

# 편두통의 급성치료에 대한 수마트립탄 정제와 주사제간의 비교

중부권 신경과 의사 협동연구팀\*

## Comparative Trial of Oral and Subcutaneous Sumatriptan in Acute Treatment of Migraine: a Multicenter Trial

Collaborative Study Group of Central Provincial Neurologists in Korea\*

**Background :** The efficacy of sumatriptan(SMN) in acute management of migraine has been well established. In Korea, however, a clinical study comparing the utility of oral(PO) and subcutaneous(SQ) regimen had not been conducted yet. This study was directed to compare the two regimens of SMN in terms of the efficacy as well as the adverse events in a singled-out Korean patient group. **Methods :** The 91 migraine patients were recruited and randomly assigned to either PO or SQ regimen as the initial treatment of acute migraine attack. Then, they were forwarded to the other regimen as an open cross-over trial. The treatment responses and adverse events were assessed and rated by the subjects. **Results :** Eighty one patient successfully tried at least one regimen of SMN. Overall, the proportion of excellent treatment response was 90.7%(PO) and 94.1%(SQ), with the occurrence of adverse events being 67.4%(PO) and 76.5%(SQ) respectively. In 18 patients who were able to complete cross-over procedure, the efficacy was 94.4% both in PO and SQ regimen, with the occurrence of adverse events 72.2% in both of two regimen. Although the SQ regimen tends to induce faster treatment response regardless of the cross-over completion, it bears no statistical significance. **Conclusions :** We conclude that the PO and SQ regimens of SMN show very comparable clinical utility in achieving therapeutic responses as well as in producing adverse events. The treatment efficacy was excellent but higher occurrence of side effects in this study, mostly in moderate to severe degree, suggests that optimal dose adjustment strategy needs to be elaborated in Korea. J Kor Neurol Ass 16(5):644-653, 1998

**Key Words :** Migraine, Oral and subcutaneous sumatriptan, Treatment response, Adverse event

\* 연구지원기관 : 한국 그라스 헬프사

Manuscript received May 20, 1998.

Accepted in final form June 26, 1998.

\* 김승민<sup>1</sup>, 김장성<sup>2</sup>, 김지일<sup>3</sup>, 문준식<sup>4</sup>, 박형국<sup>5</sup>, 신현길<sup>6</sup>, 이근호<sup>7</sup>, 이예정<sup>8</sup>, 주인수<sup>9</sup>, 한설희<sup>10</sup>, 허 준<sup>11</sup>

<sup>1</sup> 단국대학교 의과대학 신경과학교실,

<sup>2</sup> 순천향대학교 의과대학 신경과학교실,

<sup>3</sup> 아주대학교 의과대학 신경과학교실,

<sup>4</sup> 연세대학교 의과대학 신경과학교실,

<sup>5</sup> 충남대학교 의과대학 신경과학교실,

<sup>6</sup> 충북대학교 의과대학 신경과학교실

\* Ae-Young Lee<sup>1</sup>, Geun Ho Lee<sup>2</sup>, Hyun-Gil Shin<sup>3</sup>, Hyung-Kook Park<sup>4</sup>, In Soo Joo<sup>5</sup>, Jae-Il Kim<sup>6</sup>, Jang-Sung Kim<sup>7</sup>, Joon-Shik Moon<sup>8</sup>, Kyoung Huh<sup>9</sup>, Seol-Heui Han<sup>10</sup>, Seung Min Kim<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology, Ajou University School of Medicine,

<sup>2</sup> Department of Neurology, Chungbuk National University School of Medicine,

<sup>3</sup> Department of Neurology, Chungnam National University School of Medicine,

<sup>4</sup> Department of Neurology, Dankook University College of Medicine,

<sup>5</sup> Department of Neurology, Soonchunhyang University College of Medicine,

<sup>6</sup> Department of Neurology, Yonsei University Wonju College of Medicine

### 서 론

편두통은 두통 유형중 비교적 흔한 편으로 유병률은 여자 12.9~17.6%, 남자 3.4~6.1% 정도로 알려져 있다.<sup>1-6</sup> 백인(코카시안)이나 흑인<sup>7,8</sup> 혹은 사회 경제 수준이 높은 나라일수록 두통의 유병률이나 발생률이 높게 나타난다고 알

려져 있으며 한국도 최근의 경제 수준의 향상을 감안한다면 두통의 유병률이나 발생률이 선진국 수준일 것으로 여겨지며 구미 선진국<sup>9,10</sup>에서와 마찬가지로 사회 보건차원의 문제로 대두되고 있다. 특히 편두통은 가장 활동적인 연령인 22~55세에 호발하며 유병률이 높기 때문에 더욱 관심이

집중되어야 할 두통 유형이다.<sup>3,6,7,10</sup>

편두통은 그 증세가 발작적인 한편 자연관해됨이 특징이지만 두통의 발작시의 통증은 종종 격심해지기 때문에 초기의 통증조절이 매우 중요하다.<sup>11,12</sup> 편두통의 두통발작의 기전에 대해서는 아직 명확하게 규명된 바가 없으나 다양한 가설들<sup>13-16</sup> 중 최근 관심이 집중되고 있는 것이 5-hydroxytryptamine(5-HT) 수용체와 관련된 가설<sup>17-19</sup>이다. 그리고 근래에 들어서 그와 관련된 통증기전을 기초로 개발된 약제로서 Sumatriptan(이하 SMN)이 편두통의 급성 두통발작 치료에 활발히 이용되어 오고 있다.<sup>20,21</sup> 최근 수년간 한국에서도 Sumatriptan 체계<sup>22</sup>와 피하주사제의 효과<sup>23</sup>에 대한 실험연구들이 각각 다른 연구기관에 의해 시행되어서 좋은 치료성적을 나타냈다. 본연구에서 저자들은 한국인 편두통 환자에서 두통의 급성발작시 SMN 두 체계 치료의 효능 및 부작용 등의 차이점을 비교분석하여 두체제의 임상적 유용성에 대해 고찰해 보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1996년 3월 11일 부터 1997년 2월 10일 사이 해당 연구기관 부속 병원에 내원하여 편두통으로 진단 받은 환자 중 연구 목적이 부합되면서 본 연구 진행에 전담 협조를 동의한 환자는 총 91명이었다. 편두통의 진단은 국제 neuropathology (International Headache Society: 이하 IHS)의 1988년도 분류 기준에 의했다.<sup>24</sup> 편두통의 병력이 6개월이 상이면서 1개월에 최소한 1회 최대한 6회의 심한 편두통의 발작이(전조가 있진 않건) 지난 6개월간 있었던 환자들 중 편두통의 증세를 다른 두통과 감별할 줄 아는 환자들이 대상으로 선정되었으며 16세 미만 66세 이상, 가임여성 중 폐임을 앓고 있거나 임신중이거나 임신을 원하는 경우, 수유중인 환자의 경우, 심혈관질환이 있는 경우, 심한 고혈압이나 누운 상태에서의 이완기 혈압이 95mmHg보다 높은 경우(치료여부에 무관), 마약이나 항정신성약물, ergotamine 등의 약물남용 중이거나 약물남용의 과거력이 지난 1년간 있었던 경우, 술을 과음하는(일주당 315gm 보다 많게 마시는) 경우 및 뇌질환이 의심되어 연구결과의 평가에 영향을 미칠 수 있는 경우 등에 해당하는 환자들은 연구대상에서 제외되었다. 이와 같은 선정대상 기준에 적합함을 확인하기 위해 신체적 진찰, 신경학적 진찰, 뇌전산화 단층촬영 혹은 뇌저기 공명 영상 촬영, 통상적인 혈액 및 뇨검사, 심전도검사, 임신검사(가임기 여성에 한해) 등이 전 대상환자에서 시행되었고 뇌파검사는 필요한 경우에 한하여 시행되었다. 이러한 검사들의 결과상 이상소견이 나타난 환자는 연구대상에서 제외되었다.

