

頭痛電子報 第185期

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：民國 109年 04月

【本期內容】

HOT 三叉自律神經頭痛 高雄長庚神經內科 黃至誠醫師 P2

各位頭痛學會的會員大家好：

因為頭痛學會繼續教育的推動，大家對於三叉自律神經痛的診斷與治療已不再那麼陌生，但對於這類疾病的致病機轉還是不太清楚，這次頭痛電子報很榮幸能邀請到對神經生理機制學有專精的高雄長庚黃志誠醫師，以深入淺出的方式，介紹三叉自律神經痛的常見致病機轉，並針對三叉自律神經痛的最新治療作了一些介紹與回顧，相信大家在研讀之後，必定深感受益良多。

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及頭痛認證課程，日期另行通知。。

三叉自律神經頭痛 (Trigeminal Autonomic Cephalalgia)

高雄長庚神經內科 黃至誠醫師

概論

三叉自律神經頭痛 (Trigeminal autonomic cephalalgia, TAC) 是一群合併明顯的顱部自律神經症狀的頭痛症候群。這類症候群主要表現活化三叉神經副交感反射 (瞳孔縮小、鼻腔充血等)，同時次發性表現顱部交感功能失調 (前額及臉出汗) 的臨床徵候。依發作時間長短的不同，可分為：叢發性頭痛 (cluster headache)、發作性半邊頭痛 (paroxysmal hemicrania)、短暫單側神經痛性頭痛發作 (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing, or with cranial autonomic symptoms, SUNCT/SUNA)、及持續性半邊頭痛 (hemicrania continua)。其中，以短暫單側神經痛性頭發作的發作時間最短，接著是發作性半邊頭痛、及叢發性頭痛，持續性半邊頭痛發作的持續時間最長。各症候群的詳細診斷基準，請參考國際頭痛疾病分類第三版(1)。

流行病學

這群 TAC 症候群中，最常見的是叢發性頭痛，其每年的盛行率約每 10 萬人中 124 人 (95% 信賴區間 101-151)；終身盛行率則約每 10 萬人中 53 人 (95% 信賴區間 26-95)。一般而言，男性比女性常見，但男女病人的比例在不同年代的研究報告有差異，從 1960 年的 6.2:1 到 1990 年代的 2.1:1，男女病患的比例似有愈來愈接近的傾向(2)。其餘的 TAC 症候群則因為較不常見，相關的流病研究報告較少。

致病機轉

關於 TAC 的致病機轉，有三大類的學說曾被提過。分述如下：

一、血管理論 (vascular theory)：

這是最早被提出的說法。因為著眼於海綿竇 (cavernous sinus) 是三叉神經的周邊路徑中，唯一會同時影響 C-fiber 與 autonomic fiber 的位置。早期的學說認為 TAC 是因為海綿竇附近的血管發炎引起，此可以解釋疼痛的位置，自律神經的症狀；因海綿竇發炎影響靜脈的回流，似乎也解釋了眼睛充血的症狀 (3)。但在 TAC 患者身上，並未找到發炎的證據，且此說法無法解釋許多 TAC 的症狀 (如 circadian rhythm 等)，現已少被提及。

二、三叉神經自律反射 (trigeminal autonomic reflex) 活化：

TAC 的痛，到底來自中樞或周邊，一直仍在爭議當中。三叉神經自律反射的活化，著眼於周邊部分的疼痛機轉。此說法可以解釋 TAC 的自律神經症狀，且有支持的證據：在叢發性頭痛與發作性半邊頭痛的患者身上，患側的內頸靜脈 (jugular vein) 有較高濃度的降鈣素基因相關勝肽 (Calcitonin gene-related peptide, CGRP) 與血管活性腸肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP)；這二者分別是三叉神經活化 (CGRP) 與副交感神經活化 (VIP) 的生物指標。由此機轉發展出的治療方法，如 anti-CGRP 的藥物，已實際用於治療 TAC 的患者 (4, 5)；基於此學說的神經刺激治療，如 trigeminal nerve stimulation、occipital nerve stimulation、sphenopalatine ganglion stimulation 等，亦有研究報告顯示其療效。

