

為什麼頭痛發作越來越多？ 偏頭痛慢性化的風險與機轉



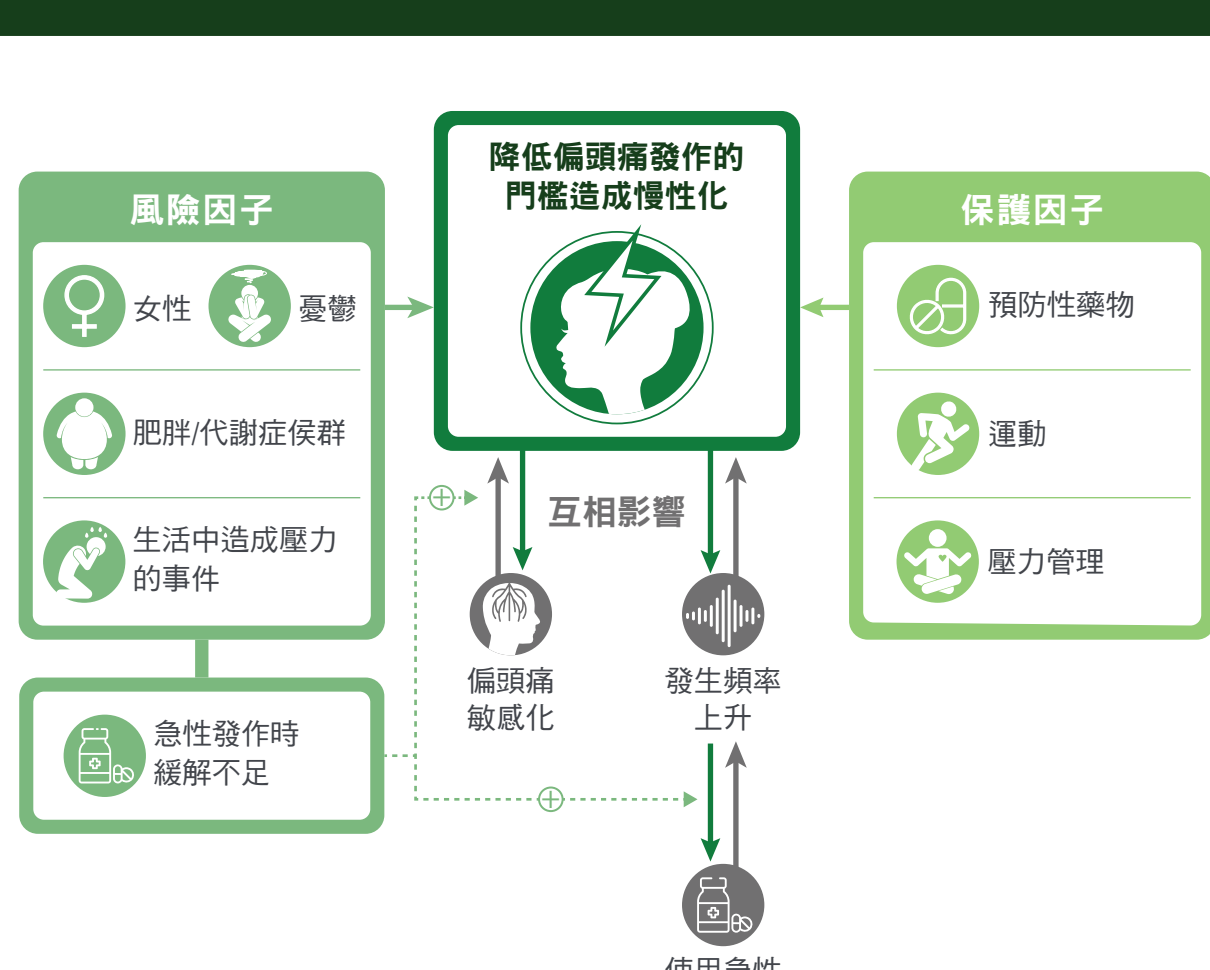
國際頭痛疾病分類第三版定義慢性偏頭痛 (chronic migraine, CM) 為：「頭痛發作頻率每月至少 15 天，持續三個月以上，其中每月至少 8 天符合偏頭痛特徵」¹。約 8% 人口患有偏頭痛，其中 1-2% 為 CM¹，而女性罹患 CM 的比率約為男性的三倍，且患病年齡層多集中於 18-29 歲與 40-49 歲，為社會中堅年齡層¹。因此，造成 CM 的風險因子與機轉，是需要被重視的。

