

## 頭痛電子報 第224期

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：2023 年 08 月

### 【本期內容】偏頭痛與腿不寧症之相關性

北醫附醫神經科 蔡睿蘋醫師 P2

各位頭痛學會的先進及會員朋友們，大家好：

歡迎大家閱讀本期的電子報。腿不寧症為一種與睡眠有關的動作障礙疾患，與偏頭痛同樣時常干擾患者們的生活品質。儘管這兩類疾患具有不同的臨床表徵，許多研究卻揭示它們之間的共病現象，甚至可能存在雙向誘發。因此本期電子報將深入探討偏頭痛與腿不寧症之間的複雜關聯。

我們很榮幸能邀請到北醫附醫的蔡睿蘋醫師，為我們詳細回顧近年來偏頭痛與腿不寧症的多項相關文獻，探究這兩類疾患之間共病的可能病生理機轉、臨床表現，以及相互潛在影響因子。此外，蔡醫師也針對腿不寧症的治療方法對偏頭痛療效可能產生的影響，提供了分析與討論。期望透過此篇文章，得以讓我們對偏頭痛與腿不寧症之間的關係，有更全面的理解，也協助臨床上能更精準地診斷與治療這兩類疾患，進一步提升患者的生活品質！

電子報主編：三總 楊富吉醫師

### 秘書處報告：

\* 2023年第七屆第一次會員大會，預定於 2023 年 10 月 21、22日假台北漢來皇家鬱金香酒店舉辦，本次年會將會舉行理監事選舉，議程表如後列 (P8-9)，歡迎大家踴躍報名 ([連結](#))。

\* 【活動轉知】2023 世界頭痛大會 (IHC) 預定於 2023 年 9 月 14 – 17 日在韓國首爾舉行，詳細訊息請見 IHC 網頁 ([連結](#))。

學會本著服務會員的一貫精神，特邀合作旅行社幫大家代排行程，包括機票、機場接送、住宿等，以節省各位的寶貴時間。有意申請代辦的會員，請點選 ([連結](#))。

## 偏頭痛與腿不寧症之相關性

北醫附醫神經科 蔡睿蘋醫師

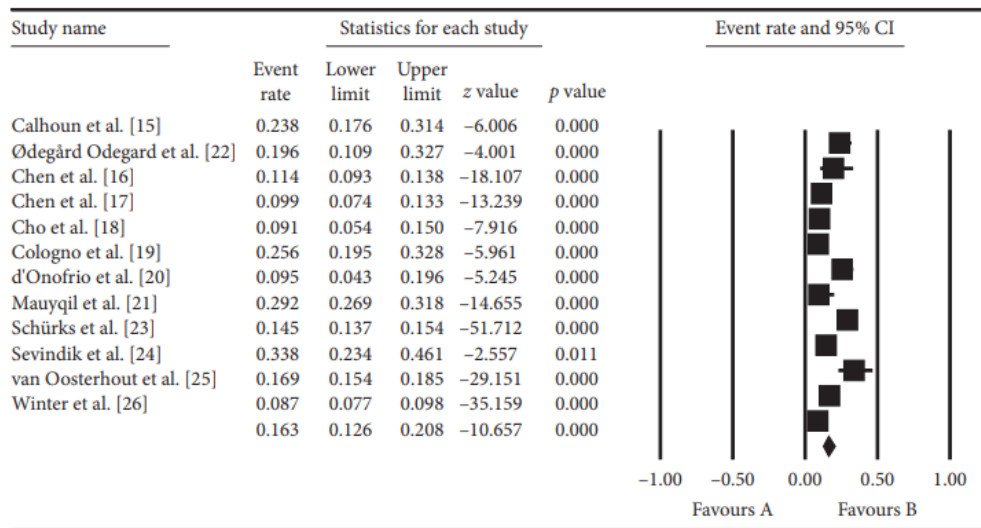
偏頭痛是廣為人知且相當廣泛的頭痛類型，偏頭痛在發作時會有中度到嚴重的表現，持續發作時可致失能而影響生活品質，它是大腦系統中皮質下的胺化合物類 (aminergic) 感覺調控失衡造成<sup>[1,2]</sup>。偏頭痛有許多誘發因子 (包括食物、氣候壓力變化、情緒壓力)，盛行率從 10% 到 18% 不等，女性比起男性之好發率更高<sup>[3]</sup>。腿不寧症 (Restless legs syndrome, RLS)，則是一種睡眠相關動作疾患，表現是於身體不動或入睡時，尤其常見於夜間，會有種肢體很想動一動的感覺 (下肢為主)，而造成病人的入睡困難失眠，嚴重時可能影響上肢或軀幹。有些研究顯示，腿不寧症於女性之發生率略高於男性<sup>[4]</sup>。儘管腿不寧症的整體原因不明，原發性腿不寧症可能與腦內的鐵濃度缺乏或多巴胺系統不穩定造成有關，次發性腿不寧症原因大致與腎衰竭、貧血、家族史與某些基因型有關<sup>[5]</sup>。

