



편두통(Migraine) (2)

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

요약

1988년 국제두통학회(International Headache Society, IHS)에서 제시한 정의에 따르면 두통은 크게 원발두통(primary headache)과 이차두통(secondary headache)으로 분류한다. 원발두통은 다른 증상 없이 두통 자체가 병인 경우이고, 이차두통은 턱관절 장애나 일자목 등 각종 근골격계 척추질환으로 인해 유발되는 경우이다. 그 중 편두통은 긴장형두통, 군발두통과 함께 원발두통의 대표적인 두통으로 신경계, 위장계 증상 그리고 자율신경증상이 복합적으로 나타나는 질환이다.

편두통은 증상이 지속되는 동안 일상생활이 힘들 정도로 극심한 고통을 동반하며 고통의 수준은 제대로 겉기도 힘들 정도다. 이러한 지속적인 고통은 심한 스트레스를 일으키고 그 스트레스는 두통을 더욱 악화시키는 악순환을 일으킨다. 급성기 편두통은 개인에 따라 최소 하루에서 최대 일주일까지 증상이 지속되며, 증상이 완화된 이후는 별다른 합병증이나 장애 없이 일상적인 생활이 가능해진다. 하지만 편두통에 대한 커다란 고통이 정신적 상해(trauma)로 남아 몸에는 이상이 없어도 정신은 계속 잔통이 남아있다고 느끼는 경우도 드물게 있다.

편두통의 치료는 예방 치료(preventive treatment)와 급성기 치료(treatment of acute migraine)로 크게 구분한다. 예방 치료에는 항전간제, 칼슘채널차단제, 베타차단제 및 삼환계항우울제, 보톡스 등이 일차 선택약제로 고려되며, 그 외 많은 다른 약제들이 이차 또는 삼차 선택 약제로 고려될 수 있다.

또한 급성기 치료에는 triptan제를 비롯하여 ergotamine제, NSAID, 복합진통제와 같은 편두통 특이성 약제들을 사용한다. 특히 편두통에 동반되는 구역이나 구토 증세가 심할 경우에는 항구토제를 사용한다. 급성기에 투여하는 약제는 1주에 2회 이하로 제한함으로써 약물과다사용두통(medication overuse headache)으로 전환되지 않도록 주의하여야 한다.

편두통은 비발작기, 조짐증상 및 간헐적 박동성 두통 증상을 가지고 있다. 비발작기는 Ca^{++} 과 glutamate

농도의 증가와 Mg⁺ 농도의 감소로 인해 대뇌피질의 과흥분 상태를 유지하고 있다. 조짐증상은 피질확산성 억제(cortical spreading depression)에 의해 발생되고, 간헐적 박동성 두통은 CGRP(calcitonin gene-related peptide), substance P, neuropeptide A 등 신경펩티드(neuropeptide)들이 방출되어 뇌수막의 혈관을 확장시키고 혈장단백을 유출시켜 신경인성 염증에 의해 삼차신경(trigeminal neuron)이 활성화되면서 발생한다.

신경펩티드 중 CGRP는 강력한 뇌혈관 확장제로 대뇌혈관(cerebral vessel)과 경질막혈관(dural vessel)을 확장시키는 물질로 이는 혈장단백 방출을 유도하여 혈관 확장과 신경인성 염증을 일으켜 통증을 유발하는 것으로 알려져 있다.

Erenumab-aoee(에레뉴맙, 제품명: 에이모비 주)는 최초의 편두통 예방 치료제이고 최초의 CGRP에 대한 인간 단클론항체로서 2018년 미 FDA에서 '성인 편두통의 예방적 치료'에 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

그동안 편두통 급성기 치료에 사용해오던 triptan계 약제는 심혈관계 부작용을 가지고 있어 치료에 제한이 있었다. 그러나 부작용이 적은 편두통 예방 치료제가 소개되면 편두통 환자들에게 많은 희망이 될 것으로 기대한다.

약물치료

편두통의 치료는 예방 치료(preventive treatment)와 급성기 치료(treatment of acute migraine)로 크게 구분한다.

■ 예방 치료(Preventive treatment)

예방 치료는 편두통 환자의 예민한 뇌와 혈관의 흥분성을 낮추어 편두통 발작에 대한 역치를 높임으로써 피질확산성억제(CSD)의 발생을 사전에 방지하고 신경계를 안정화시키고 삼차신경혈관계가 활성화되는 것을 차단하여 항통증제를 강화시키며 신경탓염증을 차단하고 중추성 민감화(central sensitization)를 방지한다. 이러한 작용기전을 통해 편두통 발작의 횟수, 통증의 강도, 기간을 감소시키고 급성기 약제에 대한 반응을 개선하고 환자들의 삶의 질을 향상시킨다.

예방 치료의 적응증으로는 급성기 치료에도 불구하고 반복되는 편두통으로 인해 일상생활에 장애를 초래하는 경우, 두통의 빈도가 주 1회 이상으로 잦은 경우, 급성기 치료약제의 사용빈도가 주당 2일 이상 잦을 경우, 급성기 치료약물 사용이 금기인 경우, 급성기 치료약제로 인해 부작용이 나타나는 경우, 환자가 예방

치료를 선호하는 경우, 반마비 편두통, 뇌바닥형 편두통, 지속조짐편두통, 편두통 뇌경색과 같은 혼하지 않은 편두통이 있는 경우 등이 있다.

예방 치료에는 베타차단제, 항전간제, 삼환계항우울제, 칼슘통로차단제 등이 편두통 예방치료의 일차 선택 약으로 고려되며, 그 외 많은 다른 약제들이 이차 또는 삼차 선택 약제로 고려될 수 있다. 만약 단일 예방약제에 효과가 없을 경우에는 병용 요법을 고려할 수 있다. 이런 경우 잠재적인 약물 상호작용을 고려하여 좋은 효과를 나타내지만, 부작용이 적은 병용 약제를 선택하여야 한다.

Table 1. Drugs for the prevention of migraine

| Classes & Drugs | Daily dose | Common side effect |
|--|----------------|--|
| β-blockers | | |
| Propranolol | 40-240 mg | Hypotension |
| Metoprolol | 100-200 mg | Hypotension |
| Atenolol | 50-200 mg | Hypotension |
| Nadolol | 20-160 mg | Hypotension |
| Timolol | 20-60 mg | Hypotension |
| Antiepileptics | | |
| Valproate/Divalproex | 500-2000 mg | Weight gain, tremor, hair loss |
| Topiramate | 50-200 mg | Paresthesia, nephrolithiasis, acute glaucoma |
| Gabapentin | 600-3600 mg | Drowsiness, dizziness |
| Lamotrigine | 50-300 mg | Stevens-Johnson syndrome |
| Zonisamide | 25-400 mg | Nephrolithiasis, sulfonamide allergy |
| Tricyclic antidepressants & Other antidepressants | | |
| Amitriptyline | 10-200 mg | Anticholinergic side effect |
| Doxepin | 10-200 mg | Drowsiness |
| Nortriptyline | 10-150 mg | Anticholinergic side effect |
| Fluoxetine | 10-40 mg | Sexual dysfunction |
| Venlafaxine | 75-225 mg | Drowsiness, urinary retention |
| Calcium channel blocker | | |
| Flunarizine | 5-10 mg | Weight gain, tardive dyskinesia |
| Verapamil | 120-480 mg | Bradycardia, hypotension |
| Amlodipine | 5-10 mg | Oedema |
| Miscellaneous | | |
| angiotensin-converting enzyme inhibitor & angiotensin II receptor antagonist | | |
| Lisinopril | 10-40 mg | Cough |
| Candesartan | 16-32 mg | Hypotension, Dizziness |
| Histamine/Antihistamines | | |
| N-α-methyl histamine | 1 ng-10 ng 2/주 | Itching in injection site |
| Cyproheptadine | 2-8 | Drowsiness, weight gain |
| Methysergide | 2 mg | Retroperitoneal fibrosis |
| Onabotulinumtoxin A | 155 U | Ptosis |
| Supplements & Herb | | |
| Riboflavin | 400 mg | |
| Coenzyme Q10 | 300 mg | Gastrointestinal upset |
| Magnesium | 400-600 mg | Diarrhea |
| Butterbur | 100-150 mg | Belch |
| Feverfew | 50-300 mg | |



▣ 급성기 치료(Treatment of acute migraine)

편두통은 두통이 발작하면 최대한 빨리 통증과 동반증상들을 멈추게 하거나 심한 두통으로 진행하지 못하도록 해야 한다. 일단 선택한 치료약제는 용량을 충분히 사용하며 편두통 유형, 두통의 심한 정도, 구역과 구토 같은 동반증상 유무, 이전에 사용했던 치료약제의 효과와 부작용, 그리고 금기사항이나 동반질환 유무 등을 고려해 선택한다.

