台灣頭痛學會 Taiwan Headache Society
網站：http://www.taiwanheadache.com.tw/

頭痛電子報 第151期

發行人：台灣頭痛學會　　發刊日期：民國 106 年 2 月

【本期內容】

慢性偏頭痛的肉毒桿菌素治療 2
HOT 18th Congress of the International Headache Society 6
HOT Acute Migraine Treatment Guidelines: Update Symposium 8

各位頭痛學會的會員大家好：

相信不少讀者醫師已有利用肉毒桿菌素治療慢性偏頭痛的經驗。美國 FDA 於 2010 年通過肉毒桿菌素治療慢性偏頭痛的適應症，讓臨床神經科醫師多了一項有實證醫學支持的治療利器，也讓小編可以喘口氣，在遇到難治型的慢性偏頭痛時，可以嘗試肉毒桿菌素治療，提昇治療勝率。近來各大頭痛醫學會議的主題亮點，就是 CGRP (calcitonin gene-related peptide) 拮抗製劑應用於偏頭痛的治療，雖然藥物尚未上市，但是，肉毒桿菌素就是各位手邊既有的 CGRP 調控利器。本期頭痛電子報，特邀台北慈濟神經內科陳桂銓醫師，針對肉毒桿菌素注射治療慢性偏頭痛，為各位溫故知新！

電子報主編：臺北榮總 陳韋達醫師

秘書處報告

1. HOT 第 18 屆 Congress of the International Headache Society 將於 2017 年 9 月 7 日至 10 日,在 Vancouver, Canada 舉. Abstract 截止日期 為 Mar 6, 2017, 歡迎大家前往參加並踴躍投稿。台灣頭痛學會為鼓勵會員參與並發表研究論文, 將遴選數名成功發表者予費用補助 ,詳情請參考 p.6-7。
2. HOT Acute Migraine Treatment Guidelines: Update Symposium 將於 03/15(三) 於高雄漢來大飯店-巨蛋館舉行。詳情請參考 p.8。

台灣頭痛學會 敬啟

慢性偏頭痛的肉毒桿菌素治療

台北慈濟神經內科 陳桂銓醫師

陣發性偏頭痛患者常常頭痛發作時才服藥或就醫，若發作頻率不高，不至於導致失能。反之，慢性偏頭痛患者頭痛頻率高、治療反應不佳，失能與生活品質影響相對嚴重許多1，這類慢性頭痛患者，也就成為臨床神經科醫師的治療重點。根據國際頭痛分類第三Beta版，若有以下症狀則符合慢性偏頭痛的診斷：頭痛頻率每個月15天以上，持續超過3的月，且15天的頭痛中有8天或以上符合偏頭痛的特徵2。慢性偏頭痛的治療，除常見的預防性藥物如Topiramate、TCAs等，美國FDA於2010年通過肉毒桿菌素治療慢性偏頭痛的適應症，讓臨床神經科醫師多了一項有實證醫學支持的治療利器。

肉毒桿菌素是一種厭氧細菌 (Clostridium botulinum) 產生的細菌毒素，至今大約有八種細菌毒素 (A, B, Cα, Cβ, D, E, F, and G) 被發現，這類毒素主要是作用在神經突觸前，使得Ach無法被神經釋出，可以讓突觸後肌肉細胞無法收縮，這種效果可長達數個月，現在臨床上可以用於治療肌張力失調、中風後肌張力上升、眼瞼痙攣、半面顏面痙攣、磨牙症、多汗症甚至顏面表情肌除皺等3。肉毒桿菌素對偏頭痛的療效會被科學家發現，其實是個 ”美麗的”巧合。一位耳鼻喉科醫師 (William Binder) 在1992年開始陸續為愛美的病人注射肉毒桿菌素除去顏面皺紋後，發現有些病患的偏頭痛竟然明顯改善4，從此開啟了一連串探討其療效與機轉的相關研究。

2010年發表的PREEMPT研究5,6，是證實肉毒桿菌素對慢性偏頭痛療效最大型的臨床試驗。該試驗收錄了1千3百多個病人，隨機分成肉毒桿菌治療組和安慰劑組，每12周注射一次，注射兩次後發現，接受肉毒桿菌治療組每28天的頭痛天數減少了8.4天，而安慰劑組每28天頭痛天數減少了6.6天，達到了統計學上的顯著有效。在PREEMPT研究發表後，臨床上治療慢性偏頭痛，多數醫師均採用其方法進行注射

