

만성편두통에서의 보툴리눔독소 치료



문 희 수

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 신경과

Botulinum toxin injection for chronic migraine

Heui-Soo Moon, MD

Department of Neurology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Chronic migraine (CM) is a severely disabling neurological condition with limited treatment options. CM is often associated with medication overuse. Clinical data and experience to date have demonstrated that botulinum is an effective and well-tolerated treatment for several headaches, especially CM. Botulinum toxin reduced headache and migraine days and frequency of moderate to severe headache days, which in turn reduced the burden of illness in patients with disabling CM. This review reports the current clinical evidence for the use of botulinum toxin A in the treatment of CM.

Key Words: Chronic Migraine, Botulinum toxin

서 론

만성편두통 환자에서 보툴리눔독소 A형 편두통예방효과가 입증되어 미국식품의약국의 승인을 받고 최근 임상에서 많이 사용하고 있다. 저자는 두통에서의 보툴리눔독소 연구들을 살펴보고 임상에서 두통예방에 보툴리눔독소를 실제로 활용하는 방법에 대해 알아보고자 한다.

본 론

1. 보툴리눔독소 종류 및 작용기전

보툴리눔독소는 혐기성 박테리아인 *Clostridium botulinum*에서 생성되는 신경독소로 말초신경 말단 신경근 접합부에서 아세틸콜린의 분비를 억제한다. 근육의 과도한 수축으로 인한 장애, 즉 반안면연축, 안검연축, 근긴장

이상증이 주된 보툴리눔 독소 치료의 적응증이다. 이런 질환을 치료하다가 근육의 수축을 줄여주는 동시에 이와 관련된 통증이 호전되는 것을 경험하고 근막통증후군, 악관절병변, 안면통, 두통 등에서 효과가 있다는 증례보고가 되면서 통증영역에 보툴리눔독소가 활용되기 시작하였다.

보툴리눔독소는 A, B, C1, C2, D, F, G의 7가지 혈청형이 있으며 C2를 제외하면 모두 신경독소이며 A형이 두통 예방에 사용된다. 보툴리눔독소분자는 중쇄 (heavy chain)와 경쇄(light chain)가 디설피드결합(disulfide bond)으로 연결된 구조이다. 보툴리눔독소는 신경막에 결합하여 세포내섭취(endocytosis)와 막 전위(membrane translocation)를 한 후 SNARE 복합체의 단백질을 분해하는 4단계를 거치면서 작용한다. 보툴리눔독소의 중쇄부분이 ganglioside 수용체에 결합해서 세포질내로 흡수된 후 중쇄와 경쇄사이의 디설피드결합이 환원되어 절단되어 중쇄로부터 경쇄가 분리된다. 7가지 형태의 보툴리눔독소의 경쇄는 각각 VAMP, SNAP-25, Syntaxin이라고 불리우는 SNARE 복합체의 단백질과 결합하여 절단시킴으로서 전시냅스 신경말단에서 아세틸콜린과 같은 신경전달물질의 방출을 차단한다. 여기서 SNARE 복합체는 전시냅스막 신경

Heui-Soo Moon, MD

Department of Neurology, Kangbuk Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro,
Jongno-gu, Seoul 03181, Korea
Tel: +82-2-2001-2001 Fax: +82-2-2001-2100
E-mail: drmh0801@gmail.com

접합부의 소낭과 융합을 매개하는 기전으로 신경전달물질을 방출하도록 하는데 보툴리눔독소는 SNARE 복합체를 절단하여 신경전달물질을 방출하지 못하도록 차단한다. 보툴리눔독소 A형은 SNARE 복합체 중 SNAP-25 (synaptosome-associated protein-25)를 절단하고 B형은 VAMP를 절단한다.

