

Guideline of Neuropathic Pain Treatment and Dilemma From Neurological Point of View

Chun-Ming Yang¹, Nan-Cheng Chen¹, Hsiu-Chu Shen¹, Chi-Ho Chou¹, Poh-Shiow Yeh^{1,2},
Huey-Juan Lin^{1,2}, Chia-Yu Chang^{1,3}, Tain-Junn Cheng^{1,2}, Kao-Chang Lin^{1,3}

Abstract-

Neuropathic pain is a complicated symptomatic disease as migraine in recent years. Not because the pain character differed from the nociceptive inflammatory symptoms but because of its complexity of mechanisms. Though peripheral sensitization, ectopic discharge, central sensitization, central re-organization and loss of inhibition play part of roles in mechanisms, however, based on this mechanistic treatment, the outcome still disappointed physicians and patients, exemplified as central post-stroke central pain (CPSP). The pain reduction is far less than the expectation from patients and physician's under-treatment frequently occur due to the fear of adverse effects or off-label use of these anti-neuropathic pain drugs. Therefore, a multidisciplinary procedure including non-pharmacological management, rehabilitation program, careful explanation, stepwise pain reduction, daily diary record, and tailored individual planning for medications are helpful in treating this kind of sufferers. Pharmacological treatment is the mainstream in post-herpetic neuralgia (PHN), diabetic peripheral neuropathic pain (DPNP), central post-stroke pain (CPSP), trigeminal neuralgia (TN), complex regional pain syndrome (CRPS), cancer pain, failed back syndrome etc, while polypharmacy is still the major prescriptions facing such kind of miserable patients. The tricyclic antidepressants (TCA), gamma-aminobutyric acid (GABA), voltage-dependent calcium channel blockers, selective non-epinephrine reuptake inhibitor (SNRI), opioid or morphine etc, are still evidence-based medicines (EBM) but with different outcome for individuals. Acupuncture is to some extent effective in Taiwanese people with perceived evidence or placebo. The Taiwan guidance for total pain management and review of EBM in treating neuropathic pain from neurological point of view will be introduced in this manuscript.

Key Words: neuropathic pain, mechanism-based, guidelines, pharmacological, non-pharmacological

From the ¹Neurology, Chi Mei Medical Center; ²Chia Nan University of Pharmacy & Science; ³Biotechnology of Southern Taiwan University of Science and Technology; Tainan, Taiwan.

Received June 6, 2012. Revised October 3, 2012.

Accepted October 22, 2012.

Correspondence to: Kao-Chang Lin, Department of Neurology, Chi Mei Medical Center; Biotechnology of Southern Taiwan University of Science and Technology, Tainan, Taiwan, No. 901, Jong Hwa Rd, Yung Kung district, 710, Tainan City, Taiwan.

E-mail: gaujang@mail2000.com.tw

從神經科觀點，看神經病變疼痛治療的準則及盲點

楊浚銘¹，陳南丞¹，沈秀祝¹，周志和¹，葉珀秀^{1,2}，林慧娟^{1,2}，張嘉祐^{1,3}，
鄭天浚^{1,2}，林高章^{1,3}

中文摘要

神經病變痛是一個複雜性的疾病，不僅因為和一般發炎反應不同，且主要由於機轉複雜。從周邊敏感化、異位性放電、中樞敏感化、中樞重組到失去抑制調控能力，病變機轉是目前治療的主要依據。即便如此，仍然存有許多治療盲點及不完備之處。治療主要分為非藥物及藥物方面，而藥物治療乃根據歐洲、美國、及台灣自己的最新治療準則。文中並舉常見神經病變，如糖尿病多發性神經病變痛、帶狀疱疹後神經痛、三叉神經痛、中樞神經痛等說明及藥物指引，供大家參考。最後並提醒臨床醫師，適當的衛教及病患對於疼痛的記錄及認知，仍然是治療成功與否的關鍵。

