

頭痛電子報第八十七期

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

發刊日期：100年9月

發行人：台灣頭痛學會

【本期內容】

理事長的話-----王署君
偏頭痛治療之安慰劑反應-----陳盈助
研討會訊息

台灣頭痛學會將於9月24日下午於**台北及高雄**；9月25日下午於**台中**，分別舉行北區、南區及中區共三場頭痛專家讀書會，歡迎大家參加指教，詳細節目內容請參照本期研討會訊息。其中台中場次會議地點有所更動，改為**台中永豐棧酒店大墩館 3F 303 廳(新館)**。

「2011年頭痛學術專題研討會暨第三屆第一次會員大會」謹訂於今年10月15-16日(週六及週日)於台大國際議中心301室舉行。今年大會的主軸是「頭痛照護：實證或經驗？」，很榮幸請到國內外頭痛專家分享頭痛醫學研究之經驗及成果，敬邀諸位貴賓蒞臨指導。

本次年會將舉行台灣頭痛學會「第三屆理監事及理事長選舉」(10月16日，星期日)，為使選務更為順利，目前學會正進行會員資料更新整理及常年會費繳納通知，若您的通訊方式及服務單位有所變更，請將正確的資料填於回條傳回學會。若選舉當天您無法出席，敬請委託他人出席。近期您已收到常年會費郵政劃撥單，請會員於**9月30日**前繳納(郵政劃撥帳號：19941337，戶名：台灣頭痛學會，常年會費：500元)，以維護會籍及投票權益。

第三屆亞太地區頭痛會議(3rd ARCH: Asian Regional Conference for Headache)於2011年10月21-23日在中國北京舉辦，有興趣參加者，更多會議訊息請參照3rd ARCH website：<http://www.arch2011.org/>

本期內容由慈濟醫院潭子分院神經科陳盈助醫師所提供，介紹「安慰劑反應」之相關研究及作用機轉，特別是它在偏頭痛治療課題中所扮演的角色。「安慰劑反應」藉由人的預期心理而對生理層次及疾病症狀造成某種反應與療效，就臨床而言有著深遠影響，若是能加以善用，將可使治療成效事半功倍。然而，對病人而言，醫師的詳細診察和良好的醫病關係才是最管用的「安慰劑」。

理事長的話

作者：王署君理事長

各位貴賓、各位會員、各位女士、先生：

感謝諸位貴賓，踴躍地參與台灣頭痛學會本次會員大會暨學術研討會。台灣頭痛學會成立至今已經六年，過去幾年來學會一直致力於台灣頭痛醫學的發展，也努力參與國際事務和世界接軌，學會今日各項活動得以順利完成，全賴各位會員的努力及付出。本人謹代表台灣頭痛學會，致上最誠摯的謝意。

今年學術研討會，感謝許多熱心廠商的配合和慷慨贊助，使大會經費無虞，得以順利舉行。今年大會的主題是「頭痛照護：實證或經驗？」，希望帶給大家頭痛研究新知及臨床經驗分享。今年邀請的外賓是來自丹麥的 Jes Olesen 醫師。Olesen 教授為當代頭痛學巨擘，其研究成果享譽國際，他同時也是國際頭痛疾病分類第一版、第二版和目前正撰寫中的第三版的委員會主席，對於頭痛醫學的科學化、系統化及推廣不遺餘力，很榮幸可以邀請到這位頭痛大師來台分享其經驗。我們亦邀請到了大陸知名頭痛專家萬琪教授來台，分享其於基礎頭痛醫學研究之經驗及成果。同時，這次學會也邀請了多位國內頭痛專家，為大家介紹頭痛臨床與基礎研究之相關課題，相信這些議題能讓大家有更多啟發與收穫。敬請諸位貴賓蒞臨指導，針對大會議題踴躍討論及提供建言。

由頭痛學組到頭痛學會成立八年來的努力，包括翻譯第二版國際頭痛分類準則、頭痛電子報的發行、網站內容的更新、定期舉辦頭痛繼續教育課程、頭痛社區衛教活動、印製頭痛衛教手冊、制定台灣頭痛治療及影像檢查準則等。很高興常有會員告訴我，他們對於這些活動的喜愛與支持。近三年來陸續開辦的中區、南區及北區頭痛讀書會，也希望能讓更多頭痛醫學的愛好者有互相交流及定期補充頭痛新知的平台。我個人欣見大家對於頭痛醫學的熱忱，也希望藉由這些活動的推廣可以吸引更多對頭痛有興趣的夥伴，為台灣頭痛醫學的發展注入新血。後年我們將承接第四屆亞洲地區頭痛大會(Asian Regional Congress for Headache, ARCH)，屆時會有更多的頭痛大師來台，這會是一場值得您來聆聽和參與的一個活動，也歡迎老朋友和新朋友都共同來關注並參與這場頭痛學界的盛事。

本人即將卸下擔任了六年的理事長職務，很感謝一路走來有各位的支持與協助，署君在此表達對各位夥伴由衷的感激。為聊表心意，也將贈與所有會員一件 Polo 衫，代表我們大家是一體的。展望未來，學會仍將秉持創立以來的宗旨，為提升醫療人員與大眾對於頭痛醫學的重視而努力，也將持續加油讓台灣頭痛學界與世界接軌，相信在未來的理事長領導及各位會員的努力之下，台灣頭痛醫學定能持續蓬勃發展。

