

頭痛電子報 第183期

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：民國 109年 02月

【本期內容】

HOT 頭痛與失智症

阮綜合醫院神經內科_賴宥霖醫師 P2

各位頭痛學會的會員大家好：

頭痛與失智症的關係一直都被廣泛的討論者，許多慢性頭痛患者的腦部影像表現被懷疑日後容易引發失智症，長期偏頭痛的患者在一些認知功能的研究被認為受到影響，但部分學者卻持相反的意見，各種說法莫衷一是？這次很高興能邀請到阮綜合醫院神經內科賴宥霖醫師，為大家介紹與整理頭痛與失智症在近年來的一些相關研究與結論，希望能提供臨床醫師有關頭痛與失智症的目前看法與相關研究方向。

電子報主編：施景森醫師

秘書處報告：

因應新型冠狀病毒(COVID-19)疫情嚴峻，頭痛學會延期舉辦相關研討讀書會議。

頭痛與失智症

阮綜合醫院 神經內科 賴宥霖 醫師

頭痛可能增加失智的風險嗎?幾乎每個人終其一生都有過頭痛的經驗，不論是偏頭痛或者緊縮型頭痛，飽受慢性頭痛困擾的患者實不少見。長期頭痛的患者容易合併有憂鬱、焦慮的症狀，甚至影響他們的工作效率及生活品質。曾有學者提出經常性的偏頭痛，似乎是失智症的危險因子，這不免讓人擔心是否經常頭痛的人未來發生失智的機率真的比較高?近年來，國內外的研究團隊紛紛利用國家人口健康資料庫進行了許多大規模的回溯性或前瞻性的世代追蹤研究來探討頭痛與失智症的發生的關聯性。本文整理出一些國內外的研究結果供讀者參考

2015 年，挪威 AKS Røttereng 等人的研究中追蹤了 1 萬 5697 人，最後確診為失智症的對象中，其**任何頭痛(any headache)**此羣的失智症盛行率較高 (OR 1.24; 95% CI 1.04-1.49)，當中又以**非偏頭痛的頭痛(non-migrainous headache)**此羣的失智症盛行率更甚 (OR 1.49; 95% CI 1.24-1.8)。換句話說，在此研究，最終確診為失智症的病患，幾乎都有頭痛的病史，其中又以非偏頭痛的頭痛為主。以失智症的類型來分析，有“**任何頭痛**”及“**非偏頭痛的頭痛**”病史的參與者，在日後發展為**血管性失智症** (any headache OR 1.56; 95% CI 1.06-2.36; non-migrainous headache OR 1.74; 95% CI 1.16-2.61)或**混合型失智症** (any headache OR 1.7; 95% CI 1.02-2.84; non-migrainous headache OR 1.99; 95% CI 1.17-3.38)也有類似的統計結果。而有“**偏頭痛**”病史的失智症病患中並無這樣的關聯性(OR 0.44; 95% CI 0.28-0.7)。AKS Røttereng 亦指出，雖然偏頭痛與失智及認知功能退化的相關性在過往的一些研究結果並不一致，然而多數研究認為**偏頭痛並不會增加認知功能退化的風險**。另外，2014 年瑞典 Fereshtehnejad 等人提出了偏頭痛與路易氏體失智症之間似乎有些關聯性 (migraine was more commonly recorded before the diagnosis of dementia in the DLB group [adjusted OR 3.65; 95% CI 1.48-9.0])。

國內的一研究團隊在 2016-2018 間，陸續發表了幾篇探討頭痛與失智之間的相關研究。楊富吉醫師等人於 2016 年發表的文章中提到失智症的累積發生率在緊縮型頭痛的族群中較高。校正年齡、性別、共病症之後，緊縮型頭痛族群的失智風險顯著高於無緊縮型頭痛族群 (adjusted HR 1.15, 95% CI 1.05-1.27)。性別分析中，

緊縮型頭痛的女性患者發生失智的風險較高 (adjusted HR 1.25, 95% CI 1.11-1.42) 。年齡別分析中，65 歲以上有緊縮型頭痛者發生失智的風險較高 (adjusted HR 1.13, 95% CI 1.01-1.27) 。在共病症的分析中，有共病症的緊縮型頭痛患者發生失智的風險較高 (adjusted HR 1.35, 95% CI 1.22-1.49) 。此外在緊縮型頭痛與各失智症類型之間的分析，發現緊縮型頭痛似乎不會增加阿茲海默症與血管性失智症的風險 (adjusted HR 1.24, 95% CI 0.82-1.89 及 adjusted HR 0.93, 95% CI 0.68-1.26) 。然而，卻可能增加非血管性失智症的風險 (adjusted HR 1.21, 95% CI 1.09-1.34) ，當中以 senile dementia with delusional or depressive features (adjusted HR 1.72, 95% CI 1.35-2.20) 的發生風險較高。

2017 年，Nian-Sheng Tzeng 等人，在十年的追蹤研究發現，緊縮型頭痛、偏頭痛及其他原發性頭痛族群發生失智症的風險，在校正前後均顯著高於對照組 (without primary headache disorders) (crude HR 2.057, 95% CI 1.718-2.462, $p < 0.001$; adjusted HR 2.048, 95% CI 1.705-2.461, $p < 0.001$) 。此外，原發性頭痛亦可能增加非血管性失智的風險 (adjusted HR 2.1, 95% CI 1.7-2.5, $p < 0.001$) ，但對於血管性失智症並無此相關。次分析當中，偏頭痛及緊縮型頭痛的族群將來發生失智 (adjusted HR 1.995, 95% CI 1.572-2.533, $p < 0.001$ 及 adjusted HR 1.771, 95% CI 1.411-2.224, $p < 0.001$) 或非血管性失智 (adjusted HR 2.06, 95% CI 1.53-2.51, $p < 0.001$ 及 adjusted HR 1.879, 95% CI 1.49-2.368, $p < 0.001$) 的風險均會增加。此研究結果與 2013 年 Chuang 等人的研究 (association between migraine and increased risk of dementia [adjusted HR 1.33; 95% CI 1.22-1.46]) 是一致的。

