편두통의 형태에 따른 Topiramate의 치료효과 비교 -편두통의 형태에 따른 약제선택이 가능한가?-

성균관대학교병원 삼성창원병원 소아과학교실

지양현 · 이인설 · 이준화 · 조경래

Comparison of the Therapeutic Effect of Topiramate according to the Type of Migraine - Is It Possible to Select Type-Specific Drug for Preventive Treatment of Migraine? -

Yang Hyun Ji, MD, In Seol Lee, MD, Jun Hwa Lee, MD, Kyung Rae Cho, MD

Department of Pediatrics, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School

Purpose: The purpose of this study was to evaluate a specific effect of topiramate in accordance to the type of migraine.

Method: A total of 73 children and adolescents who had newly diagnosed chronic migraine and followed up for more than 1 year after the termination of treatment were involved in the study. All patients were treated by taking topiramate and intervention of behavior therapies simultaneously at first. Start dose of topiramate was 25 mg/day and the dose was increased to 100 mg/day, according to patient's need. We examined whether topiramate has the type-specific effect or not by analysing of the change of number of migraine attacks for more than 1 year after termination of treatment in migraine without aura (MOA) group and migraine with aura (MA) group.

Results: 67.4% of patients of MA and 33.3% of patients of MOA were cured ($P=0.004$). Average dosage of topiramate were 50.0 ± 23.6 in MOA group and 30.2 ± 10.3 mg in MA group. Therefore the patients with MA took less dose of topiramate than the patients with MOA ($P=0.001$). Average frequency of migraine attack were 22.4 ± 5.2 /month in MOA group and 21.4 ± 5.6 in MA before treatment. But the frequency was markedly decreased as 3.9 ± 6.3 /month in MOA group and 1.3 ± 3.4 /month respectively ($P=0.046$). The taking time to improvement were 22.0 ± 19.3 days in MOA group and 9.5 ± 4.8 days in MA group, therefore, the time to be required for improvement was shorter in the group of MA than MOA in patients of the cured and the partially cured ($P=0.001, 0.017$, respectively). No correlation was observed between patients' age and topiramate dosage in the cured and partially cured group ($r=-0.098, P=0.554$).

Conclusion: The possibility of improvement was higher in the patients of MA than in MOA. The patients with MA took less dose of topiramate than MOA. The frequency of migraine attack was decreased more in the group of MA. And the time to be required for improvement was shorter in the group of MA than in MOA. Therefore all results taken together, it is concluded that topiramate has specific effect for MA.

Key Words: Migraine, Topiramate

Submitted: 18 April, 2015

Revised: 28 June, 2015

Accepted: 25 September, 2015

Correspondence to Kyung Rae Cho, MD
Department of Pediatrics, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School, 158 Palyong-ro, Masanheowon-goo, Changwon, 51353, Korea
Tel: +82-55-290-6043, Fax: +82-55-290-6044
E-mail: pedikyung@naver.com

서론

일반적으로 한 달간 15회 이상 두통이 최소한 3개월 이상 지속된 경우 만성편두통이라고 하고 그 두통의 양상이 국제두통학회의 편두통 진단기준을 만족할 때 만성편두통으로 진단 한다¹⁾. 만성편두통의 진단기준과 같이 일주일에 3-4회 이상 두통이 발생하고 이러한 양상이 수개월 지속하게 되면 결국 일상생활에 심각한 지장을 초래하게 되기 마련이며 따라서 근본적인 치료를 추구하게 될 것이다²⁾. 이러한 만성적인 편두통에 대한 치료는 '예방적 치료'라는 용어로 통용되고 있고 이와 관련된 많은 약제들이 편두통의 예방적 치료에 사용되고 있다.

국제두통학회의 편두통 진단기준에 의하면 편두통은 무조짐편두통(Migraine without aura), 조짐편두통(Migraine with aura), 소아주기성증후군(Childhood periodic syndromes that are commonly precursors of migraine), 망막편두통(Retinal migraine), 복합편두통(Complications of migraine), 개연적편두통(Probable migraine)으로 총 6가지의 편두통으로 분류되고 분류된 각각의 편두통에서도 세분되고 있다¹⁾. 이와 같이 편두통의 형태가 매우 다양함에도 불구하고 지금까지 편두통의 형태에 따른 치료에 관한 연구가 전무한 실정인데 이는 뇌전증의 경우 치료제가 개발되면 뇌전증의 형태에 따른 약제의 효과에 대한 후속연구들이 활발하게 진행되어 개발된 약제가 어떤 형태의 뇌전증에 효과가 있는지 신속히 밝혀지는 것과는 매우 대조적이다.

