



박 정 욱

가톨릭대학교 의정부 성모병원 신경과

Emerging Therapeutic Options for Migraine

Jeong Wook Park, MD, PhD

Department of Neurology, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Uijeongbu, Korea

Migraine is frequently encountered in general population and some of them cause significant functional disability and socioeconomic burden. In spite of advancement of triptans as migraine acute treatment, many migraineurs do not show responsiveness properly, due to intolerability, inappropriate effectiveness. For prevent management, many drugs have been introduced including botulinum toxin, which still need for new treatment modality more than pharmacological management. This article will cover recent emerging treatment options for migraine after the conventional triptan era including innovative delivery system for triptans, 5-HT_{1F} agonist and neurostimulation.

Key Words: Migraine; Treatment; Neurostimulation

서 론

편두통의 치료기전에 있어 많은 연구들을 통한 발전이 있어 왔으나 아직까지 트립탄제 이후 이를 대체하거나 보완할 만한 명확한 약제들이 제시되고 있지는 못하다. 하지만 최근의 임상연구들을 통해 새로운 치료제들이 꾸준히 보고되고 있으며 일부는 이미 임상전 연구를 종결하여 상품화되어 판매되고 있기도 하다. 기존 트립탄제와 독립된 치료기전을 갖는 약제들도 일부 있지만 많은 부분은 기존 제제의 투여방법의 변화 또는 개선을 통해 1) 약제의 목표 혈중 농도를 빠른시간안에 도달하게 하거나 2) 부작용을 감소하여 적용성을 개선시키고 3) 치료효율을 증가시키는 측면이 차지하고 있다. 이에 저자는 원고를 통해 국내에는 허가 또는 사용되고 있지 않으나 미국 및 유럽의 여러나라들에서 식약청의 허가를 득하고 처방되고 있거나, 준비중인 약제들을

중심으로 간단하게 정리하고자 한다. 또한 편두통의 예방적 치료를 주 목표로 하는 다양한 형태의 신경자극술에 대해서도 요약하고자 한다

1. 편두통의 최근 치료 동향: 약물적 치료(Emerging treatment in migraine: Pharmacological treatment)

1) 트립탄제(Triptans)

(1) Alsuma (일회용 epi-pen type 경피주사형 수마트립탄제)

Alsuma는 기본적으로 6 mg 경피주사형 수마트립탄제이다. 기존의 형태보다 발전된 부분은 일회사용량이 주사기에 이미 장착되어 있는 epi-pen type으로 버튼 하나만 누르는 조작으로 쉽게 사용할 수 있는 장점을 가지고 있다. 이는 기존 경피주사형 수마트립탄제는 편두통의 극심한 급성기에 일일이 주사기에 옮겨담아 준비해야 하는 불편감과 시간적 소모감을 해소하였다는데 의의가 있다. T_{max}는 12분으로 93.7%의 두통경감을과 60.3%의 완전관해를 보여 기존 경피주사형 수마트립탄제와 견줄 만 하다. 사용에 대한 편의성에서는 95%의 환자들이 사용이 편리하다고 하였다. 부작용으로는 주사부위의 멍과 동통이 15.9%에서 보고되었으나 경미하였다.¹⁾

Jeong Wook Park MD, PhD

Department of Neurology, Uijeongbu St Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 65-1 Geumo-dong, Uijeongbu 480-717, Korea

TEL: +82-31-820-3575 FAX: +82-31-821-3662

E-mail: pjw516@catholic.ac.kr

(2) Sumavel DosePro (needle free 경피주사형 수마트립탄제)

수마트립탄제제중 경피주사형트립탄제는 두통경감 및 완전관해율에 있어 기타제형에 비해 훨씬 빠르고 우월한 치료 효과를 나타낸다. 그러나 이러한 장점에도 불구하고 경피주사형트립탄제는 실제 환자들의 처방점유율에서 5% 미만으로 매우 저조하다. 이러한 이면에는 주사공포증을 포함한 주사제에 대한 거부감이 큰 역할을 한다. Sumavel DosePro는 바늘이 없는 피하주사형의 수마트립탄제로 사용이 편리하고 경피주사형제제와 거의² 동등한 약리효능을 가진다. Sumavel DosePro의 T_{max} 는 15분으로 경구형인 210분에 비교할 만 하다.³ 기존의 트립탄제를 사용하고 있으나 급성기 치료에 있어 만족하지 못하는 환자들을 대상으로 시행한 개방형 연구에서 사용에 대한 평가를 조사한 후 매우 긍정적인 만족도를 얻었다. 또한 투여 후 두통 경감 또는 완전관해율에서도 경피주사형트립탄제와 거의 동등한 결과를 제시하였다.⁴