關鍵字：神經病變痛，疼痛機轉，治療準則，藥物，非藥物

Acta Neurol Taiwan 2012;21:136-144

從神經科觀點，看神經病變痛治療的準則及盲點

西方諺語“no pain, no gain”，和東方哲學“吃得苦中苦，方為人上人”頗有異曲同工之妙，都是告訴人們：沒有付出就沒有收穫。這些哲學思考勉勵人們天下沒有白吃的午餐。然而從醫學觀點，疼痛會讓人懼怕、逃避、身體或心理痛苦。適度的疼痛讓人趨吉避凶，避免受傷，過度疼痛不僅讓人

懼怕、驚恐、焦慮，甚至產生類似創傷性記憶，形成“一朝被蛇咬，十年怕草繩”的不良後果⁽¹⁾。著名西洋名畫“失樂園”(由米爾頓所做，插畫為威廉布萊克所畫)，畫中多為聖經故事介紹，然而其意境常被作為疼痛的警惕。大意是說貶入人間的天使長，引誘人類犯罪的故事。畫中天使表情痛苦、暗沉、憂鬱，恰巧被用來作為疼痛的最佳詮釋。疼痛常易使人心生怨懟，甚至自戕、傷人。當一個人過度疼痛時，有時天使也會淪為魔鬼。(圖一)

奇美醫學中心，¹神經內科，²嘉南藥理科技大學，³南台科技大學生物科技系

通訊作者：林高章，奇美醫學中心，神經內科；南台科技大學，生物科技系
台南市永康區(710)中華路901號



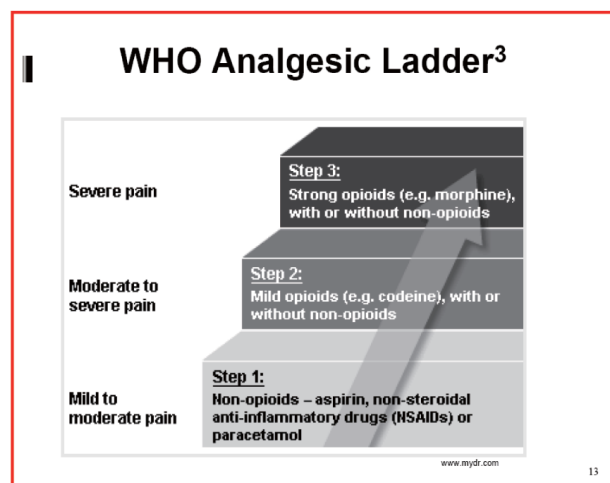
圖一：天使長表情痛苦，向嬰兒伸手欲引誘其犯罪。

歷史關於疼痛的記載始於笛卡爾(Rene Decartes, 1596~1650)。文獻上寫道 “If for example fire comes near the foot, the minute particles of this fire, which as you know move with great velocity, have the power to set in motion...” (當火靠近腳時，火的小分子顆粒，如您所知的，將以最快的速度傳送出去…)。這是科學最早的觀察，歷經約300多年，1979年國際疼痛研究組織(International Association for The Study of Pain-IASP)成立後，正式將疼痛定義為 “一種不愉快的感覺(sensory)及情緒(emotion)的經驗，伴隨真實或潛在局部組織受到傷害的影響…” (1a)。此定義一直沿用到2007年，由於定義不夠嚴謹，難以排除無病呻吟、裝病、或其他心理因素造成。到2008年由Tradee等人，認為有必要修正：疼痛是疾病(disease)或病兆(lesion)影響了感覺神經系統(somatosensory system)的結果⁽²⁾。明確定義疼痛務必影響到神經系統才算，不論周邊或中樞神經。為科學從注意觀察、制定定義、到更新準則，提供了簡潔有利的闡釋。目前新定義沿用至今尚未再度修正。

神經病變痛的盛行率，1997年Bennett提出每年約1-2%，亦即每100人就有1-2人患病⁽³⁾。其中以下背痛、糖尿病多發性神經病變痛、帶狀皰疹後神經痛為前三名。而2008年於荷蘭所作的362,693萬人的普查，發現神經病變痛年盛行率約1%左右⁽⁴⁾。專家解讀為在定義上、收案上、方法學上差異下所得到的初論⁽⁵⁾。由於研究多屬於非均質性(heterogeneous)，

信效度(validity)不一，研究方式不同，收案人數不定，因此國際疼痛研究組織IASP於2010年回顧了文獻後發表聲明，認為目前對於神經病變痛的年盛行率並無精準數字或比例(www.iasp-pain.org)。事實雖殘酷，卻也對於未來神經病變的研究方法學或定義的一致性，提供了令人省思的方向。

