



안 진 영

서울의료원, 신경과

## Preventive treatment strategy in Migraine

Jin-Young Ahn, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul Medical Center

Migraine is a common and disabling recurrent headache disorder. Its burden on individual's quality of life makes migraine to be a serious health problem. Preventive pharmacological treatment is one of major categories in migraine treatment along with acute and nonpharmacologic managements. Preventive treatment is required in those with frequent or disabling attacks of migraine to minimize the disability, to prevent medication overuse, and to improve the quality of life. The principles of migraine preventive treatment are important to increasing compliance, minimizing side effects, and increasing the success rate of patient treatment. The choice of migraine preventive treatment should be based on the presence of comorbid and coexisting disorders, patient preferences, treatable plans, and best evidence.

**Key Words:** Migraine prevention, Antihypertensives, Antidepressants, Antiepileptics, CGRP

### 서론

편두통은 전 인구의 약 12%에서 발생한다고 하며, 여자에게서 더 많이 발생한다.<sup>1</sup> 조짐이 없는 편두통이 가장 흔하며 젊은 여성에게 잘 발생하며 가족력이 있는 경우가 많다. 편두통은 치명적인 질환은 아니지만 삶의 질을 떨어뜨려 일상생활에 지장을 초래하는 질환으로 2016년에 2번째로 선정되었다.<sup>2</sup> 따라서 편두통을 잘 치료하는 것이 삶의 질을 높이는 길이 된다. 편두통의 치료에는 급성기 통증 완화 및 예방치료가 있다. 편두통의 빈도가 많지 않고 강도가 심하지 않다면 급성기치료로 충분하지만 그렇지 않다면 예방치료가 중요하다. 여기서는 효과적인 편두통의 예방치료에 대하여 알아보려고 한다.

### 예방치료는 언제 시작하는가?<sup>3,4,5,6</sup>

편두통에서 빈도가 잦아지면 매일 약을 복용하는 예방치료보다는 두통이 있을 당시에 완화시키는 치료가 합리적이다.

예방치료를 시작하는 시점을 정하는 것이 규정되어 있는 것은 아니지만 대체로 다음과 같은 경우에 예방치료를 고려한다.

- 빈도가 잦은 두통
- 한 번 발생하면 수 일에 걸쳐 오래 지속하는 두통
- 급성치료가 어려운 경우 : 약제 부작용, 치료 실패, 사용하기 어려운 상황
- 약물과용두통이 동반된 경우

두통의 빈도가 낮은 상황이라도 한 번 발생하면 신경학적인 손상을 줄 수 있는 편두통합병증의 경우는 예방치료를 고려하는 것이 좋다.

- 편마비편두통(Hemiplegic migraine)
- 뇌경색이 없는 지속조짐(Persistent aura without in-

Jin-Young Ahn, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul Medical Center

E-mail: neuroahn@gmail.com

- farction)
- 편두통경색증(Migrainous infarction)
- 편두통조짐유발발작(Migraine aura-triggered seizure)

### 예방치료는 언제 마치는가?<sup>3,4,5,6</sup>

예방치료를 시작하면 지속하여 약물을 사용하기 보다는 소기의 목적이 달성되면 약물을 중단하고 경과를 관찰한다. 두통의 빈도, 강도 및 지속시간이 충분히 감소된 경우나 예방 약물을 사용함으로 급성완화 약물에 대한 반응이 좋아지거나 환자가 일상생활에 편하게 느끼게 되는 경우는 예방 약물을 중단할 것을 고려한다. 두통이 잘 조절된다면 약물을 서서히 줄여서 끊도록 하고 환자가 불안해하면 용량을 줄여서 유지하거나 끊어도 두통은 잘 조절될 수 있다. 예방치료의 다른 중요한 목적은 삼화편두통(Episodic migraine)이 만성편두통(Chronic migraine)으로 이환되지 않도록 하는 것이다.

약물치료가 성공적이지 못하더라도 약물에 의한 부작용이 나타나면 중단하고 다른 종류의 약물을 고려한다.