본 연구는 topiramate의 무조짐 편두통과 조짐 편두통에 대한 치료효과를 분석함으로써 편두통의 형태에 따른 특이적 치료효과가 있는지를 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 1월 1일부터 2013년 6월 30일까지 본 병원 소아청소년과에서 만성편두통으로 처음 진단되었던 소아청소년들을 대상으로 하였다. 이 중 진단이 명확하지 않은 개연적 편두통이나 두통의 증세가 명확하지 않은 소아 주기성 증후군을 제외한 무조짐 편두통과 조짐 편두통 환자만을 대상으로 하였고 이 중에서 진료 종료 후 최소 1년간의 경과가 완전히 파악된 73명을 대상으로 하였다.

2. 방법

입원 및 외래 기록을 참고로 한 후향적 연구이며 2004년에 개정된 국제두통학회의 편두통 진단기준¹⁾에 따라 편두통에 대한 개별적인 진단을 하였다. 본 연구에서는 연구의 결과를 명확히 하기 위해 무조짐 편두통과 조짐 편두통의 두 가지 형태의 편두통 군으로 분류하였으며 이 중 최소한 3개월 이상의 두통의 병력이 있으면서 일주일에 3회 이상의 빈도의 두통이 있는 경우만을 대상으로 하였다. 또한 진료 종료 후 최소 1년 이상 경과 후의 상태를 알기위해 모든 대상에 대해 전화문의를 하였다.

본 연구에서의 치료제로는 topiramate만이 사용되었다. topira-

mate는 12.5 mg 하루 2회 복용부터 시작하였고 경과를 관찰하며 최대 하루 100 mg 까지 증량하였다. 한편 뇌 자기공명사진 등의 검사를 통한 안심시키기, 생활습관과 스트레스, 그리고 식이에 대한 조언과 지도를 통한 완화요법을 모든 환자에게 시행하였다.

본 연구에서는 치료 종료 후 최소 1년간의 경과를 조사하였는데 치료 종료 후 두통이 최소한 1년간 나타나지 않으면 캐유(cured), 두통 발생 횟수를 기준으로 75%이상 감소한 경우 호전(partially cured), 75%이상 감소되지 않으면 비 호전(not cured)으로 판정하였다. 이는 위약효과가 두통 발생 횟수기준으로 최대 50%까지 줄어 들 수 있다는 보고³⁻⁵⁾를 바탕으로 한 것이며 기억오류를 감안하여 설정하였다.

이상의 방법으로 무조짐 편두통과 조짐 편두통의 topiramate 치료에 대한 반응을 관찰하여 topiramate가 편두통 형태에 따른 특이한 효과가 있는지 알아보았다.

3. 통계 처리

본 연구의 자료는 SPSS for Window (version 12.0 SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 이용하여 통계 처리 하였다.

Topiramate에 대한 성별 치료효과의 차이 및 무조짐 편두통과 조짐 편두통의 치료반응에 대한 분석은 Chi-square test로 분석하였다. 치료 후 편두통의 형태에 따른 두통의 횟수 변화는 반복측정 분산분석(repeated measures ANOVA)을 하였다. 무조짐 편두통과 조짐 편두통 환자들의 완쾌될 때까지 사용된 topiramate의 용량의 차이 및 치료기간의 차이는 각각 독립 t-test로 분석하였으며 환자들의 나이와 topiramate 용량과의 상관관계는 Pearson's correlation test를 하였다. 유의수준은 모두 $P < 0.05$ 미만인 경우로 하였다.