(3) Zecuity (iontophoretic transdermal patch of sumatriptan)

경구용트립탄제는 가장 많이 사용되고 있는 제형이지만 일부에서는 위장관증상으로 인해 제한이 뒤따르기도 한다. 이러한 측면에서 비강분무형제제가 개발되었으나 이는 실제 일부용량이 비강 구강 경로를 통해 위장관을 통해 흡수됨에 따라 효과면에서 만족스럽지 않은 경우가 있다. Zecuity는 경피에 부착하는 iontophoretic 패취제로 음극성을 가진 용매와 양극성을 가진 트립탄용액이 두개의 독립된 구획에 나누어져 있다. 부착후 전지를 가동시키면 피하조직의 모세혈관을 따라 양극의 트립탄용액이 이동하면서 음극의 용매와 합쳐져 치료작용을 나타낸다. Zecuity의 T_{max} 는 1.1시간 정도이며 작용유지시간이 경구트립탄제에 약 2배 정도 길게 유지되는 장점을 가지고 있다. 부작용으로는 패취부착에 따른 국소적 피부발적 이외에는 특별한 것이 없다. 무작위 이중맹검 위약대조 연구에서 Zecuity는 부착 1시간 후부터 두통경감효과가 나타나며 두통완전관해율, 두통경감율, 구역, 광과민, 소음과민 모두에서 대조군에 비해 유의미한 우월성을 보인다.^{5,6} 또한 타제제에 비해 두통감소의 지속성이 두드러진다. 이러한 치료효과는 12개월 이상 지속하여 사용한 경우에도 일관성을 보인다.⁷

(4) Optimose (호기분무형 비강분무형 수마트립탄제)

Optimose는 호기로 분무되는 비강분무형 수마트립탄제제로 T_{max} 는 20분이다. 10 mg 및 20 mg 제형이 있으며 2시간 후 두통경감(10 mg; 84%, 20 mg; 80%) 및 완전관해율이(10 mg; 54%, 20 mg; 57%) 위약군(38%, 25%)에 비해 우월한 효과를 보인다. 사용후 혀의 이상맛이 느껴지는 이외에 특별한 부작용은 없다.⁸

2) 비트립탄제(Non-triptans)

(1) Lasmiditan (5-HT_{1F} 수용체 길항제)

5-HT_{1F} 수용체는 삼차신경절, 삼차신경핵, 그리고 뇌혈관에 분포되어 있으나, 5-HT_{1B} 수용체에 비해 혈관수축을 초래하지 않는 선택성을 가지고 있어 트립탄제에 비해 장점을 가진다. 또한 5-HT_{1F} 수용체는 경막주변의 신경인성 염증과 삼차신경핵의 신경세포활성도를 억제시키는 기전을 가지고 있다. 경구용 5-HT_{1F} 수용체 길항제인 Lasmiditan은 두통경감 및 완전관해율에 있어 위약군에 비해 우월한 효과를 가진다. 그러나 어지럼증, 피로, 졸림, 이상감각등의 부작용이 위약군에 비해 높게 보고 되고 있다.⁹

(2) Cambia™ (Diclofenac potassium 분말제형)

Cambia™는 Diclofenac potassium의 분말형제제로 쉽게 물에 타서 복용할 수 있는 약제이다. 이약제에는 한 포에 Diclofenac potassium 50 mg이 포함되어 있으며 편두통의 급성기 치료뿐만 아니라 기타 통증의 치료제로도 사용되고 있다. Cambia™는 T_{max} 가 15분으로 기존 제형의 60분에 비해 많이 향상되었으며 투여 30분 후부터 두통감소 효과가 나타난다.¹⁰ 편두통의 급성기 치료효과에 있어서도 투여 후 2시간 완전 관해율이 정제군이나 위약군에 비해 유의하게 높다. 또한 Cambia™는 기존제형에 비해 통증세기, 구역, 광과민 소음과민의 감소와 지속적인 두통감소 유지에도 정제형에 비해 우월한 효과를 보인다.^{10,11}

(3) Levadex tempo (구강흡입형 Dihydroergotamine (DHE)제)

DHE제제는 효과가 빠르며 작용시간이 길고 재발율이 작다는 장점을 가지고 있다. DHE는 고전적으로는 주사형으로 사용되고 있으나 비예측적 혈중농도변화로 인해 사용상에 제한점이 있다. Levadex tempo는 구강흡입형 Dihydroergotamine (DHE)제제이다. Levadex tempo는 압축가스속에 DHE 입자가 담겨져 있으며 적정압력에 반응하여 분무되는 설계를 가지고 있다. Levadex tempo의 T_{max} 는 12분이며 작

