대한두통학회 THE KOREAN HEADACHE SOCIETY

KNA 100세시대 뇌지킴이 신경과 대한신경과학회

비매품/무료
93510
9 788986 077186
ISBN 978-89-86077-18-6

편두통 예방치료 약제 진료지침

2021

대한두통학회

ISBN 978-89-86077-18-6

편두통 예방치료 약제 진료지침

2021

대한두통학회 THE KOREAN HEADACHE SOCIETY

KNA 100세시대 뇌지킴이 신경과 대한신경과학회

ISBN 978-89-86077-18-6

편두통 예방치료 약제 진료지침

2021

대한두통학회
THE KOREAN HEADACHE SOCIETY

KNA 100세시대 뇌지킴이 신경과
대한신경과학회

차 례

발간사

1. 요약 ····· 1

1.1 핵심질문과 권고사항 ····· 1

1.2 약물별 권고수준 ····· 7

2. 서론 ····· 10

3. 각론 ····· 13

3.1 예방 치료시 고려 요인 ····· 13

3.2 예방 치료의 중단 ····· 16

3.3 삽화편두통의 베타차단제 치료 ····· 19

3.4 삽화편두통의 칼슘통로차단제 치료 ····· 22

3.5 삽화편두통의 안지오텐신수용체차단제/
안지오텐신전환효소억제제 치료 ····· 28

3.6 삽화편두통의 항우울제 치료 ····· 30

3.7 삽화편두통의 뇌전증약 치료 ····· 34

3.8 삽화편두통의 칼시토닌유전자연관펩티드
단클론항체 치료 ····· 40

3.9 만성편두통의 뇌전증약 치료 ····· 49

3.10 만성편두통의 비뇌전증약 치료 ····· 51

3.11 만성편두통의 보툴리눔독소 치료 ····· 53

3.12 만성편두통의 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체 치료 ····· 55
3.13 임산부에서의 예방치료 ····· 61
3.14 월경편두통의 단기예방치료 ····· 66

4. 참고문헌 ····· 71

5. 부록 ····· 81
A. 편두통의 분류 및 진단기준 ····· 81
B. 두통으로 인한 일상생활 장애의 평가 ····· 84
C. 두통일기 ····· 88
D. 편두통 예방약물의 용량, 부작용 및 금기사항 ····· 90
E. 지침 개발과정 ····· 95
F. 범위결정과 핵심질문 ····· 101
G. 개발의 엄격성 ····· 104
H. 문헌선택 흐름도 ····· 118
I. 문헌 검색식 ····· 131

발 간 사

2019년 "삽화편두통 예방치료약물 진료지침" 발간에 이어 2년만에 만성편두통과 최신지견을 아울러 "**편두통 예방치료약제 진료지침 2021**"을 발간하게 되어 진심으로 축하합니다.

2020년 2월에 시작된 COVID-19는 21년 현재까지 코로나 감염, 여러 백신접종, 백신에 대한 이상 반응이 혼재하며 진행형입니다. 모임과 토론이 어려워진 힘든 환경속에서도 굳굳하게 훌륭한 진료지침을 완성해 주신 정재면 위원장님, 정필욱 부위원장님, 여러 의견을 종합하고, 갖은 실무를 도맡아 주신 김병수 간사님, 박광열 위원님과 안진영 부회장님의 헌신과 노력에 경의를 표합니다. 체계적인 개발 과정과 여러 번의 검토 과정을 활기차게 이끌어주신 실무위원 11분 선생님들과 근거평가 그룹, 외부자문 그룹, 자문위원회 위원 모두에게 깊은 존경과 감사의 마음을 전합니다.

편두통 예방분야는 2018년 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체인 갈카네주맙, 프레마네주맙, 에레누맙, 2021년 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체인 엡티네주맙의 승인으로 치료의 지평이 넓어지고 있습니다. 국내에서도 2019년 갈카네주맙이 도입되어 보툴리눔독소와 함께 두통 환자의 삶의 질 개선에 괄목할만한 기여를 하고 있고, 프레마네주맙도 진료 현장에서 사용할 수 있으리라 기대됩니다.

현 진료지침은 "2021"이라는 현실성을 반영하였습니다. 기존의 삽화편두통 예방진료지침에 대한 검토와 함께 만성편두통에 대한 보툴리눔독소 치료를 포함한 핵심질문과 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체, 임산부 편두통, 월경 편두통을 포함한 총 14가지 핵심 질문에 대하여 대한의학회의 진료지침 기준에 맞추어 체계적인 검토와 결론을 제시하였습니다. 국내의 적용을 고려하여 보험급여에 대한 정보와 부담 정도를 제시하였고, 두통일기와 두통으로 인한 일상생활 장애의 평가도구인 편두통에 대한 장애평가와 두통영향평가를 첨부하였으니, 예방약제 선택 및 치료효과평가에 많이 활용해 주시기를 부탁드립니다.

편두통의 급성기 치료 분야도 세로토닌 1F작용제인 라스미디탄(Lasimiditan), 칼시토닌유전자연관펩티드 길항제인 리메지판트(Rimegepant)와 우브로지판트(Ubrogepant) 등 새로운 약제의 국내외 등장이 기대됩니다. 대한두통학회는 매년 진료지침의 필요성을 평가하여 정리된 최신 지침으로 국내 진료환경 개선을 위하여 헌신하겠습니다.

대한두통학회 회장 **조 수 진**

1. 요약

1.1 핵심질문과 권고사항

1. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료를 고려해야 하는 요인들(두통빈도, 두통강도, 환자의 선호도, 일상생활에 대한 영향 등)은 무엇인가?

- 편두통 환자에서 생활습관 개선과 편두통 급성기치료를 적절하게 시도하였음에도 불구하고 편두통으로 인하여 의미 있는 일상생활의 장애를 겪는 경우에 예방치료를 권고한다.(근거수준: IV, 권고등급: Strong for)
- 편두통환자의 (1) 두통빈도(월 두통일수)가 적더라도 편두통 급성기치료를 하였을 때 편두통이 효과적으로 치료되지 않거나 두통으로 인한 장애를 경험하는 경우, (2) 편두통 급성기치료가 효과적이더라도 두통빈도가 잦은 경우에 예방치료를 권고한다.(근거수준: IV, 권고등급: Strong for)
- 편두통환자가 편두통 급성기치료를 월 10~15일 이상 사용하는 경우에 약물과용두통의 우려가 있으므로 예방치료를 권고한다.(근거수준: IV, 권고등급: Strong for)
- 편두통환자의 두통빈도와 무관하게 편두통환자가 편두통 예방치료를 선호하거나, 의사가 임상적으로 예방치료가 필요하다고 판단하는 경우 (예시: 뇌간조짐편두통/반신마비편두통)에 예방치료를 고려할 수 있다.(근거수준: IV, 권고등급: Weak for)
- 편두통환자가 편두통 급성기치료의 의학적 금기를 가지고 있는 경우에 예방치료를 고려할 수 있다.(근거수준: IV, 권고등급: Weak for)

2. 성인 편두통 환자에서 예방치료의 중단은 어떻게 결정해야 하는가?

- 성인 편두통에서 예방치료의 효능은 적정용량 혹은 최대내약용량(maximal tolerable dose)으로 적어도 2개월 이상 사용한 후 판단할 수 있다.(근거수준: IV, 권고등급 Weak for)
- 예방치료가 효과적인 경우 3개월 이상 치료를 지속한 후 용량을 감량하거나 중단하는 것을 시도할 수 있으며, 예방치료를 유지하는 기간은 두통의 빈도

및 강도 외에도 편두통이 일상생활에 미치는 영향의 정도에 따라 환자마다 개별적으로 접근하는 것을 제안한다.(근거수준: Ⅳ, 권고등급: Weak for)

- 예방약물을 감량하거나 중단했을 때 편두통의 빈도가 증가하면 약물 용량을 증량하거나 다시 시작할 것을 제안한다.(근거수준: Ⅳ, 권고등급 Weak for)
- 예방치료의 효능, 부작용 및 순응도를 평가하고 유지기간을 결정하기 위하여 두통일기 작성을 권고한다.(근거수준: Ⅳ, 권고등급: Strong for)

3. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 베타차단제를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

- 프로프라놀롤(propranolol)은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방 약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: Ⅰ, 권고등급: Strong for)
- 메토프롤롤(metoprolol)은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방 약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: Ⅰ, 권고등급: Strong for)
- 아테놀롤(atenolol)은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방 약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: Ⅱ, 권고등급: Weak for)
- 나돌롤(nadolol)은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방 약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: Ⅱ, 권고등급: Weak for)
- 네비볼롤(nebivolol)은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방 약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: Ⅲ, 권고등급: Weak for)

*프로프라놀롤과 나돌롤은 편두통예방치료제로 보험급여 인정기준에 포함되어 있으나, 그외 베타차단제는 현재 편두통 보험급여 인정기준에 포함되어 있지 않다.

4. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 칼슘통로차단제를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

- 플루나리진(flunarizine)은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: Ⅰ, 권고등급: Strong for)
- 신나리진(cinnarizine)은 성인 삽화편두통 환자에서 예방약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: Ⅳ, 권고등급: Weak for)

- 베라파밀(verapamil), 니카르디핀(nicardipine), 니페디핀(nifedipine), 니모디핀(nimodipine) 등은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하지 않을 것을 권고한다.(근거수준 I, 권고등급: Strong against)

5. 성인 삽화편두통 환자에서 예방 치료로 안지오텐신수용체차단제(angiotensin receptor blocker)나 안지오텐신전환효소억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor)를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

- 칸데사르탄(candesartan)은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: I, 권고등급: Weak for)
- 리시노프릴(lisinopril)은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: I, 권고등급: Weak for)
- 텔미사르탄(telmisartan)은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하지 않을 것을 권고한다.(근거수준 I, 권고등급: Strong against)

*칸데사르탄과 리시노프릴은 현재 건강보험체계에서 편두통 보험급여 인정기준에 포함되어 있지 않으므로 고혈압이 동반된 삽화편두통 환자에서 사용을 고려할 수 있다.

6. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 항우울제를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

- 아미트리프틸린(amitriptyline)은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: II, 권고등급: Strong for)
- 노르트리프틸린(nortriptyline)은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: III, 권고등급: Weak for)
- 벤라팍신(venlafaxine)은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: II, 권고등급: Weak for)
- 플루옥세틴(fluoxetine)은 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 사용하지 않을 것을 제안한다.(근거수준: II, 권고등급: Weak against)

7. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 뇌전증약을 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

- 토피라메이트(topiramate)는 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)
- 디발프로엑스나트륨(sodium divalproex)과 발프로산(valproic acid)은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 권고한다. (근거수준: I, 권고등급: Strong for)
- 레베티라세탐(levetiracetam)은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: I, 권고등급: Weak for)
- 조니사미드(zonisamide)는 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준 II, 권고등급: Weak for)
- 가바펜틴(gabapentin)은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하지 않을 것을 제안한다.(근거수준: III, 권고등급: Weak against)

*디발프로엑스나트륨과 발프로산은 신경관 결손을 포함한 기형유발의 위험이 있으므로 가임기 여성에서는 유의하여야 하며, 임신 중인 환자에서는 금기이다. 체중증가, 다낭성 난소 증후군 등의 부작용이 있어 여성에서 사용이 제한될 수도 있다.
*토피라메이트와 디발프로엑스나트륨은 편두통예방치료제로 보험급여 인정기준에 포함되어 있으나 발프로산, 가바펜틴, 레베티라세탐, 조니사미드는 현재 편두통 보험급여 인정기준에 포함되어 있지 않다.

8. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체[calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibody]를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

- 갈카네주맙(galcanezumab)은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준 I, 권고등급: Strong for)
- 프레마네주맙(fremanezumab)은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)
- 에레누맙(erenumab)은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하

는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

- 엡티네주맙(eptinezumab)은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

9. 성인 만성편두통 환자에서 예방치료로 뇌전증약을 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

- 토피라메이트(topiramate)는 성인 만성편두통 환자의 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)
- 디발프로엑스나트륨(sodium divalproex)과 발프로산(valproic acid)은 성인 만성편두통 환자에서 예방약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: II, 권고등급: Weak for)

10. 성인 만성편두통 환자에서 예방치료로 비뇌전증약(베타차단제, 칼슘통로차단제, 안지오텐신전환효소억제제, 항우울제)을 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

- 삽화편두통과 만성편두통은 동일 스펙트럼의 질환이므로, 삽화편두통에서 효과적인 예방약물이 만성편두통에도 효과가 있을 것이라고 추정한다면, 임상에서는 삽화편두통의 권고수준에 따라 약제를 선택하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: IV, 권고등급: Weak for)

11. 성인 만성편두통 환자에서 예방치료로 보툴리눔독소(botulinum toxin)를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

- 보툴리눔독소(botulinum toxin)는 성인 만성편두통 환자에서 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

12. 성인 만성편두통 환자에서 예방치료로 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체(calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibody)를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

- 갈카네주맙(galcanezumab)은 성인 만성편두통 환자에서 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)
- 프레마네주맙(fremanezuma)은 성인 만성편두통 환자에서 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)
- 에레누맙(erenumab)은 성인 만성편두통 환자에서 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)
- 엡티네주맙(eptinezumab)은 성인 만성편두통 환자에서 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

13. 편두통이 있는 임산부에서 예방치료로 약물을 사용하는 것이 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

- 편두통 예방약제치료는 임산부에서 권고하지 않는다.(근거수준: IV, 권고등급: Strong for)
- 편두통 증상으로 인한 산모 및 태아의 위험도가 편두통 예방치료약제로 인한 위험도보다 현저히 높을 것으로 판단될 경우 편두통 예방치료약제를 고려할 수 있다.(근거수준: IV, 권고등급: Weak for)
- 디발프로엑스나트륨(sodium divalproex)과 발프로산(valproic acid)은 임신중인 편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하지 않을 것을 권고한다.(근거수준: III, 권고등급: Strong against)
- 토피라메이트(topiramate)는 임신중인 편두통 환자에서 편두통 예방 약제로 사용하지 않을 것을 권고한다.(근거수준: III, 권고등급 Strong against)

14. 월경편두통 환자에서 단기예방치료로 트립탄을 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

- 프로바트립탄(frovatriptan)은 월경편두통 환자에서 단기예방치료약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)
- 나라트립탄(naratriptan)은 월경편두통 환자에서 단기예방치료약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)
- 졸미트립탄(zolmitriptan)은 월경편두통 환자에서 단기예방치료약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

1.2 약물별 권고수준

Table 1. 베타차단제의 삽화편두통 예방치료

약물	근거수준	권고등급	권고사항
프로프라놀롤	I	Strong for	권고함
메토프롤롤	I	Strong for	권고함
아테놀롤	II	Weak for	고려할 수 있음
나돌롤	II	Weak for	고려할 수 있음
네비볼롤	III	Weak for	고려할 수 있음

Table 2. 칼슘통로차단제의 삽화편두통 예방치료

약물	근거수준	권고등급	권고사항
플루나리진	I	Strong for	권고함
신나리진	IV	Weak for	고려할 수 있음
베라파밀	I	Strong against	사용하지 않을 것을 권고함
니카르디핀	I	Strong against	사용하지 않을 것을 권고함
니페디핀	I	Strong against	사용하지 않을 것을 권고함
니모디핀	I	Strong against	사용하지 않을 것을 권고함

Table 3. 안지오텐신수용체차단제 또는 안지오텐신전환효소억제제의 삽화편두통 예방치료

약물	근거수준	권고등급	권고사항
칸데사르탄	I	Weak for	고려할 수 있음
리시노프릴	I	Weak for	고려할 수 있음
텔미사르탄	I	Strong against	사용하지 않을 것을 권고함

Table 4. 항우울제의 삽화편두통 예방치료

약물	근거수준	권고등급	권고사항
아미트리프틸린	II	Strong for	권고함
노르트리프틸린	III	Weak for	고려할 수 있음
벤라팍신	II	Weak for	고려할 수 있음
플루옥세틴	II	Weak against	사용하지 않을 것을 제안함

Table 5. 뇌전증약의 삽화편두통 예방치료

약물	근거수준	권고등급	권고사항
토피라메이트	I	Strong for	권고함
디발프로엑스나트륨	I	Strong for	권고함
발프로산	I	Strong for	권고함
레베티라세탐	I	Weak for	고려할 수 있음
조니사미드	II	Weak for	고려할 수 있음
가바펜틴	III	Weak against	사용하지 않을 것을 제안함

Table 6. 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체의 삽화편두통 예방치료

약물	근거수준	권고등급	권고사항
갈카네주맙	I	Strong for	권고함
프레마네주맙	I	Strong for	권고함
에레누맙	I	Strong for	권고함
엡티네주맙	I	Strong for	권고함

Table 7. 뇌전증약의 만성편두통 예방치료

약물	근거수준	권고등급	권고사항
토피라메이트	I	Strong for	권고함
디발프로엑스나트륨	II	Weak for	고려할 수 있음
발프로산	II	Weak for	고려할 수 있음

Table 8. 보툴리눔독소의 만성편두통 예방치료

약물	근거수준	권고등급	권고사항
보툴리눔독소	I	Strong for	권고함

Table 9. 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체의 만성편두통 예방치료

약물	근거수준	권고등급	권고사항
갈카네주맙	I	Strong for	권고함
프레마네주맙	I	Strong for	권고함
에레누맙	I	Strong for	권고함
엡티네주맙	I	Strong for	권고함

Table 10. 임산부의 편두통 예방약물 치료

약물	근거수준	권고등급	권고사항
디발프로엑스나트륨	III	Strong against	사용하지 않을 것을 권고함
발프로산	III	Strong against	사용하지 않을 것을 권고함
토피라메이트	III	Strong against	사용하지 않을 것을 권고함

Table 11. 트립탄의 월경편두통 단기예방치료

약물	근거수준	권고등급	권고사항
프로바트립탄	I	Strong for	권고함
나라트립탄	I	Strong for	권고함
졸미트립탄	I	Strong for	권고함

2. 서론

두통은 일차진료를 담당하는 의사들이 매우 흔하게 만나게 되는 증상이며, 특히 환자들이 신경과 및 신경외과 외래진료를 찾게 되는 가장 흔한 증상으로, 평생동안 전 인구의 70% 이상이 두통을 경험하는 것으로 알려져 있다. 병원에 내원하는 두통환자에서 가장 흔한 원인은 편두통이며, 전 세계적 유병률은 10% 내외로 추산되고, 국내 연구(Korean Headache Survey)에서 편두통 유병률은 6%(남자 3%, 여자 9%)였다.

편두통 유병률은 보통 사회경제적 활동이 최고조에 이르는 30대부터 50대의 연령에서 높기 때문에 편두통이 사회에 미치는 영향은 클 수 밖에 없다. 미국의 인구집단연구 결과에 따르면, 편두통으로 인해 학교 또는 직장에 결석하는 직접손실비용은 연간 10억 달러 이상이며, 학습이나 업무능률의 저하와 같은 간접손실비용은 연간 200억 달러에 달하는 것으로 조사되었다.

미국 워싱턴대 보건계량평가연구소(Institute for Health Metrics and Evaluation)에서 정기적으로 발표하는 세계질병부담연구(Global Burden of Disease)의 2019년 결과에 따르면, 질병의 이환이나 상해로 인해 손실되는 건강년수인 years lived with disability (YLD)에서 편두통은 전체 질병 중 두 번째, 가임기 여성(15~49세)에서는 가장 중요한 장애의 원인으로 발표되었다. 이는 편두통이 환자 개개인에 대한 치료만큼 보건정책의 수립에서 매우 중요한 질환임을 보여주는 것이라 하겠다.

편두통은 대표적인 원발두통질환으로 과민한 뇌의 특성 그 자체로 인하여 두통이 발생하는 것으로 알려져 있다. 편두통을 임상적 특징으로 정의하면 발작적으로 발생하는 삽화성 경과의 두통과 함께 신경학적 증상의 동반을 반복적으로 경험하게 되는 만성 통증질환이다.

국제두통질환분류에서 편두통은 다양한 아형으로 정의될 수 있으며, 조짐여부에 따라 무조짐편두통과 조짐편두통으로 크게 구분하고 있다. 또한, 두통빈도에 따라 두통일수가 한 달에 15일 이상이면서 그 기간이 3개월을 초과하는 경우에 만성편두통으로, 그 이하인 경우 삽화편두통으로 진단 분류된다. 삽화편두통 환자들은 약물과용 등의 다양한 위험요인에 의해 일부는 만성편두통으로 진행될 수 있다. 편두통 환자는 삽화편두통과 만성편두통 환자 공통적으로 두통빈도의 악화 또는 급성기 치료의 효율저하로 인하여 편두통으로 인한 일상생활의 장애(migraine-related disability)를 경험하게 된다. 따라서, 삽화편두통과 만성편두통 환자의 편두통 장애를

감소시키기 위한 적절한 편두통예방치료의 전략이 필요하며, 임상 현장에서는 이를 위해 참고할 편두통예방치료 진료지침이 필요하다.

따라서 본 진료지침에서는 기존의 다양한 편두통 예방치료에 관한 진료지침을 검토, 평가, 고찰하고 최신 근거를 체계적으로 고찰하여, 국내의 두통진료를 담당하는 의사가 성인 편두통 환자를 진료할 때에 활용할 수 있도록 편두통 예방치료약물 사용의 권고안을 제시하려고 한다.

이미 대한두통학회에서는 2019년 본 진료지침의 일부에 해당하는 "삽화편두통 예방치료약물 진료지침"을 발간하여 임상 현장에서 편두통의 효과적인 예방약물치료에 도움을 제공한 바 있다. 이번 지침은 그 연장선에서 삽화편두통뿐 아니라, 만성편두통도 대상으로 하였으며, 약물치료도 경구용 약제에 더해 주사약제도 포함시키게 되었다. 따라서 핵심질문의 체제도 변경되었다. 핵심질문 1~7은 2019년 지침을 기본으로 최신 문헌을 고찰하여 권고수준에서 변경이 있었다. 핵심질문 8~13은 본 지침의 개발 방식인 수용개작 방법론에 따라 진료지침 평가방식인 K-AGREE Ⅱ를 이용하여 선정한 기존 외국 진료지침을 검토하고, 최신 문헌 고찰을 통한 새로운 근거를 기반으로 하여 권고안을 마련하였다.

이번 지침의 첫 부분(핵심질문 1, 2)은 성인 편두통 환자에서 예방치료를 고려해야 하는 상황과 언제 예방치료를 중단해야 하는지에 대해 기술하고 있으며, 이때 일상생활의 장애 정도에 대한 이해를 돕고자 하였다.

두 번째 부분(핵심질문 3~8)은 성인 삽화편두통 환자의 예방 약제에 대해 국내 실정에 맞는 근거 기반의 약제 사용 지침을 담았다. 특히 편두통에 특화된 예방치료 약제로 최근 소개되고 있는 칼시토닌유전자연관펩티드(CGRP) 단클론항체에 대한 근거와 사용지침을 새롭게 추가하였다.

세 번째 부분(핵심질문 9~12)에서는 성인 만성편두통의 예방 약제에 대한 지침을 담고 있다. 경구약제뿐 아니라 보툴리눔독소와 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체 등 비경구약제도 새롭게 사용지침을 마련하였다.

마지막으로 성인편두통 환자의 대표적인 특수상황인 임신과 월경편두통에서 예방치료를 고려할 때 약제의 시작 여부, 약제의 선택에 관한 지침을 소개하고 있다.(핵심질문 13, 14)

부록에는 편두통 환자를 진료하는 의사들이 정확한 진단과 적절한 치료 계획을 세우는데 필요한 사항들을 정리하였다. 편두통의 진단기준, 두통일기의 사용목적과

활용을 위한 안내 및 예시, 지침에 소개된 약제의 용량 및 부작용, 금기사항, 편두통 환자의 대표적인 장애평가도구인 편두통장애평가검사(Migraine Disability Assessment, MIDAS)와 두통영향평가(Headache Impact Test 6, HIT-6) 등을 담고 있어 실제 진료에 쉽게 이용할 수 있도록 하였다.

3. 각론

3.1 예방 치료시 고려 요인

핵심질문 1. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료를 고려해야 하는 요인들(두통빈도, 두통강도, 환자의 선호도, 일상생활에 대한 영향 등)은 무엇인가?

편두통 예방치료의 궁극적인 목적은 편두통 환자에서 두통의 빈도, 강도, 지속시간, 그리고 두통으로 인한 장애를 감소시키는 것이다. 따라서 두통으로 인한 장애와 그와 연관된 요인들을 고려하여 예방치료의 시작을 결정하는 것이 필요하다.

기존 진료지침의 권고수준 요약

기존의 진료지침에서 삽화편두통의 예방치료에 관한 예방약물의 시작에 관한 권고사항은 대동소이하다. 구체적으로 한 달에 네 번 이상 장애를 초래하는 편두통 발작이 있으면 예방치료 약물을 시작하도록 권고하는 경우도 있으며[1,2], 최근 3달 동안 한 주에 두 번 이상 편두통 발작이 있으면 시작하도록 권고하기도 한다[3]. 하지만 근본적으로는 급성기 치료에도 불구하고 환자의 일상생활에 의미있는 장애를 초래하는 경우 예방치료약제를 시작하기를 권고하는 것이 일반적이다[2-6]. 이와 함께 약물과용두통의 발생을 예방하기 위해 급성기 약물의 사용 빈도 및 환자의 선호도가 중요한 요인임을 강조하고 있다.

기존 진료지침의 이러한 권고사항은 모두 전문가 합의를 근거로 하고 있어 근거가 다소 부족하나 임상 연구를 진행하기 어려운 측면을 감안하면 불가피하다.

기존 진료지침에서 성인 삽화편두통의 예방치료를 시작할 때 고려할 중요한 연관 요인들을 정리해 보면; (1) 두통빈도, (2) 두통강도, 그리고 (3) 편두통 급성기치료의 효과를 들 수 있다. 부가적으로 (4) 환자의 개인적 선호도와 (5) 의사의 개별적 판단도 편두통 예방치료의 결정에 포함될 수 있다. 삽화편두통이 악화되어 만성편두통으로 전환될 위험이 클 때 예방치료의 시작이 필요하며, (6) 편두통발작을 자주 경험하거나 빈도가 증가하는 경우, (7) 약물과용두통이 동반되어 있는 경우가 이에

해당한다. 편두통 발작이 일단 시작되면 편두통 급성기치료를 통해 편두통 발작을 중단시키는 것이 중요하다. 하지만, 편두통 발작의 빈도가 적은 경우라도, (8) 편두통 환자에서 편두통 급성기치료의 효과가 충분하지 않거나, (9) 편두통 환자가 편두통 급성기치료 약제의 금기를 가지고 있어서 편두통 급성기치료의 사용이 불가능한 경우에도 편두통 예방치료를 고려해볼 수 있다. 마지막으로, (10) 편두통이 뇌간조짐 편두통 또는 반신마비편두통과 같이 신경학적 장애가 동반되는 일부 편두통 환자에서도 편두통예방치료를 고려할 수 있다.

최신성 검색을 통한 새로운 근거 요약

임상 연구를 수행하기 어려운 점 때문에 새로운 근거는 찾아보기 힘들다.

권고사항

- 편두통 환자에서 생활습관 개선과 편두통 급성기치료를 적절하게 시도하였음에도 불구하고 편두통으로 인하여 의미 있는 일상생활의 장애*를 겪는 경우에 예방치료를 권고한다.(근거수준: IV, 권고등급: Strong for)

편두통 예방치료의 시작에 대해 잘 설계된 무작위대조연구, 혹은 비교 연구가 없으나 전문가 의견에 의하여 적절한 급성기 치료에도 불구하고 편두통으로 인하여 일상생활에 장애를 겪는 경우에 예방치료를 권고한다.

- 편두통환자의 (1) 두통빈도(월 두통일수)가 적더라도 편두통 급성기치료를 하였을 때 편두통이 효과적으로 치료되지 않거나 두통으로 인한 장애를 경험하는 경우, (2) 편두통 급성기치료가 효과적이더라도 두통빈도가 잦은 경우에 예방치료를 권고한다.(근거수준: IV, 권고등급: Strong for)

편두통 예방치료의 시작에 대해 잘 설계된 무작위대조연구, 혹은 비교 연구가 없으나 위의 조건에 해당하는 경우 전문가 의견에 의하여 예방치료를 권고한다.

- 편두통환자가 편두통 급성기치료를 월 10~15일 이상 사용하는 경우에 약물과용두통**의 우려가 있으므로 예방치료를 권고한다.(근거수준: IV, 권고등급: Strong for)

예방치료의 시작에 대해 잘 설계된 무작위대조연구, 혹은 비교 연구가 없으나 전문가 의견에 의하여 약물과용두통 가능성이 있는 경우 예방치료를 권고한다.

- 편두통환자의 두통빈도와 무관하게 편두통환자가 편두통 예방치료를 선호하는 경우이거나, 의사가 임상적으로 예방치료가 필요하다고 판단하는 경우(예시: 뇌간조짐편두통/반신마비편두통)에 예방치료를 고려할 수 있다. (근거수준: IV, 권고등급: Weak for)

편두통 예방치료의 시작에 대해 잘 설계된 무작위대조연구, 혹은 비교 연구가 없으나 전문가 의견에 의하여 환자나 의사가 예방치료가 필요하다고 판단하는 경우에 예방치료를 고려할 수 있다.

- 편두통환자가 편두통 급성기치료의 의학적 금기를 가지고 있는 경우에 예방치료를 고려할 수 있다.(근거수준: IV, 권고등급: Weak for)

편두통 예방치료의 시작에 대해 잘 설계된 무작위대조연구, 혹은 비교 연구가 없으나 전문가 의견에 의하여 급성기 치료가 금기인 경우 예방치료를 고려할 수 있다.

*두통으로 인한 일상생활의 의미있는 장애(headache-related disability)

신체적, 심리적, 사회경제적인 측면을 모두 포함하여 두통 환자가 겪게 되는 일상생활의 장애를 포괄적으로 의미하는 것이다. 즉, 두통으로 인한 신체적인 고통, 불안 또는 우울 등의 심리적 반응, 사회경제적인 비용의 증가, 학업 및 사회활동과 여가활동의 위축 등 삶의 질을 저하시키는 일체의 장애를 말한다. 예를 들면 아래와 같은 것이 있다.

1. 두통 때문에 학교나 직장을 결석 또는 결근(조퇴 또는 양호실에서 휴식)한 적이 있다.
2. 두통 때문에 학교나 직장에서 학습능률 또는 업무능력이 절반 이하로 감소한 적이 있다.
3. 학교나 직장을 다니지 않는 경우(예: 가정주부, 휴직 또는 퇴직), 두통 때문에 가사를 할 수 없었던 적이 있다.

4. 학교나 직장을 다니지 않는 경우(예: 가정주부, 휴직 또는 퇴직), 두통 때문에 가사능률이 절반 이하로 감소했던 적이 있다.
5. 두통 때문에 공휴일이나 근무시간 외에 가족활동, 사회활동, 또는 여가활동을 참여하지 못했거나 하였더라도 절반 이상 불편함을 느낀 적이 있다.

****급성기 치료제별 약물과용두통의 진단기준**

편두통급성기 치료제의 종류	약물과용두통 진단기준
에르고타민	월 10일 이상 복용
트립탄	월 10일 이상 복용
단순진통제(아세트아미노펜,아세틸살리실산) 또는 비스테로이드 항염제(NSAIDs)	월 15일 이상 복용
마약성(opioid) 진통제	월 10일 이상 복용
복합진통제	월 10일 이상 복용
여러가지 종류의 약제를 혼용해서 복용하는 경우	월 10일 이상 복용

3.2 예방 치료의 중단

핵심질문 2. 성인 편두통 환자에서 예방치료의 중단은 어떻게 결정해야 하는가?

성인편두통 환자에서 언제 예방치료를 시작하는가 만큼 중요한 것이 언제 예방치료를 중단해야 하는가이다. 이는 적절한 예방치료를 통해 환자의 일상생활 능력이 회복된 시점이라는 원칙 아래 결정되는 것이다. 하지만 약제의 용량, 부작용에 따른 약제의 변경, 재발 또는 다시 악화될 경우의 약제 사용 등에 관해 합리적이고 일관된 치료 방침이 필요하다.

성인편두통 환자에서 예방치료를 시작했을 때 약물 부작용이 발생하면 중단 혹은 감량을 고려해야 한다. 그리고, 약물의 효능이 충분하지 않은 경우에도 약을 중단해야 한다. 예방치료의 효과가 약물 치료 시작 후 수 개월이 지나고 나타나는 경우도 있지만, 대부분의 예방약물은 치료 시작 1개월 후에는 어느 정도의 효능이 나타난다. 만약 2개월간 약물 복용 후에도 효능이 부족한 경우에는 사용 중인 예방약물을 중단

하고 다른 약물을 시도해 볼 수 있다. 또한, 예방치료 시행 후 편두통의 빈도나 두통일수가 50% 이상 감소하면 치료가 효과적이라고 판단을 하고 예방치료 중단을 고려할 수 있다. 그러나, 예방치료가 효과적일 때 치료 기간을 얼마나 지속해야 할지에 대해서는 근거가 부족하다. 성공적인 예방치료를 통해 약물 중단 후에도 편두통 발생 빈도를 감소한 채로 유지하고자 하더라도, 일부 환자에서는 예방치료 중단 후 증상이 재발할 수 있다. 일부 지침에서는 수 개월간 충분히 치료를 지속하고 반동성 두통을 예방하기 위해 서서히 용량을 줄여 중단하는 것을 권장한다고 언급하고 있지만, 성공적인 예방 치료를 어느 정도의 기간 동안 지속할 지에 대해서는 근거가 부족하다. 따라서, 예방치료 중단의 최종적인 결정은 환자가 경험한 이득과 부작용 정도에 따라 이루어지게 된다. 초기에는 예방치료 약물이 효능이 좋고 부작용이 없는 경우에도 시간이 지나면서 약물의 효능 정도가 감소하거나 부작용이 나타나서 약물을 중단해야 하는 경우도 있어서 환자를 추적관찰하여 재평가를 하는 것이 필요하다.

기존 진료지침의 권고수준 요약

삽화편두통 예방치료의 시작과 마찬가지로 대부분의 기존 진료지침에서는 전문가 의견을 바탕으로 한 예방치료의 중단에 대한 권고문을 제시하고 있다.

특정 약제의 효과 여부를 판단하기 위해 적정용량 또는 최대내약용량을 최소 2개월[1], 3개월[2,3] 또는 8주간[4] 시도할 것을 권고하고 있다.

만약 약제가 효과적일 경우, 즉 편두통 발생 빈도가 50% 이상 감소하거나, 빈도가 감소하지 않더라도 편두통 발생 당시의 일상생활 장애 감소, 통증 강도 또는 지속시간 감소, 급성기 약제에 대한 반응이 호전되는 등의 임상적인 소견이 있으면[1-5], 일정 기간 예방약제를 유지한 후 천천히 감량하여 중단하게 된다. 예방약제의 유지기간은 진료지침에 따라 6개월에서 1년까지로 권고하고 있다[1,3-5]. 예방약제의 효과는 전적으로 환자의 입장에서 확인해야 함을 일관되게 권고하고 있다. 이를 위해 두통일기 작성의 필요성도 강조하고 있다.

