

頭痛電子報第五十一期

台灣頭痛學會網站：<http://www.taiwanheadache.com.tw>

發刊日期：97 年 3 月

發行人：台灣頭痛學會

【本期內容】

偏頭痛之精神共病性：由流行病學到臨床治療……高雄醫學大學醫學研究所廖翊筑醫師
研討會訊息…… 2008 年 4 月神經醫學聯合學術研討會

2008 年神經醫學聯合學術研討會將於 4 月 26 及 27 日於成大醫學院舉行，台灣頭痛學會亦與睡眠學組和神經放射線學會聯合舉辦「頭痛－多發性硬化症－睡眠－神經影像」研討會，節目表如研討會訊息，地點位於第四講堂，歡迎大家參加指教。

本期由廖翊筑醫師提供，主要探討偏頭痛之精神共病性，對於其流行病學研究及臨床治療方式皆有詳細介紹，藉由流行病學研究可幫助瞭解偏頭痛及精神疾病之共病性。面對偏頭痛患者的時候，醫師應留意是否有精神共病性的存在，並針對病患的需要調整其治療方針。

偏頭痛之精神共病性：由流行病學到臨床治療

作者：高雄醫學大學醫學研究所廖翊筑醫師

偏頭痛與憂鬱症、泛焦慮症等精神疾病的共病性很容易在臨床觀察到，也有充份的流行病學證據支持。然而，其相關性背後所代表的生物意義卻有待進一步釐清。偏頭痛與精神疾病之共病性可能由以下幾種機轉促成：(一)頭痛是精神疾病的臨床表現之一，就如同胸悶、腸胃不適、肌肉酸痛等症狀，是憂鬱症的身體表現之一；在此，精神疾病導致頭痛發生，所以精神疾病是因，頭痛是果；(二)因為長期嚴重頭痛次發情緒問題，此時頭痛是因，憂鬱症是果；(三)由共同的環境因子同時引發偏頭痛及精神疾病；(四)兩者都由共同的病理機轉造成，也就是說有一共同的生物因子使病人對偏頭痛及精神疾病有較高的罹病易感性。藉由流行病學研究可以協助我們瞭解以上哪種機制造成偏頭痛及精神疾病之共病性。

流行病學研究

偏頭痛與重鬱症

1990 年, Merikangas et al. 首先提出偏頭痛會增加罹患重鬱症的風險，其相對風險(odds ratio, OR)為一般人的 2.2 倍，爾後又有數篇類似的流行病學報導，整體而論，偏頭痛患者同時合併有重鬱症的機率是一般人的 2.2 - 4.0 倍。此外，Breslau et al. 發現典型預兆偏頭痛

性頭痛患者比無預兆偏頭痛患者(migraine with aura vs. migraine without aura)合併有重鬱症的機率更高(OR = 4.9 vs. 3.0)，且其他嚴重頭痛也會增加罹患重鬱症的風險，只不過相較之下，偏頭痛比其他嚴重頭痛增加重鬱症的風險高，而嚴重頭痛者又比一般民眾有較高的精神疾病盛行率。

慢性每日頭痛(chronic daily headache)合併有精神疾病的比率似乎比陣發性頭痛更高，根據 Verri et al.的報告，慢性每日頭痛合併有精神病的比率高達 90%，且慢性頭痛歷時五年以上者，併發精神疾病的機會大幅提升。而慢性每日頭痛中以慢性偏頭痛(chronic migraine)比慢性緊縮型頭痛(chronic tension-type headache)產生焦慮症的比例更高。王署君醫師在臺灣青少年頭痛調查中發現：同樣是慢性偏頭痛，有預兆者較無預兆者的憂鬱症及焦慮症比例更高，將慢性緊縮型頭痛患者細分為有無偏頭痛時，更進一步發現，慢性緊縮型頭痛合併有偏頭痛時，其風險與慢性偏頭痛患者相近。