아세틸콜린분비의 억제에 의한 근육마비와 근육긴장 억제의 효과가 일어나기 전에 통증이 줄어들기도 하고 수축력을 회복한 후에도 진통효과가 유지되는 것으로 봐서 근육에 미치는 작용 이외에 독립된 기전이 있을 것으로 생각된다. 보툴리눔독소의 통증억제 기전은 명확하게 밝혀져 있지 않지만 근육 긴장완화효과뿐 아니라 감각신경 말단에 세포 통과(transcytosis)과정을 통해 세포를 가로질러 안으로 이동된 후 역행성 이동 (retrograde transport)하여 말초에서 신경전달물질의 분비를 억제하고 말초감작과 중추성감작을 감소시켜 염증성 통증을 억제할 것으로 받아들여지고 있다.^{1, 2} 구심신경섬유의 말초종단에서 서브스텐스 P, 칼시토닌유전자관련펩티드, 글루탐산염을 포함한 통각매개물질들의 분비를 억제하여 중추삼차신경 혈관계의 감작을 억제하는 것으로 추정된다. 동물 편두통모델에서 보툴리눔독소를 말초에 주입함으로써 편두통의 중요한 기전인 삼차신경절의 활동성과 중추감작을 감소시키는 것을 전기생리학적 측정과 c-fos 발현 등으로 확인하였다.³

2. 만성편두통에서의 보툴리눔독소 효과

두통 치료에서 보툴리눔독소는 주된 관심의 대상이었으며 많은 두통치료에 시도되었다. 결과적으로 긴장형두

통과 군발두통은 효과가 없거나 그 근거가 분명하지 않아서 권고되지 않는다. 삼화편두통도 치료효과가 확실하지 않다. 결과가 일관적이지 않고 긍정적인 결과를 보인 연구들은 대부분 소규모 개방연구여서 근거수준이 높지 않다. 이후 많은 환자를 대상으로 한 연구에서 대부분 효과를 입증하는데 실패하면서 현재 삼화편두통에는 권고되지 않는다.

하지만 만성편두통은 효과가 확실하다. 이를 입증한 대표적인 연구인 PREEMPT (REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) 연구로 미국식품의약국에서 승인을 받았다. 이 연구는 대규모 무작위 이중맹검연구로 북미와 유럽의 122개 두통센터에서 1,384명(보툴리눔독소 688명, 위약 696명)을 대상으로 하였다. 24주 위약대조 연구 이후 32주 개방연구로 진행되었다.^{4,5}

일차평가변수인 두통일수평가에서 보툴리눔독소군이 8.4일 감소한 데 비해 위약군에서는 6.6일 감소하여 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.001$). 또한 편두통일수가 50%이상 감소한 환자비율과 편두통일수가 75% 이상 감소한 환자비율도 위약군에 비해 의미 있게 많았으며 HIT-6 점수에도 의미 있는 향상을 보였다($p<0.001$). 보툴리눔독소군에서 가장 흔하게 관찰되는 부작용은 경부통(6.7%), 근위약감(5.5%)과 눈꺼풀처짐(3.3%)이었고 모두 심각하지 않은 가역적인 것으로 비교적 안전한 것으로 평가되었다. 이 연구에 참여한 대부분의 환자가 20년 이상의 편두통병력이 있고 한 달에 20일 이상 두통일수를 지닌 난치성 만성편두통환자였고 환자의 2/3이 약물과용이 동반되어 있다는 점에서 통상적인 만성편두통 예방 치료에 반응하지 않는 환자에서도 보툴리눔독소의

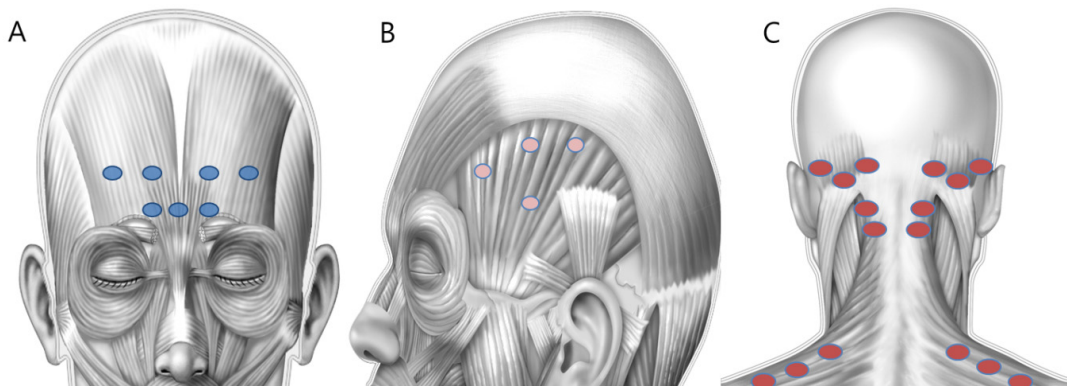


Figure 1. Fixed sites in PREEMPT study. The anatomic injection sites follow distributions and areas innervated by the trigeminal nerve complex. A: Corrugator: 5 U each side, Procerus: 5 U (one site), Frontalis: 10 U each side. B: Temporalis: 20 U each side. C: Occipitalis: 15 U each side, Cervical paraspinal: 10 U each side, Trapezius: 15 U each side.

