

만성편두통의 이해와 최신지견

문 희 수 | 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 신경과

Comprehensive review and update on chronic migraine

Heui-Soo Moon, MD

Department of Neurology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Chronic migraine (CM) is a common and disabling neurologic disorder. CM is defined as more than 15 days a month over a 3-month period, including at least 8 days per month on which their headaches and associated symptoms meet diagnostic criteria for migraine. Quality of life is highly compromised in patients with this condition, and comorbidities are more frequent than with episodic migraine. The diagnosis requires a carefully-conducted patient interview and neurologic examination, sometimes combined with additional diagnostic tests, to differentiate CM from secondary headache disorders and other primary chronic headaches. CM typically develops from episodic migraine over months to years. Several factors are associated with an increased risk of episodic migraine developing into CM, including the frequent use of abortive migraine drugs. Through identification of risk factors for progression to CM, clinicians can educate patients about modifiable risk factors and can begin appropriate individualized preventive therapy. There is a high frequency of medication overuse in CM. The first step in the management of CM complicated by medication overuse is withdrawal of the overused drugs and detoxification treatment. This article provides an overview of CM, including its epidemiology, risk factors for its development, and information on its pathophysiology, diagnosis, and management.

Key Words: Migraine disorders; Headache disorders, secondary; OnabotulinumtoxinA

서론

만성편두통은 세계적으로 인구의 1-5%가 만성편두통을 가진 것으로 추정하고 모든 편두통의 아형의 8% 정도 차지

한다. 두통으로 꾸준히 병원을 다니는 환자들 중에는 상당수를 차지한다[1]. 만성편두통 환자들은 진통제를 남용하는 경우가 많으며 우울과 불안, 불면증을 같이 호소하는 경우도 많다. 일상생활에서 두통과 관련한 장애가 심하고 삶의 질에 큰 지장을 초래하며 본인과 가족, 동료들이 느끼는 정신적 스트레스는 물론, 사회경제적인 손실이 심각하다. 만성편두통은 삼화편두통에서 이행되는 경우가 흔하고 일단 만성화가 되면 치료가 어려운 경우가 많아서 삼화편두통일 때 잘 조절하고 교육하는 것이 중요하다. 임상에서 흔히 접할 수 있지만 치료적 접근이 어려운 만성편두통의 진단과 병태생리, 치료 및 만성두통의 감별에 대하여 살펴보고자 한다.

Received: April 14, 2018 Accepted: April 28, 2018

Corresponding author: Heui-Soo Moon
E-mail: drmh0801@gmail.com

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Chronic migraine diagnostic criteria [2]

Diagnostic criteria
A. Headache (migraine-like or tension-type-like1) on ≥ 15 day/mo for >3 months, and fulfilling criteria B and C
B. Occurring in a patient who has had at least five attacks fulfilling criteria B to D for 1.1 migraine without aura and/or criteria B and C for 1.2 migraine with aura
C. On ≥ 8 day/mo for >3 months, fulfilling any of the following: 1. Criteria C and D for 1.1 migraine without aura 2. Criteria B and C for 1.2 migraine with aura 3. Believed by the patient to be migraine at onset and relieved by a triptan or ergot derivative
D. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

ICHD-3, the third edition of the International Classification of Headache Disorders.

만성편두통의 진단

만성편두통은 이전에 변형편두통, 복합두통 등 여러 가지 명칭으로 불렸는데, 이제는 만성편두통이라는 진단명으로 확립되었다. 삽화편두통이 있는 환자에서 수개월 또는 수년에 걸쳐 두통발작이 점점 늘어나면서 발작간에도 완전히 관해되지 않고 정도의 두통이 지속되고 심한 편두통발작이 간헐적으로 나타나는 만성편두통으로 전환하는 경우가 종종 있다. 임상적으로는 삽화편두통과 만성편두통은 같은 질환의 스펙트럼상에 있다고 생각하지만 여러 연구에서 만성편두통에서 여러 가지 기질적인 뇌변화가 알려지면서, 단순히 삽화편두통의 심한 이형이 만성편두통인지, 아니면 만성편두통이라는 독립적인 질환이 있는 것인지에 대해서는 아직 논란이 있다. 국제두통질환분류에서도 제3판 베타판부터는 만성편두통을 편두통합병증이 아닌 독립적인 질환분류로 인정하고 있다.