造成偏頭痛慢性化的風險因子

CM 多半隨著陣發性偏頭痛 (episodic migraine, EM) 的發作頻率上升而轉化而來，每年約有 3% 的 EM 病人會經歷偏頭痛的慢性化 (chronification) 而轉變為 CM¹。過度使用急性治療藥物是偏頭痛慢性化最主要且可修正之風險因子，經常使用急性治療藥物會導致頭痛頻率增加，進而造成偏頭痛的惡化¹，過度使用急性藥物亦是慢性每日頭痛 (chronic daily headache, CDH) 病人中常發現的現象²。咖啡因是頭痛藥物中的常見成分，有研究指出，CDH 病人在疾病發生之前，較非 CDH 病人有更高的咖啡因攝取量 (odds ratio: 1.50)²。因此，停止過度使用急性藥物除了可以緩解頭痛外，還可能提高偏頭痛預防性藥物的有效性¹。但長期暴露於頭痛之中也可能會增強痛覺敏感性，使頭痛慢性化¹。American Migraine Prevalence and Prevention Study 指出，相較於有效的急性治療，不當的急性治療會增加偏頭痛慢性化的風險達兩倍 (odds ratio: 2.55, 95%CI: 1.42-4.61)³。

除了急性藥物使用不當外，**生活型態**也會對偏頭痛慢性化產生影響，**胰島素阻抗 (insulin resistance)** 與伴隨的**肥胖**均會增加 CM 的風險。與 EM 相比，CM 病人更容易伴隨有胰島素阻抗與肥胖 (hazard ratio: 13.2)¹。其他風險因子包括：生活中的壓力事件、憂鬱、顫下頷疾病 (craniomandibular disorders) 與創傷後症狀 (posttraumatic symptoms)，均可能導致偏頭痛的慢性化(圖一)¹。因此，**在偏頭痛發作時給予有效的急性治療，或是早期介入以減少肥胖和憂鬱等危險因素，都是防止偏頭痛慢性化的有效措施。**

圖一、與偏頭痛慢性化有關的各類因子¹



Adapted from May A and Schulte LH. *Nat Rev Neurol* 2016;12:455-464.