整體而言，偏頭痛與腿不寧症對於生活品質影響甚鉅，也因其高盛行率造成不容小覷的影響。許多研究顯示，比起正常健康人來說，偏頭痛病人族群會有比較高的腿不寧症盛行率<sup>[6]</sup>。2020 年 Hooman 等人針對腿不寧症在偏頭痛族群所做的系統性回顧與統合分析<sup>[7]</sup>，分析 12 個偏頭痛研究，顯示在偏頭痛病人之腿不寧症盛行率的確較高 (表 1 及圖 1)；針對給予腿不寧症患者之不同治療，對於偏頭痛的表現也會有所影響，此研究進一步表示未來將探討比較使用多巴胺促效劑對於腿不寧症治療成效與偏頭痛的關聯性。

(表 1) 統合分析收錄之 12 個研究文章

Study	Year published	Location	Age	Sample size	Prevalence
Calhoun et al. [15]	2006	North Carolina	39.47 ± 11.32	147	23.8
Chen et al. [16]	2010	Taipei	42.1 ± 13.3	772	11.3
Chen et al. [17]	2015	Taiwan	—	403	9.3
Cho et al. [18]	2015	Korea	—	143	9.09
Cologno et al. [19]	2008	Italy	37.1 ± 10.8	164	26
d'Onofrio et al. [20]	2011	Italy	38.2 ± 14.1	63	9.52
Muayqil et al. [21]	2018	Saudi Arabia	30.99 ± 10.76	1330	29.2
Ødegård et al. [22]	2010	Norway	—	51	19.6
Schürks et al. [23]	2012	Germany	62.5 ± 6.3	6857	14.5
Sevindik et al. [24]	2017	Turkey	11.36 ± 3.34	65	33.84
van Oosterhout et al. [25]	2016	Netherlands	45.1 ± 11.6	2385	16.9
Winter et al. [26]	2013	France	67.3 ± 8.2	2816	8.7

(圖 1) 統合分析及結果



### 腿不寧症是偏頭痛的重要共病

2019 年 Jing Wang<sup>[8]</sup> 等人針對 15 個研究，做偏頭痛與腿不寧症相關性之統合分析，比較偏頭痛與非偏頭痛患者之腿不寧症盛行率：每月發作 15 次以上之偏頭痛病人其腿不寧症發作比例較高，偏頭痛程度越高之病人其腿不寧症相關性較高，而偏頭痛族群的腿不寧症嚴重程度也較高；次群組分析中，孩童與青少年組的腿不寧症比例都略高於成年人組。在偏頭痛與腿不寧症之關聯程度影響，似乎在病例對照研究 (case control study) 比起橫斷面研究 (Cross-sectional study) 來得高；結論是，腿不寧症是偏頭痛的重要共病。其他會導致偏頭痛與腿不寧症相關性潛在影響因子如 (下表 2)，包括女性、有預兆型的偏頭痛、慢性偏頭痛、小於 50 歲的病患等。若以族群為基礎的病例對照研究顯示：有偏頭痛的兒童有較高的腿不寧症盛行率<sup>[9]</sup>；偏頭痛與腿不寧症會與年紀有較高相關性，尤其在 50 歲以下的族群有較高的相關性。另外，Keisuke Suzuki 等人在 2021 年報告，在偏頭痛患者與腿不寧症相關性與中樞敏感化 (central sensitization) 可能有關<sup>[10]</sup>，有中樞敏感化的偏頭痛，比起沒有中樞敏感化有三倍高的腿不寧症機會。