偏頭痛治療之安慰劑反應

作者：慈濟醫院潭子分院神經科陳盈助醫師

§ 前言

安慰劑 (placebo)，並不只是臨床藥物試驗中的那一顆「假藥丸」而已，它在臨床上的影響往往比想像中的來得深遠。

唐代藥王孫思邈在其傳世鉅著「備急千金要方」中有云：「古之善為醫者，上醫醫國，中醫醫人，下醫醫病。」倘若醫者只知治其病痛，未能同時撫慰病患的心靈，則療效往往事倍功半，甚至適得其反。而「安慰劑反應」在「醫人」這個課題中就扮演了相當重要的角色，特別是在「偏頭痛」這個深具複雜身心交互作用特色的疾病當中尤甚。

§ 安慰劑反應

安慰劑（placebo）的定義廣義地來說是指，給予病患的某種「原本在客觀上應不具任何療效」的治療，但實際上卻可因此產生某種效應。安慰劑效應（placebo effect）則是指給予病患使用了安慰劑之後所產生的各種心理生理學的反應（psychophysiological effect）。安慰劑可以是假的（不具藥理作用的）藥丸、佯作的假手術（sham surgery），或是讓病患「信以為真」的其他種「假的」治療方法，或只是改變了病患認知的某種訊息皆可。以口服安慰劑為例，雖然病患服用的是完全沒有藥效的假藥丸，但病患先相信且也預期自己接受的治療會是有用的，服用後即真的產生某種程度的療效。

當一位患者因病痛而求醫，在獲得醫師診察後，遵從醫囑接受藥物治療，接著其症狀逐漸消解，終至痊癒。在這樣的過程中，我們知道有下列因素可能促成病情改善：

- 一、醫師所開立的藥物發揮了藥理作用，因此產生治療效果。
- 二、因為治療所產生的「安慰劑效應」。
- 三、醫療團隊與病人之間的各種正向互動帶來的綜合效應，例如病患聽從醫師的衛教改善了生活型態、減少不良習慣，因而改善病情。
- 四、經過足夠的時間，有些疾病會自行痊癒；或者是有些症狀原本就會隨時間而有高低起伏，病患往往在症狀達波峰時就醫，如果在隨後症狀進入波谷時再度回診，就會被認為是治療產生的效果。

這幾項因素可以是同時並存的，只是各自對病情好轉所貢獻的重要性在不同病症中有所不同。由此分析可知，不管是在某個藥物臨床試驗中控制組的受試對象，或是我們在一般臨床工作上所面對的病患，如果病患接受的是「安慰劑」治療，其成果可能包含了「安慰劑效應」、醫病關係的影響及一部分是疾病自行改善，將這些因素所產生的結果加總起來稱為「安慰劑反應」（placebo response）。在臨床研究中要計量純粹的「安慰劑效應」並非易事，必須和另一組完全未接受治療（連安慰劑都沒有給予）的病患比較才可能得知，但少有研究會如此做。同樣地，在我們平常實際上的醫療執行中，更是難以審度單純的「安慰劑效應」的多寡，因此在偏頭痛的臨床應用議題上，於以下內容我們皆針對「安慰劑反應」的討論為主。

在不同的疾病研究中所觀察到的安慰劑反應各自不同，影響安慰劑反應高低的因素很多，但大體上可觀察到的是，越是涉及研究對象對自身症狀的主觀描述，其研究結果的安慰劑效應相對越大。舉例來說，當研究標的是經過某種治療後疼痛緩解的比例，或是憂鬱症狀改善的程度，產生安慰劑效應的比率相對較高；而如果研究標的是較客觀的

因素，例如腎功能改善的程度，或是腫瘤萎縮的比例，產生安慰劑效應的比率則相對較低。而有些疾病我們預期不太可能有安慰劑效應，也難以在研究設計中安排給予「安慰劑」的對照組，例如內外科急症：敗血性休克或消化道穿孔等。造成這其中的差別的原因，會在以下「安慰劑反應的作用機轉」一節中討論。

§ 偏頭痛治療的安慰劑反應

偏頭痛構成了一個研究「安慰劑反應」的絕佳模型，主要是因為偏頭痛患者數目龐大，且在過去已經累積了許多具有相近結果的臨床研究可供分析。另一特點是，偏頭痛的治療包括急性止痛及預防性治療，能讓研究者在同一個疾病模型中比較立即與長期的安慰劑反應。

在偏頭痛的急性止痛治療方面，過去數個對各種急性止痛藥臨床研究的綜合分析（meta-analysis）結果顯示，接受口服安慰劑的患者，在兩小時後頭痛獲得改善的比例約為 26-30% 左右（表 1）。這些綜合分析發表的時間及納入的研究數目皆有所差異，但結果卻都很相近，顯示安慰劑反應在偏頭痛的急性止痛治療上是普遍存在的現象，而且是可預期的。

| 作者 | De Craen | Bendtsen | Loder | Macedo |
|---------------|----------|----------|-------|--------|
| 年份 | 2000 | 2003 | 2005 | 2006 |
| 綜合分析之臨床研究數目 | 22 | 11 | 31 | 69 |
| 安慰劑組之平均反應 (%) | 26 | 30 | 28 | 29 |