依據2003年全球市場調查(Market Research.com)，用於治療神經病變痛的藥物，仍以Non-steroid anti-inflammation drugs(NSAIDs)為最大宗占42%；其次是非麻醉止痛劑(non-narcotics)占21%，抗癲癇藥物(anti-epileptic drugs-AEDs)占14%，強效鴉片類(strong opioids)為4%。目前所知神經病變痛的治療，NSAIDs多數是無效的，顯示出臨床醫師對於神經止痛的用藥仍不甚清楚。然而到了2010年歐洲市場調查(www.qrxpharma.com)，疼痛的治療，以強效鴉片類為主占30%，其次是NSAIDs佔22%，抗癲癇藥物為12%，顯示市場極大的變化，以及臨床藥物使用的改變。或許是歐洲地區對於麻醉藥物管控較鬆散，或許是對於疼痛忍受力的改變，或許是為了提升病患的生活品質，也有可能是文化差異所造成的結果。不論何者，強效鴉片類藥物不應該用於第一線止痛。根據2011年世界衛生組織(WHO)的止痛藥物準則階梯(圖二)，疼痛指數介於1-3(滿分10)者，宜使用NSAIDs或非麻醉止痛劑，疼痛指數介於中等4-6(滿分10)者，可以使用弱效型麻醉藥物(weak opioids)，疼痛指數介於7-10者，可以使用強效性opi-



圖二：WHO疼痛治療階梯 (2011)

oids。由於鴉片類的臨床藥理作用複雜，不僅作用於突觸前(pre-synaptic)，減少興奮物質鈣離子釋出(Ca^{++} release)，也作用於突觸後(post-synaptic)，增加節後神經鉀離子接受器去敏感化(K^{+} hyper-polarization)，同時亦作用於全身之 μ 及 δ 接受器，雖然對於全身性疼痛有效，卻容易造成藥物濫用及戒斷，只要使用劑量不當，或時間過長(連續使用2週以上)，就容易發生成癮現象。對於鴉片類藥物，就臨床使用而言，仍應作為第二、三線替代用藥為佳。

由於神經病變痛的治療和作用機轉相關⁽⁶⁻⁸⁾，了解機制對於用藥絕對有相當助益。神經疼痛的產生，從周邊末梢纖維(nerve free ending)開始，經由傳導物質的釋放(substance-P及glutamate)，刺激細小纖維(C及A δ)，經由脊椎丘腦束(spino-thalamic tract)傳至視丘腹側後核(ventral posterior nucleus of thalamus)，投射到頂葉中樞(parietal lobe)或瀰漫性大腦皮質(diffused cerebral cortex)，接受到訊息而產生疼痛。由此分類，疼痛機轉約可分為五大類：

1. 周邊神經敏感化(peripheral sensitization)。由於周邊炎性反應，造成興奮物質釋出所產生的疼痛。例如關節炎合併神經痛，或疱疹相關性神經痛(zoster-associated neuropathic pain)等。這類疼痛比較急性，約略發生於2-3個月內，因此使用發炎抑制劑、類固醇類藥物會有些許療效。
2. 異位性放電(ectopic discharge)。這類疼痛並不罕見，病患抱怨突發性、短暫性、游移性的抽痛。由於神經細胞在穩定狀態時，膜內外鉀、鈉離子維持平衡，電位約-70~90mv。當細胞膜受到刺激電位改變時， Na^{+} - K^{+} 幫浦亦隨之變化，於焉動作電位形成產生去極化作用，是為異位性放電之機轉。這類藥物使用 Na^{+} 離子阻斷劑會有療效，例如phenytoin、carbamazepine、lamotrigine等，或抗心律不整藥，如mexiletine、lidocaine等。
3. 中樞神經敏感化(central sensitization)。又稱為NMDA (N-methyl-D-aspartate)理論。此機轉主要由於慢性疼痛造成腦內部的傳遞興奮過度強化稱之。正常情形下，NMDA通道被 Mg^{++} 離子塞住，興奮性物質難以進入誘發動作電位。當長期性、或慢性、或大量刺激，興奮性傳導物質如glutamate

