

2013년 8월  
석사학위 논문

소아청소년 두통의 예방적  
치료로 flunarizine의  
효과와 안전성

조선대학교 대학원

의 학 과

주 민 아

소아청소년 두통의 예방적  
치료로 flunarizine의  
효과와 안전성

The efficacy and safety of flunarizine in treatment  
of pediatric headache

2013년 8월 23일

조선대학교 대학원

의 학 과

주 민 아

소아청소년 두통의 예방적  
치료로 flunarizine의  
효과와 안전성

지도교수 노 영 일

이 논문을 의학 석사학위신청 논문으로 제출함

2013년 4월

조선대학교 대학원

의 학 과

주 민 아

# 주민아의 석사학위논문을 인준함

위원장    조선대학교 교 수    문 경 래    印

위 원    조선대학교 교 수    안 영 준    印

위 원    조선대학교 교 수    노 영 일    印

2013년 5월

조선대학교 대학원

## 목차

ABSTRACT	ii
I. 서론	1
II. 대상 및 방법	3
III. 결과	5
IV. 고찰	13
V. 결론	17
참고문헌	18

## ABSTRACT

### The efficacy and safety of flunarizine in treatment of pediatric headache

Joo Min A

Advisor : Prof. Rho Young-il, M.D. Ph.D.

Department of Medicine,

Graduate School of Chosun University

**Objectives:** To estimate the efficacy and safety of flunarizine in treatment of pediatric headache.

**Methods:** I conducted a retrospective analysis of clinical records of children aged between 4 and 19 years who were treated with flunarizine for headache at the Chosun university hospital between April 2006 and December 2012. Flunarizine was prescribed to patients 5 mg daily. The dosage was increased to 10 mg daily when the effectiveness was not. We evaluated frequency, duration, severity, and disability of headache before and after treatment of flunarizine. Effective treatment was defined as a reduction in the frequency of individual attacks by at the least 50%.

**Results:** Eighty five patients were identified, 23 were excluded due to

missing records. Finally 62 children were identified: 18 boys and 44 girls with a mean age of 11 years (range 4–19 years). The diagnostic categories were: migraine (27), tension type headache (7), others (28). The mean duration of headache prior to starting flunarizine was 16 months. The mean frequency of attack was  $15.1 \pm 8.9$  per month. Flunarizine was used for a mean duration of 3.9 months. Starting dose was 5 mg/day. Dose was escalated once in 7 patients because of the unresponsiveness to the initial dose. Maximum dose was 10 mg/day. Good outcome ( $\leq 50\%$  reduction in headache frequency) was observed 54.8% (34/62) in 1 month, 70.4% (38/54) in 3 month, 80.8% (42/52) in 6 month. Adverse effects were seen in 15 (24.2%): worsening of headache (4), sedation (3), weight gain/increased appetite (2), dizziness (1), drowsiness (1) and others (4). Adverse effects lead to discontinuation of flunarizine were seen in 6 including worsening of headache (4), muscle ache (1), and tremor (1). Flunarizine was discontinued due to lack of response in seven patients.

**Conclusion:** Flunarizine appears to be effective and safe in pediatric headache in our study. In 9.7% of patients, adverse effects lead to discontinuation of flunarizine.

Key words : Flunarizine, Pediatric headache

## 1. 서론

두통은 소아청소년에게 흔하게 나타나는 증상으로 대부분 소아의 두통은 일차성 두통이다<sup>1)</sup>. 1962년 Bille<sup>2)</sup>은 소아 두통의 유병률이 7세에 40%, 15세에 75%라고 보고했고 일차성 두통 중 가장 흔한 편두통의 발생은 연구에 따라 2.7%~21.3%로 다양하게 보고되고 있으며 학교 결석의 중요한 원인이 된다<sup>3)</sup>. 편두통의 평균 시작나이는 남자에서 7.2세, 여자에서 10.9세이고<sup>4,5)</sup> 사춘기동안 더 빈번하게 증가하며 12세 이전에는 남자가 많으나 그 이후에는 여자가 더 많아지는 것으로 보고되고 있다<sup>6)</sup>.

증상이 심하거나 빈번한 두통은 다른 만성 질병이 삶의 질에 미치는 영향과 마찬가지로 가정생활이나 친구관계, 학습 활동, 여가 활동에 방해를 주고<sup>7,8)</sup> 두통이 있는 소아의 대다수가 성인까지 두통이 지속되며<sup>9)</sup> 두통의 빈도가 잦아 일상생활에 지장을 주는 경우에는 예방치료가 필요하다<sup>10,11)</sup>. 소아 편두통 환자에서 예방 치료가 필요할 정도의 빈도와 심한 정도의 두통이 있는 경우는 1/3정도이다<sup>12)</sup>.

하지만 소아청소년에서의 빈번한 두통을 예방하기 위한 약물은 성인에 비해 많지 않으며 성인에서 효과가 있는 약물은 소아청소년에서는 효과와 안전성이 입증되지 않아 소아에서 보편적으로 사용할 수 없다. 소아 두통환자에서 많은 예방 약물치료가 시도되고 있지만 몇몇 약물만이 연구가 되고 있고 소아에서 약물치료의 효과와 안전성에 대한 연구가 미흡한 실정이다<sup>6,13,14)</sup>. 더욱이 몇몇 연구에서는 소아에서 위약 반응이 높은 것으로 나타났다<sup>15,16)</sup>.

2003년 소아의 편두통의 예방약물에 대한 Cochrane 조사에서 Victor와 Ryan<sup>17)</sup>은 무작위 대조연구를 통해 propranolol과 flunarizine만이 효과가 있다고 보고하였다. 미국 신경학학회와 소아신경학회 진료지침에서도 비슷한 결과를 보였다<sup>13,18,19)</sup>.

