

頭痛電子報 第198期

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：民國 110年 06月

【本期內容】偏頭痛的性別差異

三軍總醫院神經科部 蔡佳光醫師 P2

各位頭痛學會的先進、會員同好大家好:

5月中至今是台灣新冠肺炎疫情最艱困的時刻，在此祝福我們所有的會員同好，都能保持身體健康，平安施打疫苗。本期頭痛電子報很高興能邀請到三軍總醫院神經科部蔡佳光醫師，跟大家分享「偏頭痛的性別差異」此主題。偏頭痛為已知神經內科疾病中，具有明顯性別差異的疾病之一，國內外的研究皆顯示，女性患者的盛行率多於男性。而且患者的臨床症狀與其共病症，性別也存在著顯著差異。本期蔡醫師會從流行病學、臨床症狀、治療、共病症以及可能的機轉，為大家做整合性的回顧介紹。希望透過更進一步瞭解偏頭痛性別之間的差異，有助於我們對偏頭痛患者相關的診治。最後，也祝福台灣疫情能夠早日解除警戒，全民能一起攜手努力度過難關。

電子報主編：三軍總醫院 楊富吉醫師

秘書處報告：

*夏季南區頭痛讀書會，因疫情延後舉辦，確切日期容後通知。

*年度會員大會，預定於 110 年 10 月 24 日舉辦，議程表待確認後會再通知各位會員，請大家預留時間參加。

*頭痛學會第一屆【台灣頭痛學會全國繪畫比賽】報名即將於 110 年 6 月 30 日截止！參賽辦法請參見學會官網(<https://taiwanheadache.org.tw/>)。

偏頭痛的性別差異

三軍總醫院神經科部 蔡佳光醫師

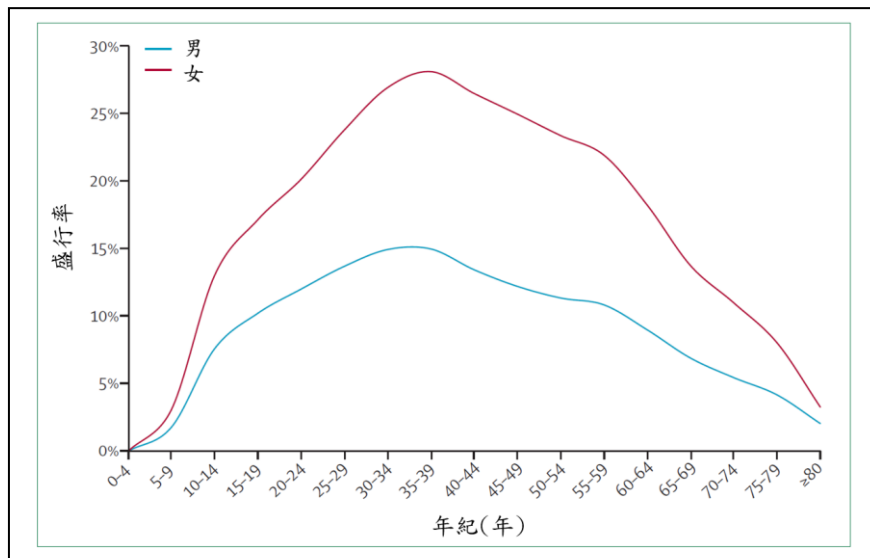
前言

偏頭痛是原發性頭痛之一，影響了全世界九分之一的成年人¹，最普遍的亞型是沒有預兆的偏頭痛，主要的症狀包括頭痛，噁心、嘔吐、畏光和怕吵²。未經治療或未成功治療的偏頭痛發作，可持續 4-72 小時，患者可能需要臥床休息。偏頭痛發作的頻率因人而異，有些患者每月發作數次，而有些患者一年發作不到一次。偏頭痛對患者生活品質的影響及其導致的失能程度也不相同，在 2015 年《全球疾病負擔研究》中，偏頭痛是造成全球失能特定原因的第 7 名²。過去的研究指出，偏頭痛是一種多因素疾病，和遺傳及環境因素之間複雜的交互影響有關。而性別差異是其中一個重要議題，因此本文將由流行病學、臨床症狀、治療、共病症和可能機轉等面向做介紹。

流行病學的性別差異

根據 2015 年全球疾病負擔研究的盛行率數據顯示，女性偏頭痛的盛行率是男性的 2-3 倍，但男女盛行率的高峰均在 30-39 歲之間（圖 1）³。男女偏頭痛盛行率在各年齡層並不一致。2003 年美國國家健康訪問調查（NHIS）40,892 名男女兒童的數據顯示，男孩和女孩偏頭痛的 1 年盛行率到青春期前是相似的，此後兩性盛行率均上升，但女性比男性增加更多⁴。