及substance-p，會被釋放到突觸後和受體結合，其中主要和neurokinin-I及AMPA結合後，產生閘門反應(gating reaction)，造成NMDA通道打開，鎂離子流失，鈣離子流入，因而產生一連串的去極化反應。例如安非他命治療疼痛，或利用嗎啡止痛皆屬此類。不過由於容易產生適應性(adaptation)，單獨使用中樞性減敏感法治療，容易復發。

4. 中樞重組(central re-organization)。由於神經具有再生性，當損傷一段時間後，神經會再生及重組，然而由於重組錯誤(例如A β 纖維和C疼痛纖維相接)，造成的疼痛稱之。此類機轉常見於脊椎損傷病患。初始受傷後完全沒有感覺，經過半年或更久，由於神經重接，造成病患下肢疼痛、稍灼、難耐。此機轉實際上包含了：鈉離子通道的異常興奮，神經突觸的再生接合(sprouting)，及中樞敏感化⁽⁹⁾。此類機轉造成之疼痛難以治療，臨床上多以GABA-like抑制性藥物為主。
5. 中樞的抑制作用消失(loss of inhibition control)。上行性感覺神經傳入大腦後，啟動了多處的抑制中樞，主要來自腦幹、大腦導水管灰質、脊椎等下行性之神經抑制來控制疼痛。而其中以non-epinephrine及serotonin兩者為主要之傳遞物質。動物及臨床實驗都已證實，抑制兩者傳導對於疼痛具有良好控制作用，同時並可改善憂鬱現象。這也是為何臨床上，SNRI比SSRI (Selective serotonin reuptake inhibitor)抗鬱劑對於疼痛抑制，有較佳療效。此外，神經免疫反應，基因異常，低A β 疼痛閾值，離子通道障礙等，皆有可能造成神經疼痛⁽¹⁰⁾。臨床上仍以上述五種機轉交互作用最為常見。

神經病變痛原因很多，例如血管因素(如腦中風後神經痛-central post stroke pain)，感染(疱疹後神經痛-Post-herpetic Neuralgia)，外傷(截肢痛-phantom pain)，毒物(砷、鎘中毒)，酒精造成(alcoholic polyneuropathy)，代謝異常(糖尿病、類固醇、甲狀腺)，免疫反應(多發性硬化症、急性特異性神經根發炎)，壓迫(腕隧道症候群、脊椎狹窄)，癌症(腫瘤附屬症候群-paraneoplastic syndrome)，維生素缺乏(B1、B6、B12)，及基因異常(法布瑞氏症-Fabry disease)等，這些都是造成神經疼痛的原因之一。要能

緩解或治癒疼痛，找出病因是相當重要的。畢竟從疼痛表現，幾乎難以區別，症狀大同小異。

臨床診斷並不困難。使用簡易3L(listen、look、location)，對於神經病變痛診斷相當有用。傾聽病患對於疼痛的描述、時間、特色、及強度，觀察病患是否存有水泡、其他表徵、病兆，注意病患位置是否符合神經分布範圍等，即可診斷。當然如要更詳盡診斷，台灣已有神經疼痛問卷中文版本，例如LANSS、DN4、NPQ等。另外神經傳導檢查、肌電圖、冷熱測試、感覺神經量化試驗(quantitative sensory tests-QST)、組織胺測驗、皮膚切片等皆可作為輔助診斷⁽¹¹⁾。值得注意的是，神經傳導檢查並無法檢測出細小神經(small fiber)病變，因此對於神經傳導正常的病患，如持續有症狀抱怨者，仍宜小心解釋、說明，或加做其他檢查，必要時包含神經切片(nerve biopsy)。