(表 2) 性別、有無預兆、陣發或慢性偏頭痛、年齡與腿不寧症之間的相關性

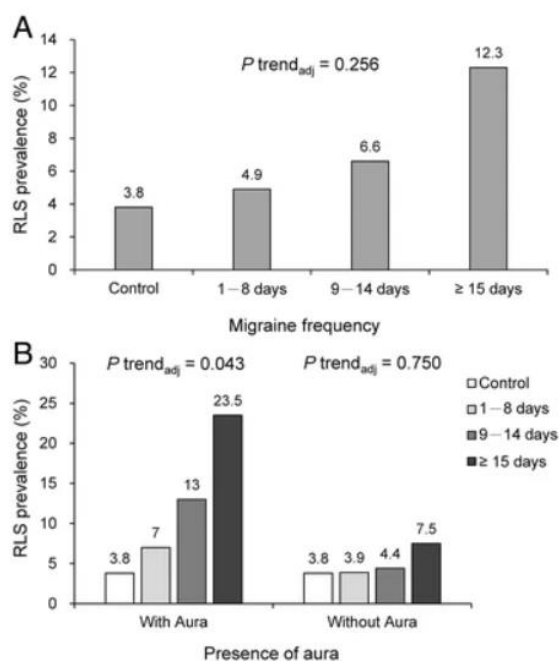
Potential factors	Study	Studies design	Categories	Results [OR (95% CI)]
Gender	Lucchesi	Case-control	Men	3.32 (1.05–10.49)
			Women	3.77 (1.87–7.57)
Aura status	Winter	Cross-sectional	Men	1.20 (1.04–1.38)
			Women	1.22 (1.13–1.32)
	Schurks	Cross-sectional	MA	3.80 (1.47–9.82)
			MO	3.61 (1.97–6.61)
	Lucchesi	Case-control	MA	8.08 (2.96–22.07)
			MO	1.99 (1.24–3.20)
	van Oosterhout	Case-control	MA	1.74 (1.08–2.79)
			MO	3.10 (1.06–9.10)
Lin	Case-control	MA	1.23 (0.43–3.58)	
		MO	1.27 (1.10–1.48)	
Schurks	Cross-sectional	MA	1.24 (1.09–1.40)	
		MO	2.48 (1.12–5.53)	
Zanigni	Cross-sectional	MA	1.35 (0.72–2.53)	
		MO	2.35 (1.21–4.56)	
Migraine type	Lucchesi	Case-control	EM	6.44 (3.31–12.54)
			CM	1.38 (0.50–3.82)
Lin	Case-control	EM	3.58 (1.09–11.82)	
		CM	3.90 (2.10–7.40)	
Age	Cho	Cross-sectional	≤50	1.50 (0.90–2.40)
			>50	

RLS: restless legs syndrome; OR: odds ratio; CI: confidence interval; MA: migraine with aura; MO: migraine without aura; EM: episodic migraine; CM: chronic migraine.