결과

1. 조사 대상 환자들의 전반적인 특징 및 편두통의 형태

총 73명 중 남자 27명(37.0%), 여자 46명(63.0%)이며 초진 때의 환자의 나이는 5.5세에서 18세로 평균 13.0 ± 3.0 세였다. 환자들의 유병기간은 최소 3개월 최대 60개월이었고 평균 19.7 ± 14.8 개월이며 두통의 횟수는 30일 간 최소 15회에서 최대 30회이며 평균 21.8 ± 5.4 회였다. 두통의 세기는 모두가 중등도(moderate)이상의 두통이며 중등도의 두통이 38명(52.1%), 심한(severe) 두통이 35명(47.9%)이었다. 두통의 지속시간은 최소 1시간 최대 10시간이며 평균 3.9 ± 3.2 시간이었고 한 시간 이내가 20명(27.4%)으로 가장 많았고 3시간이 14명(19.2%), 2시간이내와 10시간이상인 각각 12명(16.4%)의 순이었다. 두통의 위치는 양측 측두부가 35명(47.9%)로 가장 많았고 우측 측두부 13명(17.8%), 전두부 10명(13.7%), 좌측 측두부 9명(12.3%)의 순이었고 안통이 동반된 경우도 3명(4.1%)에서 관찰되었다. 구역 및 구토는 68명(93.2%)에서 두통과 동반되었고 5명(6.9%)에서는 구역의 느낌 없이었다고 하였다. 또한 어지럼증은 71명(97.3%)에서 동반되었고 어지럼증이 없었다고 한 경우는 2명(2.7%)에 불과하였다. 소리에 과민한 경우가 68명(93.2%), 밝은 빛에 과민한 경우가 59명(80.8%)이었으며 그 외 평소 차멀미 증세가 있는 경우는 57명(78.1%)이었다.

(Table 1).

2. 편두통의 형태

총 73명 중 무 조짐 편두통이 30명(41.1%), 조짐 편두통이 43명(58.9%)이었다. 조짐의 증세는 시각과 관련된 증세가 37명(86%)이었고 이 중 앞이 캄캄해진다거나 시야가 흐려진다고 한 음성조짐이 22명(51.2%), 눈앞에 빛 같은 것이 반짝이며 점점 커지다가 사라진다는 표현을 한 양성조짐이 15명(34.9%), 안면이 얼얼하거나 몸에 설명하기 힘든 느낌을 호소한 체성조짐 3명(0.07%), 기시감(déjà vu) 2명(0.05%), 구역 혹은 현기가 선행하는 경우가 1명(0.02%)이었다(Table 1).

3. 편두통 환자들의 치료 후 최소 1년간의 경과

총 73명 중 치료종료 후 1년 이상 두통이 발생하지 않은 쾌유군은 39명(53.4%), 75% 이상 두통횟수가 감소하여 호전군으로 간주된 경

우가 28명(38.4%)이었으며 증세 호전이 없었던 비 호전군이 6명(8.2%)이었다. 한편 치료종료 후 1년 이내에 재발한 경우는 7명(9.6%)이었고 치료종료 후 평균 5.9 ± 2.9 개월 만에 재발하였다. 그 외 치료에서 남자와 여자의 치료경과의 차이는 없었다($P=0.943$)(Table 2).

4. topiramate의 용량

치료 후 최소 1년 이상 증세가 없었던 환자들 중 하루 25 mg을 복용한 경우가 쾌유 환자 39명 중 26명으로 66.7%로 가장 많았고 하루 50 mg은 11명으로 28.2%, 75 mg과 100 mg은 각각 1명으로 2.6%에 불과하였다(Table 3-1). 쾌유군에서 쾌유할 때까지의 topiramate의 용량은 무조짐 편두통 환자가 평균 50.0 ± 23.6 mg, 조짐 편두통 환자가 평균 30.2 ± 10.3 mg으로 조짐 편두통 환자들 이 저 용량의 topiramate를 복용하였다($P=0.001$)(Table 3-2). 그러나 호전군의 경우를 보면 무조짐 편두통 환자가 38.3 ± 18.6 mg, 조짐 편두통 환자가 36.5 ± 16.5 mg을 복용하여 양 집단 간의 차이가 없었다($P=0.791$)(Table 3-3).

5. 환자들의 나이와 topiramate의 용량과의 상관관계

쾌유군의 환자들에서 나이와 topiramate 복용 용량과는 상관관계가 없었다($r=-0.098$, $P=0.554$)(Fig. 1).