非藥物治療如生理回饋(biofeedback)、放鬆療法(relaxation)、職能治療、經皮電刺激術(transcutaneous electrical nerve stimulation-TENS)、或認知療法等(cognitive-behavior therapy)等，用於偏頭痛預防有證據療效，然而用於神經病變痛治療，療效並不明確^(9,12)。另外針灸療法目前為止亦無準則依據，多數報告仍屬安慰效應。Cochrane review也於2011年嘗試作此方面之研究，目前結果仍然未知(www.thecochranelibrary.com)。而打坐、參禪等感知療法對於疼痛的抑制，證據仍不明確。由Melzack and Wall 於1965年提出的腦閘門理論(brain-gate theory)，當大、小纖維同時刺激身體時，小纖維(C-fiber主要傳導疼痛)會被大纖維抑制，因此改善疼痛。這也是為何小孩打針時，於注射周圍按壓、搓揉會減低疼痛感。而後Melzack and Wall於1982年修正後⁽¹³⁾，加入了感知療法，亦即將注意力分散、或專心於別事件上(不要注意疼痛)。對於打坐、參禪的臨床研究，奧斯丁教授(James H. Austin)於1998年出版一書(Zen and the Brain) (2010年朱迺欣教授翻譯中文：打坐與腦)。書中以高僧、和尚為例說明，打坐時，腦中會釋出高頻次30-70的gamma(γ)波，同步化腦中之反應，同時刺激前額葉之抑制作用，以減少疼痛。這些高僧打坐同時，手亦置於冰水中仍沒感到疼痛即為說

明。這也是書中說明，為何多數修行者對於疼痛的忍受力高於常人之故。雖然如此，況且亦非人人都能修行，如依準則療效，目前尚嫌不足。

至於疼痛的藥物治療，在此列舉常見神經病變痛之治療，並最新治療準則及用藥，供大家參考⁽¹⁴⁻¹⁷⁾。證據強度依實驗方法、臨床療效及科學統計，依不同等級及推薦，綜合歸納為A、B、C、U，而A為最優先推薦，U為證據強度不足，應避免使用。

1. PHN(Post-Herpetic Neuralgia-帶狀疱疹後神經痛)。

一般約水泡後3個月仍持續疼痛者，免疫力及年齡是主因之二。最新治療藥物，美國AAN 2004年制定之準則，主要是gabapentin、5% lidocaine patch、pregabalin、oxycodone、及TCA三環抗鬱劑。其中美國藥物食品管理局(FDA)僅背書前三者。而0.075% capsaicin、intrathecal methylprednisolone為B推薦等級，而camabazepine、methylprednisolone為U等級，應避免使用。2005年歐洲EFNS的準則，仍以TCA(主要是amitriptyline)、gabapentin、pregabalin、及5%lidocaine patch為主(A)，其次為opioid、tramadol或0.075% capsaicin(B)。確定的是，以NMDA拮抗劑或mexiletine來治療PHN是無效的(A)，因此不應該使用ketamin來治療此類神經痛。而lidocaine patch不得超過3片/天，而且不應超過12小時貼用，避免成癮或失效。目前AAN及EFNS尚未更新PHN的治療用藥依據。

2. DPNP(Diabetic Painful Neuropathic Pain-糖尿病多發性神經病變痛)。

臨床上診斷DPNP根據4項指標：1.糖尿病-飯前 $\geq 126\text{mg}$ ，飯後2小時 $\geq 200\text{mg}$ ；2.神經傳導確認周邊神經病變；3.疼痛屬於神經性之特質；4.排除非糖尿病因素造成。屬於此類的治療用藥，2006年Mayo Clinic的優先次序為duloxetine(cymbalta)、oxycodone CR、pregabalin、TCA。由於之前所述及，opioid不應用於第一線，因此2011年AAN新修正的準則優先次序為：pregabalin300-600mg(A)，gabapentin 900-3600mg、venlafaxine 75-225mg、sodium valproate 500-1200mg、duloxetine 60-120mg.等(B)⁽¹⁸⁾。台灣衛生署目前僅核准duloxetine (cymbalta-千憂解)為適應用藥，劑量60-120mg。2010年歐洲EFNS準則和AAN同，除了

sodium valproate改為TCA為第一線用藥，tramadol、opioids改為第二線用藥了。類似的用藥準則，也見於IASP(國際疼痛研究組織)及CPS(加拿大疼痛學會)，可自行上網參考。

