

出國報告(出國類別：進修)

疼痛治療：社會、性別與神經研究

服務機關：台大醫院新竹分院麻醉部

姓名職稱：陳世鴻醫師

派赴國家：義大利

出國期間：2016/6/2-2016/6/14

報告日期：105 年 06 月 20 日

摘要

本次出國進修，為參加歐洲疼痛學校(Euro pean pain school，EPS)每年為基礎研究及臨床工作者提供急性及慢性疼痛，以特定主題進行的教學及交流的環境，課程包括有基礎疼痛機制，疼痛動物實驗，性別上的疼痛差異及基礎研究，其中會穿插由學員個別進行報告各自的研究及結果，並互相交流研究的內容。

本次出國進修主要收穫有二個面相，一為授課師資皆為國際大師，授課內容亦具高度專業水準，內容豐富，使我學習到許多以前從未想過的方向，不論是在臨床工作或是實驗研究上有新的想法；二為和其他來自不同國家的專業人士交流，包括有博士生、臨床工作者、公司研究員等等，其專業領域複雜且各自專業於不同研究題材，和其交流有著不同層面的收穫，對於其他國家的臨床工作及基礎研究能有初步的認識。

目次

一、目的.....	1
(一)計畫目標.....	1
(二)主題.....	1
(三)緣起.....	2
(四)預期效益.....	3
二、過程.....	4
(一)過程及經過.....	4
(二)單位介紹.....	4
(三)說明及成效.....	4
三、心得及建議.....	8

一、目的：

(一) 計畫目標

疼痛治療的觀念及方式在過去數年於國際間益發受重視，自基礎研究至臨床治療發展與日俱新，疼痛粗略可分為急性疼痛及慢性疼痛（包含癌症疼痛），治療方式從基本的藥物控制到介入性治療，或是手術治療，進幾年來的疼痛控制方法及概念不斷創新演變，然而有許多介入性的疼痛控制或是較新的藥物使用方式，如計畫性脊髓腔注入疼痛控制，在台大醫院在部份領域，不論是研究或是治療概念，仍處於起步摸索的狀態，尚需更進一步的學習才能與國際最新醫療齊平。

(二) 主題

義大利錫耶那大學為歐洲疼痛學校(European pain school, EPS)的課程大學，歐洲疼痛學校每年皆會舉辦各類疼痛治療議題的訓練計畫，今年度議題為疼痛的神經機轉的最新研究、神經生理行為模式下的疼痛模式、行為等，除此之外在性別的差異亦可能造成神經生理上的不同，亦有不同的疼痛模式，本年度的教學研討議題如下：

1. 腦部透視：疼痛本質/印痕/特徵
2. 疼痛可變性的遺傳和遺傳資源
3. 社會和經濟的痛苦衝擊
4. 性別，性腺激素和疼痛
5. 疼痛風暴：疼痛感受的放大
6. 自發疼痛的觸發
7. 三叉神經區疼痛
8. 誰會產生慢性疼痛
9. 疼痛系統發育：是否有胎兒疼痛發展?
10. 細胞膠質和神經元相關疼痛機制

- 1 1. 中樞神經疼痛調控：誘發和抑制
- 1 2. 狀態、認知和情續對疼痛的影響
- 1 3. 安慰劑與疼痛：治療效果及結果
- 1 4. 鴉片類和大麻類藥物：疼痛和情緒間的關聯
- 1 5. 幻肢痛，疼痛的記憶和皮層可塑性
- 1 6. 疼痛與意識
- 1 7. 離子通道和抑制性突觸網絡的可塑性
- 1 8. 自發和誘發疼痛有何不同?
- 1 9. 自發性疼痛動物模型的挑戰

(三) 緣起

慢性疼痛對病患來說是種長時間痛苦的折磨，但時至今日醫學如此進步快速，許多病患及醫師對於疼痛仍抱持著”無法可解”的想法去面對它。雖然身為醫護人員的我們都可以理解，為病患解除痛苦是我們的責任，但許多時候在臨床上，不管是住院病患或是門診病患，往往病患的疼痛被低估或是被忽略，以至病患必須默默地忍受疼痛，亦常見因醫師對止痛藥物，如嗎啡類藥物，不熟悉及恐懼，讓病患必需接受不足的止痛，根據粗略的統計，每天都有數百萬的美國人，必須默默忍受疼痛的折磨，整體社會因此付出的成本估計將近五十億美元！可以號稱是最高成本的健康問題了。對病患來說，有時解除他的痛苦有時比治療疾病本身更能鼓舞病患的求生意志，也同時能夠降低陪伴病患的家屬心靈及體力上的負擔，但這種好處往往為醫師及病患所忽略。

自 2001 年開始，美國新的醫療法規規定，全美的醫院除了測量病人的生命跡象指數，如心跳、血壓外，也必須在病人一進到醫院後，定期記錄他們的疼痛指數，並給予適當的止痛治療，醫護人員必須定