## 偏頭痛與腿不寧症可能是雙向誘發 (bidirectional)

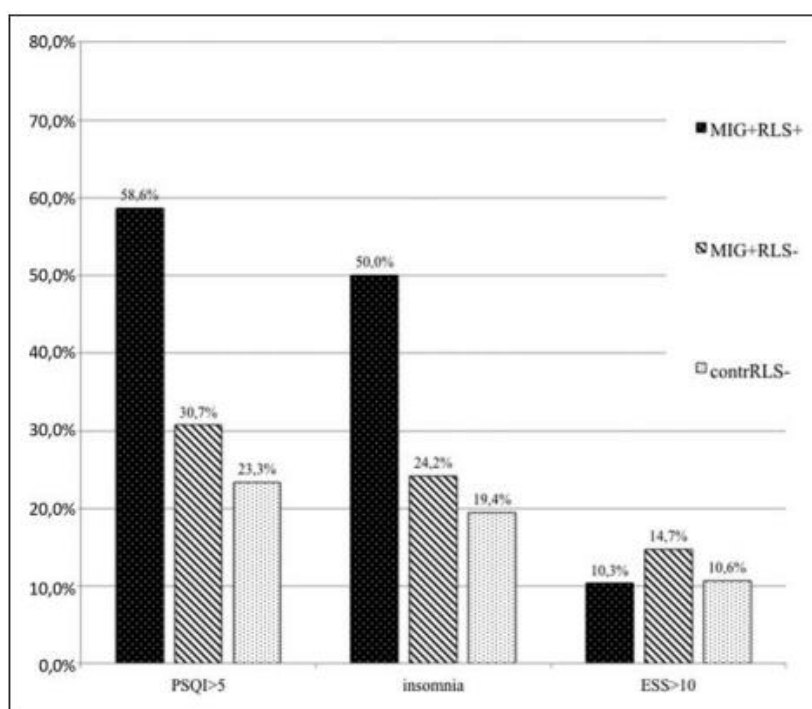
Guan-Yu Lin 等人在 2016 年<sup>[11]</sup> 透過 505 位頭痛患者，由橫斷面/病例對照研究顯示，腿不寧症在偏頭痛族群有較高的盛行率，尤其有預兆型的偏頭痛族群，如 (下圖 2)。另一個以頭痛日記研究，顯示腿不寧症的偏頭痛病人其偏頭痛時常好發於腿不寧症的隔天，腿不寧症也常發生在偏頭痛的當晚。因此該研究推測，偏頭痛與腿不寧症之相關連可能透過雙向誘發所導致 (bidirectional)。有腿不寧症的偏頭痛病人，也較常有怕光怕吵、暈眩頭昏耳鳴、頸部痛、活動加劇偏頭痛的典型表現，推測頭痛嚴重度與腿不寧症的發作頻率也有關<sup>[12]</sup>。

(圖 2) 腿不寧症盛行率在預兆偏頭痛及無預兆型偏頭痛族群之相關性



Mariarosaria 等在 2017 年<sup>[13]</sup> 確認在偏頭痛與腿不寧症有明確的關聯性，患有腿不寧症的病患通常睡得較差，推測可能與血清素相關藥物 (serotonergic drugs) 有關，進而影響多巴胺與血清素傳導路徑 (dopaminergic and serotonergic pathways)，他們也提出在偏頭痛病人之睡眠品質 (睡眠品質問卷、嗜睡量表) 程度與腿不寧症常常同步影響，有腿不寧症的病患儘管常有睡眠品質差、失眠，但是其日間嗜睡表現反而不明顯，詳如 (下圖 3)。

(圖 3) 睡眠品質在偏頭痛病患 (MIG1) 與腿不寧症共病 (RLS1) · 做 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) 與 Epworth Sleep Scale (ESS) 及對照組 (沒有腿不寧症) 之比較。



