{4,11} 캐나다 치료지침에는 높은 증거수준과 강한 권고에 포함되는 약물에 다른 지침들과 차별되는 약제로 amitriptyline이 포함되어 있지만, 다른 치료지침들에서 높은 증거수

준으로 일차약제로 권고되는 valproate와 flunarizine은 부작용 등의 이유로 약한 권고군에 포함된다. Topiramate, propranolol, metoprolol은 미국 치료지침에서의 권고와 마찬가지로 캐나다 치료지침에서도 강력히 권고되는 약물들이나, gabapentin은 캐나다 치료지침에서는 강한 권고군에 포함되는 약제이나 미국 치료지침에서는 명확한 증거 또는 효과가 없는 기준에 포함된다. 또한, 미국두통학회와 미국신경과학회의 치료지침은 월경관련편두통의 단기간 예방치료에 대한 권고를 포함하였다. Frovatriptan(부하 용량 후 2.5 mg 하루에 두 번, 생리기간에 사용)의 효과가 입증되었고, naratriptan (1 mg, 하루에 두 번, 5일간 생리기간에 사용)과 zolmitriptan (2.5 mg 하루에 두 번 또는 세 번, 생리기간에 사용)도 유사한 효과를 보일 수 있다. 특히 이런 편두통 치료전략은 비교적 정확히 생리기간을 예측할 수 있고, 이와 관련된 예측 가능한 편두통 발작 시점을 가진 환자에서 사용할 수 있다.

5. 만성편두통의 예방치료

보툴리눔 독소 A형은 만성편두통의 예방 치료를 위해 FDA 공인된 유일한 치료법으로 전통적인 예방 약물로 치료할 수 없는 만성편두통 환자의 선택적인 치료제가 될 수 있다. 최근 메타분석에 의하면 보툴리눔 독소 치료는 만성매일두통과 만성편두통에서 모두 예방 효과를 가지는 것으로 보고되었다. 보툴리눔 독소 외의 약제로 topiramate와 amitriptyline은 각각의 비교 효과 연구에서 만성편두통 환자의 예방치료에 있어 보툴리눔 독소 치료와 대등한 효과가 입증되었다. 또한, topiramate는 위약군과의 무작위대조시험들에서도 약물과용두통 동반 여부에 상관없이 만성편두통 환자의 예방치료에 효과가 입증되어, 현재까지 진행된 만성편두통 환자의 예방치료 약제 중 가장 높은 수준의 증거를 가진다. 그 외 현재까지 보고된 증거들을 중심으로 만성편두

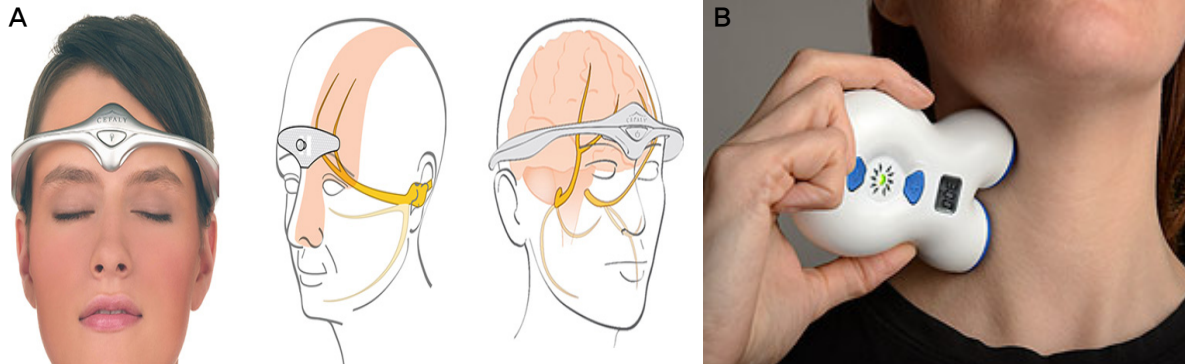


Figure 1. Neurostimulation for preventive treatment of migraine. (A) Transcutaneous supraorbital neurostimulation (Cefaly device), (B) transcutaneous vagus neurostimulation (GammaCore device).

통의 예방치료를 위해 사용을 고려할 수 있는 약제들을 정리하였다(Table 3).¹²

만성편두통의 치료는 종합적 접근이 필요하며, 약물과용, 약물순응도 저

하, 동반질환 여부 등이 치료의 제한이 될 수 있다. 아편 제제(opiate)를 한 달에 8일 이상, 트립탄을 한 달에 10일 이상, 단순진통제를 한 달에 15일 이상씩 3개월 이상 사용하였을 때 약물과용두통 발생이 가능하며, 약물과용두통이 동반된 환자의 경우 과용된 약제를 서서히 줄이면서 중지하며, 동시에 예방 약제 치료를 시작할 수 있다. 다른 만성 질환들과 유사하게 약물 순응도와 지속성의 저하가 치료의 한 계로 작용할 수 있으며, 만성편두통 환자의 약물 지속성 연구에서 치료 1년 후에 4분의 1 미만의 환자에게서만 예방 약제가 유지된다고 보고되므로,¹³ 적절한 환자 교육이 무엇보다 중요하다. 만성편두통 환자에서는 다양한 내과적, 정신과적 질환이 동반되므로 항상 동반질환에 대한 치료가 필요하며, 그 외 체중감소, 운동, 금주, 일정하고 충분한 수면 등으로 규칙적이고 균형 잡힌 생활방식의 유지와 스트레스 관리가 만성편두통 환자의 삶의 질 향상에 도움이 될 수 있다. 또한, 카페인도 만성두통의 흔한 유발요인으로 작용하므로 엄격히 제한하거나 중지해야 한다.