Table 1. Baseline Characteristics of Subjects

Variables (n=73)		Values
Subject characteristics		
Male : Female (%)		27 (37.0) : 46 (63.0)
Age of first visit (yr)		13.0± 3.0
Disease period (Mo)		19.7±14.8
Frequency of headache (/Mo)		14.2± 10.1
Migraine types		n (%)
Migraine without aura		30 (41.1)
Migraine with aura		43 (58.9)
	Negative visual	15 (34.9)
	Positive visual	34 (51.5)
	Sensory	3 (0.07)
	déjà vu	2 (0.05)
	dizziness	1 (0.02)
Migraine characteristics		n (%)
Severity	Moderate	38 (52.1)
	Severe	35 (47.9)
Location	Both temporal	35 (47.9)
	Right temporal	13 (17.8)
	Frontal	10 (13.7)
	Left temporal	9 (12.3)
	Others	6 (8.2)
	With ophthalmalgia	3 (4.1)
Nausea and vomiting		68 (93.2)
Dizziness		71 (97.3)
Sound sensitivity		68 (93.2)
Light sensitivity		59 (80.8)
Time duration	Within 1 hour	20 (27.4)
	About 3 hours	14 (19.2)
	About 2 hours	12 (16.4)
	More than 10 hours	12 (16.4)
Motion sickness		57 (78.1)

Data are presented by mean $\pm$ SD.

Table 2. Clinical Course For Over One Year After Treatment Stop

Clinical Course	
Completely cured (%)	39 (53.4)
Partially cured (%)	28 (38.4)
Not cured (%)	6 (8.2)
Recurrence (%)	7 (9.6)
Recurrence duration (mo)	5.9 ± 2.9

Table 3-1. Analysis of Topiramate Dosage in Cured Group

Dosage (mg)	n (%)
25	26
50	11
75	1
100	1

Table 3-2. Topiramate Dosage by Migraine Type in Cured Group

Dosage due to migraine type	n	mg	P*
migraine without aura	10	50.0 ± 23.6	0.001
migraine with aura	29	30.2 ± 10.1	0.001

*t-test, P-value<0.05

Table 3-3. Topiramate Dosage by Migraine Type in Partially Cured Group

Dosage due to migraine type	n	mg	P*
migraine without aura	15	38.3 ± 18.6	0.791
migraine with aura	13	36.5 ± 16.5	0.791

*t-test, P-value<0.05

6. 편두통의 형태에 따른 최소 1년간의 치료 경과

무조짐 편두통 30명 중에서 10명(33.%)이 쾌유하였고 15명(50.0%)이 호전되었으며 5명(16.7%)이 지속했던 반면 조짐 편두통 43명 중에서는 29명(67.4%)이 쾌유하였고 13명(44.8%)이 호전되었으며 1명(2.3%)이 지속하는 것으로 나와 조짐 편두통 환자에서 치료의 효과가 좋았다($P=0.007$)(Table 4).

7. 치료 후 편두통의 형태에 따른 두통의 횟수의 변화

치료 전 무조짐 편두통 환자들의 평균 월 두통 횟수는 22.4 ± 5.2 회, 조짐 편두통 환자들의 평균 월 두통 횟수는 21.4 ± 5.6 회였으며 치료 종료 후 무조짐 편두통 환자들의 평균 월 두통 횟수는 3.9 ± 6.3 회, 조짐 편두통 환자들의 평균 월 두통 횟수는 1.3 ± 3.4 회로 양측 모두 두통의 횟수가 감소하였으며 그 중에서도 조짐 편두통 군에서의 월간 두통의 횟수가 더욱 감소하였다($P=0.046$)(Table 5).

8. 치료 시작시점에서 두통이 완화된 시점까지의 시간

쾌유군의 환자들에서 무조짐 편두통은 27.0 ± 25.5 일, 조짐 편두통은 9.6 ± 5.2 일($P=0.001$)(Table 6-1) 그리고 호전군의 환자들의 경우 무조짐 편두통은 18.7 ± 13.9 일, 조짐 편두통은 8.3 ± 2.5 일($P=0.017$)(Table 6-2)로 쾌유군 및 호전군 모두 조짐 편두통 환자에서 두통완화에 소요되는 시간이 짧았다.

Fig. 1. Correlation between patients' age and topiramate dosage in the cured and partially cured group ($P=0.554$, $r=-0.098$). No correlation was observed.