### 同時導致偏頭痛與腿不寧症的可能機轉與基因：MEIS1

腿不寧症雖然常跟偏頭痛有共病，相關的基因表現型仍不明；Yun-Jin Jiang 等人在 2022 年<sup>[14]</sup> 作 genome-wide association study (GWAS) 探討腿不寧症與偏頭痛的病生理相關基因，其中在偏頭痛病人容易產生腿不寧症的基因包括 *VSTM2L* 及 *CCDC141*，先前在 GWAS 曾找出 6 個會造成腿不寧症的位點，包括 *MEIS1*, *BTBD9*, *MAP2K5*, *PTPRD*, *TOX3* 及 chromosome 2p14，其中只有 *MEIS1* 在偏頭痛族群與腿不寧症的表現有相關性，此基因會產生腿不寧症表現型，很可能與鐵離子恆定性 (iron homeostasis)、導致多巴胺神經傳導之調節失常有關 (dysregulated dopaminergic neurotransmission)<sup>[15,16]</sup>。

簡言之，偏頭痛與腿不寧症之間共病的可能機轉包括：頭痛與睡眠的共同生理與解剖學物質、偏頭痛與腿不寧症與多巴胺系統失調、鐵離子恆定 (iron homeostasis)、皮質傳播抑制 (cortical spreading depression)、背側縫核血清素系統 (dorsal raphe serotonin system) 及黑質 (substantia nigra) 多巴胺系統及腹側被蓋區 (Ventral tegmental) 系統相互影響，此外，常見的基因型 (像是 *MEIS1* variants)，甚至是大腦過度敏感化 (hypersensitivity) 也可能為致病機轉<sup>[16,17]</sup>。像是維他命 D 的缺乏，在偏頭痛病患也容易發



生腿不寧症<sup>[18]</sup>。Shuning Sun 等人在 2021 年發表的病例對照研究，有腿不寧症表現的偏頭痛族群，比起沒有頭痛發作的病人，其維他命 D 缺乏 (血清 25-(OH) D 濃度低於 20 ng/ml) 較為明顯；在調整其他干擾因子後，顯示維他命 D 的缺乏在偏頭痛病患發生腿不寧症，為一個獨立危險因子，相關機轉並不明確。

### 偏頭痛與腿不寧症相互於治療的影響

若討論偏頭痛與腿不寧症於治療的影響，在偏頭痛病人族群，治療腿不寧症似乎可改善偏頭痛；Keisuke Suzuki 等人在 2013 年提出以速效 pramipexole 治療腿不寧症不僅可改善腿不寧症的症狀，也可改善偏頭痛的頻率 (尤其是晨間頭痛，對於 80% 頭痛病患有改善)。有趣的是，多巴胺促效劑對於偏頭痛的前驅症狀 (prodromal symptoms) 的改善也有效果<sup>[19]</sup>。此外，治療偏頭痛似乎能改善腿不寧症的症狀，2022 年 Shiho Suzuki 的個案報告曾提到一名女性偏頭痛患者，在使用 CGRP antagonist，galcanezumab 治療後，明顯能同時改善偏頭痛及腿不寧症的表現長達 5 個月<sup>[20]</sup>。這些研究都指出，偏頭痛與腿不寧症這兩個疾病的病生理影響有所重疊；然而，多巴胺藥物與 CGRP 拮抗劑等治療，是否的確影響以及如何影響腿不寧症與偏頭痛的共病族群，後續值得我們更進一步作探討。