국제두통질환분류 제3판의 진단기준에 따르면 3개월 이상 1달에 15일 이상 두통이 있으며, 이 중 8일 이상에서 편두통 진단기준에 합당한 두통을 보일 때 만성편두통으로 진단할 수 있다(Table 1) [2]. 만성편두통은 두통의 빈도가 잦기 때문에 진통제를 남용하는 경우가 많다. 이 경우에는 만성편두통과 약물과용두통과 동시에 진단한 후 치료경과에 따라 만성편두통진단 또는 약물남용두통 진단을 다시 한번 고민한다. 남용한 약물을 중단한 후에 두통이 삽화성으로 바뀐 경우에는 약물과용으로 인해 두통이 악화되었던 것으로 간주하여 만성편두통이 아닌 약물과용두통 진단만 최종적으로 하고

반대로, 약물과용을 중단한 후에도 여전히 두통이 만성상태로 지속된다면 약물과용두통이 아닌 만성편두통으로 최종적으로 진단한다.

만성편두통 환자는 심한 편두통발작이 없을 때는 구역 또는 구토, 소리 또는 빛공포증 같은 편두통 동반증상이 뚜렷하지 않아서 마치 긴장형두통양상으로 지속되는 경우가 흔한데 이때 긴장형두통을 중복해서 진단하지 않는다. 찌름두통, 뒷목통증, 근막통증 등의 다양한 통증 양상을 호소하여 병력청취를 통해 두통을 감별하기 어려울 때는 최소 1달 이상 두통일기를 작성하도록 한 후 만성편두통 진단하도록 권고한다.

만성편두통의 병태생리

만성편두통의 병태생리에는 편두통의 발병기전과 두통의 만성화기전이 모두 관여한다. 편두통의 발병기전으로는 일반인과 달리 편두통환자들은 대뇌피질신경세포의 과흥분성을 가지고 있는데 특정한 편두통유발인자에 노출되면 편두통 조절현상에 상응하는 피질확산억제가 일어나고 이로 인해 피질주변의 혈관 또는 경막에 위치한 삼차신경말단을 자극하여 흥분시킨다[3]. 흥분된 삼차신경은 말초성 말단방향으로 신경펩티드를 분비하여 혈관확장, 혈장단백삼출과 같은 신경인성염증반응을 일으키며 중추말단방향으로 척수삼차신경핵을 통한 구심성 통증신호를 발생하여 최종적으로 시상 및 대뇌로 올라가는 경로를 통해 두통으로 인식된다.

편두통의 만성화기전은 정확히 알려지지 않았으나, 통증조절기전의 이상, 중추성감작, 피질 과흥분성과 관련이 있다고 알려져 있다. 편두통 환자들은 발작이 없는 시기에도 통증조절기전인 하행통증조절경로, 특히 nucleus cuneiformis의 기능이 저하되어 통증이 조절되지 못하여 통증전달회로가 과도하게 흥분된 상태일 것으로 생각되며, 결과적으로 척수삼차신경핵과 시상에 진행성 변성을 일으킬 것이라고 생각되고 있다[4]. 중추성감작도 편두통이 만성화되는데 중요한 기전으로, 잦은 편두통 발작이 삼차신경계를 감작시켜 통증역치를 낮출 것으로 생각한다.

Table 2. Medication overuse headache diagnostic criteria [2]

Diagnostic criteria
A. Headache occurring on ≥ 15 day/mo in a patient with a pre-existing headache disorder
B. Regular overuse ^{a)} for >3 months of one or more drugs that can be taken for acute and/or symptomatic treatment of headache
C. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis

ICHHD-3, the third edition of the International Classification of Headache Disorders.
^{a)}Intake of ergotamine, triptans, opioids, combination analgesics (such as tablets that combine simple analgesics with opioids, butalbital, or caffeine), or drugs from multiple drug classes on at least 10 day/mo. Intake of simple analgesics for at least 15 day/mo.

피질과흥분성 또한 삽화편두통 환자보다 만성편두통에서 더 높다고 알려져 있다. 또한 신경인성염증반응에 관여하는 칼시토닌유전자관련펩티드가 만성편두통 환자에서 삽화편두통 환자보다 높다고 보고되어, 만성편두통 생물표지자로서의 역할이 대두되고 있다[5].

만성편두통의 발생과 호전에 관여하는 요인

매년 삽화편두통환자의 2~3% 정도가 만성편두통으로 진행한다고 알려져 있다[6]. 삽화편두통에서 만성편두통으로 이행을 촉진시키는 위험인자에는 비만, 코골이, 수면장애, 본래 두통횟수가 높은 경우, 과도한 카페인 섭취, 정신질환, 편두통 급성기약제의 과용, 여성, 낮은 사회경제적 수준, 동반된 다른 통증질환, 머리나 목의 외상, 무해자극통증, 이혼, 결혼, 실직과 같은 삶의 중대 사건 등이 있다[3]. 이 중에 교정가능한 인자를 잘 조절함으로 만성화를 예방하거나 호전시킬 수 있다. 특히 편두통 급성기약제를 과용하는 것은 편두통을 만성화시키는 중요한 요인이다. 편두통 급성기 약제는 반드시 주 2회를 초과하여 복용하지 않도록 교육하는 것이 과용을 막는 방법이다.