대상 환자들은 연구의 목적과 진행방법, 환자의 협조 사항 및 투약과 관련된 문제들에 대해 연구자들로 부터 설명을 듣고 난 후 연구 참가 동의서에 서명을 하였다. 18세 미만의 환자는 필히 부모의 공식 동의 후 연구대상으로 포함 되었다.

## 2. 연구방법

1) 무작위 교차 개방 실험(open randomized crossover trial) 방법

일련 번호와 그에 상응하는 환자 번호와 투약방법 순서가 무작위로 명시된 카드가 각 연구기간에 전달되었으며 환자 진료 순서에 따라 그 카드의 일련 번호가 정해지고 그에 따른 투약 방법의 우선 순위가 정해졌다. 경구제제는 두통 발작시 100mg 정제를 한 통씩 복용하되 투약 4시간 이내에 증세호전이 있으면 투약후 4-24시간 이내의 재발에 대해 총 3회까지 재투약 하였고(투약간격은 1시간 이상) 4시간 이내에 증세호전이 없는 경우에는 재투약은 시도되지 않았다. 주사제도 6mg 단위로 한차례 피하주사 후 2시간 이내 호전이 없으면 재발에 대해 재투약이 시도되지 않았고 증세호전이 있으면서 투약후 2시간 이후에 재발한 경우 1회 재투여(투약간격은 1시간 이상) 하는 방법으로 치료방법이 정해졌다. 환자들은 투약시작 후 1개월마다 해당 병원 신경과로 방문하였고 총 4개월간 4차례의 방문이 계획되어 있었다. 각 체계 투여를 24시간 이상의 간격을 두고 2회 이상 두통 발작이 있으면 즉시 다른 체계 치료로 전환될 수 있었다. 그리고 투약후 2번째 방문시까지 최소한 2회의 두통발작이 없는 환자는 3번째 방문시까지 치료기간이 연장되어 총 2-3 회의 두통발작에 대한 치료가 끝난 후 다른 체계 치료로 전환하였다. 3번째 방문때까지 2회 이상의 두통발작이 치료되지 못한 환자의 경우 연구대상으로 부터 자동 탈락되었다. 이러한 방법은 다른 투약방법으로 전환된 후에도 동일하게 적용되었다. 또한 환자의 주사 방법이 없는 경우 연구자의 판단으로 탈락 처리되었다. 그 외에 투약 도중 부작용으로 환자가 원하는 경우, 부작용과 관련된 검사상 치료받을 만한 이상소견이 나타난 경우 등은 탈락 처리되었다.

투약이 시작될 환자에게는 각 체계에 해당하는 투약 일지가 제공되었다. 투약일지에는 편두통 발작이 시작된 시간, 건조증상, 첫번째 투약시각 및 2시간(SQ) 혹은 4시간(PO) 후의 편두통증상의 정도, 두 번째 투약시각 및 투약 후 구제약제 사용 여부, 완전히 정상으로 돌아 오기까지의 시간 및 부작용 등을 기록하는 난이 있으며 두통발작시 치료용 환자가 기입하도록 요구되었고 주사 방문시 환자가 지참하도록 하였다.

피하주사제 투여 환자에 대한 교육은 각 연구자에 의해 시행되었다. 연구자가 주사제 모형으로 주사방법을 시범보여 환자가 충분히 익히어 과정을 이해한 후 환자가 연구자 앞에서 실습해 보도록 하여 환자가 투약과정을 제대로 시행함을 확인하였다. 주사제는 자가주사가 용이하도록 제조된 주사기가 장착되어 있었다.

② 각 임상실험 측정치의 기준

① 평소 두통발작의 빈도는 매일 1회 이내, 매일 2-3회, 매주 1회, 매일 두드러 불분류되었다.

② 평소의 두통이나 실험기간 중 두통발작의 심한 정도는 무통, 경도, 중등도, 중증도로 분류 되었다. 정도는 통증이 느껴지나 일상생활에 전혀 지장이 없는 경우, 중등도는 통

증으로 인해 일상생활에 지장이 있는 경우, 중증도는 통증으로 인해 안정을 취하고 쉬어야 하는 경우로 정의되었다.

③ 치료반응(PO군 투약 4시간 까지, SQ군 투약 2시간 까지)은 무반응, 경도의 반응 및 탁월한 반응으로 분류되어 정도는 중증도에서 중등도 혹은 중등도에서 경도로 효과를 보이는 경우, 탁월은 중증도나 중등도에서 경도로 무통의 상태로 돌아오는 경우로 각각 정의되었다.

④ 통증의 재발은 PO군에서는 투약 4시간 이내에, SQ군에서는 투약 2시간 이내에 호전된 후 통증이 새로 나타난 경우를 의미한다.

⑤ 부작용은 가슴이 답답함, 전신이 나쁜함, 어지러움, 전신열감, 머리가 무거움 및 기타 환자가 느낀 특기할 만한 증세 등이 약함, 보통, 심함 등으로 분류되었다. 심한 정도는 환자의 주관적인 판단에 맡겼다. 위험한 부작용이란 사망, 치명적인 증세, 장애를 일으킬 정도의 증세, 입원을 요하는 증세 및 어떠한 기형, 암 혹은 악물 과용 등으로 정의되었다.

3) 통계 분석

① 약제에 의한 치료효과 및 부작용에 대한 조사를 위하여, 두가지 제제에 의한 무작위 교차 투여가 완료된 18명의 환자들 및 두제제 중 한 약제라도 치료가 시도된 환자 81명을 각각 대상으로 하여 편두통의 다음과 같은 특성들이 경구용제제(PO) 치료군과 피하주사제제(SQ) 치료군간

에 비교 분석되었다.

성별, 연령, 편두통 유형(전조 유무), 평소의 두통 빈도 및 실험 기간중 두통발작의 총 횟수, 평소의 두통 및 실험 기간중 두통발작의 심한 정도, 동반된 증세 유무, 치료반응, 치료후 통증 완쾌 여부, 두통발작시 투약후 완쾌까지의 시간, 구제약제 투약 여부, 증세 재발 여부, 약부작용 여부 및 약부작용 가짓수 등.

② 약제의 임상적 효능성 및 투약방법의 유용성에 대한 조사를 위하여, 연구 예정기간 동안 교차 투여를 완료하지 못한 환자 73(비완료군, NC, 83.5)명과 실험 완료된 환자 18명(완료군, CO, 16.5%; 한가지 제제 치료로써 총 36명)간에 다음의 특성들이 비교 분석되었고 탈락의 원인들이 검토되었다.

성별, 연령, 편두통 유형(전조 유무), 평소의 두통 빈도 및 투약 기간중 두통발작의 총 횟수, 평소의 두통 및 투약 중 두통발작의 심한 정도, 동반된 증세 유무, 치료반응, 치료후 통증 완쾌 여부, 두통발작시 투약후 완쾌까지의 시간, 구제약제 투약 여부, 증세 재발 여부, 약부작용 여부, 약부작용 가짓수 및 투약방법(제제의 종류) 등.

③ 통계분석 방법으로 독립변수와 종속변수가 모두 명목 변수인 경우  $\chi^2$  검정이나 Fisher's exact test, 독립변수가 명목변수이면서 2개의 독립된 표본인 경우는 모집단의 수가 작기 때문에 Mann-Whitney 검정이 SPSS 프로그램에 의해서 각각 시행되었다.