만약 편두통 발작이 가볍거나 과거에 효과를 본 약제가 있다면 그 약제를 사용할 수 있다. NSAID나 복합 진통제에 반응하지 않는 경우에는 triptan제나 ergotamine제와 같은 편두통 특이성 약제들을 사용한다. 편두통에 동반되는 구역이나 구토 증세가 심할 경우 항구토제를 사용하고 편두통 약제를 주사제로도 사용할 수 있다. 급성기 약물 투여는 1주에 2회 이하로 제한함으로써 약물과용두통(medication overuse headache, MOH)으로 전환되는 것을 막고 그 이상 찾은 경우 예방 치료를 시작한다.

Table 4. Treatment of acute migraine

| Drug | Quality of evidence | Efficacy* | Expert opinion of clinical efficacy* | Side effect | Indication |
|---|---------------------|-----------|--------------------------------------|-------------------|--|
| Triptan(5-HT_{1B/D} receptor specific agonist) | | | | | |
| Oral triptan | A | ++ | ++ | rare | Moderate to severe migraine |
| Naratriptan | A | +++ | +++ | sometimes | |
| Sumatriptan | A | +++ | +++ | sometimes | |
| Zolmitriptan | | | | | |
| Ergotamine and ergotamine derivatives | | | | | |
| Ergotamine | B | + | ++ | frequent | Reduces recurrence optional treatment in moderate to severe migraine |
| Ergotamine + caffeine | | | | | |
| Antiemetics | | | | | |
| Chlorpromazine IM/IV | A | ++ | ++ | rare or sometimes | Acute treatment |
| Metoclopramide | A | | | | Adjunctive treatment |
| Metoclopramide IV | A / B | + | + | | Adjunctive treatment and acute treatment |
| Droperidol IV | A | | | | Efficacy only in acute migraine attack |
| NSAID and Non opioid analgesics | | | | | |
| Acetaminophen | B | 0 | + | rare | Pregnancy |
| Ketorolac IM/IV | A | + | ++ | rare | Consideration in emergency room |
| Oral NSAID | | | | sometimes | 1st line treatment of mild to moderate migraine |
| Aspirin | A | ++ | ++ | | |
| Diclofenac K | A | ++ | ++ | | |
| Ibuprofen | A | ++ | ++ | | |
| Naproxen sodium | A | ++ | ++ | | |
| Combined analgesics | | | | | |
| Acetaminophen, aspirin, caffeine | A | +++ | ++ | rare | 1st line treatment of migraine |
| Opioid analgesics | | | | | |
| Oral opioid combination | | | | | Moderate to severe migraine |
| Acetaminophen + codeine combination | A | ++ | ++ | rare | |
| Non-oral opioid | B | ++ | ++ | frequent | Restricted use in emergency room |
| Meperidine IM/IV | | | | | |
| Other | | | | | |
| Magnesium IM | C | | | | Consideration in acute migraine attack |

※ Windows of Opportunity(기회 시간)

편두통 치료의 실패를 예방하기 위해서는 적절한 시점에서 약물을 복용하는 것이 중요하다. 즉 두통이 시작되었다면 가능한 빨리 두통약을 복용하여야 하며 두통이 시작된 시점으로부터 약제 복용이 지연되면 실패할 확률이 높아진다. Windows of Opportunity는 보통 두통 시작으로부터 2시간 정도의 시간을 말하는데 이때에 치료가 시작되면 치료 성공 확률이 높다.

치료 약제

■ 예방 치료

1. 베타차단제(Beta blocker)

베타차단제에는 propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol, nadolol, timolol 등이 있으며 국내에서 편두통 치료에 승인된 약제는 없다. 이 약제들은 중추성 베타수용체를 억제하여 교감신경계의 활성을 억제하고 serotonin 수용체에 작용하는 것으로 알려져 있다. 베타차단제는 편두통 예방 치료를 위해 가장 흔하게 사용되는 약제로서 천식, 심부전, 말초혈관질환, 우울증 등의 금기사항이 없는 경우 1차 선택 약제로 사용하며 특히 고혈압, 손떨림, 불안, 공황장애가 있는 환자에게서 효과적이다.

베타차단제 중 비선택적 베타차단제인 propranolol과 선택적 베타1차단제인 metoprolol이 무작위 대조시험에서 편두통 예방 치료의 효과적인 약제로 입증되었고, 그 외 atenolol, bisoprolol, nadolol, timolol 등도 효과적이다. 하지만 내인성 교감신경작용 활성도를 가진 베타차단제인 acebutolol, alprenolol, oxprenolol, pindolol 등은 편두통 예방에는 효과가 없다.

대표적인 베타차단제인 propranolol은 반감기가 4~6시간으로 짧으며 대개 1일 40mg에서 시작하여 통상 1일 80~160mg 정도를 유지한다.

모든 베타차단제는 졸음, 피로, 기면, 수면장애, 악몽, 우울, 기억력 장애, 환각과 같은 행동이상 부작용을 유발할 수 있으며, 그 외 위장관 증상, 운동 내성 감소, 저혈압, 서맥, 발기부전과 같은 부작용도 발생할 수 있다. 베타차단제는 특히 고혈압을 동반하는 편두통 환자에서 좋은 선택 약제가 될 수 있으나 천식, 만성 폐색성폐질환, 방실전도장애, 레이노병(Raynaud's disease), 말초성 혈관질환과 심한 당뇨를 동반한 환자에서는 사용이 금지되며 우울증을 동반한 편두통 환자에서는 주의하여 사용하여야 한다.

2. 항전간제(Antiepileptic drugs)

항전간제에는 topiramate, valproate(divalproex sodium 혹은 sodium valproate), gabapentin, lamotrigine 등이 있으며 topiramate 만이 국내에서 편두통 치료에 승인되었다. 이 약제들 중 valproate와 topiramate는 예방 치료의 1차 선택약제로 고려되며 전간 치료 목적으로 쓰는 용량보다 적은 1일 각각 100~1,000 mg, 25~100 mg 정도에서 편두통 예방 효과가 있다.

Valproate는 propranolol과 비교시험에서 동등한 효과를 보였다. Valproate는 두통 환자를 대상으로 한 대부분의 연구에서 위약군보다 더 많은 부작용이 보고되지 않았지만 장기간 사용했을 때 체중증가, 탈모, 떨림 등의 부작용이 보고되었다. 또한 구역·구토, 위장관 불쾌감이 가장 흔한 부작용으로 보고되나 이들의 빈도는 6개월 이후에는 감소하며, 그 외 쭈장염, 간 독성, 기형유발, 혈소판감소증, 다른 혈액병의 위험이 있으므로 정기적인 검사가 필요하다.

Topiramate는 valproate와 동등한 효과가 있으며 삽화편두통 환자뿐 아니라 만성편두통 환자의 예방 치료에도 효과적인 약제로 입증되었고 약물과용두통을 동반한 경우에도 효과적인 약제로 사용될 수 있다. 이 약제의 가장 흔한 부작용은 손발저린감(paresthesia)이며 그 외 부작용으로는 집중력 저하, 피로, 식욕감소, 구역, 설사, 감각저하, 복통 등이 발생할 수 있으며, 장기간 투여하는 경우 체중감소와 신경쇠약이 생길 수 있다.

Gabapentine은 편두통 환자의 예방 효과에 대한 연구에서 다양한 결과를 보여 1차 선택약제는 아니지만 다른 통증 질환을 동반하는 편두통 환자의 예방치료제로 사용할 수 있다.

Lamotrigine은 빈번하거나 지속된 조짐을 동반하는 편두통 환자의 예방 치료제로 효과적일 수 있다.

3. 삼환계 항우울제(Tricyclic antidepressant)

삼환계 항우울제에는 amitriptyline, doxepine, nortriptyline, fluoxetine, venlafaxine 등이 있으며 국내에서 정식으로 편두통 치료에 승인된 약제는 없다. 이 약제들은 우울증이 있는 편두통 환자에게는 우선적으로 선택하지만 우울증이 없는 경우에도 편두통 발작 예방을 위해 사용할 수 있으며 propranolol과 비교연구에서도 거의 유사한 예방 효과가 보고되었다. 이 약제들 중 amitriptyline은 1일 10~25mg으로 시작하여 효과를 평가하면서 서서히 증량하는 것이 좋으며 100mg 이상 사용해야 하는 경우는 드물다. 흔한 부작용으로는 구강건조, 인지기능이상, 구역, 서맥, 체중 증가 등이 있으며 진정효과가 있으므로 취침 전에 투여하는 것이 바람직하다.

