

頭痛電子報第九十期

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

發刊日期：101 年 1 月

發行人：台灣頭痛學會

【本期內容】

Migraine 100 (偏頭痛 100 年) -----黃子洲醫師
研討會訊息-----春季頭痛再教育

本期內容由黃子洲醫師提供，介紹「Migraine 100」。回顧偏頭痛百年來發展的歷史，也是各式醫學發展歷程的縮影。希望藉由本文能讓大家對頭痛醫學發展的里程碑有更進一步的了解。

2012春季頭痛再教育研討會將於三月間在北中南三區分別舉行，詳細議程如下，歡迎踴躍報名參加。

台灣頭痛學會敬啓

Migraine 100 (偏頭痛 100 年)

作者：活水神經內科診所 黃子洲 醫師

醫學的發展，先從對疾病的觀察，病理假說的推測，檢驗方法的發展，治療的嘗試，理論的驗證，重複新的病理假說，再次的理論驗證．．．一路發展而來，偏頭痛也是如此。一百年來從麥角胺的使用開始，到現在研究角度已經深入到離子通道和基因的研究，這當中有許多想法、假說被發表在無數的論文上，病理假說從最早的神經源性，血管性理論，神經傳導物質到基因和分子生物的假說一路演變進展；檢查方法從早期的 EEG，腦血流測定到 PET。我們在這裡的討論，將從 1910 年開始，利用 15 篇深具代表性的論文，回顧一下偏頭痛百年來發展的歷史，也像是各式醫學發展歷程的縮影。

歷史將區分為以下四個階段

- ~1940 Ergotamine and migraine
- 1940-1980 CSD , Serotonin and Neurogenic inflammation
- 1980-1990 New era of migraine
- 1990~ Recent advance in migraine

~1940 Ergotamine and migraine

Ergotamine (1918-1938)

在 20 世紀早期，偏頭痛最重要的發現，就是麥角胺的使用。麥角是穀類作物被真菌感染所形成的產物，Stoll 從麥角中分離出麥角胺，當時認為麥角胺有緩解交感衝動的效果，而偏頭痛被認為是因為交感神經張力異常造成的。於是用它來治療所有的交感張力過強的疾病，例如偏頭痛，癩癩症，蕁麻疹等。麥角胺進入美國市場後，也有了靜脈注射的製劑，使用增加。Graham 和 Wolff 從頸動脈血流直接偵測和從 CSF 的脈動間接偵測腦內動脈血流，確定麥角胺靜脈注射後血流脈動幅度的減小和頭痛嚴重度的變弱有明顯時間上的相關。從而確立了偏頭痛發生病理的血管性理論，認為就是因為血管不正常的搏動與擴張，牽扯到動脈管壁的痛覺神經，產生頭痛。而麥角胺會收縮血管，所以可以治療偏頭痛，從此推翻了交感神經張力異常的理論。多年以來，麥角胺以及其衍生物 dihydroergotamine 一直是治療偏頭痛唯一的專一性藥物。到最近，歐洲神經醫學界的共識，仍認可麥角胺用於較不常發作，或是發作時間較長的偏頭痛病人。

Pain-Sensitive Structures in the Head (1940).

1930 年代，Ray 和 Wolff 研究了頭部對疼痛敏感的結構，並做出結論，他們採用局部麻醉的方式為 30 個人執行腦外科手術，並讓受測者可以保持清醒與醫師溝通他們的痛感。這是一篇被引用非常多次的大作，他刺激了病人的顱內結構，並畫出牽引痛在頭部投射的部位，他也告訴了我們，顱內的疼痛敏感結構包括了靜脈竇，硬腦膜動脈，接近顱底的動脈和硬腦膜；而頭骨，腦實質，其餘部位的硬

腦膜，軟腦膜，腦室內襯和脈絡叢等則是疼痛不敏感的結構。而且若是小腦天幕以上的結構受刺激，疼痛會投射到耳朵以前的區域，大致是呈現在三叉神經的支配範圍；小腦天幕以下的刺激則大致是投射到舌咽、迷走和前三節頸椎神經的支配範圍。當然以現在的知識來補充，我們知道若是長時間的刺激在前述所謂的不敏感區域，或是很大範圍的刺激，其實仍然會造成疼痛，明顯的例子像蜘蛛膜下腔出血或是腦膜炎的時候。

