



김예림 · 손종희

한림대학교 의과대학 신경과학교실

Emerging treatments of cluster headache

Yerim Kim, MD¹, Jong-Hee Sohn, MD, PhD²

¹Department of Neurology, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea, ²Department of Neurology, Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Cluster headache (CH) is a rare, but very disabling primary headache disorder that is often not optimally treated. Although there are many conventional treatments, none are ideal. This article reviews various novel pharmacologic and neurostimulation devices in the acute or preventive treatment of CH.

In acute treatment, delivery system like Demand Valve Oxygen or nonrebreather-type masks could enhance the effectiveness of inhaled oxygen therapy. Noninvasive vagus nerve stimulation relieves pain at short-term in episodic CH patients. In preventive treatment, deep brain stimulation targeting the hypothalamus revealed encouraging results in chronic CH patients. Sphenopalatine stimulation showed promising results of randomized controlled trials studying in acute approach in chronic CH. Anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibodies provide interesting in episodic CH, but do not appear effective in chronic CH.

These emerging treatments provide additional alternative to conventional CH management, but results obtained in chronic CH are often disappointing. For more effective treatment option for CH, prospective clinical or observation trials are strongly warranted.

Key Words: Cluster headache, treatment, episodic, chronic, neurostimulation, calcitonin gene-related peptide

서론

군발두통은 매우 심한 통증이 한쪽으로 발생하고, 두통과 동측으로 동반되는 눈물이나 콧물 등의 특징적인 자율신경증상을 동반하는 두통으로, 대부분 남성에서 호발한다. 군발 두통의 1년 유병률은 10만 명당 약 53-119명으로 비교적 드문 질환으로, 1-3달에 걸쳐 거의 매일 집중적으로 발생하고, 수개월에서 수년 동안 증상이 없는 관해기가 특징적이다.^{1,2} 군발두통 환자의 90% 정도는 삼화성이고 10% 정도의 환자들은 만성 군발 두통군이다. 만성 군발두통 환자들은 3개월 이상의 관해기 없이 1년 이상 반복적인 두통

발작을 경험하는 환자군으로 두통으로 인해 삶의 질이 크게 영향을 받는다. 현재 임상에서 사용가능한 급성기와 예방 치료제들은 제한된 효과를 보일뿐 아니라 부작용으로 일부 환자에서 사용이 불가능한 경우가 있으며, 특히 만성 군발두통 환자군에서는 더 나은 효과가 증명된 새로운 치료법이 필요하다. 최근 군발두통 환자의 치료를 위한 새로운 시도들이 있어, 본 종설에서는 군발두통 환자들에서 진행되고 있는 급성기와 예방치료에 관한 최근의 연구 결과들을 중심으로 한 새로운 치료법들에 대해 기술하고자 한다.

본론

1. 급성기 치료

군발두통은 15-180분의 짧고 심한 통증이 특징이므로 빠른 효과를 나타내는 치료가 필요하며, 효과가 입증되고 권고되는 급성기 치료제는 고유량산소흡입, 수마트립탄(sumatriptan) 6 mg 피하주사, 졸미트립탄(zolmitriptan) 5-10 mg 비강흡

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

인이다.³ 국내 사용이 가능한 경구약제인 졸미트립탄(5 혹은 10mg)은 주사제가 없는 국내 현실을 고려할 때 흔히 쓰이는 급성기 치료제이며,⁴ 수마트립탄 경구제도 작용 시간이 상대적으로 빠르며, 환자의 만족도 연구에서 졸미트립탄 경구제와 비슷한 효과를 보여서 향후 급성기 치료제로 연구가 필요하다.⁵ 100% 고유량산소흡입 치료는 산소를 분당 12L로 비재호흡식 마스크(non-rebreather mask)로 통증 시작부터 15분간 흡입하도록 권고되며, 치료 효과는 분당 12L로 산소를 흡입한 이전 연구에서 산소 흡입군은 78%, 대조군은 20%에서 15분 내에 통증이 없어졌고, 분당 6L로 산소를 흡입한 연구에서도 대조군보다 좋은 개선 효과를 보였다(56% vs. 7%).^{6,7} 최근 Demand Valve Oxygen (DVO) 마스크를 전문화된 비재호흡식 마스크인 O2pti-mask(specialized non-rebreather mask with a 3L reservoir)와 단순 마스크(simple open mask)와 비교한 연구가 발표되었고, 15분 내에 통증이 사라진 비율은 사용된 마스크의 종류에 따라 또는 DVO 마스크 사용 군과 위약 군간에 의미있는 차이가 없었다(DVO-100%O₂ 48% vs. O2pti-mask 40% vs. simple mask 29% vs. DVO-placebo 45%). 하지만 첫번째 두통 발작의 사후분석에서는 DVO 마스크 사용 환자가 의미 있는 치료 효과를 보이며, 단순 마스크 사용 환자에서 보다 급성기 약물 사용이 적은 것으로 보고되었다.⁸

