

# 頭痛電子報第五十二期

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

發刊日期：97 年 4 月

發行人：台灣頭痛學會

## 【本期內容】

週期性嘔吐 Cyclical vomiting.....台南活水神經科診所 黃子洲醫師  
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，時間是 4 月 26 日上午，節目表如研討會訊息，地點位於二樓第四講堂，歡迎大家參加指教。

本期文章由黃子洲醫師提供，主要說明「週期性嘔吐」之診斷標準、臨床症狀、治療及其和偏頭痛之相關。週期性嘔吐症雖然是以胃腸症狀為主的疾病，卻和偏頭痛的關係密切，特別是有些孩童會有嘔吐、腹痛、臉色蒼白、眩暈等症狀，看似與偏頭痛無關，但卻有可能就是偏頭痛。由於此病症主要表現都是胃腸症狀，因此常被忽略為偏頭痛之可能性，值得頭痛專家多認識和了解。

## 週期性嘔吐 Cyclical vomiting

作者：台南活水神經科診所 黃子洲醫師

### 前言

在 2004 年出版的『國際頭痛疾病分類第二版 (ICHD-II)』，第一群偏頭痛之第三頭痛型『1.3 通常為偏頭痛前驅之孩童週期性症候群』的診斷中，有一些特殊的疾病，在看似與頭痛無關的症狀中，有著跟偏頭痛一絲絲的聯繫，如其中兩個亞型 1.3.1 週期性嘔吐 (cyclical vomiting) 及 1.3.2 腹部偏頭痛 (abdominal migraine) 等。有一個流行病學調查發現，週期性嘔吐、腹部偏頭痛、和偏頭痛的平均發生年齡分別為 5.3、10.3、和 11.5 歲，因此作者認為，這些在一開始看似與偏頭痛無關的疾病，其實根本就是同一疾病，只是因為年齡的不同，而有不同的表現。這些疾病的主要表現都是胃腸方面的症狀，因此常會被頭痛專家們所忽視。這類疾病對於頭痛專家的意義，除了可以提供偏頭痛的治療經驗，做為胃腸科醫師治療這些疾病的建議，這些臨床表現不同於偏頭痛的偏頭痛類疾病，也可能洩漏出偏頭痛疾病生理學的線索。

### 歷史及診斷標準

週期性嘔吐，由 Samuel Gee 在 1882 年首次描述，他提及一些反覆但不連續的嚴重嘔吐發

作病例。後來陸陸續續有六個大型的病例整理發表，另外發現成人也會有同樣的疾病，有的是從孩童時期就有，有的是成人後才出現。1994年在倫敦舉辦了第一次國際週期性嘔吐討論會（International Scientific Symposium on Cyclic Vomiting Syndrome），根據會中共識訂出了診斷標準，見表 1：

表 1. 週期性嘔吐的診斷標準

---

必要標準
反覆但不是連續的嚴重嘔吐發作
在長短不定的兩次發作間是健康無症狀的
嘔吐發作持續時間為數小時到數天
並無明顯造成嘔吐的原因（實驗室、放射線、內視鏡檢查均正常）
支持標準
型式
一致性：每次發作的時間點、持續時間、症狀、徵候在個別病人非常相
自限性：發作即使不治療也會自然緩解
合併症狀
噁心，腹痛，頭痛，動暈症（頭暈），怕光，（+嗜睡）
合併徵候
發燒，蒼白，腹瀉，脫水，唾液分泌過多，社交退縮

---

Essential criteria

- Recurrent severe discrete episodes of vomiting
- Varying intervals of normal health between episodes
- Duration of vomiting episodes from hours to days
- No apparent cause of vomiting（negative laboratory，radiographic，endoscopic testing）

Supportive criteria

Pattern

- Stereotypical: each episode similar as to time of onset，duration，symptoms and signs within individuals
- Self-limited: episodes resolve if left untreated

Associated symptoms

- Nausea，abdominal pain，headache，motion sickness，photophobia（+lethargy）

Associated signs

- Fever，pallor，diarrhea，dehydration，excess salivation. social withdrawal
- 

宗旨在於支持贊助功能性胃腸疾病（Functional GI disorder）研究的 Rome Foundation 也在 2006 年訂出診斷標準，見表 2。

表 2. 週期性嘔吐的診斷標準（Rome III Diagnostic Criteria）

---

已經至少三個月，而首次發作至少是六個月以前
1. 一樣發作時間（急性）和持續時間（小於一週）的嘔吐發作
2. 在過去一年有三次以上不連續的發作
3. 在兩次發作之間並無噁心或嘔吐症狀
4. 沒有代謝性、胃腸道或中樞神經系統的結構或生化異常等疾