용시간은 기존의 주사형 DHE에 견줄만 하다. 두통경감을 및 완전관해율에서 위약군에 비해 우월한 효과를 나타냈으며 흡입 10 분 후부터 의미있는 효과가 나타난다.¹² 부작용에서도 특별히 문제될 부분이 없다.¹³ Levadex tempo는 편두통 발작후 무해자극통증의 발생여부와 상관 없이 일관되게 치료효과를 나타낸다는 점에서 트립탄제와 우월한 차별성을 가지고 있다.¹⁴

2. 편두통의 최근 치료 동향: 비약물적 치료(Emerging treatment in migraine: Non pharmacological treatment)

1) 편두통의 급성기 치료(Acute treatment in migraine)

(1) 경피적 미주신경자극술(Transcutaneous Vagal Nerve Stimulation: VNS)

미주신경자극술은 원래 난치성 간질의 치료로 사용되었으나 시술후 일부 환자에서 기존의 편두통이 감소되는 것이 보고되면서 편두통의 치료법으로 시도되었다. 실험적으로 미주신경을 자극하면 삼차신경핵을 통한 통증의 역치가 감소되는 것을 확인할 수 있다. 경피적 미주신경자극은 비침습적인 방법을 통해 미주신경의 경추분지를 자극하는 방법으로 시행한다. 보통 15분 간격으로 2차례 90초간 자극을 시행한다. 최근 과일릿 연구에서 경피적 미주신경자극을 통해 중등도 이상의 두통에서 21%, 경도의 두통에서 63% 환자에서 두통완전관해율을 보이고 있어 주목할 만하다. 부작용은 경미하여 자극부위의 목근육 수축, 일시적 원소리, 자극부의 발적이 있다.^{15,16}

(2) 경두개자극술(Transcranial Magnetic Stimulation: TMS)

TMS는 주로 후두개를 통해 일시적 자기장을 가함으로써 두개하에 위치한 대뇌피질의 전기적 흐름을 변화하여 피질 자극억제현상을 차단하는 기전을 가진다. 시각조짐 편두통의 급성기 치료에 있어서 TMS는 두통완전관해율에 있어 대조군에 비해 우월한 효과를 보였다. 이후 무조짐편두통 환자에서도 효과가 있음이 보고 되었으나 조짐편두통에 비해서는 적었다.¹⁷

2) 편두통의 예방적 치료(Preventive treatment in migraine)

(1) 경피적상안와신경 자극술(Transcutaneous supraorbital nerve stimulation: Cefaly)

Cefaly는 밴드형으로 쉽게 탈부착이 가능한 경피적 상안와신경자극기이다. 이중맹검연구에서 하루 20분씩 3개월간 매일 자극을 가한 경우 두통일수가 유의미하게 감소하였으며 50% 이상 두통일이 감소하는 환자비율도 증가하였다. 특별한 부작용은 보고 되지 않았다.¹⁶

(2) 반복적 경두개자극술(Repeatative Transcranial Magnetic Stimulation: rTMS)

rTMS는 보통 고빈도 또는 저빈도의 형태로 자극할 수 있다. 저빈도 rTMS 자극을 통한 연구에서는 vertex (Cz, 10-20 EEG System)에 1 Hz의 빈도로 500회의 자극을 1분 간격으로 두차례 시행하며 5일간 유지하였다. rTMS 자극후 8주간 편두통의 빈도가 자극전에 비해 의미있게 감소하였으나 대조군과의 비교에서는 유의미한 차이를 보이지 않았다.¹⁸ 고빈도 rTMS에서는 편측전두엽에 10Hz 빈도로 600회의 10차례 전기적 자극을 이틀에 한번씩 3차례 시행하는 방법으로 진행하였다. 자극 4주 후 51명의 환자중 80.4%에서 50%의 두통일수의 감소되는 효과를 보고하였다. 그러나 정형적인 편두통의 치료로서 도입되기에는 향후 지속적인 연구가 필요하다.¹⁹

(3) 경두개직류 자극술(transcranial direct current stimulation; tDCS)

tDCS는 비교적 안전하고 사용이 용이한 신경자극술중 하나이다. tDCS는 비교적 약한 전류를 두피에 자극하여 자극하에 위치한 대뇌피질의 안정전압을 변화시킴으로써 피질 흥분성을 조절하고자 하는 기전을 갖는다. 26명의 편두통 환자들을 대상으로 일주일에 3번씩 15분간 tDCS를 시행한 연구에서는 의미한 두통일수의 감소를 나타내지 못하였으나 자극군에서 두통통증 세기의 감소는 의미있게 감소하였다.²⁰