효과를 기대할 수 있는 가능성을 제시하였다.

만성편두통 예방 치료에 가장 높은 수준의 근거를 가지고 있는 약제인 토피라메이트와의 비교연구에서 두통 일수 감소 효과는 비슷하였으며 약물남용두통을 동반한 만성편두통에도 약물남용이 없는 환자와 비슷한 효과를 보인다는 연구가 나오자 보툴리눔독소는 만성편두통과 약물남용두통에 효과적인 치료로 확실히 정립되었다.⁶

전문가들은 적어도 2번이상의 주사한 후 보툴리눔독소의 효과를 판정하는 것을 권한다.^{5,7} 처음 투여할 때 효과가 미미하였더라도 두 번째 효과가 나타나는 경우도 있으며 효과가 있는 환자에게는 주기적인 투여로 지속적인 효과를 기대할 수 있다. 외상후두통, 삼차신경통등으로 보툴리눔독소의 연구가 확장되고 있다.

3. 주사부위와 주사방법

PREEMPT연구로 미국식품의약국의 승인된 프로토콜에 따라 주사하도록 한다. 먼저 각 주사부위마다 5 단위씩 정해진 31 부위에 총 155 단위를 주사하는 fixed dose 방법으로 시행한다. 주입하는 근육은 눈썹주름근(corrugators), 눈살근(proceus), 전두근(frontalis), 측두근(temporalis), 후두근(occipitalis), 경부척추옆근 (cervical paraspinals), 등세모근 (trapezius)이다(Figure 1). 압통이 있다면 의사의 재량에 따라 통증부위마다 추가적으로 5단위씩, 최대한 40단위까지 주사할 수 있으며 이런 경우 최대 39부위에 195 단위까지 허용한다.

4. 부작용

흔한 부작용으로는 눈꺼풀처짐, 주사부위의 통증, 감기, 투여부위의 근육약화 등이 있으나 대부분 일시적으로 나타나며 시간이 경과하면 호전된다. 이중 가장 환자가 불편해하는 부작용은 눈꺼풀처짐으로 2-3개월 후면 완전히 회복되며 안면근육의 해부학적 지식과 주사경험으로 예방할 수 있다.

결론

보툴리눔독소는 만성편두통과 약물남용두통에 효과가

있으며 실제 임상에서 많이 시행되고 있다. 하지만 삼화편두통과 긴장형두통 및 다른 원발두통에는 아직 효과가 확실하지 않다. 만성편두통 치료를 위해 현재 복용하는 경구 약물은 여러 가지 부작용을 야기하며 하루에도 수차례 복용해야 하는 번거로움과 내성의 발생 등 많은 문제점을 안고 있다. 그러나 지금까지의 연구 결과를 미루어 볼 때, 보툴리눔독소는 경구 약물보다 부작용의 빈도가 작으며, 한번 치료로 효과가 3개월 이상 장기적으로 지속되는 등 치료상 여러 가지 장점을 가지고 있어서 보툴리눔독소를 만성편두통 치료의 효율적인 방법으로 자리매김을 하고 있다. 비용적인 면이 부담스럽기 때문에 보툴리눔독소에 잘 반응하는 환자군을 미리 예측할 수 있다면 치료결정에 도움이 될 것이다.

References

1. Antonucci F, Rossi C, Gianfranceschi L, Rossetto O, Caleo M. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. *J Neurosci* 2008;28:3689-3696.
2. Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicon* 2000;38:245-258.
3. Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 2003;43 Suppl 1: S9-15.
4. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30:793-803.
5. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921-936.
6. Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, Blumenfeld AM, Farmer KU. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache* 2011;51:21-32.
7. Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Diener HC, DeGryse RE, Lipton RB, Turkel CC. Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:996-1001.