

# 頭痛電子報第八十一期

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

發刊日期：100年2月

發行人：台灣頭痛學會

## 【本期內容】

肉毒桿菌素治療頭痛的歷史演進-----楊鈞百醫師  
研討會訊息-----參照本期研討會訊息

隨著春季到來，按慣例台灣頭痛學會將於北中南地區陸續舉辦「頭痛專家讀書會」及「春季頭痛再教育研討會」。希望藉由這些活動推廣，提供頭痛醫學及新知的交流平台，讓更多醫師參與頭痛研究行列。今年三月至五月頭痛研討會十分豐富，歡迎大家踴躍參加指導，詳細節目表敬請參照本期研討會訊息。

感謝大家長期以來對頭痛電子報的支持，本園地公開，竭誠歡迎頭痛相關文章投稿，經採用將致稿費壹仟元。本期內容由楊鈞百醫師提供，介紹肉毒桿菌素治療頭痛之相關研究及治療的演進歷程，希望藉由過去的歷史經驗，能讓大家對此治療方式有更多的認識。

<p>★北區頭痛專家讀書會 時間：100年03月20日(星期日) AM 09:45~AM12:00 地點：台北君品酒店 5樓宴會廳(地址：台北市承德路一段3號)</p>
<p>★第八屆中區頭痛專家讀書會 時間：100年3月20日(星期日) PM15:30~18:30 地點：台中永豐棧酒店 3F 牛津廳(地址：台中市西屯區台中港路二段9號)</p>
<p>★第20屆南區頭痛專家讀書會 時間：100年04月09日(星期六) PM 15:00~17:30 地點：台南新樓醫院2樓小禮拜堂(請由急診室的電梯坐上二樓即可找到) 地址：台南市東區東門路1段57號</p>
<p>★2011北區春季頭痛再教育 時間：100年4月10日(星期日) AM 09:25 ~ PM 15:15 地點：台北亞太會館 201會議室</p>
<p>★2011中區春季頭痛再教育 時間：100年4月17日(星期日) PM 15:00~PM 18:30 地點：台中金典酒店 13樓菁英廳</p>
<p>★2011南區春季頭痛再教育-Facial pain in headache clinic 時間：100年4月24日(星期日) PM 15:00 ~ PM 18:10 地點：台南遠東香格里拉飯店 B2 府城廳</p>
<p>★台灣神經學年會-頭痛學會：神經學萬花筒 時間：100年5月1日(星期日) AM 10:00 ~ AM 12:00 地點：台北醫學大學教學大樓 2樓 2202教室</p>

---

## 肉毒桿菌素治療頭痛的歷史演進

作者：光田醫院神經內科 楊鈞百醫師

近日英國藥品與保健產品管理局（MHRA）與美國食品暨藥物管理局（FDA）核准 onabotulinumtoxinA（BOTOX<sup>®</sup>）用於成人慢性偏頭痛的預防治療，成為第一個取得慢性偏頭痛預防治療適應症的藥物。

整型外科醫師 Dr. Binder 首先提出用肉毒桿菌素治療病人額頭的皺紋時發現不但皺紋消失了，頭痛也獲得改善；從此臨床醫師便開始注意到肉毒桿菌素可能用在頭痛上的治療，而開啟了一連串相關的研究。一般而言，肉毒桿菌素治療頭痛的注射方法不外乎以下三種：

1. 固定點打法（fixed site approach）：不管病人頭痛的部位在哪裡都是打相同的地方，通常是對稱的且劑量也是固定的。
2. 根據疼痛位置打法（follow the pain approach）：根據病人主述疼痛的位置或壓痛點予以注射，所以注射位置不固定，注射劑量也不一定，通常也不對稱。
3. 合併式打法（combination approach）：即固定點打法加上根據疼痛位置打法，通常需要較多的劑量。