다행스럽게도 만성편두통에서 삽화편두통으로 전환되는 경우도 종종 있다. 만성편두통 환자를 2년동안 관찰한 연구에서 33.9%는 지속적으로 만성편두통을 가지고 있지만 26.1% 환자에서는 1달에 10일 이하의 두통일수를 가진 삽화편두통으로 전환되고 나머지 40%는 만성편두통과 삽화편두통을 계속 반복한다는 보고가 있다[7]. 만성편두통에서 삽화

편두통으로 호전시키는 요인에는 편두통 예방약의 성실한 복용, 본래 두통 빈도가 낮은 경우, 무해자극통증이 없는 경우, 운동, 과용한 약물의 중단 등이 있다.

약물과용두통

두통을 유발할 수 있는 증거가 충분한 약물을 3개월 이상 복용하였고, 약물노출과 두통발생의 시간적 연관성이 뚜렷한 경우 약물과용두통으로 진단한다[2]. 여성에서 발병률이 높고 나이가 많을수록 약물과용두통의 가능성이 높다. 특히 자주, 많은 용량을 사용하는 경우 발생할 가능성이 높다. 아스피린, 아세트아미노펜, 기타 비스테로이드성 소염제 같은 진통제는 1달에 15일 이상, 3개월 이상 규칙적으로 사용할 때 약물과용두통이 발생할 수 있다(Table 2) [2]. 카페인 함유한 복합진통제, 아편유사제, 편두통특이약물인 트립탄과 에르고타민은 3개월 이상 규칙적으로 1달에 10일 이상 사용하면 발생한다. 아편유사제는 투여를 완전히 중단한 후에도 재사용 빈도가 높아 약물과용두통의 치료가 어렵게 될 수도 있으므로 주의해야 한다.

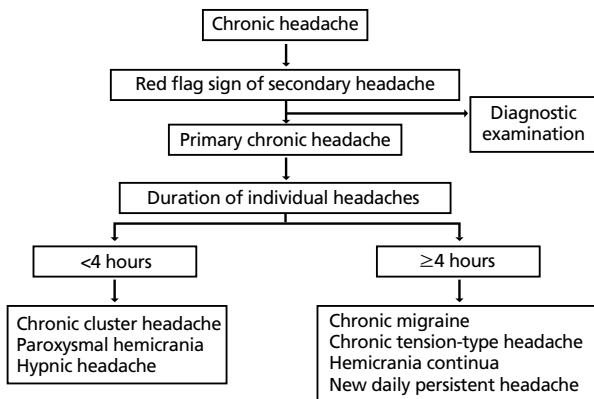
만성편두통과 다른 만성매일두통과의 감별

3개월 이상 동안 1달에 15일 이상 두통을 호소하는 만성매일두통의 원인질환을 감별하는 것은 간단하지 않다. 가장 우선적으로 하여야 하는 것은 원발두통과 이차두통을 하는 것이다. 이를 위해서는 세심하게 병력을 청취하는 것이 가장 중요하며, 이차두통을 시사하는 위험경고신호가 있을 경우에는 신경학적 진찰과 뇌영상, 뇌척수액검사 등을 통하여 확진한다(Table 3) [8].

원발두통은 두통의 지속시간이 짧은 경우(4시간 이내)와 긴 경우(4시간 이상)로 세분할 수 있다(Figure 1) [8]. 4시간 이내로 두통지속시간이 짧은 만성두통질환은 만성군발두통, 만성돌발반두통, 수면두통 등이 있다. 이들은 자율신경계증상여부 및 두통지속시간과 발작빈도로 감별할 수 있다.

Table 3. Red flags suggestive of secondary headache disorders [8]

Red flags
Abnormal findings on neurologic examination
Focal neurologic symptoms that are not consistent with typical migraine aura symptoms
Systemic symptoms such as fevers, chills, and weight loss
Orthostatic worsening of symptoms
Exertional worsening of symptoms
New onset headaches after age 50
Thunderclap headaches (very severe headache that reaches maximum intensity in <1 minute)
Headaches in a patient with existing risk factors for a secondary headache (such as cancer or hypercoagulable state)
Pattern change from previous headaches and progression in headache severity

**Figure 1.** Differentiating chronic migraine from other primary headaches.

만성군발두통과 만성돌발반두통은 자율신경계증상이 동반되는 삼차자율신경두통에 속하며 만성군발두통은 하루 1–2회, 1시간 정도 지속되고 만성돌발반두통은 하루 5–20회, 10–30분 정도 지속된다. 수면두통은 자율신경계증상이 없으며 하루 1회 주로 새벽에 수면 중에 발생한다.