예방약물은 두통의 빈도가 약 50% 이상 감소하면 효과가 있다고 판단하며 목적이 달성되면 약물을 중단한다. 약물은 약 6개월정도 유지하며 토피라메이트 연구에서 6개월 사용 후 중단한 경우 이후로 6개월간 효과가 있는 것으로 나타났다. 이환된 동반질환이 있는 경우나 두통의 빈도나 강도가 원래 심한 경우에는 좀 더 장기간 유지하는 것이 좋다.

예방치료의 효능, 부작용 및 순응도를 평가하고 유지기간을 결정하기 위해서는 두통일기 작성하는 것이 좋다.

### 예방치료의 방법<sup>5,6</sup>

편두통 예방에는 약물뿐 아니라 여러 가지 다른 관점이 있다.

약물

- 내복약
- 주사치료 (CGRP 길항제, 보툴리눔 독소)

비약물 방법

- 침(Acupuncture)
- Transcutaneous supraorbital nerve stimulation
- Transcranial magnetic stimulation

생활속의 예방

- 수면조절
- 규칙적인 식사

- 규칙적인 운동
- 유발요인의 회피 및 조절

### 예방치료의 주의점<sup>5,6</sup>

예방치료는 주로 약물을 통하여 이루어진다. 많은 약물이 내복약이며 주사제도 개발이 되었다. 일차로 먼저 내복약을 주로 선택하게 되며 사용시에는 다음과 같은 사항은 주의하여야 한다.

- 처음 사용시에 저용량부터 시작하며 반응을 보면서 점차로 증량한다. 부작용이 나타나거나 최대용량까지 사용할 수 있다.
- 예방치료는 두통의 빈도와 강도를 줄여가는 약물로 급성기 약물처럼 즉시 효과가 나타나지는 않는 경우가 많다. 최소 4주 정도 지속하여 약물을 사용하여 보고 효과가 있다고 판단하고 3-6개월은 지속하여 사용하여 본다. 이때 환자에게 설명을 자세히 하여 약물의 복용을 중도에 중단하지 않도록 한다.(우리나라 환자는 급한 면이 있어 몇 번 약을 복용하고 효과가 없다고 판단되면 복용을 중지하는 경향이 있다.)
- 예방치료 중에도 급성두통이 발생할 수 있으므로 급성완화약물을 같이 사용할 수 있다. 하지만 과용하지 않도록 유의하며 만성두통을 유발하는 약물을 조심하여야 한다.
- 각 약물 중에서 환자에게 가장 적합한 약물을 선정한다. 여기에는 성별, 나이, 동반질환에 따라서 고려할 점이 많다. 다음에서 논의한다.
- 한 가지 약물이 실패를 하였을 때는 다른 계통의 약물로 바꾸어 볼 수 있다.

### 동반질환에 따른 약물의 선택<sup>5,6</sup>

동반된 다른 질환이 있을 경우 예방약물의 선택에 영향을 주게 된다. 편두통 예방약물이 다른 질환에도 좋은 영향을 줄 수 있으나 동반된 질환에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있다.

고혈압이 동반된 환자에게 베타차단제나 ACEI 또는 ARB를 사용하면 좋고, 긴장형두통이 동반된 환자에게 amitriptyline, 간질이 동반된 환자에게 valproic acid나 topiramate를 사용하는 것이 좋다. 우울증 환자에게 amitriptyline만 처방하기 보다는 우울증은 SSRI나 SNRI를 통해 적극적으로 치료하는 것이 더 좋을 수 있다. 양극성장애의 감정을 다스리는 데는 valproic acid가 좋을 수 있다.

우울증이 동반된 경우에는 베타차단제나 토피라메이트는 안 좋을 수 있으며, 비만 환자에게 flunarizine, valproic acid 혹은 amitriptyline을 처방하는 경우나, 녹내장이거나 요저류가 있는 환자에게 amitriptyline을 처방하는 경우, 천식이나 당뇨병 환자에게 베타차단제를 처방하는 경우는 피하는 것이 좋다.