肉毒桿菌素在頭痛的研究一開始是找緊縮型頭痛的患者。過去認為肉毒桿菌素可以降低肌肉張力，而緊縮型頭痛和肌肉張力有一定的關係，所以認為肉毒桿菌素在治療這種頭痛應該相當有效才是，但 2000 年 Rellnik 等人發表用 abobotulinumtoxinA（Dysport<sup>®</sup>）治療陣發性緊縮型頭痛（episodic tension-type headache）所做的第一個研究便失敗，次年 2001 年 Schmitt 等人發表用 onabotulinumtoxinA（BOTOX<sup>®</sup>）治療也失敗。大家認為可能是劑量不夠，或病人數不夠多，所以試驗才失敗；所以 2004-2006 發表的研究，不管是用 abobotulinumtoxinA（Dysport<sup>®</sup>）或 onabotulinumtoxinA（BOTOX<sup>®</sup>）都加大劑量，且增加了病人的人數，但結果都沒有統計學上的意義。有人認為陣發性緊縮型頭痛沒有效果是因為頭痛的天數不夠多所以看不出效果，而認為慢性緊縮型頭痛應該會有效，只可惜從 1999 年到 2006 發表的研究結果當中只有少數零星的研究是有效的，大多數都是沒有效果的。

既然肉毒桿菌素對於陣發性或慢性緊縮型頭痛的治療效果不佳，研究的焦點便轉移到偏頭痛上。首先是針對偶發性偏頭痛，很可惜從 2000 年到 2007 年發表過的 6 個大型研究，大部分的結果也是沒效居多，只有 2000 年第一個由 Silberstein 等人發表的才有效，這是最早肉毒桿菌素用在偶發性偏頭痛預防治療的研究，也是最有爭議的研究。此研究設計將病人分成 3 組，一組打 25u，一組打 75u，一組打安慰劑，三組都用固定點打法，試驗結果卻發現不管是頭痛的嚴重度或發生的頻率都是 25u 組有效，75u 組反而沒有達統計學上的意義，且第 2 月就與安慰劑組出現明顯的差別。大家爭議的地方在於為何低劑量的肉毒桿菌素會比高劑量好。雖然 2006 年 Burstein 的一項偏頭痛研究結果發現內爆型（imploding type）或眼型（ocular type）頭痛患者會對 A 型肉毒桿菌素產生反應，但外爆

型 (exploding type) 頭痛患者則對治療無反應，2000 年以後都沒有辦法找到任何一個證據認為肉毒桿菌素對於偶發性偏頭痛的治療是有效的。

因此研究的重點又轉移到慢性每日性頭痛 (Chronic daily headache) 的病人上。一開始在 2004 年和 2005 年發表的研究也認為肉毒桿菌素對於慢性每日性頭痛是沒有效果的，直到 2005 年在 Mathew 等人的研究才露出曙光。分析在 2005 年之前的研究會失敗的一個很大的原因，可能與安慰劑效應有關，所以在 2005 年以後的研究採用一個新的研究設計，目的在於降低安慰劑帶來的效應。在病人進入雙盲試驗前要先做兩件事；一是病人先有一個試驗基準期 (確定符合收納條件及不符合排除條件)，符合條件的病人先做一個單盲的安慰劑測試，認為有效的分一組 (placebo-response group)，認為沒有效則分另一組 (placebo non-response group)，之後這兩組分別進入真正的雙盲試驗；這樣的研究設計是基於安慰劑無效的這組比較能真正反應藥物治療的真實情況，而安慰劑有效的這群病人其安慰劑效應可能真的很大。而 Mathew 等人在 2005 年發表的用 onabotulinumtoxinA (BOTOX<sup>®</sup>) 治療慢性每日頭痛的研究就是根據這種精神下所設計的。這些病人在接受治療的時候並沒有改變其平常用藥行為，病人之前使用的藥物包括止痛藥及預防用藥都繼續使用 (這些病人有 36% 同時使用預防治療用藥，47% 的病人同時符合藥物過度使用頭痛)。其結果發現慢性每日性頭痛的病人經過肉毒桿菌素的治療後 (每 90 天) 打一次，根據病人痛點打法)，雖然主要試驗指標 (primary endpoint) - 平均每月完全沒有頭痛 (headache free) 的下降天數並沒有統計學上的意義，但次要試驗指標 (secondary endpoint) 如頭痛頻率、頭痛天數下降 50% 以上等指標與安慰劑對照組相比都有明顯達到統計學上的意義。這表示 onabotulinumtoxinA (BOTOX<sup>®</sup>) 對慢性每日頭痛可能有效，只是不曉得對哪種次族群 (subgroup) 才是真的有效；後來分析這群病人當中沒有使用頭痛預防藥物的病人 (64%) 與對照組做比較發現是有統計學上的意義；又將其中的慢性偏頭痛的病人拿來分析發現 BOTOX<sup>®</sup> 似乎是有效的。2007 年另一篇研究發表在 Headache 雜誌上想找出慢性每日頭痛的反應預測因子 (predictors of response)，其結果發現慢性偏頭痛的患者有 76.1% (54 /71) 的病患為 A 型肉毒桿菌素治療有反應者；相對於慢性緊縮型頭痛組中只有 36.4% (4 /11) 的病患為 A 型肉毒桿菌素治療有反應；且慢性偏頭痛患者若發作部位為單側頭痛，或有表皮異感痛 (cutaneous allodynia) 現象或顱周肌 (pericranial muscle) 壓痛症狀 (亦稱肌肉痛覺異常，muscle allodynia)，此 3 個變項可作為 A 型肉毒桿菌素治療慢性偏頭痛之反應預測因子；而在慢性緊縮型頭痛方面，顱周肌壓痛則是治療反應之預測因子。至此 2008 年發表在 Neurology 針對肉毒桿菌素用於頭痛的結論認為不管是偶發性或慢性緊縮型頭痛，肉毒桿菌素的治療效果不佳 (probably ineffective)；偶發性偏頭痛也是沒效的 (probably ineffective)；而慢性每日頭痛的證據等級屬於有待確認 (unproven)。