Table 1. Clinical profiles of headache in each treatment group of Randomized cross-over trial.

| Group              | Oral Treatment (N=18) (%) | Subcutaneous Treatment (N=18) (%) | p value |
|--------------------|---------------------------|-----------------------------------|---------|
| Migraine type      |                           |                                   | 1.000   |
| with aura          | 11(61.1)                  | 11(61.1)                          |         |
| without aura       | 7(38.9)                   | 7(38.9)                           |         |
| Headache frequency |                           |                                   | 1.000   |
| ≤ 1/month          | 3(16.7)                   | 3(16.7)                           |         |
| 2-3/month          | 5(27.8)                   | 5(27.8)                           |         |
| 1/week             | 6(33.3)                   | 6(33.3)                           |         |
| ≥ 1/day            | 4(22.2)                   | 4(22.2)                           |         |
| Headache severity  |                           |                                   | 1.000   |
| no pain            | 0(0)                      | 0(0)                              |         |
| mild               | 0(0)                      | 0(0)                              |         |
| moderate           | 5(27.8)                   | 5(27.8)                           |         |
| severe             | 13(72.2)                  | 13(72.2)                          |         |
| Associated symptom |                           |                                   | 0.783   |
| presence           | 9(50)                     | 10(55.6)                          |         |
| absence            | 9(50)                     | 8(44.4)                           |         |
| Attack frequency   | 3.11 ± 0.96               | 3.00 ± 1.37                       | 0.542   |
| Attack severity    |                           |                                   | 1.000   |
| no pain            | 0(0)                      | 0(0)                              |         |
| mild               | 1( 5.6)                   | 1( 5.6)                           |         |
| moderate           | 5(27.8)                   | 5(27.8)                           |         |
| severe             | 12(66.7)                  | 12(66.7)                          |         |

결 과

1. 두가지 제제간의 무작위 교차 개방 실험의 결과  
교차 실험이 완료된 18명 중 여자는 14명(77.8%) 남자는 4명(22.2%) 이었고, 평균연령은 33.1세(표준편차(SD) 9.5)이었다. 무작위 교차 연구방법인 만큼 두제제 치료 환자군간에서 두통의 임상적 특성들인 연령, 성별, 편두통 유형, 평소 및 실험 기간중 두통의 빈도나 통증의 심한 정도, 두통과 동반된 증세 유무등의 차이는 없었다(Table 1).

1) 치료반응(Table 2)  
PO 치료군과 SQ 치료군 모두에서 탁월이 94.4%, 경도 5.6%로 나타나 두군간의 차이는 없었고(P=1,000) 두통의 완쾌는 PO군에서 66.7%, SQ군에서 72.2%로서 양군간의 유의할 만한 차이는 없었다(P=0,717). 하지만 두통 발작시 투약 후 완쾌까지의 평균시간(±SD)은 SQ군에서 0.961(±0.716) 시간, PO군에서 1.583(±1.086) 시간으로 SQ군에서 유의하게 짧았다(P=0,044). 두통의 재발은 PO군과 SQ군 모두 5.6%로 나타나 양군간에서 차이가 없었다(P=0,223). 구제약제의 투약은 PO군에서는 없었으며 SQ군의 11.1%에서 있었으나 통계적 유의성은 없었다(P=0,486).

2) 약제의 부작용(Table 2)  
부작용의 발생은 PO군 SQ군 모두에서 72.2%로서 차이가 없었다(P=1,000). 양군사이에서 부작용의 심한정도의 차이는 없었다(P=0,164). 단지 두통발작당 부작용의 평균

가것수가 PO군 1.00(±1.03), SQ군 2.06(±1.95)로서 SQ군에서 높은 경향을 나타냈으나 통계적 유의성은 없었다( $p=0.09$ ). 부작용은 SQ군과 PO군 모두 전신이나 온함어 가장 많았고(Table 5) 위험한 부작용의 보고는 없었다.

2. 총 91명의 연구에 동의한 환자중 한가지의 약제리도 치료의 시도가 가능하였던 81명의 환자들에서 두 약제간의 비교분석(Table 3, 4)

두께제 치료 환자군간에서 두통의 임상적 특성들인 연령, 성별, 편두통 유형, 평소 및 실험 기간중 두통의 빈도나 통증의 심한 정도, 두통과 동반된 증세 유무 및 무작위 실험의 탈락률등의 차이는 없었다

#### 1) 치료반응

탁월한 효과를 나타낸 환자들이 PO군 90.7%, SQ군 94.1%로 유의한 차이가 있었고( $p=0.654$ ), 두통의 완쾌율도 각각 71.4%, 76.5%로서 역시 유의한 차이가 없었다( $p=0.620$ ). 무약후 재발율은 PO군 16.7%, SQ군 5.9%로 유의한 차이가 없었고( $p=0.176$ ) 구제약제의 투약율도 각각 4.7%, 5.9%로 양군간의 유의한 차이가 없었다( $p=1.000$ ). 통증이 완쾌되까지의 시간은 PO군

**Table 2.** Comparison of treatment responses between oral and subcutaneous sumatriptan in acute treatment of migraine by randomized cross-over trial(N=18).

| Group                           | Oral Treatment (N=18) (%) | Subcutaneous Treatment (N=18) (%) | p value |
|---------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|---------|
| Treatment efficacy              |                           |                                   | 1.000   |
| no response                     | 0(0)                      | 0                                 |         |
| mild-moderate                   | 1( 5.6)                   | 1( 5.6)                           |         |
| excellent                       | 17(94.4)                  | 17(94.4)                          |         |
| Symptom free                    |                           |                                   | 0.717   |
| presence                        | 12(66.7)                  | 13(72.2)                          |         |
| absence                         | 6(33.3)                   | 5(27.8)                           |         |
| Time to symptom free (hours)    | 1.58±1.09                 | 0.96±0.71                         | 0.044   |
| Recurrent attack                |                           |                                   | 1.000   |
| presence                        | 1( 5.6)                   | 1( 5.6)                           |         |
| absence                         | 17(94.4)                  | 17(94.4)                          |         |
| Rescue medication               |                           |                                   | 0.486   |
| tried                           | 0(0)                      | 2(11.1)                           |         |
| not tried                       | 18(100)                   | 16(88.9)                          |         |
| Adverse event                   |                           |                                   | 1.000   |
| presence                        | 13(72.2)                  | 13(72.2)                          |         |
| absence                         | 5(27.8)                   | 5(27.8)                           |         |
| Adverse event number per attack | 1.00±1.03                 | 2.06±1.95                         | 0.091   |
| Adverse event severity          |                           |                                   | 0.164   |
| weak                            | 7(50)                     | 5(33.4)                           |         |
| moderate                        | 4(28.6)                   | 2(13.3)                           |         |
| severe                          | 3(21.4)                   | 8(53.4)                           |         |

1.515 시간, SQ군 0.989 시간으로 SQ군이 짧은 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었다( $p=0.053$ ).

#### 2) 약제의 부작용

PO군 67.4%과 SQ군 76.5%에서 부작용이 나타났으나 양군간의 유의한 차이는 없었다( $p=0.452$ ). 통증의 발작당 부작용의 평균 가것수는 PO 1.884, SQ 2.206으로 양군간의 유의한 차이는 없었고( $p=0.320$ ) 부작용의 정도도 중등도 이상이 PO 54.5%, SQ 81.5%로 SQ가 심한 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다( $p=0.224$ ). 양군에서 위험한 부작용은 나타나지 않았다.

#### 3. 고차원료(CO)군과 미원료(NC)군간의 비교분석 (Table 6, 7)

총 91명의 선정된 환자중 73명(80.2%)이 두가지 약제

**Table 3.** Clinical profiles of headache in each treatment group of patients(N=81).

| Group                             | Oral Treatment (N=47) (%) | Subcutaneous Treatment (N=34) (%) | p value |
|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|---------|
| Age (years)                       | 35.083±10.929             | 33.882±9.575                      | 0.825   |
| Sex                               |                           |                                   | 0.732   |
| male                              | 9(18.8)                   | 8(23.5)                           |         |
| female                            | 39(81.3)                  | 26(76.5)                          |         |
| Migraine type                     |                           |                                   | 0.737   |
| with aura                         | 18(37.5)                  | 14(41.2)                          |         |
| without aura                      | 30(62.5)                  | 20(58.8)                          |         |
| Headache frequency                |                           |                                   | 0.827   |
| ≤ 1/month                         | 11(22.9)                  | 5(14.7)                           |         |
| 2-3/month                         | 16(33.3)                  | 13(38.2)                          |         |
| 1/week                            | 10(20.8)                  | 8(23.5)                           |         |
| ≥ 1/day                           | 11(22.9)                  | 8(23.5)                           |         |
| Headache severity                 |                           |                                   | 0.602   |
| no pain                           | 0(0)                      | 0(0)                              |         |
| mild                              | 5(11.9)                   | 2( 5.9)                           |         |
| moderate                          | 17(40.5)                  | 13(38.2)                          |         |
| severe                            | 20(47.6)                  | 19(55.9)                          |         |
| Associated symptom                |                           |                                   | 0.862   |
| presence                          | 27(62.8)                  | 22(64.7)                          |         |
| absence                           | 16(37.2)                  | 12(35.3)                          |         |
| Attack frequency during a regimen | 2.535±1.099               | 2.294±1.315                       | 0.173   |
| Attack severity                   |                           |                                   | 0.503   |
| no pain                           | 0                         | 0                                 |         |
| mild                              | 0                         | 0                                 |         |
| moderate                          | 19(39.6)                  | 11(32.4)                          |         |
| severe                            | 29(60.4)                  | 23(67.6)                          |         |
| Being dropped out                 |                           |                                   | 0.231   |
| yes                               | 29(60.4)                  | 16(47.1)                          |         |
| no                                | 18(52.9)                  | 19(39.6)                          |         |