## 내복 약물<sup>5,6,7</sup>

편두통의 예방을 위하여 사용하는 약물은 여러 계통의 약물이 소개되었으며 2019년 대한두통학회에서는 이들에 대한 진료지침서를 발간하였다. 다음 표에서는 각 계통의 약물이 소개되었으며 이들 중에서 사용이 가능한 약물을 중심으로 소개하겠다.

### 베타차단제

프로프라놀롤(Propranolol)은 대표적인 베타차단제로 40mg/day의 용량으로 처음 시작하며 하루에 160mg 까지 사용하면 예방에 효과적이다. 그러나 용량과 효과의 관련성은 없다고 한다. 효과가 나타나기까지는 수 주가 걸릴 수 있고 3개월까지는 증량하여 사용하여 보아야 효과 여부를 판단할 수 있다.

베타차단제는 천식이나 만성폐쇄성폐질환, 울혈심부전, 방실전도장애, Raynaud병, 말초혈관질환, 불안정한 당뇨병 등에서는 조심해서 사용하여야 하므로 가급적이면 60세 이

표 1. 베타차단제

약물	근거수준	권고등급	권고사항
프로프라놀롤	높음	강함	권고함
메토프롤롤	높음	강함	권고함
아테놀롤	보통	약함	고려할 수 있음
나돌롤	보통	약함	고려할 수 있음
네비볼롤	낮음	약함	고려할 수 있음
비스프로롤롤	전문가 의견	약함	사용하지 않을 것을 제안함
편돌롤	전문가 의견	약함	사용하지 않을 것을 제안함

표 2. 칼슘통로차단제

약물	근거수준	권고등급	권고사항
플루나리진	높음	약함	고려할 수 있음
신나리진	낮음	약함	고려할 수 있음
베라파밀	전문가 의견	약함	사용하지 않을 것을 제안함
니페디핀	전문가 의견	약함	사용하지 않을 것을 제안함
니페다핀	전문가 의견	약함	사용하지 않을 것을 제안함
니모디핀	전문가 의견	약함	사용하지 않을 것을 제안함

상에서는 사용하지 않는 것이 좋다. 모든 베타차단제는 졸림, 피로감, 기면, 수면장애, 악몽, 우울증, 기억장애, 환각 등의 행동 증상을 유발할 수 있으므로 주의해야 한다. 그 밖에 위장관장애, 운동내성 감소, 기립성저혈압, 서맥, 발기부전 등의 부작용이 나타날 수 있다.

### 칼슘통로차단제

환자에 따라서는 표에 제시되지 않는 다양한 칼슘통로차단제에 반응을 보인다고 한다. 하지만 플루나리진 외에 효과가 입증된 것은 드물다. 플루나리진은 로컬클리닉에서 신경과 전문가가 아닌 타과 전문가가 많이 사용하곤 한다. 하지만 체중이 증가하고 졸림이 동반되어 젊은 환자에게 사용하기 어려우며 이상운동증상이 부작용으로 나타나 노인 환자에서도 사용에 주의가 필요하다. 신나리진은 플루나리진의 부작용은 덜 하나 효과 면에서 만족할 만한 면은 보이지 않는다.

그 밖에 베라파밀, 니페디핀, 니모디핀은 일부 연구에서 효과가 있다고는 하나 근거는 미약한 편이다.

### 안지오텐신수용체차단제와 안지오텐신전환효소억제제

안지오텐신수용체차단제(ACEI)인 리시노프릴(lisinopril)은 편두통 예방 효과에 대한 이중맹검, 위약대조, 교차임상

표 3. 안지오텐신수용체차단제 또는 안지오텐신전환효소억제제

약물	근거수준	권고등급	권고사항
칸데사르탄	보통	약함	고려할 수 있음
리시노프릴	낮음	약함	고려할 수 있음
텔레사르탄	낮음	강함	사용하지 않을 것을 권고함