3. TN (Trigeminal Neuralgia-三叉神經痛)。由頭痛學會2007年編定中文版的典型三叉神經痛(classic TN)診斷標準為：A.發作性(paroxysmal)疼痛發作，持續由不到一秒到兩分鐘，影響三叉神經一支或一支以上分支的支配區，且符合基準B及C。B.疼痛至少具下列一項特徵：1.劇烈、尖銳、表淺或刺戳痛。2.於誘發區引發或由誘因引發。C.就個別病人而言，疼痛的發作型態是固定(stereotyped)的。D.沒有神經功能缺損的臨床證據。E.非歸因於其他疾患。而症候性三叉神經痛(symptomatic TN)，主要差別為由其他病變或腫瘤壓迫造成。區別兩者有效、敏感的預測值為：感覺神經異常、兩側三叉神經影響、不正常的眨眼反射(blinking reflex)。當有上述三者時，必須安排磁共振造影檢查確認病因。至於年齡因素、藥物反應不佳、V1受影響三者，敏感度不高，不能作為絕對指標⁽¹⁹⁾。目前對於三叉神經痛最有效的藥物治療，不論美國、歐洲、台灣，都以carbamazepine為優先(A)，oxycabazepine其次(B)。美國FDA僅背書cabamazepine。其它藥物療效不如上述兩者，如baclofen、lamotrigine、gabapentin等。值得一提的是，由於台灣人的特殊體質，用藥前必須先測試HLA-B1502確認陰性反應後始可使用，因此產生史蒂芬強生症候群(Steven-Johnson Syndrome)的比例，帶有基因異常者，是沒有異常者的1357倍之高⁽²⁰⁾。

4. CPSP (Central Post-Stroke Pain-中樞神經痛)。此類疼痛為所有神經病變痛中最難治癒的一種，主要由於機轉複雜且不明。從功能性磁共振發現，發生於腦幹、視丘、皮質中樞之單側中風後，產生的疼痛反應牽連廣泛，甚至包括兩側。而持續性的疼痛，甚至造成大腦結構性改變(structure change)，不僅只是功能性變化。對於如此大範圍的疼痛區域，目前並無單一藥物可以廣泛抑制。2011年的最新指引參考(www.ebrsr.com)，藥物以TCA、lamotrigine、opioids為B等級建議(尚無A之

推薦用藥)，SSRI抗鬱劑、頭顱磁刺激療法(transcranial magnetic stimulation)、被動性肢體復建(passive range of motion exercise)為C等級建議。文獻上常見以lamotrigine作為治療，劑量為200mg，但必需從小劑量(25mg)逐漸增加，避免史蒂芬強生症候群之副作用。另外pregabalin 300-600mg於歐洲(希臘、德國等)常被使用，療效因人而異，約30-70%不等(2012, Neuro-talk in Beijing)。一般而言，負相症候(negative symptoms)如麻木、感覺缺失等，較不易有明顯改善效果。

5. CRPS (Complex Regional Pain Syndrome-複合性局部疼痛症候群)。此類疼痛主要影響手、肩、肘、腳等處，可分為二型。常見的第一型又名交感神經反射失營症(Reflex Sympathetic Dystrophy)，原因不明。一般認為是局部神經受傷將訊息上傳至大腦，隨後下傳的抑制功能，過度活化脊髓交感神經，造成局部反射性的血管收縮，興奮性物質再度外滲，產生連鎖效應。臨床上可見肢端局部水腫、皮膚蒼白、異感痛(allodynia)等。根據2002年International Coalition of Neuropathic Pain-ICNeP)在西班牙召開的共識會議，此類個案建議手術治療，神經阻斷術，或輔以藥物。而藥物可以嘗試pregabalin、gabapentin、opioids、TCA等，或合併治療，或考慮spinal cord stimulation。雖然2010年Perez等人提出CRPS一型的治療參考，不過多數仍為C或B等級，藥物療效多不確定。值得注意的是，在手腕骨折後為了避免CRPS一型的產生，每日500mg的維他命C可以使用，等級療效B，似乎預防比治療來得有效。而第二型又名灼熱痛(causalgia)，因神經受傷導致的神經疼痛稱之，臨床表現比擬嚴重的神經疼痛，且多了局部交感神經之變化。

