

頭痛電子報第七十期

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

發刊日期：98 年 12 月

發行人：台灣頭痛學會

【本期內容】

偏頭痛和肥胖.....吳明修、林高章醫師

研討會訊息

回顧 2009 年，台灣頭痛學會仍秉持一貫的宗旨，除了成功舉辦了 2009 年學術專題研討會暨第二屆第二次會員大會，亦持續於北中南舉辦頭痛繼續教育研討會，更增進兩岸頭痛學會術交流。展望 2010 年，希望能帶動更多醫師投入頭痛基礎與臨床研究，促進本土頭痛醫學的發展。感謝各位會員對學會的支持，期待大家能繼續加入頭痛的行列，共同為台灣頭痛醫學努力。同時祝福大家新年平安順心快樂！！

新的一年，一月份有兩場頭痛讀書會即將登場。首先是 1 月 9 日（週六）的**第十五屆南區頭痛讀書會**，地點是高雄長庚紀念醫院醫學大樓 6 樓第三會議室。緊接著是 1 月 24 日（週日）舉辦的**第五屆中區頭痛專家讀書會**，地點是台中金典酒店 14 樓蘇杭廳。節目表敬請參照研討會訊息，歡迎大家蒞臨指教。

偏頭痛及肥胖皆是現代人常見的疾病，本文主要探討兩者之間的關聯，強調肥胖與頭痛的發作頻率有關，但不會增加偏頭痛的發生率。有研究顯示，脂肪組織所調控的重要抗發炎因子 adiponectin 與偏頭痛的致病機轉有關，希望未來能更對肥胖與偏頭痛的關係有更多的了解，進而發展出更全面的偏頭痛治療方法。

偏頭痛和肥胖

作者：柳營、永康奇美醫院神經科 吳明修、林高章醫師

前言：

偏頭痛與肥胖，是現代人常見的兩大疾病。在美國，偏頭痛女性的盛行率為 18%，男性為 6.5% (1)。在台灣，15 歲以上成年人偏頭痛的比率女性 14.4%，男性 4.5%，仍為 3:1 (2)，而其中 3.2% 更患有慢性每日性頭痛 (Chronic daily headache -CDH)。而肥胖的盛行率更高，約有 64% 的美國人有過重或肥胖 (3)，在台灣肥胖症比例亦高達 25%，男女相當。目前已知肥胖與許多生理 (例如高血壓、糖尿病、心臟血管疾病、高脂血症及乳癌等)，及心理疾病 (例如社交障礙、性格異常及憂鬱症等) 皆有密切相關。最近研究指出，肥胖者有較高比率的人會發生偏頭痛 (4)。然而兩者究竟有無或如何關聯，亦被多所探討。

偏頭痛：

偏頭痛的成因，至今仍存有不同說法。多數認為周邊神經興奮性傳導物質（如 glutamate 或 calcitonin gene-related peptide-CGRP）經由血流到中樞，促使腦幹及下視丘的被激活，引發頭痛。另外亦有人認為與大腦皮質的傳播壓抑（cortical spreading depression-CSD）有關。前者指的是，一些不甚劇烈的疼痛訊號，在腦幹被不正常的解讀，它包含了神經性發炎反應（IL-6、Cytokine 等）的釋出，與後續的腦膜血管擴張；而後者（CSD）被認為和偏頭痛的預兆（aura）發生具有某些關聯。由於一連串興奮物質及持續的發炎反應，激活了三叉神經血管系統，進而導致血管擴張、血漿外滲，其中亦包含了肥胖細胞的胞質釋放。

肥胖：

肥胖是身體處在一個慢性低度的發炎狀態。它的特徵是在脂肪組織有過多的巨嗜細胞（macrophage）浸潤，並且有過多的發炎物質釋出，如趨化因子（chemokine），細胞激素（cytokine），與脂肪細胞因子（adipocytokine）。趨化因子如單核細胞趨化因子 1 [monocyte chemo-attractant protein-1 (MCP-1)]，而細胞激素如腫瘤壞死因子（tumor necrosis factor- α ），與白細胞界素[interleukin (IL)]-6，-8 等。