항우울제 중 nortriptyline, fluoxetine, venlafaxine도 편두통 예방 치료에 효과가 입증되었으며 다른 항우울제는 아직 예방효과가 있는지에 대해서는 근거가 불충분하다.

4. 칼슘채널차단제(Calcium channel blocker)

칼슘채널차단제에는 비선택 칼슘통로차단제 flunarizine과 선택적 칼슘통로차단제 verapamil, amlodipine 등이 있는데 flunarizine 만 국내에서 편두통 치료에 승인되었다. Flunarizine은 많은 임상시험에서 그 효과가 입증되었으며 1일 5~10mg 용량을 사용한다. 부작용으로 체중 증가, 출립, 구강건조, 어지러움, 저혈압 등이 나타날 수 있고 장기간 투여하면 약물유발 파킨슨 증후군(추체외로계 부작용)을 유발할 수 있으므로 보행이 느려지거나 손떨림 증상이 있으며 즉시 중단해야 한다.

5. 보툴리눔 독소 A형(Botulinum toxin A, BoNT-A)

보툴리눔 독소 A형(BoNT-A)은 강력한 신경독소로서 혐기성 세균인 clostridium botulinum에 의해 생성되며 신경근 연접에서 아세틸콜린 분비를 차단하여 이완성 근마비를 일으킨다. BoNT-A은 미 FDA와 국내에서 만성편두통의 예방 치료에 승인되었다. 이 약제는 전통적인 예방 치료약제로 치료할 수 없는 만성편두통 환자의 선택적인 치료제가 될 수 있다.

BoNT-A의 성질은 수개월간 지속되는 일시적인 화학적탈신경(chemodenervation)을 일으켜 전신적 부작용의 위험을 최소화하면서 근육, 한선 또는 수축근 등의 활동을 감소시키거나 소실시킨다. 이 약제의 첫 임상 적용은 원숭이 모델에서 사시의 비수술적 치료를 연구하면서 보고되었다. 이 약제는 연접신경 종말에 결합하여 아세틸콜린 분비를 차단하여 사시, 안검 경련, 편측 안면 경련, 경부 근긴장이상 등과 같은 과도한 근수축과 관련된 질환을 치료하는데 유용하다. 또한 편두통을 포함한 여러 형태의 두통, 요하부통, 근근막통증 등의 치료에 시도되고 있는데 이는 진통 효과가 단순히 근육이완에 따른 이차적 효과 외에 다른 기전이 있음을 의미한다.

이 약제는 구심신경섬유의 말초종단에서 CGRP, substance P, glutamate을 포함한 통각매개물질들의 분비를 억제하여, 중추 삼차신경혈관계의 감작(sensitization)을 억제하는 것으로 알려졌다. 이 약제는 눈살근(proceus)과 양측 눈썹주름근(corrugator), 전두근(frontalis), 측두근(temporalis), 후두근(occipitalis), 경부척추 옆근(cervical paraspinal)과 상승모근(upper trapezius)이 포함된 31개의 주사 부위에 155 단위(한 주사부위 마다 5단위씩 주사)를 12주마다 주사한다.

▣ 특이적 급성기 치료

1. Serotonin 작동제

1) Triptan제(5-HT1B/1D 수용체 작동제)

Triptan제에는 sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, frovatriptan, almotriptan이 있고 경구제, 피하주사, 비강 내 투여제 등 다양한 제형이 있다. 이 약제들은 serotonin 수용체인 5-HT1B/1D 수용체에 선택적으로 작용하여 활성화된 두개혈관을 수축하고 혈관주위의 삼차신경으로부터 신경펩타이드의 방출과 삼차신경원의 활성화를 억제함으로써 신경인성 염증반응을 억제한다.

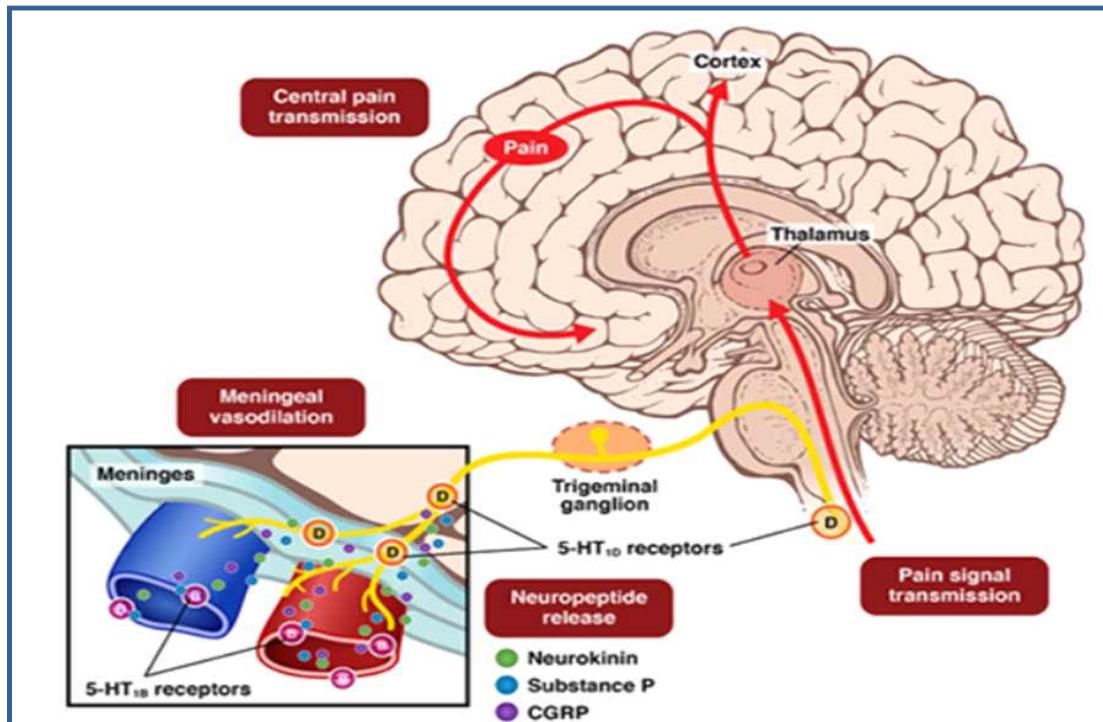


그림 10. Triptans and 5-HT1B/1D Receptors(출처: www.medscape.org)

이 약제들은 약리학적 기전은 유사하지만 각각 독특한 약동력학적 특성(생체이용률, 혈중 반감기, 지방 친화도 그리고 약물상호작용 등)을 갖고 있어 장·단점이 조금씩 다르므로 이를 감안해 환자의 편두통 특징에 따라 약제를 선택하여야 한다. 즉 Tmax(혈장 최고 농도에 이르는 시간)가 짧을수록 효과가 빨리 나타나고 더 효과적이며 반감기가 길수록 발작 완화 후 증상의 재발이 더 적다.

이 약제들은 모두 5-HT1B/1D에 특이하게 작용하기 때문에 다른 비특이적 편두통 약물에 비해 전신적인 부작용이 적다. 그러나 박동치는 느낌, 저림, 이상한 느낌, 가슴 또는 흉부의 압박감, 열감, 타는 듯한 느낌, 차가운 느낌 등의 다양한 감각이상 증상, 구역, 어지러움, 졸음, 피로감 등이 일시적으로 나타날 수 있다. 또한 심장동맥을 수축시킬 수 있기 때문에 허혈성심질환(협심증, 심근경색, 심근허혈 등), 심판막질환, 부정맥(특히 빈맥)과 같은 심혈관질환이 있는 사람에게는 투약하지 않는다. 관동맥질환의 위험도를 높이는 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 관동맥질환의 가족력, 흡연자 등이 있는 환자에게는 사용을 자제하는 것이 안전하다.

이 약제들은 ergotamine제를 같이 사용하거나 짧은 간격을 두고 사용하면 혈관수축이 심하게 나타날 수 있으므로 중복 투여는 피해야 한다. 또한 SSRI 또는 SNRI를 사용하는 환자에게 투여하는 경우 마비, 과다반사, 실조, 빈맥, 떨림, 발한, 안절부절 못함 등의 세로토닌 증후군(serotonin syndrome)이 생길 수 있으므로 주의해야 한다. 또한 히페리시(Hypericum)를 함유하는 식물성제제와 병용투여할 때 이상반응이 더 빈번하게 나타날 수 있다.

