



손종희^a·조수진^b

한림대학교 춘천성심병원 신경과^a, 한림대학교 동탄성심병원 신경과^b

Headache

Jong Hee Sohn^a, Soo-Jin Cho^b

Department of Neurology, Chuncheon Sacred Heart Hospital^a, Dongtan Sacred Heart Hospital^b, Hallym University College of Medicine

For migraine patients and researchers, year 2015 may be the start of new hope. Although lack of new abortive agents for migraine, new drug delivery devices have been recently proven its efficacy. Preventive treatment with monoclonal antibody of calcitonin gene-related peptide (CGRP) for frequent episodic migraineurs showed good clinical outcome in several phase II studies. Non-invasive neurostimulation on supraorbital nerve also showed some efficacy in prevention for the patients with migraine without aura. Blockage of sphenopalatine ganglion with anesthetic agents can be an option for chronic migraine.

Key Words: Migraine, Chronic migraine, Calcitonin gene-related peptide, Prevention

편두통은 흔하고 장애를 초래할 수 있는 질환이지만, 트립탄 이후로 편두통에 특화된 새로운 급성기 혹은 예방치료제가 FDA의 승인을 얻은 바는 없다.¹ 편두통 환자의 40-70%는 트립탄 사용 2시간 후 치료효과를 평가할 때 비반응군으로 분류될 수 있다는 주장도 있다.² 따라서 편두통의 새로운 치료가 필요하고, 다양한 임상 연구의 결과가 발표되고 있다.

2015년 두통 분야의 중요한 변화는 첫째, 1월 미국두통학회에서 편두통의 급성기 치료에 대한 권고사항이 있고 둘째, 5-6월 국제두통학회에서 고빈도삽화(성)편두통환자에 대한 칼시토닌유전자관련펩티드(calcitonin gene-related peptide, CGRP) 단세포군항체(monoclonal antibody)의 치료효과와 발표와 신경자극치료의 효과, 셋째, 만성편두통의 진단 및 치료에 대한 활발한 연구결과 등이다.

1. 편두통의 급성기 치료에 대한 권고사항 및 새로운 치료

미국두통학회에서 발표한 편두통의 급성기 치료에 대한 권고사항에는 몇 가지 변화가 있다.³ 아스피린, 아세트아미노펜, 4종의 비스테로이드항염제 외에 트립탄 제제가 경구를 포함하여 주사, 코흡입제 등이 레벨 A의 증거수준으로 추천되었고, sumatriptan과 naproxen복합제가 레벨 A로 권고되었다. 에르고타민과 카페인 복합제인 cafergot가 레벨 B로 낮아졌으며, tramadol 고용량(75 mg)과 아세트아미노펜 복합제가 레벨 B로 인정받았다. 그에 비하여 스테로이드나 valproate 주사는 레벨 C로 분류되었고, celecoxib나 리도카인 정주는 레벨U로 사용이 권고되지 않는다.

간헐적 편두통 치료의 중요한 원칙은 두통 발생 초기에 적절한 약물을 사용하는 것이다. AVP-825는 본인의 호흡을 이용하여 비강으로 저용량의 약제를 효율적으로 전달하는 시스템이다. 수마트립탄 100 mg 경구 복용에 비하여 비강 22 mg이 15분부터 더 많은 환자에서 증상 관해 및 증상 개선을 보였고, 2시간 이후 효과는 비슷하였다.⁴ 따라서 효율적인 투여 경로는 조기 효과 및 용량 감소에 따른 부작용 감소에 도움이 될 수 있다.

Soo-Jin Cho, MD, PhD

Department of Neurology, Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 18450, Korea

Tel: 82-31-8086-2310 Fax: 82-31-8086-2317

E-mail: downc@naver.com

2. 칼시토닌유전자관련펩티드(calcitonin gene-related peptide, CGRP) 단세포군항체(monoclonal antibody, mAb)와 신경자극(Neurostimulation)의 치료효과

CGRP mAb는 현재 Tev48125, ALD403, AMG334, LY2951742 등이 2상을 마치고, 3상을 시작하였거나, 준비 중이다. 주 대상은 월 4-14회 이상의 고빈도 편두통 환자이고, ALD403은 한 번 주사하여 6개월까지 효과가 발표되었고, 나머지는 4주마다 주사하며, TEV-48125은 만성편두통을 대상으로 한 임상연구결과를 발표하였다.^{2,5,6}

트립탄제에 비하여 CGRP mAb제제는 혈관수축 등의 위험이 적어서 금기대상이 적을 것으로 기대되며, 예방치료에 대한 우수한 효과가 보고되며, 일부 환자에서는 100% 두통 개선이 보고되어 큰 기대를 받고 있다.⁷

만성편두통환자를 대상으로 한 Tev48125 연구는 4주간의 두통시간 비교를 일차종말목표로 삼았는데 위약군이 37시간 감소한 것에 비하여 675/225 mg 군은 60시간, 675/90 0mg 군은 68시간 감소하여 30시간 이상의 차이를 보였다. 이차목표인 4주간의 중등도 혹은 심한 두통일은 위약군이 4.2일 감소된 것에 비하여 675/225 mg군은 6.04일, 900 mg군은 6.16일 감소하여 의미 있는 차이가 있었다.⁶ 이러한 결과는 만성편두통 환자에 대한 토파맥스(-3.5일 vs. -0.2일)나 보툴리눔독소(-7.8일 vs. -6.4일)의 효과와 비교할 만하여, 향후 연구결과가 기대된다.^{8,9}