2010年由專家學者發起的全方位疼痛處置諮詢委員會，也訂出了台灣自己的準則依據⁽¹¹⁾。依據共識，多發性神經病變痛(painful polyneuropathy)建議用藥為TCA, pregabalin, gabapentin(A)，其次SNRI (duloxetine、venlafaxine)、tramadol、lamotrigine (B)；而capsaicin、mexiletine、oxcarbazepine、SSRI、topiramate確定無效(A)。中樞性疼痛 (central

pain)以TCA、lamotrigine、gabapentin、pregabalin (B)，opioid為C等級推薦；valproate、mexiletine 中度無效(B)。帶狀疱疹後神經痛(PHN)以TCA、gabapentin、pregabalin、lidocaine patch (A)，capsaicin、tramadol (B)；mexiletine、lorazepam、NMDA確定無效(A)。三叉神經痛(TN) carbamazepine (A)，oxcarbazepine (B)；至於baclofen、lamotrigine療效未知，為U等級。

準則依據及比較

比較歐洲、美國、台灣的用藥準則雖各有不同，卻大同小異(表一)，其中三環抗鬱劑幾乎用於各種神經病變痛都為有效，約每三人就有一人有效，

療效似乎不錯。由於TCA副作用大，包含複視、口乾、青光眼、尿液滯留、心律不整、甚至死亡，因此使用上必需特別小心，尤其老年人。此外各國優先次序仍有差異，歐洲等地較偏向SNRI抗鬱劑，改變腦內傳遞物質抑制疼痛；美國偏向使用鈣離子阻斷劑(pregabalin、gabapentin)為優先選擇。此兩種藥物為選擇性鈣離子阻斷(Ca^{++} channel blocker)，主要作用於節前神經的離子通道($\alpha 2 \delta$)，控制流量，減少興奮性物質釋出，以達疼痛抑制效果。兩者副作用都為中樞性抑制作用，如嗜睡、頭暈、步態不穩、腳腫等。由於pregabalin為新一代劑型，副作用低，且療效呈劑量線性關係，因此目前歐美國家多以此藥替代gabapentin用來控制神經病變痛。此外還有鈉離子阻斷劑(如carbamazepine、phenytoin)，gluta-

Table 1.

Taiwan guideline(2010) European revised guideline (2010) AAN (2004, 2008)	1 st recommendation of drugs	2 nd or 3 rd recommendation of drugs
PHN (Post-Herpetic Neuralgia)	Gabapentin ^{a,b,c} , Pregabalin ^{a,b,c} , Lidocaine patch ^{a,b,c} , TCA ^{a,b,c} , Oxcondone or morphine sulfate, controlled release ^c	Capsaicin ^{a,b,c} , Opioids ^{a,b} , Tramadol ^a , Vaproate ^a , Aspirin in cream or ointment ^c , Methylprednisolone intrathecal ^c
TN (Trigeminal Neuralgia)	Oxcarbazepine ^{a,b,c} , Carbamazepine ^{a,b,c}	Surgery ^{a,b,c}
CP (Central pain)	Amitriptyline ^{a,b} , Gabapentin ^{a,b} , Pregabalin ^{a,b} , TCA ^b	Cannabinoids (MS) ^{a,b} , Lamotrigine ^{a,b} , Opioids ^{a,b} , Tramadol (SCI) ^b
PPN (painful polyneuropathy) or DPNP (Diabetic painful polyneuropathy)	Gabapentin ^{a,b} , Pregabalin ^{a,b} , TCA ^{a,b} , Venalfaxine ^b , Duloxetine ^b	Lamotrigine, Opiates, SNRI, Tramadol ^b , Opioids ^b
AAN guideline (2011)	Level A	Level B
DPNP (Diabetic painful polyneuropathy)	Pregabalin 300-600mg/d	Gabapentin 900-3600mg/d, Amitriptyline 25-75mg/d, Venalfaxine 755-225mg/d, Duloxetine 60-120mg/d, Sodium vaproate 500-1200mg/d, Tramadol 210mg/d, Capsaicin 0.075% qid, Detromethophran 400mg/d. (Oxcarbazepine, Lamotrigine are not recommended)