Flunarizine은 미국에서 허가가 되지 않았으나 성인을 대상으로 한 연구에서 편두통의 예방에 효과가 있었고<sup>20-26)</sup> 위약 대조연구를 포함한 여러 연구에서 소아의 편두통 예방에 효과가 유일하게 입증되었다<sup>6,12,27-31)</sup>. 국내에서도 소아의 두통 예방 약물에 대한 연구가 드물고 flunarizine의 효과와 안전성에 대한 연구가 거의 없는 실정으로<sup>14)</sup> 이에 연구자는 국내에서 소아청소년 두통의 예방적 치료로



flunarizine의 효과와 안전성을 알아보고, 각 두통의 형태에 따른 flunarizine의 예방효과를 알아보고자 하였다.

## 11. 대상 및 방법

### 1. 대상

2006년 3월부터 2012년 12월까지 두통으로 조선대학교병원 소아신경클리닉에 방문한 환자에서 두통의 예방약이 필요했던 환자 중 flunarizine으로 치료받은 소아청소년을 대상으로 하였다. 두통으로 소아신경클리닉에 방문한 환자 총 543명 중 예방적 약물 치료를 받은 환자는 212명(39.04%)이었고 이중에서 flunarizine을 복용한 환자 85명(40.09%)의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 두통의 발생 빈도와 지속 시간, 통증의 심한 정도, 장애 정도의 기록이 미비하여 약물의 효과를 평가하기 어려운 환자 23명은 대상에서 제외하였다.

### 2. 방법

연구대상으로 선정된 62명의 환자의 의무기록을 통해 진단명, 나이, 성별, 체중, 키, 치료 전 두통의 기간, 이전에 치료한 약물, flunarizine을 복용한 기간, flunarizine을 복용하기 전과 후의 두통의 빈도, 두통의 지속시간, 심한 정도, 장애 정도를 조사하였다. Flunarizine의 초기 시작 용량과 유지 용량을 5 mg/day로 하였고, 약물에 반응이 없는 경우 10 mg/day로 증량하였다. Flunarizine의 효과와 안전성을 평가하기 위해 약물 투여 전과 투여 1, 3, 6개월 후 두통의 빈도, 두통의 지속시간, 심한 정도, 장애 정도 및 급성 약물의 월 사용 횟수를 비교하였고 약물의 부작용과 약물을 중단한 경우, 중단한 이유를 알아보았다. 약물의 효과는 빈도가 50%이상 감소했을 때 효과가 있는 것으로 판정하였다.

두통의 분류는 국제 두통학회의 국제 두통 분류 질환 분류 (The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed.: ICHD-II, 2004)에 의하여 분류하였고 두통의 심한 정도의 평가는 VAS (visual analogue scale; 0-10; 0, 통증 없음, 10, 가장 심한 통증)를 사용하였다. 두통에 의한 장애는 PedMIDAS를 사용하여 평가하였다.

자료의 통계 처리는 SPSS version 18.0을 이용하였고 repeated measure ANOVA, Chi square test, T-test를 통해 분석하였으며  $P$ -value 0.05 미만일 때 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

### III. 결과

#### 1. 연구대상의 특징(Table 1)

연구대상은 62명으로 남자가 18명(29.0%), 여자가 44명(71.0%)으로 남녀비는 1:2.44 이었다. 대상자의 평균연령은  $11.00 \pm 3.62$ 살(남:  $11.72 \pm 2.91$ , 여:  $10.70 \pm 3.86$ ) 이었다. 두통의 빈도는 1개월에 평균  $15.53 \pm 8.90$ 일(남:  $14.83 \pm 7.88$ , 여:  $15.82 \pm 9.36$ ) 이었고 지속시간은  $2.94 \pm 6.69$ 시간(남:  $3.57 \pm 7.55$ , 여:  $2.68 \pm 6.38$ ) 이었다. 치료 전의 두통의 심한 정도는 평균  $6.05 \pm 1.58$ (남:  $6.50 \pm 2.07$ , 여:  $5.86 \pm 1.32$ )이었으며 장애정도는  $12.71 \pm 18.00$ (남:  $16.83 \pm 18.91$ , 여:  $11.02 \pm 17.56$ ) 이었다. Flunarizine을 복용하기 전의 두통의 병력 기간은 평균  $15.99 \pm 19.51$  개월(남:  $16.00 \pm 27.00$ , 여:  $15.99 \pm 15.86$ ) 이었다. 연령, 치료 전의 두통의 빈도, 지속시간, 심한 정도, 장애 정도와 flunarizine을 복용하기 전의 두통의 병력 기간의 평균은 남녀 간에 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다. Flunarizine의 복용기간은 평균  $3.94 \pm 4.16$ 개월이었고 1개월까지 추적관찰 된 환자가 62명, 3개월까지 추적관찰 된 54명, 6개월까지 추적 관찰된 환자는 52명이었다.

Table 1. Characteristics of Subjects

	Total n (%)	Male n (%)	Female n (%)	P-value
Gender	62 (100)	18 (29.0)	44 (71.0)	
Age	11.00±3.62	11.72±2.91	10.70±3.86	0.319
Frequency (mean, /mo.)	15.53±8.90	14.83±7.88	15.82±9.36	0.696
Duration (mean, hour)	2.94±6.69	3.57±7.55	2.68±6.38	0.637
Severity (mean)	6.05±1.58	6.50±2.07	5.86±1.32	0.152
Disability (mean)	12.71±18.00	16.83±18.91	11.02±17.56	0.252
Duration of headache prior to treatment (mean, mo.)	15.99±19.51	16.00±27.00	15.99±15.86	0.998

## 2. 성별에 따른 두통의 형태 (Table 2)

두통의 종류는 편두통이 27명(43.5%)으로 가장 많았고 그 중 남자가 7명, 여자가 20명이었다. 긴장형 두통은 7명(11.3%)이었고 남자가 2명, 여자가 5명이었다. 기타로 분류된 두통환자는 28명(45.2%)으로 남자가 9명, 여자가 19명이었으며 기타 두통에는 일차 자두통, short lasting headache 등이 있었다. 남녀에 따른 두통 형태는 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P$ -value: 0.879).