두통지속시간이 4시간 이상 지속되는 만성두통질환으로는 만성편두통, 만성긴장형두통, 지속반두통, 신생매일지속두통 등이 있다. 여기서 가장 중요한 감별진단은 만성편두통이다. 만성편두통은 삼화편두통이 있었던 사람에서 점차 만성화되는 경우가 대부분이므로 만성두통으로 이행하기 전의 편두통 병력이 있었는지를 확인하는 것이 중요하다. 임상양상이 만성편두통의 진단기준에 매우 잘 맞는 환자이더라도 두통의 시작시점을 확실하게 기억할 만큼 갑자기 발생한 처음부터 매일 지속되는 두통으로 발현한다면 신생매일지속두통으로 분류한다. 만성두통 중 자율신경증상을 동반하면 지속

반두통을 진단할 수 있으며 인도메타신(indomethacin)에 매우 잘 반응하므로 진단을 위해 투여해볼 수 있다. 편두통으로 시작한 만성편두통과 자율신경증상을 동반하는 지속반두통, 처음부터 매일지속두통으로 발현하는 신생매일지속두통을 배제한 후에는 만성긴장형두통만이 감별진단에 남는다.

치료

만성편두통은 중추신경계 통증전달경로의 변화와 감각계의 중추감작이 일어난 상태이기 때문에 일반적인 치료에 반응하지 않고 난치성인 경우가 많다. 그리고 약물과용 및 여러 가지 동반질환이 공존하고 있을 가능성이 많다. 따라서 두통을 단기간에 완치하기보다는, 두통으로 인한 장애를 줄여가는 것을 목표로 한다. 만성편두통 치료를 시작하기 전에 먼저 환자와 치료목표를 서로 공유하는 것이 좋다. 환자가 원하는 치료의 목표와, 의사가 생각하는 치료의 목표가 다를 수 있기 때문이다. 많은 임상연구에서는 1달 두통일수 또는 중등도 이상의 두통일수를 50% 줄이는 것을 치료목표로 설정하라고 권고한다. 환자에게 두통일기를 쓰도록 권유하여 치료 전후의 상태변화를 환자 본인이 지각하는 것이 중요하다. 또한 만성편두통은 최소 3–6개월 이상 치료가 필요한 경우가 많다는 것을 환자에게 미리 알려주고, 앞으로 포기하지 않고 치료에 순응할 수 있도록 격려한다.

치료법에는 약물요법과 비약물요법이 있다. 먼저 약물과용이 동반되었는지를 확인하여 환자가 약을 중단할 수 있도록 도와주어야 한다. 많은 환자들은 오랫동안 과량으로 복용해온 약물만 중단해도 두통이 사라지거나 매우 호전되는 경우가 많다. 일단 과용했던 약물을 중단한 후에 원발두통의 양상과 빈도를 재평가한 후 치료의 목표를 재설정하게 된다. 그리고 약물치료뿐만 아니라 만성두통을 발생시킬 수 있는 교정가능한 인자를 파악하고 생활습관의 변화를 포함한 행동치료가 반드시 동시에 이루어져야 한다.

1. 약물과용두통의 치료

약물과용두통이 동반된 환자에게는 약물과용으로 인해 두

Table 4. Drug prophylaxis of chronic migraine [3]

List of drugs according to level of evidence
Highest quality evidence (≥ 2 randomized placebo controlled trials)
Topiramate
Onabotulinumtoxin A
Lower quality evidence (1 randomized study)
Valproate sodium
Amitriptyline
Gabapentin
Tizanidine
Lowest quality evidence (open label study)
Zonisamide
Memantine
Pregabalin

통이 만성화될 수 있다는 점과, 약물과용약물을 중단함으로써 두통을 많이 호전시킬 수 있다는 점을 잘 설명하고 약물 중단을 격려해야 한다. 그리고 약물을 중단하면 초기에 반동 두통으로 통증이 악화되지만 시간이 지남에 따라 호전된다는 점을 미리 알려서 환자가 예기치 못한 반동두통으로 인해 약물중단을 포기하지 않도록 한다.