1940-1980 CSD , Serotonin and Neurogenic inflammation

Lashley's description of spreading scotoma(1941)

Lashley 是哈佛大學的心理學教授，他本身是前兆型偏頭痛的患者，他在 1941 年發表一篇文章，把他超過百次的視覺前兆發作紀錄下來，注意到前兆症狀的變化形狀是固定的，他推測盲點擴大和閃爍光芒的病理機轉可能是來自視覺皮質的壓抑性和興奮性變化，然後範圍逐漸擴大產生的結果，他量出視覺前兆開始到恢復的時間，需約 20 分鐘，並計算出病理變化在視覺皮質散布的速度為每秒 3mm，並下結論說病變是先興奮然後壓抑，當然有時只有壓抑而無興奮。

Cortical spreading depression (CSD) of Leão(1944)

三年後(1944 年)，也是在哈佛大學，正在修 PhD 學位的 Leão，為了實驗癲癇症而使用電極刺激兔子大腦皮質，發現不但沒有出現癲癇波卻反而終止了腦部的電氣生理活動，而且這個腦波被終止的部位，從刺激點為圓心漣漪狀向四周擴散，直到邊緣，而在 5-10 分鐘後，電氣生理活動才依照相同順序從圓心恢復。陸續的幾篇文章中他認為，這個皮質傳播性抑制(CSD)的現象可以解釋偏頭痛的前兆表現。有趣的是 Leão 並不知道 Lashley 的描述，Leão 也沒有想到要去計算 CSD 散布的速度，後人幫他計算的結果，確實是每秒 3mm。直到 1958 年，Milner 才把 Lashley 和 Leão 的發現連結起來。

Serotonin and the introduction of methysergide(1959)

在 1948 到 1953 年間，血清素被發現甚至可被合成。Wolff 發現在血管周圍注射血清素，會造成偏頭痛樣的症狀。Sicuteri 另外注意到偏頭痛發作時，血清素的代謝物 5-HIAA 排出量會增加，促成了使用 methysergide(是一種血清素拮抗劑)做為預防偏頭痛的想法，他做了兩次隨機對照試驗(RCT)，發現確實有效果。雖然 methysergide 會有後腹膜或胸膜組織纖維化的副作用，但仍然是偏頭痛預防的後線藥物。Methysergide 後來也被發現它其實也是 5-HT_{1B} 的促效劑，所以它也不單只有預防性效果而已。

Spreading oligemia in migraine with aura(1981)

偏頭痛的血管性理論，促成了局部腦血流測定的實驗發展。使用 Xenon-133 標記去測定，Olesen 發現在前兆發生之時，局部腦血流是減少的，而且血流減少由後

往前散布，持續時間 15 到 45 分鐘，而有些病人在此時會開始頭痛，Olesen 在文章的結論中認為，單純的血管收縮理論不能解釋偏頭痛的發生，可能需要考慮到神經細胞層面，或是腦血管障壁的問題。CSD 原來被認為是腦血流灌流過多時出現的狀況，與 Olesen 的觀察相反。但是後續的研究也發現，在前兆期腦部的灌流不足後來會變成血液灌流過多。在此，因為無前兆的偏頭痛並未被發現有局部腦血液灌流變化的情形，所以有人認為有無前兆的偏頭痛病理原因可能各不相同。但是後來使用 PET 的研究，又發現無前兆的偏頭痛也有發作起始枕葉灌流不足的現象，但是並非所有的報告都如此，尚待進一步的研究。也有使用 MRI-BOLD 訊號的研究，發現在紅核和黑質的訊號改變早於枕葉，暗示了偏頭痛的發源點。

Oligemia in the wake of CSD in rats(1982)

Lauritzen 的研究把 CSD 和血液灌流的變化做了連結，他的結論發現在 CSD 剛發生的時候，血液確實是灌流過多，在之後則是降低到低於正常，而且可以持續一小時之久，血液灌流的變化只有侷限在大腦皮質。根據計算，血流灌流不足的散布速度大約是每秒 2mm。

Neurogenic inflammation theory of migraine(1984)