비침습성 미주신경 자극(noninvasive vagus nerve stimulation, nVNS)은 휴대용 사용자 친화적 장치로 고주파 전기 펄스(25Hz, 2 분)를 전달한다. nVNS는 경부에서 미주신경의 구심성 섬유를 경피부위에서 자극하고,⁹ 특히 삼차신경혈관 시스템으로 미주신경의 중앙 유입을 조절한다.^{10,11} 군발 두통에 대한 nVNS의 효능이 두 개의 이중 맹검 위치료군 대조 시험에서 평가되었다.^{12,13} ACT-1(Acute Treatment of Cluster Headache) 연구는 133 명의 환자에게 nVNS를 사용하여 5번의 군발 두통 발작을 치료하였고, 첫번째 치료에서 위치료군과 비교하여 치료를 받은 환자군에서 치료후 15 분에 통증이 경감되거나 사라진 경향만이 보고되었으나 (26.7 vs. 15.1%, $P=0.1$), 삼화성 군발두통 환자에서는 통계적으로 의미있는 차이가 보고되었다(34.2 % 10.6%, $P=0.008$).¹³ ACT-2 연구도 유사한 결과를 보여 nVNS 치료가 삼화성 군발 두통군에서 위치료군보다 우위의 결과를 보였다(15분내 통증소실된 두통발작의 비율 48% VS 6%, $P<0.01$).¹² 이 두 가지 연구결과로 nVNS가 삼화성 군발두통 환자군에서 중간 정도의 효능과 내약성이 우수하여, 특

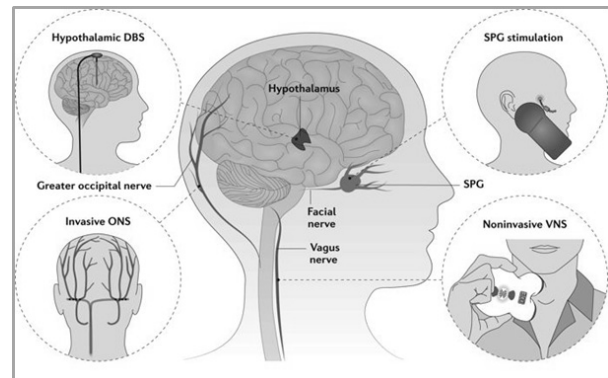


Figure 1. Neuromodulation therapies for cluster headache.

Source: modified from May A.¹⁴

DBS, deep brain stimulation; SPG, sphenopalatine ganglion; ONS, occipital nerve stimulation; VNS, vagus nerve stimulation.

히 표준 요법을 받을 수 없거나 약물에 의해 충분한 완화를 보이지 않는 환자에서 군발 두통의 치료로 고려될 수 있다.