有趣的是，McWilliams et al. 比較了關節炎、下背痛、偏頭痛與精神共病性的關係，發現偏頭痛患者比其他慢性疼痛有更高比例的精神疾病(包括憂鬱症、恐慌症及泛焦慮症等)，這個觀察可以部份驗證第一個和第二個機轉並不正確，否則慢性疼痛的精神共病性應該與偏頭痛與精神疾病的相關性近似。由長期追蹤研究(longitudinal study)，更可以發現偏頭痛與重鬱症之間存在有雙向的關係(bi-directional relation)，換言之，已經診斷有偏頭痛的病人，在長期追蹤後，發生重鬱症的機率增加為 2.4 - 5.8 倍；而現在診斷有重鬱症的病患，未來發生偏頭痛的機率也增加 2.8 - 3.5 倍，這樣雙向的關係為偏頭痛專有，在其他嚴重頭痛並不存在。因為在嚴重頭痛患者身上雖然也觀察到有較高的重鬱症發生率，不過重鬱症卻只會增加罹患偏頭痛的風險，而不會增加其他頭痛的發生率，這說明隱藏在偏頭痛和精神共病背後的生理意義與其他頭痛不同。由此推論，第四種機轉最能說明偏頭痛和精神疾病的共病性。

有四種神經傳導物質被認為與偏頭痛和精神疾病的生成有關，這包括了：單胺類的血清張力素(serotonin) 及多巴胺(dopamine)，神經胜肽類的腦內啡(endorphine)及腦素(encephalin)；血清張力素與情緒、焦慮、偏頭痛及緊縮型頭痛的生理機轉有關，而腦內啡及腦素與痛覺感受有關。在偏頭痛急性期，抗多巴胺類藥物可以有效減輕偏頭痛的前趨症狀，這足以佐證多巴胺系統與偏頭痛的關聯性。總結來說，偏頭痛和精神疾病應由共同的神經生理機制所調控。

偏頭痛與焦慮症

偏頭痛與焦慮症的相關性與重鬱症類似，偏頭痛患者同時罹患泛焦慮症的機會是一般人的 3.5 - 5.3 倍，也比一般人有更高的機率合併恐慌症(OR = 3.7)，其中社交恐懼症(social phobia)特別常見於偏頭痛患者，不過懼曠症(agoraphobia)的發生率在偏頭痛患者與一般人無異。除了偏頭痛之外，其他嚴重頭痛也會增加恐慌症的發生率；而且頭痛和恐慌症的關係只存在單向的影響，也就是說，頭痛會大幅提高將來發生恐慌症的機率，但恐慌症患者得到偏頭痛或其他頭痛的機會卻與一般人相去不遠。值得注意的是，有憂鬱症及偏頭痛的患者常常也同時合併有焦慮症，臨床上須特別留意患者是否有這三種疾病併存的現象，治療此類患者應在頭痛預防藥物的選擇上，採取不同策略。除重鬱症外，偏頭痛患者也有較高

的比例有躁鬱症(bipolar disorder, OR = 2.9 - 7.3), 在藥物治療上也須留意抗憂鬱劑是否會誘發躁期發作。

藥物治療

偏頭痛與重鬱症

雖然在一般的重鬱症治療中, 各種抗憂鬱劑的療效相當, 並沒有哪一類抗憂鬱劑一定優於另一類藥物, 但在治療偏頭痛患者時, 應該優先考慮對預防頭痛及抗憂鬱都有療效的藥物, 同時合併有抑制血清素及正腎上腺素回收療效的藥物應為優先選擇。比如說 amitriptyline (Tryptanol®)之類的三環抗鬱劑或 venlafaxine (Efexor®)這類血清素-正腎上腺素雙重再回收抑制劑(SNRI), 應較其他抗鬱劑適用於此類病人。

三環抗鬱劑中以 amitriptyline 在頭痛預防治療上有最佳的研究證據支持, 不過要達到治療憂鬱症的效果時, 所需的每日劑量至少應達 150 mg, 遠超過一般頭痛預防用藥的建議劑量(50mg), 且大劑量時所產生的副作用, 如嗜睡、口乾、便秘、體重增加及心律變化, 使得該藥無法成為重鬱症第一線治療藥物。相較之下 venlafaxine 的副作用較不顯著, 少數有腸胃症狀或性功能障礙, 且在用藥高於每日 300mg 以上時, 有百分之五的患者可能出現血壓昇高的副作用, 不過在頭痛預防治療上, 其建議用量約為每日 75 - 150 mg, 大約與治療憂鬱症所需劑量(150 - 225 mg)相近。