기존의 진료지침들은 대부분 유사한 권고문을 제시하고 있으며, 국내 상황에 비추어 수용하여 적용하는데 문제가 없다.

최신성 검색을 통한 새로운 근거 요약

임상 연구를 수행하기 어려운 점 때문에 새로운 근거는 찾아보기 힘들다.

권고사항

- 성인 편두통에서 예방치료의 효능은 적정용량 혹은 최대내약용량(maximal tolerable dose)으로 적어도 2개월 이상 사용한 후 판단할 수 있다. (근거수준: IV, 권고등급 Weak for)

예방치료의 효능에 대해 잘 설계된 무작위대조연구 혹은 비교 연구는 없지만 그동안 축적된 여러 전문가 의견에 따르면 2개월 이상 사용한 후 판단하는 것이 편두통의 예방치료에 유용할 것으로 생각된다.

- 예방치료가 효과적인 경우 3개월 이상 치료를 지속한 후 용량을 감량하거나 중단하는 것을 시도할 수 있으며, 예방치료를 유지하는 기간은 두통의 빈도 및 강도 외에도 편두통이 일상생활에 미치는 영향의 정도에 따라 환자마다 개별적으로 접근하는 것을 제안한다.(근거수준: IV, 권고등급: Weak for)

예방치료의 조절 혹은 중단에 대해 잘 설계된 무작위대조연구 혹은 비교 연구가 없으나 전문가 의견에 의하여 예방치료의 감량 및 중단 기준을 제시한다.

- 예방약물을 감량하거나 중단했을 때 편두통의 빈도가 증가하면 약물 용량을 증량하거나 다시 시작할 것을 제안한다.(근거수준: IV, 권고등급 Weak for)

예방약물 조절에 대해 잘 설계된 무작위대조연구 혹은 비교 연구가 없으나 전문가 의견에 의하여 재투여 기준을 제시한다.

- 예방치료의 효능, 부작용 및 순응도를 평가하고 유지기간을 결정하기 위하여 두통일기 작성을 권고한다.(근거수준: IV, 권고등급: Strong for)

두통일기의 유용성에 대하여 잘 설계된 무작위대조연구 혹은 비교 연구는 없다. 그러나 전문가에 의해 개발되어 사용되어 왔으며, 환자도 이에 잘 따르는 경우 치료에 미치는 효과가 매우 크므로 두통일기 사용을 권고한다.

3.3 삽화편두통의 베타차단제 치료

핵심질문 3. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 베타차단제를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

삽화편두통 예방치료에서 베타차단제가 효과를 나타내는 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나, 중추베타수용체를 차단하여 노르에피네프린 분비를 억제하고 세로토닌 시스템을 조절하며 신경세포활성도를 낮춤으로써 신경막안정 효과가 있는 것으로 추정하고 있다. 현재까지 편두통 예방효과에 대한 무작위대조연구 결과가 보고된 베타차단제로는 프로프라놀롤(prapronolol), 메토프롤롤(metoprolol), 아테놀롤(atenolol), 나돌롤(nadolol), 네비볼롤(nebivolol), 비소프롤롤(bisoprolol), 핀돌롤(pindolol), 티몰롤(timolol) 등이 있다.

기존 진료지침의 권고수준 요약

	프로프라놀롤	메토프롤롤	아테놀롤	나돌롤	네비볼롤
2012 AAN	A	A	B	B	C
2012 Canadian	Strong recommendation, high quality evidence	Strong recommendation, high quality evidence	없음	Strong recommendation, moderate quality evidence	없음
2014 French	Efficacy demonstrated	Efficacy demonstrated	Efficacy probable	Efficacy probable	Efficacy probable
2012 Italian	I	I	I	II	없음
2013 ICSI	High	없음	Low	High	없음
2018 SIGN	first-line prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.	없음	없음	없음	없음

프로프라놀롤과 메토프롤롤은 대부분 편두통예방약물 진료지침에서 최상위 근거수준을 토대로 적극적으로 권고되고 있음을 볼 수 있다. 아테놀롤과 나돌롤은 대

부분의 진료지침에서 근거수준이 다소 떨어져 권고등급이 약하게 권고되고 있는데, 아테놀롤의 경우 이태리 진료지침에서, 나돌롤의 경우는 캐나다와 ICSI 진료지침에서 각각 권고등급 수준이 상대적으로 높았다. 우리나라 두통 환자의 진료에 비추어 수용성과 적용성을 고려할 때 베타차단제는 대체로 문제없이 적용가능하다. 프로프라놀롤과 나돌롤은 보험급여 인정기준에 포함되어 있으나 메토프롤롤 등의 다른 베타차단제는 편두통 보험급여가 인정되지 않아 고혈압의 동반질환이 있을 때 적용가능하다.

최신성 검색을 통한 새로운 근거 요약

근거표

Reference	7. Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, Nickoloff S, Storch D, Jackson W, et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2019 Mar 20;14(3):e0212785.
Study type	Meta-analysis
Patients	216 articles
Purpose of study	To assess beta-blockers efficacy in preventing migraine and tension-type headache.
Study results	Compared to placebo, propranolol reduced episodic migraine headaches by 1.5 headaches/month at 8 weeks (95% CI: -2.3 to -0.65) and was more likely to reduce headaches by 50% (RR: 1.4, 95% CI: 1.1-1.7). Trial Sequential Analysis (TSA) found that these outcomes were unlikely to be due to a Type I error. A network analysis suggested that beta-blocker's benefit for episodic migraines may be a class effect. Trials comparing beta-blockers to other interventions were largely single, underpowered trials. Propranolol was comparable to other medications known to be effective including flunarizine, topiramate and valproate. For chronic migraine, propranolol was more likely to reduce headaches by at least 50% (RR: 2.0, 95% CI: 1.0-4.3).g
Level of study	1

프로프라놀롤

프로프라놀롤은 현재까지 모든 진료지침에서 편두통 예방치료에 효과적인 것으

로 권고되어 왔다. 최근 메타분석 연구에서 프로프라놀롤은 복용 후 8주째에 월 두통 일수를 1.5일 감소시켰으며(95% CI: -2.3 to -0.65), 12주째에 두통 빈도를 50% 감소시키는 것으로 (RR: 1.4, 95% CI: 1.1–1.7) 보고되었다.[7]

메토프롤롤

메토프롤롤은 대부분의 삽화편두통 예방약물 진료지침에서 일관된 근거수준과 권고수준을 나타내는 약물이다. 참고한 진료지침 발표 이후 보고된 새로운 근거는 없다.

아테놀롤, 나돌롤

나돌롤과 아테놀롤은 근거수준의 약점으로 인해 기존 진료지침에서 낮은 권고수준으로 권고되어 왔다. 참고한 진료지침 발표 이후 보고된 새로운 근거는 없다.

네비볼롤

참고한 진료지침 발표 이후 보고된 새로운 근거는 없다.

권고사항

- 프로프라놀롤은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방 약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

다수의 연구 결과 및 장기간의 의사의 경험을 통해 프로프라놀롤을 사용함으로 인해 얻게 되는 효과가 위해보다 현저히 크다고 판단된다. 약제의 순응도도 양호하고 비용 또한 새로운 치료약제에 비하여 매우 저렴하므로 프로프라놀롤의 사용을 권고한다.

- 메토프롤롤은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방 약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

국내에서 프라프라놀롤의 효과가 우수하여 일반적으로 먼저 사용한다 하더라도 메토프롤롤의 치료 효과 또한 우수하여 환자가 얻게 되는 이익이 크다고 판단된다. 약제의 순응도도 양호하고 비용 또한 새로운 치료약제에 비해 저렴하므로 메토프롤롤의 사용을 권고한다.

- 아테놀롤은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방 약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: II, 권고등급: Weak for)

편두통 예방치료제로서 프로프라놀롤과 메토프롤롤에 준하는 근거는 없으나 고혈압이 동반된 환자에서 유용하게 사용할 수 있다. 또한 환자의 약제의 순응도도 양호하고 비용 또한 새로운 치료에 비하여 저렴하므로 아테놀롤의 사용을 상황에 맞게 고려할 수 있다.

- 나돌롤은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방 약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: Ⅱ, 권고등급: Weak for)

편두통에 대하여 프로프라놀롤 만큼의 근거는 없으나 현재 국내 보험급여 인정기준에 포함이 되어 있어 편리하게 사용할 수 있다. 또한 환자의 약제의 순응도도 양호하고 비용 또한 새로운 치료에 비하여 매우 저렴하므로 나돌롤의 사용을 상황에 맞게 고려할 수 있다.

- 네비볼롤은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방 약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: Ⅲ, 권고등급: Weak for)

편두통에 대하여 프로프라놀롤과 메토프롤롤에 준하는 근거는 없으나 고혈압이 동반된 환자에서 유용하게 사용할 수 있다. 또한 환자의 약제의 순응도도 양호하고 비용 또한 새로운 치료에 비하여 저렴하므로 네비볼롤의 사용을 상황에 맞게 고려할 수 있다.

○ 프로프라놀롤과 나돌롤은 편두통예방치료제로 보험급여 인정기준에 포함되어 있으나, 그외 베타차단제는 현재 편두통 보험급여 인정기준에 포함되어 있지 않다.

3.4 삽화편두통의 칼슘통로차단제 치료

핵심질문 4. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 칼슘통로차단제를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

칼슘통로차단제는 삽화편두통 예방치료효과를 보이는 주된 약물계열 중 하나이다. 칼슘통로차단제의 치료 효과는 주로 플루나리진(flunarizine)에서 잘 입증되어 있으며, 그 외에도 신나리진(cinnarizine), 니모디핀(nimodipine), 니페디핀(nifedipine),

니카르디핀(nicardipine), 베라파밀(verapamil) 등에서 삽화편두통 예방치료에 대한 근거가 제시된 바 있다.

기존 진료지침의 권고수준 요약

	플루나리진	신나리진	니모디핀	니페디핀	니카르디핀	베라파밀
2012 AAN	없음	없음	U	U	C	U
2012 Canadian	Weak recommendation, high quality evidence	없음	없음	없음	없음	Weak recommendation, low quality evidence
2014 French	Efficacy probable	없음	없음	없음	없음	없음
2012 Italian	I	II	없음	없음	없음	없음
2013 ICSI	없음	없음	없음	없음	없음	High Quality Evidence
2018 SIGN	Flunarizine (10 mg daily) should be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine	없음	없음	없음	없음	없음

플루나리진은 이 약의 사용이 불가능한 미국두통학회 진료지침에서는 제외되었으나 이외의 여러 나라의 편두통예방약물 진료지침에서 권고되고 있다. 권고등급은 이태리, 스코틀랜드에서는 강한 권고, 캐나다에서는 약한 권고이다. 플루나리진 이외의 칼슘통로차단제들은 진료지침에 포함되지 않은 경우가 많았는데, 신나리진과 니카르디핀, 베라파밀은 각각 1~2개의 진료지침에서 권고등급을 받았다. 니모디핀과 니페디핀은 미국두통학회에서만 리뷰되었고, 근거 불충분 등급을 받았다.

최신성 검색을 통한 새로운 근거 요약

근거표

Reference	7. Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. Pain 2019;160(4):762-772.
Study type	Meta-analysis
Patients	25 studies
Purpose of study	To examine pooled evidence for the effectiveness, tolerability, and safety of flunarizine as prophylactic treatment of episodic migraine
Study results	Of 879 unique records from database search, 25 studies were included in data synthesis. A pooled analysis estimated that flunarizine reduces the headache frequency by 0.4 attacks per 4 weeks compared with placebo (5 trials, 249 participants: MD -0.44; 95% confidence interval -0.61 to -0.26). Analysis also revealed that the effectiveness of flunarizine prophylaxis is comparable with that of propranolol (7 trials, 1151 participants, MD -0.08; 95% confidence interval -0.34 to 0.18). Flunarizine also seems to be effective in children. The most frequent AEs were sedation and weight increase. Meta-analyses were robust and homogenous, although several of the included trials potentially suffered from high risk of bias. Unfortunately, reporting of AEs was inconsistent and limited.
Level of study	1

Reference	8. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. PLoS One 2015;10:e0130733.
Study type	Meta-analysis
Patients	185 articles
Purpose of study	To compare the effectiveness and side effects of migraine prophylactic medications.
Study results	Placebo controlled trials included alpha blockers (n=9), angiotensin converting enzyme inhibitors (n=3), angiotensin receptor blockers (n=3), anticonvulsants (n=32), beta-blockers (n=39), calcium channel blockers (n=12), flunarizine (n=7), serotonin reuptake inhibitors (n=6), serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (n=1) serotonin agonists (n=9) and tricyclic antidepressants (n=11). In addition there were 53 trials comparing different drugs. Drugs with at least 3 trials that were more effective than placebo for episodic migraines included amitriptyline (SMD: -1.2, 95% CI: -1.7 to -0.82), -flunarizine (-1.1 headaches/month (ha/month), 95% CI: -1.6 to -0.67), fluoxetine (SMD: -0.57, 95% CI: -0.97 to -0.17), metoprolol (-0.94 ha/month, 95% CI: -1.4 to -0.46), pizotifen (-0.43 ha/month, 95% CI: -0.6 to -0.21), propranolol (-1.3 ha/month, 95% CI: -2.0 to -0.62), topiramate (-1.1 ha/month, 95% CI: -1.9 to -0.73) and valproate (-1.5 ha/month, 95% CI: -2.1 to -0.8). Several effective drugs with less than 3 trials included: 3 ace inhibitors (enalapril, lisinopril, captopril), two angiotensin receptor blockers (candesartan, telmisartan), two anticonvulsants (lamotrigine, levetiracetam), and several beta-blockers (atenolol, bisoprolol, timolol). Network meta-analysis found amitriptyline to be better than several other medications including candesartan, fluoxetine, propranolol, topiramate and valproate and no different than atenolol, flunarizine, clomipramine or metoprolol.
Level of study	1

플루나리진

플루나리진은 편두통 예방치료의 대표적인 칼슘통로차단제로 분류되는데, 약제 자체의 혈압강하효과는 없다. 플루나리진은 칼슘통로수용체가 아닌 다른 수용체를 경유하여 편두통의 예방 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 즉, 플루나리진은 T형(저전압) 칼슘통로차단 효과와 더불어 항히스타민, 항도파민, 항세로토닌 효과를 통해 편두통 예방치료 효과를 가지게 된다.

플루나리진은 여러 진료지침에서 편두통예방약제로서 권고되고 있다. 플루나리진의 효과에 대한 근거수준에 대한 평가는 진료지침마다 약간의 차이가 있었으나, 최근 메타분석을 통하여 프로프라놀롤, 토피라메이트, 발프로산과 동등한 삽화편두통 예방치료 효과를 보인다.

플루나리진은 2015년에 시행된 메타분석에서는 삽화편두통 예방치료 효과에 대한 위약대비 효과가 8주와 12주에 입증되었으나(Standardized mean difference -0.60 (95% CI -1.20–0.00), -0.84(-1.34– -0.34)), 4주차에는 입증되지 못하였다(Standardized mean difference -0.27 (-0.76– 0.23)). 그러나 최근 발표된 메타분석에서 4주 차에도 효과가 입증되었다. 총 25개의 임상 연구 중 5개의 위약대조 연구를 대상으로 분석한 결과 플루나리진을 4주간 복용하였을 때 위약대비 주당 0.4회의 편두통발작을 더 감소시켰으며(mean difference, 95% CI -0.61– -0.26), 위약보다 반응률(responder rate)이 8.86배 높았다(95% CI 3.57–22.0)[7].

플루나리진과 프로프라놀롤의 효과를 비교한 7개 비교 연구의 메타분석 결과, 플루나리진 10 mg과 모든 용량의 프로프라놀롤(60-160 mg) 간의 효과 차이는 없었다. 그리고 플루나리진은 토피라메이트, 발프로산과 비슷한 효과를 나타내었다[8].

신나리진

신나리진은 플루나리진과 비슷하게 칼슘통로차단, 항히스타민, 항도파민, 항세로토닌 효과를 가지는 약물로서, 1950년대부터 유럽에서 멀미와 현훈 치료에 사용되어 왔다. 플루나리진과의 유사성에 근거하여, 신나리진 또한 편두통 예방치료에 효과가 있을 것으로 여겨진다. 신나리진은 낮은 근거수준으로 인해 이태리 진료지침에서 낮은 권고수준으로 권고되어 있다.

베라파밀

베라파밀은 낮은 근거수준으로 인해 캐나다 진료지침에서는 약한 권고등급을

받았고, 미국 진료지침에서는 근거 불충분으로 분류되었다. ICSI 진료지침에서는 유일하게 높은 근거수준으로 분류하였다.

니모디핀, 니페디핀, 니카르디핀

니모디핀, 니페디핀, 니카르디핀은 미국 진료지침에서만 언급되고 있다. 니모디핀, 니페디핀은 효과에 대한 근거 자료가 불충분한 것으로 분류되었고, 니카르디핀은 효과가 있을 수 있어 약한 권고수준으로 분류되었다.

권고사항

- 플루나리진은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

플루나리진은 다수의 연구 결과 및 장기간의 전문가 경험으로 인해 효과가 위해보다 크다고 판단된다. 플루나리진의 부작용(우울증, 추체외로증상 등)은 장기 사용과 관련되어 있으며, 고령에서 발생하기 쉽다. 따라서 우울증, 파킨슨병, 고령 등 위험인자를 가진 환자에게는 플루나리진 사용을 피하거나 주의해야 한다. 플루나리진을 투약받는 환자는 신경학적 부작용에 관한 정기적인 모니터링이 필요하다. 이러한 위험군을 제외한다면, 플루나리진의 편익이 위해보다 크다고 판단되므로 사용을 권고한다.

- 신나리진은 성인 삽화편두통 환자에서 예방약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: IV, 권고등급: Weak for)

신나리진은 플루나리진 만큼의 근거는 없으나 플루나리진에 비해 중추신경계 부작용이 적다고 알려져 있어 대안으로 사용될 수 있다. 그러나 파킨슨 증상이 있거나 고령인 경우 가급적 투여를 피하는 것이 좋다. 신나리진은 중증의 난치성 편두통에서 허가사항을 받았었으나 2021년 현재는 편두통관련 허가사항이 삭제된 상태이다.

- 베라파밀, 니카르디핀, 니페디핀, 니모디핀 등은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하지 않을 것을 권고한다.(근거수준 I, 권고등급: Strong against)

베라파밀, 니카르디핀, 니페디핀, 니모디핀은 여러 진료지침에서 권고수준이 일관되지 않아 사용을 권고하지 않는다.

3.5 삽화편두통의 안지오텐신수용체차단제/안지오텐신전환효소억제제 치료

핵심질문 5. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 안지오텐신수용체차단제(angiotensin receptor blocker)나 안지오텐신전환효소억제제(angiotensin-converting enzyme inhibitor)를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

안지오텐신수용체차단제 및 안지오텐신전환효소억제제가 편두통 예방치료에 작용하는 기전은 잘 알려져 있지 않다. 고빈도편두통을 가진 환자가 안지오텐신전환효소억제제인 에날라프릴(enalapril)을 고혈압 치료를 위해 복용하면서부터 두통이 호전되었다는 보고를 한 뒤로, 이 계통의 약물에 대한 임상연구가 이루어져 왔다. 작용기전은 알려진 바는 없으나, 안지오텐신에 의한 혈관수축 및 교감신경항진에 대한 길항효과로 인한 것으로 추정되고 있다. 현재까지 편두통예방효과에 대한 무작위대조연구결과가 보고된 안지오텐신수용체차단제 및 안지오텐신전환효소억제제로는 칸데사르탄(candesartan), 리시노프릴(lisinopril), 텔미사르탄(telmisartan)이 있다.

기존 진료지침의 권고수준 요약

	칸데사르탄	리시노프릴	텔미사르탄
2012 AAN	C	C	C
2012 Canadian	Strong recommendation, moderate quality evidence	Weak recommendation, low quality evidence	없음
2014 French	Efficacy probable	없음	없음
2012 Italian	III	III	없음
2019 AHS	Possibly effective	Possibly effective	없음
2018 SIGN	Candesartan (16 mg daily) can be recommended as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.	없음	없음

칸데사르탄과 리시노프릴은 기존 편두통예방약물 진료지침에서 약한 근거수준을 토대로 권고되고 있음을 볼 수 있다. 텔미사르탄은 사용이 권고되지 않거나 (2012 AAN) 대부분의 진료 지침에서는 권고약제로 포함되지 않고 있다. 진료지침 모두 수용가능한 것으로 판단되고 적용성에 있어서도 적용집단에 대한 특별한 문제는 없는 것으로 판단된다.

최신성 검색을 통한 새로운 근거 요약

기존 진료지침 이후에 발표된 새로운 근거는 없다.

칸데사르탄

칸데사르탄은 여러 진료지침에서 편두통 예방치료에 사용할 수 있는 약물 중 하나로 제시되어 왔다. 1개의 무작위대조연구와 1개의 칸데사르탄과 프로프라놀롤, 위약을 비교한 3군간 무작위배정 교차시험이 있으므로 근거수준은 약하였으나, 중대한 이상반응이 없어 사용이 권고되었다.

리시노프릴

리시노프릴은 미국, 캐나다, 이태리 진료지침에서 전반적으로 약하게 권고하고 있다. 이러한 권고는 1개의 무작위배정연구에서 위약보다 리시노프릴이 우수한 효과를 보였고, 중대한 이상반응은 보고되지 않았다는 점에 기반하였다. 이 연구 이후 현재까지 리시노프릴에 대한 새로운 연구결과는 추가된 바 없다.

텔미사르탄

텔미사르탄은 미국 진료지침에서 효과가 없을 수 있음이 제시되어 있고, 다른 진료지침들에서는 언급되지 않았다.

권고사항

- 칸데사르탄은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: I, 권고등급: Weak for)

칸데사르탄의 편두통 예방치료 효과를 입증한 2개의 위약대비 무작위대조연구가 있으나, 편두통 치료에 있어 일차약으로 권고되기보다는 이차약물 내지는 삼차약물로 고려한다. 칸데사르탄은 현재 건강보험체계에서 본태고혈압과 심부전에만 허가되어 있기 때문에 이러한 동반이환을 가진 환자에게 사용하는 것이 좋다.

- 리시노프릴은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: I, 권고등급: Weak for)

리시노프릴의 편두통 예방치료 효과를 입증한 위약대비 무작위대조연구가 1개 있다. 임상적으로는 편두통 치료 목적으로 리시노프릴을 사용하기보다는 편두통과 고혈압을 가진 환자에서 혈압조절을 주목적으로, 두통조절을 이차효과로 기대하면서 사용한다. 리시노프릴은 현재 건강보험체계에서 고혈압, 심부전, 당뇨병 환자의 신장합병증에만 허가되어 있기 때문에 이러한 동반이환을 가진 환자에게 사용하는 것이 좋다.

- 텔미사르탄은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하지 않을 것을 권고한다.(근거수준 I, 권고등급: Strong against)

텔미사르탄은 1개의 위약대비 무작위대조연구에서 편두통 예방효과를 입증하지 못했다. 텔미사르탄의 사용에 따른 효과가 위해보다 크지 않을 것으로 생각된다.

○ 칸데사르탄과 리시노프릴은 현재 건강보험체계에서 편두통 보험급여 인정기준에 포함되어 있지 않으므로 고혈압이 동반된 삽화편두통 환자에서 사용을 고려할 수 있다.

3.6 삽화편두통의 항우울제 치료

핵심질문 6. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 항우울제를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

신경전달물질인 세로토닌과 세로토닌수용체는 편두통에서 통증의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 그렇기 때문에 항우울제는 오랫동안 편두통 예방치료제로 많이 처방되어 왔다. 1960년대부터 삼환계항우울제가 두통의 예방치료제로 처방되기 시작했으며, 그후 선택적세로토닌재흡수억제제(selective seroto-

nin reuptake inhibitor, SSRI)와 세로토닌노르에피네프린재흡수억제제(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)도 편두통 예방치료제로 임상에서 쓰이기 시작했다. 항우울제의 편두통 예방기전은 정확히 알려져 있지 않으며, 시냅스에서의 세로토닌 및 기타 신경전달물질의 농도를 증가시키며, 내인성 통증 기전을 활성화시키는 외에도 다양한 기전이 작용하는 것으로 알려져 있다. 현재까지 편두통 예방효과에 대한 무작위대조연구결과가 보고된 항우울제로는 아미트리프틸린(amitriptyline), 노르트리프틸린(nortriptyline), 플루옥세틴(fluoxetine), 벤라팍신(venlafaxine) 등이 있다.

기존 진료지침의 권고수준 요약

	아미트리프틸린	노르트리프틸린	벤라팍신	플루옥세틴
2012 AAN	B	없음	B	U
2012 Canadian	Strong recommendation, high quality evidence	없음	Weak recommendation, low quality evidence	없음
2014 French	Efficacy probable	없음	Efficacy probable	없음
2012 Italian	I	없음	III	III
2013 ICSI	High	Low	없음	없음
2018 AHS	Probably effective	없음	Probably effective	없음
2018 SIGN	Amitriptyline should be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.	없음	없음	없음

아미트리프틸린은 대부분의 편두통예방약물 진료지침에서 적극적으로 권고하거나 사용할 수 있는 약물로 고려할 수 있음을 볼 수 있다. 벤라팍신은 근거수준이 다소 떨어져 낮은 권고등급으로 권고되고 있다. 노르트리프틸린은 2013 ICSI 진료지침에서만 낮은 권고등급으로 권고되고 있으며, 플루옥세틴은 상반되는 연구결과로 인하여 권고되지 않거나, 권고약제로 포함되어 있지 않다. 진료지침 모두 수용 가능한 것으로 판단되고 적용성에 있어서도 적용집단에 대한 특별한 문제는 없는 것으로 판단된다.

최신성 검색을 통한 새로운 근거 요약

기존 진료지침 이후에 발표된 새로운 근거는 없다.

아미트리프틸린

아미트리프틸린은 오랜 기간동안 편두통 예방치료약제로 사용되었던 약제이므로 잘 설계된 무작위대조 연구는 없으나, 다수의 임상시험 결과 및 전문가의 임상경험에 의하여 편두통 예방치료에 효과적인 것으로 대부분의 진료지침에서 권고되고 있다. 기존 진료지침 이후에 발표된 새로운 근거는 없다.

노르트리프틸린

노르트리프틸린은 삼환계항우울제인 아미트리프틸린의 활성대사체(active metabolite)로서 아미트리프틸린에 비해서 입마름 등의 항콜린 부작용이나, 졸림 등의 항히스타민 부작용의 발생 빈도가 비교적 적은 것으로 알려져 있으면서 아미트리프틸린과 유사한 작용 기전을 지니고 있어서 편두통 예방치료제로 사용되고 있다. 그러나 노르트리프틸린 단일 요법의 효과에 대한 근거는 부족하여 현재까지 여러 진료지침에서 권고 약물로 포함되어 있지 않다.

벤라팍신

벤라팍신은 성인 삽화편두통 예방효과를 입증한 잘 설계된 무작위대조연구는 없으나 소수의 대조연구에서 편두통 예방효과가 확인되었으므로 대부분의 진료지침에서 약하게 권고하는 항우울증 약물 계열 편두통 예방약물이다. 아미트리프틸린과 벤라팍신의 비교 임상시험에서 양 군에서 편두통 발작 빈도가 감소되는 것으로 보고되었으며, 양 군의 효과는 유의한 차이는 없었다.

플루옥세틴

플루옥세틴의 편두통 예방 효과에 대한 연구는 결과가 다양하게 보고되었다. 일부 연구에서는 플루옥세틴이 위약에 비해서 예방 효과가 있는 것으로 보고되었으나, 다른 연구에서는 효과가 없는 것으로 보고되어서 기존 진료지침에서는 권고되지 않거나 권고약제로 포함되어 있지 않다.

그 외의 항우울제

플루옥세틴, 벤라팍신 외의 선택적세로토닌재흡수억제제나 아미트리프틸린과 노르트리프틸린 외의 다른 삼환계 항우울제(이미프라민, 독세핀 등)는 효과가 있다는 보고는 있으나 현재까지 연구가 부족하고 결과가 일치하지 않으므로 편두통 예방치료제로서의 근거가 부족하다.

권고사항

- 아미트리프틸린은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: Ⅱ, 권고등급: Strong for)

다수의 비교 연구 결과가 있으며 오랜 기간 편두통 예방치료 약물로 폭넓게 사용되어 왔다. 이를 고려하여 잘 설계된 무작위대조연구 결과의 부재에도 아미트리프틸린을 편두통 예방치료에 사용하는 것을 권고한다.

- 노르트리프틸린은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: Ⅲ, 권고등급: Weak for)

전문가들은 노르트리프틸린은 다른 삼환계항우울제보다 부작용 발생이 적어서 아미트리프틸린의 부작용이 있는 경우 사용을 고려해 볼 수 있다고 제안한다.

- 벤라팍신은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: Ⅱ, 권고등급: Weak for)

우울증이 동반된 환자의 편두통 예방치료에 벤라팍신을 사용하는 것을 고려할 수 있다.

- 플루옥세틴은 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 사용하지 않을 것을 제안한다.(근거수준: Ⅱ, 권고등급: Weak against)

플루옥세틴은 성인 삽화편두통 예방효과가 입증되지 않아 사용을 권고하지 않는다.

3.7 삽화편두통의 뇌전증약 치료

핵심질문 7. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 뇌전증약을 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

삽화편두통 예방치료에서 뇌전증약이 효과를 나타내는 기전은 명확하지 않지만, 다양한 기전을 통하여 통증을 조절하는 것으로 추측하고 있다. 뇌전증약은 약물에 따라 GABA (gamma-aminobutyric acid)와 관련된 신호 억제를 항진시키고 글루타메이트와 연관된 흥분성 신경전달을 억제하는 것으로 알려져 있다. 글루타메이트와 연관된 신경전달 억제는 각 뇌전증약별로 특이적인 경로를 통하여 나타난다. 현재까지 편두통 예방효과에 대한 무작위대조연구 결과가 보고된 뇌전증약으로는 토피라메이트(topiramate), 발프로산(valproic acid, divalproex sodium), 가바펜틴(gabapentin), 레베티라세탐(levetiracetam), 조니사미드(zonisamide) 등이 있다.

기존 진료지침의 권고수준 요약

	토피라메이트	발프로산	가바펜틴	레베티라세탐	조니사미드
2012 AAN	A	A	U	없음	없음
2012 Canadian	Strong recommendation, high quality evidence	Weak recommendation, high quality evidence	Strong recommendation, moderate quality evidence	없음	없음
2014 French	Efficacy demonstrated	Efficacy demonstrated	Efficacy probable	없음	없음
2012 Italian	I	I	II	없음	없음
2013 ICSI	High	High	High	없음	없음
2018 AHS	Established efficacy	Established efficacy	없음	없음	없음
2018 SIGN	Topiramate (50–100 mg daily) is recommended as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.	Sodium valproate (400–1,500 mg daily) can be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.	Gabapentin should not be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.	Levetiracetam was superior to placebo in reducing headache frequency and in the proportion of headache responders, but was not superior to topiramate in reducing headache frequency.	A Cochrane review found no consistent evidence of efficacy in patients with episodic migraine

토피라메이트는 모든 편두통 예방약제 진료지침에서 강한 근거수준을 토대로 적극적으로 권고되고 있음을 볼 수 있다. 발프로산은 상위 근거수준을 토대로 대부분의 진료지침에서 권고되고 있다. 가바펜틴은 근거수준이 떨어져서 진료지침간에 상충되는 권고 수준을 볼 수 있다. 레베티라세탐과 조니사미드는 근거수준이 다소 떨어지거나 대부분의 진료지침에서 언급되지 않고 있다. 진료지침 모두 수용 가능한 것으로 판단되고 적용성에 있어서도 적용집단에 대한 특별한 문제는 없는 것으로 판단된다.

최신성 검색을 통한 새로운 근거 요약

근거표

Reference	8. Watkins AK, Gee ME, Brown JN. Efficacy and safety of levetiracetam for migraine prophylaxis: A systematic review. J Clin Pharm Ther. 2018;43(4):467-475
Study type	Systematicic review
Patients	11 articles
Purpose of study	The objective of this review was to assess the safety and efficacy of levetiracetam for migraine prophylaxis.
Study results	Eleven articles were identified for inclusion. Of the studies included, 2 were retrospective chart reviews, 4 were randomized placebo- or active comparator-controlled trials, and the remaining 5 were prospective, open-label studies. All studies found a statistically significant decrease in headache frequency per month compared to baseline or placebo when used for treatment of episodic migraine (2.96-10.9 headache/m decrease), and 57.9%-100% of patients had at least a 50% decrease in headache frequency from baseline. Significance was not consistently demonstrated in the prophylactic treatment of chronic migraine. The most common adverse effects noted included somnolence, dizziness and behavioral effects but generally did not require discontinuation.
Level of study	1

Reference	9. Tsaousi G, Pourzitaki C, Siafis S, Kyrgidis A, Grosomanidis V, Kouvelas D, Papazisis G. Levetiracetam as preventive treatment in adults with migraine: an up-to-date systematic review and quantitative meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2020;76(2):161-174
Study type	Systematic review and meta-analysis
Patients	9 articles
Purpose of study	The aim of this systematic review was to evaluate current evidence on the efficacy and safety of levetiracetam as migraine prophylaxis in adult patients suffering from migraine attacks.
Study results	Nine studies, enrolling 215 patients, were included. Levetiracetam decreased the frequency of attacks with headache in all studies, with a pooled mean difference of -3.02 (95% CI: -4.59 to -1.45), -4.65(-7 to -2.3), and -5.71 (-8.60 to -2.82) at 1, 3, and 6 months compared with baseline. Three randomized controlled trials were included, and levetiracetam was superior to placebo in two but was inferior to sodium valproate in reducing headache frequency. Similar results were found in the other indices of efficacy, and levetiracetam was generally well tolerated.
Level of study	1

Reference	10. Mohammadianinejad SE, Abbasi V, Sajedi SA, Majdinasab N, Abdollahi F, Hajmanouchehri R, Faraji A. Zonisamide versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind randomized clinical trial. Clin Neuropharmacol. 2011;34(4):174-7
Study type	Randomised controlled trial
Patients	80 patients
Purpose of study	The aim of this study was to compare the efficacy of zonisamide with topiramate in decreasing the frequency and severity of migraine attacks to determine whether it could be used as an alternative for noncompliant patients to topiramate.
Study results	Both drugs caused a significant decrease in frequency, severity, need for acute medication in migraine attacks, and migraine disability assessment score ($p < 0.05$). Except headache severity that was reduced significantly better by zonisamide ($p < 0.008$), there were no significant difference between the 2 groups in other items. Except for 2 cases of intolerable paresthesia, both drugs were tolerated well during the study.
Level of study	1

Reference	11. Assarzadegan F, Tabesh H, Hosseini-Zijoud SM, et al. Comparing Zonisamide with Sodium Valproate in the Management of Migraine Headaches: Double-Blind Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. Iran Red Crescent Med J 2016;18:e23768.
Study type	Randomised controlled trial
Patients	11 articles
Purpose of study	This study evaluates the efficacy and safety of zonisamide compared with sodium valproate in the management of migraine headaches.
Study results	The 96 patients were divided randomly into two treatment groups. 7 patients were excluded from analysis because of early dropout, leaving 89 (n=45; n=44) patients for analysis. While using zonisamide, six (13%) patients complained of fatigue, and two (4%) patients encountered noticeable appetite and weight loss. In the control group, five (11%) patients reported dizziness, and four (9%) patients faced obvious appetite and weight gain. Both drugs were considerably efficient in reducing further attacks. There was no statistically significant correlation between frequency or severity of migraine attacks and the drug used for treatment in three months of follow-up.
Level of study	1

토피라메이트

토피라메이트는 소디움통로, L형태 칼슘통로를 차단하고, 글루타메이트와 연관된 신경전달 억제, 삼차신경핵에서 칼시토닌유전자연관펩티드(calcitonin gene-related peptide; CGRP) 분비 억제 등을 통해 편두통 예방 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 총 6개의 무작위대조연구 중 2개의 높은 수준의 잘 설계된 무작위대조연구가 있다. 이 연구들에서 50 mg, 100 mg, 200 mg의 다양한 용량에서 모두 편두통 예방 효과를 확인하였다. 이러한 근거로 기존 진료지침에서는 편두통 예방치료로 강하게 권고되고 있다. 부작용은 비교적 흔하게 발생하는데 대표적인 부작용으로는 저림증 등의 감각이상, 체중감소, 식욕저하, 피로, 인지기능 장애 등이 있다. 또한 잘 알려진 드문 부작용으로는 신결석과 녹내장이 있다.