有了過去的經驗，大家便將研究的重點放在慢性偏頭痛病人的預防治療，於是愛力根公司在 2006-2008 做了一個 PREEMPT (評估偏頭痛預防療法之第三期研究計畫 [Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy]) 目的在評估 BOTOX 作為慢性偏頭痛患者之頭痛預防療法的安全性與療效。PREEMPT 為最大規模的慢性偏頭痛臨床試驗計畫，包含兩項第三期臨床試驗，分別在美國和歐洲兩個地方分開進行。總計收錄 1,384 名成人受試者，當中有三分之二的病患先前曾接受至少一種其他頭痛預防藥物治療，而有將近

三分之二的病患有過度使用急用藥物的情形。受試病患於為期 24 週的雙盲階段接受 2 個注射週期，接著在為期 32 週的開放標示期（open-label phase）接受 3 個注射週期。將病患隨機分派接受 155-195 單位之 BOTOX 或安慰劑，施打於頭部與頸部 7 條特定肌肉的 31 個注射點（每注射點固定 5 單位，共 155 單位）；另外可利用「依據疼痛位置」（follow the pain）策略，在其中 3 條肌肉額外施打 8 個注射點（最多 40 單位）。至治療後第 24 週時，主要試驗指標每月平均頭痛天數，BOTOX 組受試者的偏頭痛日數平均減少 8.4 天，顯著優於安慰劑組與其基準點的差異（6.6 天）（ $p < 0.001$ ）。其他次要試驗指標包括平均每月頭痛發作次數、中重度頭痛發生頻率及天數、生活品質分數（MSQ 分數）與頭痛相關失能程度（HIT6 分數）均較基準點獲得顯著改善且優於安慰劑組，顯示病患的身體功能、活力、心理困擾與整體生活品質均獲得顯著的改善。在副作用方面均為暫時性輕度至中度事件，最常見的是頸部疼痛，病患對於此療法的耐受良好，且兩治療組的治療中斷率均低：onabotulinumtoxinA（BOTOX<sup>®</sup>）組為 3.8%，安慰劑組為 1.2%。另外，PREEMPT 的研究，顛覆了過去認為有藥物過度使用頭痛的病人要先戒掉止痛藥之後預防的藥物才會有效的觀念。

美國 FDA 通過 onabotulinumtoxinA（BOTOX<sup>®</sup>）用於成人慢性偏頭痛之預防治療，除了代表治療上的一大進展，對於能夠透過神經科學研究計畫，找出創新治療方法的精神，非常值得我們大家學習。