Table 4. Clinical Course for over One Year in accordance with Migraine Types after Treatment Termination

Type	n (%)	Clinical course			P^*
		Cured (%)	Partially cured (%)	Not cured (%)	
Migraine without aura	30 (41.1)	10 (33.3)	15 (50.0)	5 (16.7)	0.007
Migraine with aura	43 (58.9)	29 (67.4)	13 (44.8)	1 (2.3)	0.007

*Chi-square test, P -value<0.05

고찰

본 연구는 만성편두통 환자를 대상으로 하였음에도 치료에 의해 증세가 1년 이상 명확히 호전을 보인 경우가 90.4%이고 이 중 53.4%가 증세가 전혀 나타나지 않아 다른 연구⁽⁶⁾에 비해서 치료성적이 좋았다. 이는 환자들에게 topiramate 만을 처방한 것이 아니라 심층 면담을 통해 생활습관, 식이, 감정조절 등에 대한 지속적인 조언이 있었던 것이 이중 맹검 시험과 같이 연구 목적에 의한 연구들에서의 치료 성적보다 좋은 원인으로 생각 된다^(7,8). 본 연구의 결과에 의하면 무조짐 편두통 환자에 비해 조짐 편두통 환자에서 쾌유 및 호전이 잘되었고 환자 전체의 치료에 의한 두통의 횟수변화에서도 조짐 편두통 환자에서의 월간 두통 횟수의 감소가 더 많았으며 치료 후 편두통이 완화된 시간도 조짐 편두통 환자에서 빨랐고 약물 용량도 낮았다. 이러한 결과를 볼 때 topiramate 복용과 심층면담 및 생활지도를 병행하여 치료한 만성편두통 환자들의 전체적인 치료효과가 지금까지 보고되어 온 topiramate의 치료성적의 결과⁽⁶⁾보다 좋았으며 특히 조짐 편두통 환자에서 더 좋은 결과를 보였다.

편두통의 발생기전은 전통적으로 혈관설(vascular theory)과 신경기원설(neurogenic theory)로 설명되어져 왔다. 그 중 편두통의 신경

Table 5. Frequency Change of Headache after Treatment Termination in All Patients

Type	n (%)	Frequency change of headache (n/month)		
		Before	After	P^*
Migraine without aura	30 (41.1)	22.4 ± 5.2	3.9 ± 6.3	0.046
Migraine with aura	43 (58.9)	21.4 ± 5.6	1.3 ± 3.4	0.046

*Repeated measures ANOVA, P -value<0.05

Table 6-1. The Taking Time from Start of Treatment to Start of Improvement in Cured Group

Type	n	Time (days)	P^*
migraine without aura	10	27.0 ± 25.5	0.001
migraine with aura	29	9.6 ± 5.2	0.001

*t-test, P -value<0.05

Table 6-2. The Taking Time from Start of Treatment to Start of Improvement in partially Cured Group

Type	n	Time (days)	P^*
migraine without aura	15	18.7 ± 13.9	0.017
migraine with aura	12	8.3 ± 2.5	0.017

*t-test, P -value<0.05

기원설은 1873 Edward living에 의해 처음 제기되었고⁹⁾ 특히 1944년에 Leão¹⁰⁾가 발표한 cortical spreading depression (CSD) 이론은 편두통의 기전을 이해하는데 기본적인 개념으로 받아들여진다. 또한 CSD는 대뇌피질 신경세포의 과흥분성(Neuronal hyperexcitability)에 기인 한다¹¹⁾는 연구가 발표된 후 곧 편두통 예방치료약제들에 의해 CSD가 억제되는 것이 동물실험을 통해 관찰¹²⁾되어 CSD가 편두통 증세 진행의 가장 중요한 기전임이 지속적으로 증명되고 있다. 지금까지의 연구결과들을 통해 편두통의 진행과정을 정리해 보면 편두통은 추정되는 몇 가지의 원인¹³⁾에 의해 신경세포가 과 흥분성이 되고 이로 인하여 CSD가 발생하며 CSD가 진행하면서 조짐의 증세가 진행된다는 것이다. 그러나 조짐이 종료되고 나서 어떻게 두통이 시작하는지는 여러 연구¹⁴⁻¹⁶⁾가 있으나 아직 명확하지 않다. 즉 이 같은 편두통 발생의 기전의 지대한 진전에도 불구하고 그 진전의 대부분은 조짐 편두통 중 양성 조짐에 관한 것으로 정작 두통 자체의 발생에 대해서는 연구가 매우 부족하다. 즉 조짐 편두통의 경우 신경세포의 과 흥분성에서 시작되어 조짐의 증세에 이른다는 것이 최근까지의 결과이지만 조짐이 종료된 후 어떻게 두통이 시작되는지, 무조짐 편두통의 경우 어떻게 두통이 발생하는지, 그리고 과연 조짐 편두통처럼 신경세포의 과 흥분성에 의해 유발되는 것인지는 아직 확실치 않으며^{17,18)} 따라서 편두통 예방약제가 어떻게 작용하는지도 확실하지 않다. 또한 편두통의 급성기 통증을 비교적 효과적으로 억제하는 sumatriptan이나 eletriptan을 조짐 편두통 환자의 초기 조짐의 단계에서 투여하여도 조짐의 증세가 억제되지 않고 이후 두통까지 그대로 진행된다는 연구¹⁹⁾결과도 결국 무조짐 편두통과 조짐 편두통은 병태생리가 발생 단계에서부터 다르다는 것을 시사한다. 따라서 무조짐 편두통과 조짐 편두통의 발생기전이 서로 다르다고 가정하면 특정 약제에 의한 무조짐 편두통과 조짐 편두통에 작용하는 효과가 다를 것으로 추정할 수 있으며 따라서 지금까지의 무조짐 편두통과 조짐 편두통을 구별하지 않았던 편두통 치료와 관련된 대부분의 연구들은 범주의 오류(category error)를 범했을 가능성이 있다고 생각된다.