## 5. 支持診斷標準：個人或家族有偏頭痛病史

---

At least 3 months, with onset at least 6 months previously of

1. Stereotypical episodes of vomiting regarding onset (acute) and duration (<1
  2. Three or more discrete episodes in the prior year.
  3. Absence of nausea and vomiting in between the episodes.
  4. There are no metabolic, gastrointestinal, or central nervous system structural or biochemical disorders.
  5. Supportive criteria: personal or family history of migraine
- 

而早在 1898 年，Whitney 發現週期性嘔吐的臨床表現和誘發因素均與偏頭痛相似，且常合併發生於同一病童，或是常見有偏頭痛的家族史，因而提出週期性嘔吐與偏頭痛相關的可能。時隔百年，臨床相關證據很多：Withers 發現週期性嘔吐的病人偏頭痛盛行率大於對照組；Anderson 發現抗偏頭痛的藥物可以用於週期性嘔吐病患；Li 發表有偏頭痛家族史病患對抗偏頭痛藥物的反應優於沒有家族史的病患，臨床觀察約三分之一的週期性嘔吐症患者會變成偏頭痛，而且推估到 18 歲之前可達 75%；Rashed 發現週期性嘔吐和偏頭痛的病人有相同的交感神經異常；Oki 發現週期性嘔吐和偏頭痛的病患在 PET scan 檢查均可見到雙側顳葉的灌注不足等。但是因為兩個疾病的診斷都只靠臨床症狀訂出依據，缺乏明確的生物標記 (biomarker)，因此二者的關聯性仍沒有實驗室的直接證據。在 2004 年的國際頭痛疾病分類第二版也訂出了符合頭痛分類法的診斷依據，把週期性嘔吐視為偏頭痛的相關疾病，如表 3：

表 3 國際頭痛疾病分類第二版，週期性嘔吐的診斷標準

### 1.3.1 週期性嘔吐

- A. 至少有 5 次符合基準 B-D 的發作
- B. 陣發性發作的嚴重噁心及嘔吐，個別病人常有固定模式  
持續 1 個小時到 5 日
- C. 發作時，1 個小時內嘔吐至少 4 次，至少持續 1 個小時
- D. 於兩次發作間，症狀會完全消失
- E. 非歸因於其他疾病 (註 1)

註記：

1. 特別是病史與理學檢查並沒有顯示胃腸疾病的徵候
- 

因為一般胃腸科可見的慢性嘔吐症，絕大多數都是因為胃腸疾病所導致，與週期性嘔吐症病因並不相同，但是症狀可能會混淆。如果限定發作的次數在每小時四次以上，而且每週小於二次的發作，則診斷週期性嘔吐症的敏感度和精確度可以達到 92% 和 100%，能與慢性嘔吐症做鑑別，才有了表 3 中 C 項的次數限制。

## 臨床表現

典型的週期性嘔吐發作，常在同一時間開始，可以先有短暫的前驅症狀，但是多為非特異性的症狀，如蒼白、嗜睡、食慾不振、噁心感等，少見偏頭痛的視覺前兆。隨之而來的是劇烈的嘔吐，即使胃裡只剩黏液或膽汁，仍然會繼續嘔吐或乾嘔。每次發作持續一小時到數天之久，平均嘔吐次數達到 25 次，同時常見併發症狀有嗜睡、蒼白、腹痛、乾嘔、食

慾不振、噁心等，發作完常會併發輕度的食道炎。另外，還常會併有自律神經失調的症狀，包括心跳加速，血壓升高，冒汗，唾液分泌過多，以及社交畏縮等。病人也常有偏頭痛的典型症狀，如頭痛、怕光和怕吵的情形，比例約在 26%-42%，雖然不到一半，但已經比症狀相似的慢性嘔吐症多的多，這也暗示著和偏頭痛的關係。大多數的病人發作的開始時間、持續時間，以及合併症狀都會有非常高的獨特性和一致性，亦即每次發作的情況幾乎都是一模一樣，甚至可以認為，要是有一次的發作與其他次不同，可能就需要進一步檢查是否有其他病因。當發作結束，一切就慢慢回復正常，直到下一次的發作，而在兩次發作的中間，病人是完全沒有症狀的。雖然病名中有「週期性 (cyclical)」，但是只有將近一半的人有規則性的發作，大部分還是散發性的。診斷這個病，最主要的是要與慢性嘔吐症做鑑別，後者較少有自律神經或偏頭痛相關的症狀，也少見週期性發作，也比較沒有偏頭痛家族史，而且嘔吐次數通常小於每小時 4 次，但是實驗室檢查有時是必須的，Li 認為小腸攝影是費用效益比最佳的首選檢查。週期性嘔吐也可以找到一些誘發因素，例如感染、精神壓力、體力消耗、睡眠不足、飲食（巧克力、起司）、月經等，與偏頭痛的誘發因素有些雷同。兒童型和成人型的週期性嘔吐症表現大致類似，表 4.簡單陳述其差異性。