表 1：四個針對各種偏頭痛急性止痛藥臨床研究的綜合分析顯示，安慰劑組之平均反應很相近。

在偏頭痛的預防性治療方面，有兩個綜合分析研究顯示，使用安慰劑來做為預防性治療，平均可減少所有患者約 16-18% 的發作次數，其中有 21-24% 的患者可以減少超過一半以上的發作次數（表 2）。而在治療組方面，平均可減少所有患者約 36-42% 的發作次數，其中有 41-46% 的患者可以減少超過一半以上的發作次數。以治療組和控制組相較，前者的成效約為後者的兩倍，用另一個角度看：光使用安慰劑就可獲得治療組一半左右的預防成效。換言之，就統計數字而言，假設治療組和控制組的安慰劑反應是相同的，那麼各種預防性藥物平均的「真正的」藥理作用，大約和安慰劑的效力是差不多的：

假設：治療組的療效 = 藥理作用的療效 + 安慰劑反應

然而：治療組的療效 = 安慰劑反應 x 2

所以：治療組的療效 = 藥理作用的療效 + 安慰劑反應 = 安慰劑反應 x 2

結論：藥理作用的療效 = 安慰劑反應（純粹就數字而言）

由此可知，在臨床上若能善用安慰劑反應，將可使治療成效倍增，實可謂事半功倍。

| 作者 | van der Kuy | | Macedo | |
|--------------------|-------------|-------|--------|-----|
| 年份 | 2002 | | 2008 | |
| 綜合分析之臨床研究數目 | 22 | | 32 | |
| 綜合分析之藥物總類 | 19 | | 22 | |
| 病患總數 | 2013 | | 4519 | |
| 偏頭痛預防性治療成效 | 治療組 | 安慰組 | 治療組 | 安慰組 |
| 所有病患發作頻率之平均下降幅度 | 41.8% | 16.8% | 36% | 18% |
| 發作頻率減少超過 50% 之病患比例 | 45.5% | 23.5% | 41% | 21% |

表 2：兩個針對各種偏頭痛預防性用藥臨床研究的綜合分析顯示，在安慰組中，病患的頭痛發作頻率之下降幅度與發作頻率減少超過 50% 之病患比例約略可達治療組的一半左右。

除了藥物之外，針灸治療對偏頭痛的預防究竟成效如何，也是常被關切的議題。於 2005 年發表的研究成果顯示，針灸治療的確可以明顯降低受試者偏頭痛發作的頻率，但控制組的結果更令人訝異。在這個在德國所進行的臨床試驗中，共 302 位偏頭痛患者被分成三組：第一組患者接受正規的針灸治療（為期 8 週，共 12 次），針扎在被認定有療效的頭部穴道上；第二組患者接受相同療程的「偽針灸」（sham acupuncture），即將針扎在無關治療的其他位置上，但患者並不知情，仍然以為自己也接受了正規的針灸治療；第三組患者被安排為等待治療名單，未接受針灸或其他任何治療。經過 8 週治療（或等待）後，在第 9-12 週之間評估結果：與第三組的患者相比，第一組接受正規針灸和第二組接受偽針灸的患者的偏頭痛發作頻率都有明顯的下降，而且兩組改善程度竟是相同的（表 3）。

這樣的結果到底代表著甚麼意義？可能性之一：針灸對偏頭痛的預防成效很可能與下針位置是否位於穴道無關，只要患者的頭皮接受針扎，就會產生療效。可能性之二：如果患者的認知是自己接受了治療，特別是較具侵入性的做法，就會比完全沒接受治療來得好許多。這個研究結果證明了「針灸」對偏頭痛的預防性治療是有效的，但究竟是頭皮被針扎或自我的認知改善了偏頭痛，或兩者都有影響，仍需要將來更進一步的臨床實證。

| 分 組 | 平均頭痛天數（天數/每月） | | | 有效的病患比率 （Responders Rate） |
|---------|---------------|----------|--------|---------------------------------|
| | 治療前 | 第 9-12 週 | 治療後的改變 | |
| 正規針灸治療組 | 5.2 | 3.0 | -2.2 | 51% |

| | | | | |
|---------|-----|-----|------|-----|
| 假的針灸治療組 | 5.0 | 2.8 | -2.2 | 53% |
| 控制組 | 5.4 | 4.6 | -0.8 | 15% |

表 3：正規與假的針灸治療組，和未接受治療的控制組的患者的偏頭痛發作頻率改變的比較。「有效的病患」指頭痛頻率下降比例達 50% 以上的患者。

§ 反安慰劑效應

「安慰劑」一定都會帶來正面的效果嗎？這可不一定。

Houston 於 1938 年率先提出安慰劑有可能產生有害作用的想法，到了 1961 年又由 Kennedy 選用了 *nocebo* 一詞來代表這個觀念（其拉丁文原義為“*I will harm*”），中文可譯為「反安慰劑」。

在大多數的隨機對照研究（*randomized controlled trials*）中可觀察到，對照組病患的病情可能會有某種程度的改善，這是安慰劑反應所致，但病患也可能抱怨「藥物」產生副作用，甚至某些病患的病情因此變得更糟，即使他們服用的是本應毫無作用的假藥丸。所謂「水能載舟，亦能覆舟」，同樣是給予安慰劑，卻有可能出現負面的影響，此即「反安慰劑」效應（*nocebo effect*）。至於反安慰劑效應的成因，我們會在「安慰劑反應的作用機轉」一節中討論。

§ 偏頭痛治療的「反安慰劑」效應

關於偏頭痛治療的反安慰劑效應，包括急性止痛及預防性治療，過去有數個綜合分析結果顯示，接受安慰劑組之病患報告副作用的比例平均約 22-30%（表 4）。

| 作者 | Reuter | Macedo | Macedo |
|-------------|----------------|--------|--------|
| 年份 | 2003 | 2006 | 2008 |
| 綜合分析之臨床研究數目 | 57 | 69 | 32 |
| 治療方式 | 急性止痛＋ 預防性治療 | 急性止痛 | 預防性治療 |
| 安慰劑組之副作用（%） | 22 | 23 | 30 |