時詢問病人疼痛的狀況，並要求病人以 0（代表無疼痛的狀態）到 10（極端疼痛）的等級，告知疼痛的級數，對於還不能清楚表達自己意思的小朋友，醫院也將準備簡單的圖表，幫助他們說出自己疼痛的程度，在瞭解病人的疼痛程度之後，醫護人員就必須依此給予適當的治療，為了落實這項新規定，不少醫院到處發放宣導的小冊子，除了讓病人瞭解自己的權利，也讓病人知道，跟醫生抱怨自己的疼痛是應該的，也是十分重要的。美國這項新制度(今日來看已是行之有年！)便是為了要使醫師重視病患解除疼痛的權利！住院及門診病患的疼痛控制，如門診病患需評估疼痛級數並給予治療或建議，疼痛控制需求的專業將越來越廣泛，亦需要更多能夠具有專業疼痛控制的醫師以及更高的專業要求！

(四) 預期效益

歐洲疼痛學校本年度的主題為疼痛治療：社會、性別與神經研究，內容涵蓋自基礎疼痛研究，包含動物實驗，擴展至臨床上就心理和性別層面慢性及急性疼痛的病患表現及機轉，此層面議題在現今健保體制掛帥的台灣醫療環境中，因缺乏健保給付的機制，少有專業研習討論此層面議題，參與此類出國進修對於臨床工作及基礎研究上有更新更進一步的視野。

二、過程：

(一) 過程及經過

本次課程上課整體過程自 6/5-6/12，每日早上 7：30 起床進行晨間運動後吃早餐，9：00-10：00 開始第一堂課，接下來有一個半小時的時間由四名學生報告各自的研究內容，並開放眾人發問討論，11：30-12：45 進行早上第二堂課以及綜合討論，雖然如此但通常討論熱烈，常需於 13：00 課程始能結束。下午 13：00-15：00 為用餐休息，15：00-16：00 為第三堂課，和早上相似 16：00-17：30 為四名學生進行報告研究內容及討論，17：30-18：45 為第四堂課及討論，同上午課程，此時常因熱烈討論需上課至 19：00，19：00-21：30 晚餐時間，之後有課程如疼痛體驗、動物實驗儀器介紹、觀星課程等不同活動。

(二) 單位介紹

歐洲疼痛學校於 2002 年成立於西恩納大學，為第一個為了急性及慢性疼痛的基礎研究及臨床議題而成立的教育機構，至今仍為領先地位，具有跨領域宏觀及獨特的研究教育方向，自 2012 年開始的教育課程起，國際疼痛教學研究(International Association for the Study of Pain, IASP)將歐洲疼痛學校視為教育計畫的一環，並鼓勵年輕研究者或是博士研究加入。

上課地點為切爾托薩(Certosa di Pontignano)，在西恩納近郊，為一古修道院改建供聚會教育之場所。

(三) 說明與成效

本次進修所得之授課內容，範圍包含自基礎研究至臨床範圍，討論之心得，報告如下：

1. 基礎研究

某些受體阻斷如鴉片類藥物，在動物實驗中可抑制神經受損，

猜測和抑制神經細胞凋亡作用有關，但細胞激素則扮演著調和神經突觸、神經發炎反應及誘發神經細胞凋亡的角色，進一步傷害神經細胞。在動物實驗模型中，為誘發動物內臟疼痛，在經由尿路中打入結石可誘發相似的疼痛效果，和傳統體感疼痛不同，可見老鼠以表情、翻動或是蜷縮來表現(圖一)，而在誘發內臟疼痛後對應的肌肉可見疼痛過敏(hyperalgesia)，目前機轉不甚明確，猜測可能和內臟疼痛不斷傳送疼痛感至背根神經，進而活化體感神經傳導路徑，造成體感疼痛過敏。



圖一

2. 災難化疼痛(catastrophizing pain)

對於災難化疼痛(catastrophizing pain)病患而言，在過往許多研究證實此類病患的存在，其疼痛特徵有三個特色：一為疼痛放大，二為疼痛反覆性，三為無助感，此類病患的發生常被輕忽或是未被診斷，常和某些特定因素有關，如接受手術，臨床上評分表在過往認為分數大於 15 分才具有診斷意義，但較新的研究發現當分數大於 10 時即有功能性障礙的出現，是以當評量分數大於 10 分時即應重視治療，治療方式除止痛治療外，亦包含精神治療及認知治療等

多重方式進行。

3. 性別與疼痛

在於疼痛和性別的關係，部份學者認為女性對疼痛較具敏感性，但在不同的動物實驗發現，其中可能有具有偏差的可能，在疼痛文獻的回顧中，有 79% 的文章僅研究雄性動物，而亦有文獻指出雄性對於疼痛的敏感性高於雌性，是以過往認知女性對於疼痛較具敏感性的結論，實有疑問。