Mirtazapine (Remeron®)也具有抑制血清素及正腎上腺素回收的雙重療效, 且另具能直接阻斷突觸後血清素接受器(5-HT-2A receptor)及抗組織胺效果, 但目前只有零星報告支持該藥對偏頭痛預防有效, 證據不夠充份。duloxetine (Cymbalta®)也是新一代被美國食品藥物管理局核可, 可使用於重鬱症及糖尿病性週邊神經病變痛的抗憂鬱劑, 不過其在頭痛治療的療效未知, 且肝臟疾病及酗酒患者使用有肝臟壞死的潛在風險。另一種可直接阻斷突觸後血清素接受器(5-HT-2A receptor)的抗憂鬱藥物 nefazodone (Serzone®), 雖然也曾有研究支持它對慢性每日頭痛有益, 但肝毒性的副作用限制了它在臨床的應用。

在臨床上最常被使用在治療憂鬱症的選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)反而在偏頭痛治療上沒有足夠證據支持其療效, 有一些臨床試驗以 citalopram (Cipram®)或 fluoxetine (Prozac®)治療合併有重鬱症的偏頭痛患者, 發現其頭痛治療效果遠不如 Amitriptyline, 或是效果與安慰劑無顯著差異, 因此選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)並不是偏頭痛預防藥物的首選。不過, 在治療有精神合併症的偏頭痛時, 目前各學者持不同意見, 過去傾向「一石兩鳥」的治療策略, 也就是建議儘量選擇一種藥物(monotherapy)同時可以治療精神疾病及預防偏頭痛, 近來則有學者認為單一藥物治療常因為兩種疾病的治療劑量不同, 使得其中一種疾病無法達到理想的療效, 所以在 2007 年 Headache 期刊中, 學者提出在治療某些精神共病時, 複方治療(polytherapy)優於單一藥物, 建議應該針對頭痛及精神疾病各自用藥, 比如說針對重鬱症使用 SSRI, 再加上抗癲癇藥物做為偏頭痛預防藥物; 或者針對重鬱症使用 SSRI, 再加上低劑量的 amitriptyline 做為偏頭痛預防藥物, 會比固守單一藥物治療更容易達到治療目標。

偏頭痛與躁鬱症

對於同時有躁期及鬱期的躁鬱症患者，一般的治療原則是使用鋰鹽、抗癲癇藥物 valproate (Convulex® , Depakine®)或非典型抗精神病藥物如 olanzapine (Zyprexa®)，此三種藥物單一藥品或多樣藥品合併治療。在合併有躁鬱症的偏頭痛患者以 valproate 為首選(註：台灣地區僅 Convulex®有預防偏頭痛的適應症)，而叢發性頭痛患者如合併有躁鬱症當然以鋰鹽為首選藥物；Silberstein et al. 報導 olanzapine 可減少偏頭痛及慢性每日頭痛的嚴重程度及天數，另有一篇小型研究報導 olanzapine 對叢發性頭痛急性期有效。其他的抗癲癇藥物中，topiramate (Topamax®) 及 gabapentin (Neurontin®)對偏頭痛治療有益，但對躁鬱症無效；carbamazepine (Tegretol®) 及 lamotrigine (Lamictal®)雖對躁鬱症有效，但是缺乏證據支持其在偏頭痛的治療效果。

偏頭痛與泛焦慮症

除了治療憂鬱症外，venlafaxine 也是美國食品藥物管理局核可用於泛焦慮症治療的藥物，因此，venlafaxine 也推薦使用於合併焦慮症的偏頭痛患者。Gabapentin (Neurontin®) 對偏頭痛治療有益，也是泛焦慮症的輔助治療，所以也可適用。Buspirone (Relac®)具有部份促血清素的效果，除了是泛焦慮症的治療藥物外，有一些小型的雙盲藥物試驗也支持它在偏頭痛預防的效果；因為 buspirone 對酒精沒有耐受性的問題，所以特別適用於有酒癮而無法使用 benzodiazepines 類藥物的焦慮症患者。

偏頭痛與恐慌症

在治療合併有恐慌症的偏頭痛患者時，amitriptyline、venlafaxine 或單胺氧化酵素抑制劑(MAOI)都是對兩者皆有療效、可選擇的藥物，buspirone 雖然可用於偏頭痛與焦慮症，卻對恐慌症治療沒有裨益，有一小型研究指出 gabapentin 或許可以當做恐慌症的輔助藥品，但此藥並非治療恐慌症第一線的藥物。