表 4. 兒童型成人型週期性嘔吐症之比較

	兒童型	成人型
女：男	57:43	9:8
發作年齡	4.8 歲	35 歲
發作時間	24 小時	3 天
有偏頭痛家族史	82%	24%

根據在 Western Australia 以及 Aberdeen 的兩項調查，認為週期性嘔吐的盛行率約為學齡兒童的 2%，但是另外一個在 Ohio 的研究卻認為只有 0.04%，之所以有如此大的差距，可能是因為前者的調查是以問卷作全面性的篩選，並沒有如診斷標準所述排除其他可能性，因此可能會高估；而後者則是一個後送等級的醫院，可能會低估一些症狀不夠嚴重而未來求診的病患。合理的推測，盛行率數字應該介於這兩者之間。而成人的盛行率目前尚無相關研究，但是推估應低於兒童。女男比例約為 57:43，女性稍多。平均發作年齡，在小於 18 歲的人口是 4.8 歲，若是成人則是 35 歲。一項研究顯示，週期性嘔吐從發病到正確診斷，在兒童約需經歷 2.7 年，若是在成人，可能需要 8 年，這也顯示一般醫師對這個疾病並不熟悉。

## 治療

因為沒有已明瞭的病理機轉，也沒有任何有對照組的藥物試驗，更因為有些藥物試驗安慰劑的有效率甚至高達 70%（這又是一個和偏頭痛類似的情況），治療上完全沒有實證依據的研究可供參考，只能依靠經驗療法。大致上與偏頭痛的治療概念類似，一是去除誘發因素，例如飲食、壓力、睡眠不足等，這是最基本的防護。再來是發作前期的症狀治療 (abortive treatment)，急性發作的支持性治療。而對於一個頻繁發作（如：每月大於一次），或是發作時間很長，症狀嚴重的病人，可以考慮預防性藥物治療。表 5.是用藥建議，摘自 B.U.K. Li, Gastroenterol Clin N Am 32 (2003)。

表 5. 週期性嘔吐症的用藥選擇

Therapeutic options in cyclic vomiting syndrome

Medication, route, dose	Goal (mechanism)
<b>Supportive measures</b>	
D10/0.2 NS + KCl	Provide glucose & fluid, treat mitochondrial disorders
lorazepam IV 0.05–0.1 mg/kg q. 6 hours	Sedation, anti-nausea, anti-anxiety
diphenhydramine IV 1.25 mg/kg q. 6 hours	Sedation, anti-nausea
chlorpromazine IV 0.5–1.0 mg/kg q. 6 hours	Sedation, anti-emetic
morphine IV or IM 0.1–0.2 mg/kg q. 4–6 hr	Analgesia
<b>Abortive therapy (if &lt; 1 episode/month given at onset of episode)</b>	
ondansetron IV 0.3–0.4 mg/kg q. 6 hrs	Anti-emetic (5-HT <sub>3</sub> antagonist)
granisetron IV 10 µg/kg q. 4–6 hrs	Anti-emetic (5-HT <sub>3</sub> antagonist)
ketorolac IV 0.5–1.0 mg/kg q. 6–8 hrs	Anti-migraine (NSAID)
sumatriptan nasal 20 mg (≥ 40 kg)	Anti-migraine (5-HT <sub>1B/1D</sub> agonist)
ondansetron PO 4–8 mg q.i.d.	Anti-emetic
<b>Prophylactic therapies (if ≥ 1 episode/4 weeks given orally on a daily basis)</b>	
propranolol 10–20 mg b.i.d. - t.i.d.	Anti-migraine
cyproheptadine 0.3 mg/kg/day divided t.i.d.	Anti-migraine
amitriptyline 1–2 mg/kg/day q.hs	Anti-migraine
nortriptyline 0.5–2 mg/kg/day q.hs	Anti-migraine
phenobarbital 2–3 mg/kg/day q.d.	Anti-migraine, anti-epileptic
valproic acid 500–1000 mg slow release q.hs	Anti-migraine, anti-epileptic
carbamazepine 5–10 mg/kg/day divided b.i.d.	Anti-migraine, anti-epileptic
erythromycin 20 mg/kg/day divided b.i.d. - q.i.d.	Prokinetic
cisapride 0.2–0.3 mg/kg/dose q.i.d.	Prokinetic
Loestrin 1.5/30	Anti-menstrual migraine