2) Ditan제(5-HT1F 수용체 작동제)

Ditan제에는 Lasmiditan이 현재 임상중에 있는 최초의 경구용 선택적 5-HT1F 수용체 작동제이다. 5-HT1F 수용체는 삼차신경절, 삼차신경핵, 그리고 뇌혈관에 분포되어 있으나 5-HT1B 수용체에 비해 혈관 수축을 초래하지 않는 선택성을 가지고 있어 triptan제에 비해 장점을 가진다. 또한 5-HT1F 수용체는 경막 주변의 신경인성 염증과 삼차신경핵의 신경세포활성도를 억제시키는 기전을 가지고 있다.

이 약제는 두통경감 및 완전관해율에 있어 위약군에 비해 우월한 효과를 가진다. 기존 triptan제로 효과를 보지 못한 환자들에게도 유의한 효과를 나타내며 편두통 치료제에서 나타나던 혈관 수축작용에 의한 심혈관계 부작용도 낮춘 것으로 알려졌다.

2. Ergotamine제

Ergotamine제에는 국내에서 단일성분의 약제는 없고 ergotamine tartrate 1mg과 caffeine 100mg 복합제가 있다. 이 약제는 세로토닌 수용체인 5-HT1 수용체와 5-HT2수용체에 작용해 혈관을 수축시키고 경막의 신경탓염증을 억제한다. 이 약제는 혈관수축작용과 평활근 수축작용이 있으므로 말초혈관질환, 관동맥질환, 신장 또는 간기능 이상, 임신, 조절되지 않는 고혈압이 있는 환자들에게는 사용하지 않는 것이 좋다.

이 약제는 경구투여시 흡수가 느리고 구역·구토, 복통, 손저림, 설사가 동반될 수 있고 사지괴사 등 심각한 부작용이 나타날 수 있다. 또한 남용하면 약물과용두통으로 진행하므로 1주에 2회 이내로 제한해야 한다.

3. 복합제제

복합제제에는 acetaminophen에 혈관수축제 isomepheptane과 진정제 dichloralphenazone이 함유되어 있는 약제가 있다. 이 약제는 비교적 심하지 않은 편두통 발작에 효과적이지만 장기간 반복 투여시 반동두통을 유발할 수 있으므로 1주일에 2일 이내로 투여를 제한해야 한다.

■ 비특이적 급성기 치료

1. 단순진통제

단순진통제에는 aspirin과 acetaminophen이 있다. Aspirin은 1,000mg 사용시 약 50%에서 효과가 있으며 acetaminophen은 1,000mg 사용시 두통 기간이 약 반 정도로 줄어든다. 작용기전은 프로스타글란дин과 류코트리엔 합성을 억제하여 신경인성 염증을 예방하고 5-HT 신경전달을 방해하여 혈관수축을 유발하게 된다. 장기간 이용시 부작용으로는 위장출혈, 위궤양, 속쓰림, 피부발진 등을 보일 수 있다. 특히 acetaminophen은 1일 4,000mg 이하, 그리고 1주일에 3일 이내로 제한한다.

특히 실제 단순진통제만 단독으로 투여할 때보다 caffeine을 혼합하면 더 효과적이다. 그러나 오래 동안 caffeine을 과용한 환자는 caffeine 자체로 인해서 편두통이 악화되거나 새로운 형태의 혈관성 두통이 생길 수도 있으며 혈관수축제의 효과를 떨어뜨리므로 치료를 시작하기 전에 반드시 중단해야 한다. 또한 금단증상으로 심한 반동두통, 구역, 구토 등이 처음 1주일 정도 발생할 수 있다.

2. 비스테로이드 항염제(NSAID)

NSAID에는 diclofenac, indomethacin, naproxen sodium, tolafenamic acid 등이 있다. 편두통 치료에 사용되는 NSAID 약제는 고용량이 필요하다. 작용 기전은 cyclooxygenase를 억제하여 프로스타글란딘 생성을 방지하여 진통작용을 나타내며 NSAID제제는 일반적으로 투여 후 45~60분에 최고 혈중농도에 도달한다. 부작용으로는 소화불량, 설사, 변비, 구역, 구토 등과 장기간 사용시 위궤양 및 출혈 위험성이 있다.

NSAID인 naproxen과 ibuprofen은 경구로 투여하면 1~2시간 뒤에 최고 혈중농도에 도달하며 ketorolac은 경구제도 있지만 주사제가 있기 때문에 근육주사를 함으로써 빠른 효과를 볼 수 있다.

3. 항구토제(Antiemetics)

항구토제에는 chlorpromazine, metoclopramide, droperidol 등이 있다. 편두통 환자들은 대부분 두통과

더불어 구역·구토 등을 동반하며, 이 약제들은 구역이나 구토 증상을 완화시키는 동시에 급성기 두통 약물 투여시 발생할 수 있는 구역 증상의 부작용을 예방하는 효과를 가진다.

편두통발작 때에는 위장관의 운동성이 감소하면서 식욕 감퇴, 구역, 구토 등이 나타나며 약물흡수도 저하되므로 급성기 약물의 치료효과가 떨어진다.

따라서 metoclopramide나 domperidone같은 항구토제를 함께 쓰면 구역과 구토를 줄일 뿐만 아니라 약물 흡수를 향상시킬 수 있다. Metoclopramide는 dopamine 길항제이며 serotonin 작동제로서 직접 두통을 호전시키는 작용도 있는데 경구투여, 정맥주사, 근육주사가 가능하며 장기간 과량 사용시 추체외로계부작용이 나타날 수 있다.

Metoclopramide나 caffeine과 함께 투여하면 더 효과적이며 장기간 복용하면 위궤양이나 위장관 출혈, 구역 등이 나타날 수 있다.

국내 승인 편두통 치료제 현황

| 분류 | 기전 | 성분명 | 제품명 | 용량 | 적응증 |
|--------|--------------|-------------------------|---------------------|--|--|
| 예방 치료 | 항전간제 | Topiramate | 토파맥스 스 프링클 캡슐 25 mg | 처음 1주일간 저녁에 투여. 이후 1주일 간격으로 1일 25mg 씩 증량 | 편두통 예방 |
| | 비선택적 칼슘통로차단제 | Flunarizine | 씨베리움 캡슐 5mg | 1일 1회 10mg 저녁에 경구 투여 | 중증의 난치성 편두통 |
| | 항콜린작용 | Clostridium botulinum A | 보톡스 주 100units | 각 주사부위 당 0.1ml(5U) 근육주사 | 성인의 만성 편두통 환자(하루에 4시간 이상 지속되는 두통이 한 달에 15일 이상 지속되는 경우) |
| 급성기 치료 | Triptans | Sumatriptan | 이미그란 정 50mg | 1회 50~100mg 투여, 투여 간격은 2시간이상이어야 하며 24시간 동안 300mg를 초과해서는 안됨 | 전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 조속한 완화, 여성의 생리주기와 관련한 편두통의 조속한 완화 |
| | | Zolmitriptan | 조믹 정 2.5mg | 1회 2.5mg 투여, 투여간격은 2시간이상이어야 하며 24시간 동안 10mg를 초과해서는 안됨 | 전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 급성 치료 |
| | | Naratriptan | 나라믹 정 2.5mg | 1회 2.5mg 투여, 24시간 동안 5mg를 초과해서는 안됨 | 전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 조속한 완화 |
| | | Frovatriptan | 미가드 정 2.5mg | 1회 2.5mg 투여, 24시간 동안 5mg를 초과해서는 안됨 | 전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 급성 치료 |



| | | | | |
|------|---|------------------|--|--------------------------------|
| | Almotriptan | 알모그란 정 12.5mg | 1회 12.5mg 투여, 24시간 동안 25mg를 초과해서는 안됨 | 전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 급성 치료 |
| | Ergotamine tartarate 1mg + Caffeine 100mg | 크래밍 정 | 1회 2정, 30분마다 1정, 1일 6정 초과해서는 안됨 | 편두통 |
| 복합제제 | Acetaminophen 325mg + Dichloalphenazone 100mg + isometheptene mucate 65mg | 마이드린 캡슐 | 긴장성 두통: 1일 3회 1회 1~2캡슐, 복용간격은 4시간 이상. 편두통: 1회 2캡슐, 1시간마다 1캡슐, 12시간이내 5캡슐 초과해서는 안됨 | 긴장성 두통 및 혈관성 두통(편두통) |