治療偏頭痛之精神共病性

除了針對不同的精神疾病有不同考量外，有些準則是在治療偏頭痛之精神共病性可一概適用的，其中，與治療成敗有極大關係的是對於療效的期待及副作用的處理。一般的抗精神病藥物多半需要 4 - 6 週才能觀察到臨床效益，對於產生療效的時間有不切實際的預期，是病患中斷治療最常見的原因，而且抗精神病藥物副作用出現的時間比療效更早，對於可能發生的副作用，應先向病患說明並提供解決的辦法，使患者服藥遵從性提高，才有機會達到預防頭痛及治療精神疾病的目標。此外，在用藥時應該多加留心頭痛預防藥物是否會加重精神症狀，如合併有重鬱症者，不適合選用鈣離子阻斷劑(如 flunarizine)來當頭痛預防用藥，這兩類藥物雖然是偏頭痛預防的推薦用藥，卻有可能加重憂鬱症的症狀，不適用於此類患者。當使用 topiramate 作為預防頭痛藥物時，也應留意可能會加重病患焦慮、憂鬱及激動等症狀，而 valproate 及 olanzapine 增加體重及嗜睡的副作用可能使重鬱症患者更加意志消沉，雖然大部份的選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)都號稱與安慰劑相當，不會有頭痛的副作用，但臨床上的確有些頭痛病人在使用這些藥物後頭痛加劇、停藥後緩解，

buspirone 更約有 6%的病人有頭痛的副作用。

綜合以上所述，臨床治療偏頭痛患者時，應留心是否有精神共病性的存在，選擇頭痛預防用藥時，應針對病患的需要調整選擇藥物的策略；過去推薦的單一治療法也許不適用於所有病患，在某些情況下，多種藥物合併治療或許更能有益於達到偏頭痛預防及精神疾病緩解的最終目標。

Reference

1. Hamelsky SW, Lipton RB. Psychiatric Comorbidity of migraine. Headache 2006;46:1327-33.
2. Griffith JL, Razavi M. Pharmacological management of mood and anxiety disorders in headache patients. Headache 2006;46:S133-41.
3. Wang SJ, Juang KD, Fuh JL, Lu SR. Psychiatric comorbidity and suicide risk in adolescents with chronic daily headache. Neurology 2007;68:1468-73.
4. Silberstein SD, Dodick D, Freitag F, Pearlman SH, Hahn SR, Scher AI, Lipton RB. Pharmacological approaches to managing migraine and associated comorbidities - clinical considerations for monotherapy versus polytherapy. Headache 2007;47: 585-99.

研討會訊息

【2008 年神經醫學聯合學術研討會】

頭痛－多發性硬化症－睡眠－神經影像研討會

Headache, Multiple Sclerosis, Sleep & Neuroimaging

時間：97 年 4 月 26 日 9:00~12:00

地點：成大醫學院一樓第四講堂

主辦：台灣頭痛學會／睡眠學組／神經放射線學會

座長：王署君 醫師

陽明大學

09:00~09:30 Hypnic Headache
睡眠頭痛

梁仁峰 醫師
台北慈濟醫院 神經內科

座長：許世彬 醫師

義大醫院

09:30~10:00 Sleep Apnea & Headache
睡眠呼吸中止與頭痛

徐崇堯 醫師
高雄醫學大學附設中和紀念醫院 腦神經內科

座長：鄧木火醫師

台北榮總

10:00~10:30

Neuroimaging of Sleep: Physiology

睡眠生理之神經影像

葉子成 醫師

台北榮民總醫院 放射線部/教學研究部

10:30~10:45

Break

座長：蔡清標 醫師

台北榮總

10:45~11:30

Recent advances in the treatment of Multiple Sclerosis

多發性硬化症治療之最新進展

Dr Howard Zwibel

Director of the Multiple Sclerosis Center at Doctors Hospital in
Coral Gables, Florida, USA

座長：賴炳宏醫師

高雄榮總

11:30~12:00

Multiple Sclerosis and Neuroimaging

多發性硬化症與神經影像

凌憬峰 醫師

台北榮民總醫院 放射線部

本電子報以電子郵件方式寄發，有興趣繼續獲得本電子報敬請告知電子郵件信箱，若有相關研討會資訊，我們將會通知您；若您不希望繼續收到本電子報，也敬請回覆 e-mail 告知。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。敬請不吝指教，感謝您的支持！

台灣頭痛學會聯絡方式：TEL：(02) 28712121*3031 FAX：(02) 28765215

E-MAIL：taiwan.head@msa.hinet.net