肥胖與偏頭痛的相關：

雖然國內王署君醫師等初步從國內流行病學資料觀察發現，偏頭痛和肥胖之關連好像並不顯著，臨床上除女性較易發生頭痛外，似乎不特別侷限於肥胖者。然而，最近一份針對美國青少年肥胖和偏頭痛的研究，顯示質量指數（BMI-Body Mass Index）愈高者，偏頭痛頻率愈頻仍(5)。即肥胖不會引發頭痛，但卻會讓頭痛惡化。這篇發表在著名期刊上的研究，正和幾年前的幾個大型流行病學探討 BMI、陣發性偏頭痛、與慢性偏頭痛的關係互相呼應。根據 Bigal 等人的觀察研究(6,7,8)，顯示 BMI 值的高低與偏頭痛的盛行率無關，但是它與偏頭痛發作的頻率有相關。以正常體重（BMI 20 至 25）的偏頭痛患者來看，僅 4.4% 其每月的頭痛次數達 10 至 14 天。但如為過重者（BMI 25 至 30），則有 5.8% 其每月的頭痛次數達 10 至 14 天。體重達肥胖者（BMI >30），這個數值上升到 13.6%，而對於病態性肥胖者（BMI >35），此一數值更高達 20.7%。Bigal 等人提出論證說明肥胖僅和偏頭痛或慢性每日性頭痛有關，對於可能型偏頭痛（probable migraine），或其他陣發性頭痛或慢性緊縮性頭痛等，肥胖並非相關或惡化因子。

“肥胖不會增加偏頭痛的發生率，但與頭痛的發作頻率有關”。

Adiponectin 與偏頭痛：

既然知道偏頭痛和肥胖有關，卻和其他頭痛無關，究竟兩者如何關聯？有別於以往的觀念，脂肪組織不再只是單存的儲存脂肪的地方。它是一個內分泌器官，參與身體整個新陳代謝的調控(9)。它會分泌各種趨化因子、細胞激素與脂肪細胞因子...等。其中 adiponectin 是脂肪細胞因子中最重要的抗發炎因子，約佔所有血漿蛋白的 0.01%。adiponectin 的接受器多表現在血管內皮細胞上，因此它與血管的動脈粥狀硬化亦有相當大的關係。目前已知，相對於正常體重者，肥胖者血液裡 adiponectin 的含量是偏低的。而多項研究結果顯示，血液中 adiponectin 低下者，亦容易發生心血管疾病。

由於 adiponectin 是個強力的抗發炎因子，它會拮抗許多發炎性趨化因子與細胞激素的作

用。它會抑制腫瘤壞死因子 (TNF)，與白細胞界素 (IL6, IL-8) 的產生；相對的，它會增加抗發炎細胞激素，如白細胞界素 (IL-10)，與白細胞界素 IL-1 接受器拮抗體 [IL-1 receptor antagonist (RA)] 的產生。它也會抑制發炎性趨化因子，如血管細胞吸附分子 [vascular cell adhesion molecule (VCAM) -1]，細胞間吸附分子 [intercellular adhesion molecule (ICAM) -1] 與 E-選擇素 (E-selectin) 等的表現。而 adiponectin 具有低、中、高分子量三種化合物，僅有高分子量 (high molecular weight-HMW) 之 adiponectin 會作用在內皮細胞，抑制細胞凋亡，刺激胰島素分泌抑制血糖並控制肥胖。亦即唯有多環之高分子量化合物，具有拮抗偏頭痛所釋出興奮物質的作用 (9,10,11)。

根據 Sarchielli 等人於 2006 年 Headache 期刊中的報告 (12)，他們在七名無預兆偏頭痛患者的內頸靜脈抽血，發現在頭痛發作時，腫瘤壞死因子與 IL-1, IL-6 會在前一小時上升，然後在後四小時後緩慢下降。而細胞間吸附分子 ICAM-1 亦被發現會在前兩小時上升，然後緩慢下降，甚至會降到比起始值更低。研究者發現，這些偏頭痛的患者其基礎的 adiponectin 是偏低的，因而無法拮抗發炎而導致的腫瘤壞死因子、IL-1, IL-6，與細胞間吸附分子 VCAM-1 的上升。Munno 等人於 2001 年 Headache 期刊中報告 (13)，探討白細胞界素 IL-10 與偏頭痛的關係。他們發現在十個使用 sumatriptan 的偏頭痛病人，其血中 IL-10 在藥物使用前後明顯不同。在 sumatriptan 使用後，血中 IL-10 明顯上升，作者認為 IL-10 的抗發炎作用，拮抗了偏頭痛患者釋出的發炎物質。而 adiponectin 正是誘導 IL-10 釋出的主要先趨物。後續觀察中，隨著 sumatriptan 的使用，亦減緩發炎物質的釋出，IL-10 隨後緊接著亦下降。雖然這些報告發表在著名期刊，而偏頭痛的發作，確和上述發炎指數的上升、下降，觀察頭痛的確有加重、緩解的趨勢。但是是否上述發炎物質為主要解釋和偏頭痛的關聯主要因子，或是否藉由 adiponectin 來控制發炎反應以減少興奮物質的釋出，仍有待更多的研究來證實。