表 4：三個針對各種偏頭痛急性止痛或預防性治療臨床研究的綜合分析顯示，約有二至三成的安慰劑病患抱怨某些副作用，即使他們服用的明明就是毫無藥理作用的假藥丸。

其中 Reuter (2003) 針對 57 個偏頭痛急性止痛及預防性治療臨床研究中的反安慰劑效應所做的綜合分析，分門別類來檢視可發現：

一、在以翠普登（*triptans*）做為偏頭痛急性止痛藥的研究中，約有 10-30%（ $21 \pm 9\%$ ）的服用安慰劑的患者抱怨了至少一項副作用，較常見的為畏光、怕吵（ $11 \pm 6\%$ ）及噁心、

嘔吐（ $13 \pm 11\%$ ），其它比例較低些的包括頭痛、口乾、感覺異常、脖子僵硬、頭暈及嗜睡等。而且其中約62%的副作用在雙盲（double blind）試驗階段中，被研究者判斷是藥物引起的。

二、在非固醇類消炎藥（NSAIDs）做為偏頭痛急性止痛藥的研究中，約有 $10 \pm 5\%$ 的服用安慰劑的患者抱怨了至少一項副作用，較常見的為噁心、嘔吐（ $4 \pm 2.5\%$ ），其它比例較低的依序為嗜睡、胃腸症狀、頭暈、頭痛等。其中約40%的副作用在雙盲試驗階段中，被研究者判斷是藥物引起的。

三、在預防性藥物方面，約有 $21 \pm 9\%$ 的服用安慰劑的患者抱怨了至少一項副作用，較常見的為感覺異常（ $13 \pm 8\%$ ）、噁心（ $11.5 \pm 3.5\%$ ）及倦怠（ $8 \pm 4\%$ ）。與急性止痛藥物的反安慰劑效應相較，有一點明顯不同的是，在這諸多的預防性藥物研究中，頭痛都沒有被患者歸咎於藥物的副作用。

這樣的結果顯示出一些弔詭之處，值得臨床醫師注意：

一、急性止痛藥物本來就是在頭痛發作時才使用的，而在急性止痛藥物的研究中使用了安慰劑後產生的各種副作用，似乎大多是偏頭痛發作時的症狀表現（頭痛、畏光、怕吵、噁心、嘔吐、脖子僵硬及頭暈等）。這令人不禁要問，為何有部分患者會將這些原本就會出現的偏頭痛症狀歸咎為藥物的副作用，而不認為這些症狀只是無法被藥物有效地解除而已？

二、在預防性藥物的研究中，即使服用安慰劑後頭痛依舊會發作，患者卻不會認為頭痛本身是藥物的副作用。

§ 安慰劑反應的作用機轉

明明服用的是毫無藥理作用的假藥丸，或接受其它佯作的治療，卻會使症狀改善，或反之產生負面作用，原因為何？

試問，如果我們偷偷地給病患服用安慰劑藥丸，但病患根本「不知道」這件事，那這顆藥丸會對病情產生任何影響嗎？相信大家都贊同，病患既然不知道這件事，吃進安慰劑就等於只是吃進一丁點可食用物質，當然無法會對病情產生任何影響，一切還是會順其自然地發展下去。

一顆假的藥丸會被稱作「安慰劑」，就是因為它有撫慰人心的效果，用醫學的觀點來說，它可以改變病患的「認知」，所以有可能進一步改變了病情。因此，目前對安慰劑的作用機轉，最廣為認同的是：預期心理（Expectancy model）和制約（Conditioning model），以下分別就兩者列舉實證說明。

預期心理

人的預期心理能對生理層次及疾病症狀造成甚麼樣的影響？以下這個研究結果或許可以給我們一些啟發。

Pollo 等人將開胸手術後病患分成三組，其年紀、性別、原本健康狀況、術式及傷口大小等條件皆相當，所有病患在術後三天內皆接受相同的靜脈注射止痛藥物 buprenorphine。在術後一小時起每隔 15 分鐘給予共三個基礎劑量過後，開始給予連續的生理食鹽水靜脈點滴輸注 (NaCl 0.9%，20 ml/h)，並等病患提出止痛要求才再給予一固定劑量的 buprenorphine。這三組病患的變項是在於他們會被告知其所接受的連續點滴輸注的功效不同：第一組的病患，被如實告知所接受的點滴是補充水分用的生理食鹽水，未提及其他特別功效；第二組的病患，同意參予一個雙盲試驗，被告知點滴可能內含低量的 buprenorphine 可以止痛，也可能只是生理食鹽水；第三組的病患，被告知點滴內已含低量的 buprenorphine。最後，病患要求的止痛藥累積劑量由多到少依序是第一組、第二組及第三組病患 (表 5)。分析三組患者隨時間變化的疼痛程度的曲線皆重疊，亦即三組病患用不同的止痛劑量達到相同的疼痛控制，越是相信自己的連續點滴內含基礎止痛藥的患者，所要求追加的止痛藥頻次就越少。