(4) 후두신경자극술(Occipital Nerve Stimulation: ONS)

만성편두통에 있어 예방적 치료제를 위한 많은 발전이 있었음에도 불구하고 적지 않은 환자들이 치료에 불응하는 형태를 가지거나 지속적인 사용에 따른 부작용으로 인해 제한을 가지게 된다. 이러한 환자들에게 있어 신경자극술과 같

은 비약물적요법을 통한 접근은 중요한 치료적 도구가 될수 있다고 생각된다. 후두신경자극술은 만성편두통에 있어 가장 잘 알려진 비약물적 치료방법이다. ONS는 다기관 이중 맹검연구들 통해 전체 환자의 39%가 두통일수가 50% 이상 감소되거나 두통세기가 3점 이상 감소됨이 확인되었다.²¹ 주된 부작용으로는 전극의 위치가 이동하는 것이며(24%) 그외 배터리 고장, 수술부위의 감염이 있다. 일부에서는 재수술이 필요하기도 하다.

References

1. Landy SH, Tepper SJ, Wein T, Schweizer E, Ramos E. An open-label trial of a sumatriptan auto-injector for migraine in patients currently treated with subcutaneous sumatriptan. *Headache* 2013;53:118-125.
2. Rothrock JF, Freitag FG, Farr SJ, Smith EF, 3rd. A review of needle-free sumatriptan injection for rapid control of migraine. *Headache* 2013;53 Suppl 2:21-33.
3. Brandes JL, Cady RK, Freitag FG, et al. Needle-free subcutaneous sumatriptan (Sumavel DosePro): bioequivalence and ease of use. *Headache* 2009;49:1435-1444.
4. Cady RK, Aurora SK, Brandes JL, et al. Satisfaction with and confidence in needle-free subcutaneous sumatriptan in patients currently treated with triptans. *Headache* 2011;51:1202-1211.
5. Vikelis M, Mitsikostas DD, Rapoport AM. Sumatriptan transdermal iontophoretic patch (NP101-Zelrix): review of pharmacology, clinical efficacy, and safety in the acute treatment of migraine. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2012;8:429-434.
6. Goldstein J, Smith TR, Pugach N, Griesser J, Seabee T, Pierce M. A sumatriptan iontophoretic transdermal system for the acute treatment of migraine. *Headache* 2012;52:1402-1410.
7. Smith TR, Goldstein J, Singer R, Pugach N, Silberstein S, Pierce MW. Twelve-month tolerability and efficacy study of NP101, the sumatriptan iontophoretic transdermal system. *Headache* 2012;52:612-624.
8. Djupesland PG, Docekal P. Intranasal sumatriptan powder delivered by a novel breath-actuated bi-directional device for the acute treatment of migraine: A randomised, placebo-controlled study. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2010;30:933-942.
9. Ferrari MD, Farkkila M, Reuter U, et al. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan--a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2010;30:1170-1178.
10. Diener HC, Montagna P, Gacs G, et al. Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in migraine: a randomized, double-blind, cross-over study in comparison with diclofenac potassium tablets and placebo. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2006;26:537-547.
11. Lipton RB, Grosberg B, Singer RP, et al. Efficacy and tolerability of a new powdered formulation of diclofenac potassium for oral solution for the acute treatment of migraine: results from the International Migraine Pain Assessment Clinical Trial (IMPACT). *Cephalalgia: an international journal of headache* 2010;30:1336-1345.
12. Aurora SK, Rozen TD, Kori SH, Shrewsbury SB. A randomized, double blind, placebo-controlled study of MAP0004 in adult patients with migraine. *Headache* 2009;49:826-837.
13. Aurora SK, Silberstein SD, Kori SH, et al. MAP0004, orally inhaled DHE: a randomized, controlled study in the acute treatment of migraine. *Headache* 2011;51:507-517.
14. Tepper SJ, Kori SH, Borland SW, et al. Efficacy and safety of MAP0004, orally inhaled DHE in treating migraines with and without allodynia. *Headache* 2012;52:37-47.
15. Goadsby P, Grosberg B, Mauskop A, Cady R, Simmons K. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: An open-label pilot study. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2014.
16. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology* 2013;80:697-704.
17. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet neurology* 2010;9:373-380.
18. Teepker M, Hotzel J, Timmesfeld N, et al. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2010;30:137-144.
19. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is effective in migraine prophylaxis: an open labeled study. *Neurological research* 2012;34:547-551.
20. Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2011;31:820-828.
21. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2011;31:271-285.