圖 1. 全球年齡標準化的男女偏頭痛盛行率^{3,5}



儘管很少有專門針對兒童偏頭痛的盛行率進行研究，但數個調查報告顯示女性偏頭痛的盛行率在青春期也有上升的趨勢。瑞典一項針對 8993 名兒童的研究發現，偏頭痛的終生盛行率在 7-9 歲的男孩和女孩之中是相似的（女孩：2.4%；男孩：2.5

%)，但在較大年齡組中，女孩偏頭痛的盛行率較男孩更為普遍 (10-12 歲：5.4% vs 3.9%；13-15 歲：6.4% vs 4.0%)⁶。

另外，NHIS 發現，男女盛行率的最大差異發生在 30 歲左右，42 歲以後，女性盛行率下降，但女性偏頭痛的盛行率仍高於男性⁴。無論男性或女性，無預兆偏頭痛均比預兆偏頭痛更為常見；在丹麥的研究，曾對 4000 例偏頭痛患者進行評估，女性的偏頭痛終生盛行率高於男性 (女性：15.9%；男性：7.6%)，而無預兆偏頭痛的盛行率，無論性別差異，均約為預兆偏頭痛的兩倍 (女性：7.5%，男性：3.6%)⁷。

病程與臨床症狀的性別差異

偏頭痛是一種發作頻率會有波動變化的疾病。一般來說，男性比女性有持續較長的未發作期。在瑞典的前瞻性研究，追蹤 73 位 7 歲至 15 歲被診斷偏頭痛患者長達 40 年⁶，有 23% 的偏頭痛追蹤個案在青春期和年輕成年期間 (34% 的男性，15% 的女性) 沒有偏頭痛發作，且男性比女性保持無偏頭痛的機率比較高；但是，在 40 年追蹤結束時，也就是偏頭痛追蹤個案平均達到 50 歲左右，有 46% 的人沒有偏頭痛發作，並且沒有性別差異。

性別差異是否也是陣發性偏頭痛(episodic migraine)轉變為慢性偏頭痛(chronic migraine)的危險因素呢？美國 AMPP(American Migraine Prevalence and Prevention)的研究發現，女性從陣發性偏頭痛轉變到慢性偏頭痛的風險比男性高 (OR 2.9)⁸。台灣北榮團隊的研究 (有 3,377 名參與者) 也發現，女性罹患過去所謂的轉化性偏頭痛 (transformed migraine, 頭痛頻率每月超過 15 天) 的比率，幾乎是男性的五倍 (女性為 2.8%，男性為 0.6%)⁹。其他研究顯示，女性偏頭痛發作的持續時間比男性長，且偏頭痛的相關症狀，如畏光，怕吵，噁心，嘔吐和表皮異感痛，在女性中更為普遍且嚴重¹⁰⁻¹³。也有報告指出，30 歲以上女性的偏頭痛相關症狀，隨著年齡增長，發作時間會較長且強度增加，但在男性患者並未發現這種情形¹²。

治療的性別差異

在偏頭痛的急性和預防性治療方面，男性和女性的治療用藥是相同的，除了針對女性，有月經偏頭痛的特定預防策略或賀爾蒙治療¹⁴。在臨床治療方面的統計，女性較容易因偏頭痛發作而使用處方藥物¹⁵，包括使用 triptan¹⁶ 與使用預防藥物¹⁵。另外，對於計劃懷孕的婦女，任何藥物的潛在益處都必須超過對胎兒的潛在風險，若需在育齡婦女使用 topiramate 或 valproate 等禁忌用藥時，應告知她們避孕的必要性。

共病症的性別差異

過去流行病學研究顯示，偏頭痛會與多種疾病共病，包括心血管疾病、氣喘、過敏、癲癇、不寧腿症、慢性疼痛和精神疾病¹⁷。在丹麥 46,418 對雙胞胎進行的調查研究顯示，與偏頭痛相關的共症的類型存在性別差異，女性偏頭痛患者與男性相比，有更多的共病症發生¹⁸。另外，美國的研究顯示，女性和男性偏頭痛患者，具有不同的共病症傾向，其中男性患者較多身體症狀障礙症(somatic conditions)相關共病症，而女性患者則是較多精神相關共病症¹⁹。最近台灣三總團隊的研究 (有 1,753 名參與者) 也指出偏頭痛患者的共病症比例存在性別差異，男性患者共病高血壓的比率明顯高於女

性。而女性偏頭痛患者則較多甲狀腺疾病、消化性潰瘍、二尖瓣脫垂、焦慮症、纖維肌痛、腸躁症等共病症²⁰。

偏頭痛性別差異的可能機轉

偏頭痛的性別差異，其中一個潛在原因是遺傳因素，且女性的傾向更大。過去有人指出偏頭痛可能是女性的染色體顯性遺傳疾病，而男性則可能是染色體隱性遺傳疾病，或是由母體遺傳的因素（例如線粒體 DNA）所傳遞影響²¹。葡萄牙對 131 個偏頭痛患者及其 319 個一級親屬的研究結果，部分支持了此一假說²²。但由於偏頭痛是一種多基因疾病，也受到環境因素的影響，因此這種簡單的遺傳傳遞影響，無法解釋所有臨床觀察到的現象。且到目前為止的大型基因研究中，對 59,674 名偏頭痛患者和 316,078 名對照的分析所發現的 38 個易感基因座中，只有 1 個是位於 X 染色體上²³。

