

頭痛電子報 第171期

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：民國 107 年 12 月

【本期內容】

HOT 2018 年頭痛研究的重要進展 亞東紀念醫院 賴資賢醫師 P2

歲末年終，各位會員已經做好回顧 2018，展望 2019 的準備了嗎？知名雜誌 Lancet Neurology 每年在 12 月時，都會針對神經學各個重要次領域，做一個回顧與展望，非常適合快速地了解該領域的最新發展。今年在頭痛這個主題，邀請的是丹麥頭痛中心(Danish Headache Center)的 Messoud Ashina。這次就由小弟為大家翻譯這篇文章，為 2018 年做個 wrap up 吧。

電子報主編：賴資賢醫師

2018 年頭痛研究的重要進展

亞東紀念醫院 神經內科 賴資賢醫師

一、診斷標準的重要改變

2018 年，在頭痛的研究上有很多進展。其中很重要的是國際頭痛疾病分類第三版(The International Classification of Headache Disorders, ICHD-3)的出版；特別是其中關於預兆偏頭痛的新診斷標準，使之能夠與暫時性腦缺血(transient ischemic attack)做更好的區分。² 根據修改後的標準，要診斷有預兆偏頭痛，病人必須有下列 6 個特徵中至少 3 個：

- 1) 至少 1 種預兆症狀在 ≥ 5 分鐘逐漸發展
- 2) 2 種或更多預兆症狀相繼發生
- 3) 每一種個別的預兆症狀持續 5-60 分鐘
- 4) 至少有 1 種預兆症狀是單側的
- 5) 至少一種預兆是正性症狀 (註:例如看見閃光或針刺般痛感)
- 6) 預兆會同時伴隨頭痛或於預兆後 60 分鐘內頭痛

除了預兆偏頭痛，三叉神經痛的診斷標準也有修改。目前三叉神經痛被區分成典型三叉神經痛和原因不明型三叉神經痛。前者必須以磁共振造影檢查或進行手術時，證實有神經血管壓迫(neurovascular compression)造成三叉神經根的形態改變(註:通常是萎縮或移位)，後者則缺乏這樣的證據。引發因子(註:指在患部施與不痛的刺激可以引發三叉神經痛)取代臉部感覺必須為正常，被納入為診斷的必要條件。此外，次發性的三叉神經痛，亦即因其它疾病造成者，亦被納入為正式的診斷。

二、偏頭痛的治療

在偏頭痛的治療上，CGRP(calcitonin gene-related peptide)的單株抗體，是近幾十年來最重要的突破。有三個隨機雙盲的第三期人體試驗，已經證實此類藥物的療效和安全性。在皮下注射 fremanezumab 的試驗中，收錄了 875 個陣發性偏頭痛患者，分別給予每月注射 225 毫克、每季注射 675 毫克，以及安慰劑。在 12 週的試驗期中，相比安慰劑而言，fremanezumab 顯著地降低每月的平均偏頭痛達 1.5 天(每月注射組)或 1.3 天(每季注射組)。值得注意的是，使用兩種以上偏頭痛預防藥物無效者，是被排除的。在 EVOLVE-1 試驗中，有 858 個陣發性偏頭痛患者接受了皮下注射 galcanezumab(120 毫克或 240 毫克)或是安慰劑，實驗期是 6 個月。相較安慰劑組而言，每月偏頭痛日數減少了 1.9 天(120 毫克組)或 1.8 天(240 毫克組)。在 LIBERTY 試驗中，246 個陣發性偏頭痛患者接受了每四週一次的 erenumab(140 毫克)或安慰劑治療。此試驗的主要結果是比較，在第 12

週時，每月偏頭痛日的日數，比之前減少 50% 以上。結果顯示，接受 erenumab 的病人有 30%，而安慰劑組則是 14%，達到每月偏頭痛日降低一半以上的效果。此試驗的病人，是針對已使用過 2 至 4 種偏頭痛藥物，但效果不佳，或是不能忍受藥物副作用者。好消息是，在這三個藥物試驗中，試驗組的副作用，都與安慰劑組相當。

根據這些良好的試驗結果，這三種藥物已經得到美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA) 和歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)的同意，可以用於預防成人的偏頭痛。更精確地說，FDA 和 EMA 核准 erenumab 每月注射 70 和 140 毫克；FDA 核准 fremanezumab 每月注射 225 毫克和每季注射 675 毫克，以及 FDA 核准 galcanezumab 每月 120 毫克注射，可以預防成人的偏頭痛。

三、偏頭痛預兆的可能機轉

有預兆偏頭痛的患者，經常報告預兆和頭痛有重疊的現象，有些患者會說他們的頭痛在預兆後 20 至 30 分鐘發生。一般認為，偏頭痛預兆背後的機制是皮質擴散抑制現象(cortical spreading depression-CSD)；CSD 是一種神經元和神經膠細胞去極化的電生理現象，會在大腦的灰質慢慢擴散開來。然而，CSD 如何傳到大腦外，刺激位於血腦障壁(blood-brain barrier)外的痛覺神經纖維而產生頭痛，則還不清楚。最近有研究，使用活體下的雙光子顯微鏡，直接穿透小鼠的顱骨，觀察軟腦膜(pia)、蜘蛛膜(arachnoid) (註：Messoud Ashina 寫的是 subarachnoid space，但原作者在摘要中寫的是 arachnoid，筆者推測應該是後者正確)和硬腦膜(dura)的免疫細胞，在 CSD 發生前後的變化。³ 結果顯示，CSD 在數秒內活化軟腦膜的巨噬細胞(macrophages)，在 5-8 分鐘內活化軟腦膜和硬腦膜的樹突細胞(dendritic cells) (註：原作者寫的是 6-12 分鐘活化軟腦膜、蜘蛛膜和硬腦膜的樹突細胞)，在 20 分鐘內活化硬腦膜的巨噬細胞。從這個研究結果，我們可以推測，預兆和頭痛同時產生，可能是軟腦膜上的巨噬細胞活化造成；而頭痛在預兆後 20-30 分鐘產生者，則可能是硬腦膜上的巨噬細胞活化造成。

展望未來，以下的研究可能會變得很重要。例如：找出因子預測哪些患者會對單株抗體有效，哪些患者無效。也正因有些患者會對單株抗體無效，研發利用新的機制(例如：作用在 pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide)來治療，顯得更重要。叢發性頭痛是最痛的頭痛之一，也應該發展預防藥物。以單株抗體來預防叢發性頭痛的研究，已經在進行中。在 2019 年，此治療的療效應該能夠被確立。

References

1. M Ashina. The most important advances in headache research in 2018. *Lancet Neurol* 18 (2019), pp. 5-6.
2. Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38 (2018), pp. 1-211.
3. AJ Schain, A Melo-Carrillo, D Borsook, J Grutzendler, AM Strassman, R Burstein. Activation of pial and dural macrophages and dendritic cells by cortical spreading depression. *Ann Neurol*, 83 (2018), pp. 508-521.

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 57192或57421 FAX:06-2816161

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

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