當患者相信他正在接受止痛藥物輸注，即使事實上只是生理食鹽水，也會發揮某種程度的止痛效果。這個臨床試驗的結果告訴我們，當止痛藥物的效果在口頭上被強調，甚或誇大，竟真的可以增加止痛功效。這是病人對止痛藥效果的正向預期心理被加強，進而擴大了安慰劑效應所致。

| 組別 | 第一組 | 第二組 | 第三組 |
|--|-------|---------------------------|-----------------------|
| 告知病患靜脈輸液所具有的 功效 (實際上三組都是生理食鹽水) | 生理食鹽水 | 生理食鹽水 或內含 buprenorphin | 內含止痛劑 buprenorphin |
| 病患要求注射止痛劑 (buprenorphin) 的三天累積總劑量 (mg) | 11.55 | 9.15 | 7.65 |

表 5：在這個開胸術後病患的疼痛控制臨床試驗中，當點滴輸液被賦予的口頭意義不同時，明顯改變了病患要求的止痛藥總劑量。

如果相信治療會有效，結果就真的有效，這是「心誠則靈」。反之如果病患認定自己接受的治療是無用的，又會產生甚麼影響？我們再舉一個例子來看當病患對自己所接受的治療的信心可以對病情造成何等效應。

McRae 等學者進行了一個巴金森氏病手術治療的雙盲試驗，總共有 30 位患者，其中 12 人接受人類胚胎多巴胺神經元移植手術，其餘 18 人接受偽手術 (sham surgery)，並在術後一年之內定期紀錄每個病患對於自身接受的手術之真假的看法 (真的移植手術或偽手術)。經過一年共四次的追蹤，自認為自己接受了真的移植手術的患者逐漸減少，由一

開始的 22 位遞減到最後剩下 10 位；而自認為自己接受了偽手術的患者逐漸增加，由 8 位增加到最後共 20 位患者這樣認為。

若以實際接受的術式分成兩組來比較，接受真的移植手術和接受偽手術的兩組患者在術後一年間的生活品質評估皆顯示有逐步改善，前者的改善程度雖較後者多，但差距不大。然而，若以病患自認為自己所接受的術式分成兩組來比較一年之間的多種生活品質評估指標，自認為接受移植手術的患者的改善程度明顯大過於自認接受偽手術的患者的改善程度，且兩組之間的差距居然大過於用實際接受術式來分組比較所得到的差距。交叉分析發現，所有患者當中改善最多的是實際接受移植手術且也自認為自己接受移植手術的患者；而其次是實際接受移植手術但自認為自己接受假手術的患者，與實際接受假手術且但自認為自己接受移植手術的患者（兩者差距很小）；而實際接受假手術且也自認為自己接受移植手術的患者則反而退步。

從這樣的結果告訴我們，病患的病情是否能改善，除了實際所接受的術式是真的移植手術或偽手術的差別之外，病患心中所認定自己所接受的術式也很重要。只要相信自己接受了移植手術，不管實際上是真或假，對運動功能及生活品質改善就有正向幫助。反之，若自認自己接受的是偽手術，即使實際上是接受真的移植手術，也將使應有的效果折損。所以，「相信」自己接受的治療是會有效的，它的確可能因此變得更有效；若「否定」自己接受的治療，它原本應有的效果可能因此無法發揮，甚至使病情更糟。

由此可知，「預期心理」足以改變療效：樂觀的期望與充分的信任可以產生正向的「安慰劑反應」，增強治療的成果；而悲觀的預想與焦慮的質疑卻可能產生負面的「反安慰劑反應」，進而抵消應有的療效。在這裡要強調的是，產生正向期望與信任感並非病患本身的「責任」，醫師在此應扮演一個關鍵的角色。在過去已經有不少的研究結果顯示醫者的「口語提示」足以改變病患的「期望」，進而改變安慰劑效應，甚或製造出反安慰劑效應。從臨床角度來看，醫者若能清楚客觀地解釋病情及預後，可減低病患對自身病情的疑慮，先一步建立病患對醫師的信任及接受治療的信心。再來讓病患明瞭並能參與自己的治療計畫擬定，可減少病患在龐大醫療系統中的無助感，增加其醫囑遵從度。事先解釋所開立藥物的適應症，提醒可能發生的副作用以及若真的發生後的處理方法，提升用藥安全度，能讓病患安心且樂意接受治療。如果能夠建立這些基本的良好醫病關係，在病患看診完回家服藥之前，「安慰劑反應」就已經產生了。

制約

俄國的生理學家 Pavlov 在進行狗的消化生理實驗過程中觀察到，在實驗室中待久了的狗不單只在進食時才流口水，牠們也會因為看到裝肉碗，或發現負責餵食的人走近等刺激而流口水。Pavlov 進一步研究後發現，將食物和另一個原本和被餵食不相關的中性刺激（neutral stimulus）（例如鈴聲）配對出現多次以後，這個中性刺激的單獨出現也可以引起狗的唾液分泌。Pavlov 將這種歷程稱為制約（conditioning），並在 1927 年發表了名為古典制約（classic conditioning）的理論，以有別於 1913 年 Thorndike 發現的另一種制約：操作制約（operant conditioning）。

在古典制約的典型範例中，可重複的非制約刺激（unconditioned stimulus）能夠引起非制約反應（unconditioned response），且不需經過學習；而初始中性刺激要能轉變成為制約刺激（conditioned stimulus），進而引起制約反應（conditioned response），則是需要經過學習的。例如：因進食而引起狗的口水分泌，進食是非制約刺激，而口水分泌是非制約反應，這是自然就有的生理反應，與學習無關。但要讓鈴聲成為一種制約刺激，必須將鈴聲和食物配對出現多次以後，使狗進行學習過程（即制約），才能產生像食物一般能引起狗口水分泌的制約反應。