**Table 4.** Comparison of treatment responses between oral and subcutaneous sumatriptan in acute treatment of migraine(N=81).

| Group                           | Oral Treatment (N=47) (%) | Subcutaneous Treatment (N=34) (%) | P value |
|---------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|---------|
| Treatment efficacy              |                           |                                   | 0.654   |
| no response                     | 1( 2.3)                   | 0                                 |         |
| mild-moderate                   | 3( 7.0)                   | 2( 5.9)                           |         |
| excellent                       | 9(90.7)                   | 32(94.1)                          |         |
| Symptom free                    |                           |                                   | 0.620   |
| presence                        | 30(71.4)                  | 26(76.5)                          |         |
| absence                         | 12(28.6)                  | 8(23.5)                           |         |
| Time to symptom free (hours)    | 1.515±1.210               | 0.989±0.714                       | 0.053   |
| Recurrent attack                |                           |                                   | 0.176   |
| presence                        | 7(16.7)                   | 2( 5.9)                           |         |
| absence                         | 35(83.3)                  | 32(94.1)                          |         |
| Rescue medication               |                           |                                   | 1.000   |
| tried                           | 2( 4.7)                   | 2( 5.9)                           |         |
| not tried                       | 41(95.2)                  | 32(94.1)                          |         |
| Adverse event                   |                           |                                   | 0.452   |
| presence                        | 29(67.4)                  | 26(76.5)                          |         |
| absence                         | 14(32.6)                  | 8(23.5)                           |         |
| Adverse event number per attack | 1.884±1.735               | 2.206±1.666                       | 0.320   |
| Adverse event severity          |                           |                                   | 0.224   |
| weak                            | 15(45.5)                  | 5(18.5)                           |         |
| moderate                        | 5(15.2)                   | 5(18.5)                           |         |
| severe                          | 13(39.3)                  | 17(63)                            |         |

**Table 5.** 부작용 교차 실험 완료군에서 나타난 약작용

| 부작용     | 치료방법     | 피하주사제(%) | 경구제(%) |
|---------|----------|----------|--------|
| 가슴이 답답함 | 3( 7.7)  | 3(12.5)  |        |
| 진전이 나옴  | 12(30.8) | 7(29.2)  |        |
| 어지러움    | 10(25.6) | 5(20.8)  |        |
| 진전없음    | 5(12.8)  | 0(0)     |        |
| 머리 무거움  | 5(12.8)  | 5(20.8)  |        |
| 기타      | 4(10.3)  | 4(16.7)  |        |
| 총       | 39명      | 24명      |        |

의 교차 투여를 완료하지 못하였고 18명(19,8%)만이 부작용 교차 실험을 완료하였다. 미완료의 이유는 추시가 안된 경우가 49명(53,8%)으로서 가장 많았고 두통발작이 실험기간 동안 없거나 기준미달인 경우가 8명(8,9%) 부작용에 의한 경우 2명(2,1%), 투약순응도가 낮은 경우 2명(2,1%) 주사기 사용을 못한 경우가 2명(2,1%)이었다.

완료군(CO)과 미완료군(NC) 간에 두통의 임상적 특성들인 연령, 성별, 편두통 유형, 평소두통의 빈도나 통증의 심한 정도 등의 차이는 없었으며 투약제제에 따른 투여방법의

**Table 6.** Clinical profiles of headache in all registered patients.

| Group                         | Non-Completed (%) (N=73) | Completed (%) (N=36) | P value |
|-------------------------------|--------------------------|----------------------|---------|
| Migraine type(n=109)          |                          |                      | 0.933   |
| with aura                     | 29(39.7)                 | 14(38.9)             |         |
| without aura                  | 44(60.3)                 | 22(61.1)             |         |
| Headache frequency            |                          |                      | 0.628   |
| ≤1/month                      | 13(17.8)                 | 6(16.7)              |         |
| 2-3/month                     | 28(38.4)                 | 10(27.8)             |         |
| 1/week                        | 17(23.3)                 | 12(33.3)             |         |
| ≥1/day (n=109)                | 15(20.5)                 | 8(22.2)              |         |
| Headache severity(n=109)      |                          |                      | 0.175   |
| no pain                       | 0(0)                     | 0(0)                 |         |
| mild                          | 0(0)                     | 0(0)                 |         |
| moderate                      | 30(41.1)                 | 10(27.8)             |         |
| severe                        | 43(58.9)                 | 26(72.2)             |         |
| Associated symptom            |                          |                      | 0.063   |
| presence                      | 30(73.2)                 | 19(52.8)             |         |
| absence                       | 11(26.8)                 | 17(47.2)             |         |
| (n=77)                        |                          |                      |         |
| Attack frequency during study | 1.88±0.93                | 3.06±1.17            | 0.000   |
| Attack severity               |                          |                      | 0.039   |
| mild                          | 5(12.5)                  | 2( 5.6)              |         |
| moderate                      | 20(50.0)                 | 10(27.8)             |         |
| severe                        | 15(37.5)                 | 24(66.7)             |         |
| (n=76)                        |                          |                      |         |
| Treatment Regimen             |                          |                      | 0.165   |
| oral                          | 30(65.2)                 | 18(50.0)             |         |
| subcutaneous                  | 16(34.8)                 | 18(50.0)             |         |
| (n=72)                        |                          |                      |         |

차이도 없었다(p=0,165). NC군의 73,2%에서 동반증세를 나타내어 SQ군(52,8%)보다 높은 경향을 나타냈으나 통계적 유의성은 없었다(p=0,063). 실험기간중 두통발작의 심한정도가 NC군에서 중등도 37,5% 중등도 50,0% 경도 12,5%, CO군에서 각각 66,7%, 27,8% 및 5,6%로서 CO군이 더 심한 통증을 경험했고(P=0,039) 실험기간중 두통발작의 평균 횟수는 NC군 1,878(±1,9272), CO군 3,056(±1,170)로서 CO군에서 유의하게 높았다(p=0,000).