약물과용두통이 의심되는 경우에는 원인이 되는 약물을 빨리 끊는 것이 가장 중요한 원칙이다[9-12]. 환자가 급성기 약물을 과량으로 복용하는 상태에서는 예방약물이나 행동치료의 효과를 기대하기 어렵다. 급성기 과용약물을 갑자기 즉각적으로 중단하는 방법과 서서히 줄여가는 방법 중에 어느 방법이 효과가 좋은지는 아직 명확하게 확립되어 있지 않지만 약으로 인한 통증대처행동을 빨리 완화할 수 있어서 아직까지는 즉각적으로 중단하는 방법을 더 선호한다[10]. 단 아편제 및 아편유사제, 바비튜레이트(barbiturate), 벤조다이아제핀(benzodiazepine)은 서서히 감량하여 중단하도록 한다. 약물과용두통의 치료를 위해서 통원치료를 할 것인지 입원치료를 할 것인지를 환자상태에 따라 판단한다. 과용약제 중에 바비튜레이트나 신경안정제가 포함되지 않고 치료에 대한 의욕이 확실한 경우에는 외래에서 시행할 수 있다. 반대로 바비튜레이트나 신경안정제에 포함되어 있거나, 금단두통으로 약을 중단하지 못하는 경우, 통원치료에서 실패하였거나 환자가 내과질환이 있거나 정신질환이 있는 경우에는 입원시켜 중단요법을 시행하는 것이 좋다. 대부분의 환자는 1-2개월이 지나면서 두통이 현저하게 줄

아지는 것을 경험하게 된다. 입원하면 약에 대한 감시를 더 철저하게 할 수 있고 정신과 협진을 통해 비약물적으로 접근이 용이하며 금단두통이 심할 경우 즉시 치료할 수 있고 또한 주사제를 사용할 수 있기 때문에 선택의 폭이 넓어진다는 장점이 있다.

약물을 중단하는 과정에서 경험하는 금단두통을 줄이기 위하여 교량요법으로 스테로이드제를 흔히 이용한다[13]. 스테로이드의 효과에 대해서는 연구결과들이 상반되게 보고되었으나, 임상 경험이 많은 전문가들은 여전히 스테로이드의 사용을 추천한다. 가장 적절한 용량 및 치료기간은 아직 결정되어 있지 않으나, 5-7일 이내로 단기간 사용하는 것이 일반적이다. 임상시험에서는 프레드니솔론 60 mg를 이틀간 사용하고 이틀마다 20 mg씩 감량하는 프로토콜과 100 mg을 5일간 사용하는 프로토콜을 적용하였다. 또한 과용했던 약물을 중단하는 첫날부터 환자에게 개별화된 예방약물을 투약하는 것을 권장하고 있다. 약물을 중단한 후에 엄격하게 제한하여 사용할 급성기 편두통특이약물에 대한 새로운 계획이 필요하다.

2. 만성편두통의 예방약물치료

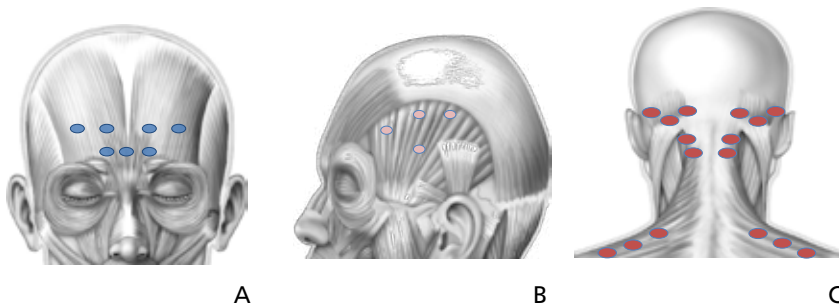
보툴리눔독소 A형(onabotulinumtoxin A)은 미국식품의약국이 공인한 유일한 만성편두통의 예방제로서 고전적인 편두통예방약물로 치료가 어려웠던 만성편두통에 선택적인 치료제가 될 수 있다[14-16]. 보툴리눔독소 A형 외의 약제로는 토피라메이트(topiramate)와 아미트리프틸린(amitriptyline)이 만성편두통예방치료에 있어서 보툴리눔독소 A형과 대등한 효과가 입증되었다[17-19]. 근거수준은 낮지만 발프로에이트(sodium valproate), 가바펜틴(gabapentin), 티자니딘(tizanidine)이 효과가 있다는 보고가 있다[20-22]. 그리고 아테놀롤(atenolol), 메만틴(memantine), 프리가발린(pregabalin), 조니사마이드(zonisamide) 등이 개방표지시험을 통해 효과를 보고하였다(Table 4) [3,23-25].