발프로산

소디움 통로 차단, T형태 칼슘통로 차단, CGRP 발현 조절 등을 통해서 편두통

예방 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 대부분의 무작위대조연구에서 발프로산의 편두통 예방치료 효과가 일반적으로 알려진 부작용은 구역, 과다수면, 진전, 어지러움 등이 있으며, 체중 증가의 부작용도 흔하다. 이러한 부작용은 1,500 mg 이상의 고용량에서 흔히 나타난다. 기존 진료지침 이후에 발표된 새로운 근거는 없다.

레베티라세탐

레베티라세탐은 기존 삽화편두통 예방약물 진료지침에서는 대부분 언급되지 않고 있다. 그러나 기존 진료지침 발표 이후 보고된 체계적 고찰 및 메타분석에 의하면 레베티라세탐은 효과적으로 삽화편두통 빈도를 감소시켰다.[8,9] 레베티라세탐은 졸리움, 정신 증상 등의 부작용이 있으므로 사용에 주의를 요한다.

조니사미드

조니사미드는 기존 삽화편두통 예방약물 진료지침에서는 언급되지 않고 있다. 그러나 기존 진료지침 발표 이후 보고된 무작위대조연구에 의하면 편두통 예방에 효과적인 것으로 나타났다. 위약과 비교한 연구는 없으나, 토피라메이트이나 발프로산과 비교한 연구가 있다.[10,11] 아직까지 잘 설계된 무작위대조연구는 없다. 조니사미드를 서서히 증량하여 200 mg/일을 사용한 군과 토피라메이트 역시 서서히 증량하여 100 mg/일을 사용한 대조군과 비교한 연구에서 두통 빈도, 강도, 급성기 약물 사용 등에서 양 군 모두 유의한 호전 결과를 보였다. 조니사미드와 발프로산을 비교한 연구에서 두 군간 유의한 차이가 없어 발프로산의 예방 효과만큼 조니사미드도 효과적인 것으로 나타났다. 조니사미드는 토피라메이트와 유사한 계열 약물로 신결석, 체중감소, 인지기능저하, 감각 이상 등의 부작용이 있다.

가바펜틴

가바펜틴에 대한 연구는 제한적이다. 63명의 환자를 대상으로 가바펜틴을 12주간 투여한 후 위약군과 비교한 연구에서 위약군이 한 달간 4.7회 두통 빈도를 보인 반면 가바펜틴군은 3.13회의 두통빈도를 보였다. 또 다른 무작위대조연구에서도 가바펜틴은 두통빈도 감소를 보였다. 그러나 두 편의 연구 모두 연구 설계의 문제점이 있었고, 실제 임상의 보편적인 용량이 아닌 1,800- 2,400 mg의 고용량을 사용하였다. 가바펜틴을 위약과 비교한 다른 무작위대조연구에서는 위약에 비하여 편두통예방효과가 입증되지 않았으며, 코크란 체계적 문헌고찰에서도 편두통 예방 효과는

뚜렷하지 않았다. 가바펜틴은 용량을 서서히 올려야 한다는 단점이 있으며, 실조증, 졸리움, 어지러움 등의 부작용이 발생할 수 있다.

권고사항

- 토피라메이트는 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

다수의 연구 결과 및 장기간의 의사의 경험을 통해 토피라메이트를 사용함으로 인해 얻게되는 효과가 위해보다 현저히 크다고 판단된다. 약제의 순응도도 양호하고 비용 또한 새로운 치료약제에 비하여 매우 저렴하므로 토피라메이트의 사용을 권고한다.

- 디발프로엑스나트륨과 발프로산은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

디발프로엑스나트륨과 발프로산은 효과가 우수하여 편두통 예방 약제로 사용을 권고한다. 그러나 디발프로엑스나트륨과 발프로산은 신경관 결손을 포함한 기형유발의 위험이 있으므로 가임기 여성에서는 유의하여야 하며, 임신 중 혹은 임신 가능성이 있는 환자에서는 금기이다.

- 레베티라세탐은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: I, 권고등급: Weak for)

레베티라세탐은 무작위대조연구 및 메타분석에서 편두통예방치료제로서 효과가 제시되고 있으므로 고려할 수 있다. 다만 부작용을 고려하여 제한적으로 사용할 것을 권고한다.

- 조니사미드는 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방 약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준 II, 권고등급: Weak for)

조니사미드는 비교 연구에서 성인 편두통 예방효과가 관찰되었다. 토피라메이트가 가지고 있는 여러 부작용이 우려되고 다른 약제의 부작용으로 인한 체중증가가 부담된다면 조니사미드를 고려할 수 있다.

- 가바펜틴은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방 약제로 사용하지 않을 것을 제안한다.(근거수준: Ⅲ, 권고등급: Weak against)

가바펜틴은 성인 삽화편두통 예방에 대한 연구 결과가 상충되어 사용하지 않을 것을 제안한다.

○ 디발프로엑스나트륨과 발프로산은 신경관 결손을 포함한 기형유발의 위험이 있으므로 가임기 여성에서는 유의하여야 하며, 임신 중인 환자에서는 금기이다. 체중 증가, 다낭성 난소 증후군 등의 부작용이 있어 여성에서 사용이 제한될 수도 있다.

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

3.8 삽화편두통의 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체 치료

핵심질문 8. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체(calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibody)를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

편두통 통증의 병태생리에서 삼차신경혈관계의 활성화가 중요한 기전이며, 칼시토닌유전자연관펩티드(calcitonin gene-related peptide, CGRP)가 그 활성화에 가장 중요한 역할을 하는 신경전달물질임이 밝혀졌음에도 불구하고, 편두통 예방을 위해 개발된 약물은 없었다. 항고혈압제, 항우울제, 뇌전증약 등 다른 질환에 사용하는 약물 중 일부가 편두통 예방에도 효과가 있다는 근거를 바탕으로 편두통 예방치료에 사용하고 있는 실정이었다. 2018년 말 이후 CGRP 자체 또는 수용체를 표적으로 하는 단클론항체 네 가지가 미국 식품의약품안전처(FDA)의 승인을 받았다. CGRP 수용체에 대한 단클론항체인 에레누맙(erenumab)과 CGRP 리간드에 대한 단클론항체인 프레마네주맙(fremanezumab), 갈카네주맙(galcanezuma), 엡티네주맙(eptinezumab)이 이들로서, 이 약제들은 편두통의 기전에 입각하여 개발된 첫 번째 예방약

제라는 의의가 있다. 이들 약제는 잘 설계된 임상 연구를 통해 그 효과, 안정성 및 내약성이 입증되어 삽화편두통뿐 아니라, 만성편두통의 예방약물로 많은 기대를 모으고 있다.

기존 진료지침의 권고수준 요약

	갈카네주맙	프레마네주맙	에레누맙	엡티네주맙
2019 EHF	Galcanezumab 240 mg loading dose+120 mg monthly - Strong recommendation, Medium quality evidence Galcanezumab 240 mg monthly – Strong recommendation, Medium quality evidence	Fremanezumab 225 mg monthly - Strong recommendation, High quality evidence Fremanezumab 675 mg quarterly - Strong recommendation, Medium quality evidence	Erenumab 70 mg monthly - Strong recommendation, High quality evidence Erenumab 140 mg monthly - Strong recommendation, Medium quality evidence	Eptinezumab 1000 mg quarterly - Weak recommen-dation Low quality evidence
2019 AHS	Expert Opinion	Expert Opinion	Expert Opinion	Expert Opinion

최근에 근거가 확립된 약제로서 기존 진료지침에는 포함되어 있지 않으며 2019년 이후에 발표된 진료지침에 포함되어 있다. 유럽두통학회(EHF) 진료지침에 의하면 갈카네주맙, 프레마네주맙, 에레누맙은 중간에서 높은 수준의 근거수준을 토대로 적극적으로 권고되고 있음을 볼 수 있으며, 엡티네주맙은 낮은 수준의 근거수준을 토대로 중간 정도로 권고되고 있음을 확인할 수 있으나 엡티네주맙은 그후에 임상근거가 추가되었다.

최신성 검색을 통한 새로운 근거 요약

근거표

Reference	3. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Vernieri F, Corradetti T, Dobran M, Silvestrini M. Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. Drugs. 2019 Mar;79(4):417-431.
Study type	Meta-analysis
Patients	1181 participants
Purpose of study	To evaluate the efficacy and safety of erenumab as preventive treatment in patients with migraine using meta-analytical techniques.
Study results	Across the five included trials, erenumab given as a subcutaneous injection at a monthly dosage of 70 mg and 140 mg was associated with a significantly greater reduction in baseline MMD (70 mg: MD-1.3, 95% CI-1.7 to -1.0, p〈0.001;140 mg: MD- 1.9, 95% CI -2.3 to -1.4, p〈0.001) and MSMD (70 mg: MD -1.0, 95% CI -1.6 to -0.4, p〈0.001; 140 mg: MD -1.8, 95% CI -2.5 to -1.1, p〈0.001) than placebo. There were no differences in the occurrence of AEs, SAEs, and drug withdrawal due to AEs between the erenumab and placebo groups.
Level of study	1

Reference	4. Yang Y, Wang Z, Gao B, Xuan H, Zhu Y, Chen Z, Wang Z. Different doses of galcanezumab versus placebo in patients with migraine and cluster headache: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Headache Pain. 2020 Feb 11;21(1):14.
Study type	Meta-analysis
Patients	Seven studies were pooled with 3889 patients.
Purpose of study	We systematically searched PubMed and Embase on Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) from the earliest date to August 1, 2019. Relative risk (RR) and weighted mean difference (WMD) were used to evaluate clinical outcomes.
Study results	Seven studies were pooled with 3889 patients. Subcutaneous injection of Galcanezumab at 120 mg, 240 mg leads to a statistically significant response rate for the treatment of migraine compared with placebo (120 mg: RR=1.51; 95% CI, 1.33 to 1.70; p〈0.001; 240 mg: RR=1.58; 95% CI, 1.43 to 1.76; p〈0.001). Among them, 120 mg group has the same treatment efficacy with 240 mg group (50% response: RR=1.06; 95% CI, 0.92 to 1.22; p=0.425; 75% response: RR=1.07; 95% CI, 0.94 to 1.23; p=0.301; 100% response; RR=1.06; 95% CI, 0.81 to 1.37; p=0.682; MHD: RR= -0.08; 95% CI, -0.55 to -0.40; p=0.748) while related to a lower risk for adverse events for the treatment of migraine (120 mg RR=1.06; 95% CI, 0.99 to 1.14; p=0.084; 240 mg: RR=1.17; 95% CI, 1.09 to 1.25; p〈0.001). 300 mg per month galcanezumab is effective for the prevention of episodic cluster headache measured by at least 50% reduction of cluster headache frequency at week 3 (RR=1.36; 95% CI, 1.00-1.84; p=0.048).
Level of study	1

Reference	5. Deng H, Li GG, Nie H, Feng YY, Guo GY, Guo WL, Tang ZP. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. BMC Neurol. 2020 Feb 15;20(1):57.
Study type	Meta-analysis
Patients	Eleven high-quality randomized control trials that collectively included 4402 patients were included in this meta-analysis.
Purpose of study	To evaluate the efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibody (CGRP mAb) for the preventive treatment of episodic migraine, and provide high-quality clinical evidence for migraine therapy.
Study results	Eleven high-quality randomized control trials that collectively included 4402 patients were included in this meta-analysis. Compared to placebo group, CGRP mAb therapy resulted in a reduction of monthly migraine days [weighted mean difference (WMD)= -1.44, 95% CI=(-1.68, -1.19)] and acute migraine-specific medication days [WMD= -1.28, 95% CI= (-1.66, -0.90)], with an improvement in 50% responder rate [RR=1.51, 95% CI= (1.37,1.66)]. In addition, the adverse events (AEs) and treatment withdrawal rates due to AEs were not significantly different between CGRP mAb and placebo groups. Similar efficacy and safety results were obtained for erenumab, fremanezumab, and galcanezumab in subgroup analysis.
Level of study	1

Reference	6. Alasad YW, Asha MZ. Monoclonal antibodies as a preventive therapy for migraine: A meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2020 Aug;195:105900.
Study type	Meta-analysis
Patients	A total of 13 RCTs were eligible (6979 patients, 84.81% females, 42.94% received active medications).
Purpose of study	To assess the efficacy and safety of CGRP monoclonal antibodies (mAbs) in patients with chronic and episodic migraine using a systematic therapeutic regimen.
Study results	Compared to placebo, the selected doses of mAbs reduced the MMDs significantly after four weeks (mean difference [MD] -2.07, 95% CI -2.47 to -1.66, p〈0.001), eight weeks (MD -1.78, 95% CI -2.26–1.49, p〈0.001), and 12 weeks (-1.80, 95% CI -2.16 to -1.43, p〈0.001). These effects remained significant with each individual medication across all treatment cycles. In addition, the number of days using acute migraine medications decreased and the proportion of 50% responders increased significantly with mAbs use compared to placebo. No significant differences between groups were noted in TRAEs. CGRP mAbs provide highly efficacious and safe outcomes which start early after the first injection. The tolerability of these medications surpasses that of other small-molecule CGRP antagonists.
Level of study	1

Reference	7. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, Pederson S, Allan B, Smith J. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). Cephalalgia. 2020 Mar;40(3):241-254.
Study type	RCT
Patients	888 patients received treatment across 84 study sites.
Purpose of study	To evaluate the efficacy and safety of eptinezumab, a humanized anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody, in the preventive treatment of episodic migraine.
Study results	To evaluate the efficacy and safety of eptinezumab, a humanized anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody, in the preventive treatment of episodic migraine.
Level of study	1

Reference	8. Yan Z, Xue T, Chen S, Wu X, Yang X, Liu G, Gao S, Chen Z, Wang Z. Different dosage regimens of Eptinezumab for the treatment of migraine: a meta-analysis from randomized controlled trials. J Headache Pain. 2021 Mar 6;22(1):10.
Study type	Meta-analysis
Patients	2739 patients from 4 RCTs
Purpose of study	The objective of our study is implementing a meta-analysis to systematically evaluate the efficacy and safety of eptinezumab for the treatment of migraine compared with placebo.
Study results	We collected 2739 patients from 4 RCTs: the primary endpoint of efficacy was the change from baseline to week 12 in mean monthly migraine days (MMDs). We found that eptinezumab (30 mg, 100 mg, 300 mg) led to a significant reduction in MMDs ($p=0.0001$, $p<0.00001$, $p<0.00001$) during 12 weeks compared with placebo, especially with 300 mg. For the safety, we compared and concluded the treatment emergent adverse events (TEAEs) of the 4 RCTs. This indicated no evident statistical difference between eptinezumab and placebo.
Level of study	1

유럽두통학회 진료지침의 발표 후 엡티네주맙의 무작위대조연구 결과가 발표되었으며, 삽화편두통예방치료의 효과와 안전성를 확인하였다. 따라서, 본 진료지침에서는 엡티네주맙 권고안에 이 결과를 반영하였다.

갈카네주맙

성인 삽화편두통 환자를 대상으로 한 2상 무작위대조연구에서 갈카네주맙 150 mg 또는 위약을 2주 간격으로 3개월간 피하주사하였다. 9~12주에 위약과 비교하였을 때 갈카네주맙 투여군이 월간 편두통 발생 일수가 유의하게 감소하였다. 50% 이상 반응률은 위약군과 비교하였을 때 갈카네주맙 투여군에서 더 높았다. 주요 부작용은 갈카네주맙 투여군에서 1.9%, 위약 투여군에서 3.6% 발생하였으며 주요 부작용들은 갈카네주맙과 연관성이 없었다.

성인 삽화편두통 환자를 대상으로 한 2상 무작위대조연구인 EVOLVE-2에서 갈카네주맙 또는 위약을 1개월에 1번 3개월간 피하주사하였다. 9~12주에 위약과 비교하였을 때 갈카네주맙 120 mg 투여군에서 편두통 발생 일수가 감소하였다. 기저치와 비교하였을 때, Headache Impact Test-6 점수는 위약군보다 갈카네주맙 120 mg 투여군에서 더 호전되었다.

성인 삽화편두통 환자를 대상으로 한 3상 무작위대조연구인 EVOLVE-1연구에서는 6개월 동안, 1개월에 1번씩 편두통 환자를 대상으로 갈카네주맙 120 mg(부하용량 240 mg), 갈카네주맙 240 mg, 또는 위약 피하투여를 시행하였다. 1~6개월 째 위약과 비교하였을 때 갈카네주맙군이 위약군에 비하여 유의하게 월간 편두통 발생 일수가 감소하였다. 급성기 약제사용일수도 갈카네주맙 120 mg 투여군과 240 mg 투여군에서 위약군보다 감소하였다. 총 MIDAS 점수는 갈카네주맙 120 mg 투여군과 240 mg에서 위약군 보다 호전되었다. 월편두통 발생 일수가 50% 이상 감소한 비율은 위약군과 비교하였을 때 갈카네주맙 120 mg 투여군 및 240 mg 투여군에서 더 높았다. 주요부작용은 갈카네주맙 120 mg 투여군에서 2.9%, 갈카네주맙 240 mg 투여군에서 0%, 위약군에서 1.2%에서 발생하였다. 주요 부작용은 갈카네주맙과 연관성이 없었다.

프레마네주맙

성인 삽화편두통 환자를 대상으로 프레마네주맙의 효과와 안정성을 확인한 2상 연구에서는 프레마네주맙 225 mg를 28일 간격으로 투여한 군, 프레마네주맙 675

mg 또는 위약을 3번의 치료 사이클 마다 투여한 군으로 무작위 배정하였다. 9~12주 째에 프레마네주맙 225 mg 군과 675 mg 군에서 모두 위약군에 비해 월간 편두통 발생 일수가 감소하였다. 급성기 약제사용일수도 프레마네주맙 225 mg 투여군, 675 mg 투여군에서 위약군보다 감소하였다. MIDAS 점수의 경우 프레마네주맙 225 mg 투여군, 675 mg 투여군에서 모두 위약군보다 호전되었다. 50% 이상 반응률은 위약군은 28%, 프레마네주맙 225 mg 투여군은 53% (p=0.005), 프레마네주맙 675 mg 투여군은 59%(p<0.0001) 였다. 주요 부작용은 프레마네주맙 225 mg, 프레마네주맙 675 mg 투여군 각각 2% 발생하였다. 주요 부작용은 프레마네주맙과 연관성이 없었다.

성인 삽화편두통 환자를 대상으로 한 3상 무작위대조연구인 HALO 연구에서 프레마네주맙 225 mg를 3개월간 28일 간격으로 투여한 군, 프레마네주맙 675 mg을 분기별로 투여한 군 또는 위약을 3개월간 28일 간격으로 투여한 군으로 무작위 배정하였다. 위약과 비교하였을 때 프레마네주맙 225 mg과 프레마네주맙 675 mg군에서 월간 편두통 발생 일수가 감소하였다. 급성기 약제사용일수도 프레마네주맙 225 mg 투여군과 675 mg 투여군에서 위약군보다 감소하였다. 편두통 발생 일수가 50% 이상 감소한 비율은 위약군과 비교하였을 때 프레마네주맙 225 mg의 경우 19.8%의 차이를 보였고 프레마네주맙 675 mg의 경우 16.5%의 차이를 보였다. 주요 부작용은 프레마네주맙 225 mg에서 1%, 프레마네주맙 675 mg에서 1%, 위약의 경우 2.4%에서 발생하였다. 주요 부작용은 프레마네주맙과 연관성이 없었다.

에레누맙

성인 삽화편두통 환자를 대상으로 한 3상 무작위대조연구인 STRIVE 연구에서 6개월 동안 에레누맙 70 mg, 에레누맙 140 mg, 또는 위약 투여로 무작위 배정을 시행하였다. 4~6개월째에, 에레누맙 70 mg과 에레누맙 140 mg 군 모두 위약군 보다 편두통 발생 일수가 감소하였으며, 위약군 보다 월간 급성기 약물을 처방한 일수가 감소하였다. 주요 부작용은 약제와 관련이 없었으며 사망은 발생하지 않았다. 또 다른 3상 무작위배정연구인 ARISE 연구에서 3개월 동안 에레누맙 70 mg 또는 위약을 피하 투여하여 연구를 진행하였다. 3개월째에 에레누맙 70 mg 투여군은 위약군보다 월간 편두통 발생 일수가 감소하였다. 주요 부작용은 에레누맙군이 1.1%, 위약군이 1.7%에서 발생하였으며 사망은 발생하지 않았다.

엡티네주맙

성인 삽화편두통 환자를 대상으로 한 3상 무작위대조연구에서 엡티네주맙 30 mg, 100 mg, 300 mg을 12주마다 정맥투여군과 위약군을 비교하였다. 엡티네주맙 100 mg, 300 mg 투여군에서 편두통 발생 일수가 유의하게 감소하였으며, 50% 이상 반응률도 위약군에 비해서 유의하게 증가되었다. 주요 부작용은 엡티네주맙군에서 1.7%, 위약군에서 2.7% 발생되었다.[7] 4개의 무작위대조임상시험이 포함한 메타분석에서도 엡티네주맙 정맥투여의 효과와 안정성이 입증되었다.[8]

권고사항

- 갈카네주맙은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준 I, 권고등급: Strong for)

갈카네주맙은 편두통 예방효과를 입증한 잘 설계된 다수의 무작위대조연구가 있으며, 약물 투여에 의한 부작용이 적어서 삽화편두통 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.

- 프레마네주맙은 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

프레마네주맙은 편두통 예방효과를 입증한 잘 설계된 다수의 무작위대조연구가 있으며, 약물투여에 의한 부작용이 적어서 삽화편두통 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.

- 에레누맙은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

에레누맙은 편두통 예방효과를 입증한 잘 설계된 다수의 무작위대조연구가 있으며 약물 투여에 의한 부작용이 적어서 삽화편두통 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.

- 엡티네주맙은 성인 삽화편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

엡티네주맙은 편두통 예방효과를 입증한 잘 설계된 다수의 무작위대조연구가 있으며 약물투여에 의한 부작용이 적어서 삽화편두통 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.

권고안 적용시 국내 상황에서의 잠재적인 자원과 적용성

칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체 치료제 중에서 갈카네주맙은 국내에서 최초로 승인되어 출시되었으며, 프레마네주맙도 승인되어 출시되었다. 그러나, 두 약제는 기존의 경구형 약제에 비해 고가이며, 보험 급여가 적용되지 않는다. 따라서, 일차적으로 사용했을 때 예상을 초과하는 의료비용의 소모가 발생 할 수 있으므로 의료진의 주의와 함께 환자에게 사전에 의료비용에 대하여 설명할 필요가 있다. 다만, 기존에 편두통 환자가 치르는 사회경제적 손해와 의료비용의 지출이 크다는 점을 감안할 때, 해당 약제의 사용으로 얻게 될 경제적 이득도 기대할 수 있으므로 약제로 인한 경제적 순편익(net benefit)에 대한 추가 연구가 필요하다.

3.9 만성편두통의 뇌전증약 치료

핵심질문 9. 성인 만성편두통 환자에서 예방치료로 뇌전증약을 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

만성편두통의 경구예방치료제로는 토피라메이트(topiramate)가 약물과용두통 동반 여부에 상관없이 만성편두통 환자의 예방치료에 효과가 입증되어 가장 높은 수준의 근거를 가진다. 그 외 선택 가능한 만성편두통의 예방치료를 위한 항뇌전증 약제들은 발프로산나트륨(Sodium Valproate), 가바펜틴(gabapentin)등이 있으나 근거수준은 낮다. 편두통 예방에 사용하는 뇌전증약은 항경련 목적으로 쓰는 용량보다 적은 용량에서 편두통 예방 효과가 있다.

기존 진료지침의 권고수준 요약

	토피라메이트	발프로산	가바펜틴
2012 Italian	Topiramate (100 mg/day) has been effective in patients with chronic migraine with or without medication overuse.	없음	없음
2018 SIGN	Topiramate (50–100 mg daily) is recommended as a prophylactic treatment for patients with chronic migraine.	Sodium valproate (400–1,500 mg daily) can be considered as a prophylactic treatment for patients with chronic migraine.	Gabapentin should not be considered as a prophylactic treatment for patients with chronic migraine.
2020 EAN	Weak recommendation Topiramate is effective in patients with chronic migraine and medication overuse.	없음	없음

최신성 검색을 통한 새로운 근거 요약

기존 진료지침 발간 이후 추가된 새로운 근거가 될 만한 연구는 없다.

토피라메이트

만성편두통 환자를 대상으로 진행된 두 개의 토피라메이트 무작위대조연구를 통해 만성편두통환자의 예방치료에도 효과적인 약제로 입증되었고 약물과용두통을 동반한 만성편두통환자에서도 효과적인 예방치료 약제로 받아들여지고 있다.

발프로산

만성편두통에 대한 연구는 제한적이다. 만성편두통을 포함한 만성매일두통 환자를 대상으로 시행된 무작위대조연구에서 발프로산나트륨(sodium valproate) 500 mg을 하루 2회 투약한 군에서 두통 빈도와 강도를 호전시켰으며, 만성긴장형두통보다 만성편두통군에서 더 많은 호전을 보였다.

그 이외의 뇌전증약

가바펜틴, 레베티라세탐, 조니사마이드는 만성편두통에서 잘 설계된 연구가 없고, 연구 결과가 일관적이지 않기 때문에 근거는 부족하다.

권고사항

- 토피라메이트는 성인 만성편두통 환자의 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

토피라메이트는 만성편두통에서 예방효과를 입증한 경구예방약제로서 가장 먼저 고려할 수 있다. 또한 비용측면에서도 주사 예방약제에 비해 부담이 적어 사용을 권고한다. 태아 기형을 유발할 수 있으므로 가임기 여성에서는 주의한다.

- 디발프로엑스나트륨과 발프로산은 성인 만성편두통 환자에서 예방약제로 사용하는 것을 고려할 수 있다.(근거수준: II, 권고등급: Weak for)

발프로산나트륨(valproate Sodium)은 만성편두통에는 근거가 약하지만, 토피라메이트의 사용에 따른 부작용이 우려될 때 고려할 수 있다. 그러나 발프로산은 신경관 결손을 포함한 기형유발의 위험이 있으므로 가임기 여성에서는 유의하여야 하며, 임신 중 혹은 임신 가능성이 있는 환자에서는 금기이다.

3.10 만성편두통의 비뇌전증약 치료

핵심질문 10. 성인 만성편두통 환자에서 예방치료로 비뇌전증약(베타차단제, 칼슘통로차단제, 안지오텐신전환효소억제제, 항우울제)을 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

만성편두통 환자만을 대상으로 한 예방약제의 연구결과는 매우 한정적이다. 또한 만성편두통과 만성매일두통, 혼합(만성 + 삽화)편두통 환자가 연구대상으로 포함된 연구를 포함시킨다 해도 연구된 약물은 베타차단제와 항우울제뿐이다. 그러나 이들 약제의 경우에도 잘 설계된 무작위대조연구는 없어 근거는 부족한 상태이다.

기존 진료지침의 권고수준 요약

	프로프라놀롤	아미트리프틸린
2018 SIGN	Propranolol (40–160 mg daily) is recommended as a first-line prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.	Amitriptyline (25-150 mg at night) should be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine. In patients who cannot tolerate amitriptyline a less sedating tricyclic antidepressant should be considered

최신성 검색을 통한 새로운 근거 요약

기존 진료지침 발간 이후 추가된 새로운 근거가 될만한 연구는 없다.

베타차단제

베타차단제를 만성편두통의 예방치료로 사용한 연구에 따르면 프로프라놀롤은 위약군에 비해 두통을 50% 이상 감소시킬 가능성이 높았다(RR: 2.0, 95% CI: 1.0-4.3).

1994년 이후 만성편두통의 개념이 어느 정도 갖추어진 후에도 프로프라놀롤의 위약대조 연구는 시행되지 않았으며, 4개의 약물 비교 연구가 보고되었다. 프로프라놀롤과 발프로산 혹은 프로프라놀롤과 플루나리진을 비교한 연구에서는 프로프라놀롤은 두 약제 대비 우세하지 않았다. 토피라메이트 혹은 플루나리진에 프라프라놀롤을 추가한 경우 토리파메이트 혹은 플루나리진 단일 사용과 비교하여 우세하지 않았다. 프로프라놀롤 하루 40 mg 단일 사용군과 노르트리프틸린 하루 20 mg 단일 사용군, 두 약물의 복합사용군을 비교한 연구에서는 프라프라놀롤 단일 사용군과 복합 사용군에서만 효과가 관찰되었고, 노르트리프틸린 단독 사용군에서는 두통 빈도가 감소하지 않았다.

2018년 발표된 스코틀랜드 진료지침은 삽화편두통의 연구 결과를 바탕으로 프로프라놀롤(80~160 mg/day)를 삽화편두통과 만성편두통의 일차치료제로 권고하였다.

항우울제

현재까지 만성편두통 환자를 대상으로 한 항우울제의 무작위대조임상연구는 보고되지 않았다. 2018년 발표된 스코틀랜드 진료지침은 삽화편두통의 연구결과를 바

탕으로 아미트리프틸린(25~150 mg)을 삽화편두통과 만성편두통의 예방약물로 고려하라고 하였다. 만약 아미트리프틸린의 부작용이 심하여 견디지 못할 경우에는 진정작용이 덜한 삼환계항우울제를 고려하도록 하였다. 2020년 발표된 약물과용두통 환자를 대상으로 한 진료지침에서도 무작위대조임상연구 결과는 없지만 아미트리프틸린을 만성 편두통의 예방치료제로 사용해 볼 수 있다고 하였다.

권고사항

- 삽화편두통과 만성편두통은 같은 스펙스럼의 질환이므로, 삽화편두통에서 효과적인 예방약물이 만성편두통에도 효과가 있을 것이라고 추정한다면, 임상에서는 삽화편두통의 권고수준에 따라 약제를 선택하는 것을 고려할 수 있다. (근거수준: IV, 권고등급: Weak for)

3.11 만성편두통의 보툴리눔독소 치료

핵심질문 11. 성인 만성편두통 환자에서 예방치료로 보툴리눔독소(botulinum toxin)를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

만성편두통은 두통이 한 달에 15일 이상, 최소 3개월 이상 지속되는 것으로 일상생활 활동에 장애가 발생하고 삶의 질이 떨어진다. 보툴리눔독소 A형은 만성편두통 예방치료 효과가 입증되어서 치료에 효과적으로 이용할 수 있다.

기존 진료지침의 권고수준 요약

	Onabotulinumtoxin A
2018 EHF	Onabotulinumtoxin A is recommended for treatment of patients with CM and considered an effective and well tolerated treatment. Quality of evidence: high. Strength of the recommendation: strong.
2018 SIGN	Botulinum toxin A is recommended for the prophylactic treatment of patients with chronic migraine where medication overuse has been addressed and patients have been appropriately treated with three or more oral migraine prophylactic treatments.
2019 AHS	Established efficacy

최신성 검색을 통한 새로운 근거 요약

기존 진료지침 발간 이후 추가된 새로운 근거가 될만한 연구는 없다.

무작위대조연구인 PREEMPT I에서 보툴리눔독소 A형군과 위약군 간의 두통 빈도의 유의한 차이는 보이지 않았으나, 두통 일수와 편두통 일수를 유의하게 감소시키는 결과를 보였다. 다른 무작위대조연구(PREEMPT Ⅱ)에서도 보툴리눔독소 A형군은 위약군과 대비하여 전체 두통일수를 감소시켰다. 또한 편두통일수, 심한 두통일수 및 매달 두통 총시간의 합계와 두통영향검사(Headache impact test-6) 점수가 심한 환자의 비율 그리고 두통 발작 빈도에서도 유의한 감소를 보였다. 또한 보툴리눔독소 A형군은 위약군에 비해 장애 정도의 유의한 감소를 보였고, 삶의 질을 유의하게 개선시킨 결과를 보였다.

보툴리눔독소는 여러 부위에 주사로 투여하는 것으로 여타 경구용 약물이나 한 달 1회 정도 투여하는 주사제인 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체 (calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibody)에 비하여 접근이 용이하지 않다. 또한 안면 부위에 주사를 함으로써 발생하는 부작용이 있다. 하지만 경구약제에 부작용이 심하여 복용하지 못하거나 경구약제의 효과가 불충분할 때 사용할 수 있는 효과적인 예방치료방법이다.

권고사항

- 보툴리눔독소(botulinum toxin)는 성인 만성편두통 환자에서 예방치료약물로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

보툴리눔독소의 만성편두통 예방효과를 입증한 다수의 무작위대조연구가 있다. 따라서 만성편두통의 예방치료를 위해 보툴리눔독소를 사용하는 것을 권고한다. 특히, 경구예방약물에 반응이 없거나 부작용 등으로 사용에 제한이 있는 환자에서 적용할 수 있다.