1) 치료반응

탁월한 치료 반응이 NC군에서 90,2%, CO군에서 94,4%로서 양군에서 모두 좋은 치료반응을 보였으나 두군간의 유의한 차이는 없었다(p=0,605). 두통의 완해도는 NC군 77,5%, CO군 69,4%로서 높았으나 유의한 차이가 없었고(p=0,426) 투약후 완쾌까지의 시간도 NC군 1,281(±1,127) 시간, CO군 1,272(±0,9596) 시간으로 차이가 없었다(p=0,928). 두통의 재발도 NC군에서

**Table 7.** Comparison of treatment responses between completed group and non-completed group by sumatriptan oral and subcutaneous treatment.

| Group                              | Non-Completed<br>(%) (N=73) | Completed<br>(%) (N=36) | p value |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------|
| Parameters                         |                             |                         |         |
| Treatment efficacy(n=77)           |                             |                         | 0.605   |
| no response                        | 1( 2.4)                     | 0(0)                    |         |
| mild-moderate                      | 3( 7.3)                     | 2( 5.6)                 |         |
| excellent                          | 37(90.2)                    | 34(94.4)                |         |
| Symptom free(n=76)                 |                             |                         | 0.426   |
| presence                           | 31(77.5)                    | 25(69.4)                |         |
| absence                            | 9(22.5)                     | 11(30.6)                |         |
| Time to symptom free<br>(hours)    | 1.28 ± 1.27                 | 1.13 ± 0.96             | 0.928   |
| Adverse event(n=77)                |                             |                         | 0.885   |
| presence                           | 29(70.7)                    | 26(72.2)                |         |
| absence                            | 12(29.3)                    | 10(27.8)                |         |
| Adverse event number<br>per attack | 1.85 ± 1.69                 | 1.53 ± 1.62             | 0.415   |
| Adverse event severity             |                             |                         | 0.186   |
| weak                               | 8(25.8)                     | 12(41.3)                |         |
| moderate                           | 4(12.9)                     | 6(20.7)                 |         |
| severe                             | 19(61.3)                    | 12(37.9)                |         |
| (n=71)                             |                             |                         |         |

17.5%, CO군에서 5.6%로 드물게 나타났고 유의할 만한 차이가 없었다( $p=0.159$ ). 구제약제 투약은 NC군 4.9%, CO군 5.6%로서 차이가 없었으며 빈도가 매우 낮았다( $p=0.894$ ).

## 2) 약제의 부작용

부작용은 NC군에서 70.7%, CO군에서 72.2%로 나타났다. 양군간의 유의할 만한 차이는 없었고( $p=0.885$ ) 부작용의 심한 정도 역시 차이가 없었다( $p=0.186$ ). 두통발작당 부작용의 가짓수는 NC군에서 1,848( $\pm 1,688$ ) CO군에서 1,530( $\pm 1,628$ )로서 차이가 없었다( $p=0.415$ ).

## 고 찰

근래 들어서 활발해진 편두통에 대한 약리학적 연구는 두통발작의 기전으로서 5-HT 수용체의 역할에 대한 가설을 제시하기에 이르렀고,<sup>17-19</sup> 그에 입각해서 개발된 편두통 치료제가 5-HT 촉진제인 Sumatriptan(SMN)이다.<sup>22-26</sup> 그후에 SMN의 편두통 치료에 대한 연구는 매우 활발하여 치료반응에 대한 기존의 편두통 치료제와의 비교 연구<sup>33,34</sup>나 위약과의 비교연구<sup>35</sup>에서부터 SMN의 장기간 치료 효과<sup>37,38</sup>나 경구제나 피하주사제의 적정 치료용량 설정에 대한 연구,<sup>36,39-41</sup> 두 제제의 부작용에 대한 연구<sup>42-44</sup> 및 두 제제간의 치료반응, 부작용 및 임상용량 등의 차이에 대한 연구<sup>35,38</sup> 등등에 이르기까지 다양하고 포괄적인 주제를 다루고 있다. 이러한 연구들의 결과는 SMN이 편두통 치료에 기존의 약제 못지 않는 혹은 그보다 우월한 치료효

과가 있으며 부작용이나 장기간 치료 효과면에 있어서도 기존 약제에 비해 환자의 만족도가 더욱 높은 약제임을 입증하고 있다. 그리고 최근 SQ 치료의 신속한 효과의 가능성에 대한 기대와 관심이 높아지면서, 자가주사를 제제가 개발되었고,<sup>22,36,40</sup> 본 연구와 동일한 연구방법으로서 SMN PO 치료와 SQ 치료를 무작위 교차 개방 시험 방법으로 편두통 환자의 두통 급성기에 시행한 한 연구가 최근에 발표되었다.<sup>31</sup> 한국에서는 PO 치료에 대한 연구<sup>20</sup>와 SQ 치료에 대한 연구<sup>20</sup>들이 각각 독립된 연구기관에서 시행되었으나 두 제제간의 편두통 치료과정에서의 다양한 차이점을 비교 분석하기에는 연구방법상 미흡한 점이 있다고 할 수 있다.<sup>5</sup>

본 연구는 우선 무작위 교차시험이 완료된 18명(36례)에 대한 PO 치료와 SQ 치료간의 편두통 발작시의 치료반응 및 부작용 등의 측면에서의 차이점을 비교 분석하였고 다음으로 치료가 시도된 환자 총 81명에 대한 두 제제간의 동일한 측면에서의 차이점을 비교분석하였고 마지막으로 교차 시험 도중 교차를 완료하지 못한 환자와 시험이 완료된 환자간의 차이점을 비교 분석함으로써 각 제제의 장단점을 다각도에서 충분히 검토해 볼 수 있었다. 우선 본 연구의 첫 결과는 두 제제간의 편두통 급성기 치료반응의 차이가 없다는 것이다. 그리고 두 제제 모두 제제별 반응이 90% 이상으로서 외국의 연구들이나 한국에서 시행되었던 경구용제제(100mg)에 대한 연구 및 동일한 방법으로 시행된 연구<sup>20</sup>에서의 치료반응 결과들 중 일련의 좋은 편에 속한다(Table 8). 본 연구의 대상환자들에서 처럼 기존연구의 결과에서도 대부분 90% 이상의 환자들의 두통이 증등도 이상이지만 PO 치료시 2시간에서 4시간까지 두통의 완화가 50~75%로 나타났고, SQ 치료는 1시간에서 2시간까지 70~90%의 호전된 치료반응을 나타냈다. 이와 같은 비교적 낮은 분포의 치료반응은 연구방법상의 저하나 투약후 관찰시간의 차이 등에 기인하여 개방 실험 방법을 이용하였거나 관찰시간이 길어질수록 탁월한 치료반응율이 높았다. Jensen 등(1995)이 시도한 동일 연구과정에서 맹검과 개방 시험을 연속으로 시행한 결과에서 보면 개방시험이 맹검시험 보다 치료반응이 좋게 나타남을 알 수 있다.<sup>45</sup> 또한 SMN에 대한 초기 연구들 중 PO 치료 후 단기간의 치료반응을 관찰한 연구들의 결과에 따르면 투약후 관찰시간이 짧은 연구들에서 치료반응이 낮게 나타났다.<sup>33,34,20</sup> 한국에서 시행된 SQ(6mg) 단독연구<sup>20</sup>에서의 호전반응은 96.9%로서 본 연구의 결과와 비슷했으나 단일 맹검 방법의 PO(100mg) 치료 연구<sup>20</sup>에서는 67.2%로 본 연구보다 현저히 낮았다. 이마도 이 PO 연구가 투약후 관찰시간이 4시간으로 충분하였으나 위약 단일맹검 방법을 이용하였기 때문에 호전율이 비교적 낮게 나타났다고 여겨진다. 이러한 연구방법상의 차이점이 연구결과를 약간씩 차이나게 하였지만 대부분의 SMN 치료 연구들은 위약이나 기존의 치료제제 보다 SMN 치료가 현저히 좋은 치료반응을 나타냄을 보고하고 있다.