약물치료는 처음에는 낮은 용량으로 천천히 시작하고 부작용을 모니터링하면서 두통예방효과가 나타날 때까지 최대허용량범위 내에서 서서히 증량한다. 효과는 최대사용가능용

Table 5. Most effective botulinum injection sites for chronic migraine (PREEMPT injection paradigm)

Muscle	Injection method	Site
Corrugator	5 Units to each side	2
Proceus	5 Units	1
Frontalis	10 Units to each side	4
Temporalis	20 Units to each side	8
Occipitalis	15 Units to each side	6
Cervical paraspinal	10 Units to each side	4
Trapezius	15 Units to each side	6
Total	155 Units	31

PREEMPT, Phase 3 Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy.

**Figure 2.** Fixed sites in Phase 3 PREEMPT (Phase 3 Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) study. The anatomic injection sites follow distributions and areas innervated by the trigeminal nerve complex. (A) Anterior injection on corrugator, proceus, and frontalis. (B) Lateral injection on temporalis. (C) Posterior injection on occipitalis, cervical paraspinal, and trapezius.

량으로 2개월 정도는 충분히 유지해보고 판정한다. 원칙적으로 단독요법을 권하지만, 단독요법으로는 저용량에서 치료용량까지 증량되는데 매우 오래 걸리기 때문에 작용기전이 보완적인 약제를 저용량으로 추가하여 다약제 복합요법을 하기도 한다. 예방약물이 효과를 보일 때에는 수개월에 걸쳐 서서히 감량을 시도한다.

1) 보툴리눔독소 A형

보툴리눔독소의 만성편두통을 예방하는 기전은 근육마비를 통해 두통을 호전시키는 것이 아니라, 중추 및 말초감작을 호전시켜 궁극적으로 대뇌피질 흥분성까지 조절할 것으로 생각하고 있다. 만성편두통 환자에서 보툴리눔독소 치료는 onabotulinumtoxin A 155 unit을 31개 부위에 주사하는 PREEMPT (Phase 3 Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) 프로토콜에 따른다(Table 5, Figure 2) [14–16]. 부작용으로는 목통증, 주사부위 통증, 눈꺼풀처짐, 근위약, 두통이 있으며 대개 가역적이다.

약물과용두통을 가지고 있는 만성편두통환자에서도 비슷한 정도로 두통이 호전되어 약물과용두통이 동반된 환자 특히 통상적 예방치료에 불응하고 약물중단을 하지 못하는 환자에 고려해 볼 수 있다. 경구약물에 부작용을 가진 환자나 심각한 동반질환으로 인해서 약물의 상호작용이 우려되는 환자, 경구약물에 위장관 부작용이 있는 환자에게도 적합하다. 전문가들은 보툴리눔독소의 효과가 만족스럽지 못해도 3개월 간격으로 적어도 2번 주사한 후 효과를 판정하는 것

을 권한다. 처음 투여할 때 효과가 미미하였더라도 두 번째 효과가 나타나는 경우도 있으며 효과가 있는 환자에게는 주기적인 투여로 지속적인 효과를 기대할 수 있다[26].

2) 토피라메이트

임상시험에서 하루 50–200 mg 용량으로 치료효과를 보고한 바 있으며, 100–200 mg가 50 mg보다 효과가 더 좋다고 알려져 있다. 보통 토피라메이트 25 mg을 취침 전에 투약하는 것으로 시작해서 1주일마다 25 mg씩 증량

하여 두통이 호전될 때까지 최대 내약용량에 도달하도록 한다[27,28]. 1일 최대 허용량은 400 mg으로 되어 있으나 우리나라 환자들에게 편두통 치료 목적으로 사용할 때는 100–150 mg 정도를 최대용량으로 생각하는 것이 일반적이다. 이 약제의 장점으로는 체중증가를 유발하지 않으며 오히려 체중감소를 보일 수 있어서 과체중 환자에게 처방하기에 적절하다. 부작용으로는 손발저림, 피곤, 단어찾기 어려움이나 기억력저하로 나타나는 인지장애, 갈슘인산 신결석, 좁은알 방각늑내장, 입마름, 오심 등이 있다.

3) 기타 선택약제

만성편두통은 환자의 삶에 상당한 장애를 초래하는 질환이고 치료약제에 만족스럽지 못할 때가 종종 있어서 다른 치료약제를 고려해야 할 경우가 많다. 만성편두통의 예방약제로 사용될 수 있는 다른 약제로는 가바펜틴, 프리가발린(pregabalin), 티자니딘(tizanidine), 플루옥세틴(floxetine), 조니사마이드(zonisamide), 메만틴(memam-

time) 등이 있지만 아직 잘 계획된 연구가 없어서 근거수준은 많이 떨어진다.