過去也有針對男女間賀爾蒙途徑相關基因的 DNA 變異之研究，包括雌激素受體基因（ESR1）的 594A 變異和孕激素受體基因（PGR）的 PROGINS 插入片段。攜帶 PROGINS 插入片段的人，發生偏頭痛的風險會高 1.8 倍²⁵。另一研究指出，ESR1 基因的第 4 外顯子和第 8 外顯子多態性，與偏頭痛易感性增加有關²⁶，此外，ESR1 的 594A 變異和 PGR 的 PROGINS 插入片段的組合具有協同作用，偏頭痛的風險會增加到 3.2 倍²⁵。但是，這些關聯在男性和女性中都是相似的，因此不能藉此解釋偏頭痛性別盛行率的顯著差異。

綜合過去研究，儘管兩種性別都有偏頭痛的遺傳易感性，但女性的其他內源性或外源性誘因，很可能解釋了偏頭痛盛行率的性別差異；且女性荷爾蒙濃度的差異和波動（尤其是雌激素），可能解釋了為什麼偏頭痛在女性中較普遍，以及偏頭痛的發作頻率有高低波動的原因之一。

References

1. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27:193-210.
2. Vos T, Allen C, Arora M, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016;388:1545-1602.
3. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015). Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2016.
4. Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia* 2010;30:1065-1072.
5. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *The Lancet Neurology* 2017;16:76-87.
6. BILLE B. Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and electroencephalographic comparison between children with migraine and matched controls. *Acta Paediatr Supp* 1962;136:1-151.
7. Russell MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen P, Olesen J. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol* 1995;24:612-618.
8. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008;48:1157-1168.
9. Lu SR, Fuh JL, Chen WT, Juang KD, Wang SJ. Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia* 2001;21:980-986.

10. Wober-Bingol C, Wober C, Karwautz A, et al. Clinical features of migraine: a cross-sectional study in patients aged three to sixty-nine. *Cephalalgia* 2004;24:12-17.
11. Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, Kolodner K, Liberman J, Lipton RB. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia* 2003;23:519-527.
12. Bolay H, Ozge A, Saginc P, et al. Gender influences headache characteristics with increasing age in migraine patients. *Cephalalgia* 2015;35:792-800.
13. Murtaza M, Kismet M, Daniel H, Sonawalla AB. Classification and clinical features of headache disorders in Pakistan: a retrospective review of clinical data. *PLoS One* 2009;4:e5827.
14. Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, et al. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2019;93:487-499.
15. Buse DC, Loder EW, Gorman JA, et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 2013;53:1278-1299.
16. Brusa P, Allais G, Rolando S, et al. Migraine attacks in the pharmacy: a gender subanalysis on treatment preferences. *Neurol Sci* 2015;36 Suppl 1:93-95.
17. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *The Lancet Neurology* 2008;7:354-361.
18. Le H, Tfelt-Hansen P, Russell MB, Skytthe A, Kyvik KO, Olesen J. Co-morbidity of migraine with somatic disease in a large population-based study. *Cephalalgia* 2011;31:43-64.
19. Tietjen GE, Herial NA, Hardgrove J, Utley C, White L. Migraine comorbidity constellations. *Headache* 2007;47:857-865.
20. Yin JH, Lin YK, Yang CP, Liang CS, Lee JT, Lee MS, Tsai CL, Lin GY, Ho TH, Yang FC. Prevalence and association of lifestyle and medical-, psychiatric-, and pain-related comorbidities in patients with migraine: A cross-sectional study. *Headache*. 2021; 61:715-726.
21. Wang XP, Liu JM, Zhao YB. Migraine: sex-influenced trait model? *Med Hypotheses* 2008;71:14-21.
22. Lemos C, Alonso I, Barros J, et al. Assessing risk factors for migraine: differences in gender transmission. *PLoS One* 2012;7:e50626.
23. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2016;48:856-866.
24. Low NC, Cui L, Merikangas KR. Sex differences in the transmission of migraine. *Cephalalgia* 2007;27:935-942.
25. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, MacMillan J, Griffiths LR. Investigation of hormone receptor genes in migraine. *Neurogenetics* 2005;6:17-23.
26. Li L, Liu R, Dong Z, Wang X, Yu S. Impact of ESR1 Gene Polymorphisms on Migraine Susceptibility: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e0976.

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 何沛儒

會址: 台北市北投區石牌路二段201號中正16樓神經內科160室

TEL: 02-28712121轉 3248

FAX: 02-28738696

E-mail: ths.lw@hotmail.com

學會網頁: <https://taiwanheadache.org.tw/>