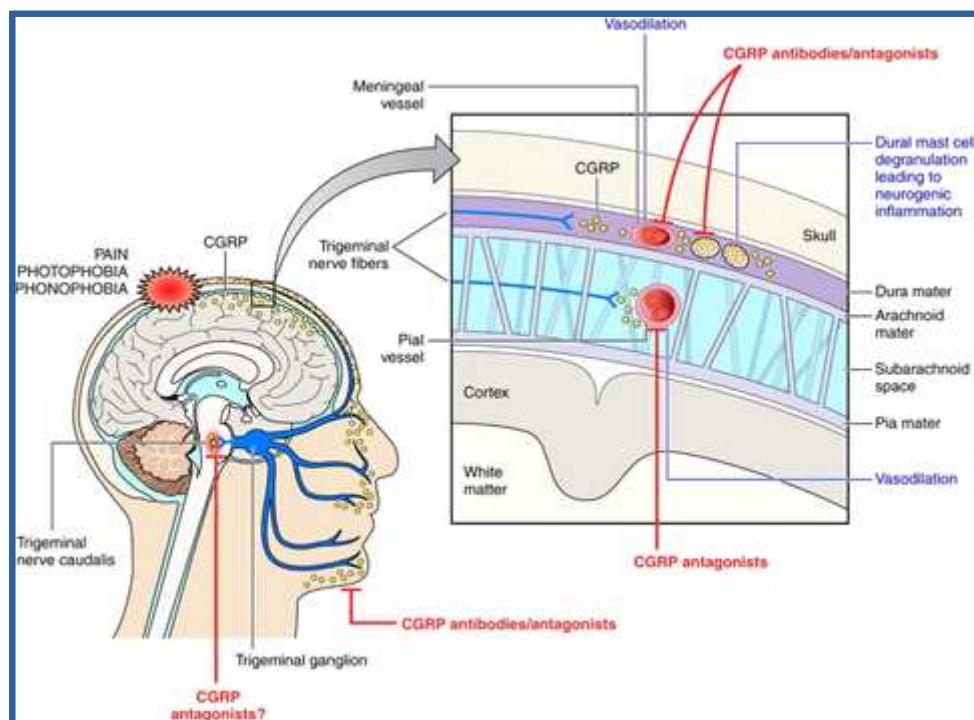
CGRP 길항제

편두통에 대한 발생기전은 아직까지 명확하게 밝혀져 있지는 않으나 여러 연구들을 통해 편두통은 뇌혈관보다는 뇌 신경계 기능이상이 주된 기전으로 설명되고 있다. 삼차감각신경에서 발출되는 CGRP는 지속적인 두통발작 중 경정맥혈내 증가가 확인되면서 편두통과의 상관성이 제기되었다. CGRP는 혈관확장 역할과 더불어 비만세포에서 히스타민을 분비하고 신경절내 질산생성을 증가시키는 역할을 한다.

편두통 환자들의 두개골에 존재하는 CGRP를 측정해 보면 그 양이 증가하는 경향을 발견할 수 있으며 반대로 인위적으로 CGRP를 주입하면 편두통을 일으킬 수도 있다. 이는 CGRP 수용체의 길항물질이 급성 편두통을 치료하는데 어느 정도 효과적이라 예상할 수 있다.

비펩타이드 CGRP 수용체 길항제는 두개뇌 혈관의 확장을 차단하고, 신경인성 염증을 억제함을 보고하였다. 최근 이 CGRP 수용기의 길항제가 편두통 치료에 있어 triptan제 만큼 효과적이고 내성이 좋으며 치료 두 시간 후 반응율이 60%로 triptan제의 효과와 비슷하다고 보고되었다. 각종 실험에서 CGRP는 편두통이 있는 동안 증가했고 편두통 정지 후에는 정상으로 되돌아오는 것이 관찰되었다. 올라간 CGRP 수치는 발작의 시간과 관련이 있었고, 편두통의 심한 정도와 가장 상관관계가 있었다.

또한 군발두통에서도 역시 발작 동안에 CGRP의 증가가 있었고 triptan제에 의해 감소되었다. 긴장형두통에서는 CGRP는 정상이었으며 다만 박동성 통통을 동반한 환자에서는 CGRP 수치가 높았다.

그림 11. CGRP Antagonist(출처: www.labiotech.eu)

CGRP 길항제의 작용 기전은 triptan제와 근본적으로 다르기 때문에 급성 편두통 치료시 추가약제 또는 triptan제에 만족하지 못하거나 부작용, 금기 환자를 대상으로 고려할 수 있다.

최초의 경구용 CGRP 길항제인 tecagepant는 임상 phase IIb 연구에서 혈청 transaminase의 현저한 상승을 보여 임상연구가 중단되었다. 이 후 CGRP 수용체를 차단하는 기전의 Erenumab-aooe(에레뉴맙, 제품명: 에이모빅 주, Aimovig[®])가 미 FDA 승인을 받았고, CGRP 리간드(ligand) 자체를 직접 억제하는 기전을 가지고 있는 약제인 Fremanezumab, galcanezumab 및 eptinezumab 등도 소개될 예정에 있다.

신약

Erenumab-aooe(에레뉴맙, 제품명: 에이모빅 주, Aimovig[®], Amgen/Novartis)

Erenumab은 최초의 CGRP(calcitonin-gene related protein, 칼시토닌 유전자 관련 펩타이드)에 대한 인간 단클론항체로서 2018년 미 FDA에서 ‘성인 편두통의 예방 치료(preventive treatment)’에 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다. 이 약제는 편두통 발작에 관여하는 것으로 알려진 CGRP의 활성을 차단하는 새로운 기전의 CGRP 길항제이며 월 1회 70mg 또는 140mg를 자가로 복부, 허벅지 혹은 상완부에 자가 피하주사 한다.

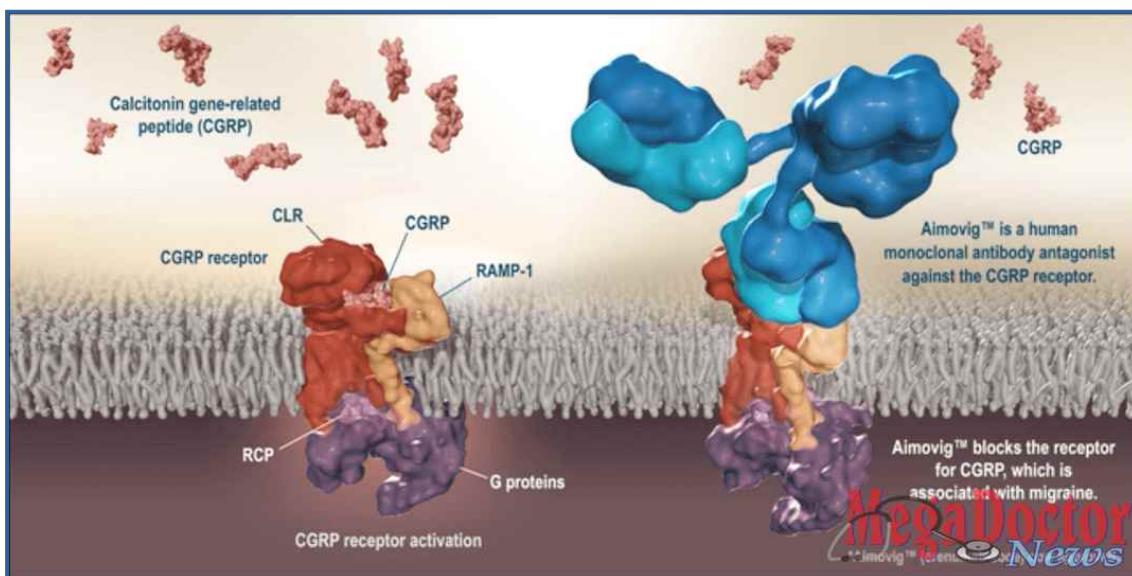


그림 12. Aimovig™(출처: www.megadoctornews.com)

신약(Erenumab-aooe)의 허가임상

AIMOVIG의 유효성은 삽화(episodic) 혹은 만성(chronic) 편두통의 예방 치료를 위해 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조군 연구로 평가되었다. 두 연구(Study 1, 2)는 매 달 4일에서 14일 동안 편두통이 발생하는 환자를 대상으로 하였고, 다른 한 연구(Study 3)는 매 달 8일 이상 편두통이 있으며 매 달 15일 이상 두통이 발생하는 만성편두통 환자를 대상으로 하였다. 이 연구들에는 ICHD-III 진단기준에 따라 조짐(aura)이 있거나 없는 한 편두통 병력을 가진 환자들이 등록되었다.

■ 삽화편두통(Episodic migraine)

▪ Study 1

Study 1은 삽화편두통의 예방 치료를 위해 삽화편두통 병력 환자를 대상으로 AIMOVIG 70mg 또는 140mg 혹은 위약을 6개월 간 매 달 1회(QM) 피하주사하였다. 임상연구 동안 편두통에만 사용하는 약제 (migraine-specific medication, 예: triptans, ergotamine 유도체) 또는 NSAID을 급성 두통 치료의 사용하는 것은 허락되었다.