발프로에이트(sodium valproate)는 삼화편두통에는 효과가 입증되어 있으나 만성편두통만을 따로 연구한 바는 없고 아마도 효과적일 것이라고 추측한다[20]. 부작용으로는 체중 증가, 졸림, 떨림, 성기능장애, 탈모 등과 드물게 췌장염, 신독성이 있다. 가임기 여성에서는 기형아출산이나 다낭난소의 위험도가 있으므로 사용을 제한한다.

아미트리프틸린은 오랫동안 편두통 예방약물로 사용하고 있다. 만성편두통에 대한 임상시험이 따로 이루어지지는 않았으나, 최근 만성편두통에서 아미트리프틸린을 보툴리눔독소와 비교한 연구 결과 아미트리프틸린 25-50 mg가 보툴리눔독소와 동등한 효과를 보였다[19]. 불면증, 야뇨증, 불안, 우울, 섬유근육통과 동반된 두통에 효과적이다. 부작용으로는 체중 증가, 입마름, 졸림, 변비 등이 있다.

가바펜틴은 GABA와 연관된 구조를 가지고 있으나 그 작용기전은 아직 정확하게 밝혀져 있지 않다. 만성편두통에서 가바펜틴 100 mg의 저용량에서 시작하여 점차 증량하여 900-2400 mg을 하루에 3회로 나누어 사용하기도 하지만 아직 효과에 대한 증거가 충분하지 않다. 흔한 부작용으로는 졸림, 어지럼증, 피로감 등이 있다[21].

조니사마이드는 예방약제에 효과가 없었던 만성편두통에서 빈도 및 강도를 감소시킨다는 보고가 있으나 대부분 개방표지시험이거나 후향적 연구여서 근거수준이 충분하지 않다[25]. 대개 야간에 100 mg 용량으로 시작하여 효과가 없을 때에는 200 mg까지 증량할 수 있으나 아직 최적용량은 연구되지 않았다.

프리가발린은 12주간 진행된 개방표지연구에서 편두통 빈도 및 강도, 구조약 투여횟수가 감소하였다. 흔한 부작용으로는 어지럼증, 졸림, 사고장애, 변비 및 피로가 있다[24]. 티자니딘은 4주에 걸쳐 24 mg까지 올리거나 최대 복용가능 용량까지 증량하여 1일 3회 나누어 복용할 때 다른 예방약과 함께 쓰면 효과가 좋은 것으로 알려져 있다[22]. 졸림, 어지러움, 구강건조 등이 흔한 부작용이다. 플루옥세틴은 편두통 예방효과에 관한 임상연구가 가장 많이 이루어진 선택세로토닌재흡수억제제이다. 처음 10 mg/day로 시작하여 환자

에 따라 80 mg/day까지 증량할 수 있다. 만성 편두통 중 적어도 2개 이상의 예방약에 효과가 없었던 난치성 두통에 메만틴 10-20 mg을 투여하였을 때 두통일수 및 두통강도가 줄었다는 보고가 있다. 가장 흔한 부작용은 졸림, 기분변화 등이 있다[23].

4) 난치성 만성매일두통의 치료

만성편두통을 치료할 때는 입증된 치료약만으로는 치료에 실패하는 경우가 많다. 중추신경계 통조절기전이 변성되어 기능이 저하되었기 때문일 것으로 생각한다. 특히 세 가지 이상의 예방약물을 각각 3개월 이상 사용해 보았으나 효과가 없는 경우 난치성 만성편두통으로 정의한다[29]. 이 경우 두통을 전문으로 치료하는 상급병원으로 의뢰하는 것이 좋다.

5) 만성편두통 예방치료의 새로운 시도

향후 주목되고 있는 새로운 약물치료로는 CGRP단클론 항체, 5HT_{1F}수용체작용제, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide수용체대항제, transient receptor potential cation channel subfamily V member 1대항제, 글루탐산 염수용체대항제가 있다. 비약물치료로는 안와상신경자극술, 후두신경자극술, 나비입천장신경절자극술, 미주신경자극술 및 두개경유자기자극술 등의 신경조절요법이 꾸준히 연구되고 있다[30].

결론

만성편두통은 흔하게 접하는 신경질환으로 3개월 이상에서 1달에 15일 이상 두통이 있으며, 이 중 8일 이상에서 편두통 진단기준에 합당한 두통을 보일 때 진단할 수 있다. 편두통을 만성화시키는 여러 가지 위험인자 중에 교정가능한 인자를 찾아서 교정하는 것이 중요하다. 약물과용두통이 발생하지 않도록 하기 위해서 트립탄과 같은 급성기편두통약제는 일주일에 2일 이하로 제한하여야 하고 약물의 복용하는 횟수가 늘어나면 예방약물을 투약하여야 한다. 만성편두통은 환자와 의사가 인내심을 가지고 장기간 치료해야 하는 질환이다. 만성편두통 예방치료로서 경구약제로는 토피라메

이트, 주사약제로는 보툴리눔독소가 우선적으로 고려할 만
하며 환자의 동반이환질환과 약제들의 부작용을 고려하여
약제를 선택한다.