약물에 대한 임상연구에 있어서 치료반응에 못지 않게 중요한 것이 약물의 안전성이다. 기존의 연구결과에서 보면

Table 8. Summary of data from reviewed literatures and the present study.

| Parameter<br>Literature                       | Study Method<br>(N)   | SMN(PO/SQ) Efficacy(%)<br>(Observation time, Hour)                  | Adverse event                  |
|---|---|---|--------------------------------|
| Carpay 등 <sup>31</sup><br>(1997)              | Open Rnd, XO<br>(124)   | PO 100mg 61(2hr)<br>SQ 6mg 78(4hr)                                  | 0.85/attack<br>1.32/attack     |
| Multinational Oral <sup>32</sup><br>SMN(1991) | DB, PC, Co<br>(SMN 220 vs cafergot 246)                         | SMN PO(100mg) 66(2hr)<br>Cafergot(2mg) 48(2hr)                      | 45%<br>39%                     |
| Dahlof 등 <sup>33</sup><br>(1992)              | DB, Rnd, PC<br>(27)   | SQ 8mg 84(1 hr)<br>Placebo 11                                       |                                |
| Oral SMN <sup>34</sup><br>D-D Study<br>(1991) | DB, PC<br>(Placebo 205; SMN 100mg 305,<br>200mg 283, 300mg 299) | SMN PO(100mg) 67(2hr)<br>PO(200mg) 73<br>PO(300mg) 67<br>Placebo 27 | dose-related,<br>68-74%<br>34% |
| Visser 등 <sup>35</sup><br>(1996)              | Survey of 2yr Review<br>(453)                                   | PO(100mg)/SQ(6mg) 85  | 25%                            |
| Rederich 등 <sup>37</sup><br>(1995)            | DB, PC<br>3-9 attacks<br>Placebo                                | 10mg PO<br>59-65(4hr)<br>18-23(4hr)                                 | 29%<br>18%                     |
| Jensen 등 <sup>36</sup><br>(1995)              | PC with self-injector<br>(138)<br>DB, PC<br>open PC             | SQ 6mg<br>61(1hr) & 68(2hr)<br>87-96(2hr)                           | 16-32%                         |
| Cady 등 <sup>38</sup><br>(1993)                | DB, PC, MC, Co<br>(120)   | SQ 6mg<br>86-90(1.5hrs)   | 5-23%                          |
| SMN <sup>36</sup><br>Auto-inject (1991)       | Rnd., DB, PC, MC<br>(235)                                       | 6mg SQ 83(2hr)<br>Placebo 30  | 39%                            |
| Cutler 등 <sup>39</sup><br>(1995)              | Rnd, DB, PC, Co<br>(259)  | PO 25-100mg 50-56(2hrs),<br>68-71(4hrs)<br>Placebo 26               | 64-71%<br>74%                  |
| 주세형 등 <sup>40</sup> (1995)                    | open (38)   | SQ 6mg 96.9(2hrs)   | 46%                            |
| 조광덕과 이영종 <sup>41</sup> (1995)                 | single blinded, PC<br>(30)                                      | PO 100mg 67.2(4hrs)<br>Placebo 15.4                                 | 39%<br>10%                     |
| The Present Study<br>(1997)                   | open Rnd, XO<br>(18)  | PO 100mg 94.4(4hrs)<br>SQ 6mg 94.4(2hrs)                            | 72.2%<br>72.2%                 |

Abbreviations: N: case number; PO: per os; SQ: subcutaneous; Rnd: randomized; XO: cross-over; DB: double blind ; PC: placebo-controlled; Co: comparative; SMN: sumatriptan; D-D: dose-defining; hr: hour; MC: multicenter.  
(References : 21,30,31,33,35,37,38,39,40,45,46)

PO 치료시 대부분 16~45% 사이이며 SQ 치료시 23~46%로서 PO나 SQ간에 별차이가 없어 보인다.<sup>42,45</sup> 한편 장기간 치료 효과에 대한 두 PO 치료 연구들에서는 위약에 의한 부작용 발생률과 비교해서 차이가 없었으며 부작용 발생률이 각각 64~70%, 30~37%였다.<sup>40,41</sup> 이미 언급한 한국에서 시행된 연구들에서 SQ 치료시 46%, PO 치료시 39%로서 본 연구에서 나타난 부작용 발생률 보다 낮다. 본 연구에서 나타난 부작용 발생률은 총환자에서 67%(PO) 혹은 76.5%(SQ), 교차 실험 환료(CO) 환자에서 72.2%(PO 72.2%, SQ 72.2%), 비교차 단독 투여환자(NC)에서 70.7%로서 한국에서 시행되었던 연구 뿐만이 아니라 다른 연구들에서의 부작용 보다 현저히 높

다. 한국에서 시행된 타 연구에 비해 부작용 발생률이 상대적으로 높은 것은 형태로서는 설명할 수 없으나 부작용 발생률의 측정 방법상의 차이점에 의한 것일 가능성을 생각할 수 있다. 또한 외국의 연구 결과에 비해 부작용 발생률이 높은 이유는 약제의 용량이 한국인에게 약간 높게 설정되었기 때문일 것으로 추정되나 국내의 타인구 결과와의 차이에 대한 설명으로는 미흡하다. 하지만 타연구들에 비해 부작용의 심한 정도가 증정도 이상인 경우가 좀더 많았다는 결과로 볼 때 용량 설정의 bias에 의한 것일 가능성을 간접적으로 추측해 볼 수 있다. 실제로 환자치료시 중요한 것은 그러한 부작용들 중 위험한 부작용이 없었으며 본 연구에서 뿐만이 아니라 대부분의 연구들에서 부작용의 증세가

**Table 9.** Clinical profiles of headache in each treatment group of non-completed cases.

| Group                    | Oral Treatment<br>(n=29) (%) | Subcutaneous<br>Treatment<br>(n=16) (%) | p value |
|--------------------------|------------------------------|---|---------|
| Migraine type(n=45)      |                              |   | 0.758   |
| with aura                | 11(37.9)                     | 7(43.8)                                 |         |
| without aura             | 18(62.1)                     | 9(56.3)                                 |         |
| Headache frequency(n=45) |                              |   | 0.639   |
| ≤ 1/month                | 8(27.6)                      | 2(12.5)                                 |         |
| 2~3/month                | 10(34.5)                     | 8(50.0)                                 |         |
| 1/week                   | 4(13.8)                      | 2(12.5)                                 |         |
| ≥ 1/day                  | 7(24.1)                      | 4(25.0)                                 |         |
| Headache severity(n=45)  |                              |   | 0.544   |
| no pain                  | 0(0)                         | 0(0)                                    |         |
| mild                     | 0(0)                         | 0(0)                                    |         |
| moderate                 | 14(48.3)                     | 6(37.5)                                 |         |
| severe                   | 15(51.7)                     | 10(62.5)                                |         |
| Associated symptom       |                              |   | 1.000   |
| presence                 | 17(70.8)                     | 12(75.0)                                |         |
| absence                  | 7(29.2)                      | 4(25.0)                                 |         |
| (n=40)                   |                              |   |         |
| Attack frequency(n=41)   | 2.12 ± 1.013                 | 1.50 ± 0.633                            | 0.051   |
| Attack severity(n=39)    |                              |   | 0.499   |
| no pain                  | 0(0)                         | 0(0)                                    |         |
| mild                     | 4(17.4)                      | 1( 6.3)                                 |         |
| moderate                 | 12(52.2)                     | 8(50.0)                                 |         |
| severe                   | 7(30.4)                      | 7(43.7)                                 |         |

단기간에 저절로 소멸되었다는 것이다. 그리고 부작용의 발생률이나 두통발작당 부작용의 가짓수가 약제의 종류와 무관한 것으로 나타났다. 이에 비해 Carpay 등<sup>3)</sup>의 연구는 SQ 치료시 PO 치료보다 부작용이 많이 발생했음을 보고하고 있다. 이는 같은 연구방법을 사용한 본 연구의 결과와 다를 뿐만 아니라 기존의 단순 비교연구들의 결과와도 차이가 있기 때문에 주목할만 하다. 이 차이점은 아마도 본연구에서 SMN의 치료용량이 두 제제 모두에 있어서 한국인에게 높은 용량으로 설정되었기 때문이 아닌가 추측된다.