三、下視丘活化 (hypothalamic activation)：

前述的三叉神經自律反射，雖有許多證據的支持，但此學說仍無法解釋 TAC 的 circadian 與 circannual rhythm。下視丘活化的學說，來自於影像學的研究證據(6, 7)：TAC 發作時，可見到下視丘後部 (posterior hypothalamus) 的活化。此學說著眼於 TAC 中樞部分的疼痛機轉，可以解釋 TAC 症狀週期節律的特性。研究也顯示，以深腦刺激術 (deep brain stimulation, DBS)，刺激 posterior hypothalamus，可用於治療頑固性的 TAC 疼痛。

總合來說，目前認為 TAC 可能是先天基因造成的易感 (susceptibility)，加上某些因子的暴露，形成了中樞的下視丘活化，這樣的前置環境 (disposition) 下，若再加上周邊的刺激，引起了三叉神經副交感的活化，可能就發展成 TAC 了(5)。

治療

TAC 的治療，可以概分為藥物治療與非藥物療法

一、藥物治療：

急性發作時的緩解治療，Triptan 類的藥物可用於叢發性頭痛，但此藥物對於發作性半邊頭痛與持續性半邊頭痛，只有部分的效果；至於短暫單側神經痛性頭痛發作，Triptan 幾乎無效。雖然所有的 NSAID 類止痛藥都可用於急性 TAC 的緩解，但 Indomethacin 有最佳的效果，尤其是針對發作性半邊頭痛與持續性半邊頭痛。

長期維持性的治療藥物，多半使用抗癲癇藥物，如 Topiramate、Lamotrigine、Gabapentin、Carbamazepine 等。鋰鹽可用於叢發性頭痛的長期維持治療。鈣離子阻斷劑類的心律不整用藥 Verapamil，可用於叢發性頭痛的長期維持治療，

亦可用於其他 TAC 的緩解治療。至於皮質類固醇 (Corticosteroid)，則多用於急性緩解與長期維持療法之間的橋接治療 (bridge therapy) (8, 9)。另外，新的抗 CGRP 藥物當中，Galcanzumab 已被 FDA 核准用於叢發性頭痛的維持治療。

二、非藥物治療：

氧氣：流量 8–15 L/min 的氧氣，可以緩解大多數叢發性頭痛的急性疼痛，但對於其他類的 TAC 則無效。

神經調節治療 (neuromodulation treatment)：FDA 已核准迷走神經刺激裝置 nVNS 使用於治療叢發性頭痛；其他非侵入性的刺激方式，如 transcranial magnetic stimulation，transcranial direct current stimulation 用於治療 TAC，亦有許多相關研究(10)。至於侵入性的刺激方式，如 DBS，occipital nerve stimulation，及 sphenopalatine ganglion stimulation 等，在治療頑固性的 TAC，也有相關的研究報告(11)。

參考文獻

- 1.Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.
- 2.Robbins MS, Lipton RB. The epidemiology of primary headache disorders. Semin Neurol. 2010;30(2):107-19.
- 3.May A, Cohen AS, Goadsby PJ. Pathophysiology of the trigeminal autonomic cephalalgias: UpToDate, Inc; 2019 [Available from: www.uptodate.com.
- 4.Barloese MCJ. The pathophysiology of the trigeminal autonomic cephalalgias, with clinical implications. Clin Auton Res. 2018;28(3):315-24.
- 5.Leone M, Bussone G. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. Lancet Neurol. 2009;8(8):755-64.
- 6.Iacovelli E, Coppola G, Tinelli E, Pierelli F, Bianco F. Neuroimaging in cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias. J Headache Pain. 2012;13(1):11-20.
- 7.May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. Neurology. 2000;55(9):1328-35.
- 8.Pareja JA, Alvarez M. The usual treatment of trigeminal autonomic cephalalgias.

Headache. 2013;53(9):1401-14.

9. Wei DY, Jensen RH. Therapeutic Approaches for the Management of Trigeminal Autonomic Cephalalgias. Neurotherapeutics. 2018;15(2):346-60.

10. Reuter U, McClure C, Liebler E, Pozo-Rosich P. Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache: a systematic review of clinical trials. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(7):796-804.

11. Najib U, Frey J, Watson DB. Neuromodulation Therapies for Headache. Practical Neurology. 2019 May:80-4.

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/>