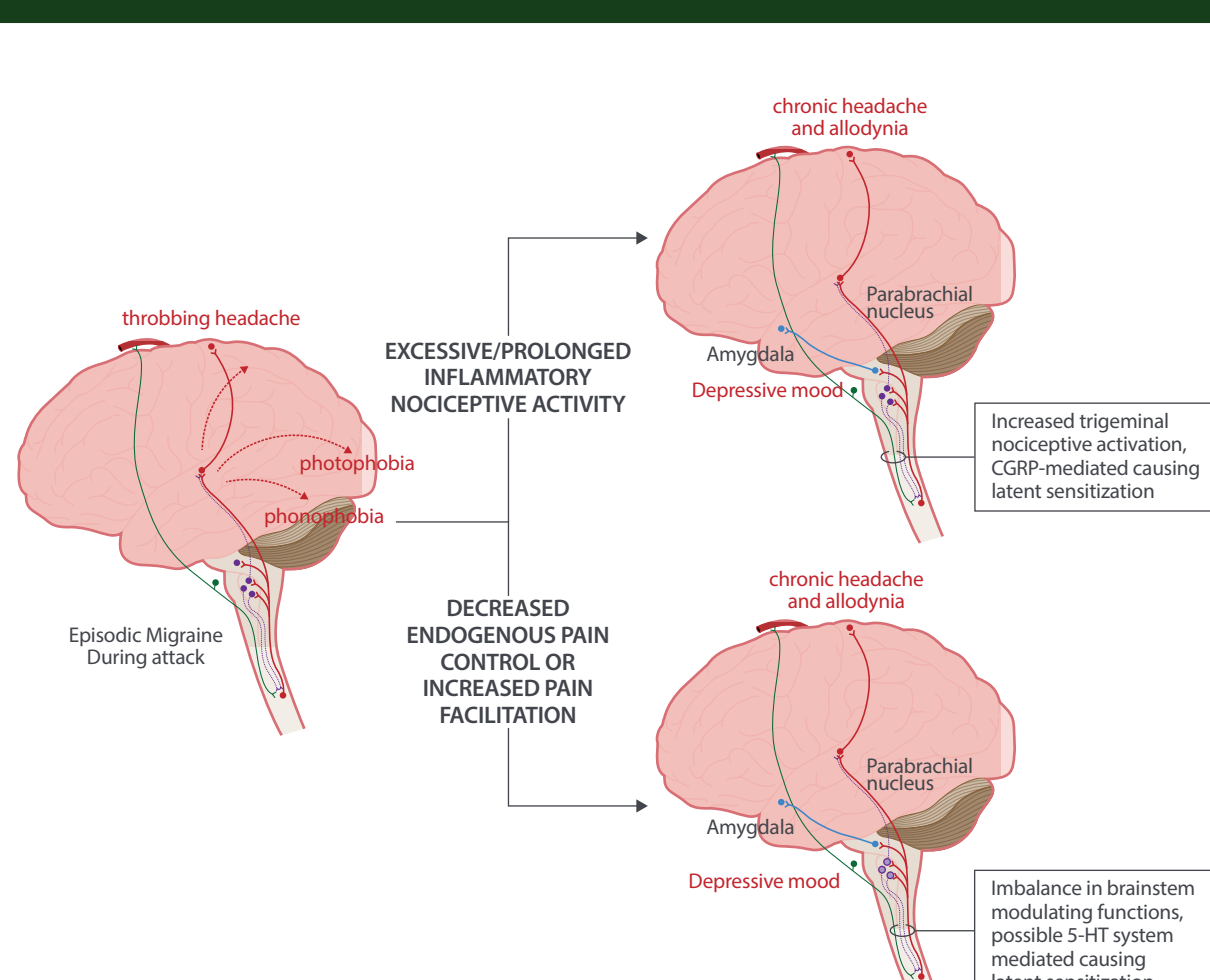
造成偏頭痛慢性化的機轉

偏頭痛慢性化可肇因於疼痛閾值 (threshold) 降低，肥胖、憂鬱與生活壓力等風險因子都可能降低頭痛發作的閾值，進而增加頭痛發作的易感性¹。

周邊神經敏感化 (peripheral sensitization)

於偏頭痛發作時釋放的鈣調素基因相關肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 可透過促進三叉神經節神經元 (trigeminal ganglionic neurons) 的敏感性，有利於三叉神經痛覺傳遞 (trigeminal nociceptive transmission)³。這種周邊神經敏感化或許是造成其脈衝性疼痛特性 (pulsating nature) 的主因，以及在日常生活中偏頭痛越來越嚴重的可能機轉⁴。目前已知主要有兩種機轉可能導致神經元過度興奮：第一種機轉是因為與偏頭痛相關的腦部神經元內在興奮性增加，這個過程即為敏感化；第二種機轉則是內源性腦幹抑制性控制的減少，因此增加了三叉神經痛覺系統和大腦皮質神經元的興奮性(圖二)⁴。

圖二、導致偏頭痛惡化的可能機轉⁴



Adapted from Rattanawong W, et al. *Neurobiol Pain* 2022;12:100094. 5-HT: serotonin; CGRP: calcitonin gene-related peptide.

CGRP 所引發的下游訊息傳遞，會使發炎細胞激素 (inflammatory cytokines) 在硬腦膜 (dura mater)、神經細胞體與三叉神經節中的神經膠細胞 (glial cell) 中表現量增加，因此頻繁的偏頭痛發作會持續刺激 C 纖維 (C fibers)，並活化 A δ 纖維 (A δ fibers) 與衛星神經節細胞 (satellite ganglion cells)，導致三叉神經血管系統 (trigeminovascular system) 發生神經性發炎 (neuroinflammation)；如此反覆、長時間的發炎性痛覺傷害 (inflammatory nociception) 最後會造成周邊神經與中樞神經敏感化，造成偏頭痛的慢性化⁴。

中樞神經敏感化 (central sensitization)

三叉神經節神經元中央軸突持續釋放 CGRP，可活化絲裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 下游訊息傳遞路徑，該活化激酶可促使 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受體上的 NR1 次單元磷酸化，造成突觸後神經元的通道傳導和興奮性發生變化。這種由 CGRP 誘導的過程會促進突觸後神經元的痛覺傳遞，有助於發展並維持中樞神經系統內二級疼痛傳遞神經元的敏感與高反應狀態 (hyperresponsive state)，進而形成中樞神經敏感化⁴。丘腦 (thalamus) 亦可能與中樞神經敏感化有關，因此是許多慢性偏頭痛預防性藥物如 topiramate、valproate、CGRP 受體拮抗劑 (antagonist) 等的作用目標¹。此外，當內源性腦幹調節系統 (endogenous brainstem modulating systems)，特別是血清素依賴性系統受損時，CGRP 依賴性的發炎性痛覺傷害將進一步增強(圖三)⁴。

圖三、偏頭痛慢性化的機轉⁴



Adapted from Rattanawong W, et al. *Neurobiol Pain* 2022;12:100094. CGRP: calcitonin gene-related peptide.

結論與展望

長期不當使用急性止痛藥物可能影響血清素調節系統，並透過正向調控 CGRP，導致三叉神經血管系統長期敏感化⁴；而下行痛覺調節路徑的失控亦會導致疼痛慢性化⁴。因此，**反覆且長期發炎性痛覺傷害與降低腦幹調節能力都是偏頭痛慢性化的可能機轉⁴。透過運動、壓力管理與妥善使用預防性藥物均可增加偏頭痛發作的閾值，進而預防其慢性化¹。**

參考文獻：

1. May A, Schulte LH. *Nat Rev Neurol* 2016;12:455-464.
2. Buse DC, et al. *Headache* 2019;59:306-338.
3. Lipton RB, et al. *Neurology* 2015;84:688-695.
4. Rattanawong W, et al. *Neurobiol Pain* 2022;12:100094.