結語：

偏頭痛與肥胖都是常見的疾病，而兩者的關聯近來逐漸受到重視。目前可確定的是，肥胖似乎不會增加偏頭痛的發生率，但與偏頭痛的發作頻率有關。另外，adiponectin 這個脂肪組織所調控的重要抗發炎因子，間接或直接影響體內發炎物質—如腫瘤壞死因子，IL-1、6、8、10, cytokine，血管細胞吸附分子等，甚至調控 CGRP，藉以彰顯興奮傳導物質在周邊及中樞對偏頭痛的影響。最近的研究顯示，adiponectin 的確和偏頭痛的致病機轉有關。期待未來能更釐清肥胖、adiponectin、與偏頭痛的關係，藉以發展出更全面、更徹底的偏頭痛治療方式。

REFERENCE:

1. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, et al. Prevalence of migraine in the United States. **JAMA** 1992; 267:64-69.
2. Wang SJ, Fuh JL, Young YH, et al. Prevalence of migraine in Taipei, Taiwan: a population-based survey. **Cephalalgia** 2000; 20: 566-572.
3. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2000. **JAMA** 2002; 288:1723-1727.
4. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: A population study. **Neurology** 2006; 66:545-550.

5. Ford ES, Pearson LC, Zhao WS, et al. Body mass index and headaches: findings from a national sample of US adults. **Cephalalgia** 2008; 28:1270-1276.
6. Bigal ME, Tsang A, Loder E, et al. Body Mass Index and Episodic Headaches. A Population-Based Study. **Arch Intern Med** 2007; 167:1964-1970.
7. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. **Neurology** 2006; 67:252-257.
8. Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, et al. Obesity, migraine, and chronic migraine- Possible mechanism of interaction. **Neurology** 2007; 68: 1851-1861.
9. Peterlin BL, Bigal ME, Tepper SJ, et al. Migraine and adiponectin: is there a connection? **Cephalalgia** 2007; 27: 435-446.
10. Peterlin BL. The role of the Adipocytokines Adiponectin and Leptin in Migraine. **J Am Osteopath Assoc** 2009; 109: 314-317.
11. Peterlin BL, Alexander G, Tabby D, et al. Oligomerization state-dependent elevation of adiponectin in chronic daily headache. **Neurology** 2008; 70: 1905-1911.
12. Sarchielli P, Alberti A, Baldi A, et al. Proinflammatory Cytokines, Adhesion Molecules, and Lymphocyte Integrin Expression in the Internal Jugular Blood of Migraine Patients Without Aura Assessed Ictally. **Headache** 2006; 46:200-207.
13. Munno I, Marinaro M, Bassi A, et al. Immunological Aspects in Migraine: Increase of IL-10 Plasma Levels During Attack. **Headache** 2001; 41: 764-767.

研討會訊息

●第十五屆南區頭痛讀書會

時間: 2010年01月09日(週六)下午15:00~17:40

地點: 高雄長庚紀念醫院 醫學大樓6樓第三會議室(大講堂旁)

高雄縣鳥松鄉大埤路123號

電話: 07-731-7123 轉 3399 陳淑琳

時間	題目	主講人
14:30~15:00	Registration	
15:00~15:10	Opening	李連輝醫師
15:10~15:40	Temporomandibular Disorder and Headache	李連輝醫師
15:40~16:10	Nummular Headache	陳偉熹醫師
16:10~16:30	Coffee Break	
16:30~17:00	Secondary Headache due to Unusual Cause: A Case Sharing	謝鎮陽醫師
17:00~17:30	Maternal Characteristics and Migraine Pharmacotherapy During Pregnancy	柯炳堂醫師
17:30~17:40	Discussion and Closing	王博仁醫師

●第五屆中區頭痛專家讀書會

時間：99年1月24日(星期日)下午 15:30~18:30

地點：台中金典酒店 14樓蘇杭廳

地址：台中市西區健行路 1049 號

服務電話：04-2328-8000

時間	題目	主講人及主持人	
15:30~15:35	Opening	光田醫院 楊鈞百 醫師	
15:35~16:20	The Treatment in Cluster Headache	台中中山醫院 孔勝琳醫師	主持人 台南活水神 經內科診所 王博仁院長
16:20~17:05	Menstrual Migraine	台北榮民總醫院 王嚴鋒醫師	
17:05~17:50	CSD and Migraine	台北榮民總醫院 陳世彬醫師	
17:50~18:20	Discussion	All	
18:20~18:30	Closing	台北榮民總醫院 傅中玲 教授	

主辦單位：台灣頭痛學會 Taiwan Headache Society

協辦單位：葛蘭素史克藥廠

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