나비입천장 신경절 자극치료(sphenopalatine ganglion stimulation, SPGS)는 군발두통 발작동안 나타나는 강한 삼차신경신경계 활성화 징후에서 기원한 치료방법이다.¹⁴ 초기 무작위 통제 시험에서 28명의 만성 군발두통 환자를 원격 제어 장치를 사용하여 나비입천장 신경절 자극을 위해 장치를 날개입천장오목(pterygopalatine fossa)에 배치하였고, 총 566건의 군발두통 발작을 치료하였다. SPGS 치료 15분 후 치료군에서 67.1%, 위치료군에서는 7.4% 통증 경감 소견을 보였고 치료군 34.1%, 위치료군 1.5%에서 통증이 없어진 것으로 보고되었다($P<0.0001$).¹⁵ 이 연구는 후에 공개연구로 전환되어 시행되었고, 24개월 동안 33명의 만성 군발두통 환자에서 5956번의 군발두통 발작을 치료하였다. 발작의 65%는 SPGS 치료에 의해 의미있게 통증이 경감되었고, 50%는 통증이 사라진 것으로 보고되었다.¹⁶ 또한, 최근 유럽인 대상 레지스트리 연구에서 만성 군발두통 환자의 35 %에서 SPGS 치료에 급성 반응을 보였다.¹⁷

2. 예방 치료

군발 두통은 평균 6-8주의 기간 동안 두통이 자주 반복되므로, 예상되는 군발기 동안 예방치료가 권고된다. 예방치료 후 군발 두통의 발작이 감소하거나 중단되면, 2주 유지 후 점진적으로 감량한다.¹⁸ 예방치료로 일반적으로 베라파밀, 스테로이드, 멜라토닌, 리튬이 권고되며, 최근 가이드라인에 따라 근거 수준 A로 인정되는 예방치료는 후두하스테로이드주사(betamethasone 1회 주사, cortivazol 3회

주사)가 있고, 작용시간이 긴 스테로이드 제제를 주로 사용한다.^{3,19} 후두신경 한번 주사로도 특히 삼화성 군발 두통에서 두통발작 발생을 예방할 수 있는 것으로 보고되었고,²⁰ 최근 후향적 연구에서는 구강 스테로이드가 후두 신경 주사보다 치료 효과가 우월 할 수 있는 것으로 보고하였으나 연구에 포함된 환자 수가 적어서 분석에 제한이 있다.²¹

최근 20여년 동안, 이식형 및 비이식형 신경 자극기가 만성 군발 두통의 예방치료를 위해 시도되었다. 시상하부를 표적으로한 심부 뇌자극(hypothalamus Deep Brain Stimulation, hDBS)의 이론적 근거는 군발 두통의 발작기간 동안 관찰되는 시상하부 활성화 소견으로, 사례분석에서 불응성 만성 군발두통 환자의 약 64 %에서 고무적인 결과를 보였다.²² 그러나 유일한 이중 맹검 대조 연구에서 위치조절군에 비해 hDBS의 우월성이 나타나지 않았다.²³ hDBS는 침습성과 자극선의 위치로 인해 치명적인 뇌출혈을 유발할 수 있는 위험한 술기이므로 치료 선택에 신중해야 한다.²² 삼차경부 경로에서의 경막성 구심성 신경과 후두 신경의 수렴이 불응성 만성 군발 두통에서 후두 신경 자극치료의 주요 근거 중 하나이다. 후두 신경 자극(occipital nerve stimulation, ONS)은 hDBS와 비교하여 더 안전한 방법으로 간주되며, 10년 동안 수많은 공개 연구 결과가 발표되었다. ONS은 hDBS와 유사한 정도로, 두통 발작 빈도가 약 60% 정도 경감하는 것으로 보고되었고,²² 더 많은 수의 환자를 포함하여 진행된 최근 두개의 공개 연구에서 각각 46.1 %, 52.6 %의 두통빈도 감소가 나타난 것으로 보고되었다.^{24,25} SPGS는 급성기 치료에서 언급된 치료법으로, 무작위 대조군 시험에서 일부 환자에서 불응성 만성 군발 두통의 빈도가 감소된 결과를 보였다.¹⁵ 추후 진행된 공개 라벨 연구에서 같은 변수가 평가되었고, 24 개월 후에 방문시 평가 가능한 환자의 35%가 기준치에 비해 만성 군발두통 빈도가 50% 이상 감소했고, 나머지 환자의 경우 두통 빈도가 증가하거나(35%) 안정적으로 유지되었다(29%).¹⁶ 최근 공개 유럽인 SPGS 레지스트리 연구에서도 불응성 만성 군발두통 환자의 55%가 12개월에 두통빈도가 경감되는 반응을 보인 반면, 약 12%에서는 군발두통 빈도가 50% 이상 증가한 결과를 보였다.¹⁷ 따라서, SPGS는 치료 효과가 떨어지는 만성 군발두통 환자에게 유용한 치료법이 될 수 있으며, 급성 및 예방 치료에 모두 효과를 보일 수 있다는 점에서 기대가 되고 있다. 하지만 SPGS는 침습성, 비용 및 치료에 대한 반응 변동성 등으로 인해, 비침습적 치료법이 실패한 후 장애가 큰 약물 불응성 환자에게 제안되어야 한다. 또한 급성기 치