이 연구에서는 약물과다사용두통(medication overuse headache) 환자 뿐만 아니라 심근경색증, 뇌졸중, 일시적허혈발작, 불안정협심증, 관상동맥우회술(coronary artery bypass surgery) 혹은 선별검사 전 12개월 이내 다른 재개통술(revascularization procedures)을 있는 환자는 배제되었다.

1차 평가지표는 기준선(baseline)으로부터 4~6개월에 걸쳐 평균 매 달 편두통 발생 일수의 변화이었다.

2차 평가지표는 기준선으로부터 4~6개월에 걸쳐 월 평균 편두통 발생 일수(monthly migraine day, MMD)에 있어 50% 이상 감소의 성과($\geq 50\%$ MMD responders), 기준선으로부터 4~6개월에 걸쳐 월 평균 급성편두통에 사용하는 약제의 사용 일수의 변화, 그리고 기준선으로부터 4~6개월에 걸쳐 평균 MPFID(Migraine Physical Function Impact Diary)의 변화이었다.

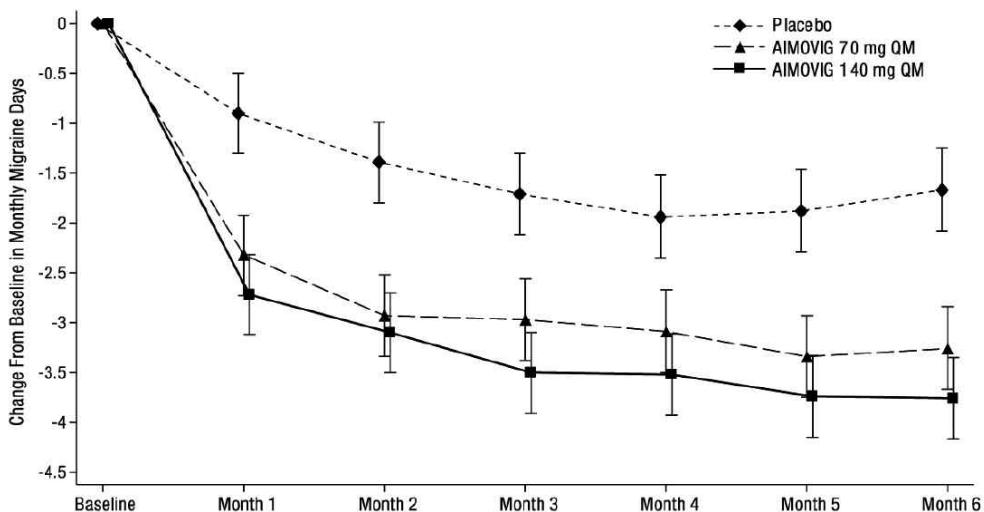
MPFID는 일상 활동에 대한 편두통의 영향과 전자 일지를 이용한 신체 손상을 0에서 100의 점수(score)로 환산한다. 점수가 높아갈수록 일상 활동에 대한 편두통의 영향과 신체 손상이 증가함을 의미한다.

Study 1의 결과, 6개월 동안 AIMOVIG 치료군(70mg 또는 140mg)은 3항목의 유효성 평가지표에서 위약군 대비 통계적으로 모두 유의하게 개선되었다.(Table 3)

Table 3: Efficacy Endpoints Over Months 4 to 6 in Study 1

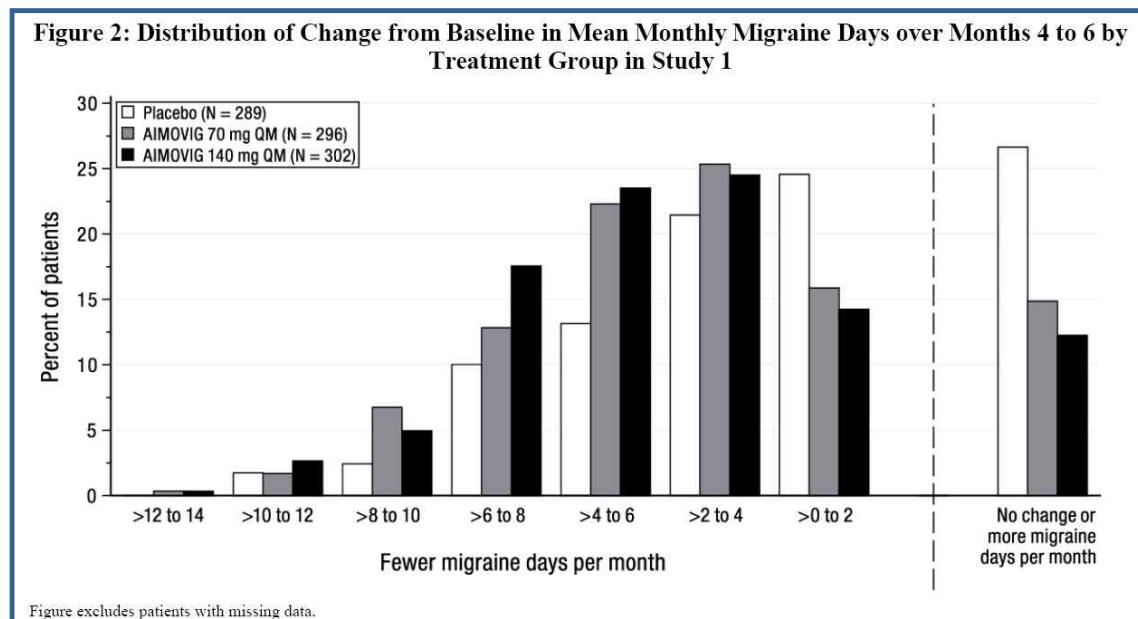
| | AIMOVIG 70 mg Once Monthly N = 312 | AIMOVIG 140 mg Once Monthly N = 318 | Placebo N = 316 |
|--|--|---|--------------------|
| Monthly Migraine Days (MMD) | | | |
| Change from baseline | -3.2 | -3.7 | -1.8 |
| Difference from placebo | -1.4 | -1.9 | |
| p-value | < 0.001 | < 0.001 | |
| ≥ 50% MMD responders | | | |
| % Responders | 43.3% | 50.0% | 26.6% |
| Difference from placebo | 16.7% | 23.4% | |
| Odds ratio relative to placebo | 2.1 | 2.8 | |
| p-value | < 0.001 | < 0.001 | |
| Monthly acute migraine-specific medication days | | | |
| Change from baseline | -1.1 | -1.6 | -0.2 |
| Difference from placebo | -0.9 | -1.4 | |
| p-value | < 0.001 | < 0.001 | |

Figure 1: Change from Baseline in Monthly Migraine Days in Study 1^a



^a Least-square means and 95% confidence intervals are presented.

또한 Figure 2는 Study 1에서 기준선에서 4~6개월에 걸쳐 위약군 대비 AMOVIG 치료군(70mg 또는 140mg)에 의해 월 평균 편두통 발생 일수(MMD)의 변화 분포를 보여주고 있다.



아울러 위약군 대비 AIMOVIG 투여군(70mg 또는 140mg)은 기준선으로부터 4~6개월에 걸쳐 월 평균 MPFID 일상활동점수가 크게 감소하였고(difference from placebo: -2.2 for AIMOVIG 70 mg and -2.6 for AIMOVIG 140 mg; p-value < 0.001 for both), 월 평균 MPFID 신체손상점수도 감소하였다 (difference from placebo: -1.9 for AIMOVIG 70 mg and -2.4 for AIMOVIG 140 mg; p-value < 0.001 for both).

■ Study 2

Study 2는 삽화편두통의 예방 치료를 위해 삽화편두통 병력 환자를 대상으로 AIMOVIG 70mg 혹은 위약을 6개월 간 매 달 1회(QM) 투여하였다. 임상연구 동안 편두통에만 사용하는 약제(migraine-specific medication, 예: triptans, ergotamine 유도체) 또는 NSAID을 급성 두통 치료의 사용하는 것은 허락되었다.

이 연구에서는 약물과다사용두통 환자 뿐만 아니라 심근경색증, 뇌졸중, 일시적허혈발작, 불안정협심증, 관상동맥우회술 혹은 선별검사 전 12개월 이내 다른 재개통술을 있는 환자는 배제되었다.

1차 평가지표는 기준선으로부터 3개월째 월평균 편두통 발생 일수(MMD)의 변화이었다.