표 4. 항우울제

약물	근거수준	권고등급	권고사항
아미트리프틸린	보통	강함	권고함
벤라파신	보통	약함	고려할 수 있음
플루옥세틴	매우 낮음	약함	사용하지 않을 것을 제안함
노르트리프틸린	매우 낮음	약함	고려할 수 있음

표 5. 뇌전증약

약물	근거수준	권고등급	권고사항
토피라메이트	높음	강함	권고함
디발프로엑스나트륨	높음	강함	권고함
발프로산	높음	약함	고려할 수 있음
가바펜틴	매우 낮음	약함	사용하지 않을 것을 제안함
레베티라세탐	낮음	약함	고려할 수 있음
조니사미드	낮음	약함	고려할 수 있음

시험에서 두통일수가 50% 감소하는 효과가 보고된 바 있다. 안지오텐신전환효소억제제(ARB)인 칸데사르탄(candesartan)은 무작위대조 임상시험에서 12주 사용 후 두통일수를 의미 있게 감소시켰다. 메타분석에서도 위약에 비해 두통지속 시간을 31%, 두통일수를 26% 감소시키는 것으로 나타났다. 이러한 효과의 기전은 아직 밝혀지지 않았으나, 혈압강하 효과와는 무관한 것으로 보이며, 말초에 작용하는 것과는 독립적으로 이들 약물이 뇌특이적 레닌-안지오텐신 시스템을 조절하는 것으로 추측되고 있다. 하지만 이들에 대한 연구는 60명 내외의 적은 수의 연구로 그 효과를 긍정적으로만 해석하기는 무리라 널리 사용되지는 않는다.

### 항우울제

아미트리프틸린(Amitriptyline)은 편두통 예방 목적으로 가장 널리 사용되는 항우울제이다. 노르에피네프린과 세로토닌의 재흡수를 억제하며, 부분적으로 세로토닌 수용체 5-HT<sub>2</sub>의 대항제 역할도 가지고 있다. 1964년 긴장형두통에 아미트리프틸린이 효과적이라고 보고된 이후, 여러 임상연구를 통해 편두통에서도 효과적임이 밝혀졌다. 아미트리프틸린은 편두통 예방을 목적으로 항우울제를 선택할 때 가장 먼저 고려해 된다. 특히, 긴장형두통과 편두통이 병존하는 경우, 불면증이 있는 경우, 우울증이 동반된 환자에게 유용하다. 보통 수면 전에 10 mg을 시작하며, 75 mg/day까지 증량할 수 있다. 효과 여부는 수 개월 동안 사용한 후 판정한다. 흔한 부작용으로는 졸림과 항콜린 부작용인 구갈, 변비, 빈맥 등을 들 수 있다. 많은 환자에서 체중증가가 발생하며 녹내장, 심전도상의 PQ 및 QT 간격 증가, 양성전립선비대 등의 경우 금기가 된다. 부작용이 문제가 되는 경우 노르트리프틸린(nortriptyline)도 고려해 볼 수 있다.

무작위 이중맹검 교차 임상시험에서 벤라팍신(venlafaxine) 150 mg/day이 아미트리프틸린 75 mg/day과 두통발작 횟수, 지속시간, 강도 등에서 동등한 효과를 보였다. 또 다른 위약대조 임상시험에서도 벤라팍신 150 mg/day를 복용한 환자들이 두통 일수, 진통제 사용량, 만족도 측면에서 우월한 효과를 보였다. 동반 질환으로 공황장애, 불안장애가 있는 경우에 사용하면 도움이 된다.