료에서 언급되었던 nVNS도 만성 군발두통 환자 대상으로 연구가 진행되었고, 4주 동안 nVNS를 표준 치료와 병용하거나 또는 표준 치료 단독으로 시행한 92명의 환자를 대상으로 만성 군발 두통의 빈도를 비교하였고, 전체적인 평균 두통 발작 빈도가 40% 감소한 결과를 보였다. 따라서 nVNS는 SPGS와 유사한 급성 및 예방 치료에 모두 효과적인 일 수 있는 치료법일 것으로 생각된다.

3. 칼시토닌유전자관련펩타이드 단일클론항체

칼시토닌유전자관련펩타이드(calcitonine gene-related peptide, CGRP) 혈중 농도는 관해기와 비교하여 군발 두통의 발작기 동안 증가하고,²⁶ 말초 CGRP 주입으로 활동 기간에 있는 환자의 군발 두통 발작을 유발하는 것으로 알려져 있다.²⁷ 두 가지 CGRP 단일클론항체(galcanezumab 및 fremanezumab)가 삼화성과 만성 군발 두통의 소집단에서 평가되고 있다. 이중맹검 위약 대조 시험에서, 8주 동안 한 달에 한 번 피하로 주입된 galcanezumab 300 g은 삼화성 군발 두통의 1차 평가 변수에 도달하였다(NCT02397473, N=106).^{28,29} 일차 평가 변수인 1 주에서 3 주에 걸친 주간 발작 빈도의 전체 평균 변화 결과에서 의미있는 소견을 보였고(8.7 vs. 5.2, $P=0.036$),²⁸ galcanezumab 주입군에서 4주차에 평가한 환자의 전체 개선 인상(Patient Global Impression of Improvement) 지표가 현저하게 더 높았지만 8 주차 결과는 의미가 없었다.²⁹ III 상 CGAM 연구는 galcanezumab 300 g을 위약과 비교하고 12주 동안 진행하였고(NCT024338826), 주요 평가변수인 1-12주 사이 두통 빈도에 감소가 없어서 만성 군발두통 환자군에서 음성 결과를 나타내었고 이후 공개 연구가 진행 중이다(NCT02797951). Fremanezumab에 대해서는 만성 군발두통 환자에서 효과가 없어서 임상 연구가 중단되었고(NCT02964338),³⁰ 삼화성 군발 두통에서의 결과는 곧 발표될 예정이다(NCT02945046).

결론

최근 군발두통 치료에 많은 진전이 이루어 지고 있다. 이러한 새로운 치료법들은 기존의 군발두통 치료에 대한 추가 대안을 제공하기도 하지만, 만성 군발두통 환자에서는 아직까지 좋은 결과를 보여주지 못하고 있다. 군발 두통에 대한 연구는 종종 인식 부족과 편두통에 비해 낮은 유병률로 인해 많은 제한을 받는다. 하지만 두 가지 두통이 공유하는 임상양상과 발병기전 등의 공통점이 치료법 개발에

도움이 될 수 있으리라 생각되며, 추후 새로운 치료법들의 위약(치료) 대조 시험이 필요할 것으로 생각된다.