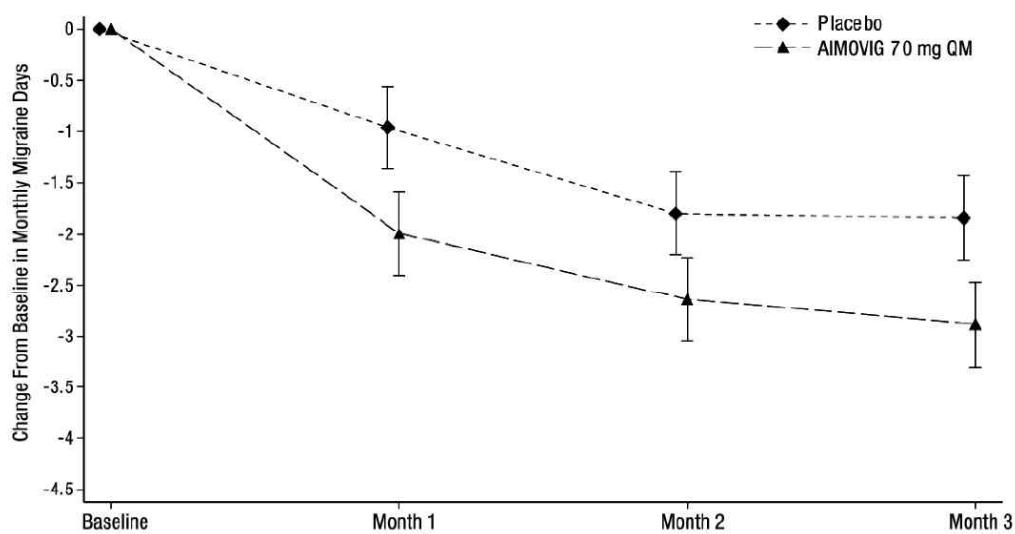
2차 평가지표는 기준선으로부터 3개월째 월 평균 편두통 발생 일수에 있어 50% 이상 감소의 성과 ($\geq 50\%$ MMD responders), 기준선으로부터 3개월째 월 평균 급성편두통에만 사용하는 약제의 사용 일수의 변화, 그리고 기준선으로부터 3개월째 MPFID에서 최소 5점 감소된 환자의 비율이었다.

Study 2의 결과, 3개월째 AIMOVIG 치료군은 3항목의 유효성 평가지표에서 모두 위약군 대비 통계적으로 유의하게 개선되었다(Table 4).

Table 4: Efficacy Endpoints at Month 3 for Study 2

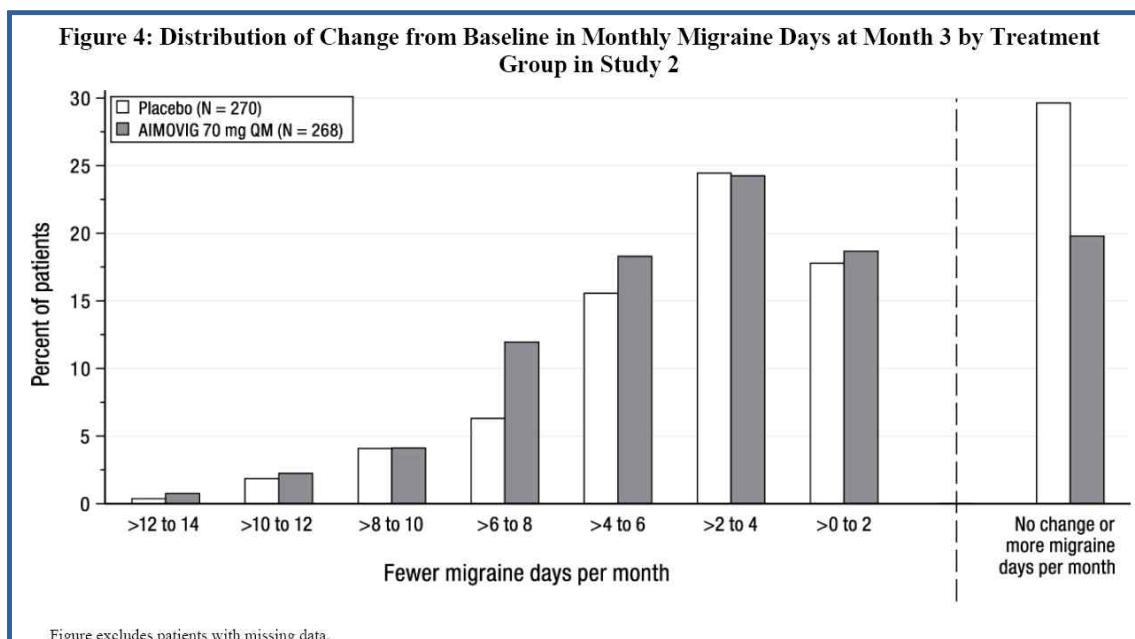
| | AIMOVIG 70 mg Once Monthly N = 282 | Placebo N = 288 |
|--|--|--------------------|
| Monthly Migraine Days (MMD) | | |
| Change from baseline | -2.9 | -1.8 |
| Difference from placebo | -1.0 | |
| p-value | < 0.001 | |
| $\geq 50\%$ MMD responders | | |
| % Responders | 39.7% | 29.5% |
| Difference from placebo | 10.2% | |
| Odds ratio relative to placebo | 1.6 | |
| p-value | 0.010 | |
| Monthly acute migraine-specific medication days | | |
| Change from baseline | -1.2 | -0.6 |
| Difference from placebo | -0.6 | |
| p-value | 0.002 | |

Figure 3: Change from Baseline in Monthly Migraine Days in Study 2^a



^a Least-square means and 95% confidence intervals are presented.

또한 Figure 4는 Study 2에서 기준선에서 3개월째 위약군 대비 AMOVIG 치료군(70mg)에 의해 월 평균 편두통 발생 일수(MMD)의 변화 분포를 보여주고 있다.



MPFID에 대한 사전 지정 분석(pre-specified analysis)은 반응이 있는 환자내에서 최소 5 점 감소를 기준으로 하였다. AIMOVIG 70mg 투여군은 위약군 보다 일상 활동에 대한 반응비율이 현저하게 좋지 않았고 (difference from placebo: 4.7%; odds ratio = 1.2; p-value = 0.26), 신체 손상의 비율이 현저하게 좋지 않았다(difference from placebo: 5.9%; odds ratio = 1.3; p-value = 0.13).

기준선에서 3주째 평균 MPFID 점수의 변화에 대한 탐색적 분석(exploratory analysis)에서 AIMOVIG 70mg 투여군은 위약군 대비 명목상 신체 손상 점수의 감소를 보여주었고(difference from placebo: -1.3; p-value = 0.021), 하지만 일상 활동 점수에는 보여주지 못했다(difference from placebo: -1.1; p-value = 0.061).

▣ 만성편두통(Chronic migraine)

Study 3은 조침 또는 무조침 만성편두통 환자를 대상으로 AIMOVIG 70mg 또는 140mg 혹은 위약을 3개월간 매달 1회(QM) 피하주사하였다. 임상연구 동안 편두통에만 사용하는 약제(migraine-specific medication, 예: triptans, ergotamine 유도체) 또는 NSAID을 급성 두통 치료의 사용하는 것은 허락되었다.

이 연구에서는 마약제제에 의한 약물과다사용두통 환자와 현재 편두통 예방 치료약제를 사용하는 환자는

배제되었다.

또한 심근경색증, 뇌출중, 일시적 허혈발작, 불안정협심증, 관상동맥우회술 혹은 선별검사 전 12개월 이내 다른 재개통술을 있는 환자도 배제되었다.

1차 평가지표는 기준선으로부터 3개월째 월평균 편두통 발생 일수(MMD)의 변화이었다.

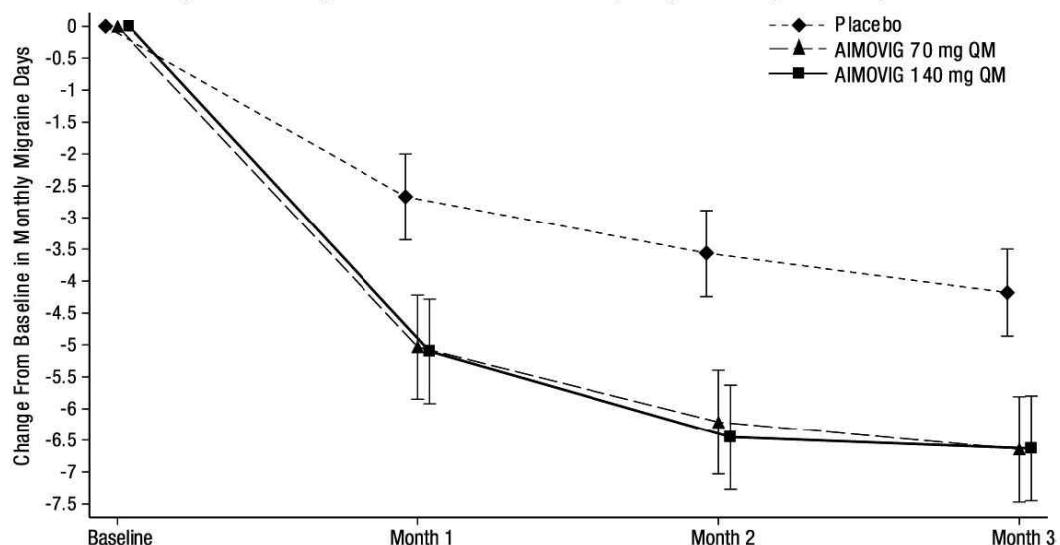
2차 평가지표는 기준선으로부터 3개월째 월 평균 편두통 발생 일수에 있어 50% 이상 감소의 성과 ($\geq 50\%$ MMD responders), 기준선으로부터 3개월째 월 평균 급성편두통에만 사용하는 약제의 사용 일수의 변화이었다.