1979 年，有一個假說被提出，認為偏頭痛是因為三叉神經不正常釋放了 P 物質，進一步造成去極化出現了更多的神經傳導物質，最後產生痛覺和血管擴張。後來也證實在軟腦膜和蜘蛛膜的確實有 P 物質存在，這些本來屬於傳入神經的傳導物質因為有血管擴張和增加通透性的效果，於是反向造成了發炎反應，Moskowitz 在他的文章中總結，認為三叉神經支配血管的纖維是偏頭痛發生的病源。後來也發現麥角胺製劑、翠普登和消炎止痛藥可以在周邊阻斷小神經纖維(C 或 A-delta)的神經性發炎反應，目前認為這個效果作用於自三叉感覺神經元 5-HT_{1B/1D} 接受器。所以，可治療偏頭痛的藥物均有抑制神經源蛋白質滲出(neurogenic protein extravasation, NPE)的能力，可是相對的，一些可以抑制 NPE 的新型藥物，卻沒有抑制偏頭痛的效果，因此硬腦膜的神經源性發炎在偏頭痛中扮演的角色還不能確定。

1980-1990 New era of migraine

A new headache classification(1988)

雖然有一個特別委員會在 1962 年就對偏頭痛下了定義，但是都是使用沒有明確定義的形容詞來描述，一直到 1981 年國際頭痛學會成立，其下設立國際頭痛分類委員會，由 Olesen 領導，於 1988 年出版國際頭痛分類，將頭痛分為十三種，包含四種原發性頭痛，而且採用操作型定義，使得頭痛學的研究可以有一致的依據。對於偏頭痛，則區分為有預兆和無預兆兩種，而不是像以前只叫做典型偏頭痛和尋常偏頭痛。第二版頭痛分類在 2004 年出版，分類為十四種頭痛，增加了精神疾病相關的頭痛。偏頭痛相關主要的改變，是前兆型偏頭痛只要有典型前兆

出現，其後所跟隨的頭痛再區分為偏頭痛型頭痛或是其他型態的頭痛。散發性的偏癱偏頭痛則是新分類。慢性偏頭痛則於 2006 年又再次做出修訂，更加擴展了定義範圍。

A new drug for migraine –the discovery of sumatriptan(1988)

第一個翠普登，sumatriptan，在 1991 年在歐洲開始可用，這是第一個由實驗室中產生的偏頭痛急性治療藥物，它是 5-HT_{1B/1D} 的促效劑，經過了許多 RCT 的試驗，已確定它的療效，特別是皮下注射的劑型，緩解率可達 70%。後來也出現 sumatriptan(85mg)和 proxen(500mg)的複方製劑，大規模的 RCT 試驗，發現比之單方 sumatriptan 更有效果。雖然如此，在臨床上大部分的病人還是不夠滿意，感受到的 2 小時解除率大約是 30-40%。

Migraine and calcitonin gene-related peptide(1990)

在 1983 年，一個新的神經肽 CGRP(calcitonin gene-related peptide)被發現，它出現在大腦血管的神經，是一個強力的腦血管擴張劑。刺激人類的三叉神經節會造成臉潮紅，並在頸外靜脈釋放出 P 物質和 CGRP。Goadsby 發現不論是有沒有預兆的偏頭痛發作時，可以在頸外靜脈偵測到增加的 CGRP 和 P 物質。研究也顯示使用 sumatriptan 和 dihydroergotamine 可以阻斷 CGRP 的釋放，並減緩頭痛。雖然並不是所有的研究都得出同樣的結果，但是注射 CGRP 也確實會導致偏頭痛患者產生延長發作的偏頭痛。基於這樣的現象推測，CGRP 的拮抗劑開始被研發，以期能治療偏頭痛。四個 RCT 研究 CGRP 拮抗劑於偏頭痛的急性治療，包括針劑 oclegepant 和口服的 telcagepant，都證明有很好的效果。但是因為有一些肝臟轉胺酶升高的副作用，使的這類藥物的前途未卜。

1990~ Recent advance in migraine

The brainstem “migraine generator” – PET studies in migraine(1995)