#### 參考資料

1. Evers S. Status on the use of botulism toxin for headache disorders. *Current Opinion in Neurology* 2006;19:310–315
2. Silberstein S, Mathew NT, Saper J. et al. Botulism toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000;40:445-450
3. Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, et al. Botulism toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2005;45:293-307.
4. Jakubowski M, McAllister PJ, Bajwa ZH, et al. Exploding vs. imploding headache in migraine prophylaxis with Botulinum Toxin A. *Pain*. 2006;125:286-295
5. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Predictors of response to botulinum toxin type A (BoNTA) in chronic daily headache. *Headache*. 2008;48:194-200
6. Naumann M, So Y, Argoff CE, Childers MK et.al. Assessment Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review) : report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70:1707–1714
7. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC. et. al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine : results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30:793-803.
8. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK. et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine : results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the

PREEMPT 2 trial. Cephalalgia. 2010;30:804-814.

9. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE. et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine : pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache. 2010;50:921-936.

## 研討會訊息

### ★北區頭痛專家讀書會

時間：100年03月20日（星期日）上午 09:45~12:00

地點：台北君品酒店 五樓宴會廳

地址：台北市承德路一段3號 電話 02-21819999

時間	主題	主講人		
09:45~10:00	簽到			
10:00~10:10	Opening	台北榮民總醫院 王署君理事長		
10:10~10:50	慢性偏頭痛的診斷與治療	馬偕醫院 鄭又禎醫師	關渡醫院 吳進安院長	
10:50~11:00	Q&A			
11:00~11:40	Triptans and Headache: What we do know and what is new?	台北榮民總醫院 梁仁峰醫師		
11:40~11:50	Q&A			
11:50~12:00	Closing	台北榮民總醫院 王署君理事長		
12:00~	Lunch			

### ★第八屆中區頭痛專家讀書會

時間：100年3月20日（星期日）下午 15:30~18:30

地點：台中永豐棧酒店 3F 牛津廳

地址：台中市西屯區台中港路二段9號

服務電話：04-2326-8008

神經專科繼續教育學分: 2.7 點

時間	主題	主講人
----	----	-----

15:30~15:35	Opening	光田醫院 楊鈞百 醫師	
15:35~16:20	Migraine and motion sickness	台中慈濟醫院 張滋圃 醫師	主持人 台南活水神經 內科診所 王博仁 院長
16:20~17:05	Headache and cervical artery dissection	嘉義基督教醫院 許永居 醫師	
17:05~17:50	The role of Magnesium in migraine	台中光田醫院 柯麗櫻 醫師	
17:50~18:20	Discussion	All	
18:20~18:30	Closing	台北榮民總醫院 王署君 教授	
18:30~	Dinner		

### ★第 20 屆南區頭痛專家讀書會

時間：100 年 04 月 09 日 (星期六) 下午 15:00~17:30

地點：台南新樓醫院 2 樓小禮拜堂(請由急診室的電梯坐上二樓即可找到)

地址：台南市東區東門路 1 段 57 號

聯絡人：台南新樓醫院神經內科謝鎮陽醫師

Email: [cyhsieh@tma.tw](mailto:cyhsieh@tma.tw) Tel: 06-2748316-4180

神經專科繼續教育學分:2.4 點

時間	主題	主講人	
15:00~15:05	Opening	台南活水神經內科診所王博仁院長	
15:05~15:40	Headache due to intracranial hypotension: part I	成功大學附設醫院 蘇慧真 醫師	主持人 台南新樓醫院 謝鎮陽 醫師
15:40~16:15	Headache due to intracranial hypotension: part II	屏東基督教醫院 沈秀祝 醫師	
16:15~16:50	Headache due to non-aneurysmal SAH	台南新樓醫院 陳滄山 主任	
16:50~17:30	從藥政、法律、健保財務等不同角度來看頭痛治療的 off-label use	台南市立醫院 許杏如 藥師	
17:30~	Final discussion and closing remark	全體	