Table 2. Headache Type According to the Gender

	Male n (%)	Female n (%)	Total n (%)
Migraine	7 (38.9)	20 (45.5)	27 (43.5)
Tension type headache	2 (11.1)	5 (11.4)	7 (11.3)
Others	9 (50.0)	19 (43.2)	28 (45.2)
Total	18 (100)	44 (100)	62 (100)

$P$ -value: 0.879

### 3. Flunarizine의 두통의 예방 효과(Fig.1)

1개월째 약물의 효과가 있었던 환자는 54.8%(34/62명)이었고 3개월째에는 72.2%(39/54명)에서 약물의 효과가 있었다. 6개월째에는 80.8%(42/52명)에서 효과가 있었다. 치료 기간에 따른 약물의 효과는  $P$ -value 0.01로 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

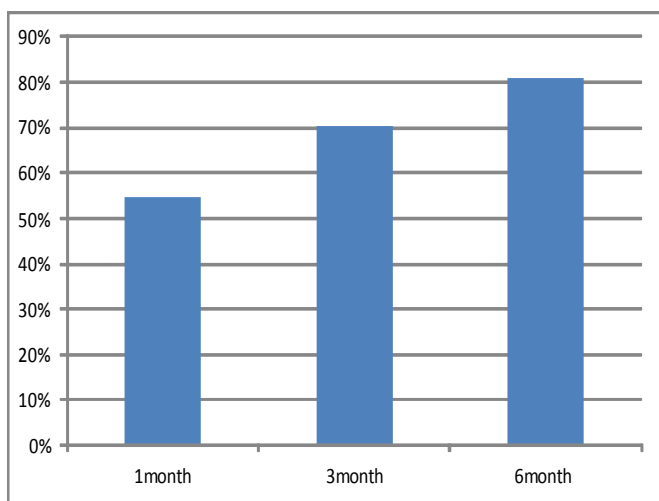


Fig. 1. The effectiveness of flunarizine.

### 4. 두통 형태에 따른 Flunarizine의 두통의 예방 효과(Fig. 2)

전체 두통환자 중 편두통 환자 27명 중에서 1개월째 효과를 보인 환자는 37%(10/27명)이었고 3개월째 효과를 보인 환자는 56.5%(13/23명), 6개월째에는 72.7%(16/22명)에서 효과를 보였다. 편두통에서 치료기간에 따른 약물치료의 효과는  $P$ -value 0.04로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 긴장형두통 환자는 총 7명 이었고 1개월째 약물의 효과가 나타난 환자는 85.7%(6/7명)이었으며 3개월째에는 71.4%(5/7명), 6개월째 83.3%(5/6명)이 효과가 있는 것으로 나타났다. 그러나 긴장형두통에서 치료기간에 따른 약물의 치료효과는 통계적으로 유의한 차이를 보이

지 않았다. 기타로 분류된 두통환자 28명 중에서는 1개월째 64.3%(18/28명), 3개월째 87.5%(21/24명), 6개월째 87.5%(21/24명)이었으며 역시 치료기간에 따른 약물의 치료효과는 통계적으로 유의한 차이가 보이지 않았다.

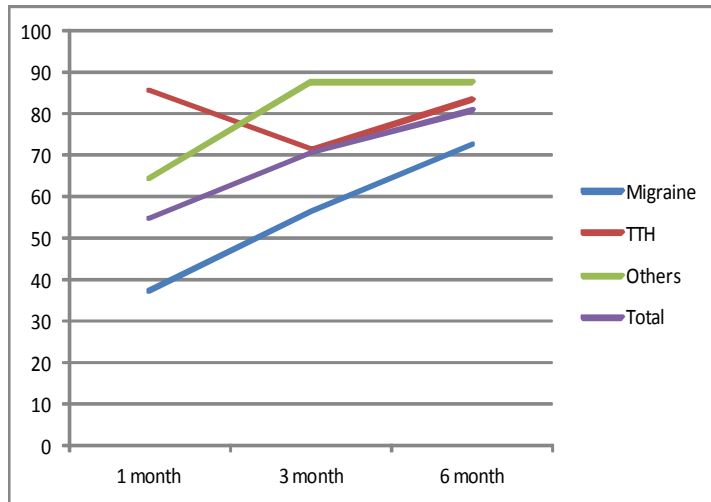


Fig. 2. The effectiveness according to headache type.

5. 치료 후 두통의 빈도, 지속시간, 심한정도, 장애정도, 급성기 치료횟수의 변화 (Table 3)

Flunarizine으로 치료를 한 후 두통의 빈도는 치료 전 월 평균  $15.53 \pm 8.901$ 에서 1개월 치료 후  $7.48 \pm 8.49$ 로 감소하였고 3개월째에는  $4.76 \pm 8.15$ , 6개월째에는  $3.27 \pm 7.42$ 로 감소하였다. 치료에 따른 두통의 빈도는 통계적으로 유의하게 감소하였다( $P$ -value < 0.001). 두통의 지속시간은 치료 전  $2.94 \pm 6.69$ 시간에서 1개월 치료 후  $1.31 \pm 4.02$ 시간, 3개월째  $0.91 \pm 3.33$ 시간, 6개월째  $0.91 \pm 3.46$ 시간이었다. 약물 치료에 따른 지속시간의 변화는 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $P$ -value > 0.05). 두통의 심한 정도는  $6.05 \pm 1.58$ 에서 1개월째  $3.66 \pm 2.46$ , 3개월째  $2.41 \pm 2.91$ , 6개월째  $1.75 \pm 2.63$ 으로 통계적으로 유의하게 감소하였다. 두통에 의한 장애정도는 치료 전  $12.71 \pm 18.00$  이었으며 1개월 치료 후  $5.43 \pm 11.72$

로 감소하였고 3개월 치료 후  $2.02 \pm 5.24$ , 6개월 치료 후  $1.52 \pm 4.28$ 로 감소하였다. 두통의 장애정도는 치료기간에 따라 통계적으로 유의하게 감소하였다 ( $P$ -value: 0.001). 급성기 치료 횟수는 치료 1개월 후  $2.02 \pm 4.18$ 에서 3개월째  $1.87 \pm 3.958$ , 6개월째  $0.92 \pm 2.519$ 로 감소했으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