*권고안 적용 시 국내 상황에서의 잠재적인 자원과 적용성

만성편두통에서의 보툴리눔독소 치료는 숙련된 의료진이 있는 의료기관에서 시행이 가능하다. 따라서, 대한두통학회는 편두통 환자들이 해당 의료진을 쉽게 찾을 수 있도록 웹페이지 서비스를 제공하고 있다. 보툴리눔독소는 기존의 경구형 약제에 비해 고가이며 보험 급여가 적용되지 않는다. 따라서, 일차적으로 사용했을 때 예상을 초과하는 의료비용의 소모가 발생할 수 있으므로 의료진의 주의와 함께 환자에게 사전에 의료비용에 대하여 설명할 필요가 있다. 다만, 기존에 편두통 환자가 치르는 사회경제적 손해와 의료비용의 지출이 크다는 점을 감안할 때, 해당약제의 사용으로 얻게 될 경제적 이득도 기대할 수 있으므로 약제로 인한 경제적 순편익(net benefit)에 대한 추가 연구가 필요하다.

대한두통학회에서는 만성편두통에서의 보툴리눔독소의 효과와 장점에 대하여 학회 및 세미나를 통하여 전파하고 있다. 또한 여러 부위에 주사를 하는 시술법에 대한 접근이 어려운 점이 있어서 워크숍을 매년 보수교육을 통하여 시행하여 왔고 비디오 교육자료를 통하여 널리 전파하고 있다.

향후 비용적인 측면에서 보툴리눔독소 치료가 의료급여화 될 수 있도록 지속하여 학회에서 노력할 것이며, 주사치료의 전문가를 양성하기 위한 실기워크숍 및 세미나를 지속하여 개최할 예정이다.

3.12 만성편두통의 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체 치료

핵심질문 12. 성인 만성편두통 환자에서 예방치료로 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체[calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibody]를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

만성편두통은 두통 자체만으로도 고통스러울뿐만 아니라, 삶의 질을 상당히 떨어뜨리는 등 장애가 매우 심한 질병이다. 삼차신경혈관계의 활성화가 편두통 통증의 중요한 병태생리이고 칼시토닌유전자관련펩티드(calcitonin gene-related peptide, CGRP)가 그 활성화에 가장 중요한 역할을 하는 신경전달물질임이 밝혀졌으나, 예방치료는 항고혈압제, 항우울제, 항전간제 등 다른 질환에 사용하는 약물들이 편두통

에도 효과가 있어서 사용을 하고 있는 실정이었다. 2018년 말 이후 CGRP 자체 또는 수용체를 표적으로 하는 단클론항체 네 가지가 FDA 승인을 받았다. 갈카네주맙(galcanezumab), 프레마네주맙(fremanezumab), 에레누맙(erenumab), 엡티네주맙(eptinezumab)이 이들이며, 이 약제들은 편두통의 기전에 입각하여 개발되었기 때문에 효과가 뛰어 날뿐만 아니라, 부작용도 매우 적은 것으로 보고된다.

기존 진료지침의 권고수준 요약

	갈카네주맙	프레마네주맙	에레누맙	엡티네주맙
2018 AHS	Expert Opinion	Expert Opinion	Expert Opinion	Expert Opinion
2019 EHF	Galcanezumab 240 mg loading dose+120 mg monthly - Strong recommendation, Medium quality evidence Galcanezumab 240 mg monthly - Strong recommendation, Medium quality evidence	Fremanezumab 675 mg loading dose+225 mg monthly - Strong recommendation, High quality evidence Fremanezumab 675 mg quarterly - Strong recommendation, Medium quality evidence	Erenumab 70 mg monthly - Strong recommendation, High quality evidence Erenumab 140mg monthly - Strong recommendation, Medium quality evidence	없음

만성편두통환자에서 CGRP단클론항체 사용에 관하여 2019년 유럽두통학회에서 권고안을 출판한 바가 있다. 이 진료지침에서는 갈카네주맙, 프레마네주맙, 에레누맙을 대상으로 하는 4개의 무작위대조연구 결과를 바탕으로 만성편두통예방치료 목적의 CGRP단클론항체치료는 효과적이며, 안전함을 소개하고 있다.

최신성 검색을 통한 새로운 근거 요약

근거표

Reference	3. Han L, Liu Y, Xiong H, Hong P. CGRP monoclonal antibody for preventive treatment of chronic migraine: An update of meta-analysis. Brain Behav. 2019 Feb;9(2):e01215
Study type	Meta-analysis
Patients	3,166 patients
Purpose of study	To assess the efficacy and safety of CGRP monoclonal antibody (mAb) in preventing chronic migraine.
Study results	Totally, 6 articles enrolled in the present meta-analysis, including 4 independent clinical trials and 3,166 patients. After pooled analysis, it indicated that CGRP mAb improved 50% responder rate (OR=2.42, 95% CI=[2.04, 2.87], I2=0%, p〈0.00001) and 75% responder rate (OR=1.95, 95% CI=[1.30, 2.91], I2=0%, p=0.001), as compared with placebo. And there was no difference in incidence of adverse events between CGRP mAb group and placebo group except incidence of injection site discomfort.
Level of study	1

Reference	4. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. Neurology. 2020 Mar 31;94(13):e1365-e1377
Study type	randomized controlled trial
Patients	1,072 patients
Purpose of study	To evaluate the efficacy and safety of eptinezumab, a humanized anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody, in the preventive treatment of chronic migraine.
Study results	Among treated participants (n=1,072), baseline mean number of MMDs was ≈16.1 across groups. Treatment with eptinezumab 100 and 300 mg was associated with significant reductions in MMDs across weeks 1 to 12 compared with placebo (placebo -5.6, 100 mg -7.7, p〈0.0001 vs placebo; 300 mg -8.2, p〈0.0001 vs placebo). Treatment-emergent adverse events (TEAEs) were reported by 43.5% (100 mg), 52.0% (300 mg), and 46.7% (placebo) of patients. Nasopharyngitis was the only TEAE reported for 〉2% of eptinezumab-treated patients at an incidence of 〉2% over placebo; it occurred in the 300 mg eptinezumab arm (eptinezumab 9.4%, placebo 6.0%).
Level of study	1

유럽두통학회 진료지침의 발표 후 나머지 CGRP단클론항체인 엡티네주맙의 무작위대조연구 결과가 발표되었으며, 만성편두통예방치료의 효과와 안전성를 확인하였다. 따라서, 본 진료지침에서는 엡티네주맙 권고안에 이 결과를 반영하였다.

갈카네주맙

갈카네주맙에 대한 3상 무작위대조연구인 REGAIN 연구는 성인 만성편두통 환자를 위약군 558명, 갈카네주맙 120 mg 군 278명, 갈카네주맙 240 mg군 277명, 2:1:1로 무작위 배정하여 3개월간 치료하였다. 9~12주 째에 월간 편두통 발생 일수는 각각 2.7일, 4.8일, 4.6일 감소하였다. 기준 상태에 비해 월편두통일이 50% 이상 감소한 비율은 위약군의 15.4%에 비해 갈카네주맙 120 mg군에서 27.6%, 갈카네주맙 240 mg군에서 27.5%로 유의하게 높았다. 심각한 이상 반응은 위약군 4건, 갈카네주맙 120 mg군 1건, 갈카네주맙 240 mg군 5건 등 총 10건이 발생하였다.

프레마네주맙

프레마네주맙에 대한 연구는 3상 무작위대조연구(HALO CM 연구)로 성인 만성편두통 환자를 대상으로 진행되었다. 총 1,130명의 환자가 위약군, 월 투여군, 분기 투여군에 무작위 배정되었다. 다른 연구들과는 달리 이 연구에서의 일차 결과변수는 3개월간 월두통일의 평균으로, 두통일은 4시간 이상 지속하는 중등도 이상 강도의 두통 발생일 또는 편두통 특이 급성기약물을 복용한 일로 정의하였다. 위약군에서 2.5일 감소한 것에 비해 월투여군에서는 4.6일, 분기투여군에서는 4.3일 감소하였다. 월간 편두통 발생일은 각각 3.2일, 4.9일, 5.0일 감소하였다. 편두통 발생 일수가 50% 감소한 환자는 위약군에서 18%, 월투여군에서 41%($p<0.001$), 분기투여군에서 38%($p<0.001$)이었다. 심각한 이상 반응은 총 14건이 각각 위약군 6명(2%), 월투여군 5명(1%), 분기투여군 3명(<1%) 발생하였다.

에레누맙

에레누맙에 대한 연구는 2상 무작위대조연구로, 북미와 유럽에서 성인 만성편두통 환자 667명을 대상으로 진행되었다. 위약군, 에레누맙 70 mg군, 140 mg군에 무작위 배정하여 4주에 한 번씩 12주 동안 총 3회 약물 또는 위약을 투여하였다. 9~12주 째에 월간 편두통 발생 일수는 각각 4.2일, 6.6일, 6.6일 감소하였고, 위약군에 비해 에레누맙 70 mg 군, 140 mg군 모두에서 2.5일 더 감소하였다. 기저치 편두통

발생일수에 비해 50% 이상 감소한 비율은 위약군에서 23%, 에레누맙 70 mg군에서 40%, 에레누맙 140 mg군에서 41%로 에레누맙군에서 유의하게 높았다. 이 연구에서는 총 15건의 심각한 이상 반응 발생하였으며, 위약군에서 2%, 에레누맙 70 mg군에서 3%, 에레누맙 140 mg군에서 1%였다. 사망은 발생하지 않았다.

엡티네주맙

엡티네주맙에 대한 연구는 18~65세의 만성편두통환자 1,050명을 대상으로 진행된 PROMISE-2 연구이다. 위약군, 엡티네주맙 100 mg 군, 엡티네주맙 300 mg 군에 1:1:1로 각각 372명, 374명, 375명씩 무작위 배정되어 3개월간 진행되었다. 연구기간 동안의 월간 편두통 발생일수는 각 군별로 5.6일, 7.7일($p<0.0001$), 8.2일($p<0.0001$) 감소하였으며, 편두통 발생 일수가 50% 이상 감소한 환자는 39.3%, 57.6% ($p<0.0001$), 61.4%($p<0.0001$)로 엡티네주맙 치료군에서 유의하게 높았다. 심각한 이상 반응은 위약군에서 3건, 치료군에서 7건 발생하였다.

엡티네주맙 연구(PROMISE-2 연구)를 제외한 나머지 약제 연구를 이용한 체계적 고찰연구에서는 총 3,166명(CGRP단클론항체치료군 1,862명, 위약군 1,304명)의 만성편두통 환자를 대상으로 분석하였다. 일차유효성평가변수는 월간 편두통 발생일 50% 이상 감소 비율로 하였으며, CGRP단클론항체치료군에서 37.4%(689/1844), 위약군에서 19.1%(244/1,279)가 이에 해당하였다. 에레누맙과 갈카네주맙을 사용한 연구에서는 75% 이상 감소한 비율에 대한 정보가 있었고, 이에 도달한 환자의 비율은 CGRP단클론항체치료군에서 12.7 %(95/746), 위약군에서 6.1%(38/627)로 CGRP단클론항체치료군에서 유의하게 높았다. 이차유효성평가변수인 기저치 대비 9-12주 째 편두통 발생일의 변화에 대한 정보는 총 3개의 연구에서 얻을 수 있었으며, 위약군에 비해 CGRP 단클론항체치료군에서 월평균두통일이 2.03일 더 적었다. 안전성에 대한 분석에서는 위약군에 비해 CGRP단클론항체 치료군에서 주사부위불편감이 유의하게 많았다(290/1,304 vs. 676/1862, $p=0.0007$). 그 외에 치료 중단, 간손상, 구역, 상기도감염, 비인후염, 부비동염, 요로감염은 유의한 차이가 없었다.

권고사항

- 갈카네주맙은 성인 만성편두통 환자에서 예방 약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

갈카네주맙은 만성편두통 예방효과를 위한 잘 설계된 1개의 무작위대조연구가 있으며, 위약 대비 효과가 현저히 크기 때문에 사용을 권고한다. 장기적인 예방약제의 복용으로 인한 부작용, 치료순응도 등의 문제를 고려할 때 편의성과 부작용 측면에서 환자의 선호도가 높아 사용을 권고한다.

- 프레마네주맙은 성인 만성편두통 환자에서 예방 약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

프레마네주맙은 만성편두통 예방효과를 위한 잘 설계된 1개의 무작위대조연구가 있으며, 위약 대비 효과가 현저히 크기 때문에 사용을 권고한다. 장기적인 예방 약제의 복용으로 인한 부작용, 치료순응도 등의 문제를 고려할 때 편의성과 부작용 측면에서 환자의 선호도가 높아 사용을 권고한다.

- 에레누맙은 성인 만성편두통 환자에서 예방약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

에레누맙은 만성편두통 예방효과를 위한 잘 설계된 1개의 무작위대조연구가 있으며, 위약 대비 효과가 현저히 크기 때문에 사용을 권고한다. 장기적인 예방 약제의 복용으로 인한 부작용, 치료순응도 등의 문제를 고려할 때 편의성과 부작용 측면에서 환자의 선호도가 높아 사용을 권고한다.

- 엡티네주맙은 성인 만성편두통 환자에서 예방 약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

엡티네주맙은 만성편두통 예방효과를 위한 잘 설계된 1개의 무작위대조연구가 있으며, 위약 대비 효과가 현저히 크기 때문에 사용을 권고한다. 장기적인 예방약제의 복용으로 인한 부작용, 치료순응도 등의 문제를 고려할 때 편의성과 부작용 측면에서 환자의 선호도가 높아 사용을 권고한다.

권고안 적용 시 국내 상황에서의 잠재적인 자원과 적용성

칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체 치료제 중에서 갈카네주맙 국내에서 최초로 승인되어 출시되었으며, 프레마네주맙도 승인되어 출시되었다. 그러나, 두 약

제는 기존의 경구형 약제에 비해 고가이며 보험 급여가 적용되지 않는다. 따라서, 일차적으로 사용했을 때 예상을 초과하는 의료비용의 소모가 발생할 수 있으므로 의료진의 주의와 함께 환자에게 사전에 의료비용에 대하여 설명할 필요가 있다. 다만, 기존에 편두통 환자가 치르는 사회경제적 손해와 의료비용의 지출이 크다는 점을 감안할 때, 해당 약제의 사용으로 얻게 될 경제적 이득도 기대할 수 있으므로 약제로 인한 경제적 순편익(net benefit)에 대한 추가 연구가 필요하다.

3.13 임산부에서의 예방치료

핵심질문 13. 편두통이 있는 임산부에서 예방치료로 약물을 사용하는 것이 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

임산부에서 편두통 예방치료약물은 태아에 대한 잠재적 기형발생 가능성을 고려하여 그 사용을 가급적 피해야 한다. 특히 임신 제1삼분기(first trimester)에서는 기형발생의 위험이 더욱 높으므로 각별한 주의가 필요하다. 임신 제2삼분기(second trimester)와 제3삼분기(third trimester)에서는 편두통이 저절로 완화되는 경우가 많으므로, 제1삼분기에 예방치료약물을 시작하는 것은 예외적인 상황을 제외하고는 피해야 한다. 임신이 편두통의 완화에 긍정적인 효과가 있음을 환자에게 교육하여 안심시키는 것이 중요하다. 유발요인을 피하고, 적당한 수분섭취와 규칙적 식사 및 규칙적 수면 등의 편두통예방에 도움이 되는 생활습관교정을 우선해야 한다. 또한 장기간의 예방약물치료 보다는 편두통 발작시에만 비교적 안전한 대증적 약물치료나, 비약물편두통예방치료를 우선적으로 고려해야 한다. 비약물편두통예방치료에는 이완요법, 바이오피드백, 행동수면조절(behavioral sleep modification) 등이 있고, 이들은 아직은 확고하지 않지만 점차 효능과 안전성에 대한 근거들이 쌓여가고 있다.

무조짐편두통은 임신기 동안 호전되는 경우가 많으나, 상대적으로 조짐편두통은 임신기에도 호전 없이 지속되는 경우가 있다. 드물게는 임신 후 처음으로 편두통을 경험하거나, 기존 편두통이 악화되는 경우도 있다. 급성기 약물과 비약물예방치료로 조절되지 않을 정도로 편두통의 빈도가 너무 잦거나 심할 경우, 또는 편두통 관련 구역, 구토, 식욕부진, 저혈압, 탈수, 수면부족, 우울감이 심해서 산모 및 태아의

위험도가 보다 높을 것으로 판단되면 편두통 예방치료약물을 고려하게 된다. 하지만 임산부에서 편두통 예방치료약물의 선택에 큰 도움이 될 만한 무작위대조시험은 없으며, 관련한 여러 논문의 저자들이 언급하는 바도 일관되지 못한 경우가 많다. 임산부에서 예방치료약물을 시작해야 하는 상황이라면, 약물이 가지는 위험요소에 대해 임산부와 충분히 상의해야 한다. 또한 최소한의 용량으로 가급적 단기간에 국한하여 사용해야 한다.

기존 진료지침의 권고수준 요약

	프로프라놀롤	메토프롤롤	마그네슘	아미트리프틸린	노르트리프틸린	발프로산	토피라메이트
2012 Canadian	Expert opinion	Expert opinion	Expert opinion (the safest option)	Expert opinion	Expert opinion	없음(known teratogen)	없음 (contraindicated in pregnancy)
2014 French	Expert opinion	Expert opinion	없음	없음	없음	없음	없음
2012 Italian	II (in the second and third trimesters of pregnancy)	II (in the second and third trimesters of pregnancy)	II	없음	없음	Against, expert opinion (due to the teratogenic potential)	Against, expert opinion (due to the teratogenic potential)

임산부에서 예방치료약물이 꼭 필요한 경우에는 경구 마그네슘(magnesium)과 프로프라놀롤(propranolol), 메토프롤롤(metoprolol) 및 삼환계항우울제를 고려할 수 있다.

마그네슘은 임산부에서 사용이 가능하나 과량 투여시 칼슘수치가 낮아지고, 골연화증 등 태아의 골격형성에 부정적인 영향을 끼친다는 보고가 있어서 주의를 요한다.

프로프라놀롤(propranolol)은 기형발생의 근거는 없으나, 자궁내 성장제한, 저혈당, 서맥, 호흡저하와 같은 합병증으로 인한 태아독성의 가능성이 보고되므로 사용에 주의해야 한다. 메토프롤롤과 프로프라놀롤 모두 임산부에서의 안정성에 대한 축적된 자료를 가지고 있어 고려할 수 있지만, 베타차단제는 출산과정에서 태아 서맥과 자궁수축저하를 일으킬 수 있으므로 출산 2-3일 전에 미리 중단해야 한다.

삼환계항우울제인 아미트리프틸린(amitriptyline)과 노르트리프틸린(nortriptyline)은 임신약물안정성 C 등급으로 분류되어 있어, 기형 발생의 근거는 명확하지

않으나, 태아와 신생아에 위해한 영향을 끼칠 수 있는 약물로 여겨진다. 이러한 약제의 사용이 임신 제3삼분기에 지속적으로 이루어진 경우, 태어난 신생아에게 몇몇 금단현상을 일으키는 것으로 보고되는데, 불안, 호흡곤란, 음식물 섭취 제한의 문제 등이 있다. 그러나 금단 증상은 경미하고 일시적인 경우가 대부분이다. 또한 대부분의 연구에서 아이의 전반적인 지능지수, 언어발달, 행동발달에는 영향을 끼치지 않는 것으로 나타났다. 이러한 삼환계항우울제의 사용시에는, 신생아에서의 금단증상을 최소화하기 위해, 출산 3-4주 전부터 서서히 감량을 시작하여 적어도 출산 7일 전에는 완전히 중단해야 한다.

편두통 예방치료에 쓰이는 모든 뇌전증치료제는 태아 기형 발생의 위험성이 있으므로 사용하지 않을 것을 권고한다. 디발프로엑스나트륨과 발프로산은 임신약물 안정성 X 등급으로 분류되며, 신경관결손의 기형 발생을 일으키므로 임산부에서 반드시 피해야 한다. 또한 계획된 임신이 아닌 경우도 많으므로, 임신의 가능성이 있는 모든 가임기 여성에서는 가급적 발프로산의 사용을 피해야 한다. 만약 발프로산/디발프로엑스나트륨 복용 중 계획되지 않은 임신이 이루어진 경우, 가급적 빠른 중단이 필요하다. 토피라메이트(topira- mate)는 임신 제1삼분기에 복용한 경우 태아에게 구개열 발생의 위험도가 높아진다. 발프로산과 함께 사용할 경우에는 뇌병증 기형 발생에 대한 위험이 있다. 따라서 임산부 또는 임신의 가능성이 있는 여성은 토피라메이트를 피하거나 주의해서 사용해야 한다.

최신성 검색을 통한 새로운 근거 요약

근거표

Reference	4. MacGregor EA. Migraine in pregnancy and lactation. Neurol Sci 2014;35(Suppl 1):61-64.
Study type	Expert opinion
Patients	Not applicable
Purpose of study	To review the diagnosis as well as the management of migraine, which is similar to the non-pregnant state, with a few exceptions.
Study results	Not applicable
Level of study	6

Reference	5. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Ornello R, Raffaelli B, et al. Headache and pregnancy: a systematic review. J Headache Pain 2017;18:106.
Study type	Systematic review
Patients	13 articles
Purpose of study	To review summarizes the existing data on headache and pregnancy with a scope on clinical headache phenotypes, treatment of headaches in pregnancy and effects of headache medications on the child during pregnancy and breastfeeding, headache related complications, and diagnostics of headache in pregnancy.
Study results	Headache during pregnancy can be both primary and secondary, and in the last case can be a symptom of a life-threatening condition. The most common secondary headaches are stroke, cerebral venous thrombosis, subarachnoid hemorrhage, pituitary tumor, choriocarcinoma, eclampsia, preeclampsia, idiopathic intra cranial hypertension, and reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Migraine is a risk factor for pregnancy complications, particularly vascular events. Data regarding other primary headache conditions are still scarce. Early diagnostics of the disease manifested by headache is important for mother and fetus life. It is especially important to identify "red flag symptoms" suggesting that headache is a symptom of a serious disease. In order to exclude a secondary headache additional studies can be necessary: electroencephalography, ultrasound of the vessels of the head and neck, brain MRI and MR angiography with contrast ophthalmoscopy and lumbar puncture. During pregnancy and breastfeeding the preferred therapeutic strategy for the treatment of primary headaches should always be a non-pharmacological one. Treatment should not be postponed as an undermanaged headache can lead to stress, sleep deprivation, depression and poor nutritional intake that in turn can have negative consequences for both mother and baby.a
Level of study	1

임상 연구를 수행하기 어려운 분야로 근거창출을 위한 신규 임상시험은 없었으며, 새로운 근거에서는 기존의 진료지침 권고안의 내용에 변화 또는 영향을 줄만한 내용은 없었다.

권고사항

- 편두통 예방약제 치료는 임산부에서 권고하지 않는다.(근거수준: Ⅳ, 권고등급: Strong for)

임산부에서 편두통 예방치료약물의 선택에 도움이 될 만한 임상 연구는 없다. 예방 약물의 잠재적인 태아에 대한 위험성 및 출산 과정의 위험성을 고려하여 예방 약물치료는 임산부에서 권고하지 않는다.

- 편두통 증상으로 인한 산모 및 태아의 위험도가 편두통 예방치료약제로 인한 위험도보다 현저히 높을 것으로 판단될 경우 편두통 예방약제치료를 고려할 수 있다.(근거수준: Ⅳ, 권고등급: Weak for)

편두통과 관련된 산모 및 태아의 위험도와 편두통 예방치료약물 자체로 인한 위험도를 평가한 잘 고안된 임상시험은 없다. 전문가 의견에 근거하여 급성기약물과 비약물예방치료로 조절되지 않을 정도로 편두통의 빈도가 너무 잦거나 심할 경우, 또는 편두통 관련 구역, 구토, 식욕부진, 저혈압, 탈수, 수면부족, 우울감이 심하여 산모 및 태아의 위험도가 보다 높을 것으로 판단되면 편두통 예방치료약물을 고려할 수 있다.

- 디발프로엑스나트륨과 발프로산은 임신중인 편두통 환자에서 편두통 예방약제로 사용하지 않을 것을 권고한다.(근거수준: Ⅲ, 권고등급: Strong against)

임산부에서 디발프로엑스나트륨과 발프로산은 다수의 기형발생의 증례 보고가 존재한다. 따라서 대부분의 전문가는 디발프로엑스나트륨과 발프로산의 위해가 현저히 크다고 생각한다. 그러므로 임산부에서 편두통 예방 약제로 사용하지 않을 것을 권고한다.

- 토피라메이트는 임신중인 편두통 환자에서 편두통 예방 약제로 사용하지 않을 것을 권고한다.(근거수준: Ⅲ, 권고등급: Strong against)

임산부에서 토피라메이트는 기형 발생의 증례 보고가 존재한다. 따라서 대부분의 전문가는 토피라메이트의 위해가 현저히 크다고 생각한다. 그러므로 임산부에서 편두통 예방약제로 사용하지 않을 것을 권고한다.

3.14 월경편두통의 단기예방치료

핵심질문 14. 월경편두통 환자에서 단기예방치료로 트립탄을 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

월경편두통 환자는 편두통 발작이 월경기에만 있고, 그 외의 날에는 없는 순수월경기편두통과 월경기와 그 외의 날에도 편두통 발작이 있는 월경관련편두통 환자로 분류할 수 있다. 이런 환자들에게 일반적인 지속적 예방치료가 아닌 월경주기에 초점을 맞춘 단기예방치료를 고려할 수 있다. 현재까지 월경편두통 단기예방효과에 대한 무작위대조연구 결과가 보고된 약물은 프로바트립탄(Frovatriptan), 나라트립탄(Naratriptan), 졸미트립탄(Zolmitriptan) 등이 있다.

기존 진료지침의 권고수준 요약

	프로바트립탄	나라트립탄	졸미트립탄
2012 AAN	A	B	B
2014 French	Efficacy demonstrated	Efficacy probable	Efficacy probable
2018 SIGN	Strong recommendations	Conditional recommendations	Conditional recommendations
2019 AHS	Established efficacy	없음	없음

여러 진료지침에서 프로바트립탄은 월경편두통 단기예방치료에 관하여 상위 근거수준으로 강력하게 권고되었으며, 나라트립탄과 졸미트립탄도 높은 근거수준을 바탕으로 월경편두통 단기예방치료로 권고되는 약제들이다.

최신성 검색을 통한 새로운 근거 요약

근거표

Reference	5. Hu Y, Guan X, Fan L, Jin L. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. J Headache Pain 2013; 14:7.
Study type	Meta-analysis
Patients	6 articles
Purpose of study	to evaluate the efficacy and tolerability of triptans at different doses in randomized controlled trials (RCTs) of the prevention of menstrual migraine (MM)
Study results	Numbers of participants free from MM per perimenstrual period (PMP), requiring rescue medication, suffering from headache-associated symptoms and experiencing adverse events in treatment and control groups were used to calculate relative risk (RR) and number needed to treat (NNT) with their corresponding 95% confidence interval (CI). A total of 633 participants received frovatriptan 2.5 mg QD, 584 received frovatriptan 2.5 mg BID, 392 received naratriptan 1 mg BID, 70 received naratriptan 2.5 mg BID, 80 received zolmitriptan 2.5 mg BID, 83 received zolmitriptan 2.5 mg TID and 1104 received placebo. Overall, triptans is an effective, short-term, prophylactic treatment of choice for MM. Considering MM frequency, severity and adverse events, frovatriptan 2.5 mg BID and zolmitriptan 2.5 mg TID tend to be the preferred regimens.
Level of study	1

Reference	6. Nierenburg HDC, Ailani J, Malloy M, Siavoshi S, Hu NN, Yusuf N. Systematic Review of Preventive and Acute Treatment of Menstrual Migraine. Headache 2015;55(8):1052-71.
Study type	Meta-analysis
Patients	8 articles
Purpose of study	to identify the efficacy of different categories of treatments for menstrual migraines as found in randomized controlled trials or open label studies with similar efficacy endpoints.
Study results	After final screening, 11 articles were selected for acute and 25 for preventive treatment of menstrual migraine. These were further subdivided into treatment categories. For acute treatment: triptans, combination therapy, prostaglandin synthesis inhibitor, and ergot alkaloids. For preventive treatment: triptans, combined therapy, oral contraceptives, estrogen, nonsteroidal anti-inflammatory drug, phytoestrogen, gonadotropin-releasing hormone agonist, dopamine agonist, vitamin, mineral, and nonpharmacological therapy were selected. Overall, triptans had strong evidence for treatment in both acute and short term prevention of menstrual migraine
Level of study	1

메타분석에서는 프로바트립탄, 나라트립탄, 졸미트립탄의 위약대비 치료효과를 확인하였으며, 이는 기존에 출판된 진료지침의 해당약제 권고안을 지지하는 결과이다.

프로바트립탄(Frovatriptan)

프로바트립탄은 기존의 여러 진료지침에서 월경편두통의 단기예방치료에 효과적이므로 사용이 권고된 바 있다. 트립탄제를 대상으로 한 6개의 무작위대조연구가 포함된 메타분석 결과에 따르면 프로바트립탄은 위약에 비하여 월경편두통(순수월경기편두통과 월경관련편두통)의 발생을 감소시켰다. 또한 프로바트립탄 2.5 mg을 하루 한 번 또는 두 번 복용한 군에서 위약군에 비해 월경전후주기 편두통 감소의 상대위험도(RR)는 각각 1.48(1.27 to1.72), 1.82 (1.58 to 2.09)로 보고되었다. 8개의 트립탄 위약대조시험이 포함된 체계적문헌고찰에서도 프로바트립탄은 2개의 위약대조연구에서 그 효과가 입증되어 월경편두통의 단기예방치료의 효과가 증명된 바 있다.

나라트립탄(Naratriptan)

나라트립탄은 기존의 여러 진료지침에서 월경편두통의 단기예방치료에 효과적이므로 사용이 권고된 바 있다. 기존의 진료지침 발표 시점 이후에 출판된 메타분석과 체계적 문헌고찰에서도 마찬가지로 나라트립탄의 월경편두통 단기예방치료의 효과를 확인하였다. 또한 메타분석에 의하면 나라트립탄 1 mg을 하루 두 번 복용한 군은 위약군에 비해 월경전후주기 편두통이 감소되었으며, 상대위험도(RR)는 1.48(1.20 to1.83) 였다.

졸미트립탄(Zolmitriptan)

졸미트립탄은 기존의 여러 진료지침에서 월경편두통의 단기예방치료에 효과적이므로 사용이 권고된 바 있다. 참고한 진료지침 발표 이후 보고된 메타분석 결과에 의하면 졸미트립탄 2.5 mg을 하루 두 번과 세 번 복용한 군에서 급성기 약물사용이 감소했고, 체계적문헌고찰에서도 졸미트립탄의 월경편두통의 단기예방치료에 효과가 증명되었음이 보고되었다.

권고사항

- 프로바트립탄은 월경편두통 환자에서 단기예방치료약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

다수의 연구 결과와 월경편두통에 따른 삶의 질 저하를 고려할 때 프로바트립탄은 비용 대비 치료에 따른 이익이 크므로 월경편두통 단기예방치료 목적의 프로바트립탄의 사용을 권고한다.

- 나라트립탄은 여성 월경편두통 환자에서 단기예방치료약제로 사용하는 것을 권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

다수의 연구 결과와 월경편두통에 따른 삶의 질 저하를 고려할 때 나라트립탄은 비용 대비 치료에 따른 이익이 크므로 월경편두통 단기예방치료 목적의 나라트립탄의 사용을 권고한다.

- 졸미트립탄은 여성 월경편두통 환자에서 단기예방치료약제로 사용하는 것을

권고한다.(근거수준: I, 권고등급: Strong for)

다수의 연구 결과와 월경편두통에 따른 삶의 질 저하를 고려할 때 졸미트립탄은 비용 대비 치료에 따른 이익이 크므로 월경편두통 단기예방치료 목적의 졸미트립탄의 사용을 권고한다.

4 참고문헌

핵심질문 1: 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료를 고려해야 하는 요인들(두통빈도, 두통강도, 환자의 선호도, 일상생활에 대한 영향 등)은 무엇인가?

1. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain* 2012 May;13 Suppl 2(Suppl 2):S31-70.
2. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache* 2019 Jan;59(1):1-18
3. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French gui delines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014;15:2
4. Pringsheim T, Davenport JW, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012 Mar;39(2 Suppl 2):S1-59.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine. (SIGN publication no. 155) Edinburgh: SIGN, 2018. Available from: www.sign.ac.uk
6. Beithon J, Gallenberg M, Johnson K, Kildahl P, Krenik J, Liebow M, Linbo L, Myers C, Peterson S, Schmidt J, Swanson J. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Headache. http://bit.ly/Headache 0113. Updated January 2013.

핵심질문 2: 성인 편두통 환자에서 예방치료의 중단은 어떻게 결정해야 하는가?

1. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012 Mar;39(2 Suppl 2): S1-59.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine. (SIGN publication no. 155) Edinburgh: SIGN, 2018.

Available from: www.sign.ac.uk.
3. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014;15:2.
4. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache* 2019 Jan;59(1):1-18.
5. Beithon J, Gallenberg M, Johnson K, Kildahl P, Krenik J, Liebow M, Linbo L, Myers C, Peterson S, Schmidt J, Swanson J. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Headache. http://bit.ly/Headache0113. Updated

핵심질문 3: 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 베타차단제를 사용하는 것이 타약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

1. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence- based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology* 2012:78:1337-1345.
2. Pringsheim T, Davenport JW, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012 Mar;39(2 Suppl 2):S1-59.
3. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014;15:2
4. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain* 2012 May;13 Suppl 2(Suppl 2):S31-70.
5. Beithon J, Gallenberg M, Johnson K, Kildahl P, Krenik J, Liebow M, Linbo L, Myers C, Peterson S, Schmidt J, Swanson J. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Headache. http://bit.ly/Headache 0113. Updated January 2013.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine. (SIGN publication no. 155) Edinburgh: SIGN, 2018. Avai-

lable from: www.sign.ac.uk
7. Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, Nickoloff S, Storch D, Jackson W, et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019 Mar 20;14(3):e0212785.