表 5.中可發現預防性治療幾乎都是偏頭痛用藥，有效率訂為可以減少一半以上的發作次數，其中的 amitriptyline 和 propranolol 的預防有效率分別為 54%和 50%，cyproheptadine 為 39%次之。症狀治療的 sumatriptan 對於急性症狀解除，也有 46%的有效率，而且有經鼻噴入和皮下注射等劑型，使它在週期性嘔吐的治療優於其他類的翠普登（triptan）。

### 病理機轉

最後，探討一下可能的致病機轉。因為週期發作的特性，以前被認為可能的病因有代謝異常、癲癇症、自律神經失調、精神性疾病、腸蠕動失調等，但自從發現與偏頭痛的關係後，看法漸漸轉變。週期性嘔吐雖然症狀以腸胃疾病表現為主，但是實際的病變位置卻可能是腦部。理由之一，胃部全空的狀態，應該會有胃的負回饋機制，停止嘔吐的發生，但卻不然，嘔吐持續發生顯然和胃的狀態無關。另外，一些可以有效治療的血清素相關的藥物，如 sumatriptan，ondansetron，受體的位置主要都是在腦部。最近的一些假說，也認為發病的主要部位是在腦部，一個是對壓力做出反應和 corticotropine-releasing factor 關聯的下視丘，另一個是和自律神經調節相關的中腦導水管旁灰質（periaqueductal gray matter）。而可能的病因候選，有以下幾種：

1. 偏頭痛相關：神經源的、腦血管、粒線體、離子通道、荷爾蒙等
2. 細胞能量不足；粒線體 DNA 突變、酶病變
3. 壓力反應：造成下視丘釋放 corticotropin-releasing factors
4. 自律神經調節異常：影響到腦血管和胃腸道功能

而這些可能的路徑，又互相牽扯形成一個黑箱。其實如果要拿偏頭痛的理論來解釋週期性嘔吐，等於是拿一個黑箱去換來一個灰箱，不清楚的還是不清楚。基本的理論核心，是局部的突觸後神經元被過度活化，這可能是因為細胞膜通道病變、粒線體能量產生不足使細胞內能量缺乏，或是荷爾蒙因素等，當二價陽離子在細胞內的濃度改變（鎂離子進入細胞內，又使電位調控型鈣離子通透性（voltage- dependent  $\text{Ca}^{++}$  permeability）被改變），造成神經元的過度亢奮，而導致陣發性腦部的去極化。在家族性偏癱偏頭痛，鈣離子通道的突變（CACNA1A gene）被認為是致病原因。另外偏頭痛和週期性嘔吐症可以同時在粒線體疾病 MELAS syndrome 的病患出現，這個病就是因為粒線體內呼吸鍊的酶相關基因突變導致的。以上細胞膜的變化，又對荷爾蒙敏感，所以才會跟月經週期有關，當雌激素下降時，誘發出現偏頭痛或週期性嘔吐的症狀。

粒線體病變想法的來源，是因為觀察到許多週期性嘔吐病人的偏頭痛家族史大都來自於母系，而細胞內能量的異常，直接影響到細胞膜的離子梯度的維持，將會引起神經元的過度興奮，是可能的致病原因之一。Li 觀察到在嘔吐症狀發生時，光是注射 10% Glucose water 而不用大量點滴補充水分，也可使病情緩解，這也暗示葡萄糖補充的能量似乎正是病人所欠缺的。同時這也可以解釋，在遇到壓力反應時，因為細胞能量需求增加，而有缺陷的粒線體無法充足供應，導致疾病發作。

另外壓力反應時（包括身體、心理、或是感染症），由下視丘-腦下垂體-腎上腺軸（HPA）負責調控，Wolfe 等人分別發現在嘔吐發作時，ACTH, cortisol, catecholamines 等均會提高，代表 HPA 的活化。Taché 則發現下視丘的 corticotropin- releasing factor（CRF）作用於腦幹迷走神經背核的 CRF-R2 receptors 時，確實會造成胃蠕動遲緩（gastric stasis）和嘔吐反應。

自律神經調節的異常，可能只是因為中樞被嘔吐反應激活，但本身也可能是病源。Rashed 和 To 等人發現，週期性嘔吐病患心血管的交感神經興奮程度高於一般人，但是不能確定是暫時性反應還是永久變化。Welch 發現偏頭痛病人中腦導水管旁灰質（此為自律神經中樞至週邊的調節處），可能有進行性的氧化傷害，才造成陣發性，但是自限性的自律神經失調。

以上的可能機轉，理論繁多，無法詳細說明，但其中有些也跟偏頭痛的理論可以互相參考。

## 結語

週期性嘔吐症雖然以胃腸症狀為主的疾病，卻因為和偏頭痛的關係密切，值得頭痛專家多去認識，從中或許可以獲得對於偏頭痛病因和治療的啟示。

## 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：成大醫學院二樓第四講堂

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