除了上述的例子，後來的研究發現古典制約也可以發生在免疫系統。在 Goebel 所做的實驗中，連續三天同時給予健康受試者服用免疫抑制劑（cyclosporin）及一種具有受試者前所未「聞」的特殊氣味的飲料，意在試圖將非制約刺激（cyclosporin 造成的免疫抑制反應）及中性刺激（有特殊氣味的飲料）配對。三天過後受試者停止服用免疫抑制劑，免疫抑制反應也消失。但當受試者再度喝到同一種具有特殊氣味的飲料時，免疫抑制反應又再度出現，代表飲料已經成為制約刺激，免疫系統也會產生制約反應。

臨床上當病患累積了反覆多次的良好治療經驗，原本應與療效無關的中性刺激可能被轉變成為制約刺激，形成制約反應。例如與病患先前治療經驗中有效的藥物之外觀相似的藥丸、曾經成功治療過他的同一位醫師，或是有著良好就醫經驗的同一家醫院，都可能在日後其他療程中帶來較高的安慰劑反應。

預期心理與制約之間的關係

預期心理與制約是安慰劑反應的兩個主要機轉，接下來我們想要探究的是：要產生安慰劑反應，此兩機轉是有其一即可，或必須同時存在？是互相加強，抑或互相排斥？首先讓我們先來看下面這個有趣的實驗結果。

Benedetti 等人進行了一個以加壓法（tourniquet technique）製造前臂缺血性疼痛的實驗，將受試者分成五組，在連續五天給予不同的介入方式（藥物或口頭提示，請見表6），來比較各組對疼痛忍受的時間長短。

| | 第一天 | 第二天 | 第三天 | 第四天 | 第五天 |
|-----|------|--------------------|-------------|---------------------------|------|
| 第一組 | 沒有治療 | 沒有治療 | 沒有治療 | 沒有治療 | -- |
| 第二組 | 沒有治療 | 注射安慰劑 (告知為止痛劑) | 沒有治療 | -- | -- |
| 第三組 | 沒有治療 | 注射反安慰劑 (告知為增痛劑) | 沒有治療 | -- | -- |
| 第四組 | 沒有治療 | 注射Ketorolac | 注射Ketorolac | 注射安慰劑 告知為 Ketorolac | 沒有治療 |
| 第五組 | 沒有治療 | 注射Ketorolac | 注射Ketorolac | 注射反安慰劑 | 沒有治療 |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--------|--|
| | | | | 告知為增痛劑 | |
|--|--|--|--|--------|--|

表6：受試者對前臂缺血性疼痛忍耐度實驗設計：1) 第一組受試者未受任何介入；2) 第二組受試者在第二天接受被口頭賦予止痛效果的安慰劑；3) 第三組受試者在第二天接受被口頭賦予增強疼痛度作用的「反安慰劑」；4) 第四組受試者在第二、三天接受止痛劑 (Ketorolac) 注射，第四天接受安慰劑注射；5) 第五組受試者在第二、三天接受止痛劑 (Ketorolac) 注射，第四天接受被口頭賦予增強疼痛度作用的「反安慰劑」注射。

各組結果如下：

- 1) 第一組是控制組，受試者的疼痛耐受時間在實驗進行的四天當中並無差異。
- 2) 第二組受試者在接受安慰劑當天的疼痛耐受時間小幅增加，但隔天又恢復基礎值。3) 第三組受試者在接受反安慰劑當天的疼痛耐受時間明顯降低，但隔天亦恢復基礎值。
- 4) 第四組受試者在接受止痛劑注射的第二、三天疼痛耐受時間明顯增加，第四天接受安慰劑後的疼痛耐受時間明顯增加，雖不如真正的止痛劑效果好，但比第二組的受試者（未先接受過真正的止痛劑）對安慰劑的反應明顯要好。
- 5) 第五組受試者在接受止痛劑注射的第二、三天疼痛耐受時間明顯增加，第四天接受反安慰劑後的疼痛耐受時間仍明顯降低到基礎值以下，但仍比第三組的受試者（未先接受過真正的止痛劑）接受反安慰劑時的效果要好些。

這個實驗的結果最令人注目的部分，在於它探討了預期心理與制約兩種不同機轉在疼痛治療的安慰劑效應中的個別角色與彼此關聯。上述結果顯示，安慰劑有輕度的止痛能力，事先給予止痛劑進行制約後，安慰劑效應會更強（正向預期心理與制約相加成）。反安慰劑則有明顯的反效果，即使已經給予止痛劑進行制約，反安慰劑一樣可以抵消掉大部分的安慰劑效應（制約被負面的預期心理抵消）。此結果暗示著在疼痛的控制方面，制約的形成與否受到預期心理很大的影響。更進一步推論，在疼痛控制方面，制約的歷程可能需透過預期心理來完成。

舉另一個在臨床上常見的情況來說，一個病患因為慢性偏頭痛到某家醫院某位醫師的門診就醫，接受多種預防性藥物及一種急性緩解藥物治療，結果成效很好。後來這家醫院因故更改該急性緩解藥物的品項，由台廠藥轉為原廠藥，藥丸外型及品名不同但成分相同，結果病患回診抱怨「新的」止痛藥效果較差。醫師解釋緣由，並向病患保證成分不變，且原廠藥「較昂貴」之後，下一次患者就回報說這顆藥又恢復往常的療效。在這個例子當中，先前有效的止痛藥物可能同時產生了正向預期心理與制約效應。當藥物外觀改變，醫生又沒事先解釋，病患產生負面的預期心理，便抵消掉這些安慰劑效應，只剩原本的藥理作用，所以效果較差了。但經過澄清，病患重新建立正向預期心理，先前的安慰劑效應再度回復。