2018 年，Jiu-Haw Yin 等人五年的追蹤發現原發性頭痛族群未來罹患失智症風險較高 (adjusted HR 1.52, 95% CI 1.04-2.15, $p < 0.05$) ，相較於無原發性頭痛族群其增加 1.56 倍的機率 (95% CI 1.11-3.04, $p < 0.05$) 發生 non-Alzheimer non-vascular dementia (NAVD) 。年齡分析中，65 歲以上有原發性頭痛族群有顯著較高的機率會發生失智症 (all dementia) (adjusted HR 2.23, 95% CI 1.34-3.45, $p < 0.01$) 及 NAVD (adjusted HR 2.26, 95% CI 1.37-3.34, $p < 0.01$) 。性別分析中，女性原發性頭痛患者亦有同樣的結果 (all dementia: adjusted HR 1.49, 95% CI 1.01-2.12, $p < 0.05$ 及 NAVD: adjusted HR 1.54, 95% CI 1.00-2.41, $p < 0.05$) 。

2018 年，由中國的研究團隊所發表的一篇系統性回顧與統合分析研究中，綜合了六篇文獻的結果發現頭痛 (any headache) 與失智 (all-cause dementia) 風險的增

加是有顯著相關的 (RR 1.24; 95% CI 1.09-1.41, $p=0.001$) ; 然而, 對於阿茲海默症發生的風險沒有呈現統計上的顯著性 (RR 1.47; 95% CI 0.82-2.63, $p=0.192$) 。三篇針對偏頭痛的統合分析發現偏頭痛對於失智(all-cause dementia)的風險沒有顯著影響 (RR 1.28; 95% CI 0.64-2.54) 。只有一篇挪威 Hagen 等人在 2014 年所發表的研究, 提到偏頭痛與阿茲海默症之間的關係, 結果顯示 history of migraine increased the risk of AD (RR 4.22; 95% CI 1.59-10.42) 。

頭痛與失智之間究竟存在著什麼樣的關係? 從目前現有的研究結果看來, 兩者之間的關聯性仍需更多的研究來釐清。不過, 從病理機轉來說, 頭痛與失智之間似乎有某些共通性。大腦負責傳遞疼痛訊號的網絡主要分布在幾個區域: thalamus、insula、anterior cingulate、amygdala、temporal cortex...等, 這些部位在記憶形成上也扮演著重要的角色。在過去的研究中曾發現, 慢性頭痛病人在 cingulate cortex、insula、prefrontal area and parahippocampus 的灰質體積有明顯減少的現象。其大腦白質出現高信號(white matter hyperintensity)也被認為與失智有關, 在偏頭痛或緊縮型頭痛患者的腦部影像都有觀察到這樣的變化。目前普遍認為憂鬱及其他情緒疾患是頭痛的共病, 有憂鬱病史的人, 發生失智的機率也較高, 推測可能與 cortisol-hippocampal pathway 的改變有關。此外, 心理壓力也可能促發頭痛, 也與失智的發生有關, 但機轉尚且不明, 目前的假說認為跟 hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the effects of glucocorticoids on the brain 有關聯, 但仍需進一步的研究來證實。

Reference:

- [1] Stræte Røttereng AK, Bosnes O, Stordal E, et al. Headache as a predictor for dementia: The HUNT Study. *J Headache Pain*. 2015;16:89.
- [2] Fereshtehnejad SM, Damangir S, Cermakova P, Aarsland D, Eriksdotter M, Religa D. Comorbidity profile in dementia with Lewy bodies versus Alzheimer's disease: a linkage study between the Swedish Dementia Registry and the Swedish National Patient Registry. *Alzheimers Res Therapy*. 2014;6:65.

- [3] Yang FC, Lin TY, Chen HJ, Lee JT, Lin CC, Kao CH (2016) Increased risk of dementia in patients with tension-type headache: a Nationwide retrospective population-based cohort study. PLoS One 11(6):e0156097
- [4] Tzeng NS, Chung CH, Lin FH, Yeh CB, Huang SY, Lu RB, Chang HA, Kao YC, Chiang WS, Chou YC, Tsao CH, Wu YF, Chien WC (2017) Headaches and risk of dementia. Am J Med Sci 353(3):197–206
- [5] Yin JH, Tsai CL, Lee PJ, et al. Age-specific and gender-dependent impact of primary headache disorders on dementia risk: Population-based longitudinal study. Medicine (Baltimore). 2018;97(52):e13789.
- [6] Wang, J., Xu, W., Sun, S. et al. Headache disorder and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. J Headache Pain 2018 Oct 11;19(1):95.
- [7] Ennis, G. E., An, Y., Resnick, S. M., Ferrucci, L., O' Brien, R. J., and Moffat, S. D. (2017). Long-term cortisol measures predict Alzheimer disease risk. Neurology 88, 371–378.

本電子報以電子郵件方式寄發內容包括台灣頭痛學會的會員通知事項,及頭痛相關文章。本園地公開,竭誠歡迎所有頭痛相關醫學著述、病例討論、文獻推介、研討會講座等投稿,稿酬從優。敬請不吝指教,感謝您的支持!

聯絡人: 秘書 李瑞琦 會址: 台南市永康區中華路901號-全人醫療科辦公室

TEL : 06-2812811轉 57421 FAX:06-2816161

E-mail : taiwan.head@msa.hinet.net

學會網頁 : <http://www.taiwanheadache.com.tw/>