찾아보기말: 편두통; 이차 두통; 보툴리눔독소 A

ORCID

Heui-Soo Moon, <http://orcid.org/0000-0002-6847-497X>

REFERENCES

- Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2010;30:599-609.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
- Schwedt TJ. Chronic migraine. *BMJ* 2014;348:g1416.
- Schwedt TJ, Larson-Prior L, Coalson RS, Nolan T, Mar S, Ances BM, Benzinger T, Schlaggar BL. Allodynia and descending pain modulation in migraine: a resting state functional connectivity analysis. *Pain Med* 2014;15:154-165.
- Cernuda-Morollon E, Larrosa D, Ramon C, Vega J, Martinez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 2013;81:1191-1196.
- Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008;48:1157-1168.
- Scher AI, Midgett LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache* 2008;48:16-25.
- Bigal ME, Lipton RB. The differential diagnosis of chronic daily headaches: an algorithm-based approach. *J Headache Pain* 2007;8:263-272.
- Tassorelli C, Jensen R, Allena M, De Icco R, Sances G, Katsarava Z, Lainez M, Leston J, Fadic R, Spadafora S, Pagani M, Nappi G; the COMOESTAS Consortium. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia* 2014;34:645-655.
- Rossi P, Jensen R, Nappi G, Allena M; COMOESTAS Consortium. A narrative review on the management of medication overuse headache: the steep road from experience to evidence. *J Headache Pain* 2009;10:407-417.
- Evers S, Jensen R; European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache--guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol* 2011;18:1115-1121.
- Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol* 2010;9:391-401.
- Krymchantowski AV, Barbosa JS. Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia* 2000;20:107-113.
- Saper JR, Mathew NT, Loder EW, DeGryse R, VanDenburgh AM; BoNTA-009 Study Group. A double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of botulinum toxin type A injection sites and doses in the prevention of episodic migraine. *Pain Med* 2007;8:478-485.
- Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. 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.
- Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF; PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921-936.
- Mathew NT, Jaffri SF. A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache* 2009;49:1466-1478.
- 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.
- Magalhaes E, Menezes C, Cardeal M, Melo A. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:463-466.
- Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gultekin F. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain* 2008;9:37-41.
- Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N, Stacey B, Tepper S. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001;41:119-128.
- Saper JR, Lake AE 3rd, Cantrell DT, Winner PK, White JR. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache* 2002;42:470-482.
- Bigal M, Rapoport A, Sheftell F, Tepper D, Tepper S. Memantine in the preventive treatment of refractory migraine. *Headache* 2008;48:1337-1342.
- Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Vilchez JS, Rodriguez-Lopez CM. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2010;33:35-39.
- Ashkenazi A, Benlifer A, Korenblit J, Silberstein SD. Zonisamide for migraine prophylaxis in refractory patients. *Cephalalgia* 2006;26:1199-1202.
- Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, DeGryse RE, Turkel CC, Lipton RB, Silberstein SD. 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.

27. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, Brandes JL, Bigal M, Saper J, Ascher S, Jordan DM, Greenberg SJ, Hulihan J; Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007;47:170-180.
28. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ; TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27:814-823.
29. Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, Magis D, Bendtsen L, Negro A, Russell MB, Mitsikostas DD, Jensen RH. Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2014;15:47.
30. Cho SJ, Song TJ, Chu MK. Treatment update of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2017;21:26.

Peer Reviewers' Commentary

본 원고에서는 2018년 1월 국제두통학회에서 개정하여 발표한 국제두통질환분류의 기준에 따라 만성편두통을 감별진단하는 방법과 치료법을 소개하고 있다. 만성편두통은 잦은 두통과 함께 동반 이완된 우울증과 약물과용으로 인하여 가장 치료가 어렵고 삶을 질을 저하시키는 대표적인 두통질환이다. 최근 만성편두통의 새로운 치료법들이 개발됨에 따라 정확한 진단과 함께 다각적인 치료적 접근이 매우 중요하게 되었다. 본 원고에서는 다양한 만성편두통의 치료방법을 근거 중심으로 정리하여 독자들의 만성편두통 환자관리에 많은 도움을 줄 것으로 생각된다. 특히 새로운 치료방법인 보톡스주사법을 자세히 소개하고 있어 매우 유용한 자료가 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]