1995 年，Weiller 使用 PET 檢查偏頭痛發作的病人，可以看見發作時對側大腦半球的帶狀迴和聽、視覺的皮質以及腦幹都有血流增加的現象，當使用 sumatriptan 止痛後，只有腦幹的異常仍持續存在，Weiller 猜測腦幹可能才是偏頭痛的源頭。

Migraine as a channelopathy? Research from the genetic perspective(1996)

偏頭痛研究的突破是基因相關的研究。就偏頭痛病患一等親出現偏頭痛的機率，前兆型大約是非前兆型的四倍，所以這兩種偏頭痛可能是不同的疾病，當然也有人認為這是同疾病的不同表現(continuum)。1993 年，巴黎的研究團隊報告家族性偏癱偏頭痛(FHM)的基因位在 19p13，但很快就發現，約只有 50%的 FHM 家族有這個基因缺陷，1996 年，Ophoff 在 *Cell* 上發表，認為 FHM 的基因缺陷是在一個鈣離子通道 CACNA1A。從此以後，一直有研究想要找出可能在離子通道上偏頭痛的基因缺陷，但卻還沒有可讓眾人信服的證據。

Meningeal sensitization, central sensitization and allodynia(1996)

動物實驗發現，化學刺激於老鼠的硬腦膜，會敏感化腦膜傳入神經；另外的實驗發現，化學刺激老鼠的硬腦膜，會造成硬腦膜相關神經元對頭部機械力的感覺和溫度覺過度敏感化。這個所謂中樞敏感化可以用於解釋偏頭痛病人出現的異感痛 (allodynia)，臨床實證也發現提早使用 sumatriptan 可以減少異感痛的出現，也就是減少中樞敏感化。但如果已經中樞敏感化了，sumatriptan 就沒有功效，也顯示翠普登的作用位置應該是在周邊接中樞的神經元上。而對於 sumatriptan 治療無效的異感痛偏頭痛患者，使用 ketorolac (COX1/COX2 阻斷劑)靜脈注射，則仍有緩解效果。

結論

知識是歷史經驗的累積，了解偏頭痛的歷史，才能根本認識偏頭痛。不過偏頭痛雖然已經有百年的研究史，也有這麼多的論文問世，但根本的病因還沒能被徹底研究清楚，甚至神經源性和血管源性都還在爭論之中，有賴更新的檢查科技，以及更多的研究者的投入。

參考資料

One Hundred Years of Migraine Research: Major Clinical and Scientific Observations From 1910 to 2010, *Headache* 2011;51:752-778

以下是文章內列舉的代表性論文及作者

Subjects	References
Isolation and clinical introduction of ergotamine	Stoll, 1918
Further establishing the vasodilation in migraine and the constrictive action of ergotamine	Graham and Wolff, 1938
Pain-sensitive structures in the head	Ray and Wolff, 1940
Lashley's description of spreading scotoma	Lashley, 1941
Cortical spreading depression (CSD) of Leão	Leão, 1944
Serotonin and the introduction of methysergide	Sicuteri, 1959
Spreading oligemia in migraine with aura	Olesen et al, 1981
Oligemia in the wake of CSD in rats	Lauritzen et al, 1982
Neurogenic inflammation theory of migraine	Moskowitz, 1984
A new headache classification	Classification Committee of the IHS, 1988
A new drug for migraine –the discovery of sumatriptan	Humphrey et al, 1988
Migraine and calcitonin gene-related peptide	Goadsby and Edvinsson,1990
The brainstem “migraine generator” – PET studies in migraine	Weiller et al, 1995
Identification of the gene for familial hemiplegic migraine	Ophoff et al, 1996
Meningeal sensitization, central sensitization and allodynia	Burstein et al, 1996

研討會訊息

2012 春季頭痛再教育研討會-北中南

★北區春季頭痛再教育

時間：101 年 3 月 18 日(星期日) AM 09:00 ~ PM 15:00

地點：張榮發基金會國際會議中心 10F 1001 室 (北市中山南路 11 號)