Table 3. The Response of Frequency, Duration, Severity, and Disability after Treatment

	Prior to treatment	1month	3month	6month	$P$ -value
Frequency(mean)	$15.53 \pm 8.90$	$7.48 \pm 8.49$	$4.76 \pm 8.15$	$3.27 \pm 7.42$	$< 0.001$
Duration(mean)	$2.94 \pm 6.69$	$1.31 \pm 4.02$	$0.91 \pm 3.33$	$0.91 \pm 3.46$	0.227
Severity(mean)	$6.05 \pm 1.58$	$3.66 \pm 2.46$	$2.41 \pm 2.91$	$1.75 \pm 2.63$	$< 0.001$
Disability(mean)	$12.71 \pm 18.00$	$5.43 \pm 11.72$	$2.02 \pm 5.24$	$1.52 \pm 4.28$	0.001
Acute treatment(mean)		$2.02 \pm 4.18$	$1.87 \pm 3.96$	$0.92 \pm 2.52$	0.070

6. 치료 후 두통 형태에 따른 두통의 빈도, 지속시간, 심한 정도, 장애 정도의 변화(Fig. 3)

Flunarizine으로 치료한 후 편두통 환자에서 두통의 빈도는 치료 전  $13.78 \pm 9.51$ 에서 1개월째  $6.89 \pm 7.15$ , 3개월째  $5.39 \pm 7.84$ , 6개월째  $3.73 \pm 6.73$ 으로 통계적으로 유의한 감소를 보였다( $P$ -value  $< 0.001$ ). 긴장형 두통환자의 두통의 빈도는 치료 전  $16.43 \pm 7.57$ 에서 치료 후 1개월, 3개월, 6개월이 각각  $6.00 \pm 3.83$ ,  $4.71 \pm 7.68$ ,  $2.67 \pm 5.61$ 로 통계적으로 유의하게 감소하였다( $P$ -value: 0.003). 기타 두통환자는 치료 전 두통의 빈도가  $17.00 \pm 8.59$ 에서, 치료 후 1개월, 3개월, 6개월째 각각  $8.57 \pm 10.30$ ,  $4.12 \pm 8.65$ ,  $2.88 \pm 8.41$ 로 통계적으로 유의한 감소를 보였다( $P$ -value  $< 0.001$ ). 모든 종류의 두통환자에서 두통의 빈도는 치료 후 유의하게 감소하였다.



약물 치료에 따른 두통의 지속시간은 편두통 환자에서 치료 전  $5.38 \pm 8.51$ 시간에서 치료 후 1개월, 3개월, 6개월째 각각  $1.85 \pm 3.94$ ,  $0.98 \pm 1.22$ ,  $0.94 \pm 1.58$ 로 감소하였고( $P$ -value  $< 0.001$ ), 긴장형 두통 환자에서 치료 전  $4.24 \pm 8.82$ 시간에서 치료 후 1개월, 3개월, 6개월째 각각  $3.77 \pm 8.93$ ,  $3.64 \pm 8.98$ ,  $4.08 \pm 9.76$ 시간으로 감소하였다( $P$ -value: 0.015). 기타 두통 환자에서는 치료 전  $0.25 \pm 0.40$ 시간에서 치료 후 1개월, 3개월, 6개월째 각각  $0.14 \pm 0.31$ ,  $0.04 \pm 0.08$ ,  $0.09 \pm 0.40$ 시간으로 감소하였고( $P$ -value  $< 0.001$ ) 모든 종류의 두통에서 치료 후 두통의 지속시간은 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

두통의 심한 정도는 편두통환자에서 치료 전  $6.41 \pm 1.74$ 에서 1개월 후  $4.48 \pm 2.68$ , 3개월 후  $3.70 \pm 3.39$ , 6개월 후  $2.77 \pm 2.91$ 으로 감소하였고( $P$ -value : 0.005) 긴장형 두통환자에서 치료 전  $5.43 \pm 0.54$ 에서 치료 후 1개월  $3.71 \pm 1.25$ , 3개월  $2.00 \pm 2.52$ , 6개월  $2.00 \pm 3.10$ 으로 감소하였고 기타 두통 환자에서는 치료 전  $5.86 \pm 1.58$ 에서 치료 후 1개월  $2.96 \pm 2.33$ , 3개월  $1.32 \pm 1.93$ , 6개월  $0.72 \pm 1.84$ 로 감소하였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 두통의 심한 정도는 편두통 환자에서는 치료 후 통계적으로 유의한 감소가 있었으나 긴장형 두통, 기타 두통환자에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

약물 치료 후 두통의 장애정도는 편두통 환자에서 치료 전  $15.30 \pm 15.58$ 에서 치료 후 1개월, 3개월, 6개월에 각각  $7.08 \pm 11.58$ ,  $3.87 \pm 7.33$ ,  $3.14 \pm 5.99$ 으로 통계적으로 의미 있게 감소하였다( $P$ -value: 0.001). 긴장형 두통 환자에서 두통의 장애정도는 치료 전  $29.86 \pm 29.49$ 에서 치료 후 1개월, 3개월, 6개월 각각  $19.71 \pm 20.89$ ,  $2.71 \pm 3.95$ ,  $1.67 \pm 4.08$ 로 통계적으로 유의하게 감소하였고( $P$ -value: 0.028), 기타 두통 환자에서는 치료 전  $5.93 \pm 13.22$ 에서 치료 후 1개월, 3개월, 6개월 각각  $0.32 \pm 1.25$ ,  $0.04 \pm 0.20$ ,  $0.00 \pm 0.00$ 으로 통계적으로 유의하게 감소하였다( $P$ -value: 0.003). 모든 종류의 두통환자에서 두통의 장애정도는 치료 후 통계적으로 유의한 감소를 보였다.