4. 疾病研究

近期較熱門的疼痛疾病為纖維肌痛症，常見於女性患者，常有促成因子，例如發炎、受傷等，疼痛機制和不具鍵鞘之神經有關，和多處 C 纖維神經的放電有關，有一特殊現象為夜晚時細胞間質素 10(interlukin 10)會上升，此種細胞間質素和抗發炎作用有關，故也有人認為纖維肌痛症可能和發炎反應有關，內臟疼痛亦會增加纖維肌痛症的嚴重程度，例如患有膽結石和纖維肌痛症病患，膽結石疼痛會增加纖維肌痛症的頻率及嚴重程度，此現象即使在手術切除膽囊後纖維肌痛症會加重持續約一個月，有趣的是若不進行手術切除，則加重情形不如手術後一個月內嚴重。另一常見的疾病為偏頭痛，偏頭痛女性：男性比例為 3：1，盛行率為 8%-12%，而纖維肌痛症和偏頭痛具有關聯性，會增加彼此的敏感性和發作頻率，偏頭痛可能為纖維肌痛症的誘發因子，而治療偏頭痛亦可見纖維肌痛症的好轉。

5. 治療

安慰劑效果在疼痛治療中常被廣泛討論，1995 年 JAMA 期刊中即報導過安慰劑效果可緩解 35%~53% 的疼痛，部份研究發現安慰劑效果和某些基因表現有關(OPRM1)，近期研究亦顯示，在經由教

育後和學習後，安慰劑的止痛效果更為顯著。

三、心得及建議：

本次出國進修，大幅拓展了我對於疼痛的體認以及在各國醫療環境的認知，有比較才能了解自身的好與壞，就心得與建議來說，我有兩個主要的新的面向，一為課程內容心得的部分，二為和各國同學交流心得的部分。

就課程內容而言，此進修課程顯見主辦者的用心，延攬許多名師如史丹佛大學疼痛藥物部主任尚恩(Sean)教授等知名教授前來授課，此次主題亦十分特別，除基礎的神經分子生物學等基礎研究內容外，同時有心理社會及兩性議題，這些議題並非流於空泛，而是使用眾多動物及人類相關研究進行佐證，顯示了疼痛的表現和治療在不同性別上的特異性，而對於社交議題亦同，動物實驗顯示了當看到其他老鼠和無法看到其他老鼠的老鼠，其行為模式和對於疼痛刺激有明顯不同，而尚恩教授展示了史丹佛的一個社會疼痛研究模式，顯示了當民眾諮詢疼痛症狀後經由大數據分析，即時給予民眾初步的治療方針及教育，其疼痛指數較易緩解且焦慮性亦會降低，和我國情況相較，疼痛病患往往流轉於復健科、骨科、神經科及疼痛科間，但彼此間難以整合，甚或病患急於疼痛緩解而就診一兩次後不如意便轉往民俗治療，疼痛治療的效果不彰，無形中浪費健保資源及社會資源，也增加社會及家屬負擔，良好的疼痛治療應為一整合治療，由前端的疼痛諮詢、依症狀分流至適合科別、到後端持續的疼痛諮詢照護，研究顯示完整的諮詢及追蹤制度將能讓病患有最良好的疼痛緩解，進而減少病患需要到處流轉而無所措，減少健保支出及社會負擔。無奈此一層面疼痛治療非健保給付項目，若要進行整合首先便會面對醫師負擔增加卻無任何收入的情況，醫院也需支出額外的費用進行此種整合，是以現今制度下，在台灣除非由醫院主導此種整合計畫，否則難以實行。

就和他國交流而言，各國雖有人民收入與動盪的國情不同，但在交流後可以發現，要有良好的研究成果主要和學校及國家制度有關，例如烏克

蘭雖國家動盪人民收入不豐，但對於主治醫師有所謂的研究型制度，當接受研究型職務後除有和一般職務（如看診）等醫師有相同的基本收入外，其不需負擔一般門診或病房業務，僅需等待有病患需要照會時再前往訪視病患，其於時間可用於研究。而丹麥則在住院醫師制度中直接加入博士學程，在住院醫師期間需有四年的時間研讀博士學程並進行基礎研究，另有四年的時間進行住院醫師訓練，不論於住院醫師或是博士學程中皆給予相同薪資並不需負擔學費，以保障住院醫師的研究環境。另有澳大利亞在住院醫師五年訓練中的第四~五年中強制為進行基礎研究的研究員訓練，並禁止負責臨床工作，這些國家為了保障醫師對於培養學術能力的過程以各種不同型式給予幫助，相較於臺灣的模式醫師要忙於臨床又要自行爭取有限的學術研就資源，大相逕庭。

此次出國進修，除了學習到更新的基礎研究及臨床實證的概念外，更有感而發台灣醫療環境及研究環境的惡化，不論如史丹佛大學此種居於全球領先地位的大學資源之豐沛，即便國家動盪人民收入不豐的國家內醫院都盡力保障醫師的學術研究，實值的反思臺灣研究及教育環境是否有改善的空間！