고빈도삼화(성)편두통환자를 대상으로 한 Tev48125 연구는 4주마다 위약, 225 mg, 625 mg 을 주사하고 4주간 두통일을 비교하였다. 위약군이 3.5일 감소한 것에 비하여 225 mg군은 6.3일, 625 mg군은 6.1일 감소하여 의미 있는 차이가 있었다.⁵ 2014년에 발표된 ALD403 연구는 baseline과 5-8 주 결과를 비교하여, 위약군은 4주간 편두통일이 4.6일, 실험군은 5.6-5.8일 감소하였고, AMG334 연구는 baseline과 9-12주의 위약군의 편두통일이 3.0일 감소하였고, 실험군은 4.2일 감소하였다.^{10,11} 편두통 예방치료의 효과가 증명되어 있지만, 삼화(성)편두통환자들은 예방약물을 매일 먹는 것보다, 간헐적으로 진통제를 먹는 치료를 선호하는 경우가 많다. 따라서 2-4주 1회 주사로 두통예방효과를 기대할 수 있다면 더 많은 환자가 기꺼이 예방치료를 선택할 것이다.

신경자극치료는 자가치료를 이용하여 비침습적으로 시행할 수 있다. Cephaly[®]는 경피적 상안신경자극(transcutaneous supraorbital nerve stimulation)를 집에서 매일 20분씩 시행하는 기구로 단일군 연구에서 치료 전에 비하여 2달

후 75%의 환자에서 50% 이상의 두통일의 감소가 있다고 보고된다.¹²

3. 만성편두통 환자의 진단 및 치료

ID-CM은 만성편두통 환자의 발견을 위해 만들어진 진단 방법으로 민감도는 83.5%이고 특이성은 88.5%이다.¹³ 국제 두통질환분류 3판 베타판에 의하면 만성편두통은 편두통 진단이 되고, 3개월 이상 15일 이상의 두통이 있고, 8일 이상이 편두통이거나 트립탄 등 편두통약물에 반응이 있어야 진단된다. 이에 비하여 ID-CM은 2-3가지 질문으로 편두통을 진단하고 (심하고, 구역감이 있거나 빛공포와 소리공포가 있는 지), 2가지 질문으로 두통횟수를 확인하면 (3개월 동안 45일 이상, 1달동안 15일 이상) 만성편두통의 가능성이 높다고 본다. 그리고, 지난 1달동안 진통제 사용, 일상생활의 장애일, 계획설정에 대한 두통의 영향이 모두 기준을 만족하면 만성편두통의 고위험군으로 판정한다.

만성편두통 환자를 대상으로 한 몇 가지 소규모 연구결과가 보고되었다. 접형신경절차단연구는 26명을 대상으로 Tx360[®]을 이용하여 0.5% bupivacaine을 실리콘 튜브를 이용하여 비강내 중비갑개(middle turbinate) 밑에 주 2회 6주간 분무하여 치료하였고, 식염수를 분무한 대조군 12명에 비하여 두통강도 및 두통 영향이 모두 의미 있게 감소하였다.¹⁴ 대후두신경차단술의 치료 효과가 삼화(성)편두통 혹은 만성편두통 환자에서 연구되었고, 실험군은 0.5% bupivacaine 2.5 ml와 methylprednisolone 20 mg(0.5 ml)을 후두신경 주사부위에, 대조군은 생리식염수 2.75 ml와 1% lidocaine 0.25 ml을 주사하였고, 양 군의 치료효과는 차이가 없었다.¹⁵

결론

2015년 편두통에 대한 증거기반 권고사항이 출판되었다. 편두통환자를 위한 새로운 치료 시도가 FDA의 승인을 받고, 환자의 실제 임상에 적용되기까지 수년이 걸리겠지만, 환자를 위한 다양한 치료가 가능해 지리라 기대한다.

References

1. Peroutka SJ. Clinical trials update 2014: year in review. *Headache* 2015;55:149-157.
2. Diener HC, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol* 2015;14:1010-1022.

3. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015;55:3-20.
4. Tepper SJ, Cady RK, Silberstein S, Messina J, Mahmoud RA, Djupesland PG, et al. AVP-825 breath-powered intranasal delivery system containing 22 mg sumatriptan powder vs 100 mg oral sumatriptan in the acute treatment of migraines (The COMPASS study): a comparative randomized clinical trial across multiple attacks. *Headache* 2015;55:621-635.
5. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015 (in press).
6. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener HC, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015 (in press).
7. Wrobel Goldberg S, Silberstein SD. Targeting CGRP: A New Era for Migraine Treatment. *CNS Drugs* 2015;29:443-452.
8. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27:814-823.
9. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, 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.
10. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:1100-1107.
11. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2014;13:885-892.
12. Russo A, Tessitore A, Conte F, Marcuccio L, Giordano A, Tedeschi G. Transcutaneous supraorbital neurostimulation in "de novo" patients with migraine without aura: the first Italian experience. *J Headache Pain* 2015;16:69.
13. Lipton RB, Serrano D, Buse DC, Pavlovic JM, Blumenfeld AM, Dodick DW, et al. Improving the detection of chronic migraine: Development and validation of Identify Chronic Migraine (ID-CM). *Cephalalgia* 2015 (in press);
14. Cady R, Saper J, Dexter K, Manley HR. A double-blind, placebo-controlled study of repetitive transnasal sphenopalatine ganglion blockade with tx360[®] as acute treatment for chronic migraine. *Headache* 2015;55:101-116.
15. Dilli E, Halker R, Vargas B, Hentz J, Radam T, Rogers R, et al. Occipital nerve block for the short-term preventive treatment of migraine: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2015;35:959-968.