### References

1. S. Akerman, M. Romero-Reyes, and P. R. Holland, "Current and novel insights into the neurophysiology of migraine and its implications for therapeutics," *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 172, pp. 151–170, 2017.
2. C. P. Yang, M. L. Hsieh, J. H. Chiang, H. Y. Chang, and V. C. Hsieh, "Migraine and risk of narcolepsy in children: a nationwide longitudinal study," *PLoS One*, vol. 12, no. 12, Article ID e0189231, 2017.
3. J. Berengueres and F. Cadiou, "Migraine factors as reported by smartphone users," in *Proceedings of the 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, vol. 2016, pp. 271–274, Orlando, FL, USA, August 2016.
4. Paul R. Cannon & Andrew J. Lerner, "Migraine and restless legs syndrome: is there an association?" *The Journal of Headache and Pain* volume 12, p405–409 (2011).
5. J.-L. Fuh, M.-Y. Chung, S.-C. Yao et al., "Susceptible genes of restless legs syndrome in migraine," *Cephalalgia*, vol. 36, no. 11, pp. 1028–1037, 2016.
6. M. Fernandez-Matarrubia, M. L. Cuadrado, C. M. Sánchez-Barros et al., "Prevalence of migraine in patients with restless legs syndrome: a case-control study," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 54, no. 8, pp. 1337–1346, 2014.
7. Hooman, Behnam, Alireza, Rostam, Nader, Aliakbar, and Masoud et al., "The Prevalence of Restless Legs Syndrome in Patients with Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Pain Research and Management* Volume 2020, Article ID 2763808, 6 pages.
8. Jing Wang et al., "The association between migraine and restless legs syndrome: an updated systematic review and meta-analysis." *Sleep Medicine*. Vol 57, May 2019, Pages 21-29.
9. Why Are Women Prone to Restless Legs Syndrome? *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 6;17(1):368. doi: 10.3390/ijerph17010368.
10. Cho SJ, Chung YK, Kim JM, Chu MK. Migraine and restless legs syndrome are associated in adults under age fifty but not in adults over fifty: a population-based study. *J Headache Pain*. 2015;16:554.
11. Chen PK, Fuh JL, Wang SJ. Bidirectional triggering association between migraine and restless legs syndrome: a diary study. *Cephalalgia*. 2016;36(5):431–6.
12. Keisuke Suzuki, Shiho Suzuki, Yasuo Haruyama, Madoka Okamura, Tomohiko Shiina, Hiroaki Fujita, Gen Kobashi, Toshimi Sairenchi, Koji Uchiyama & Koichi Hirata Central sensitization in migraine is

- 
- related to restless legs syndrome. *Journal of Neurology* volume 268, pages1395–1401 (2021)
13. Guan-Yu Lin , Yu-Kai Lin , Jiunn-Tay Lee, Meei-Shyuan Lee, Chun-Chieh Lin, Chia-Kuang Tsai , Chi-Hsin Ting and Fu-Chi Yang. Prevalence of restless legs syndrome in migraine patients with and without aura: a cross-sectional, case-controlled study. *The Journal of Headache and Pain.* volume 17, Article number: 97 (2016)
  14. Chen PK, Wang SJ. Non-headache symptoms in migraine patients. *F1000Res.*2018;7:188. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12447.1>
  15. Mariarosaria Valente, MD; Francesco Janes, MD, PhD; Valentina Russo, MD; Augusto Fontana, MD; Alessia Travanut, MD; Martina Sommaro; Giessica Canal, MD; Carolina Gentile, MD; Gian Luigi Gigli, MD, PsyD.” Prevalence of Restless Legs Syndrome in Migraine Patients: A Case-Control Study. Analysis of Risk Factors for Restless Legs Syndrome in Migraine Patients.” *Headache* 2017;57:1088-1095.
  16. Genome-wide analysis identified novel susceptible genes of restless legs syndrome in migraineurs. Jiang et al. *The Journal of Headache and Pain* (2022) 23:39.
  17. Jong-Ling Fuh, Ming-Yi Chung and Shuu-Jiun Wang. Susceptible genes of restless legs syndrome in migraine. *Cephalalgia* 2016 Oct;36(11):1028-1037.
  18. Shuning Sun, Chunling Liu\*, Yanlu Jia, Jun Wu, Hui Li, Xiaonan Li and Yimin Zhao. Association Between Migraine Complicated With Restless Legs Syndrome and Vitamin D. *Front Neurol.* 2021 Nov 15;12:777721.
  19. Keisuke Suzuki ,Shiho Suzuki,Masayuki Miyamoto,Tomoyuki Miyamoto,Ayaka Numao,Yuka Watanabe,Ryotaro Takashima,Koichi Hirata. Does pramipexole treatment improve headache in patients with concomitant migraine and restless legs syndrome? *Tremor Other Hyperkinet Mov.* 2013 Sep 3;3:tre-03-176-4234-1.
  20. Shiho Suzuki, KoichiHirata. Can calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody improve migraine and restless legs syndrome? *Journal of the Neurological Sciences.* Volume 443, 15 December 2022, 120462.