핵심질문 4: 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 칼슘통로차단제를 사용하는 것이 타약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

1. S.I.G.N. Pharmacological management of migraine. Available from: URL: https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/pharmacological-management-of-migraine/
2. Pringsheim T, Davenport JW, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012;39(2 Suppl 2):S1-59.
3. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, Aegidius K, Sørensen PS, Thomsen LL, et al. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. *J Headache Pain* 2012;13 Suppl 1(Suppl 1):S1-29.
4. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain* 2012;13 Suppl 2(Suppl 2):S31-70.
5. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014;15(1):2.
6. Togha M, Jirde MR, Nilavari K, Ashrafian H, Razeghi S, Kohan L. Cinnarizine in refractory migraine prophylaxis: efficacy and tolerability. A comparison with sodium valproate. *J Headache Pain* 2008;9(2):77-82.
7. Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain* 2019;160(4):762-772.
8. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One* 2015;10:e0130733

핵심질문 5: 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 안지오텐신수용체차단제(angiotensin receptor blocker)나 안지오텐신전환효소억제제(angiotensin-converting enzyme inhibitor)를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

1. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology* 2012:78:1337-1345.
2. Pringsheim T, Davenport JW, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012 Mar;39(2 Suppl 2):S1-59.
3. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014;15:2
4. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain* 2012 May;13 Suppl 2(Suppl 2):S31-70.
5. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache* 2019 Jan;59(1):1-18
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine. (SIGN publication no. 155) Edinburgh: SIGN, 2018. Avai- lable from: www.sign.ac.uk

핵심질문 6: 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 항우울제를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

1. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology* 2012:78:1337-1345.
2. Pringsheim T, Davenport JW, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can*

J Neurol Sci 2012 Mar;39(2 Suppl 2):S1-59.
3. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014;15:2
4. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain* 2012 May;13 Suppl 2(Suppl 2):S31-70.
5. Beithon J, Gallenberg M, Johnson K, Kildahl P, Krenik J, Liebow M, Linbo L, Myers C, Peterson S, Schmidt J, Swanson J. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Headache. http://bit.ly/Headache0113. Updated January 2013.
6. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache* 2019 Jan;59(1):1-18
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine.(SIGN publication no. 155) Edinburgh: SIGN, 2018. Avai- lable from: www.sign.ac.uk

핵심질문 7: 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 뇌전증약을 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

1. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology* 2012:78:1337-1345.
2. Pringsheim T, Davenport JW, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012 Mar;39(2 Suppl 2):S1-59.
3. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014;15:2
4. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain* 2012 May;13 Suppl 2(Suppl 2):S31-70.

5. Beithon J, Gallenberg M, Johnson K, Kildahl P, Krenik J, Liebow M, Linbo L, Myers C, Peterson S, Schmidt J, Swanson J. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Headache. http://bit.ly/Headache 0113. Updated January 2013.
6. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache* 2019 Jan;59(1):1-18
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine. (SIGN publication no. 155) Edinburgh: SIGN, 2018. Available from: www.sign.ac.uk
8. Watkins AK, Gee ME, Brown JN. Efficacy and safety of levetiracetam for migraine prophylaxis: A systematic review. *J Clin Pharm Ther* 2018;43(4):467-475
9. Tsaousi G, Pourzitaki C, Siafis S, Kyrgidis A, Grosomanidis V, Kouvelas D, Papazisis G. Levetiracetam as preventive treatment in adults with migraine: an up-to-date systematic review and quantitative meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76(2):161-174
10. Mohammadianinejad SE, Abbasi V, Sajedi SA, Majdinasab N, Abdollahi F, Hajmanouchehri R, Faraji A. Zonisamide versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Neuropharmacol* 2011;34(4): 174-7.
11. Assarzadegan F, Tabesh H, Hosseini-Zijoud SM, et al. Comparing Zonisamide With Sodium Valproate in the Management of Migraine Headaches: Double-Blind Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Iran Red Crescent Med J* 2016;18:e23768.

핵심질문 8: 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체[calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibody]를 사용하는 것이 타약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

1. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache* 2019 Jan;59(1):1-18
2. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migra-

ine pre- vention. *J Headache Pain* 2019 Jan 16;20(1):6
3. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Vernieri F, Corradetti T, Dobran M, Silvestrini M. Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Drugs* 2019 Mar;79(4):417- 431.
4. Yang Y, Wang Z, Gao B, Xuan H, Zhu Y, Chen Z, Wang Z. Different doses of galcanezumab versus placebo in patients with migraine and cluster headache: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain* 2020 Feb;11; 21(1):14.
5. Deng H, Li GG, Nie H, Feng YY, Guo GY, Guo WL, Tang ZP. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2020 Feb;15;20(1):57.
6. Alasad YW, Asha MZ. Monoclonal antibodies as a preventive therapy for migraine: A meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2020 Aug;195:105900.
7. EAshina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, Pederson S, Allan B, Smith J. ptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020 Mar;40(3):241-254.
8. Yan Z, Xue T, Chen S, Wu X, Yang X, Liu G, Gao S, Chen Z, Wang Z. Different dosage regimens of Eptinezumab for the treatment of migraine: a meta-analysis from randomized controlled trials. J Headache Pain 2021 Mar;6;22(1):10.

핵심질문 9: 성인 만성편두통 환자에서 예방치료로 뇌전증약을 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

1. Sarchielli, P, Granella, F, Prudenzano, MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain* 2012;13(Suppl 2):S31-S70.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine.(SIGN publication no. 155) Edinburgh: SIGN 2018. Availa- blefrom: www.sign.ac.uk
3. Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, Evers S, Jensen R, Lainez M, et al. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-

overuse headache. Eur J Neurology 2020;19:1102-1116.

핵심질문 10: 성인 만성편두통 환자에서 예방치료로 비뇌전증약(베타차단제, 칼슘통로차단제, 안지오텐신전환효소억제제, 항우울제)을 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine.(SIGN publication no. 155) Edinburgh: SIGN, 2018. Available from: www.sign.ac.uk

핵심질문 11: 성인 만성편두통 환자에서 예방치료로 보툴리눔독소(botulinum toxin)를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

1. Bendtsen L, et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2018 Sep 26;19(1):91. doi:10.1186/s10194-018-0921-8.
2. S.I.G.N. Pharmacological management of migraine. Available from: URL: https://www.sign.ac.uk/media/1091/sign155.pdf.
3. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *American Headache Society. Headache* 2019 Jan;59(1):1-18. doi: 10.1111/head.13456.

핵심질문 12: 성인 만성편두통 환자에서 예방치료로 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체[calcitonin gene-related peptide (CGRP) mono- clonal antibody]를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

1. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache* 2019 Jan;59(1):1-18.
2. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for mig- raine prevention. *J Headache Pain* 2019 Jan;16;20(1):6.

3. Han L, Liu Y, Xiong H, Hong P. CGRP monoclonal antibody for preventive treatment of chronic migraine: An update of meta-analysis. *Brain Behav* 2019 Feb;9(2):e01215.
4. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020 Mar;31;94(13):e1365-e1377.

핵심질문 13: 편두통이 있는 임산부에서 예방치료로 약물을 사용하는 것이 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

1. Pringsheim T, Davenport JW, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012;39(2 Suppl 2):S1-59.
2. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain* 2012;13 Suppl 2(Suppl 2):S31-70.
3. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014;15:2.
4. MacGregor EA. Migraine in pregnancy and lactation. *Neurol Sci* 2014;35 (Suppl 1):61–64.
5. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Ornello R, Raffaelli B, et al. Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain* 2017;18:106.

핵심질문 14: 월경편두통 환자에서 단기예방치료로 트립탄을 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

1. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology* 2012:78:1337-1345.
2. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French gui-

delines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. J Headache Pain 2014;15:2.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Pharmacological management of migraine. *A National Clinical Guideline* 2018 February.
4. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache* 2019;59:1-18.
5. Hu Y, Guan X, Fan L, Jin L. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. *J Headache Pain* 2013;14:7.
6. Nierenburg HDC, Ailani J, Malloy M, Siavoshi S, Hu NN, Yusuf N. Systematic Review of Preventive and Acute Treatment of Menstrual Migraine. Headache 2015;55(8):1052-71.

5. 부록

A. 편두통의 분류 및 진단기준

편두통은 반복적으로 한쪽 혹은 양쪽 머리가 심하게 아프면서 동반증상으로 구역, 구토, 어지럼, 빛공포증 등의 증상이 동반되는 질환으로 반복적이고 일상생활장애를 동반하는 두통을 특징으로 하는 질환이다. 우리나라에서는 성인에서의 유병률이 8~17% 정도로 보고되고 있으며 특히 20~50대 여성에서 가장 흔하다. 편두통은 증상과 빈도에 따라서 다양하게 분류될 수 있다. 특징적인 편두통 조짐(aura)의 유무에 따라서 조짐편두통(Migraine with aura)과 무조짐편두통(Migraine without aura)으로 나누는데 대부분은 무조짐편두통이고, 10~20%의 환자에서는 조짐이 나타난다. 또한 편두통의 빈도에 따라서 삽화편두통(월 15일 미만)과 만성편두통으로 분류된다. 만성편두통은 한 달에 15일 이상의 두통이 3개월 이상 지속되고, 그 중 절반이상이 편두통 양상이면 진단된다. 만성편두통의 유병율은 인구의 1~2% 정도로 보고되고 있으며 빈번한 심한 두통과 약물과용을 동반할 수 있는 심각한 질환이다. 매년 2.5~4.6%의 삽화편두통 환자가 만성편두통으로 진행되며, 적절한 예방치료시에는 만성편두통에서 삽화편두통으로 다시 호전될 수 있다. 국제두통질환분류, 제3판 한글판에 의한 편두통의 진단기준은 다음과 같다.

국제두통질환분류, 제3판 한글판(Korean Version of The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition)

1. 무조짐 편두통

A. 진단기준 B-D를 충족하는 발작이 최소한 5번
B. 두통 발작이 4~72시간 지속(치료하지 않거나 치료가 제대로 되지 않았을 경우)
C. 다음 네 가지 두통의 특성 중 최소한 두 가지:
   1) 편측위치
   2) 박동양상
   3) 중등도 또는 심도의 통증 강도
   4) 일상신체활동(걷거나 계단을 오르는 등)에 의해 악화 또는 이를 회피하게 됨

D. 두통이 있는 동안 다음 중 최소한 한 가지:
   1) 구역 그리고/또는 구토
   2) 빛공포증과 소리공포증
E. 다른 ICHD-3 진단으로 더 잘 설명되지 않음.

2. 조짐 편두통

A. 진단기준 B와 C를 충족하며 최소한 2번 발생하는 발작
B. 완전히 가역적인 다음의 조짐증상 중 한 가지 이상:
   1) 시각
   2) 감각
   3) 말 그리고/또는 언어(speech and/or language)
   4) 운동
   5) 뇌간
   6) 망막
C. 다음 여섯 가지 특성 중 최소한 세 가지:
   1) 최소한 한 가지 조짐증상이 5분 이상에 걸쳐 서서히 발생
   2) 두 가지 이상의 증상이 연속해서 발생함
   3) 각 조짐증상은 5-60분 동안 지속*
   4) 최소한 한 가지 조짐증상은 편측**
   5) 최소한 한 가지 조짐증상은 양성 증상***
   6) 조짐이 두통과 동반되거나, 또는 조짐 60분 이내에 두통이 따라 나타남
D. 다른 ICHD-3 진단으로 더 잘 설명되지 않음.

* 예를 들어, 한 번의 조짐 동안 3가지 증상이 생길 때 허용 가능한 최대 시간은 3×60분이다. 운동 증상은 72시간까지 지속될 수 있다.

** 실어증은 항상 편측 증상으로 간주된다; 구음장애는 그럴 수도 있고 아닐 수도 있다.

*** 섬광암점과 따끔거림은 조짐의 양성 증상이다.

3. 만성편두통

A. 3개월을 초과하는 기간 동안 한 달에 15일 이상 발생하며, 진단기준 B와 C를

충족하는 두통(편두통과 유사한 또는 긴장형두통과 유사)

B. 무조짐편두통 진단기준 B-D를 충족 그리고/또는 조짐편두통 진단기준 B와 C를 충족하는 발작이 최소한 5번 있었던 환자에서 발생

C. 3개월을 초과하는 기간 동안 한 달에 8일 이상은 다음 중 어느 것이든 충족
   1) 무조짐편두통의 진단기준 C와 D
   2) 조짐편두통의 진단기준 B와 C
   3) 발생 당시 환자가 편두통으로 판단하였으며, 트립탄이나 에르고트제재로 증상이 완화됨.

D. 다른 ICHD-3 진단으로 더 잘 설명되지 않음.

B. 두통으로 인한 일상생활 장애의 평가

두통으로 인한 일상생활의 의미있는 장애(headache-related disability)

신체적, 심리적, 사회경제적인 측면을 모두 포함하여 두통 환자가 겪게 되는 일상생활의 장애를 포괄적으로 의미하는 것이다. 즉, 두통으로 인한 신체적인 고통, 불안 또는 우울 등의 심리적 반응, 사회경제적인 비용의 증가, 학업 및 사회활동과 여가활동의 위축 등 삶의 질을 저하시키는 일체의 장애를 말한다.

두통으로 인한 일상생활 장애의 평가

편두통 예방치료의 목적은 궁극적으로 두통과 관계된 삶의 질 개선, 일상생활 장애의 호전이므로 편두통 예방치료의 필요 여부 및 치료 효과의 판정을 위해서는 두통의 빈도, 강도 등 통증 자체에 대한 평가 외에도 두통으로 인한 일상생활 장애에 대한 평가가 필요하다. 이런 목적을 달성하기 위해 다양한 두통평가도구가 임상에서 쓰이고 있으나, 대표적으로 MIDAS (Migraine Disability Assessment, 편두통 장애평가검사) 와 HIT-6 (Headache Impact Test 6, 두통영향 평가) 가 다양한 편두통 장애에 대한 평가로 타당성이 검증된 두통평가도구로서 임상시험의 지표 및 실제 진료에서 쓰이고 있어 아래에 제시한다.

최근에 도입된 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체는 고가의 약제로서 예방치료 효과의 판정과 지속적인 투여 필요성에 대한 판정이 더욱 중요하다. 두통빈도의 감소뿐 아니라, 타당성이 검증된 두통평가도구인 MIDAS와 HIT-6를 이용하여 예방치료의 효과 및 지속 여부를 치료 개시 3~6개월에 판정하는 것이 권고되고 있다. 미국두통학회의 권고안에 따르면 예방치료 개시 3-6개월 후에 다음과 같은 두통평가도구 척도의 호전이 있는 경우에는 예방치료의 효과가 있는 것으로 판정할 수 있다. (1) 기저 MIDAS 점수가 11~20 사이인 경우 5점 이상 감소되는 경우, (2) 기저 MIDAS 점수가 20 초과인 경우는 30% 이상 감소되는 경우, (3) HIT-6가 기저 점수에 비해서 5점 이상 감소되는 경우.

1. MIDAS (Migraine disability assessment test; 편두통장애평가검사)

MIDAS는 편두통이 일상생활에 미치는 영향을 평가하는 문항으로 구성되어 있다. 평가를 통해 두통 진료의사가 통증의 수준과 두통으로 인한 장애정도 및 최적의 치료를 결정하는데 유용한 정보를 제공할 수 있다.

총 5개 문항의 일 수를 합하여 MIDAS 점수를 계산한다. MIDAS 점수에 따라 다음과 같이 장애정도를 나눈다.

MIDAS 점수	장애 정도	MIDAS 등급
0-5	장애가 없거나 미약함	I
6-10	경도의 장애	II
11-20	중등도의 장애	III
200이상	심도의 장애	IV

편두통 장애 평가검사(MIDAS)

1	지난 3개월 동안 두통 때문에 학교 또는 직장에서 결근/결석 한 날이 며칠이나 됩니까?	[ ]일
	출근/출석은 하였으나 작업 또는 학업 능률이 절반 이하로 감소한 날이 며칠이나 됩니까?	[ ]일
2	지난 3개월 동안 두통 때문에 집안에서 가사일을 아무 것도 할 수 없었던 날이 며칠이나 됩니까?	[ ]일
	가사일을 하기는 하였으나 작업능률이 평소의 절반 이하로 감소한 날이 며칠이나 됩니까?	[ ]일
3	지난 3개월 동안 두통 때문에 친족/친구 기타 모임이나 여가 활동에 참가할 수 없었던 날이 며칠이나 됩니까?	[ ]일
총점수가 6일 이상이면 편두통으로 인한 장애가 있으므로 의사와의 상담이 필요합니다.		총점수 [ ]일

2. HIT-6 (Headache impact test; 두통영향 평가)

HIT-6는 통증, 사회기능, 역할기능, 인지기능, 심리적인 고통, 활력도를 측정하기 위한 6가지 질문으로 구성되어 있다. 각 질문에 대하여 5가지의 답변 중 하나를 선택하도록 구성되며, 답변에 따라 36~78점의 점수를 산정한다.

MIDAS가 편두통 환자만을 대상으로 하므로 다른 두통질환이 환자의 삶의 질에 미치는 영향 측정에는 적용할 수 없는 반면, HIT-6는 편두통을 포함한 두통 전반에서 환자에 미치는 영향을 측정할 수 있으며, 측정 범위도 장애뿐 아니라, 다양한 척도를 측정하여 보다 광범위한 삶의 질 측정이 가능하다는 장점이 있다.

두통영향 평가(HIT-6)				
전혀 없다(6점), 드물게 있다(8점), 종종 있다(10점), 자주 있다(11점), 항상 그렇다(13점)				
1	두통이 있을 때, 얼마나 자주 통증이 심하다고 느끼시나요?	□전혀 없다 □자주 있다	□드물게 있다 □항상 그렇다	□종종 있다
2	얼마나 자주 두통 때문에 집안일, 직장일, 학교 또는 사회활동 등 일상생활에 지장을 받나요?	□전혀 없다 □자주 있다	□드물게 있다 □항상 그렇다	□종종 있다
3	두통이 있을 때 누워서 쉬고 싶을 때는 얼마나 자주 있습니까?	□전혀 없다 □자주 있다	□드물게 있다 □항상 그렇다	□종종 있다
4	지난 4주 동안, 얼마나 자주 두통 때문에 일 또는 일상생활을 못할 정도로 자주 피곤했었나요?	□전혀 없다 □자주 있다	□드물게 있다 □항상 그렇다	□종종 있다
5	지난 4주 동안, 얼마나 자주 두통 때문에 짜증이나 신경질이 났습니까?	□전혀 없다 □자주 있다	□드물게 있다 □항상 그렇다	□종종 있다
6	지난 4주 동안, 얼마나 자주 두통 때문에 일 또는 일상생활에 집중하기 힘들었습니까?	□전혀 없다 □자주 있다	□드물게 있다 □항상 그렇다	□종종 있다
※ 총점수가 50점 이상이면 두통으로 인한 영향이 크므로 의사와의 상담이 필요합니다.			총점수	점

참고문헌

1. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache* 2019 Jan;59(1):1-18.
2. Luedtke K, Basener A, Bedei S, Castien R, Chaibi A, Falla D, Fernández-de-Las-Peñas C, Gustafsson M, Hall T, Jull G, Kropp P, Madsen BK, Schaefer B, Seng E, Steen C, Tuchin P, von Piekartz H, Wollesen B. Outcome measures for assessing the effectiveness of non-pharmacological interventions in frequent episodic or chronic migraine: a Delphi study. *BMJ Open 2020* Feb; 12;10(2):e029855.
3. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, Becker WJ, Ferrari MD, Goadsby PJ, Pozo-Rosich P, Wang SJ, Houle TT, Hoek TCVD, Martinelli D, Terwindt GM; International Headache Society Clinical Trials Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia* 2020 Sep;40(10):1026-1044.
4. Hye-Seung Lee, Chin-Sang Chung, Hee-Jung Song, Hye-Sun Park. The reliability and validity of the MIDAS (Migraine Disability Assessment) questionnaire for Korean migraine Sufferers. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18:287-291.
5. Min-Kyung Chu, Hyoung-June Im, Young-Su Ju, Kyung-Ho Yu, Hyeo-Il Ma, Yun Joong Kim, et al. Validity and reliability assessment of Korean Headache impact test-6 (HIT-6). *J Korean Neurol Assoc* 2009;27:1-6.

C. 두통일기

두통일기는 임상의사가 환자의 치료반응을 평가하는데 있어서 매우 유용하며, 환자가 스스로 본인의 두통 패턴을 파악하고, 유발인자를 회피하도록 돕는 교육적 효과도 있다. 따라서 예방치료를 고려하는 환자에게는 필수적이며, 가능하다면 모든 편두통환자에게 적용하는 것이 좋다.

두통일기는 두통이 발생하였을 때 증상 및 유발인자 등을 기록하고, 두통이 멈춘 후에 두통의 완화요인, 급성기약물복용 여부 및 치료 반응, 두통의 지속시간 등을 전향적으로 기록하는 것이 이상적이다. 그러나 현실적으로는 두통발작 중에 기록지를 작성하는 것이 어려우므로, 매일 취침 전에 그날의 두통 여부에 대해서 후향적으로 기록하도록하는 방법을 사용할 수 있다. 두통이 잦거나 만성편두통인 경우 이 방법이 특히 권장된다.

일반적으로 임상 현장에서 사용되는 일기의 경우 필수적인 항목은 다음과 같다.

- 두통의 강도(경도/중등도/심도): 경도의 두통이란 두통으로 인해 일상생활에 영향을 받지 않는 정도의 두통, 심도의 두통은 두통이 너무 심해 일상생활을 전혀 할 수 없는 정도의 두통을 의미하며, 중등도의 두통은 그 중간을 의미한다. 만성편두통 환자의 경우 경도의 지속성 두통을 기록하지 않는 경우가 많으나, 환자가 머리가 맑지 않은 날에는 경도의 두통이 지속되고 있을 가능성이 높으므로 이것 또한 기록하도록 교육해야 한다. 편두통삽화가 2일 이상 지속된 경우 각각의 날짜에 대해서 모두 기록한다.
- 급성기약물(복용여부/종류/용량/효과): 복용 후 2시간째에 효과를 판정하도록 교육한다. 완전호전, 부분호전, 무반응으로 나누어 기록하고, 부분호전 및 무반응시의 대응책을 담당의가 사전에 결정하여 교육하는 것이 좋다.
- 유발요인: 당일 또는 전일의 특별한 사건, 생활습관의 변화, 특정한 음식의 섭취 등을 기록하도록 한다.
- (여성의 경우) 생리주기: 두통여부와 상관없이 월경이 일어난 모든 날에 표시하도록 한다.

이 외에도 임상상황에 따라 항목을 추가하거나 삭제할 수 있다. 삼차자율신경두통과의 감별진단 등 특수한 목적이 있거나, 여러 가지 두통 양상이 혼재된 환자의

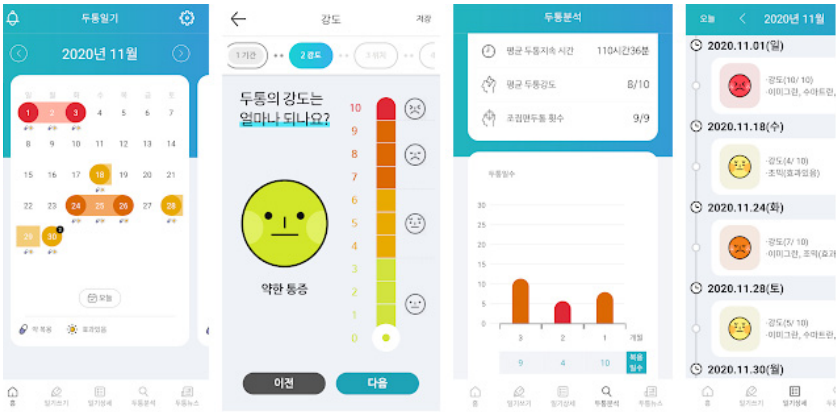
경우 두통발생시각, 두통의 양상, 동반증상(구역, 구토, 자율신경증상 등), 두통의 위치 등을 필요에 따라 추가하여 기록하도록 교육할 수 있다.

종이로 된 두통일지 또는 모바일 어플리케이션을 사용할 수 있다. 모바일 어플리케이션은 대한두통학회 두통일기로 안드로이드 구글플레이 또는 애플앱스토어에서 무료로 다운로드가 가능하다.

두통일기의 예시

날짜	생리기간	양상			강도			진통제복용	효과			복용횟수	동반증상	유발요인	전조증상
		①	②	③	+	++	+++		◎	○	X				
1															
2															
3															
4						+++		v		◎		1	어지러움	수면부족	v
5															
6															
7															
8															
9	v					+++		v		○		2	메스꺼움	생리시작	
10	v					+									
11	v														
12	v														
13	v														
14	v														

두통일기 모바일 어플리케이션의 예시



D. 편두통 예방약물의 용량, 부작용 및 금기사항

1. 일반적인 용량 및 흔한 부작용

경구 편두통 예방치료제를 사용할 때 시작 용량은 일반적으로 낮은 용량에서 시작하여 해당 약제와 연관된 치료 효과, 순응도 및 부작용 유무를 확인하면서 천천히 증량하도록 한다. 환자 개개인마다 개별 약제의 치료효과와 부작용을 보이는 용량이 상이할 수 있음을 유의해야 하며, 일반적으로 동양인의 경우 서양인에 비해 낮은 용량에서도 치료효과가 관찰되는 경우가 흔하다.

약물	용량범위_1일	부작용
베타차단제		
프로프라놀롤	20-160 mg	피로, 어지럼, 우울, 생생한 꿈
메토프롤롤	50-200 mg	피로, 어지럼, 우울, 생생한 꿈
아테놀롤	50-200 mg	피로, 어지럼, 우울, 생생한 꿈, 숨참, 서맥, 심계항진, 구역
나돌롤	40-160 mg	피로, 어지럼, 우울, 생생한 꿈, 숨참, 서맥, 심계항진, 구역
네비볼롤	2.5-5 mg	두통, 어지럼, 감각이상, 악몽, 위장장애, 호흡곤란, 가려움, 부종
비소프롤롤	1.25-10 mg	서맥, 두통, 어지럼, 구역, 구토, 설사, 변비, 피로
핀돌롤	5-30 mg	불면증, 어지럼, 피로, 악몽, 소화불량, 호흡곤란, 근육통, 관절통
칼슘통로차단제		
플루나리진	5-10 mg	체중증가, 졸림, 입마름, 어지럼, 저혈압, 우울
신나리진	25-50 mg	체중증가, 졸림, 입마름, 어지럼, 저혈압, 우울
베라파밀	120-480 mg	심계항진, 부종, 부정맥, 발진
니카르디핀	40-80 mg	변비, 안면홍조, 무력, 두통, 근육통, 떨림, 어지럼
니페디핀	15-60 mg	변비, 안면홍조, 무력, 두통, 근육통, 떨림, 어지럼
니모디핀	90 mg	위장장애, 두통, 현기증, 졸음, 떨림
안지오텐신수용체차단제/안지오텐신전환효소억제제		

칸데사르탄	4-16 mg	저혈압, 울혈심부전의 악화
리시노프릴	10-20 mg	어지럼, 두통, 기침, 피로, 근육경련, 설사, 저혈압
텔미사르탄	40-80 mg	고칼륨혈증, 어지럼, 저혈압, 발진, 근육통
항우울제		
아미트리프틸린	2.5-50 mg	체중증가, 변비, 무력증, 어지럼, 졸림, 피로, 시야흐림, 입마름
벤라팍신	37.5-150 mg	졸림, 불면, 어지럼, 두통, 구역, 입마름, 불안, 성기능장애
플루옥세틴	10-80 mg	무력, 구역, 설사, 불면, 식욕부진, 발기부전, 떨림, 불안, 초조
노르트리프틸린	25-150 mg	체중증가, 변비, 무력, 어지럼, 졸림, 피로, 시야흐림, 입마름
뇌전증약		
토피라메이트	12.5-150 mg	감각이상, 체중감소, 기억장애
디발프로엑스나트륨	250-1500 mg	구역, 체중증가, 떨림, 탈모, 졸림, 어지럼, 구토, 약물상호작용
발프로산	600-2000 mg	구역, 체중증가, 떨림, 탈모, 졸림, 어지럼, 구토, 약물상호작용
가바펜틴	300-1800 mg	말초부종, 어지럼, 졸림, 실조증, 체중증가
레베티라세탐	500-2000 mg	무력증, 피로, 졸음, 어지럼, 근육통, 복시, 발진, 기침
조니사미드	100-600 mg	체중감소, 복시/시각장애, 졸림, 의욕저하
트립탄		
프로바트립탄	2.5-5 mg	트립탄감각(저림, 욱씬거림, 이상한 느낌, 온열감, 작열감, 냉감, 목과 가슴을 포함한 몸의 압박감 및 조임), 어지럼, 졸림, 피곤함, 무력증, 두통, 구역
나라트립탄	1-2 mg	트립탄감각, 어지럼, 졸림, 피곤함, 무력증, 두통, 구역
졸미트립탄	2.5-7.5 mg	트립탄감각, 어지럼, 졸림, 피곤함, 무력증, 두통, 구역
칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체		
갈카네주맙	120-240 mg (1개월에 한 번 피하주사)	주사부위 통증 및 불편감, 발적, 상기도감염, 변비
프레마네주맙	225 mg (1개월에 한 번 피하	주사부위 통증 및 불편감, 발적, 상기도감염, 변비

	주사) 675 mg (1분기에 한 번주사)	
에레누맙	70 mg or 140 mg (1개월에 한 번 피하주사)	주사부위 통증 및 불편감, 발적, 상기도감염, 변비
앱티네주맙	100 mg or 300 mg (1분기에 한 번 정맥주사)	주사부위 통증 및 불편감, 발적, 상기도감염, 변비
보툴리눔독소		
보툴리눔독소	155 units (5 unit로 31군데 근육주사)	주사부위 통증 및 불편감, 경부통증, 근육통, 근력저하, 안검하수

2. 금기사항

약물	금기사항
베타차단제	
프로프라놀롤	심한 천식, 당뇨, 말초혈관병, 심장전도장애, 울혈성심부전
메토프롤롤	심한 천식, 당뇨, 말초혈관병, 심장전도장애, 울혈성심부전
아테놀롤	심한 천식, 당뇨, 말초혈관병, 심장전도장애, 울혈성심부전, 치료 안된 크롬친화성세포종
나돌롤	심한 천식, 당뇨, 말초혈관병, 심장전도장애, 울혈성심부전, 모노아민산화효소억제제 사용(2주이내)
네비볼롤	심한 천식, 말초혈관병, 심장전도장애, 울혈성심부전
비소프롤롤	서맥, 당뇨성 케토산증, 급성 심부전, 치료 안된 크롬친화성세포종, 중증 천식/만성 폐색성 폐질환
핀돌롤	천식, 중증 심부전, 서맥, 부정맥, 임신, 수유
칼슘통로차단제	
플루나리진	심한 우울, 파킨슨병 기타 피라미드외로 증상
신나리진	심한 우울, 파킨슨병 기타 피라미드외로 증상
베라파밀	서맥, 심장전도장애, 동결절기능부전 증후군, 중증근무력증, 급성심근경색
니카르디핀	뇌출혈후 지혈 안된 상태, 급성뇌졸중, 두개내압상승, 심근경색, 중증신질환, 대동맥판막협착증
니페디핀	대동맥판막협착증, 급성심근경색, 불안정형 협심증, 임신, 리팜피신 복용중
니모디핀	과민증, 임신, 수유부, 중증간질환, 뇌전증약, 리팜피신복용 중
안지오텐신수용체차단제/안지오텐신전환효소억제제	
칸데사르탄	혈관부종병력, 임신, 수유
리시노프릴	선천성 또는 특발성혈관부종, 다른 sulfonamide유도약물에 대한 과민
텔미사르탄	혈관부종병력, 중증간질환, 임신, 수유
항우울제	
아미트리프틸린	심근경색 급성기, cisapride나 모노아민산화효소억제제 사용

벤라팍신	모노아민산화효소억제제 병용, 수유중인 여성 주의
플루옥세틴	모노아민산화효소억제제, thioridazine, pimozide등 병용
노르트리프틸린	심근경색후 급성회복기, cisapride 사용, 모노아민산화효소억제제 사용
뇌전증약	
토피라메이트	약물과민, 신장질환, 요로계 결석
디발프로엑스나트륨	간질환, 췌장염, 임신, 요소순환질환, 저혈소판증
발프로산	간질환, 췌장염, 임신, 요소순환질환, 저혈소판증
가바펜틴	중증신질환
레베티라세탐	중증신질환, 이전 과민반응병력
조니사미드	약물과민, 신장질환, 요로계 결석
트립탄	
프로바트립탄	심혈관질환(관상동맥질환, 심근경색, 허혈성심질환, 뇌졸중, 말초혈관질환, 기타 심장질환), 조절되지 않는 고혈압, 다른 혈관수축제 복용, MAO억제제 복용, 임신
나라트립탄	심혈관질환(관상동맥질환, 심근경색, 허혈성심질환, 뇌졸중, 말초혈관질환, 기타 심장질환), 조절되지 않는 고혈압, 다른 혈관수축제 복용, MAO억제제 복용, 임신
졸미트립탄	심혈관질환(관상동맥질환, 심근경색, 허혈성심질환, 뇌졸중, 말초혈관질환, 기타 심장질환), 조절되지 않는 고혈압, 다른 혈관수축제 복용, MAO억제제 복용, 임신
칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체	
갈카네주맙	약물과민, 심혈관질환, 조절되지 않는 고혈압, 임신
프레마네주맙	약물과민, 심혈관질환, 조절되지 않는 고혈압, 임신
에레누맙	약물과민, 심혈관질환, 조절되지 않는 고혈압, 임신
앱티네주맙	약물과민, 심혈관질환, 조절되지 않는 고혈압, 임신
보툴리눔독소	
보툴리눔독소	약물과민, 신경근육질환(중증근무력증 등), 임신, 수유, 근이완제 복용

E. 지침 개발 과정

E.1 이해당사자의 참여

E.1.1 지침 제정 참여자 및 역할

운영위원회

· 위원장: 인제대학교 신경과 정재면
· 부위원장: 성균관대학교 신경과 정필욱
· 간사: 제생병원 신경과 김병수
· 위원: 중앙대학교 신경과 박광열, 서울의료원 신경과 안진영
· 역할
  - 진료지침 개발 기획 및 개발 방법 결정
  - 진료지침 검색과 선별, 평가 등 상세 수용개작 과정에 대한 전체 방법론 마련
  - 실무위원회 자문 및 개발 과정 검토
  - 진료지침의 보급 및 실행 전략 마련

자문위원회

· 을지대학교 신경과 김병건
· 한림대학교 신경과 조수진
· 연세대학교 신경과 주민경
· 가톨릭대학교 신경과 박정욱
· 고려대학교 신경과 고성범
· 역할
  - 실무위원회 자문 및 개발 과정 검토

실무위원회 및 근거평가 그룹

· 성균관대학교 신경과 문희수
· 인제대학교 신경과 박홍균
· 가톨릭대학교 신경과 배대웅
· 경북대학교 신경과 서종근
· 한림대학교 신경과 손종희

· 이화여자대학교 신경과 송태진
· 전남대학교 신경과 이승한
· 고려대학교 신경과 오경미
· 성균관대학교 신경과 이미지
· 경찰병원 신경과 차명진
· 최윤주신경과의원 최윤주
· 한국보건의료연구원 최미영 – 체계적 문헌고찰 전문가
· 연세대학교 가정의학과 권유진

E.1.2 환자의 관점과 선호도에 대한 고려

국내 편두통 환자의 경우 예방약물의 과소치료가 문제가 된다. 적절하게 두통에 의한 장애를 감소시키고자 하는 의료진의 노력에도 불구하고 급성기 약제의 과용과 예방치료의 필요성에 대한 의료진 및 환자의 이해부족이 큰 원인이 된다. 잘 설계된 임상연구가 거의 없음을 감안하여 이미 출간된 편두통 진료지침을 참고하여 의료진의 편두통 환자 진료에 있어 예방치료의 고려점 들을 제공하고자 하였다. 약제의 효능과 함께 부작용에 따른 환자의 선호도를 파악할 수 있도록 각 약제별로 기술하고자 하였으며 금기사항 등을 제공하였다. 부록에도 각 약제별 특성을 정리하여 제공하고자 하였다. 특히 최근 개발되어 소개되고 있는 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체는 그 효과에도 불구하고 보험급여가 되지 않아 환자의 선호도가 떨어지는 문제가 있음도 고려하고자 하였다.