References

1. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia*. 2008;28:614-618.
2. Katsarava Z, Obermann M, Yoon MS, et al. Prevalence of cluster headache in a population-based sample in Germany. *Cephalalgia*. 2007;27:1014-1019.
3. Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, Becker WJ, Schwedt TJ. Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. *Headache*. 2016;56:1093-1106.
4. Bahra A, Gawe MJ, Hardebo JE, Millson D, Breen SA, Goadsby PJ. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology*. 2000;54:1832-1839.
5. Lademann V, Jansen JP, Evers S, Frese A. Evaluation of guideline-adherent treatment in cluster headache. *Cephalalgia*. 2016;36:760-764.
6. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *Jama*. 2009;302:2451-2457.
7. Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. *Archives of neurology*. 1985;42:362-363.
8. Petersen AS, Barloese MC, Lund NL, Jensen RH. Oxygen therapy for cluster headache. A mask comparison trial. A single-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia*. 2017;37:214-224.
9. Nonis R, D'Ostilio K, Schoenen J, Magis D. Evidence of activation of vagal afferents by non-invasive vagus nerve stimulation: An electrophysiological study in healthy volunteers. *Cephalalgia*. 2017;37:1285-1293.
10. Hawkins JL, Cornelison LE, Blankenship BA, Durham PL. Vagus nerve stimulation inhibits trigeminal nociception in a rodent model of episodic migraine. *Pain reports*. 2017;2:e628.
11. Oshinsky ML, Murphy AL, Hekierski H, Jr., Cooper M, Simon BJ. Noninvasive vagus nerve stimulation as treatment for trigeminal allodynia. *Pain*. 2014;155:1037-1042.
12. Goadsby PJ, de Co IF, Silver N, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. 2018;38:959-969.
13. Silberstein SD, Mechtler LL, Kudrow DB, et al. Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation for the ACute Treatment of Cluster Headache: Findings From the Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled ACT1 Study. *Headache*. 2016;56:1317-1332.
14. May A, Schwedt TJ, Magis D, Pozo-Rosich P, Evers S, Wang SJ. Cluster headache. *Nature reviews Disease primers*. 2018;4:18006.
15. Liebler E, Marin JC, Ferrari MD, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia*. 2013;33:816-830.
16. Jurgens TP, Barloese M, May A, et al. Long-term effectiveness of sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache. *Cephalalgia*. 2017;37:423-434.
17. Barloese M, Petersen A, Stude P, Jurgens T, Jensen RH, May A. Sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache, results from a large, open-label European registry. *J Headache Pain*. 2018;19:6.
18. Sarchielli P, Granella F, Prudeniano MP, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain*. 2012;13 Suppl 2:S31-70.
19. Leroux E, Valade D, Taifas I, et al. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011;10:891-897.
20. Gaul C, Roguski J, Dresler T, et al. Efficacy and safety of a single occipital nerve blockade in episodic and chronic cluster headache: A prospective observational study. *Cephalalgia*. 2017;37:873-880.
21. Wei J, Robbins MS. Greater Occipital Nerve Injection versus Oral Steroids for Short Term Prophylaxis of Cluster Headache: A Retrospective Comparative Study. *Headache*. 2018;58:852-858.
22. Magis D, Schoenen J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol*. 2012;11:708-719.
23. Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, et al. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain*. 2010;11:23-31.
24. Miller S, Watkins L, Matharu M. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation: a cohort of 51 patients. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2017;24:381-390.
25. Fontaine D, Blond S, Lucas C, et al. Occipital nerve stimulation improves the quality of life in medically-intractable chronic cluster headache: Results of an observational prospective study. *Cephalalgia*. 2017;37:1173-1179.
26. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain*. 1994;117(Pt 3):427-434.
27. Vollesen ALH, Snoer A, Beske RP, et al. Effect of Infusion of Calcitonin Gene-Related Peptide on Cluster Headache Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*. 2018;75:1187-1197.
28. Tepper SJ. Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)

- Therapies: Update on a Previous Review After the American Headache Society 60th Scientific Meeting, San Francisco, June 2018, *Headache*, 2018;58 Suppl 3:276-290.
29. Lamb YN. Galcanezumab: First Global Approval, *Drugs*, 2018;78:1769-1775.
30. Web communication. Available at: https://http://www.tevapharm.com/news/teva_provides_update_on_clinical_trial_of_fremanezumab_for_use_in_chronic_cluster_headache_06_18.aspx, (Accessed June 2018)