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·稿酬從優。敬請不吝指教·感謝您的支持！  
聯絡人：秘書 何沛儒

會址：台北市北投區石牌路二段 201 號中正 16 樓神經內科 160 室

TEL：02-28712121 轉 86761、0919-607-076

FAX：02-28738696

E-mail：headache.tw@gmail.com

學會網頁：<https://taiwanheadache.org.tw/>

## 2023 年台灣頭痛學會年會

主題：頭痛醫學文藝復興 Renaissance of Headache Medicine (實體課程)

時間：2023 年 10 月 21 - 22 日 (星期六~日)

地點：台北漢來皇家鬱金香酒店 (台北市南港區經貿一路 168 號)

報名時間：即日起 ~ 2023 年 10 月 11 日 (星期三) 16:00

主辦單位：台灣頭痛學會 (已申請台灣神經學學會教育學分)

報名網址：<https://forms.gle/qwEzn63vAZYSvjaJ7> (或掃 QR code)



### 2023/10/21 (SAT) Afternoon/Night (Sessions 1-2)

	Topic	Speaker	Moderator
1330-1400	Registration		
1400-1410	Opening	陳韋達理事長	
Session 1: 2024 Prospect of Headache Medicine: Introducing New Trends			
1410-1450	The evolving landscape of migraine management: evaluation of migraine treatment response and management advances	梁仁峯醫師	陳韋達理事長
1450-1530	<b>KEYNOTE SPEECH</b> The future of headache medicine: How pharmacology may inform treatment decisions	<b>Antoinette Maassen van den Brink</b> (Erasmus MC, The Netherlands)	王署君醫師
1530-1550	Coffee Break		
1550-1630	Potential application of digital health in headache medicine	楊智傑醫師	陳彥宇醫師
1630-1710	Potential application and limitation of AI in headache research	彭冠博醫師	賴資賢醫師
1710-1750	Trends and prospects of headache medicine	陳世彬醫師	楊鈞百醫師
1750-1820	Break		
Session 2: Dinner Symposium			
1820-1900	Fremanezumab for migraine treatment: Lessons from real world experience	吳致緯醫師	楊富吉醫師
1900-1940	The Impact of Comorbidities on the Efficacy of anti-CGRP therapy in Migraine Treatment	黃子洲醫師	林高章醫師



**2023/10/22 (SUN) Morning/Noon (Sessions 3-5)**

	Topic	Speaker	Moderator
<b>Session 3: 2023 Retrospect of Headache Medicine: Optimizing Your Treatment</b>			
0820-0830	Opening Remarks	陳韋達 理事長	
0830-0910	Cognitive complaints in migraine patients: fact or fallacy	劉子洋醫師	施景森醫師
0910-0950	<b>KEYNOTE SPEECH</b> Update on neurobiology of migraine	<b>KC Brennan</b> (The University of Utah, USA)	陳世彬醫師
0950-1010	Coffee Break		
1010-1050	Fibromyalgia: from the perspective of a headache specialist	王嚴鋒祕書長	盧相如醫師
1050-1130	The role of dietary supplements in migraine treatment	楊鈞百醫師	陳威宏醫師
1130-1210	Optimizing long-term outcome of OnabotulinumtoxinA with personalized communication and expert care	陳炳錕醫師	王署君醫師
<b>Session 4: General Assembly of THS members</b>			
1210-1240	年度會員大會及理監事選舉 (王嚴鋒祕書長/陳韋達理事長)		
<b>Session 5: Lunch Symposium</b>			
1240-1320	The role of Trokendi XR in the prevention of episodic and chronic migraine	李蓉蓉醫師	許永居醫師
1320-1330	Closing and Farewell	陳韋達理事長	