### 뇌전증약

1992년에 처음으로 시행된 무작위 대조 임상시험에서, 발

프로산나트륨(sodium valproate)이 29명의 환자 중 86%에서 두통 발작의 빈도, 강도, 지속시간을 감소시킨다고 보고한 이후 여러 임상시험에서 효과가 입증되어 있다. 1000 mg 이하에서도 효과가 잘 나타나므로 고용량으로 사용할 필요는 없으며 1500 mg까지 사용하기도 하지만 부작용을 조심하여야 한다. 흔한 부작용으로는 구역, 구토, 위장관장애 등이 있으나 6개월 정도 사용한 후에는 줄어들게 된다. 떨림과 탈모도 발생할 수 있다. 인지기능에는 거의 영향이 없으며, 졸림을 유발하는 경우도 드물다. 드물게 간염과 췌장염을 특이반응으로 유발할 수 있으며, 함께 사용하는 약물의 수, 나이, 대사질환이 있는 경우, 전반적 건강상태 등에 따라 달라진다. 기형 발생의 가능성도 중요한 부작용으로 젊은 여성에서 문제가 될 수 있다. 따라서 임신 중이거나 췌장염 혹은 간염의 병력이 있는 경우 절대 금기이다.

토피라메이트(Topiramate)는 원래 포도당 생성을 억제할 목적으로 개발되었던 약물이었지만, 혈당강하 효과는 없다. 현재 발프로산나트륨과 함께 편두통 예방 효과를 보이는 가장 중요한 항경련제이다. 2000년대 초반에 시행된 3건의 대규모 임상시험을 통해 그 효과가 입증되어 있다. 대표적인 편두통 예방약물인 프로프라놀롤과 비교한 연구에서도 평균 월간 편두통 지속률을 비롯한 두통 지표에서 비슷한 효과를 보였다. 6개월 사용 후 중단한 경우 이후로 6개월간 효과가 있는 것으로 나타났다. 하루 25 mg의 용량을 취침 전에 복용하는 것으로 시작해서 일 주일에 15-25 mg씩 서서히 증량하며, 100-200 mg/day의 용량으로 유지한다. 부작용이 나타나면 증량을 멈추고 그대로 유지하면 보통 부작용은 사라진다. 부작용이 사라지지 않으면, 부작용이 나타나지 않는 기존의 용량으로 낮춘 후 더 천천히 증량하는 것이 좋다. 가장 흔한 부작용은 저림 현상이며, 피로감, 식욕감소, 구역, 설사, 체중감소, 미각변화, 복통 등의 부작용이 나타날 수 있다. 이중 체중감소는 임상시험에 따르면, 2.3-3.8% 정도로 나타났다. 중추신경계 부작용은 졸림, 정동장애, 불안, 기억장애, 언어장애, 집중장애 등을 관찰할 수 있다. 콩팥결석도 1.5%의 빈도로 나타날 수 있으며, 이는 일반인 보다 2-4배 흔한 빈도이다. 드물게 폐쇄각 녹내장을 동반한 급성 근시가 나타날 수 있으나, 임상시험에서 보고된 바는 없다. 체온 상승으로 인한 땀분비 저하가 보고된 바 있다.

토피라메이트와 디발프로엑스나트륨은 편두통예방치료제로 보험급여 인정기준에 포함되어 있으나 발프로산, 가바펜틴, 레베타라세탐, 조니사미드는 현재 편두통 보험급여 인정기준에 포함되어 있지 않다.

## 천연약물<sup>8</sup>

이상적인 편두통의 예방치료 약제의 특성으로는 부작용이 없어야 하고, 임신과 같은 상황에서도 안전하게 사용할 수 있으면서, 가격도 경제적으로 부담이 되지 않는 수준이어야 한다. 뿐만 아니라, 편두통 환자들은 다양한 동반질환들을 가지는 경우가 흔하기 때문에 여러 예방 약제의 금기에 해당하는 경우가 종종 있다. 따라서, 이러한 요구를 어느 정도 충족시킬 수 있는 약초, 무기질, 비타민, 보충제를 이용한 편두통의 예방치료가 대안으로 제시되어 왔다. 이러한 약제들은 뇌의 과흥분성을 줄여주거나 에너지 대사를 개선시키는 작용을 통해 편두통의 예방치료 효과가 있을 것으로 보고 있다. 최근 미국두통학회/미국신경과학회(American Headache Society/American Academy of Neurology, AHS/AAN)의 편두통 예방치료를 위한 가이드라인에서도 머위(butterbur), 피버퓨(fervefew), 마그네슘, 리보플라빈(riboflavin), 코엔자임Q10 (coenzyme Q10) 등을 사용이 가능한 근거가 있는 약물로 제시한 바 있다.