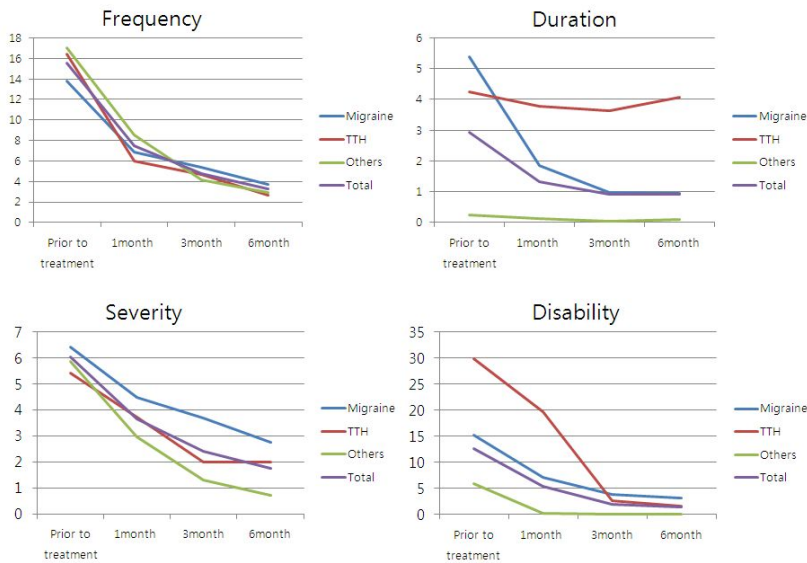


Fig. 3. The response of frequency, duration, severity, and disability according to headache type after treatment.

### 7. 약물의 부작용 및 약물 중단 이유(Table 4)

약물의 부작용은 두통의 악화가 4명, 졸음 3명, 체중증가/식욕증가 2명, 어지러움 1명, 순간적 혼미 1명, 심한 근육통 1명, 손 떨림 1명, 복통 1명, 가려움 1명에서 있었다. 부작용 때문에 약물을 중단하는 경우는 6명(9,7%)에서 있었고, 그 이유는 두통의 악화(4명), 순간적 혼미(1명), 심한 근육통(1명) 이었다. 부작용은 약물 중단 후 특별한 처치 없이 호전되었다.

Table 4. Adverse Effects of Flunarizine

Adverse effects	n=15/62 (24.2%)	Discontinuation of drug n=6 (9.7%)
Worsening headache	4	Yes
Sedation	3	No
Weight gain/increased appetite	2	No
Dizziness	1	No
Drowsiness	1	Yes
Muscle ache	1	Yes
Tremor	1	No
Abdominal pain	1	No
Pruritus	1	No

## V. 고찰

두통은 소아청소년에게 흔하게 나타나는 질환으로 증상이 심하거나 빈번한 경우 다른 만성 질병이 삶의 질에 미치는 영향과 마찬가지로 가정생활이나 친구관계, 학습 활동, 여가 활동에 지장을 초래한다<sup>7,8)</sup>. 두통이 있는 소아의 대다수가 성인까지 두통이 지속되며<sup>9)</sup> 소아 편두통 환자의 1/3정도에서는 잦은 빈도와 심한 두통으로 예방 치료를 필요로 한다<sup>12)</sup>.

예방치료를 고려해야할 경우는 반복되는 두통이 있어 급성약물의 치료에도 일상 생활에 방해가 될 때<sup>10,11)</sup>, 급성약물 치료의 금기이거나 부작용이 있는 경우, 급성약물 치료가 잦은 경우 등이 있다<sup>32,33)</sup>. 예방 약물치료의 원칙은 효과가 가장 좋은 약물로 시작하고 효과가 있는 최저 용량으로 시작해서 부작용이 없으면 효과가 있을 때까지 천천히 증량하는 것이다. 예방약물은 환자의 동반증상과 부작용을 고려해서 결정해야 하고<sup>18)</sup> 2~3개월 정도 복용하면 임상적으로 효과가 나타나며 반감기가 긴 약물이 순응도를 높이는 것으로 보인다<sup>32)</sup>. 예방치료의 목표는 두통의 발작 빈도, 정도, 기간을 줄이고, 급성 발작의 치료에 대한 효과를 개선시키고 환자의 장애를 줄이고 삶의 질을 개선시키는 데에 있다<sup>13)</sup>. 하지만 소아청소년에서의 빈번한 두통을 예방하기 위한 약물은 성인에 비해 많지 않으며 성인에서 효과가 있는 약물은 소아청소년에서는 효과와 안전성이 입증되지 않아 소아에서 보편적으로 사용할 수 없다. 소아 두통환자에서 많은 예방 약물치료가 시도되고 있지만 몇몇 약물만이 연구가 되고 있고 소아에서 약물치료의 효과와 안전성에 대한 연구가 미흡한 실정이다<sup>6,13,14)</sup>.

소아의 편두통의 예방치료 약물로 flunarizine, topiramate, divalproex sodium, levetracetam, gabapentin, amitriptyline, trazodone, propranolol, clonidine, cyproheptadine 등을 고려하고 있다. Cyproheptadine, amitriptyline, divalproex sodium, levetiracem, amitriptyline, propranolol은 충분한 근거 자료가 부족한 실정이지만 소아 두통, 편두통의 치료에 사용 되고 있고 clonidine은 위약과 비교하여 효과적이라는 근거가 없어 권장하지 않는 것으로 되어있다. Flunarizine은 미국에서 허가가 되지 않았으나 위약 대조군을 포함한 여러 연구

에서 소아의 편두통 예방에 대한 효과가 유일하게 입증되었다<sup>6,12,17,27-31)</sup>. El-Chammas 등<sup>15)</sup>의 연구에서 topiramate와 trazodone만이 위약에 비해 편두통 치료에 효과가 있었고 clonidine, flunarizine, pizotifen, propranolol, valproate는 위약에 비해 효과적이지 않은 것으로 보고되었다. Kim 등<sup>14)</sup>의 연구에 의하면 flunarizine과 topiramate는 치료와 유지효과, 부작용에 있어서 유의한 차이가 없었다. 국내의 편두통 진료지침 제 2판, 2009에서는 flunarizine이 소아의 편두통 예방약물로 효과적이므로 사용을 고려하도록 하고 있다.