본 연구의 결과에서 조짐 편두통의 경우 무조짐 편두통에 비해 효과도 좋았지만 치료 용량도 작았고 더구나 치료 개시일로부터 두통의 개선 시점도 훨씬 빨라 topiramate가 조짐 편두통의 치료에 특이적임을 보여준다. 또한 치료 용량은 조짐 편두통의 경우 환자의 나이와 몸무게와 무관하게 하루 topiramate 25 mg 복용으로 충분한 경우가 대부분으로 매우 효율적으로 편두통을 억제하는 것으로 나왔다. 이 같은 결과는 topiramate의 무조짐 편두통과 조짐 편두통에서 작용하는 기전이 다르며 따라서 무조짐 편두통과 조짐 편두통의 발생기전이 다르다는 사실을 추정할 수 있도록 하는 또 하나의 증거로 생각된다.

다만 topiramate가 무조짐 및 조짐 편두통에 작용하는 효과에서 차이가 없다는 보고²⁰⁾가 있다는 점과 본 연구는 이중 맹검에 의한 연구가 아닌 점, 그리고 서두에서도 밝혔듯이 topiramate에만 의존하여 치료를 한 것이 아니어서 환자의 회복에는 다른 요인이 있을 가능성이 있다는 점이 제한점이다. 그럼에도 불구하고 본 연구를 통해 다음과 같은 결과를 확인할 수 있었다. Topiramate를 치료제로 사용한 동일한 치료환경에서 치료한 만성편두통 환자 중 조짐 편두통 환자에서 증세가 조절될 가능성이 높고 조짐 편두통 환자에서 저 용량으로도

보다 잘 조절되며 회복시점도 빠르며 따라서 조짐 편두통의 치료에 topiramate가 특이적이라고 판단된다. 덧붙이면 조짐 편두통의 치료 용량은 최소한 18세 이하의 경우 환자의 나이와 몸무게와 무관하게 하루 25 mg 정도의 저 용량으로도 대체적으로 충분하다는 점을 본 연구를 통해 확인할 수 있었으며 propranolol, flunarizine, valproic acid 와 같이 전통적으로 편두통 예방적 치료제로 사용되어온 약제들에 대해서도 편두통 형태에 따른 특이적 효과가 있는지 연구가 필요한 것으로 생각된다.

요약

목적: 편두통 증세에 대한 topiramate의 효과를 분석함으로써 편두통의 형태에 따른 특이적인 효과가 있는지 알아보려고 하였다.

방법: 2006년 1월 1일부터 2013년 6월 30일까지 삼성창원병원 소아청소년과에서 만성 편두통으로 처음 진단되었던 소아청소년들 중 진료 종료 후 최소 1년간의 경과가 완전히 파악된 73명을 대상으로 하였다. 모든 환자들에게 완화요법에 의한 치료를 시행함과 동시에 topiramate 12.5 mg 하루 2회 복용에서 시작하여 최대 하루 100 mg 까지 증량하며 편두통의 경과를 관찰하였다. 무조짐 편두통과 조짐 편두통으로 이분하여 치료 종료 후 1년까지의 경과를 분석하여 topiramate가 편두통에서 형태-특이적인 효력이 있는지 확인하였다.

