



오경미¹, 조수진²

고려대학교 의과대학 신경과학교실¹, 한림대학교 동탄성심병원 신경과²

Pharmacological and Non-Pharmacological Treatment of Chronic Migraine

Kyungmi Oh, MD, PhD¹, Soo-Jin Cho, MD, PhD²

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

Chronic migraine is defined as more than 15 headache days per month more than 3 months with migraine features (more than 8 migraine days per month). Patients with chronic migraine suffered from disability with frequent headache and comorbidities. Comorbidities of chronic migraine are medication overuse, depression, anxiety, obesity, hypertension, and so on. Treatment of chronic migraine is usually started with preventive medication because the high risk of medication overuse. Evidence based recommendations are currently Topiramate and Botox. Great occipital nerve block with local anesthetic agents is also a treatment option for chronic migraine with posterior neck pain or pain originating from neck. Efficacy of occipital nerve stimulation has needed to be confirmed with future studies.

Key Words: Chronic migraine, Topamax, Botolium toxin, Prevention

서 론

만성편두통은 아시아권 성인인구 집단에서 0.6-1.7%의 빈도로 진단된다.¹ 아픈 날이 더 많으니 일상생활의 장애도 심하고, 다른 질환과 동반도 흔하다.² 약을 먹는 날이 더 많은 약물과용두통이 약 1/2에서 동반되며, 예방약물에 대한 효과도 미흡하다.³

현재 권장되는 국제두통질환분류 3판 베타판에 의하면 월 15일 이상 두통이 3개월 이상 지속되고, 편두통 양상의 두통이나 트립탄에 반응이 있는 두통이 8일 이상 동반되어야 진단되며, 인구기반연구는 편두통 병력과 월 두통빈도(15일 이상)로 만성편두통을 진단한다.^{3,4}

만성편두통은 편두통환자의 인생경과에서 발생할 수 있는 심각한 질병상태이며, 만성매일두통의 주요한 환자군이다.¹ 따라서 만성편두통의 확립된 치료방법과 선택 가능한 차선적인 치료방법에 대하여 검토하겠다.

본 론

1. 토피라메이트(Topiramate)

토피라메이트는 약물과용두통이 있거나 없거나 만성편두통에서 두통일을 의미 있게 감소시킨다.^{5,6} 토피라메이트는 25 mg으로 시작하여 1주간격으로 25 mg씩 증량하여 100 mg으로 유지하거나 필요시 더 증량할 수 있고, 손 저림이나 체중감소가 동반될 수 있다. 치료효과는 월 두통일 6.4일, 편두통일 5.6일 감소시켰고, 대조군에 비하여 1.7일, 1.5일 더 감소시켰다. 약물과용두통 환자를 포함한 연구에서는 두통일의 감소가 3.5일이었고, 50% 이상 편두통일 감소한 환자의 비율이 29%이었다.⁶ 토피라메이트는 만성편두통환자의 치료에 대한 비열등성 연구의 대조약물로 흔히 사용되며,⁷⁻⁹ 만

Soo-Jin Cho, MD, PhD

Department of Neurology, Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 40, Seokwoo-dong, Hwaseong 445-170, Korea

Tel: +82-32-8086-2310, FAX: +82-32-8086-2316

E-mail: downc@naver.com

성편두통 환자에게 1차적으로 사용할 수 있는 확립된 예방약물이다.

2. 기타 예방약물 및 인지행동치료

만성편두통의 진단기준이 수년간 변화였으며, 만성매일두통을 대상으로 한 연구에서 일부 내용을 찾을 수 있으나, 만성편두통 환자만을 대상으로 한 연구는 많지 않다(Table 1). 편두통과 만성매일두통환자를 대상으로 한 amitriptyline 연구에 의하면 8주 후 50% 개선이 25% 환자에서 있어서 대조군에 비하여 치료효과가 있었으나 효과가 지속되지는 않았다.¹⁰ Duloxetine을 30 mg으로 시작하여 60 mg으로 증량 유지한 약물과용만성편두통환자 연구에서 12주 후 9.4 두통일이 감소되었고, 64%의 환자가 50% 이상의 개선을 보고하였으며, 강박이상이 동반된 경우에는 치료효과가 거의 없었다.¹¹ 소아 만성편두통환자에서 약물치료를 추가로 일대 일의 1시간 12주간 총 10회의 인지행동치료를 시행하면 두통 교육에 비하여 효과적으로 보고된다.¹² 인지행동치료는 근육 이완, 안정, 문제 해결, 기분전환 등으로 구성되며, 구성 내용에 따라 효과가 다를 수 있다.