E.1.3 운영

합의 원칙의 결정

· 대면회의 및 비대면 회의, 이메일, SNS를 통한 합의

저자원칙의 결정

· 최종 보고서: 정재면

· 저자 포함: 개발그룹 전체

E.2 지침이 다루는 인구 집단

· 성인 편두통 환자(남녀 모두, 동반질환 포함)

· 소아는 제외

E.3 지침 사용 대상자

편두통을 치료하는 1, 2, 3차 의료기관 의사 및 두통과 관련된 진료, 투약, 및 행정에 종사하는 의사, 간호사, 약사, 의료행정가, 그리고 편두통 환자와 일반인을 포함

E.4 지침의 범위와 목적

본 지침은 국내 임상 상황에서 성인 편두통 환자를 진료할 때 삽화편두통 및 만성편두통 환자에 대하여 표준화된 예방약물 사용을 제시함으로써, 이에 대한 정확한 이해 및 효율적인 치료를 증진시킬 목적으로 개발되었다.

E.5 외부 검토

잠재적 승인기구

· 대한두통학회

· 대한신경과학회

· 대한가정의학회

외부검토자

· 강북삼성병원 가정의학과 전문의 정현숙

· 인제대 서울백병원 비뇨의학과 전문의 여정균

· 인제대 서울백병원 가정의학과 전문의 조영규
· 강북삼성병원 간호사 이나현
· 중앙대학교병원 약사 임형미
· 부산대학교병원 마취통증의학과 전문의 김은수
· 중앙대학교병원 정신건강의학과 전문의 김선미

E.6 보급 전략

· **Online**
  - 대한두통학회와 대한신경과학회 홈페이지 게시
  - Online book (webbook) 게시

· **인쇄물**
  - 대한두통학회지와 대한신경과학회지에 게재
  - 별도의 책 출판: 학술대회, 집담회 등에서 배포

E.7 갱신 절차

· 본 진료지침은 매년 초 두통학회의 진료지침위원회를 개최하여 다음과 같이 지침의 개정 필요성이 뚜렷한 경우 갱신 여부를 결정할 예정이다.
  - 새로운 예방치료 약물의 개발로 인한 치료 방법의 중대한 변화
  - 편두통 진단 분류의 중대한 변화
  - 편두통 예방약물의 새로운 중대한 부작용의 발견
  - 건강보험급여 조건의 변경으로 인해 예상되는 약물 사용 행태의 중대한 변화

E.8 이해관계 선언 및 편집의 독립성

· 운영위원회 및 실무위원회의 모든 위원은 자문료, 연구비, 지적재산권 등의 재정적 이해상충, 지적이해상충, 그리고 개인적 이해상충을 문서로 공개하였다.

· 편두통 예방치료약제 진료지침은 두통학회 자체의 예산으로 개발되었으며, 외부 기관의 재정적 후원을 지원받지 않았다. 본 진료지침위원회는 진료지침의 개발과정에 있어 두통학회와 독립적으로 운영되었으며, 재정적 지원으로 인한 직, 간접적인 어떠한 영향도 받지 않았다. 지침 개발에 참여한 모든 운영위원과 실무위원 및 방법론 전문가는 다음과 같은 사항에 대하여 이해상충관계

혹은 잠재적인 이해관계에 있지 않음을 서면으로 확인하였다.
- 지침의 권고안과 관련된 특정기관 혹은 제약회사의 자금지원을 받아 연구를 수행하였거나 경제적 이익에 대한 권리를 제공받은 경우
- 지침에 소개된 약제에 관한 지적재산권 소유 여부 및 상충 혹은 이해관계가 있는 경우
- 권고안 개발 내용과 관련된 주제로 1,000만 원 이상의 후원 혹은 사례금을 받고 자문을 한 경우

· 권고안에 포함된 특정 약제의 국내임상시험과 관련된 일부 개발 참여 위원은 해당 약제의 권고안 개발에서 제외하였으며, 해당 약제의 권고안 결정을 위한 논의에서 제외하고 투표권을 제한하였다.

E.9 진료지침 실행의 장애요인과 촉진 요인

· 편두통 진료지침은 사용자가 진료 중에 쉽게 참고할 수 있도록 편두통의 진단기준, 지침에 소개되어 있는 약물의 일반적인 용량, 부작용, 금기사항을 정리하여 제공하고 있으며, 두통으로 인한 장애정도의 평가를 위한 도구와 환자를 위한 두통일기도 제공하여 지침의 실행에 도움을 주고자 하였다.

· 본 진료지침의 사용자인 두통 환자를 진료하는 의료진에게 있어 경구약물을 처방하는 것은 어려움이 없으나, 비경구약물인 보툴리눔독소와 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체는 근거수준이 높은 사실에도 불구하고 실행에 장애가 있을 수 있다.

· 보툴리눔독소는 의사가 직접 환자에게 정해진 위치에 주사해야 하는 기술적인 숙련도가 그 치료효과에 영향을 미친다. 따라서 교육과 훈련이 필요하며, 두통학회에서 정기적으로 개최하는 두통보수교육을 통해 보툴리눔독소 주사술기에 관한 워크샵을 제공하여 사용을 촉진하고 있다.

· 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체는 편두통 예방효과가 탁월하나 건강보험급여가 적용되지 않아 사용에 제한이 되는 현실이다. 두통학회에서는 더 많은 편두통 환자가 경제적인 어려움 없이 사용할 수 있도록 정책적인 방안을 추진중이다.

E.10 진료지침의 수행 정도에 대한 감독 및 평가

· 본 진료지침이 임상 현장에서 적절히 사용되는지를 평가하기 위해 두통학회의

학술위원회와 진료지침위원회가 공동으로 매년 하반기에 주요 지침 사용자를 대상으로 지침의 실행 정도와 권고사항에 대한 순응도를 평가한다. 이때 지침의 실행에 관한 장애요인과 촉진요인을 함께 조사하여 진료지침의 개정 시에 반영한다.

- 이와 함께 권고안에 소개된 약제의 사용 추이를 건강보험공단 약제 통계를 토대로 두통학회 차원의 연구를 수행하여 예방치료의 적절한 실행에 관한 데이터를 수집, 분석한다. 이러한 연구는 다음 개정 전까지 완료되도록 추진한다.

F. 범위결정과 핵심질문

F.1 범위결정

· 대상환자군(Population): 성인 편두통 환자(삽화편두통 및 만성편두통)
· 중재법(Intervention): 예방약제(preventive drugs)
  - 뇌전증약
  - 베타차단제/칼슘통로차단제/안지오텐신수용체차단제/안지오텐신전환효소억제제
  - 항우울제
  - 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체
  - 보툴리눔독소
  - 트립탄
· 지침 사용자(Professional): 1, 2, 3차 의료기관의사, 간호사, 보건전문가 등
· 치료 결과(Outcome): 편두통 예방약제 임상적 치료 결과
· 지침이 사용되는 환경(Healthcare setting): 국내 1, 2, 3차 의료 환경

F.2 핵심질문

F.2.1 선정과정

· 핵심질문 및 관련 검색어를 실무위원회에서 일차적으로 작성 후 운영위원회에서 취합하여 검토 후 선정한 후 자문위원회의 검토 및 승인을 거쳐 최종 선정하였다.
· 진료지침의 최종 권고안은 핵심질문을 기반으로 도출하였다.
· 핵심질문은 대상 환자·인구집단(P, patient population), 중재법(I, intervention), 비교 중재법(C, comparator), 중재 결과(O, outcome) 내용을 구체적으로 포함하였다.
  - 대상 환자·인구집단: 대상 환자·인구집단의 연령, 성별, 임상적 특성 및 증상, 특정 질환에 대한 이력, 이전 치료 등의 구체적 특성을 하위집단 개념으로 최대한 구분하여 기술하였다.
  - 중재법: 대상 중재법을 편두통 예방 약물의 기전에 따라 8개의 군으로 정의하였다.
  - 비교 중재법: 편두통 예방약물의 효과를 판정하기 위해 위약의 효과와 비교

하였다. 핵심질문에 따라 포함되지 않는 경우도 있었다.
- 중재결과: 예방 치료의 목적 대상이 되는 해당 중재법의 임상적 주요 결과(두통 발작 일수의 감소, 강도의 감소) 등을 기술하였다.
- 진료환경: 국내 일차의료 환경에서 편두통 예방예방 약물이 쉽게 처방되어 적용될 수 있도록 장애요인과 촉진요인을 기술하였다.

· 검색어
- 핵심질문의 PICO에 해당하는 영문 검색어를 정리하였다.
- 실무위원회에서 핵심질문에 대한 검색어를 선정하여 근거자료 검색에사용하였다.

F.2.2 최종 선정된 핵심질문

1. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료를 고려해야 하는 요인들(두통빈도, 두통강도, 환자의 선호도, 일상생활에 대한 영향 등)은 무엇인가?
2. 성인 편두통 환자에서 예방치료의 중단은 어떻게 결정해야 하는가?
3. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 베타차단제를 사용하는 것이 타약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?
4. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 칼슘통로차단제를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?
5. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 안지오텐신수용체차단제(angi- oten-sin receptor blocker)나 안지오텐신전환효소억제제(angioten- sin-convert-ing enzyme inhibitor)를 사용하는 것이 타약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?
6. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 항우울제를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?
7. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 뇌전증약을 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?
8. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체(calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibody)를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?
9. 성인 만성편두통 환자에서 예방치료로 뇌전증약을 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

10. 성인 만성편두통 환자에서 예방치료로 비뇌전증약(베타차단제, 칼슘통로차단제, 안지오텐신전환효소억제제, 항우울제)을 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?
11. 성인 만성편두통 환자에서 예방치료로 보툴리눔독소(botulinum toxin)를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?
12. 성인 만성편두통 환자에서 예방치료로 칼시토닌유전자연관펩티드 단클론항체(calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibody)를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?
13. 편두통이 있는 임산부에서 예방치료로 약물을 사용하는 것이 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?
14. 월경편두통 환자에서 단기예방치료로 트립탄을 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

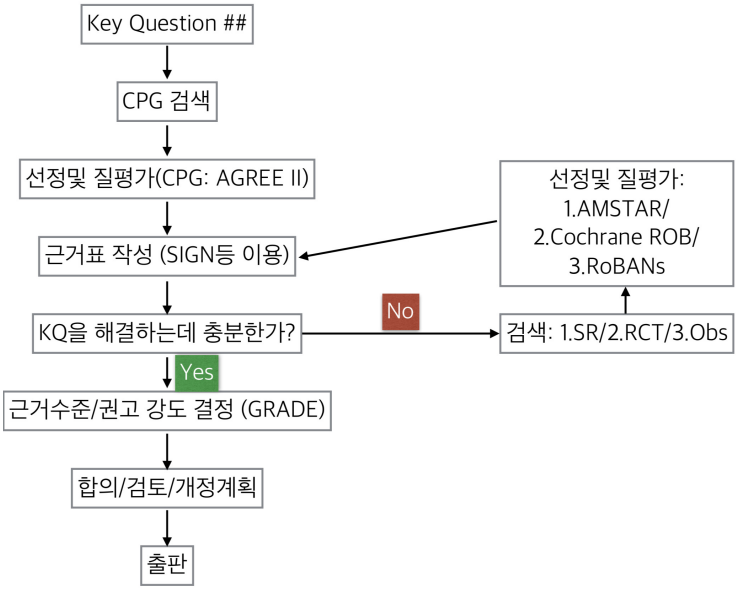
G. 개발의 엄격성

G.1 개발방법

· 수용개발(Adaptation)을 채택함.

- 2012-2020년까지의 진료지침 + 1946-2020년 사이 연구를 핵심질문별로 다시 검색
- 그 외 수기로 논문 추가 조사(논문의 참고문헌 등)

G.2 지침 및 근거검색



· 진료지침 검색

- 정보원
  - Guideline international network
  - OVID-MEDLINE
  - OVID-EMBASE

◦ 수기검색

· 근거 검색

- 검색원
  - ◦ 전자문헌 검색: 상기
  - ◦ Ovid DB(MEDLINE/EMBASE)
  - ◦ Cochrane library
  - ◦ KoreaMed
  - ◦ 수기검색(gray literature)

G.3 검색된 진료지침 및 연구 결과 선별

• 선정 기준

- 핵심질문과 일치하는 PICO를 포함
- 동료검토가 이루어진 것
- 한국어 또는 영어로 출판된 것
- 근거기반 방법론을 사용한 것
- 2012년 이후 출판

G.4 검색된 진료지침 및 연구 결과 평가

• 진료지침은 AGREE-II를 이용하여 평가.

한국형 AGREE 2.0를 통한 국내외 임상 진료지침의 질 평가

총 19개의 국외 편두통 예방치료 임상진료지침에 대하여 한국형 AGREE 2.0에 의거하여 평가를 시행하였으며, 결과는 다음과 같다. 영역별 평가점수 중 개발의 엄격성 항목에서 60%에 미달되는 10개의 진료지침을 제외하였다.

	영역별 평가 점수(%)						
	1. 범위와 목적	2. 이해당사자 참여	3. 개발의 엄격성	4. 표현의 명확성	5. 적용성	6. 편집의 독립성	전반적 평가
CPG 1	94.4	77.8	88.5	91.7	79.2	100.0	87.5
CPG 2	100.0	94.4	96.9	100.0	91.7	100.0	95.8
CPG 3	52.8	47.2	32.3	69.4	14.6	0.0	66.7
CPG 4	91.7	66.7	24.0	75.0	20.8	100.0	58.3
CPG 5	77.8	77.8	76.0	91.7	43.8	87.5	83.3
CPG 6	63.9	55.6	60.4	88.9	31.3	66.7	75.0
CPG 7	94.4	86.1	90.6	86.1	64.6	95.8	95.8
CPG 8	50.0	50.0	31.3	72.2	16.7	0.0	41.7
CPG 9	80.6	44.4	41.7	50.0	0.0	100.0	70.8
CPG 10	63.9	63.9	46.9	69.4	45.8	45.8	54.2
CPG 11	61.1	52.8	34.4	47.2	50.0	58.3	33.3
CPG 12	97.2	58.3	74.0	97.2	45.8	83.3	66.7
CPG 13	97.2	61.1	81.3	94.4	50.0	66.7	75.0
CPG 14	16.7	22.2	7.3	13.9	16.7	66.7	41.7
CPG 15	66.7	44.4	51.0	75.0	25.0	87.5	37.5
CPG 16	77.8	52.8	62.5	72.2	37.5	54.2	79.2
CPG 17	61.1	61.1	40.6	52.8	54.2	79.2	62.5
CPG 18	66.7	44.4	35.4	61.1	16.7	50.0	58.3
CPG 19	100.0	77.8	93.8	100.0	58.3	75.0	83.3

CPG 1. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology* 2012:78:1337-1345.

CPG 2. Pringsheim T, Davenport JW, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. Can J Neurol Sci 2012 Mar;39(2 Suppl 2):S1-59.

CPG 3. Cvetković VV, Kes VB, Serić V, Solter VV, Demarin V, Janculjak D, et al. Croatian society for neurovascular disorders, croatian medical asso-

ciation. Report of the croatian society for neurovascular disorders, croatian medical association. Evidence based guidelines for treatment of primary head aches 2012 update. *Acta Clinica Croatica* 2012;51(3):323-378.

CPG 4. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, Carlsen L, Maarbjerg S, Lund N, et al. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain: Danish Headache Society, 2nd edition, 2012. J Headache Pain 2021 Apr 8;22(1):22

CPG 5. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. J Headache Pain 2014;15:2

CPG 6. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. J Headache Pain 2012 May;13 Suppl 2(Suppl 2):S31-70.

CPG 7. Beithon J, Gallenberg M, Johnson K, Kildahl P, Krenik J, Liebow M, Linbo L, Myers C, Peterson S, Schmidt J, Swanson J. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Headache. http://bit.ly/Headache0113. Updated January 2013.

CPG 8 NICE guideline for headache in over 12s(2012) (2015 update) 2015

CPG 9. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2016;86:1818-1826.

CPG 10. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. Headache. 2019 Jan; 59(1):1-18

CPG 11. Osipova VVF, Artemenko EG, Lebedeva AR, Azimova ER, Latysheva YE, Sergeev NV, et al. Diagnosis and Treatment of Migraine: Recommendations of Russian Experts. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2017;117(2):28-42

CPG 12. Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, Evers S, Jensen R, Lainez M, et al. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. Eur J Neurology 2020;19:1102-1116.

CPG 13. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. J Headache Pain 2019;20(1):6

CPG 14. Gago-Veiga AB, Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Guerrero ÁL, Irimia P, Láinez JM, et al. Evidence and experience with onabotulinumtoxinA in chronic migraine: Recommendations for daily clinical practice. Neurologia (Engl Ed). 2019;34(6):408-417.

CPG 15. Becker WJ, Findlay T, Moga C, Scott NA, Harstall C, Taenzer P. Guideline for primary care management of headache in adults. Can Fam Physician. 2015;61(8):670-9.

CPG 16. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, Mitsikostas D, Ahmed F, Pozo-Rosich P, et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. J Head- ache Pain 2018;19:91.

CPG 17. Vatzaki E, Straus S, Dogne JM, Burgos JG, Girard T, Martelletti P. Latest clinical recommendations on valproate use for migraine prophylaxis in women of childbearing age: overview from European medicines agency and European headache federation. J Headache Pain 2018; 19(1):68.

CPG 18. Giacomozzi ARE, Vindas AP, Da Silva AA, Bordini CA, Buonanotte CF, De Paula Roesier CA et al. Latin American consensus on guidelines for chronic migraine treatment. Arq Neuropsiquiatr 2013;71:478-486.

CPG 19. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine. (SIGN publication no. 155) Edinburgh: SIGN, 2018. Available from: www.sign.ac.uk

채택된 편두통 진료지침의 근거수준 및 권고강도의 정의

1. 2012 AAN (Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults)

Level A: Medications with established efficacy (>2 Class I trials)
Level B: Medications are probably effective (1 Class I or 2 Class II studies)
Level C: Medications are possibly effective (1 Class II study)
Level U: Inadequate or conflicting data to support or refute medication use
Other: Medications that are established as possibly or probably ineffective

2. 2012 Canadian (Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis)

Recommendation Grade	Benefits versus Risks	Clinical Implication
Strong-high quality evidence	Benefits clearly outweigh risks and burdens for most patients	Can apply to most patients in most circumstances
Strong-moderate quality evidence	Benefits clearly outweigh risks and burdens for most patients	Can apply to most patients, but there is a chance the recommendation may change with more research
Strong-Low quality evidence	Benefits clearly outweigh risks and burdens for most patients	Can apply to most patients, but there is a good chance the recommendation could change with more research
Weak-high quality evidence	Benefits are more closely balanced with risks and burdens for many patients	Whether a medication is used will depend upon patient circumstances
Weak-Moderate quality evidence	Benefits are more closely balanced with risks and burdens for many patients	Whether a medication is used will depend upon patient circumstances, but there is less certainly about when it should be used
Weak-low quality evidence	Benefits are more closely balanced with risks and burdens	There is considerable uncertainty about when to use this medication

3. 2014 French (Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children)

Efficacy demonstrated (grade A methodology)

Efficacy probable (grade B or C methodology)

Efficacy doubtful (grade B or C methodology)

- a grade A recommendation is based on scientific proof established by studies with a high level of evidence such as adequately-powe- red comparative, randomised trials without major bias, or comparative, randomised meta-analyses or decision analyses based on well-conducted studies.
- a grade B recommendation is based on a scientific presumption provided by studies with an intermediate level of proof, such as randomised, comparative trials with low power, cohort studies, well-conducted non-randomised comparative studies or cohort studies.
- a grade C recommendation is based on studies with a lower level of proof such as case-control studies or case series.

4. 2012 Italian (Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version)

Level I Drugs with high efficacy supported by statistically significant data (evidence of at least two controlled, randomized studies versus placebo or versus active drugs of proven efficacy) or very high clinical benefit for patients (clinical effectiveness +++) and with no severe adverse events

Level Ⅱ Drugs whose value of efficacy is statistically of lower significance compared to drugs of group I and with a less significant clinical benefit for patients (clinical effectiveness ++) and no severe adverse events

Level Ⅲ Drugs showing efficacy from a statistical point of view but not from a clinical point of view (contrasting results or evidence is not conclusive). The drugs belonging to this group were further subdivided into two subgroups:

(a) Drugs with no severe adverse events

(b) Unsafe drugs or with complex indications for use (e.g. special diets) or

important pharmacological interactions

Level IV Drugs of proven efficacy but with frequent and severe adverse events or drugs whose efficacy has not been proven from a clinical or statistical point of view (no difference with respect to placebo). Drugs with unknown clinical patient benefit or statistical significance of efficacy (data unavailable or insufficient)

5. 2013 ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Headache)

High Quality Evidence = Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate Quality Evidence = Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low Quality Evidence = Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate or any estimate of effect is very uncertain.

6. 2018 AHS (The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice)

Established efficacy: More than 2 Class I trials based on AAN Scheme for Classification of Evidence

Probably effective: One Class I or 2 Class II studies based on AAN Scheme for Classification of Evidence

Possibly effective: One Class II study based on AAN Scheme for Classification of Evidence

7. 2020 EAN (European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache)

The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system was used to assess the quality of evidence and to elaborate recommendations. The recommendations, quality of evidence and strength of evidence for each PICO question were put to a vote by each member of the writing group.

8. 2019 EHF (European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention)

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

9. 2018 EHF-BTX (Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation)

The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system has been endorsed by the European Academy of Neurology as the method of choice to establish recommendations and was used here if possible as was the Patients; Intervention; Comparison and Outcome (PICO) method. Final quality of evidence was rated as high, moderate, low or very low based on study design, study limitations, inconsistency, indirectness, imprecision, publication bias, effect size, dose response and confounding. Strength (strong or weak) and direction (for or against) of recommendation were determined on basis of balance between desirable and undesirable effects, quality of evidence, values and preferences and costs.

10. 2018 SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine)

LEVELS OF EVIDENCE

1++ High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a

very low risk of bias

1+ Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias

Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias

2++ High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies

High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal

2+ Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal

Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal

Non-analytic studies, eg case reports, case series

Expert opinion

RECOMMENDATIONS

For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.

For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.

최신성 검색을 통한 새로운 근거 탐색

진료지침만으로 핵심질문을 답하는데 충분하지 않으면 최신성검색을 통하여 체계적 문헌고찰, 무작위비교임상시험, 관찰연구등 순으로 추가 자료에 대해 질평가를 시행하고 근거표를 작성하였다.

개별 문헌의 수준(Level of study) 등급체계 정의

Level	정의
1	Systematic review, Meta-analysis, Randomized controlled trial
2	Non-randomized controlled trial, Cohort study
3	Case-control study
4	Case series (Single arm before-after study)
5	Cross-sectional study, Case report
6	Expert opinion

G.5 권고문 합의 및 권고등급 결정

G.5.1 근거수준과 권고등급의 평가

근거수준

근거수준(level of evidence, LOE)는 현재까지의 근거를 바탕으로 특정 중재의 효과에 대해 확신하는 정도를 말한다.

본 지침에서는 US Agency for Healthcare Policy and Research에서 제안한 근거수준(level of evidence, LOE)을 수정차용하여 아래와 같이 평가하였다.

LOE I: Evidence obtained from meta-analysis or at least one RCT of randomized controlled trials

LOE II: Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization, or at least one other type of well-designed quasi-experimental study

LOE III: Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies

LOE IV: Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities

권고등급

권고등급(strength of recommendation)'이란 권고 대상 환자에게 해당 중재를 시행하였을 때 위해(harm)보다 이득(benefit)이 더 클 것으로 혹은 작을 것으로 확신하는 정도를 말한다. 권고등급은 일반적으로

1. 근거수준
2. 효과 크기(이득과 위해의 저울질)
3. 가치와 선호도,
4. 자원이용(비용)

의 네 가지를 고려하여 결정한다.

본 지침에서는 Tools for GRADE를 사용하여 아래와 같이 평가하였다.

Strong for: 강하게 권고, "사용하는 것을 권고한다."

Weak for: 약하게 권고, "사용하는 것을 고려할 수 있다."

Weak against: 약하게 권고하지 않음, "사용하지 않을 것을 제안한다."

Strong against: 강하게 권고하지 않음, "사용하지 않을 것을 권고한다."

G.5.2 권고안 도출 방법

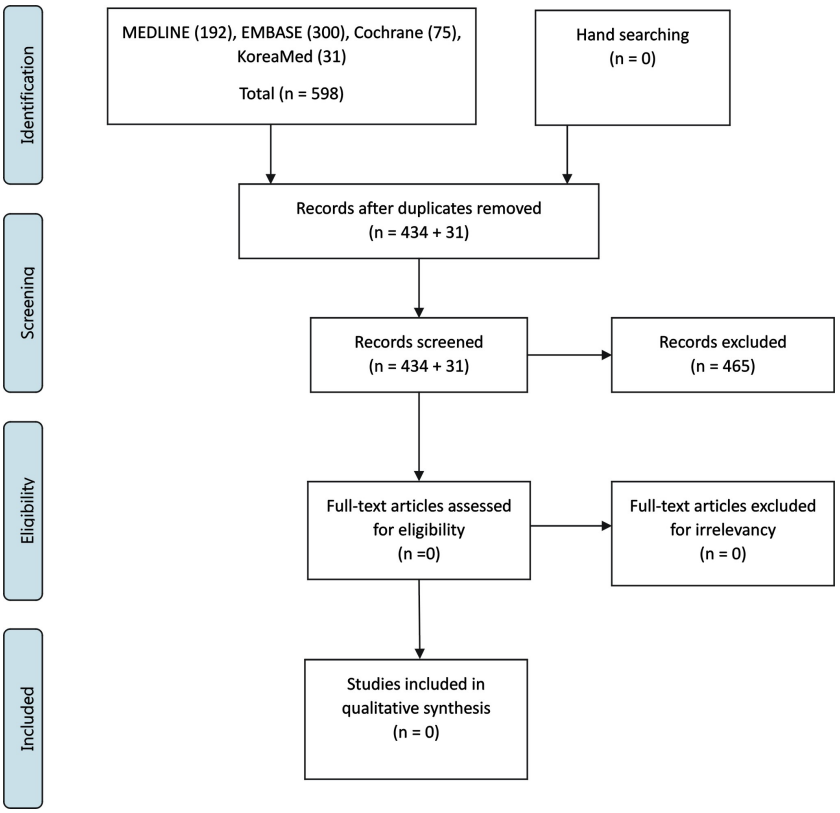
실무개발위원회 및 운영위원회 구성원들은 개입의 바람직한 결과와 바람직하지 않은 결과 사이의 균형, 근거의 질, 환자 가치와 선호도, 타당성, 촉진요인과 장애요인을 고려하여 합의가 이루어질 때까지 화상회의 또는 이메일을 통하여 논의를 진행하여 권고안의 방향과 강도를 결정하였다. 실무개발위원회가 작성한 권고안 초안은 운영위원회의 내부검토를 거쳐 권고안을 조정하였으며, 합의가 이루어지지 않은 임상질문에 대한 권고안에 대해서는 자문위원회에서 합의에 이를 때까지 회의를 진행하여 권고안을 결정하였다.

G.5.3 권고안의 외부 검토 및 자문

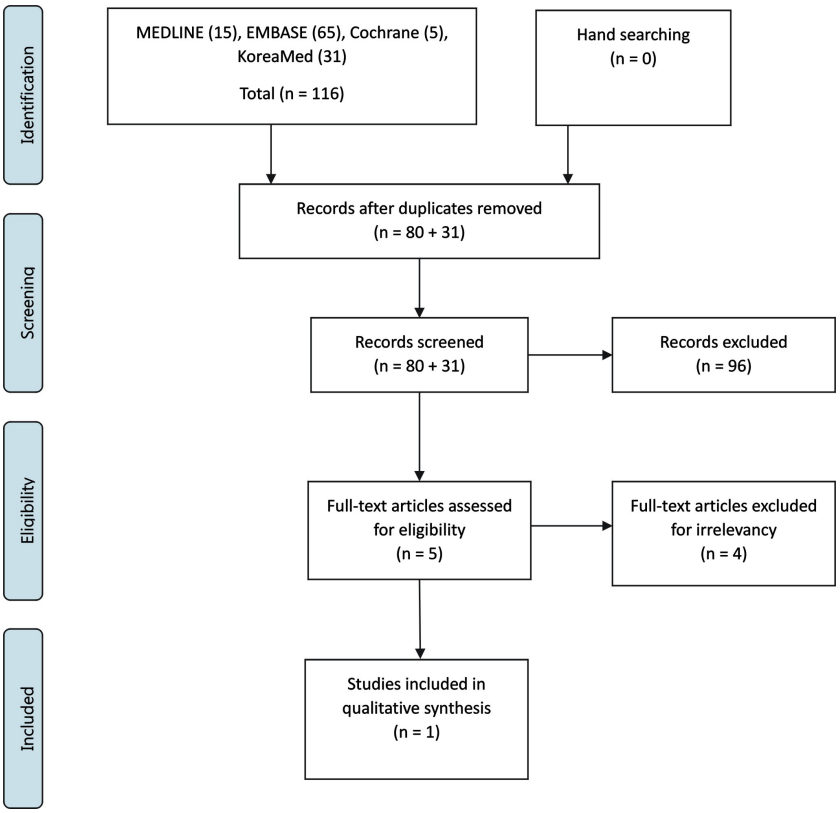
최종 도출된 권고안과 권고 등급은 임상 및 비임상전문가 외부 검토를 수행하였다. 검토 과정에서 도출된 의견 및 검토 의견의 반영 결과는 별도로 문서화하였다.