操作，即將100單位OnabotulinumtoxinA稀釋於生理食鹽水2CC中，每個注射點注射0.1CC，內含5單位肉毒桿菌素。其中，定點注射法包括31個注射點、共155單位肉毒桿菌素。注射點位置包括：降眉間肌 (Procerus) 一點、兩側皺眉肌 (Corugator) 各一點、兩側額肌(Frontalis) 各兩點、兩側顳肌 (Temporalis) 各四點、兩側枕肌 (Occipitalis) 各三點、兩側頸椎椎旁肌 (Cervical paraspinalis) 各兩點、兩側斜方肌 (Trapezius) 各三點。若是施行頭痛疼痛點注射法，除以上固定點31點需注射外，可再根據病患頭痛的位置於顳肌、枕肌、斜方肌額外追加注射至多8點共195單位。值得一提的是，第一次注射肉毒桿菌無效的病患，第二次或是第三次注射後大約還有10% 的人有效。所以，臨床上神經科醫師可以治療至少3次為目標，來判斷病人是否對肉毒桿菌素有反應。

2013年發表於JAMA的一份統合分析 (meta-analysis) 針對315篇文獻數據，其中包括27個肉毒桿菌素安慰劑隨機對照試驗 (固定點注射法試驗20個與頭痛疼痛點注射法試驗7個)，對象涵蓋了陣發性偏頭痛、慢性偏頭痛、慢性每日頭痛與慢性緊縮型頭痛等患者7。結果顯示，肉毒桿菌素治療只對慢性偏頭痛有效，對其他頭痛類型 (陣發性偏頭痛、慢性每日頭痛、慢性緊縮型頭痛) 則無療效。因此，臨床上要使用肉毒桿菌素治療頭痛，首要條件是慎選出符合慢性偏頭痛的病人。另外，此一統合分析的結果也顯示：固定點注射法與頭痛疼痛點注射法，其療效並無統計上的差別，臨床科醫師可以自行決定嘗試哪種注射方法對病人較為有利。一般而言，肉毒桿菌素建議12周後才注射下一次，更密集的注射，臨床療效並無顯著不同7。整體而言，約50%的慢性偏頭痛患者在接受治療後，頭痛明顯改善7。

在2010年PREEMPT研究提供療效的有力證據後，應用肉毒桿菌素治療慢性偏頭痛的研究枝開散葉，各國陸續發表其本土經驗8-10，其中還包括兩年期的前瞻性長期追蹤試驗11,12，在在都驗證了肉毒桿菌的療效。儘管如此，肉毒桿菌素對慢性偏頭痛的作用機轉，目前尚無定論。根據過去研究所提出的可能機轉包括：一、抑制三叉神經末稍神經傳導物質的釋放並抑制中樞過敏感化的過程13,14；二、對離子通道或相關神經細胞表面受體 (e.g., TRPV1 and P2X3) 的調節功能15-17；三、逆行至二級神經元上造成抑制作用18。值得注意的是，近期的動物實驗已經證實肉毒桿

菌素會抑制腦膜上多種疼痛受器的反應，包括TRPV1, TRPA1, TRPM8 , ATP-gated P2X3 receptors 等等19, 20。此外，西班牙的學者也發現，CGRP (calcitonin gene-related peptide) 和VIP (vasoactive intestinal peptide) 的血中濃度，慢性偏頭痛患者相較於控制組明顯增加，若CGRP血中濃度高於72 pg/mL，慢性偏頭痛病患對肉毒桿菌素的注射效果比較好；在CGRP低於72 pg/mL的病患中，若VIP血中濃度偏高，對肉毒桿菌素的效果也比較好21。一篇2015年的文獻同時也指出，肉毒桿菌素治療確實會降低慢性偏頭痛患者的CGRP血中濃度22。

有鑒於CGRP血中濃度對慢性偏頭痛病患是否對肉毒桿菌素治療有反應的預測能力，近年來已有學者提出可以把CGRP當作的慢性偏頭痛患者的生物指標23。此一趨勢，恰呼應著CGRP單株抗體用於偏頭痛治療的最新熱門話題。期待未來有更多的臨床研究與經驗發表，讓慢性偏頭痛患者得到更正確更有效的精準治療，遠離失能之苦。

Reference:

1. Wang SJ, Wang PJ, Fuh JL, Peng KP, Ng K. Comparisons of disability, quality of life, and resource use between chronic and episodic migraineurs: a clinic-based study in Taiwan. Cephalalgia 2013;33:171-181.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33: 629-808.
3. Bradley's Neurology in Clinical Practice, 6th edition.
4. Evans RW, Blumenfeld A. Botulinum toxin injections for headache. Headache 2003;43:682-685.
5. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. Cephalalgia 2010;30:793-803.
6. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia 2010;30:804-814.
7. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. Jama 2012;307:1736-1745.
8. Lin KH, Chen SP, Fuh JL, Wang YF, Wang SJ. Efficacy, safety, and predictors of response to botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: a retrospective study. J Chin Med Assoc 2014;77:10-5.
9. Vikelis M, Argyriou AA, Dermitzakis EV, Spingos KC, Mitsikostas DD.