만성편두통환자에서 우울증과 불안증 등 정신과적 질환의 동반이 약 반수에서 보고되므로 항우울제는 이차적으로 사용할 수 있는 주요한 약물이다.²

3. 보톡스(Onabotulinum toxin A, Botox)

보톡스는 만성편두통의 치료제로 2010년 FDA공인되었고, 12주 간격으로 31 부위에 5단위씩 총 155단위를 주사하며, 두통일 감소(연 38일 감소)에 따른 경제적 이득이 보톡스치료에 따른 비용증가에 비하여 더 크다고 알려져 있다.¹³

보톡스는 만성편두통, 약물과용두통을 동반한 만성 편두통, 만성매일두통에서 효과가 있으며, 삼화편두통이나 만성 긴장형두통 환자에는 권장되지 않는다.¹⁴ 치료효과는 12주

후 약 7 두통일이 감소되었고, 두통회수의 차이는 없었으나 2번의 치료인 24주후 7.8-9 두통일이 감소되어 대조군에 비하여 1.4-2.3 두통일을 더 감소시켰다.^{15,16} 56주 동안 5번의 치료 후 약 11.6 두통일이 감소되었고, 대조군으로 분류되어 맹검연구 종료 후 3번의 보톡스 치료를 받은 군에서 10.7 두통일이 감소되었다.¹⁷ 56주간의 두통일 변화 그래프에 의하면 주사 후 3개월째에는 두통일감소가 둔화되는 경향이 있으며, 환자에 따라서 3개월경 두통 악화를 호소하는 경우도 있어서 12주의 치료간격이 합리적이다. 그러나 실제 두통일의 감소가 3번 주사군과 5번 주사군의 차이가 1일이 되지 않는 점은 고려할 필요가 있다.

위약군의 치료효과와 보톡스 155단위의 적절성에 대한 논란도 있지만, 후향적 연구에서 75단위에 비하여 통계적 의미 있는 차이는 없었고, 100단위에서 의미 있는 효과가 없다는 보고가 있으므로 현재 논문적 근거가 있는 용량은 155단위이다.^{18,19}

4. 후두신경차단 및 후두신경자극술

후두신경 차단이나 자극 치료는 주로 후두부의 통증을 호소하거나 후두부부터 두통이 시작되는 만성편두통 환자를 대상으로 시행할 수 있다.²⁰⁻²² 후두신경차단은 급성기 치료 효과가 있으며 VAS 점수가 3.1-3.2점 감소하며, 4주 후 두통일수의 감소 효과는 뚜렷하지 않고, 편두통환자에서 시술 20분 후 89.5%의 환자에서 증상개선이 보고된다.^{22,23} 일반적으로 압통유발점주사와 함께 시술되며, 2% lidocaine 혹은 0.5% bupicaine을 회석 사용할 수 있다. Triamcinolone 5-40 mg을 병용할 수 있으나, 국소적인 탈모 및 혈당 증가의 위험이 있으므로 선택적으로 사용하는 것이 타당하다.^{22,24}

후두신경자극기를 후두부에 삽입하는 시술은 10-30%의 두통일 감소 효과가 보고되나 침습적인 시술이므로 난치성 만성편두통환자에게 고려될 수 있다.²¹

Table 1. Summary of recent preventive trials for chronic migraine (CM)

Intervention	Indication	Primary outcomes	Response
Topiramate 50-10 mg +/-Propranolol LA 160 mg ⁷	≥10 headaches/m with Topiramate (n = 191)	28-day moderate to severe headache rate at 6 months	Negative (4.0 vs. -4.5 days)
Amitriptyline + 10 cognitive behavioral therapy or 10 education ¹²	10-17 years CM (n = 135)	Headache days/ 28 days and PedMIDAS at 20 week	Positive (-11.5 vs. -6.5 days)
Duloxetine 60 mg ¹¹	CM with medication overuse headache (n = 50)	Headache days and symptomatic drug consumption at 12 week	Single group study (-9.4 headache days, 64% response)