H. 문헌선택 흐름도

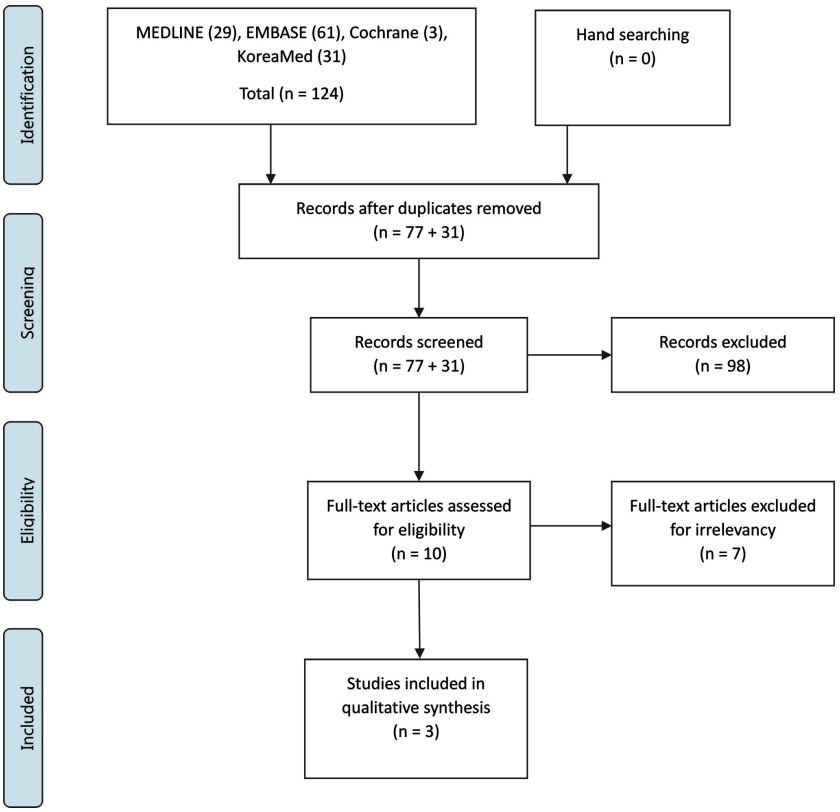
핵심질문 1, 2



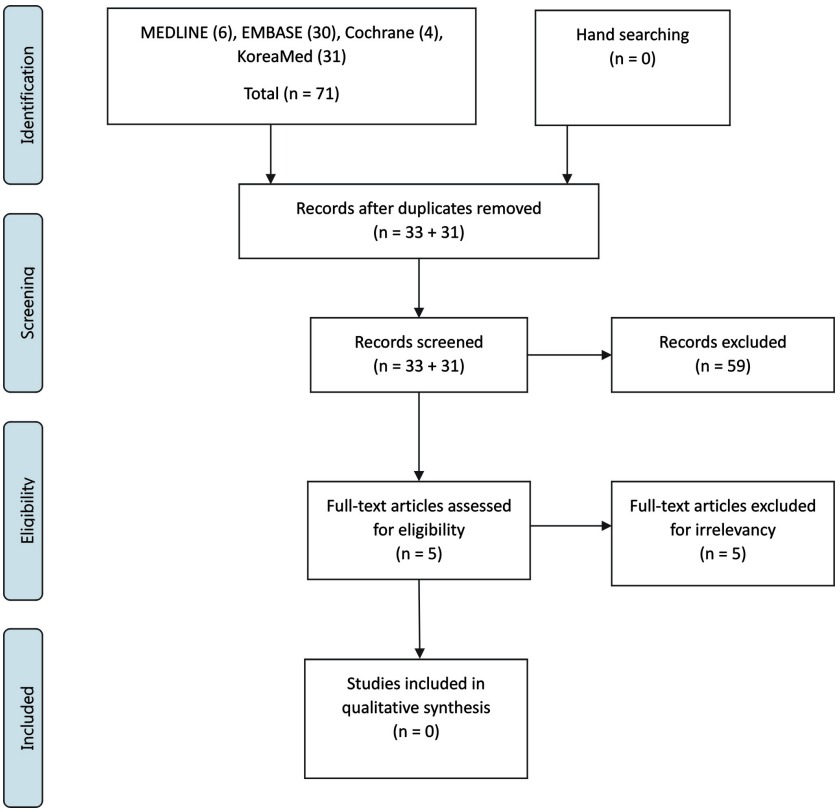
핵심질문 3


Identification
Screening
Eligibility
Included
MEDLINE (15), EMBASE (65), Cochrane (5), KoreaMed (31)
Total (n = 116)
Hand searching (n = 0)
Records after duplicates removed (n = 80 + 31)
Records screened (n = 80 + 31)
Records excluded (n = 96)
Full-text articles assessed for eligibility (n = 5)
Full-text articles excluded for irrelevancy (n = 4)
Studies included in qualitative synthesis (n = 1)

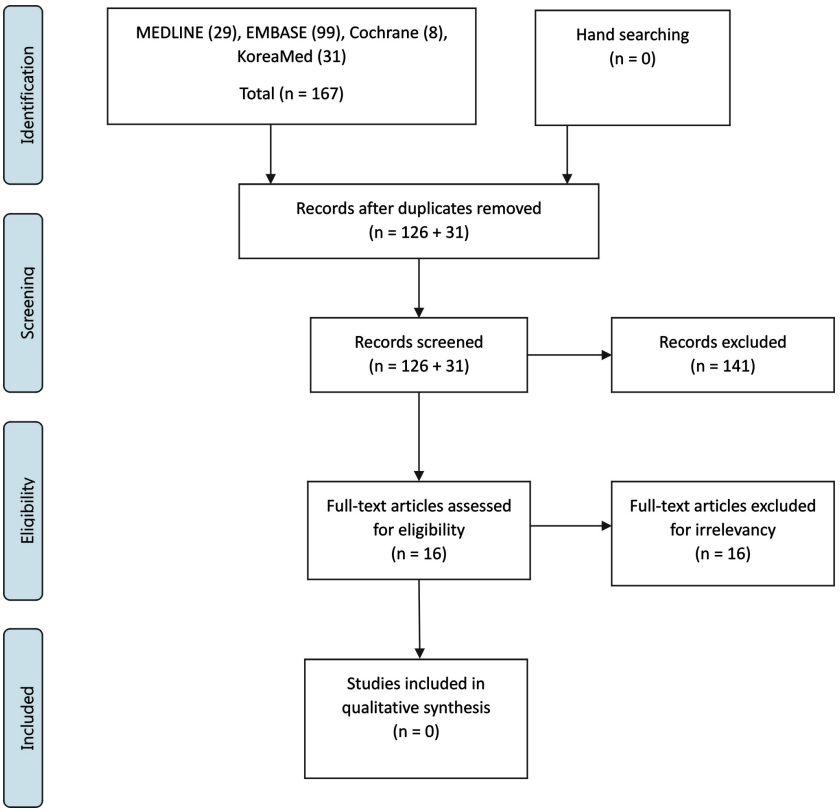
핵심질문 4


Identification
Screening
Eligibility
Included
MEDLINE (29), EMBASE (61), Cochrane (3), KoreaMed (31)
Total (n = 124)
Hand searching (n = 0)
Records after duplicates removed (n = 77 + 31)
Records screened (n = 77 + 31)
Records excluded (n = 98)
Full-text articles assessed for eligibility (n = 10)
Full-text articles excluded for irrelevancy (n = 7)
Studies included in qualitative synthesis (n = 3)

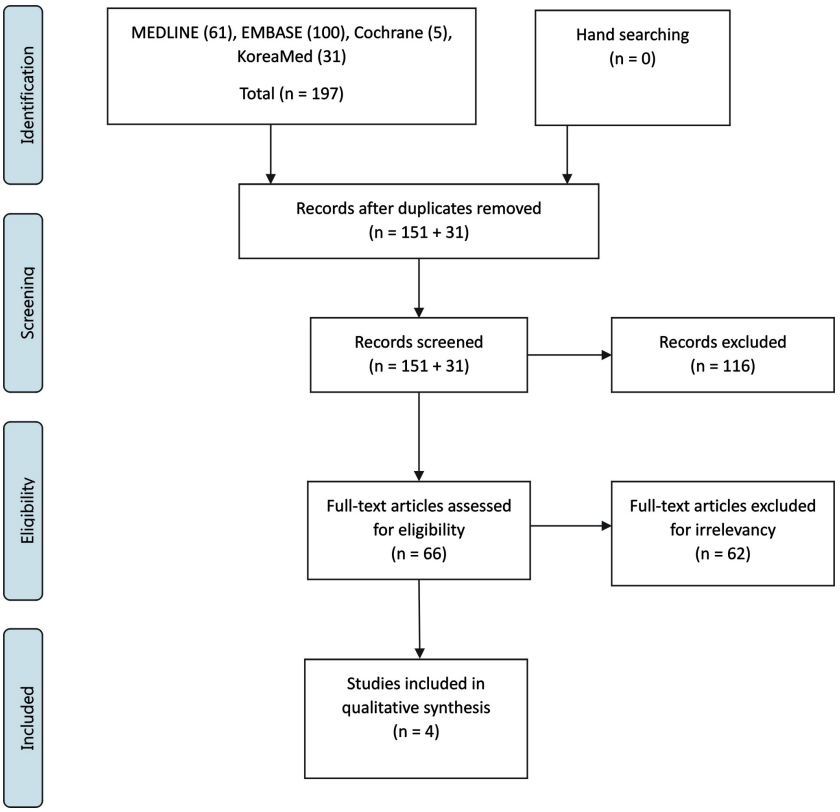
핵심질문 5


Identification
Screening
Eligibility
Included
MEDLINE (6), EMBASE (30), Cochrane (4), KoreaMed (31)
Total (n = 71)
Hand searching (n = 0)
Records after duplicates removed (n = 33 + 31)
Records screened (n = 33 + 31)
Records excluded (n = 59)
Full-text articles assessed for eligibility (n = 5)
Full-text articles excluded for irrelevancy (n = 5)
Studies included in qualitative synthesis (n = 0)

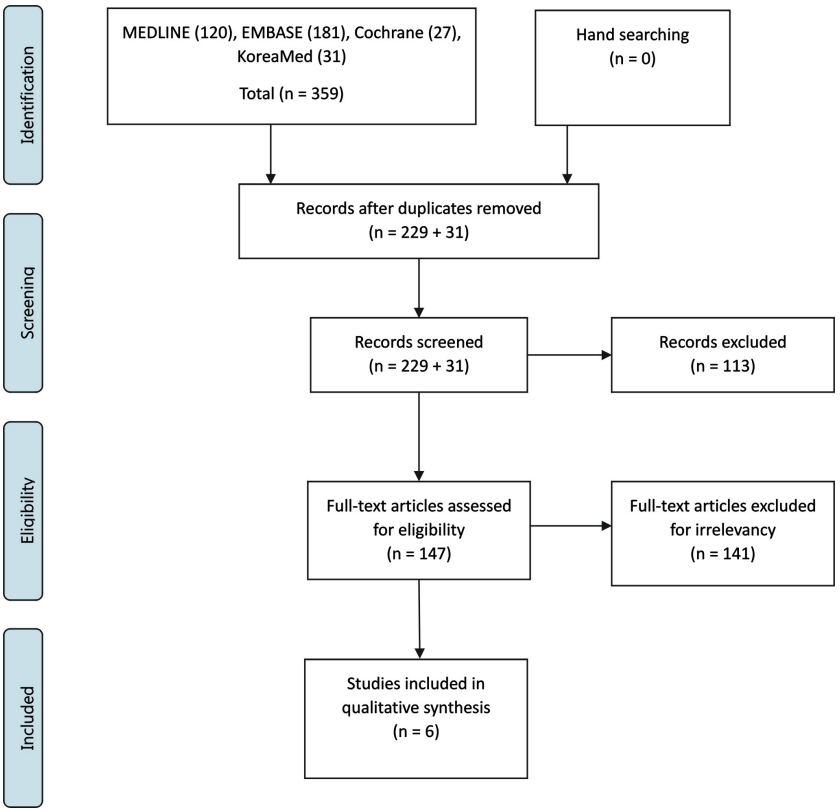
핵심질문 6


Identification
Screening
Eligibility
Included
MEDLINE (29), EMBASE (99), Cochrane (8), KoreaMed (31)
Total (n = 167)
Hand searching (n = 0)
Records after duplicates removed (n = 126 + 31)
Records screened (n = 126 + 31)
Records excluded (n = 141)
Full-text articles assessed for eligibility (n = 16)
Full-text articles excluded for irrelevancy (n = 16)
Studies included in qualitative synthesis (n = 0)

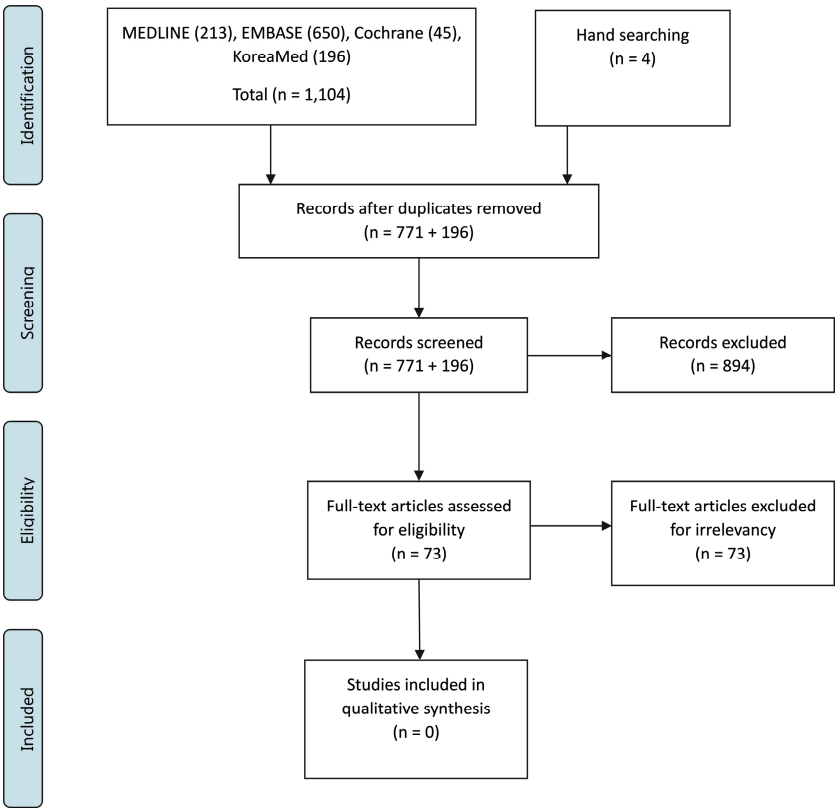
핵심질문 7


Identification
Screening
Eligibility
Included
MEDLINE (61), EMBASE (100), Cochrane (5), KoreaMed (31)
Total (n = 197)
Hand searching (n = 0)
Records after duplicates removed (n = 151 + 31)
Records screened (n = 151 + 31)
Records excluded (n = 116)
Full-text articles assessed for eligibility (n = 66)
Full-text articles excluded for irrelevancy (n = 62)
Studies included in qualitative synthesis (n = 4)

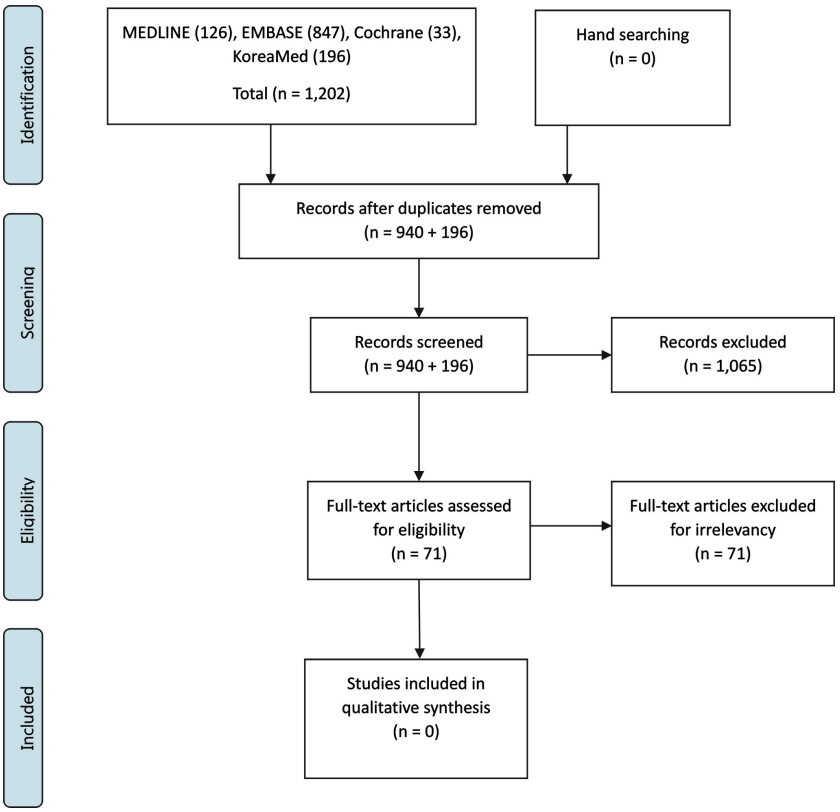
핵심질문 8


Identification
Screening
Eligibility
Included
MEDLINE (120), EMBASE (181), Cochrane (27), KoreaMed (31)
Total (n = 359)
Hand searching (n = 0)
Records after duplicates removed (n = 229 + 31)
Records screened (n = 229 + 31)
Records excluded (n = 113)
Full-text articles assessed for eligibility (n = 147)
Full-text articles excluded for irrelevancy (n = 141)
Studies included in qualitative synthesis (n = 6)

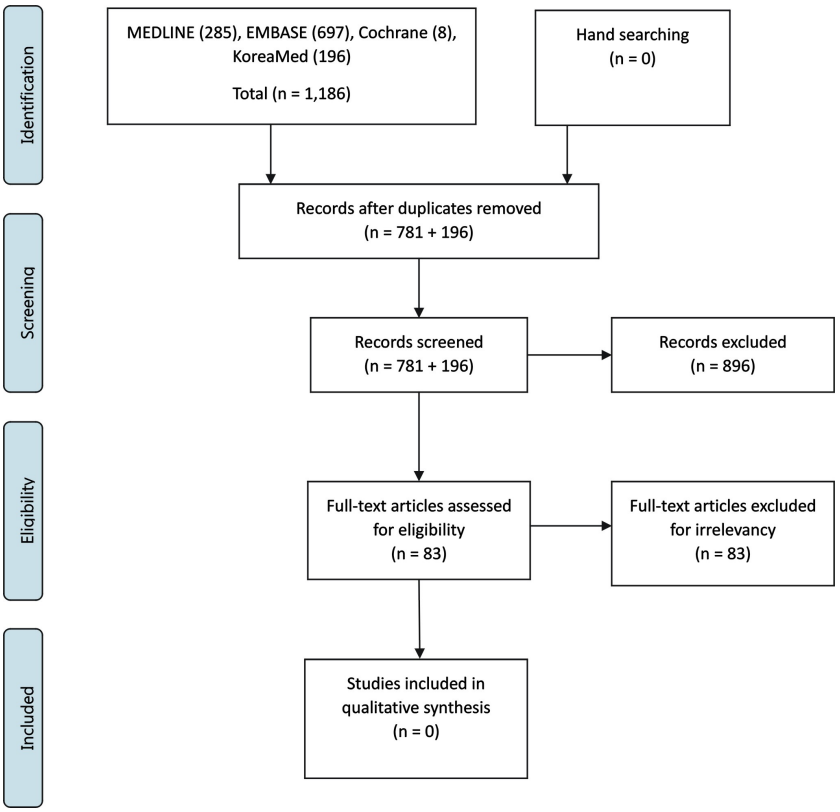
핵심질문 9


Identification
Screening
Eligibility
Included
MEDLINE (213), EMBASE (650), Cochrane (45), KoreaMed (196)
Total (n = 1,104)
Hand searching (n = 4)
Records after duplicates removed (n = 771 + 196)
Records screened (n = 771 + 196)
Records excluded (n = 894)
Full-text articles assessed for eligibility (n = 73)
Full-text articles excluded for irrelevancy (n = 73)
Studies included in qualitative synthesis (n = 0)

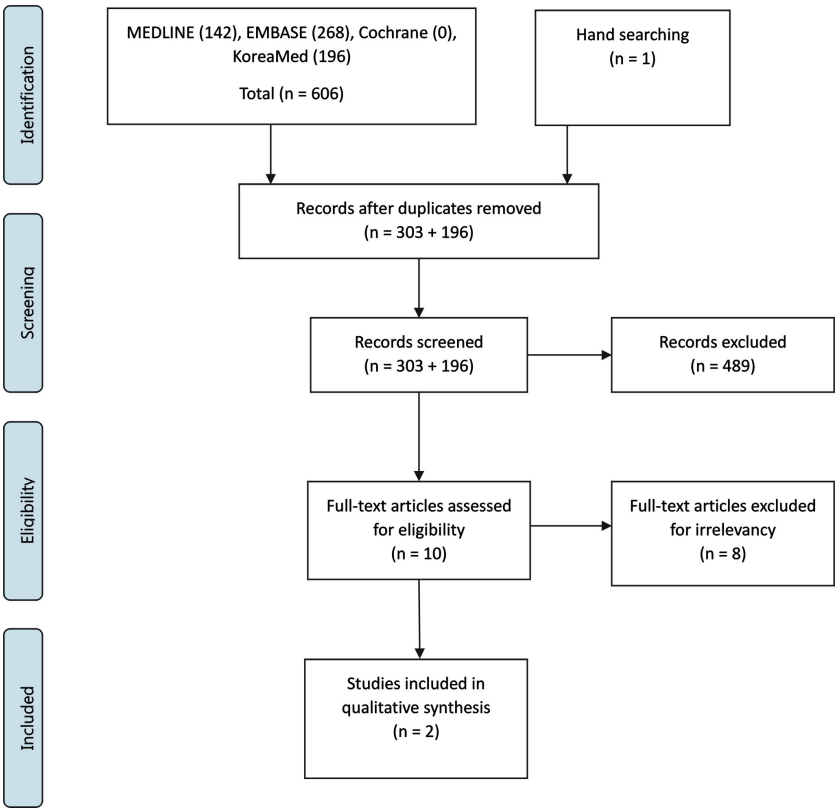
핵심질문 10


Identification
Screening
Eligibility
Included
MEDLINE (126), EMBASE (847), Cochrane (33), KoreaMed (196)
Total (n = 1,202)
Hand searching (n = 0)
Records after duplicates removed (n = 940 + 196)
Records screened (n = 940 + 196)
Records excluded (n = 1,065)
Full-text articles assessed for eligibility (n = 71)
Full-text articles excluded for irrelevancy (n = 71)
Studies included in qualitative synthesis (n = 0)

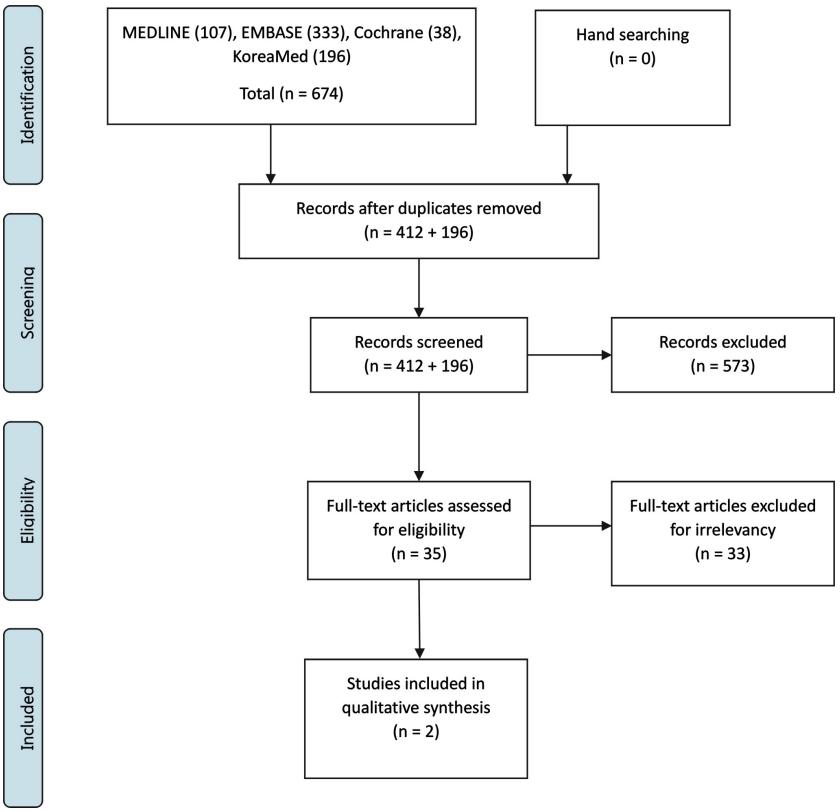
핵심질문 11


Identification
Screening
Eligibility
Included
MEDLINE (285), EMBASE (697), Cochrane (8), KoreaMed (196)
Total (n = 1,186)
Hand searching (n = 0)
Records after duplicates removed (n = 781 + 196)
Records screened (n = 781 + 196)
Records excluded (n = 896)
Full-text articles assessed for eligibility (n = 83)
Full-text articles excluded for irrelevancy (n = 83)
Studies included in qualitative synthesis (n = 0)

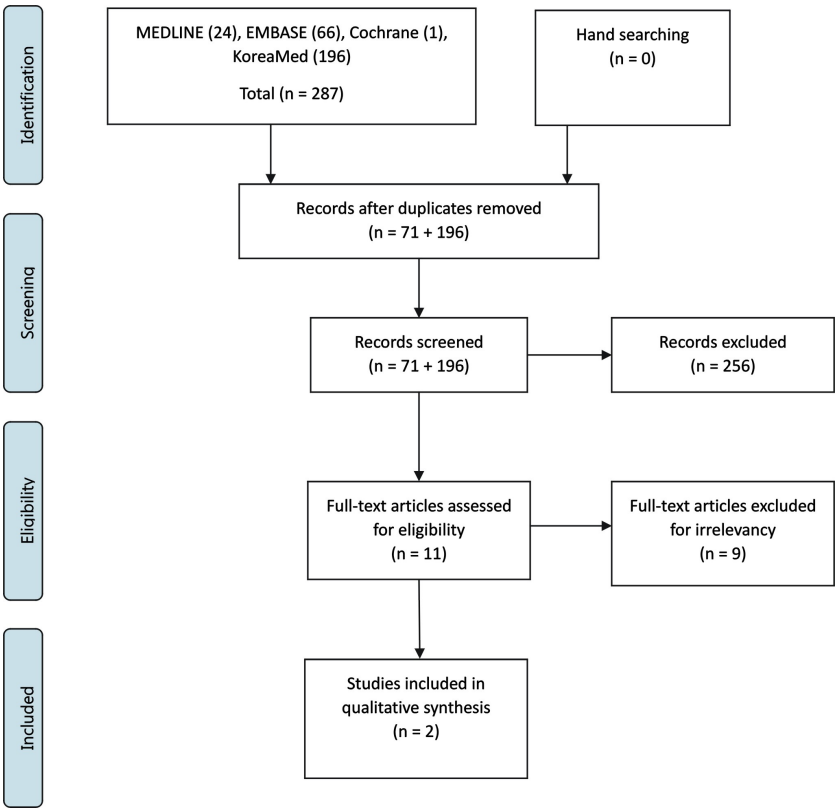
핵심질문 12


Identification
Screening
Eligibility
Included
MEDLINE (142), EMBASE (268), Cochrane (0), KoreaMed (196)
Total (n = 606)
Hand searching (n = 1)
Records after duplicates removed (n = 303 + 196)
Records screened (n = 303 + 196)
Records excluded (n = 489)
Full-text articles assessed for eligibility (n = 10)
Full-text articles excluded for irrelevancy (n = 8)
Studies included in qualitative synthesis (n = 2)

핵심질문 13


Identification
Screening
Eligibility
Included
MEDLINE (107), EMBASE (333), Cochrane (38), KoreaMed (196)
Total (n = 674)
Hand searching (n = 0)
Records after duplicates removed (n = 412 + 196)
Records screened (n = 412 + 196)
Records excluded (n = 573)
Full-text articles assessed for eligibility (n = 35)
Full-text articles excluded for irrelevancy (n = 33)
Studies included in qualitative synthesis (n = 2)

핵심질문 14


Identification
Screening
Eligibility
Included
MEDLINE (24), EMBASE (66), Cochrane (1), KoreaMed (196)
Total (n = 287)
Hand searching (n = 0)
Records after duplicates removed (n = 71 + 196)
Records screened (n = 71 + 196)
Records excluded (n = 256)
Full-text articles assessed for eligibility (n = 11)
Full-text articles excluded for irrelevancy (n = 9)
Studies included in qualitative synthesis (n = 2)

I. 문헌 검색식

진료지침검색

검색조건:
주제: 편두통 예방치료, migraine; prevention; prophylaxis; treatment
출판시기: 2012년 1월부터 - 현재
언어: 영문

	검색건수
Ovid-MEDLINE	140
Ovid-EMBASE	199
G-I-N	10
소계	349
중복제거후	245

검색일: 2020.8.9. Ovid-Medline

구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	exp Headache Disorders/	34473
	2	exp Migraine Disorders/	27275
	3	(headache or migraine).mp	93862
	4	OR/1-3	94104
I	5	[prevent* OR (treat* OR prophylaxis OR intervention*)].tw.	6034080
P&I	6	4 AND 5	40827
제한	7	limit 6 to yr = "2012-Current"	14466
Guideline Filter	8	(practice guideline or guideline).pt OR (guideline* or recommendation*).ti.	114210
	9	7 AND 8	140
		단순중복제거후	

검색일: 2020.8.9. Embase			
구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	'headache'/mj	33256
	2	'migraine'/mj	31379
	3	(headache or migraine):ab,ti,kw	145084
	4	#1 OR #2 OR #3	158248
I	5	(prevent* OR treat* OR prophylaxis OR intervention*):ab,ti,kw	9591709
P&I	6	#4 AND #5	81642
제한	7	#6 AND (2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py)	42177
Guideline Filter	8	guideline*:ti,kw OR recommendation*:ti,kw	169580
	9	#7 AND #8	278
	10	#9 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	199

검색일: 2020.8.9. Guideline International Network			
구분	연번	검색어	검색 결과
	1	(migraine) or (headache)	10

최신성 검색

핵심질문1-8

핵심질문 1. Episodic migraine 환자에서 예방치료를 고려해야 하는 요인들(두통 빈도, 두통강도, 환자의 선호도, ADL에 대한 영향 등)은 무엇인가?

핵심질문 2. 예방치료를 진행 중인 Episodic migraine 환자에서 치료의 중단은 어떻게 결정해야 하는가?

→ 1,2 함께 검색

핵심질문 3. Episodic migraine 환자에서 예방치료로 베타차단제(beta blocker, propranolol 등)을 사용하는 것이 타약제, 위약 또는 치료하지 않는

것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

핵심질문 4. Episodic migraine 환자에서 예방치료로 칼슘채널차단제(calcium channel blocker, flunarizine 등)을 사용하는 것이 타약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

핵심질문 5. Episodic migraine 환자에서 예방치료로 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신수용차단제를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

핵심질문 6. Episodic migraine 환자에서 예방치료로 항우울제(anti-depressant; amitryptiline 등)를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

핵심질문 7. Episodic migraine 환자에서 예방치료로 항경련제(anti-epileptic agent; divalproex sodium, sodium valproate, topiramate 등)를 사용하는 것이 타약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 효과적인가?

핵심질문 8(New). 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 CGRP 단클론항체(monoclonal antibody)를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 도움이 되는가?

*핵심질문 1-7은 2017년 1월부터 최근문헌까지 검색했으며, 핵심질문8은 새로 검색함.

DB별 검색건수(KoreaMed 별도 검색 시 31건: (Episodic Migraine[All]) 만 검색)

	KQ1,2	KQ3	KQ4	KQ5	KQ6	KQ7	KQ8
Ovid-MEDLINE	192	15	29	6	29	61	120
Ovid-EMBASE	300	65	61	30	99	100	181
Cochrane	75	5	3	4	8	5	27
소계	567	85	93	40	136	166	328
중복제거후	434	80	77	33	126	151	229

No	Population	Intevention	Comparator	Outcomes	keyword (약물목록참고)	
					Population	Intervention
1	Episodic migraine	예방치료	Consideration factors?	두통빈도, 두통강도, 환자의 선호도, ADL에 대한 영향 등	Episodic migraine Headache?	preventive intervention/treatment
2	Episodic migraine	예방치료	치료 지속?	치료의 중단	Episodic migraine Headache?	preventive intervention/treatment
3	Episodic migraine	예방치료: 베타차단제등)	타약제, 위약 또는 치료하지 않는 것	두통의 완화	Episodic migraine Headache?	preventive intervention/treatment (beta blocker, propranolol 등)
4	Episodic migraine	칼슘채널차단제(calcium channel blocker, flunarizine 등)	타약제, 위약 또는 치료하지 않는 것	두통의 완화	Episodic migraine Headache?	preventive intervention/treatment (calcium channel blocker, flunarizine 등)
5	Episodic migraine	안지오텐신전환효소억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor)나 안지오텐신수용차단제(angiotensin receptor blocker; candersartan 등)	타약제, 위약 또는 치료하지 않는 것	두통의 완화	Episodic migraine Headache?	preventive intervention/treatment(angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker; candersartan 등)
6	Episodic migraine	항우울제(anti-depressant; amitryptiline 등)	타약제, 위약 또는 치료하지 않는 것	두통의 완화	Episodic migraine Headache?	preventive intervention/treatment(anti-depressant; amitryptiline 등)
7	Episodic migraine	항경련제(anti-epileptic agent; divalproex sodium, sodium valproate, topiramate 등)	타약제, 위약 또는 치료하지 않는 것	두통의 완화	Episodic migraine Headache?	preventive intervention/treatment(anti-epileptic agent; divalproex sodium, sodium valproate, topiramate
8	Episodic migraine	CGRP단클론항체 (CGRP monoclonal antibodies: Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab, Eptinezumab)	타약제, 위약 또는 치료하지 않는 것	두통의 완화	Episodic migraine	preventive intervention/treatment(CGRP monoclonal antibodies: Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab, Eptinezumab)

핵심질문 1, 2 검색(예방치료를 고려해야 하는 요인들. 치료중단)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

검색일: 2020.7.13. Ovid-Medline			
구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	Episod* Migraine*.mp	1057
	2	Migraine Disorders/	25178
	3	Headache Disorders/ or (headache or migraine).tw	90443
	4	1 OR ((2 OR 3) AND episod*.tw)	5686
I	5	(prevent* and (treat* or intervention*)).tw.	926328
P&I	6	4 and 5	842
제한	7	limit 6 to yr="2017 -Current"	287
SIGN Filter (Systematic Review)	8	(Meta-Analysis as Topic/or meta analy$.tw.or metaanaly$.tw.or Meta-Analysis/or (systematic adj (review$1 or overview$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/or cochrane.ab.or embase.ab.or (psychlit or psyclit).ab.or (psychinfo or psycinfo).ab.or (cinahl or cinhal).ab.or science citation index.ab. or bids.ab.or cancerlit.ab.or reference list$.ab.or bibliograph$.ab.or hand-search$.ab.or relevant journals.ab.or manual search$.ab.or ((selection criteria.ab. OR data extraction.ab.) AND Review/)) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animal/ not (animal/ and human/)))	39 (348107)
SIGN Filter (RCT)	9	(Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/ or Double Blind Method/ or Single Blind Method/ or clinical trial/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized controlled trial.pt. or multicenter study.pt. or clinical trial.pt. or exp Clinical Trials as topic/ or (clinical adj trial$).tw. or ((singl$ or doubl$ or treb$ or tripl$) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or PLACEBOS/ or placebo$.tw. or randomly allocated.tw. or (allocated adj2 random$).tw.) not (case report.tw. or letter/ or historical article/)	157 (1601131)
SIGN Filter (Observational Studies)	10	Epidemiologic Studies/ or exp Case Control Studies/ or exp Cohort Studies/ or Case-control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw.or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/	47 (3015677)
	11	or/8-10	192
		단순중복제거후	

검색일: 2020.7.13. Ovid-Embase			
구분	연번	검색어	검색 결과
P I	1	Episod* Migraine*.mp	2846
	2	Migraine/	54851
	3	Headache Disorders/ or (headache or migraine).tw	140053
	4	1 OR [(2 OR 3) AND episod*.tw]	13128
I	5	(prevent* and (treat* or intervention*).tw.	856234
P&I	6	4 and 5	1852
제한	7	limit 6 to yr="2017 -Current"	806
Filter (Systematic Review)	8	(exp Meta Analysis/ or ((meta adj analy$) or metaanalys$).tw.or (systematic adj (review$1 or overview$1)).tw. or cancerlit.ab. or cochrane.ab. or embase.ab. or (psychlit or psyclit).ab.or (psychinfo or psycinfo).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or science citation index.ab. or bids.ab. or reference lists.ab. or bibliograph$.ab. or hand-search$.ab. or manual search$.ab. or relevant journals.ab. or bibliograph$.ab. or hand-search$.ab. or manual search$.ab. or relevant journals.ab. or (data extraction.ab.or selection criteria. ab.) and review.pt.) not (letter or editorial).pt. or (animal/ not (animal/ and human/)	65 (442361)
Filter (RCT)	9	(Clinical Trial/ OR Randomized Controlled Trial/ OR controlled clinical trial/ OR multicenter study/ OR Phase 3 clinical trial/ OR Phase 4 clinical trial/ OR exp RANDOMIZATION/ OR Single Blind Procedure/ OR Double Blind Procedure/ OR Crossover Procedure/ OR PLACEBO/ OR randomi?ed controlled trial$.tw. OR rct.tw. OR (random$ adj2 allocat$).tw. OR single blind$.tw. OR double blind$.tw. OR (treble or triple) adj blind$).tw. OR placebo$.tw. OR Prospective Study/) not (Case Study/ OR case report.tw. OR abstract report/ or letter/ OR Conference proceeding.pt. OR Conference abstract.pt. OR Editorial.pt. OR Letter.pt. OR Note.pt.)	159 (1731037)
Filter (Observational Studies)	10	Clinical study/ OR Case control study OR Family study/ OR Longitudinal study/ OR Retrospective study OR (Prospective study/ not Randomized controlled trials/) OR Cohort analysis/ OR (Cohort adj (study or studies).mp. OR (Case control adj (study or studies)).tw.OR (follow up adj (study or studies).tw.OR (observational adj (study or studies).tw.OR (epidemiologic$ adj (study or studies).tw. OR (cross sectional adj (study or studies)).tw.	153 (1935052)
	13	or/10-12	300

검색일: 2020.7.13. Cochrane Library

구분	연번	검색어	검색 결과
P I	1	(Episod* Migraine*)	1193
	2	[mh "Migraine Disorders"]	2587
	3	[mh "Headache Disorders"]	3255
	4	(headache OR migraine)	34869
I	5	#1 OR [(#2 OR #3 OR #4) AND episod*.tiab]	1193
P&I	6	prevent* NEXT/2 (treat* or intervention*)	13789
	7	#5 and #6	198
제한	8	Publication Year from 2017 to 2020	90
		SR만	75
		Trial만	0
		합계	75
		단순중복제거	

핵심질문 3 검색(베타차단제(beta blocker, propranolol, Metoprolol, Timolol, Atenolol, Nadolol, Nebivolol, Pindolol 등)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