다음으로 검토가 요구되는 것은 SMN 두 제제간의 차이점이다. 하지만 두 제제는 투약의 방법이나 부작용 등의 차이에 의해 임상적 유용성 면에 있어서 차이를 보일 수 있기 때문에 두 제제 각각에서 단독으로 시행되는 독립적인 연구 방법 보다는 두 제제를 같은 연구대상 환자들에게 무작위로 교차 투약하는 연구방법이 두 제제의 치료 효능, 부작용 및 임상적 유용성 등의 면에 있어서의 장단점을 밝혀내는 데에 좀더 합당하다고 여겨진다.<sup>4,5)</sup> 두가지 제제의 차이점을 비교함에 있어서는 무작위 교차실험이 가장 좋은 연구방법이다.<sup>6)</sup> 최근 Netherlands에서 두 제제 치료에 대한 무작위 교차 연구<sup>7)</sup>가 시행되었으나 그 연구의 결과가 한국인들에게 그대로 적용되는 데에는 적절진료 측면에서 무리가 있다고 생각된다. 따라서 본 연구는 SMN 경구용제제(PO)와

**Table 10.** Comparison of treatment responses between oral and subcutaneous sumatriptan in non-completed cases.

| Group                                     | Oral Treatment<br>(n=29) (%) | Subcutaneous<br>Treatment<br>(n=16) (%) | p value |
|---|------------------------------|---|---------|
| Treatment efficacy(n=40)                  |                              |   | 0.683   |
| no response                               | 1( 4.2)                      | 0(0)                                    |         |
| mild-moderate                             | 2( 8.3)                      | 1( 6.3)                                 |         |
| excellent                                 | 21(87.5)                     | 15(93.7)                                |         |
| Symptom free(n=39)                        |                              |   | 0.711   |
| presence                                  | 17(73.9)                     | 13(81.3)                                |         |
| absence                                   | 6(26.1)                      | 3(18.7)                                 |         |
| Time to symptom free<br>(hours) (n=38)    | 1.462 ± 1.320                | 1.021 ± 0.735                           | 0.455   |
| Recurrent attack(n=39)                    |                              |   | 0.370   |
| presence                                  | 5(21.7)                      | 1( 6.3)                                 |         |
| absence                                   | 18(78.3)                     | 15(93.7)                                |         |
| Rescue medication(n=40)                   |                              |   | 0.508   |
| tried                                     | 2( 8.3)                      | 0(0)                                    |         |
| not tried                                 | 22(91.7)                     | 16(100)                                 |         |
| Adverse event(n=40)                       |                              |   | 0.297   |
| presence                                  | 15(62.5)                     | 13(81.3)                                |         |
| absence                                   | 9(37.5)                      | 3(18.7)                                 |         |
| Adverse event number<br>per attack (n=40) | 1.517 ± 1.434                | 2.364 ± 1.959                           | 0.233   |
| Adverse event severity                    |                              |   | 0.020   |
| weak                                      | 8(42.1)                      | 0(0)                                    |         |
| moderate                                  | 1( 5.3)                      | 3(25.0)                                 |         |
| severe                                    | 10(52.6)                     | 9(75.0)                                 |         |
| (n=31)                                    |                              |   |         |

파라주사용 제제(SQ)를 각각 동일 환자에서 무작위로 교차 투여하여 두제제간의 치료효과, 부작용 및 투약방법의 실용성 등에 대해 비교 분석을 시도하여 보았다. 하지만 본 연구의 결과는 같은 방법에 의한 Netherlands의 연구 결과<sup>7)</sup>와 여러면에서 다르게 나타났다. 그 연구에서는 파라주사제제의 치료효과가 경구용에 비해 월등히 좋으나(78% 대 61%) 약부작용이 두통발작당 PO군 0.85회, SQ군 1.32회로서 SQ군에서 더 높은 것으로 나타났다. 그러나 환자들의 약제 선호도는 SQ군 쪽이 높았다. 또한 전반적인 치료 반응이 본 연구의 결과에 비해 낮았고, 재발율이 높았다. 본 연구에서는 Carpay 등<sup>3)</sup>의 연구보다 치료반응률, 부작용 발생률 및 부작용 가짓수 등이 높은 한편 치료반응면에서 뿐만 아니라 부작용면에서도 두제제간의 차이가 없다. 단지 이미 잘 알려져 있듯이 SQ치료시 PO 치료 보다 치료 효과가 빠르다는 것이 확인되었다. 그 외에 치료후의 재발빈도나 구제약제 투여 여부에 따른 차이는 없었다. 치료반응 측면에 있어서도, 약의 용량의 차이가 시험결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 사실 한국인을 대상으로 한 PO나 SQ의 치료용량 설정에 대한 예비연구가 선행되지 않았기 때문에 본 연구에 있어서 설정된 용량은 외국연구에서 정한



용량설정 기준(PO 100mg, SQ 6mg)에 따라 실험이 진행되었다. 그러므로 몇 연구에서 나타난 '용량에 따른 치료반응이나 부작용의 차이는 없다'라는 결과<sup>10,11</sup>로 본 연구의 결과에 대한 설명이 불가능하다. 만약 용량설정 연구가 선행되어 적정 치료 용량으로 연구가 진행되었다면 본연구와 타연구간의 약제 부작용 결과의 불일치에 대하여 좀더 명확한 판단을 할 수 있었으리라 여겨진다. 또한 연구 대상의 수가 Carpay 등<sup>12</sup> 연구에 비해 매우 적은 것도 결과상의 차이에 영향을 미쳤을 가능성이 있다고 여겨진다.

총 81명의 치료가 시도된 환자들에서 대부분의 결과 (Table 3, 4)가 무작위 교차 시험연구와 별 차이 없게 나타났다. 단 통증 완쾌까지의 시간이 SQ군과 PO군간에 의미 있는 차이가 없었다는 것이 다른점으로서 이는 아마도 표본 채취상의 bias에 의한 것으로 생각된다. 본 무작위 교차 실험을 완료하지 못한 환자들에 대한 점도의 결과 (Tables 6, 7)에서 보면, 탈락된 환자보다 교차 완료된 환자들에서 두통발작의 정도가 심했고, 발작 빈도도 훨씬 높았으나 시험기간중의 치료반응이나 부작용, 치료제의 선정 등에 따른 차이는 없었다. 이는 미란료의 주된 요인이 치료실패나 치료제 선정의 차이에 있기 보다는 시험기간중의 주의방문의 통기를 부여해 줄 수 있는 두통발작의 심한 정도였으며, 따라서 두통발작의 정도가 경미했던 환자들에서 탈락되었을 가능성이 높다고 여겨진다. 특히 약부작용으로 인한 중단은 2명(2.1%)에 불과하였고, 주사제 이용의 불편에 따른 미란료도 2명(2.1%)뿐으로서 추시범용인 안팎지나(49명) 실험기간중 발작의 빈도가 기온미달일(8명) 등으로 인한 미란료 환자들에 비해 매우 낮았을 뿐 그때 드러난 가능성이 높다고 판단된다. 한편 미란료 환자 73명 중 SMN 치료 시도가 가능하였던 예들에 대한 두통의 특성과 SMN 치료 효과 및 부작용 등에 대한 결과 (Table 9, 10)에서 보면, PO군과 SQ군 간의 두통의 임상적 특성상의 차이는 없었고 치료 효과 역시 각각 87.5%, 93.7%의 높은 탁월한 치료효과를 보이고 통증완해율도 각각 73.9%, 81.3%로서 양군간의 차이는 없었다. 단지 SQ군에서 부작용의 심한 정도가 심할 75%로서 더 높게 나타났다. 본 연구의 무작위 교차시험 방법에 의한 결과와 교차 미란료 환자들에 있어서의 결과를 비교해 보면, SMN의 두 제제간의 치료 반응율의 차이는 별로 없으나 통증완해까지의 시간과 부작용의 심한 정도에 있어서는 차이를 보이고 있다. 이는 아마도 두 표본간의 표본 추출상의 편중 오차(bias)에 의한 것일 뿐만이 아니라 무작위 교차시험 방법이 보다 정확한 결과를 이끌어 낼 수 있는 적합한 연구방법임을 의미하는 것이라고 할 수 있고 약물의 임상시험에 있어서 연구방법 선정의 중요성을 시사하는 것이라고 할 수 있겠다.

이상과 같은 본 연구의 결과 및 그 분석으로 판단되는데, SMN은 PO와 SQ 모두 치료효과가 탁월하나 부작용 발생율이 높다. 그 이유는 치료용량 설정에 대한 연구가 선행되지 않았았기 때문이라 여겨지며 그러한 해석에 대한 확인 작업으로서 우선 SMN의 한국인 최적치료용량 설정에 대한 연구가 절실히 요구되며 그에 따른 치료반응이나 부작용 발

생에 대한 재검토 작업이 진행되어 본 연구에서의 치료용량보다 낮은 용량을 사용하여 비슷한 치료반응과 낮은 부작용 발생을 등의 결과를 이끌어 낼 수 있다면 매우 가치 있을 것으로 생각된다.