Flunarizine은 Combolmin과 결합하고 히스타민 H1을 차단하여 작용하는 비선택적 칼슘길항제로서 지방친화성이 있어 뇌혈관장벽을 통과하므로 뇌에 충분한 양이 도달하여 작용을 나타낸다<sup>27,34)</sup>. 또한 혈관의 평활근에 myogenic effect가 없기 때문에 편두통 발작의 발생과 관련이 깊은 뇌의 저산소성 손상에 대한 세포의 보호 효과가 있고<sup>21)</sup> 혈관확장이나 혈압의 변화는 잘 일으키지 않는 것으로 되어있다<sup>27)</sup>.

Bono 등<sup>35)</sup>의 연구에서 flunarizine은 편두통의 50~80%에서 효과가 있었다. 소아 환자 환자에서의 flunarizine의 치료 효과는 57~81%에서 있었다. 본 연구에서 소아편두통의 flunarizine의 효과는 1개월에 37.0%, 3개월에 56.5%, 6개월에 72.7%이었으며 이는 다른 연구와 비슷한 결과를 보였다<sup>14,28,30)</sup>. 여러 연구에서 flunarizine은 편두통의 횡수뿐만 아니라 지속시간도 감소시킨다고 보고하였다<sup>12,21,28,29,36)</sup>. Nuti 등<sup>34)</sup>의 연구에서는 flunarizine으로 치료한 이후 진통제의 소비가 감소했다는 결과를 보고하였다. 본 연구에서는 두통의 빈도, 심한 정도, 장애 정도도 통계적으로 의미 있는 감소를 보였으나 두통의 지속시간과 치료 후 급성기 약물치료 횡수의 유의한 감소는 보이지 않았다.

Flunarizine은 여러 형태의 두통에 효과적이다. Nattero 등<sup>37)</sup>에 의하면 여러 형태의 두통 환자 176명 환자에게 매일 flunarizine 10 mg을 2개월에서 4개월 동안 투여한 결과 82%에서 증상의 호전을 보였고, 두통 형태에 따른 효과의 차이는 없었다. Flunarizine은 심한 형태인 교대성 편마비<sup>38)</sup>, 편마비 편두통<sup>30)</sup>, 중추성 또는 말초성 현훈, 간질의 보조적인 치료에도 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 또한 flunarizine은 주기성 구토증후군, 복부편두통의 위장관 증상에도 모두 효과가 있는 것으로 보고되었다<sup>36,39,40)</sup>. 긴장형 두통과 편두통의 병태생리학적 기전은

비슷한 것으로 생각되고 있으며 편두통에 효과가 있는 amitriptyline이 긴장형 두통에도 효과가 있었다<sup>41)</sup>. 본 연구에서도 여러 두통의 치료로 flunarizine의 효과는 치료 후 1개월에 54.8%, 3개월에 72.2%, 6개월에 80.8%에서 효과가 있었다. 모든 형태의 두통에서 두통의 빈도, 지속시간, 심한정도, 장애정도가 모두 호전을 보였으나, 긴장형 두통과 기타 두통에서 두통의 심한정도는 유의한 차이를 보이지 않았다.

Flunarizine의 효과를 나타내는 시기는 느려서 6~8주 이후에 치료의 효과가 점점 증가하기 때문에<sup>21,34)</sup>, 복용을 시작하고 몇 주 이내에 효과가 없다고 해서 약을 중단해서는 안되며 약의 효과가 나타나는 6~8주까지 지속해서 복용해야하고 효과를 판단하려면 최소 3~4개월을 복용해야 한다<sup>21,34)</sup>. Flunarizine은 약물 중단 후에도 치료효과가 길게 나타나는 것으로 보고되었다<sup>20,34)</sup>. 약물 중단 후에도 긴 기간 동안 치료효과를 유지하는 것은 편두통에서 변화되는 중추신경계의 과정이 천천히 재배열되기 때문인 것으로 보여 진다. 이것은 flunarizine이 혈관 작용 보다는 신경 작용으로 인해 편두통을 예방하는 것임을 나타내며 flunarizine은 복용을 중단한 이후에도 수개월동안 치료효과를 유지하기 때문에 장기간동안 복용함으로써 나타나는 우울증상과 추체외로 증상 같은 심각한 부작용을 감소시킨다<sup>27)</sup>. 또한 flunarizine은 반감기가 길어 하루에 한번, 보통 저녁에 경구로 복용하기 때문에 순응도가 좋다<sup>39)</sup>. 약을 스케줄대로 복용하지 못했다면 가능한 빨리 복용하고 이후 스케줄대로 복용하는 것이 좋다. 다음 복용시기가 가까워졌다면 한번을 거르고 약물을 복용할 시간에 스케줄대로 복용하는 것이 좋다. 한차례 약을 복용하지 못했을 때 2배 용량을 복용해서는 안된다. Flunarizine은 편두통의 급성기 치료로는 사용되지 않는다.

본 연구에서는 약물 순응도에 대해서는 조사하지 못하였지만 약물 치료기간에 따른 효과를 비교했을 때 1개월째부터 의미 있게 효과가 있었다. 이것은 치료 2~4주 사이에 두통의 임상적 호전을 보인 Visudtibhan 등<sup>28)</sup>의 연구와 비슷한 결과를 보였다. 치료기간은 길수록 더 효과적이었으나 두통 분류별 치료기간에 따른 약물의 효과는 편두통 환자에서만 유의한 차이를 보이고 긴장형 두통과 기타 두통에서는 유의한 차이를 보이지 않았다.