6. 편두통 예방의 새로운 치료법

1) 단일클론항체(monoclonal antibody)

칼시토닌유전자관련펩타이드 리간드를 표적으로 하는 세개의 단일클론항체(LY2951742, ALD403, TEV-48125)와 칼시토닌유전자관련펩타이드 수용체에 대한 한개의 단일

클론항체(AMG334)가 2상 임상을 완료했고, 이들의 연구 결과가 보고되었다. 초기 결과들은 모두 위약군에 비해 다소 효과가 있으며 심한 부작용은 없는 것으로 보고되었다. TEV-48125은 고빈도 삼화편두통과 만성편두통 환자 모두에서 연구되었고, 나머지 세 가지 약물들은 모두 삼화편두통 환자를 대상으로 연구되었다.¹⁴⁻¹⁶

2) 신경자극술(neurostimulation)

다양한 중추성과 말초성 신경자극술이 개발되었고, 이들의 예비 연구들에서 일부 신경자극술의 편두통 예방에 대한 치료효과가 보고되었다.^{15,16} 침습적 방법의 신경자극술은 매우 심하거나 일반적인 치료에 반응하지 않는 불응성 편두통 환자가 대상이 될 수 있음에 비해, 비침습성 신경 자극술은 편두통 환자의 새로운 치료방법으로 유용할 수 있다. 현재까지 2가지의 비침습적 말초성 신경자극법, 즉 경피안와신경자극술(transcutaneous Supraorbital NeuroStimulation, tSNS) 이 삼화편두통 환자에, 경피미주신경자극술(transcutaneous Vagus NeuroStimulation, tVNS)이 만성편두통 환자의 예방에 효과가 있는 것으로 보고되었다(Fig. 1). 특히 cefaly tSNS 머리띠(CEFALY Technology, Grace-Hollogne, Belgium)는 삼화편두통 환자에서 하루 한번 20분씩 2-3달간 사용했을 때 편두통 예방 효과와 안정성이 이미 다양한 연구를 통해 입증되어 최근 삼화편두통 환자의 예방치료로 FDA 공인되었고, 만성편두통 환자에서는 연구가 진행 중이다. 안와위신경은 삼차신경 안신경의 종말 분지로 이런 말초신경의 경피 전기자극이 소통중전달 섬유에서의 통증 전달을 방해하고 삼차신경절의 통증 활성도를 중추에서 조절함으로써 편두통 치료에 도움이 되는 것으로 생각된다. tVNS은 만성 편두통 환자의 예방치료로 어느 정도 효과가 입증되었고 현

재 3상 임상연구가 진행 중으로 현재는 임상연구내에서 치료목적으로만 사용될 수 있다. 단일자극 경피자기장자극술(single-pulse transcranial magnetic stimulation, TMS)이 최근 조짐편두통의 급성기 치료로 FDA 승인된 반면, 고빈도반복 경피자기장자극술(high-rate, repetitive TMS)이 신경전달물질에 효과를 미치거나 피질흥분성(cortical excitability)을 감소시켜서 편두통의 예방치료에 효과적인 것으로 보고되었으나, 후속 연구가 필요하다.

결론

예방치료가 필요한 편두통 환자들 중 실제 상당수의 환자들이 적절한 치료를 받지 못하고 있다.

현재의 편두통 예방치료를 위한 치료지침들은 약물효과에 따라 약물을 선택하도록 권고하나, 적절한 치료약제의 선택에 관한 증거들은 아직 부족하다. 따라서 약물효과뿐 아니라 부작용, 환자의 동반질환, 선호도 등을 모두 고려하여 예방약제를 선택하는 것이 중요하다. 삽화편두통의 예방치료를 위해 FDA 승인된 5가지의 약제(propranolol, timolol, divalproate sodium, sodium valproate, topiramate)가 있는 반면, 만성편두통에서 승인된 유일한 치료제는 보툴리눔 독소 A형이다. 최근 편두통 예방치료를 위한 새로운 치료로 단일클론항체 약물과 약제 이외의 새로운 치료법으로 FDA 승인된 경피안와신경자극술을 포함하여 비침습적 신경자극술도 향후 편두통 예방치료로 기대가 되고 있다.

References

1. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343-349.
2. Silberstein SD, Saper JR, Freitag F. Migraine; diagnosis and treatment. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, editors. *Wolff's headache and other head pain*. 7th ed. New York, NY: Oxford University Press, 2001:121-237.
3. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012;78(17):1337-1345.
4. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968-981.
5. Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, Worthington I, Aube M, Christie SN et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012;39:S1-S59.
6. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2000;55:754-762.
7. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014;15:2.
8. Jensen R, Brinck T, Olsen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology* 1994;44:647-651.
9. Sorensen PS, Hansen K, Olsen J. A placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. *Cephalalgia* 1986;6:7-14.
10. Diener HC, Agosti R, Allais G, Bergmans P, Bussone G, Davies B, et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 1054-62.
11. Antonaci F, Dumitrache C, Cillis ID, Allena M. A review of current European treatment guidelines for migraine. *J Headache Pain* 2010;11:13-19.
12. Starling AJ, Vargas BB. A narrative review of evidence-based preventive options for chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2015;19:49.
13. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015;35(6):478-488.
14. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breakdown barriers to optimal treatment and prevention. *Headache* 2015;55(Suppl2):103-122.
15. Mitsikostas DD, Rapoport AM. New players in the preventive treatment of migraine. *BMC Med* 2015;13:279.
16. Diener HC, Charles A, Goadsby PJ, Holle H. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurology* 2015;14:1010-22.