### ★2011 北區春季頭痛再教育

時間：100 年 4 月 10 日(星期日) AM 09:25 ~ PM 15:15

地點：台北亞太會館 201 會議室

時間	題目	主講人	座長
09:25 ~ 09:30	Introduction and Welcome	王署君 理事長	
09:30 ~ 10:05	Idiopathic Intracranial Hypertension	彭冠博 醫師 台北榮民總醫院	王署君 醫師 陽明大學
10:10 ~ 10:45	Neuroimaging study of migraine	賴資賢 醫師 亞東醫院	王博仁 醫師 台南活水診所
10:50~ 11:10	<i>Refreshment Break</i>		
11:10 ~ 11:45	MEG studies of migraine	林永煬 醫師 陽明大學	吳進安 醫師 關渡醫院
11:50~ 12:25	Stroke and headache	陳彥宇 醫師 彰化基督教醫院	巫錫霖 醫師 草屯佑民醫院
12:30~ 13:50	<i>Lunch Break</i>		
13:50 ~ 14:35	Update of tension-type headache	施景森 醫師 高雄榮民總醫院	盧相如 醫師 小港醫院
14:40 ~ 15:10	Case study	李俊泰 醫師 三軍總醫院	傅中玲 醫師 台北榮民總醫院
15:10~ 15:15	Closing remarks	王署君 理事長	

### ★2011 中區春季頭痛再教育

時間：100 年 4 月 17 日(星期日) 15:00~18:30

地點：台中金典酒店（13 樓菁英廳）

時間	題目	主講人	座長
15:00-15:10	opening remarks	王署君 理事長	
15:10-15:50	white matter lesion in migraine	陳世彬醫師 台北榮民總醫院	王署君理事長 陽明大學
15:50-16:30	headache and sleep	徐崇堯醫師 高雄醫學大學附設醫院	
16:30- 16:40	綜合討論		
16:40 - 17:00	<i>Refreshment Break</i>		
17:00-17:40	The evolution of chronic migraine: Diagnosis and Evidence treatment	楊鈞百醫師 光田綜合醫院大甲分院	王博仁 醫師 台南活水診所

17:40-18:20	vestibular migraine	黃子洲 醫師 活水神經內科診所	
18:20-18:30	綜合討論		
18:30~	Dinner		

### ★2011 南區春季頭痛再教育-Facial pain in headache clinic

時間：100 年 4 月 24 日(星期日) PM 15:00 ~ PM 18:10

地點：台南遠東香格里拉飯店 B2 府城廳

時間	題目	主講人	座長
15:00~15:05	Opening and Welcome	王博仁醫師 活水神經內科診所	
15:05~15:45	Trigeminal Neuralgia	陳盈助醫師 台中慈濟神經內科	李連輝醫師 高雄長庚神經內科
15:45~16:25	TMJ disorders	許永居醫師 嘉基神經內科	陳明正院長 木棉牙科診所/ 成大顱顎關節疼痛科
16:25~16:40	Coffee break		
16:40~17:20	Sinus Headache	何青吟醫師 台北榮總耳鼻喉科	傅中玲教授 台北榮總神經內科
17:20~18:00	Case presentation	黃子洲醫師 活水神經內科診所	林高章院長 奇美晉生醫院
18:00~18:10	Panel discussion and Closing	王署君理事長 台灣頭痛學會	

### ★台灣神經學年會-頭痛學會：神經學萬花筒

時間：100 年 5 月 1 日(星期日) AM 10:00 ~ AM 12:00

地點：台北醫學大學教學大樓 2 樓 2202 教室

台灣頭痛學會

Kaleidoscopes of Neurology 神經學萬花筒
--------------------------------------

座長：王署君 醫師



10:00 ~10:05      Opening  
                         開場致辭

座長：王署君 醫師

10:05 ~ 10:30      New variant Creutzfeldt–Jakob Disease  
                         新型庫賈氏病

楊智雯 醫師  
台北榮民總醫院 神經醫學中心

座長：傅中玲 醫師

10:35 ~ 11:00      Endothelial progenitor cells in migraine-Hope or Hype?  
                         內皮前驅細胞在偏頭痛的角色：虛實之間

王嚴鋒 醫師  
台北榮民總醫院 神經醫學中心

座長：吳進安 醫師

11:05 ~ 11:30      Neuromyelitis optica update  
                         視神經脊髓炎新知

盧相如 醫師  
高雄小港醫院 神經內科

座長：王博仁 醫師

11:35 ~ 12:00      Sleep apnea and headache  
                         睡眠呼吸中止和頭痛

陳炳錕 醫師  
林新醫院 神經內科

---

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](mailto:taiwan.head@msa.hinet.net)

<http://www.taiwanheadache.com.tw/>