Flunarizine의 주요 부작용은 졸림, 체중증가, 식욕 증가, 어지러움, 혼미, 추체외로 증상(동작이 완만하거나, 강직, 떨림 같은 파킨슨 유사 증상)이 있다. 특히 추체외로 증상은 선조 세포 안으로 칼슘의 유입과 직접적인 도파민성 길항 성질 때문에 발생한다. 추체외로 증상 발생과 용량, 나이와의 관련성은 논쟁의 여지가 있으며, 장기간 사용할수록 발생할 가능성이 높다. Flunarizine은 저혈압, 심부전, 부정맥이 있는 경우는 사용하지 않아야 하고, 우울, 심한 변비, 떨림이나 파킨슨 질환의 가족력이 있는 경우는 제한적으로 사용해야 한다. 부작용이 발생했을 때 약물을 중단하면 수일에서 수개월 안에 좋아진다. 본 연구에서 flunarizine의 부작용은 두통의 악화가 4명, 졸음 3명, 체중증가/식욕증가 2명, 어지러움 1명, 순간적 혼미 1명, 심한 근육통 1명, 손 떨림 1명, 복통 1명, 가려움 1명에서 있었다. 부작용 때문에 약물을 중단하는 경우는 6명(9,7%)에서 있었고, 그 이유는 두통의 악화(4명), 순간적 혼미(1명), 심한 근육통(1명) 이었다. 부작용은 약물 중단 후 특별한 처치 없이 좋아졌다. 다른 연구에서도 부작용이 거의 나타나지 않거나 일시적으로 졸림과 식욕/체중 증가, 피로, 구갈, 발진, 우울증상이 나타났으며 대부분 치료를 지속하면서 부작용이 감소하거나 약물 중단 후 호전되었다<sup>13,20,28,30</sup> .

소아두통에 효과가 있다는 연구들과 부작용이 적다는 이점에도 불구하고 flunarizine은 소아에서 효과와 안전성에 대한 연구가 미흡한 것으로 사료되고 FDA의 승인을 받지 못했으므로 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다<sup>16</sup>).

본 연구의 한계는 모집단의 수가 적었고 중도 탈락이 있어 치료 전과 치료가 시작된 후에 분석된 환자의 수가 달랐으며 두통을 전반적으로 평가하는 지표가 없어 두통의 빈도가 감소한 것으로 약물의 효과를 평가하였으며 대조군이 없는 연구였다는 점이다. 또한 약물을 중단한 이후의 추적관찰에 대한 조사가 없어 두통의 예방효과가 지속되었는지에 대해 알아보지 못하였다.

## VI. 결론

소아의 두통의 예방치료로 flunarizine의 효과는 치료 후 1개월에 54.8%, 3개월에 70.4%, 6개월 80.8%로 효과가 있었다. 두통 형태에 따른 효과는 편두통은 1개월, 3개월, 6개월 점차 효과가 있었고 긴장형 두통은 1개월에 효과가 좋았으며 이후에는 차이가 없었다. 치료 후 두통의 빈도, 심한 정도, 장애 정도가 의미 있게 감소하였다. 부작용은 두통의 악화, 졸림, 체중 증가 등이 있었다. 약물의 중단은 9.1%에서 있었고 중단 이유는 두통의 악화, 의식 저하, 근육 통증이었다.

결론적으로 flunarizine은 소아의 편두통을 포함한 여러 형태의 두통에서 예방치료로 효과가 있었고, 부작용은 경미하였다. 편두통 예방약으로만 효과가 좋다고 알려진 flunarizine은 다른 형태의 두통에도 효과적이고 안전하게 사용할 수 있을 것으로 생각된다. 국내에서도 소아 두통환자의 예방치료로서의 flunarizine의 효과와 안전성에 대한 다기관, 이중 맹검, 위약 대조의 연구가 필요할 것으로 생각된다.



## 참고 문헌

1. Dooley J. The evaluation and management of paediatric headaches. *Paediatr Child Health* 2009 Jan;14(1):24-30.
2. Bille B. Migraine in school children. A study of the incidence and short term prognosis, and a clinical, psychological and encephalographic comparison between children with migraine and matched controls. *Acta Paediatr* 1962;51:1-151.
3. Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *BMJ* 1994 Sep 24;309(6957):765-9.
4. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Siegler D. Age and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1991;34:1111-20.
5. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992;267:64-9.
6. Brenner M, Lewis D. The treatment of migraine headaches in children and adolescents. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2008 Jan;13(1):17-24.
7. Strine TW, Okoro CA, McGuire LC, Balluz LS. The associations among childhood headaches, emotional and behavioral difficulties, and health care use. *Pediatrics* 2006 May;117(5):1728-35.
8. Powers SW, Patton SR, Hommel KA, Hershey AD. Quality of life in childhood migraines: clinical impact and comparison to other chronic illnesses. *Pediatrics* 2003 Jul;112(1 Pt 1):e1-5.
9. Brna P, Dooley J, Gordon K, Dewan T. The prognosis of childhood headache: A 20-year follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:1157-60.
10. Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol* 1974;50:109-15.
11. Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and

- propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. *Pediatrics* 1987;79:593-7.
12. Sorge F, De Simone R, Marano E, Nolano M, Orefice G, Carrieri P. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia*. 1988 Mar;8(1):1-6.
  13. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S. Practice parameter: Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. *Neurology* 2004;63:2215-24.
  14. Kim H, Byun SH, Kim JS, Lim BC, Chae JH, Choi J, et al. Comparison of flunarizine and topiramate for the prophylaxis of pediatric migraines. *Eur J Paediatr Neurol* 2013 Jan;17(1):45-9.
  15. El-Chammas K, Keyes J, Thompson N, Vijayakumar J, Becher D, Jackson JL. Pharmacologic treatment of pediatric headaches: a meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2013 Mar 1;167(3):250-8.
  16. Termine C, Ozge A, Antonaci F, Natriashvili S, Guidetti V, Wöber-Bingöl C. Overview of diagnosis and management of paediatric headache. Part II: therapeutic management. *J Headache Pain* 2011 Feb;12(1):25-34.
  17. Victor S, Ryan SW. Drugs for preventing migraine headaches in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD002761.
  18. Hung RM, MacGregor DL. Management of pediatric migraine: Current concepts and controversies. *Indian J Pediatr* 2008 Nov;75(11):1139-48.
  19. Guidetti V, Moscato D, Ottaviano S, Fiorentino D, Fornara R. Flunarizine and migraine in childhood. An evaluation of endocrine function. *Cephalalgia* 1987 Dec;7(4):263-6.
  20. Martínez-Lage JM. Flunarizine (Sibelium) in the prophylaxis of migraine. An open, long-term, multicenter trial. *Cephalalgia* 1988;8 Suppl 8:15-20.
  21. Mendenopoulos G, Manafi T, Logothetis I, Bostantjopoulou S. Flunarizine in the prevention of classical migraine: a placebo-controlled evaluation.