검색일: 2020.7.13. Ovid-Medline			
구분	연번	검색어	검색 결과
P I	1	Episod* Migraine*.mp	1057
	2	Migraine Disorders/	25178
	3	Headache Disorders/ or (headache or migraine).tw	90443
	4	1 OR [(2 OR 3) AND episod*.tw]	5686
I	5	exp Adrenergic beta-Antagonists/ or (beta-blocker* or beta blocker* or propranorol or metopronol or timolol or atenolol or nadorol or nebivorol or pindorol).mp	100433
	6	4 and 5	130
제한	7	limit 6 to yr = "2017 -Current"	15

검색일: 2020.7.13. Ovid-Embase			
구분	연번	검색어	검색 결과
P I	1	Episod* Migraine*.mp	2846
	2	Migraine/	54851
	3	Headache Disorders/ or (headache or migraine).tw	140053
	4	1 OR [(2 OR 3) AND episod*.tw]	13128
I	5	beta adrenergic receptor blocking agent/ or propranolol/ or metopronol/ or timolol/ or atenolol/ or nebivolol/ or (beta-blocker* or beta blocker* or propranorol or metopronol or timolol or atenolol or nadorol or nebivorol or pindorol).tw.	203532
P&I	6	4 and 5	705
제한	7	limit 6 to yr="2017 -Current"	169
Filter (Systematic Review)	8	(exp Meta Analysis/ or ((meta adj analy$) or metaanalys$).tw.or (systematic adj (review$1 or overview$1)).tw. or cancerlit.ab. or cochrane.ab. or embase.ab. or (psychlit or psyclit).ab.or (psychinfo or psycinfo).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or science citation index.ab. or bids.ab. or reference lists.ab. or bibliograph$.ab. or hand-search$.ab. or manual search$.ab. or relevant journals.ab. or bibliograph$.ab. or hand-search$.ab. or manual search$.ab. or relevant journals.ab. or ((data extraction.ab.or selection criteria.ab.) and review.pt.)) not ((letter or editorial).pt. or (animal/ not (animal/ and human/)))	13 (442361)
Filter (RCT)	9	(Clinical Trial/ OR Randomized Controlled Trial/ OR controlled clinical trial/ OR multicenter study/ OR Phase 3 clinical trial/ OR Phase 4 clinical trial/ OR exp RANDOMIZATION/ OR Single Blind Procedure/ OR Double Blind Procedure/ OR Crossover Procedure/ OR PLACEBO/ OR randomi?ed controlled trial$.tw. OR rct.tw. OR (random$ adj2 allocat$).tw. OR single blind$.tw. OR double blind$.tw. OR ((treble or triple) adj blind$).tw. OR placebo$.tw. OR Prospective Study/) not (Case Study/ OR case report.tw. OR abstract report/ or letter/ OR Conference proceeding.pt. OR Conference abstract.pt. OR Editorial.pt. OR Letter.pt. OR Note.pt.)	35 (1731037)
Filter (Observational Studies)	10	Clinical study/ OR Case control study OR Family study/ OR Longitudinal study/ OR Retrospective study OR (Prospective study/ not Randomized controlled trials/) OR Cohort analysis/ OR (Cohort adj (study or studies).mp. OR (Case control adj (study or studies)).tw.OR (follow up adj (study or studies)).tw.OR (observational adj (study or studies).tw.OR (epidemiologic$ adj (study or studies).tw. OR (cross sectional adj (study or studies).tw.	36 (2771008)
	11	or/8-10	65
		단순중복제거후	65

검색일: 2020.7.13. Cochrane Library

구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	(Episod* Migraine*)	1193
	2	[mh "Migraine Disorders"]	2587
	3	[mh "Headache Disorders"]	3255
	4	(headache OR migraine)	34869
	5	#1 OR [(#2 OR #3 OR #4) AND episod*.tiab]	1193
I	6	[mh "Adrenergic beta-Antagonists"]	4522
	7	(beta blocker or propranorol or metopronol or timolol or atenolol or nadorol or nebivorol or pindorol).tiab.	1193
	8	#6 or #7	5712
P&I 제한	9	#5 and #8 Publication Year from 2017 to 2020	6
		SR만	4
		Trial만	1
		소계	5

핵심질문 4 검색(칼슘채널차단제(calcium channel blocker, flunarizine 등)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

검색일: 2020.7.13. Ovid-Medline			
구분	연번	검색어	검색 결과
P I	1	Episod* Migraine*.mp	1057
	2	Migraine Disorders/	25178
	3	Headache Disorders/ or (headache or migraine).tw	90443
	4	1 OR [(2 OR 3) AND episod*.tw]	5686
I	5	(calcium adj3 blocker* or flunarizine or cinnarizine or verapamil or nicardipine).mp.	32484
	6	4 and 5	479
제한	7	limit 6 to yr="2017 -Current"	29

검색일: 2020.7.13. Ovid-Embase			
구분	연번	검색어	검색 결과
P I	1	Episod* Migraine*.mp	2846
	2	Migraine/	54851
	3	Headache Disorders/ or (headache or migraine).tw	140053
	4	1 OR [(2 OR 3) AND episod*.tw]	13128
I	5	calcium channel blocking agent/ or flunarizine/ or cinnarizine/ or verapamil/ or nicardipine or (calcium adj3 blocker$ or flunarizine or cinnarizine or verapamil or nicardipine).tw.	129366
P&I	6	4 and 5	740
제한	7	limit 6 to yr = "2017-Current"	165
Filter (Systematic Review)	8	(exp Meta Analysis/ or ((meta adj analy$) or metaanalys$).tw.or (systematic adj (review$1 or overview$1)).tw. or cancerlit.ab. or cochrane.ab. or embase.ab. or (psychlit or psyclit).ab.or (psychinfo or psycinfo).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or science citation index.ab. or bids.ab. or reference lists.ab. or bibliograph$.ab. or hand-search$.ab. or manual search$.ab. or relevant journals.ab. or bibliograph$.ab. or hand-search$.ab. or manual search$.ab. or relevant journals.ab. or	9 (442361)

		((data extraction.ab.or selection criteria.ab.) and review.pt.)) not ((letter or editorial).pt. or (animal/ not (animal/ and human/)))	
Filter (RCT)	9	(Clinical Trial/ OR Randomized Controlled Trial/ OR controlled clinical trial/ OR multicenter study/ OR Phase 3 clinical trial/ OR Phase 4 clinical trial/ OR exp RANDOMIZATION/ OR Single Blind Procedure/ OR Double Blind Procedure/ OR Crossover Procedure/ OR PLACEBO/ OR randomi?ed controlled trial$.tw. OR rct.tw. OR (random$ adj2 allocat$).tw. OR single blind$.tw. OR double blind$.tw. OR (treble or triple) adj blind$).tw. OR placebo$.tw. OR Prospective Study/) not (Case Study/ OR case report.tw. OR abstract report/ or letter/ OR Conference proceeding.pt. OR Conference abstract.pt. OR Editorial.pt. OR Letter.pt. OR Note.pt.)	33 (1731037)
Filter (Observational Studies)	10	Clinical study/ OR Case control study OR Family study/ OR Longitudinal study/ OR Retrospective study OR (Prospective study/ not Randomized controlled trials/) OR Cohort analysis/ OR (Cohort adj (study or studies)).mp. OR (Case control adj (study or studies)).tw.OR (follow up adj (study or studies)).tw.OR (observational adj (study or studies)).tw.OR (epidemiologic$ adj (study or studies)).tw. OR (cross sectional adj (study or studies)).tw.	34 (2771008)
	11	or/8-10	61
		단순중복 제거후	61

검색일: 2020.7.13. Cochrane Library			
구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	(Episod* Migraine*)	1193
	2	[mh "Migraine Disorders"]	2587
	3	[mh "Headache Disorders"]	3255
	4	(headache OR migraine)	34869
	5	#1 OR [(#2 OR #3 OR #4) AND episod*.tiab]	1193
I	6	("calcium blocker" OR flunarizine OR cinnarizine OR verapamil OR nicardipine).tiab.	1190
P&I 제한	7	#5 and #6	7
연도제한	8	Publication Year from 2017 to 2020	4
		SR만	3
		Trial	0
		소계	3

핵심질문 5 검색(angiotensin converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker, candersartan, lisinopril 등)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

검색일: 2020.7.13. Ovid-Medline			
구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	Episod* Migraine*.mp	1057
	2	Migraine Disorders/	25178
	3	Headache Disorders/ or (headache or migraine).mp	90443
	4	1 OR [(2 OR 3) AND episod*.tw]	5686
I	5	exp Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/ or exp Angiotensin Receptor Antagonists/ or exp Lisinopril/ or (candersartan or lisinopril).mp	59336
	6	4 and 5	22
제한	7	limit 6 to yr = "2017-Current"	6

검색건수가 적어서, 연구설계 필터를 걸지 않음

검색일: 2020.7.13. Ovid-Embase			
구분	연번	검색어	검색 결과
P I	1	Episod* Migraine*.mp	2846
	2	Migraine/	54851
	3	Headache Disorders/ or (headache or migraine).mp	140053
	4	1 OR [(2 OR 3) AND episod*.tw]	13128
I	5	angiotensin receptor antagonist/ or candersartan/ or lisinopril/ or (angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker or candersartan or lisinopril).tw.	62603
P&I	6	4 and 5	73
제한	7	limit 6 to yr = "2017-Current"	30

검색일: 2020.7.13. Cochrane Library			
구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	(Episod* Migraine*)	1193
	2	[mh "Migraine Disorders"]	2587
	3	[mh "Headache Disorders"]	3255
	4	(headache OR migraine)	34869
	5	#1 OR [(#2 OR #3 OR #4) AND episod*.tiab]	1193
	6	[mh "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"]	3984
	7	[mh "Angiotensin Receptor Antagonists"]	2005
	8	[mh Lisinopril]	640
I	9	(candersartan OR lisinopril).tiab.	1189
	10	{OR #6-#9}	6872
P&I	11	#5 AND #10	9
연도제한		Publication Year from 2017 to 2020	5
		SR만	3
		Trial	1
		소계	4

핵심질문 6 검색(항우울제(anti-depressant; amitryptiline, nortriptyline, Venlafaxine, Fluoxetine 등)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

검색일: 2020.7.13. Ovid-Medline			
구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	Episod* Migraine*.mp	1057
	2	Migraine Disorders/	25178
	3	Headache Disorders/ or (headache or migraine).mp	90443
	4	1 OR [(2 OR 3) AND episod*.tw]	5686
I	5	exp Antidepressive Agents/ or Amitriptyline/ or Nortriptyline/ or Venlafaxine Hydrochloride/ or Fluoxetine/ or (anti-depressant or Amitriptyline or Nortriptyline or Venlafaxine or Fluoxetine).mp.	154626
	6	4 and 5	218
제한	7	limit 6 to yr = "2017-Current"	29

검색일: 2020.7.13. Ovid-Embase			
구분	연번	검색어	검색 결과
P I	1	Episod* Migraine*.mp	2846
	2	Migraine/	54851
	3	Headache Disorders/ or (headache or migraine).mp	140053
	4	1 OR [(2 OR 3) AND episod*.tw]	13128
I	5	antidepressant agent/ or amitryptiline/ or nortriptyline/ or Venlafaxine/ or Fluoxetine/ or (anti?depressant$ or amitryptiline or nortriptyline or Venlafaxine or Fluoxetine).tw.	171525
P&I	6	4 and 5	930
제한	7	limit 6 to yr = "2017-Current"	235
Filter (Systematic Review)	8	(exp Meta Analysis/ or(meta adj analy$) or metaanalys$).tw.or (systematic adj (review$1 or overview$1)).tw. or cancerlit.ab. or cochrane.ab. or embase.ab. or (psychlit or psyclit).ab.or (psychinfo	14 (442361)

		or psycinfo).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or science citation index.ab. or bids.ab. or reference lists.ab. or bibliograph$.ab. or hand-search$.ab. or manual search$.ab. or relevant journals.ab. or bibliograph$.ab. or hand-search$.ab. or manual search$.ab. or relevant journals.ab. or (data extraction.ab.or selection criteria.ab.) and review.pt.) not (letter or editorial).pt. or (animal/not (animal/ and human/)	
Filter (RCT)	9	(Clinical Trial/ OR Randomized Controlled Trial/ OR controlled clinical trial/ OR multicenter study/ OR Phase 3 clinical trial/ OR Phase 4 clinical trial/ OR exp RANDOMIZATION/ OR Single Blind Procedure/ OR Double Blind Procedure/ OR Crossover Procedure/ OR PLACEBO/ OR randomi?ed controlled trial$.tw. OR rct.tw. OR (random$ adj2 allocat$).tw. OR single blind$.tw. OR double blind$.tw. OR (treble or triple) adj blind$).tw. OR placebo$.tw. OR Prospective Study/) not (Case Study/ OR case report.tw. OR abstract report/ or letter/ OR Conference proceeding.pt. OR Conference abstract.pt. OR Editorial.pt. OR Letter.pt. OR Note.pt.)	44 (1731037)
Filter (Observational Studies)	10	Clinical study/ OR Case control study OR Family study/ OR Longitudinal study/ OR Retrospective study OR (Prospective study/ not Randomized controlled trials/) OR Cohort analysis/ OR (Cohort adj (study or studies)).mp. OR (Case control adj (study or studies)).tw.OR (follow up adj (study or studies).tw.OR (observational adj (study or studies).tw.OR (epidemiologic$ adj (study or studies).tw. OR (cross sectional adj (study or studies).tw.	64 (2771008)
	11	or/8-10	99
		단순중복제거후	99

검색일:2020.7.13. Cochrane Library			
구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	(Episod* Migraine*)	1193
	2	[mh "Migraine Disorders"]	2587
	3	[mh "Headache Disorders"]	3255
	4	(headache OR migraine)	34869
	5	#1 OR [(#2 OR #3 OR #4) AND episod*.tiab]	1193
	6	[mh "Antidepressive Agents"]	5696
	7	[mh Amitriptyline]	1178
	8	[mh Nortriptyline]	446
	9	[mh "Venlafaxine Hydrochloride"]	673
	10	[mh Fluoxetine]	1436
I	11	(anti?depress* or Amitriptyline or Nortriptyline or Venlafaxine or Fluoxetine).tiab.	1189
	12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	8926
P&I	11	#5 AND #12	23
연도제한		Publication Year from 2017 to 2020	9
		SR만	4
		Trial	4
		소계	8

핵심질문 7 검색 (항경련제(divalproex sodium, sodium valproate, topiramate, Carbamazepine, Gabapentin 등)

핵심질문 8. 성인 삽화편두통 환자에서 예방치료로 CGRP 단클론항체(monoclonal antibody)를 사용하는 것이 타 약제, 위약 또는 치료하지 않는 것에 비해 두통의 완화에 도움이 되는가? (CGRP monoclonal antibodies: Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab, Eptinezumab) NEW

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

검색일: 2020.7.13. Ovid-Medline			
구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	Episod* Migraine*.mp	1057
	2	Migraine Disorders/	25178
	3	Headache Disorders/ or (headache or migraine).mp	90443
	4	1 OR [(2 OR 3) AND episod*.tw]	5686
I-7	5	exp Anticonvulsants/ or (anti?epileptic agent* or divalproex sodium or sodium valproate or topiramate or Carbamazepine or Gabapentin).mp.	65270
I-8	6	exp Calcitonin Gene-Related Peptide/ OR (CGRP monoclonal antibod* OR Erenumab OR Fremanezumab OR Galcanezumab OR Eptinezumab).mp	149400
KQ7	7	4 and 5	410
제한	8	limit 7 to yr = "2017-Current"	61
KQ8	9	4 and 6	177
SIGN Filter (Systematic Review)	10	(Meta-Analysis as Topic/or meta analy$.tw.or metaanaly$.tw.or Meta-Analysis/or (systematic adj (review$1 or overview$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/or cochrane.ab.or embase.ab.or (psychlit or psyclit).ab.or (psychinfo or psycinfo).ab.or (cinahl or cinhal).ab.or science citation index.ab.or bids.ab.or cancerlit.ab.or reference list$.ab.or bibliograph$.ab.or hand-search$.ab.or relevant journals.ab.or manual search$.ab.or (selection criteria.ab. OR data extraction.ab.) AND Review/)) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animal/ not (animal/ and human/)	17 (348107)
SIGN Filter (RCT)	11	(Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/ or Double Blind Method/ or Single Blind Method/ or clinical trial/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized controlled trial.pt. or multicenter study.pt. or clinical trial.pt. or exp Clinical Trials as topic/ or (clinical adj trial$).tw. or (singl$ or doubl$ or treb$ or tripl$)	111 (1601131)

		adj (blind$3 or mask$3)).tw. or PLACEBOS/ or placebo$.tw. or randomly allocated.tw. or (allocated adj2 random$).tw.) not (case report.tw. or letter/ or historical article/)	
SIGN Filter (Observational Studies)	12	Epidemiologic Studies/ or exp Case Control Studies/ or exp Cohort Studies/ or Case-control.tw. or (cohort adj (study or studies).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies).tw. or (observational adj (study or studies).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw.or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies	13 (3015677)
	13	or/10-12	4403266
KQ8최종	14	8 and 13	120

검색일:2020.7.13. Ovid-Embase			
구분	연번	검색어	검색 결과
P I	1	Episod* Migraine*.mp	2846
	2	Migraine/	54851
	3	Headache Disorders/ or (headache or migraine).mp	140053
	4	1 OR [(2 OR 3) AND episod*.tw]	13128
I-7	5	anticonvulsive agent/ or valproic acid/ or topiramate/ or Carbamazepine/ or Gabapentin/ or (anti?epileptic agent$ or divalproex sodium or sodium valproate or topiramate or Carbamazepine or Gabapentin).tw.	182732
I-8	6	erenumab/ OR fremanezumab/ OR galcanezumab/ OR eptinezumab/ OR (CGRP monoclonal antibod* OR Erenumab OR Fremanezumab OR Galcanezumab OR Eptinezumab).tw	1123
KQ7	7	4 and 5	5319
KQ7제한	8	limit 6 to yr="2017 -Current"	329
KQ8	9	4 and 6	578
Filter (Systematic Review)	10	(exp Meta Analysis/ or (meta adj analy$) or metaanalys$).tw.or (systematic adj (review$1 or overview$1)).tw. or cancerlit.ab. or cochrane.ab. or embase.ab. or (psychlit or psyclit).ab.or (psychinfo or psycinfo).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or science citation index.ab. or bids.ab. or reference lists.ab. or bibliograph$.ab. or hand-search$.ab. or manual search$.ab. or relevant journals.ab. or bibliograph$.ab. or hand-search$.ab. or manual search$.ab. or relevant journals.ab. or (data extraction.ab.or selection criteria.ab.) and review.pt.)) not (letter or editorial).pt. or (animal/ not (animal/ and human/)	(442361)
Filter (RCT)	11	(Clinical Trial/ OR Randomized Controlled Trial/ OR controlled clinical trial/ OR multicenter study/ OR Phase 3 clinical trial/ OR Phase 4 clinical trial/ OR exp RANDOMIZATION/ OR Single Blind Procedure/ OR Double Blind Procedure/ OR Crossover Procedure/ OR PLACEBO/ OR randomi?ed controlled trial$.tw. OR rct.tw. OR (random$ adj2 allocat$).tw. OR single blind$.tw. OR double blind$.tw. OR (treble or triple) adj blind$).tw. OR placebo$.tw. OR Prospective Study/) not (Case Study/ OR case report.tw.	(1731037)

		OR abstract report/ or letter/ OR Conference proceeding.pt. OR Conference abstract.pt. OR Editorial.pt. OR Letter.pt. OR Note.pt.)	
Filter (Observational Studies)	12	Clinical study/ OR Case control study OR Family study/ OR Longitudinal study/ OR Retrospective study OR (Prospective study/ not Randomized controlled trials/) OR Cohort analysis/ OR (Cohort adj (study or studies)).mp. OR (Case control adj (study or studies).tw.OR (follow up adj (study or studies)).tw.OR (observational adj (study or studies).tw.OR (epidemiologic$ adj (study or studies)).tw. OR (cross sectional adj (study or studies).tw.	(2771008)
	13	or/10-12	527
KQ7최종	14	8 and 13	100
KQ8최종	15	9 and 13	181

검색일: 2020.7.13. Cochrane Library

구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	(Episod* Migraine*)	1193
	2	[mh "Migraine Disorders"]	2587
	3	[mh "Headache Disorders"]	3255
	4	(headache OR migraine)	34869
	5	#1 OR [(#2 OR #3 OR #4) AND episod*.tiab]	1193
	6	[mh Anticonvulsants]	2344
I	7	("anti-epileptic agent*" OR "divalproex sodium" OR "sodium valproate" OR topiramate OR Carbamazepine OR Gabapentin).tiab.	1189
I-7	8	#6 OR #7	3559
	9	[mh "Calcitonin Gene-Related Peptide"]	319
I-8	10	(CGRP monoclonal antibod* OR Erenumab OR Fremanezumab OR Galcanezumab OR Eptinezumab).tiab.	1189
	11	#9 OR #10	1508
KQ7	12	#5 AND #8	20
		Publication Year from 2017 to 2020	6
		SR	4
		Trial	1
		소계	5
KQ8	13	#5 and #11	28
		SR	6
		Trial	21
		소계	27

신규검색 KQ9-14

DB별 검색건수

	KQ9	KQ10	KQ11	KQ12	KQ13-14	KQ15
MEDLINE	213	126	285	142	107	24
EMBASE	650	847	697	268	333	66
Cochrane	45	33	8	0	38	1
합계	908	1006	990	410	478	91
중복제거후 합계	771	940	781	302	412	71

9	Chronic migraine	항경련제(anti-epileptic agent; divalproex sodium, sodium valproate, topiramate 등)	타약제, 위약 또는 치료하지 않는 것	두통의 완화	chronic migraine Headache?	preventiveintervention/treatment(anti-epilepticagent;divalproexsodium,sodiumvalproate,topiramate
10	Chronic migraine	비항경련제(beta blocker, calcium channel blocker, flunarizine, cinnarizine, angiotensin converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker; candersartan, anti-depressant; amitryptiline)	타약제, 위약 또는 치료하지 않는 것	두통의 완화	chronic migraine Headache?	preventive intervention/treatment(beta blocker, calcium channel blocker, flunarizine, cinnarizine, angiotensin converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker; candersartan, anti-depressant; amitryptiline)
11	Chronic migraine	보툴리눔독소(botulinum toxin)	타약제, 위약 또는 치료하지 않는 것	두통의 완화	chronic migraine Headache?	preventive intervention/treatment(botulinum toxin
12	Chronic migraine	CGRP단클론항체 (CGRP monoclonal	타약제, 위약 또는 치료하지	두통의 완화	chronic migraine Headache?	preventive intervention/treatment(CGRP

		antibodies: Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab, Eptinezumab)	않는 것			monoclonal antibodies: Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab, Eptinezumab)
13	pregnancy, pregnant	예방치료	Consideration factors?	두통의 완화	migraine Headache?	preventive intervention/treatment
14	pregnancy, pregnant	예방치료	타약제, 위약 또는 치료하지 않는 것	두통의 완화	migraine Headache?	preventive intervention/treatment
15	menstrual migraine	트립탄제(triptans; sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, almotriptan, frovatriptan, rizatriptan)	타약제, 위약 또는 치료하지 않는 것	두통의 완화	migraine menstrual migraine Headache?	preventive intervention/treatment(triptans; sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, almotriptan, frovatriptan, rizatriptan)

핵심질문 9 검색 (만성편두통 환자에서 예방치료로 뇌전증약)
핵심질문 10 검색 (만성편두통 환자에서 예방치료로 비뇌전증약)
핵심질문 11 검색 (만성편두통 환자에서 예방치료로 보툴리눔독소)
핵심질문 12 검색 (만성편두통 환자에서 예방치료로 CGRP 단클론항체)
Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to July 28, 2020

검색일: 2020.7.30.Ovid-Medline			
구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	Chronic migraine*.mp	2210
	2	Migraine Disorders/	25274
	3	Headache Disorders/ or (headache or migraine).tw	90744
	4	1 OR [(2 OR 3) AND chronic*.tw]	12963
I-9	5	Anticonvulsants/ or (anti?epileptic agent* or anti?convulsant* or divalproex sodium or sodium valproate or topiramate).tw.	66031
I-10	6	Angiotensin Receptor Antagonists/ or Calcium Channel Blockers/ or Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/ or Antidepressive Agents/ or (beta blocker or calcium channel blocker or flunarizine or cinnarizine or angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker or candersartan or anti-depressant or amitryptiline).tw.	133978
I-11	7	exp Botulinum Toxins/ or botulinum toxin.mp	20350
I-12	8	Calcitonin Gene-Related Peptide/ OR (Calcitonin Gene-Related Peptide OR CGRP monoclonal antibod* OR Erenumab OR Fremanezumab OR Galcanezumab OR Eptinezumab).tw	11752
P&I-9	9	4 and 5	423
P&I-10	10	4 and 6	251
P&I-11	11	4 and 7	486
P&I-12	12	4 and 8	306
SIGN Filter (Systematic Review)	13	(Meta-Analysis as Topic/or meta analy$.tw.or metaanaly$.tw.or Meta-Analysis/or (systematic adj (review$1 or overview$1).tw. or exp Review Literature as Topic/or cochrane.ab.or embase.ab.or (psychlit or psyclit).ab.or (psychinfo or psycinfo).ab.or (cinahl or cinhal).ab.or science citation index.ab. or bids.ab.or cancerlit.ab.or reference list$.ab.or	(348107)

		bibliograph$.ab.or hand-search$.ab.or relevant journals.ab.or manual search$.ab.or ((selection criteria.ab. OR data extraction.ab.) AND Review/)) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animal/ not (animal/ and human/)))	
SIGN Filter (RCT)	14	(Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/ or Double Blind Method/ or Single Blind Method/ or clinical trial/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized controlled trial.pt. or multicenter study.pt. or clinical trial.pt. or exp Clinical Trials as topic/ or (clinical adj trial$).tw. or ((singl$ or doubl$ or treb$ or tripl$) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or PLACEBOS/ or placebo$.tw. or randomly allocated.tw. or (allocated adj2 random$).tw.) not (case report.tw. or letter/ or historical article/)	(1601131)
SIGN Filter (Observational Studies)	15	Epidemiologic Studies/ or exp Case Control Studies/ or exp Cohort Studies/ or Case-control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw.or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/	(3015677)
	16	or/13-15	4420596
KQ9최종	17	9 AND 16	213
KQ10최종	18	10 AND 16	126
KQ11최종	19	11 AND 16	285
KQ12최종	20	12 AND 16	142

검색일: 2020.7.30. Ovid-EMBASE			
구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	Chronic migraine*.mp	4922
	2	migraine/	55065
	3	headache/ or (headache or migraine).tw	274963
	4	1 OR ((2 OR 3) AND chronic*.tw)	37685
I-9	5	anticonvulsive agent/ or (anti?epileptic agent* or anti?convulsant* or divalproex sodium or sodium valproate or topiramate).tw.	98978
I-10	6	angiotensin receptor antagonist/ or calcium channel blocking agent/ or antidepressant agent/ or (beta blocker or calcium channel blocker or flunarizine or cinnarizine or angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker or candersartan or anti-depressant or amitryptiline).tw.	217076
I-11	7	exp botulinum toxin/ or botulinum toxin.mp	38704
I-12	8	calcitonin gene related peptide/ OR (Calcitonin Gene-Related Peptide OR CGRP monoclonal antibod* OR Erenumab OR Fremanezumab OR Galcanezumab OR Eptinezumab).tw	18312
P&I-9	9	4 and 5	1497
P&I-10	10	4 and 6	1639
P&I-11	11	4 and 7	1621
P&I-12	12	4 and 8	981
SIGN Filter (Systematic Review)	13	(exp Meta Analysis/ or (meta adj analy$) or metaanalys$).tw.or (systematic adj (review$1 or overview$1)).tw. or cancerlit.ab. or cochrane.ab. or embase.ab. or (psychlit or psyclit).ab.or (psychinfo or psycinfo).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or science citation index.ab. or bids.ab. or reference lists.ab. or bibliograph$.ab. or hand-search$.ab. or manual search$.ab. or relevant journals.ab. or bibliograph$. ab. or hand-search$. ab. or manual search$.ab. or relevant journals.ab. or (data extraction.ab.or selection criteria.ab.) and review.pt.) not (letter or	449923

		editorial).pt. or (animal/ not (animal/ and human/)	
SIGN Filter (RCT)	14	(Clinical Trial/ OR Randomized Controlled Trial/ OR controlled clinical trial/ OR multicenter study/ OR Phase 3 clinical trial/ OR Phase 4 clinical trial/ OR exp RANDOMIZATION/ OR Single Blind Procedure/ OR Double Blind Procedure/ OR Crossover Procedure/ OR PLACEBO/ OR randomired controlled trial$.tw. OR rct.tw. OR (random$ adj2 allocat$).tw. OR single blind$.tw. OR double blind$.tw. OR (treble or triple) adj blind$).tw. OR placebo$.tw. OR Prospective Study/) not (Case Study/ OR case report.tw. OR abstract report/ or letter/ OR Conference proceeding.pt. OR Conference abstract.pt. OR Editorial.pt. OR Letter.pt. OR Note.pt.)	1741536
SIGN Filter (Observational Studies)	15	Clinical study/OR Case control study OR Family study/OR Longitudinal study/ OR Retrospective study OR (Prospective study/ not Randomized controlled trials/) OR Cohort analysis/OR (Cohort adj (study or studies)). mp. OR (Case control adj (study or studies)).tw. OR (follow up adj (study or studies)).tw. OR (observational adj (study or studies)).tw. OR (epidemiologic$ adj (study or studies)).tw. OR (cross sectional adj (study or studies)).tw.	2795301
	16	OR/13-15	4248183
KQ9최종	17	9 AND 16	650
KQ10최종	18	10 AND 16	847
KQ11최종	19	11 AND 16	697
KQ12최종	20	12 AND 16	268

검색일: 2020.7.30. Cochrane

구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	(chronic Migraine*).tiab	1194
	2	[mh "Migraine Disorders"]	2587
	3	[mh "Headache Disorders"]	3255
	4	(headache or migraine).tiab	1205
	5	#1 OR [(#2 OR #3 OR #4) AND chronic.tiab]	1194
I-9	6	[mh Anticonvulsants] OR (anti?epileptic agent* or anti?convulsant* or divalproex sodium or sodium valproate or topiramate)	66031
I-10	7	[mh "Angiotensin Receptor Antagonists"] OR [mh "Calcium Channel Blockers"] OR [mh "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"] OR [mh "Antidepressive Agents"] OR ("beta blocker" or "calcium channel blocker" OR flunarizine OR cinnarizine OR "angiotensin converting enzyme inhibitor" OR "angiotensin receptor blocker" OR candersartan OR anti-depressant OR amitryptiline)	17513
I-11	8	[mh "Botulinum Toxins"] or ("botulinum toxin").tiab	5027
I-12	9	[mh "Calcitonin Gene-Related Peptide"] OR ("Calcitonin Gene-Related Peptide" OR "CGRP monoclonal antibod*" OR Erenumab OR Fremanezumab OR Galcanezumab OR Eptinezumab).tiab	1782
P&I-9	10	#5 AND #6 (SR or Trials)	45
P&I-10	11	#5 AND #7 (SR or Trials)	33
P&I-11	12	#5 AND #8 (SR or Trials)	8
P&I-12	13	#5 AND #9 (SR or Trials)	0

핵심질문 13 편두통 있는 임산부에서 예방치료를 고려해야 하는 요인 및 예방치료로 약물을 사용하는 것

Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to July 28, 2020

검색일: 2020.7.30. Ovid-Medline			
구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	Episod* Migraine*.mp	1067
	2	Migraine Disorders/	25274
	3	Headache Disorders/ or (headache or migraine).tw	90744
	4	1 OR [(2 OR 3) AND episod*.tw]	6672
	5	exp Pregnancy/ OR pregnan*.tw	1010826
	6	4 AND 5	150
I	7	(prevent* OR treat* OR medicat* OR interven* OR prescrip* OR therapy).tw.	7792451
P&I	8	6 AND 7	107

검색일: 2020.7.30. Ovid-EMBASE			
구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	Episod* Migraine*.mp	2864
	2	migraine/	55065
	3	headache/ or (headache or migraine).tw	274963
	4	1 OR [(2 OR 3) AND episod*.tw]	16912
	5	exp pregnancy/ OR pregnan*.tw	896053
	6	4 AND 5	460
I	7	(prevent* OR treat* OR medicat* OR interven* OR prescrip* OR therapy).tw.	10382743
P&I	8	6 AND 7	333

검색일: 2020.7.30. Cochrane			
구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	(Episod* Migraine*).tiab	1193
	2	[mh "Migraine Disorders"]	2587
	3	[mh "Headache Disorders"]	3255
	4	headache	32492
	5	#1 OR [(#2 OR #3 OR #4) AND episod*.tiab]	1193
	6	[mh Pregnancy] OR pregnan*.tiab	21585
	7	#5 AND #6	38
I	8	(prevent* OR treat* OR medicat* OR interven* OR prescrip* OR therapy)	1223200
P&I	9	#7 AND #8 (SR or Trials)	38

핵심질문 14 월경편두통 환자 단기예방치료 트립탄 사용

Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to July 28, 2020

검색일: 2020.7.30. Medline

구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	Episod* Migraine*.mp	1067
	2	Migraine Disorders/	25274
	3	Headache Disorders/ or (headache or migraine).tw	90744
	4	1 OR [(2 OR 3) AND episod*.tw]	6672
	5	(menstrua* or premenstrua*).mp	67084
	6	4 AND 5	111
I	7	(triptans OR sumatriptan OR naratriptan OR zolmitriptan OR almotriptan OR frovatriptan OR rizatriptan).mp.	5059
P&I	8	6 AND 7	24

검색일: 2020.7.30. Ovid-EMBASE

구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	Episod* Migraine*.mp	2864
	2	migraine/	55065
	3	headache/ OR (headache OR migraine).tw	274963
	4	1 OR [(2 OR 3) AND episod*.tw]	16912
	5	(menstrua* OR premenstrua*).mp	90919
	6	4 AND 5	336
I	7	(triptans OR sumatriptan OR naratriptan OR zolmitriptan OR almotriptan OR frovatriptan OR rizatriptan).mp.	12822
P&I	8	6 AND 7	66

검색일: 2020.7.30. Cochrane

구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	(Episod* Migraine*).tiab	1193
	2	[mh "Migraine Disorders"]	2587
	3	[mh "Headache Disorders"]	3255
	4	(headache or migraine)	32492
	5	#1 OR [(#2 OR #3 OR #4) AND episod*.tiab]	1193
	6	(menstrua* or premenstrua*)	14
	7	#5 AND #6	51
I	8	(triptans OR sumatriptan OR naratriptan OR zolmitriptan OR almotriptan OR frovatriptan OR rizatriptan)	1567
&I	9	#7 AND #8 (SR OR Trials)	1