REFEREENCES

1. Ziegler DK. Headache: Public Health Problem. *Neurolog Clinics* 1990;8:781-792.
2. Lipton RB, Stewart WF. Migraine in the United States. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy* 1993;5:6-10.
3. Lipton RB, Stewart WF. The Epidemiology of Migraine. *Eur Neurol* 1994;34(suppl 2):6-11.
4. Rasmussen BK. Epidemiology of Headache in Europe. In: Olesen J ed. *Headache Classification and Epidemiology*. Raven Press, 1994;231-237.
5. Staffa JA, Lipton RB, Stewart WF. The epidemiology of migraine headache. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy* 1994;5:241-250.
6. Stewart WF, Lipton RB. Migraine Epidemiology in the United States. In: Olesen J ed. *Headache Classification and Epidemiology*. Raven Press, 1994;239-246.
7. Waters WE. Headache and demographic factors: age, gender, race, and occupation. In: Olesen J ed. *Headache Classification and Epidemiology*. Raven Press, 1994;287-293.
8. Stewart WF, Lipton RB, Liberman J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurology* 1996;47:52-59.
9. Lipton RB, Stewart WF, Von Korff MR. Individual and societal impact of migraine. In: Olesen J ed. *Headache Classification and Epidemiology*. Raven Press, 1994;327-333.
10. Stewart WF, Lipton RB. The Economic and Social Impact of Migraine. *Eur Neurol* 1994;34(suppl 2):12-17.
11. Raskin NH. Modern Pharmacotherapy of Migraine. *Neurology Clinics* 1990;8:857-865.
12. Diener HC. A Review of Current Treatments for Migraine. *Eur Neurol* 1994;34(suppl 2):18-25.
13. Hans-Christoph D, Vollker K. The management of migraine. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy* 1994;5:271-282.
14. Lance JW. Current concepts of migraine pathogenesis. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy* 1993;5:11-15.
15. Saxena PR. The Pathogenesis and Pharmacology of Migraine. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy* 1994;5:259-267.
16. Bruyn GW. Whither migraine research? In: Sandler M, Ferrari M, Harnett S ed. *Migraine: pharmacology and genetics*. London: Chapman & Hall, 1996;1-17.
17. Peroutka SJ. Developments in 5-Hydroxytryptamine receptor pharmacology in migraine. *Neurology Clinics* 1990;8:829-839.
18. Peroutka SJ. 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes and the pharmacology of migraine. *Reviews in Contemporary*

- Pharmacotherapy* 1993;5:34-38.
19. Connor HE, Beattie DT. 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes and migraine. In: Sandler M, Ferrari M, Harnett S ed. *Migraine: pharmacology and genetics*. London: Chapman & Hall, 1996;18-31.
  20. Banerjee M, Findley LJ. Sumatriptan in the treatment of acute migraine with aura. *Cephalalgia* 1992;12:39-40.
  21. Cady RK, Dexter J, Sargent JD, Markley H, Osterhaus JT, Webster CJ. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in repeated episodes of migraine. *Neurology* 1993;43:1363-1368.
  22. Ferrari MD. Sumatriptan in the treatment of migraine. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy* 1993;5:43-47.
  23. Tansie MJB, Pilgrim AJ, Martin PM. Long-Term Experience with Sumatriptan in the Treatment of Migraine. *Eur Neurol* 1993;33:310-315.
  24. Tfelt-Hansen P. Sumatriptan for the treatment of migraine attacks-a review of controlled clinical trials. *Cephalalgia* 1993;13:238-244.
  25. Beattie DT, Connor HE, Fenik W, Humphrey PPA. The Pharmacology of sumatriptan. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy* 1994;5:285-292.
  26. Pilgrim AJ. The Clinical Profile of Sumatriptan: Efficacy in Migraine. *Eur Neurol* 1994;34(suppl 2):26-34.
  27. Pilgrim AJ, Blakeborough P. The clinical efficacy of sumatriptan in the acute treatment of migraine. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy* 1994;5:295-308.
  28. Wilkinson M, Pfaffenrath V, Schoenen J, Diener H-C, Steiner TJ. Migraine and cluster headache-their management with sumatriptan: a critical review of the current clinical experience. *Cephalalgia* 1995;15:337-357.
  29. 조복덕, 이명중. 급성 편두통에 대한 경구용 Sumatriptan 의 단일맹검, Placebo 대조연구. *대한신경과학회지* 1995; 13:77-83.
  30. 주재형, 이상찬, 성상민, 정대수, 박규현. 급성 편두통 발 작에 대한 파라솜 Sumatriptan의 임상적 효용성에 관한 연구. *대한신경과학회지* 1995;13:543-550.
  31. Carpay HA, Matthijse P, Steinbuch M, Mulder PGH. Oral and subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine: an open randomized cross-over study. *Cephalalgia* 1997;17:591-595.
  32. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain. *Cephalalgia* 1988;8(suppl 7):19-48.
  33. The Multinational Oral sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group (Multinational oral SMN). A Randomized, Double-Blind Comparison of Sumatriptan and Cafergot in the Acute Treatment of Migraine. *Eur Neurol* 1991;31:314-322.
  34. The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group (Oral SMN & Aspirin). A Study to Compare Oral Sumatriptan with Oral Aspirin plus Oral Metoclopramide in the Acute Treatment of Migraine. *Eur Neurol* 1992;32:177-184.
  35. Dahlof C, Edwards C, Toth AL. Sumatriptan injection is superior to placebo in the acute treatment of migraine-with regard to both efficacy and general well-being. *Cephalalgia* 1992;12:214-220.
  36. Visser WH, Ferrari MD, Bayliss EM, Ludlow S, Pilgrim AJ for the Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with subcutaneous sumatriptan: first placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1992;12:308-13.
  37. Rederich G, Rapoport A, Cutler N, Hazelrigg R, Jamerson PB. Oral sumatriptan for the long-term treatment of migraine: Clinical findings. *Neurology* 1995;45(suppl 7): S15-S20.
  38. Visser WH, Vriend RHM, de Jaspers NMWH and Ferrari MD. Sumatriptan in clinical practice: A 2-year review of 453 migraine patients. *Neurology* 1996;47:46-51.
  39. The Oral Sumatriptan Dose-Defining Study Group(Oral SMN D-D Study). Sumatriptan-An Oral Dose-Defining Study. *Eur Neurol* 1991;31:300-305.
  40. Cutler N, Mushet GR, Davis R, Clements B, Whitcher L. Oral sumatriptan for the acute treatment of migraine: Evaluation of three dosage strengths. *Neurology* 1995;45(suppl 7):S5-S9.
  41. Sargent J, Kirchner JR, Davis R, Kirkhart B. Oral sumatriptan is effective and well tolerated for the acute treatment of migraine: Results of a multicenter study. *Neurology* 1995;45(suppl 7):S10-S14.
  42. Brown EG, Endersby CA, Smith RN, Talbot JCC. The Safety and Tolerability of Sumatriptan: An Overview. *Eur Neurol* 1991;31:339-344.
  43. Lloyd K. The Clinical Profile of Sumatriptan: Safety and Tolerability. *Eur Neurol* 1994;34(suppl 2):40-43.
  44. Simmons VE, Blakeborough P. The safety profile of sumatriptan. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy* 1994;5: 319-327.
  45. The Sumatriptan Auto-Injector Study Group (SMN auto-inject) Self-treatment of Acute Migraine with Subcutaneous Sumatriptan Using an Auto-Injector Device. *Eur Neuro* 1991;31:323-331.
  46. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Hansen EW, Krois EH, Pedersen OS. Introduction of a novel self-injector for sumatriptan. A controlled clinical trial in general practice. *Cephalalgia* 1995;15:423-9.