時間	題目	主講人	座長
09:00~09:05	Introduction and Welcome	王博仁 理事長	
09:05~09:35	One Hundred Years of Migraine Research: Major Clinical and Scientific Observations From 1910 to 2010	彭冠博醫師/台北榮總醫院	傅中玲醫師/台北榮民總醫院
09:40~10:10	Neurobiology of medication overuse headache	陳世彬醫師/台北榮民總醫院	王署君醫師/陽明大學
10:15~11:35	<i>Refreshment Break</i>		
10:35~11:05	Treatment of Chronic Migraine	施景森醫師/高雄榮民總醫院	曾弘斌醫師/羅東博愛醫院
11:10~11:40	BOTOX®: A Novel Approach to the Treatment of Chronic Migraine	王思菁醫師/桃園聖保祿醫院	葉篤學醫師/林口長庚醫院
11:45~12:15	Facial Pain	朱俊哲醫師/林口長庚醫院	陳威宏醫師/新光醫院
12:20~13:45	<i>Lunch Break</i>		
13:45~14:15	Cortical Excitability of Migraine	賴冠霖醫師/關渡醫院	吳進安院長/關渡醫院
14:20~14:50	Obesity and Chronic Daily Headache	許永居醫師/嘉義基督教醫院	林高章醫師/奇美醫院
14:55~15:00	Closing remarks	王博仁 理事長	

北區報名連結 <http://goo.gl/TdBG0>，或請點選→



★中區春季頭痛再教育

時間：101 年 3 月 4 日(星期日) AM 09:30 ~ PM 13:00

地點：台中永豐棧 3F 劍橋廳(台中市西屯區台中港路二段 9 號)

時間	題目	主講人	座長
09:30~09:35	Introduction and Welcome	王博仁 理事長	
09:35~10:05	Treatment of chronic migraine	陳彥宇醫師/彰化基督教醫院	楊鈞百醫師/光田醫院
10:05~10:35	Stroke and headache	陳炳錕醫師/林新醫院	許弘毅副院長/童綜合醫院
10:35~11:05	Pathophysiology of medication overuse headache	王嚴鋒醫師/台北榮民總醫院	王署君醫師/陽明大學
11:05~11:20	<i>Refreshment Break</i>		
11:20~11:50	Tension type headache	張滋圃醫師/潭子慈濟醫院	劉青山副院長/彰化基督教醫院
11:50~12:20	Chronic Daily Headache in Children and Adolescents	范碧娟醫師/臺大醫院	遲景上副院長/童綜合醫院
12:20~12:50	Behavioral Management of Headache Disorders	莊凱迪醫師/心靈診所	藍祚鴻醫師/台中榮民總醫院
12:50~13:00	Closing remarks	王博仁 理事長	

中區報名連結 <http://goo.gl/vfiIh>，或請點選→



★南區春季頭痛再教育

時間：101 年 3 月 3 日(星期六) PM 14:00 ~ PM 18:00

地點：台南成大會館 3F AB 廳(台南市東區大學路 2 號)

時間	題目	主講人	座長
14:00~14:05	Introduction and Welcome	王博仁 理事長	
14:05~14:35	Pathophysiology of Medication Overuse Headache	盧相如醫師/小港醫院	王署君醫師/陽明大學
14:40~15:10	Treatment of Chronic Migraine	林高章醫師/奇美醫院	蔡景仁醫師/成大醫院
15:15~15:45	Headache during Pregnancy	廖翊筑醫師/台中榮民總醫院	傅中玲醫師/台北榮民總醫院
15:50~16:10	<i>Coffee break</i>		
16:15~16:45	Headache in the Emergency Room	李垂勳醫師/安泰醫院	劉嘉為醫師/高雄長庚醫院
16:50~17:20	Tension-type Headache	黃子洲醫師/活水診所	李連輝醫師/高雄長庚醫院
17:25~17:55	Behavioral Management of Headache Disorders	湯華盛醫師/松德北市醫院	葉宗烈醫師/成大醫院
18:00	Closing remarks	王博仁 理事長	

南區報名連結 <http://goo.gl/p1WBn>，或請點選→



本電子報以電子郵件方式寄發，內容包括台灣頭痛學會的會員通知事項，及頭痛相關文章。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！

聯絡人：秘書 陳淑玲

會址：台南市安南區安和路一段 40 號 (活水神經內科診所安河院區)

TEL：06-2810700、06-2810701 FAX：06-2810702

E-MAIL：taiwan.head@msa.hinet.net

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