§ 結語

最後要強調的是，在臨床醫療過程中我們不會給病患假藥丸當安慰劑，但我們可以透過一些用心使「安慰劑反應」發揮，並且讓「反安慰劑反應」降低。在這個過程中，最重要角色是醫師，而非藥物，有一個深具意義的研究結果可以印證這個觀念（請見表7）。這個臨床研究的最大意義在於，如果專科照會和安慰藥丸同為變項，安慰藥丸變得毫無重要性，醫師的詳細診察與解釋病情才是能讓病人相信自己並沒有問題，進而使症狀改善。

其實，一個好醫生，才是最管用的「安慰劑」。

| 專科照會 | 有 | | 無 | |
|------|-----|---|-----|---|
| 安慰劑 | 有 | 無 | 有 | 無 |
| 改善比率 | 64% | | 39% | |
| 安慰劑 | 有 | | 無 | |
| 專科照會 | 有 | 無 | 有 | 無 |
| 改善比率 | 53% | | 50% | |

表7：Thomas 等人將 200 個主訴某些無特異性症狀，但客觀檢查完全沒有任何異常的患者，依有無給予安慰劑及有無接受專科照會交叉組合分成四組。經過兩週後發現，若依有無給予安慰劑來比較，改善程度並無差別；但若依有無接受專科照會來比較，改善程度有明顯差別。

§ 參考文獻

1. de Craen AJ, Tijssen JG, de Gans J, Kleijnen J. Placebo effect in the acute treatment of migraine: subcutaneous placebos are better than oral placebos. *Journal of Neurology* 2000;247:183-8.
2. Bendtsen L, Mattsson P, Zwart JA, Lipton RB. Placebo response in clinical randomized trials of analgesics in migraine. *Cephalalgia* 2003;23:487-90.
3. Loder E, Goldstein R, Biondi D. Placebo effects in oral triptan trials: the scientific and ethical rationale for continued use of placebo controls. *Cephalalgia* 2005;25:124-31.
4. Macedo A, Farré M, Baños J. A meta-analysis of the placebo response in acute migraine and how this response may be influenced by some of the characteristics of clinical trials. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2006;62:161-72.
5. Van der Kuy P-HM, Lohmann JJHM. A quantification of the placebo response in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2002;22:265-70.
6. Banos J, Farre M, Macedo A. Placebo Response in the Prophylaxis of Migraine: A meta-analysis. *European Journal of Pain* 2008;12:68-75.
7. Linde K, Streng A, Jürgens S, et al. Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2118-25.
8. Reuter U, Carpay J, Boes C, et al. Placebo adverse events in headache trials: headache as an adverse event of placebo. *Cephalalgia* 2003;23:496-503.

9. Storey JR, Calder CS, Hart DE, et al. Topiramate in migraine prevention: a double blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001;41:968–75.
10. Pollo A, Amanzio M, Benedetti F, et al. Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain* 2001;93:77-84.
11. McRae C, Cherin E, Yamazaki T, et al. Effects of perceived treatment on quality of life and medical outcomes in a double-blind placebo surgery trial. *Archives of General Psychiatry* 2004;61:412-420.
12. Pavlov I.P. Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. London: Oxford University Press (1927) .
13. Goebel M, Trebst A, Steiner J, et al. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *The FASEB Journal* 2002;16:1869–73.
14. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, et al. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *The Journal of Neuroscience* 2003;23:4315-23.
15. Thomas KB. General practice consultations: is there any point in being positive ? *British Medical Journal* 1987;294:1200-2.

研討會訊息

★第四屆北區頭痛專家讀書會

時間：100 年 9 月 24 日（星期六） 15:00~ 17:50

地點：老爺大酒店 B1 會議室（台北市中山北路二段 37 之一號）

神經專科繼續教育學分：2

| 時間 | 主題 | 演講者 | |
|-------------|---------------------------|------------------|---------------------------|
| 14:45~15:00 | 簽到 | | |
| 15:00~15:10 | Opening | 台北榮民總醫院 王署君 醫師 | |
| 15:10~15:50 | Migraine and mitochondria | 徐昌鴻 醫師 三軍總醫院 | 主持人 吳進安 醫師 關渡醫院 |
| 15:50~16:30 | Childhood migraine | 范碧娟 醫師 台大醫院 | |
| 16:30~16:40 | Q & A | | |
| 16:40~16:50 | Break | | |
| 16:50~17:30 | Triptans update | 賴資賢 醫師 亞東紀念醫院 | 王署君 醫師 台北榮民總醫院 |
| 17:30~17:40 | Q&A | | |

| | | |
|-------------|----------------------|----------------|
| 17:40~17:50 | Discussion & Closing | 台北榮民總醫院 王署君 醫師 |
|-------------|----------------------|----------------|