- Cephalalgia 1985 Mar;5(1):31-7.
22. Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Ludin HP, Nappi G, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. Cephalalgia 2002 Apr;22(3):209-21.
  23. Sørensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, Kinge E, Iversen H, Alslev T, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. Headache 1991 Nov;31(10):650-7.
  24. Mitsikostas DD, Polychronidis I. Valproate versus flunarizine in migraine prophylaxis: a randomized, double-open, clinical trial. Funct Neurol. 1997 Sep-Oct;12(5):267-76.
  25. Mendenopoulos G, Manafi T, Logothetis I, Bostantjopoulou S. Flunarizine in the prevention of classical migraine: a placebo-controlled evaluation. Cephalalgia 1985;5:31-7.
  26. Shimell CJ, Fritz VU, Levien SL. A comparative trial of flunarizine and propranolol in the prevention of migraine. S Afr Med J. 1990 Jan 20;77(2):75-7.
  27. Leone M, Grazi L, La Mantia L, Bussone G. Flunarizine in migraine: a minireview. Headache 1991 Jun;31(6):388-91.
  28. Visudtibhan A, Lusawat A, Chiemchanya S, Visudhiphan P. Flunarizine for prophylactic treatment of childhood migraine. J Med Assoc Thai 2004 Dec;87(12):1466-70.
  29. Sorge F, Marano E. Flunarizine v. placebo in childhood migraine. A double-blind study. Cephalalgia 1985 May;5 Suppl 2:145-8.
  30. Peer Mohamed B, Goadsby PJ, Prabhakar P. Safety and efficacy of flunarizine in childhood migraine: 11 years' experience, with emphasis on its effect in hemiplegic migraine. Dev Med Child Neurol 2012

Mar;54(3):274-7.

31. Guidetti V, Moscato D, Ottaviano S, Fiorentino D, Fornara R. Flunarizine and migraine in childhood. An evaluation of endocrine function. *Cephalalgia* 1987 Dec;7(4):263-6.
32. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000 Sep 26;55(6):754-62.
33. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009 Sep;16(9):968-81.
34. Nuti A, Lucetti C, Pavese N, Dell'Agnello G, Rossi G, Bonuccelli U. Long-term follow-up after flunarizine or nimodipine discontinuation in migraine patients. *Cephalalgia* 1996 Aug;16(5):337-40.
35. Bono G, Manzoni CG, Martucci N, Sacquegna T, Covelli V, Nappi G, et al. Calcium entry blockers in migraine syndromes: therapeutic profile of flunarizine. *New trends in Clinical Neuropharmacology* 1987;1:49-54
36. Boccia G, Del Giudice E, Crisanti AF, Strisciuglio C, Romano A, Staiano A. Functional gastrointestinal disorders in migrainous children: efficacy of flunarizine. *Cephalalgia* 2006 Oct;26(10):1214-9.
37. Nattero G, Savi L, De Lorenzo C. Flunarizine in the treatment of headache with or without neurological symptoms. *Cephalalgia* 1985 May;5 Suppl 2:141-3.
38. Rho YI, Woo YJ, Nam SO, Kim YC, Moon HK, Lee JS, et al. Alternating hemiplegia of childhood in Korea. *J Korean Child Neurol Soc* 2009;17:123-30.
39. Kothare SV. Efficacy of flunarizine in the prophylaxis of cyclical

- vomiting syndrome and abdominal migraine. *Eur J Paediatr Neurol*. 2005;9(1):23-6.
40. Andersen JM, Sugerman KS, Lockhart JR, Weinberg WA. Effective prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using amitriptyline or cyproheptadine. *Pediatrics*. 1997 Dec;100(6):977-81.
41. Hershey AD, Powers SW, Benti AL, Degrauw TJ. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 2000 Jul-Aug;40(7):539-49.

## 저작물 이용 허락서

학 과	의학과	학 번	20117479	과 정	석사
성 명	한글: 주민아	한문: 朱敏雅	영문: Joo Min A		
주 소	광주광역시 북구 오치동 한국아델리움 104동 706호				
연락처	E-MAIL : alsdk21@hanmail.net				
논문제목	한글 : 국내에서 소아청소년 두통의 예방적 치료로 flunarizine의 효과와 안전성 영어 : The efficacy and safety of flunarizine in treatment of pediatric headache				

본인이 저작한 위의 저작물에 대하여 다음과 같은 조건아래 조선대학교가 저작물을 이용할 수 있도록 허락하고 동의합니다.

- 다 음 -

1. 저작물의 DB구축 및 인터넷을 포함한 정보통신망에의 공개를 위한 저작물의 복제,  
기억장치에의 저장, 전송 등을 허락함
2. 위의 목적을 위하여 필요한 범위 내에서의 편집·형식상의 변경을 허락함.  
다만,  
저작물의 내용변경은 금지함.
3. 배포·전송된 저작물의 영리적 목적을 위한 복제, 저장, 전송 등은 금지함.
4. 저작물에 대한 이용기간은 5년으로 하고, 기간종료 3개월 이내에 별도의 의사 표시가  
없을 경우에는 저작물의 이용기간을 계속 연장함.
5. 해당 저작물의 저작권을 타인에게 양도하거나 또는 출판을 허락을 하였을  
경우에는  
1개월 이내에 대학에 이를 통보함.
6. 조선대학교는 저작물의 이용허락 이후 해당 저작물로 인하여 발생하는  
타인에 의한  
권리 침해에 대하여 일체의 법적 책임을 지지 않음
7. 소속대학의 협정기관에 저작물의 제공 및 인터넷 등 정보통신망을 이용한  
저작물의  
전송·출력을 허락함.

동의여부 : 동의( O ) 반대(    )

2013 년    5    월    일

저작자:    주 민 아 (서명 또는 인)

**조선대학교 총장 귀하**