## 주사 치료제<sup>9,10,11</sup>

칼시토닌 유전자-관련 펩티드(calcitonin gene-related peptide, CGRP)와 보툴리눔 독소 주사 치료가 해당된다.

## CGRP

CGRP는 삼차신경-혈관-통증 전달과 신경성 염증에 따른 혈관 확장 편두통 가설에 중요한 근거가 되는 인자로 이에 대한 길항제는 유용한 치료제로 개발되었다. 미국 식품 및 의약품 안전청(FDA)은 편두통 예방을 위해 2018년에 CGRP 길항제인 erenumab, fremanezumab, 그리고 galcanezumab을 승인했으며 2022년에 eptinezumab을 승인했다.

특정 집단(어린이, 노인, 여성)에서 CGRP 길항제의 사용 근거는 거의 없다. 일부 전문가는 임신 중 CGRP의 작용을 감소시킬 수 있는 잠재적 위험을 감안하여 임신 중이거나 임신할 가능성이 있는 여성의 경우 CGRP 길항제 사용을 피할 것을 권장하고, 이론적으로 CGRP는 심장 보호 및 혈관 확장 효과가 있으므로 심혈관 질환이 있거나 위험이 높은 경우에는 CGRP 길항제를 피할 것을 권장하지만 약물의 장기 안전성에 관한 더 많은 데이터가 필요하다.

## 보툴리눔 독소

여러 무작위 위약 대조 시험에서 삼화편두통의 보툴리눔 독소 치료는 일관해서 통계적으로 유의한 효과가 없음이 알려져 있다. 또한 AAN은 2008년에 보툴리눔 독소가 삼화편두통 치료에 효과가 없을 것이라고 결론지었다. 이러한 데이터를 감안할 때, 삼화편두통의 예방적 치료에 보툴리눔 독소 치료의 사용은 권장되지 않는다.

보툴리눔 독소 A형(onabotulinumtoxin A) 주사는 만성 편두통의 치료에 효과적이라는 증거가 있다.

## 결론

편두통의 예방치료는 삶의 질을 높이는 매우 중요한 치료이다. 예방 치료를 통하여 두통의 빈도와 강도를 줄이며 급서 완화 치료가 효과적으로 구현되도록 한다. 많은 방법이 편두통 예방을 위하여 제시되었다 이중 약물의 사용이 아직도 중요한 방법이며 각 환자가 가지고 있는 동반 질환 및 특성에 따라서 약물을 선택하는 것이 중요하다. 약물을 복용하는 것에 제약이 있는 경우 CGRP 길항제의 개발로 한 가지 강력한 무기를 가졌다고 본다. 이런 치료와 더불어 환자 개인의 생활속에서의 스스로의 방법을 찾아 적용한다면 더욱 효과적인 예방치료가 되리라 생각한다.

## References

1. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache 2001; 41:646.
2. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 2018; 17:954.
3. 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. Neurology 2000; 55:754.
4. Loder E, Biondi D. General principles of migraine management: the changing role of prevention. Headache 2005; 45 Suppl 1:S33.
5. Stephen D. Silberstein. Preventive Migraine Treatment. Continuum (Minneapolis) 2015 Aug; 21(4 Headache): 973-989.
6. 정재면. 편두통 예방치료 약물. 대한두통학회지; 2010;1권:42-49.
7. 대한두통학회. 삼화편두통 예방치료약물 진료지침. 대한두통학회;2019

8. 김병수. 편두통 예방치료에서의 천연물. 대한두통학회지: 2016;1권:7-9.
9. Loder EW, Robbins MS. Monoclonal Antibodies for Migraine Prevention: Progress, but Not a Panacea JAMA 2018; 319:1985.
10. Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. Lancet 2019; 394:1765.
11. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. Headache 2000; 40:445.