Onabotulinumtoxin-A treatment in Greek patients with chronic migraine. The journal of headache and pain 2016;17:84.
10. Byun JI, Sim JY, Kim M. Prolonged Effect of OnabotulinumtoxinA on Chronic Migraine in 87 Koreans. J Clin Neurol 2017;13:98-100.
11. Negro A, D'Alonzo L, Lala N, Martelletti P. P070. A 2-year prospective evaluation study on onabotulinumtoxinA 155 U in chronic migraine. The journal of headache and pain 2015;16:A137.
12. Negro A, D'Alonzo L, Lala N, Martelletti P. O068. A 2 years prospective evaluation study on onabotulinumtoxinA 195 U in chronic migraine. The journal of headache and pain 2015;16:A177.
13. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. Neurotoxicology 2005;26:785-793.
14. Aoki KR, Francis J. Updates on the antinociceptive mechanism hypothesis of botulinum toxin A. Parkinsonism & related disorders 2011;17 Suppl 1:S28-33.
15. Dolly JO, Aoki KR. The structure and mode of action of different botulinum toxins. Eur J Neurol 2006;13 Suppl 4:1-9.
16. Camprubi-Robles M, Planells-Cases R, Ferrer-Montiel A. Differential contribution of SNARE-dependent exocytosis to inflammatory potentiation of TRPV1 in nociceptors. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology 2009;23:3722-3733.
17. Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, et al. Reduction of TRPV1 expression in the trigeminal system by botulinum neurotoxin type-A. Neurobiology of disease 2012;48:367-378.
18. Mazzocchio R, Caleo M. More than at the neuromuscular synapse: actions of botulinum neurotoxin A in the central nervous system. The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry 2015;21:44-61.
19. Burstein R, Zhang X, Levy D, Aoki KR, Brin MF. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: therapeutic implications for migraine and other pains. Cephalalgia 2014;34:853-869.
20. Zhang X, Strassman AM, Novack V, Brin MF, Burstein R. Extracranial injections of botulinum neurotoxin type A inhibit intracranial meningeal nociceptors' responses to stimulation of TRPV1 and TRPA1 channels: Are we getting closer to solving this puzzle? Cephalalgia 2016;36:875-886.
21. Cernuda-Morollon E, Martinez-Camblor P, Ramon C, Larrosa D, Serrano-Pertierra E, Pascual J. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. Headache 2014;54:987-995.
22. Cernuda-Morollon E, Ramon C, Martinez-Camblor P, Serrano-Pertierra E, Larrosa D, Pascual J. OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. Pain 2015;156:820-824.
23. Cernuda-Morollon E, Larrosa D, Ramon C, Vega J, Martinez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. Neurology 2013;81:1191-1196.

IHC2017
18th Congress of the International Headache Society
http://www.ihc2017.com

WELCOME

http://www.ihc2017.com

KEY DATES FOR YOUR DIARY

6 March 2017
Abstract submission deadline

20 June 2017
Early bird deadline

28 August 2017
Advance registration closes

2017 第 18 屆 Congress of the International Headache Society
台灣代表補助計畫

第 18 屆 Congress of the International Headache Society 將於 2017 年 9 月 7 日至 10 日，在 Vancouver, Canada 舉行。 Abstract 截止日期 為 Mar 6, 2017。請會員們好好把握！

台灣頭痛學會為為鼓勵會員參與並發表研究論文，將遴選數名參加者予費用補助，凡台灣頭痛學會之有效會員,可以提出申請。補助內容如下: 以獎勵金方式補助其報名費、交通、 食宿等費用，學會提供補助之總金額為 新台幣 12 萬元，上限十名，每人一萬二。

有意者，請於大會網站投稿 http://www.ihc2017.com 並於 abstract 被接受後將投稿的論文 abstract 連同個人簡歷(請註明會員編號)寄到學會秘書處，收件後秘書處會回函確認。請注意，若該篇論文未被 IHC2017 接受, 則不符合補助資格。學會將由遴選委員決定最終人選後公佈。

Acute Migraine Treatment Guidelines: Update Symposium

- 日期：2017/03/15(三) 18:30-20:00
- 地點：高雄漢來大飯店-巨蛋館 (高雄市左營區博愛二路 767 號)
- 議程：

時間	題目	演講者
18:30-18:40	Opening Remarks	王署君 部長
18:40-19:00	Acute Migraine Treatment Guidelines: Update	許永居 醫師
19:00-19:10	Q&A	許永居 醫師
19:10-19:30	Headache Case Sharing	王署君 部長
19:30-19:50	Menstrual Migraine	施景森 醫師
19:50-20:00	Closing	陳威宏 醫師

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 陳雅惠 會址:台北市士林區文昌路95號B4神經科辦公室 TEL:02-28332211轉2598 FAX:02-28344906

E-MAIL:taiwan.head@msa.hinet.net http://www.taiwanheadache.com.tw/