Study 3의 결과, 3개월째 AIMOVIG 치료군(70mg 또는 140mg)은 3항목의 유효성 평가지표에서 위약군 대비 통계적으로 모두 유의하게 개선되었다.(Table 5)

Table 5: Efficacy Endpoints at Month 3 in Study 3

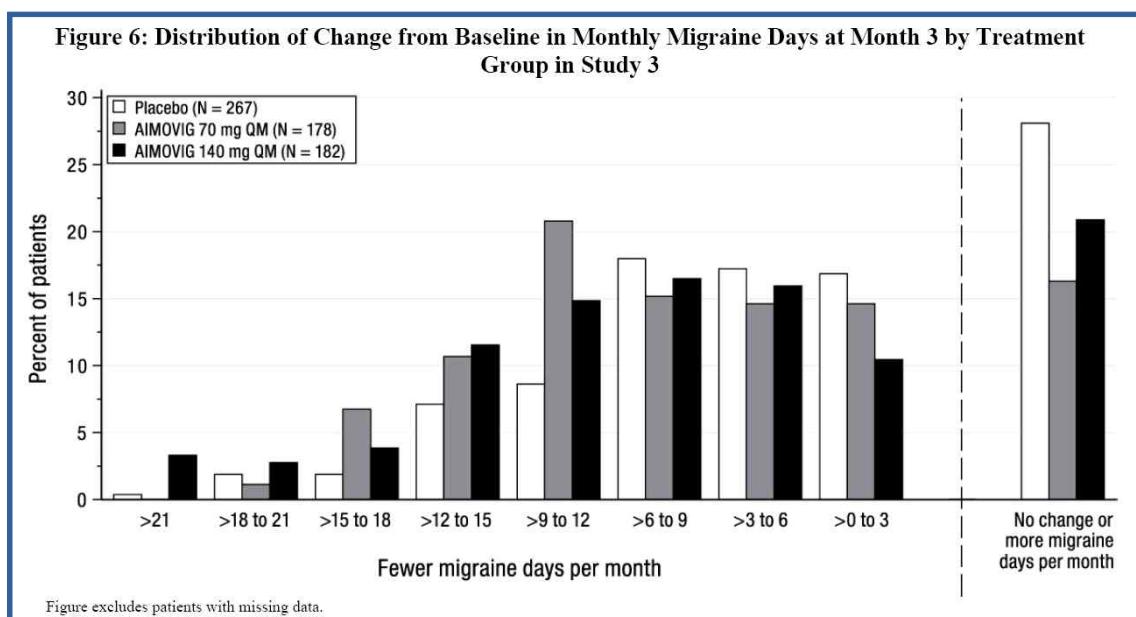
| | AIMOVIG 70 mg Once Monthly N = 188 | AIMOVIG 140 mg Once Monthly N = 187 | Placebo N = 281 |
|--|--|---|--------------------|
| Monthly Migraine Days (MMD) | | | |
| Change from baseline | -6.6 | -6.6 | -4.2 |
| Difference from placebo | -2.5 | -2.5 | |
| p-value | < 0.001 | < 0.001 | |
| $\geq 50\%$ MMD responders | | | |
| % Responders | 39.9% | 41.2% | 23.5% |
| Difference from placebo | 16.4% | 17.7% | |
| Odds ratio relative to placebo | 2.2 | 2.3 | |
| p-value | < 0.001 | < 0.001 | |
| Monthly acute migraine-specific medication days | | | |
| Change from baseline | -3.5 | -4.1 | -1.6 |
| Difference from placebo | -1.9 | -2.6 | |
| p-value | < 0.001 | < 0.001 | |

Figure 5: Change from Baseline in Monthly Migraine Days in Study 3^a



^a Least-square means and 95% confidence intervals are presented.

또한 Figure 6는 Study 3에서 기준선에서 3개월째 위약군 대비 AMOVIG 치료군(70mg 또는 140mg)에 의해 월 평균 편두통 발생 일수(MMD)의 변화 분포를 보여주고 있다.



▣ 유해반응

Study 1, 2, 3에서 위약군 대비 AIMOVIG 70mg 또는 140mg 투여군은 월 1회로 6개월에서 18개월 동안 안전성이 연구되었다. 연구결과, 세 연구에서 주사부위 반응(홍반, 소양감), 변비, 쥐경련 및 근육 연축이 관찰되었다.

Table 1: Adverse Reactions Occurring with an Incidence of at Least 2% for Either Dose of AIMOVIG and at Least 2% Greater than Placebo During the First 3 Months in Studies 1, 2, and 3

| Adverse Reaction | AIMOVIG 70 mg Once Monthly N = 787 % | AIMOVIG 140 mg Once Monthly N = 507 % | Placebo N = 890 % |
|---------------------------------------|---|--|-------------------------|
| Injection site reactions ^a | 6 | 5 | 3 |
| Constipation | 1 | 3 | 1 |
| Cramps, muscle spasms | < 1 | 2 | < 1 |

^aInjection site reactions include multiple adverse reactions related terms, such as injection site pain and injection site erythema.

결론

편두통은 대표적인 원발두통 질환으로 통증을 단순히 느끼는 것뿐만 아니라 삶의 질을 현저히 저하시키고 사회적으로도 경제적 손실이 큰 질환이다. 편두통의 발생기전을 이해하고 조기 진단과 조기 치료를 해야 한다. 편두통의 예방 치료는 두통의 발작으로부터 사전에 예방하므로 급성기 치료 보다 삶의 질에 훨씬 효과적이다.

그간 또한 편두통 예방 치료에 사용하는 허가를 받은 약제들이 별로 없었다. 반면 편두통의 급성기 치료에는 triptan제들이 주로 사용되어 왔지만 허혈성심질환과 같은 심혈관질환이 있는 사람에게는 매우 주의하여야 하는 치료의 제한이 있었다.

이에 편두통 예방제로서 최초의 경구용 CGRP 길항제인 tecagepant가 개발되었다. 하지만 임상 phase IIb 연구에서 혈청 transaminase의 현저한 상승을 보여 임상연구가 중단되었다. 이 후 CGRP 수용체를 차단하는 기전의 Erenumab-aooe(에레뉴맙, 제품명: 에이모빅 주, Aimovig[®])이 최초의 편두통 예방제로 최근 미 FDA에서 승인되었다.

이 약제는 70mg 또는 140mg을 월 1회 자가주사하는 방법으로 편두통을 예방한다. 이 약제는 triptan제의 부작용에 비해 주사부위 부작용과 변비 등 극히 적은 부작용이 임상결과 나타났다.

아직 편두통 관련 약제들은 많이 부족한 상황에서 다양한 기전들의 약제들이 개발이 필요하다. 앞으로 CGRP 리간드(ligand) 자체를 직접 억제하는 기전을 가지고 있는 약제인 Fremanezumab, galcanezumab 및 Eptinezumab 등이 소개될 예정에 있고, 편두통 급성기 치료에 최초의 ditan계 경구용 선택적 5-HT1F 수용체 작동제인 Lasmiditan도 소개될 예정에 있다.

앞으로 소개될 약제들 외에도 편두통 예방제 또는 심혈관계 부작용이 줄어들은 새로운 기전의 급성기 치료 약제 및 치료 재료(device)들이 계속 개발되어야 할 것이다.

참고자료

국내 식약처 허가사항

미 FDA 허가사항

The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), 2013

한글판 국제두통질환분류 제3판 베타판, 2013

J Korean Med Assoc 2009; 52(5): 500-506

대한임상신경생리학회지 10(1):13~24,2008

대한소아신경학회지 Vol. 14 No. 2, Nov, 2006

J Korean Neurol Assoc / Volume 23 / April, 2005

각종 인터넷 자료