★第 22 屆南區頭痛專家讀書會

時間：2011 年 9 月 24 日（週六）下午 15:00~18:00

地點：高雄長庚神經內科討論室 10F

地址：高雄市鳥松區大埤路 123 號 服務電話：07-7317123

神經專科繼續教育學分：2

| 時間 | 題目 | 主講人 | 座長 |
|-------------|--|--------------------|---------------|
| 15:00~15:10 | Opening remark | 高長神經內科 李連輝 醫師 | |
| 15:10~15:50 | Recurrent Focal Headache at the Left Parietal Area | 高長神經內科 陳偉熹 主任 | 主持人 小港神經內科 |
| 15:50~16:20 | Case discussion | 高長神經內科 張雅婷 醫師 | 盧相如主任 |
| 16:20~16:40 | Coffee break | | |
| 16:40~17:20 | Headache in Anti-Phospholipid Syndrome | 高長神經內科 李連輝 醫師 | 高榮神經內科 |
| 17:20~17:50 | Case Sharing | 高長神經內科 蘇承珊 醫師 | 施景森醫師 |
| 17:50~18:00 | Discussion/Close remark | 台南活水神經內科 王博仁 院長 | |
| 18:00~18:30 | 簡餐便當(同會場) | | |

★第 10 屆中區頭痛專家讀書會

時間：100 年 9 月 25 日（星期日）下午 15:30~18:30

地點：台中 永豐棧酒店 **大墩館 3F 303 廳** (原永豐棧酒店隔壁新館)

地址：台中市西屯區大墩 20 街 37 號 服務電話：04-232 6-8088)

神經專科繼續教育學分：2.5

| 時間 | 主題 | 演講者 | 座長 |
|-------------|--------------------------------------|------------------|---------------|
| 15:30~15:35 | Opening | 光田醫院 楊鈞百 醫師 | |
| 15:35~16:20 | The role of blood vessel in migraine | 林新醫院 陳炳錕醫師 | 主持人 台南活水神經 |
| 16:20~17:05 | CGRP in migraine | 沙鹿童綜合醫院 王馨範醫師 | 內科診所 |

| | | | |
|-------------|------------|-------------------|-------|
| 17:05~17:45 | 針灸與頭痛 | 國立陽明大學醫藥研究所 邱仁輝教授 | 王博仁院長 |
| 17:45~18:15 | Discussion | 全體 | |
| 18:15~18:30 | Closing | 台北榮民總醫院 王署君 教授 | |

★2011年頭痛學術專題研討會暨第三屆第一次會員大會

主題：「頭痛照護：實證或經驗？」

繼續教育積分：神經內科：會前會 2 / 大會 3 神經外科：10 小兒神經專科：5

【會前會】

時間：100年10月15日（星期六） PM 15:00 ~ PM 17:15

地點：台大國際會議中心 301 室（台北市中正區徐州路 2 號）

| | | | |
|------------------|---|--|--|
| 15:00~15:05 | Opening Remarks 歡迎辭 | 王署君 理事長（陽明大學） | |
| 座長：王署君 理事長（陽明大學） | | | |
| 15:05~15:45 | Vestibular Migraine: An Overview 前庭偏頭痛概述 | 許立奇醫師 台北榮民總醫院 | |
| 15:45~16:25 | Migraine preventive roles of Flunarizine and Amitriptyline : evidence of laboratory and base-evidence medicine 氟桂利嗪與阿米替林的偏頭痛預防作用：實驗室與循證依據 | 萬琪教授 江蘇省人民醫院 | |
| 16:25~17:10 | New targets for migraine drugs 偏頭痛藥物治療新目標 | Prof. Jes Olesen (University of Copenhagen, Denmark) | |
| 17:10~17:15 | Closing | 王署君 理事長（陽明大學） | |

【大會】

時間：100年10月16日（星期日） AM 09:30 ~ PM 15:30

地點：台大國際會議中心 301 室（台北市中正區徐州路 2 號）

| 時間 | 題目 | 主講人 | 座長 |
|-------------|---|---|-----------------|
| 09:30~09:40 | Opening Remarks 開幕致辭 | 王署君 理事長（陽明大學） | |
| 09:40~10:10 | Guideline of Cluster headache treatment 叢發性頭痛治療準則 | 陳炳錕 林新醫院 | 蔡崇豪主任 中國醫藥大學 |
| 10:10~10:50 | Update on headache classification 頭痛分類搶先看 | Prof. Jes Olesen (University of Copenhagen, Denmark) | 王署君理事長 陽明大學 |
| 10:50~11:10 | <i>Refreshment Break</i> 中場休息 | | |

| | | | |
|-------------|--|------------------|-------------------|
| 11:10~11:50 | Throbbing headache : from mechanism to therapeutic 搏動性頭痛：從機制到治療 | 萬琪教授 江蘇省人民醫院 | 王署君 理事長 陽明大學 |
| 11:50~12:10 | 第三屆第一次會員大會暨理監事選舉 | 全體會員 | 王署君 理事長 陽明大學 |
| 12:10~13:45 | <i>Lunch Break</i> 午餐 | | |
| 13:45~14:15 | Photophobia in Migraine Headache 偏頭痛之畏光 | 盧相如主任 小港醫院 | 吳進安院長 關渡醫院 |
| 14:15~14:45 | Exertional headache 運動頭痛 | 陳彥宇醫師 彰化基督教醫院 | 王博仁院長 台南活水診所 |
| 14:45~15:15 | Rare headache series 罕見頭痛系列 | 陳世彬醫師 台北榮民總醫院 | 傅中玲 教授 台北榮民總醫院 |
| 15:15~15:30 | Closing Remarks 閉幕致辭 | 王署君 理事長 (陽明大學) | |

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