5. 과용약물 중단

만성편두통 혹은 만성매일두통환자의 약 반수에서 동반되며, 과용약물 중단이 기본적인 치료이다.²⁵ 만성편두통을 동반한 약물과용환자에서 입원 치료 3년 후 두통일이 22.8일에서 15일 감소하고, 한달 진통제 사용량도 7.4회로 감소되었다는 보고가 있다.²⁶

결 론

만성편두통은 환자의 부담이 크며, 두통클리닉의 중요한 환자군이다. 두통일, 두통에 의한 부담이나 장애, 약물과용, 동반질환에 대한 체계적인 접근이 필요하고, 약물치료와 함께 행동조절이나 생활습관 개선도 필요하다. 과용약물의 중단, 토피라메이트, 보톡스, 후두신경차단이 효과적이며, 급성기 치료의 제한적 사용이 두통일 감소에 도움이 될 수 있다.

REFERENCES

1. Stark RJ, Ravishankar K, Siow HC, Lee KS, Pepperle R, Wang SJ. Chronic migraine and chronic daily headache in the Asia-Pacific region: a systematic review. *Cephalalgia* 2013; 33:266-283.
2. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 2011;31:301-315.
3. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglinte GA, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache* 2013;53:644-655.
4. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
5. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007;47:170-180.
6. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27:814-823.
7. Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, Holroyd K, Harrington M, Mathew NT, et al. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology* 2012;78:976-984.
8. Yang CP, Chang MH, Li TC, Hsieh CL, Hwang KL, Chang HH. Predicting prognostic factors in a randomized controlled trial of acupuncture versus topiramate treatment in patients with chronic migraine. *Clin J Pain* 2013;29:982-987.
9. 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.
10. Couch JR. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache* 2011;51:33-51.
11. Curone M, Tullo V, Savino M, Proietti-Cecchini A, Bussone G, D'Amico D. Outcome of patients with chronic migraine with medication overuse and depression after duloxetine: influence of coexisting obsessive compulsive disorder. *Neurol Sci* 2013;34 Suppl 1:S175-177.
12. Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, LeCates SL, Slater SK, Zafar M, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: a randomized clinical trial. *Jama* 2013;310:2622-2630.
13. Batty AJ, Hansen RN, Bloudek LM, Varon SF, Hayward EJ, Pennington BW, et al. The cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for the prophylaxis of headache in adults with chronic migraine in the UK. *J Med Econ* 2013;16:877-887.
14. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *Jama* 2012;307:1736-1745.
15. 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.
16. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30:804-814.
17. Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, DeGryse RE, Turkel CC, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand* 2014;129:61-70.
18. Lin KH, Chen SP, Fuh JL, Wang YF, Wang SJ. Efficacy, safety, and predictors of response to botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: a retrospective study. *J Chin Med Assoc* 2014;77:10-15.
19. Grazzi L. Onabotulinum toxin A for treatment of chronic migraine with medication overuse. *Neurol Sci* 2013;34 Suppl 1:S27-28.
20. 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* 2011;31:271-285.
21. Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, Huh B, Slavin KV,

- Sharan A, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 2012;32:1165-1179.
22. Ashkenazi A, Matro R, Shaw JW, Abbas MA, Silberstein SD. Greater occipital nerve block using local anaesthetics alone or with triamcinolone for transformed migraine: a randomised comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:415-417.
23. Ashkenazi A, Young WB. The effects of greater occipital nerve block and trigger point injection on brush allodynia and pain in migraine. *Headache* 2005;45:350-354.
24. Blumenfeld A, Ashkenazi A, Napchan U, Bender SD, Klein BC, Berliner R, et al. Expert consensus recommendations for the performance of peripheral nerve blocks for headaches-a narrative review. *Headache* 2013;53:437-446.
25. Da Silva AN, Lake AE, 3rd. Clinical aspects of medication overuse headaches. *Headache* 2014;54:211-217.
26. Grazzi L, Andrasik F, Usai S, Bussone G. Day-hospital withdrawal for chronic migraine with medication overuse: results at 3 years follow-up. *Neurol Sci* 2013;34 Suppl 1: S167-169.