결과: 치료 후 최소 1년간 조짐 편두통에서 67.4%에서 쾌유하였고 무조짐 편두통은 33.3%가 쾌유한 것으로 나왔다($P=0.004$). Topiramate의 용량은 무조짐 편두통 환자가 50.0 ± 23.6 mg, 조짐 편두통 환자가 30.2 ± 10.3 mg 으로 조짐 편두통 환자들이 완쾌를 위해 저 용량의 topiramate를 복용하였다($P=0.001$). 치료 전 무조짐 편두통 및 조짐 편두통 환자들의 평균 월 두통 횟수는 각각 22.4 ± 5.2 회, 21.4 ± 5.6 회였으며 치료가 종료된 후에는 각각 3.9 ± 6.3 회, 1.3 ± 3.4 회로 양측 모두 두통의 횟수가 감소하였으며 그 중에서도 조짐 편두통 군에서의 월간 두통의 횟수가 더욱 감소하였다($P=0.046$). 또한 쾌유군에서 무조짐 편두통의 경우 27.0 ± 25.5 일, 조짐 편두통의 경우 9.6 ± 5.2 일로 조짐 편두통 환자들에서 두통완화에 소요되는 시간이 짧았고($P=0.001$) 쾌유군 및 호전군에서 나이와 topiramate 복용 용량과는 상관관계가 없었다($r=-0.098$, $P=0.554$).

결론: Topiramate를 치료제로 사용한 동일한 치료환경에서 치료한 만성편두통 환자 중 조짐 편두통 환자에서 증세가 조절될 가능성이 높고 조짐 편두통 환자 군에서 저용량으로도 보다 잘 조절되며 회복 시점도 빨라 조짐 편두통의 치료에 topiramate가 특이적인 것으로 사료된다. 또한 조짐 편두통의 치료 용량은 환자의 나이와 몸무게와 무관한 것으로 사료된다.

References

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). Classification and diagnostic criteria for

- headache disorders 2nd edition part one. *Cephalgia* 2004;24: 24-36.
- 2) Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;63:2215-24.
  - 3) Macedo A, Baños JE, Farré M. Placebo response in the prophylaxis of migraine: a meta-analysis. *Eur J Pain* 2008;12:68-75.
  - 4) Bendtsen L, Mattsson P, Zwart JA, Lipton RB. Placebo response in clinical randomized trials of analgesics in migraine. *Cephalgia* 2003;23:487-90.
  - 5) Goodenough B, Kampel L, Champion GD, Laubreaux L, Nicholas MK, Ziegler JB, et al. An investigation of the placebo effect and age-related factors in the report of needle pain from venipuncture in children. *Pain* 1997;72:383-91.
  - 6) Ferraro D, Di Trapani G. Topiramate in the prevention of pediatric migraine: literature review. *J Headache Pain* 2008;9:147-50.
  - 7) Baumann RJ. Behavioral treatment of migraine in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2002;4:555-61.
  - 8) McGrath PJ, Reid GJ. Behavioral treatment of pediatric headache. *Pediatr Ann* 1995;24:486-91.
  - 9) Weatherall MW. The migraine theories of Liveing and Latham: a reappraisal. *Brain* 2012;1093:1-9.
  - 10) Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol* 1944;7:359-90.
  - 11) van den Maagdenberg AM, Pietrobon D, Pizzorusso T, Kaja S, Broos LA, Cesetti T, et al. A Cacna1a knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. *Neuron* 2004;41:701-10.
  - 12) Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 2006;59:652-61.
  - 13) Bussone G. Pathophysiology of migraine. *Neurol Sci* 2004;25 :S239-41.
  - 14) Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002;8:136-42.
  - 15) Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport* 1993;4:1027-30.
  - 16) Reuter U, Bolay H, Jansen-Olesen I, Chiarugi A, Sanchez del Rio M, Letourneau R, et al. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain*. 2001;124: 2490-502.
  - 17) Artemenko AR, Kurenkov AL, Filatova EG, Nikitin SS, Kaube H, Katsarava Z. Effects of topiramate on migraine frequency and cortical excitability in patients with frequent migraine. *Cephalgia* 2008;28:203-8.
  - 18) Wolthausen J, Sternberg S, Gerloff C, May A. Are cortical spreading depression and headache in migraine causally linked? *Cephalgia* 2009;29:244-9.
  - 19) Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol* 2004;11:671-7.