1. Adapted from TOPMANa (Total Pain Management by Advisory Committee in Taiwan, 2010), Europeb (European Federation of Neurological Society, 2010), and AANc (American Academic Neurology, 2004 and 2008).
2. TCA-tricyclic antidepressant, SNRI-serotonin and non -epinephrine reuptake inhibition, MS-multiple sclerosis, SCI-spinal cord injury.
3. Level A as 1st recommendation and level B as 2nd or 3rd recommendation inn AAN guideline. (AAN did not have central pain treatment guideline).

mate抑制劑(benzodiazepam)，GABA-抑制劑(baclofen)等可以選擇。至於劑量多寡，如何給藥等，準則中部分有建議劑量，不過仍須因人而異，量身訂做，從小劑量起逐漸加至適當劑量，並維持治療時間，再逐漸減量甚至停止，有些病患可能需要長期或終生服用。不正確的預期治癒心理，不明確的機轉給藥方式，常常是事倍功半的主因，易導致病患因仍未“治癒”而到處求醫。因此，衛教病患，記錄疼痛時間及發作嚴重程度是必須的。畢竟，神經病變痛的難以治癒(僅能緩解)，沒有教育而盲目給藥，有時反而因支末細節，或頭暈、嗜睡等副作用讓病患不敢服用，實屬可惜。總之，神經病變痛的治療，NSAIDs效果不佳，選擇抗癲癇藥物(目前稱為神經穩定劑)，已是目前各國的準則依據。不過仍須依據不同疾病，依據各國自己的規範，選擇單一或多重或合併用藥。如仍不可行，嗎啡類藥物，減壓手術，或神經阻斷術可為輔佐。藥物使用上仍須配合作用機轉及臨床實證，在此不再贅述。

結 論

除了兩種人沒有痛覺外(癩瘋-leprosy，及先天性對痛無感症-congenital indifference to pain)，幾乎每個人都會有神經病變痛。適度疼痛可以讓人學會趨吉避凶，而過度疼痛卻只會讓人恐懼、憂鬱及痛苦。哲學上鼓勵人們吃苦、鍛鍊，從神經心理學來看，太過受苦卻不是一件好事，有時反而容易造成身體及心理的負擔。畢竟，為了適應環境而衍生的神經系統，我們應該好好的認識它、保護它，它必報以最佳的回饋。

REFERENCES

1. Craig KD, & Hadjstavropoulos, T. Psychological perspectives on pain: Controversies. In Hadjstavropoulos, T., & Craig, K. D. (Eds.) Pain: Psychological perspectives. New York: Erlbaum 2004; p303-p26.
- 1a. Bonica JJ. The need of a taxonomy. Pain 1979; 6: 247-252.
2. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008; 70: 1630-1635.
3. Bennett GJ. Neuropathic pain: an overview. In: Borsook D, ed. Molecular neurobiology of pain. Seattle, WA: IASP Press 1997: 109-113.
4. Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, Bouma PA, Sturkenboom MC. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. Pain 2008; 137: 681-688.
5. Smith BH, Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain. Pain Management 2011; 1: 87-96.
6. Baron R. Mechanism of Disease: neuropathic pain-a clinical perspective. Nat Clin Pract Neurol 2006; 2: 95-106.
7. Finnerup N, Troels JS. Mechanisms of Disease: mechanism-based classification of neuropathic pain-a critical analysis. Nature Clinical Practice 2006; 2: 107-115.
8. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanism and treatment. Lancet Neurology 2010; 9: 807-819.
9. Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic Pain: a practical guide for the clinician. CMAJ 2006; 265-275.
10. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. Annu Rev Neurosci 2009; 32: 1-32.
11. Taiwan Guidance for Total Pain Management. 台灣全方位疼痛處置諮詢委員會編制。2010年11月，頁數1-83。
12. Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. BMJ 2009; 339: b3002.
13. Melzack R. Gate control theory: On the evolution of pain concepts. Pain Forum 1996; 5: 128-138.
14. Tan T, Barry P, Reken S, Baker M; Guideline Development Group. Pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings: summary of NICE guidance. BMJ 2010; 340: c1079.
15. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. Pain 2007; 132: 237-251.
16. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jensen TS, Serra J, Treede RD.

- EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1010-1018.
17. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice AS, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011; 152: 14-27.
 18. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011; 76: 1758-1765.
 19. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, Nurmikko T, Zakrzewska JM; American Academy of Neurology Society; European Federation of Neurological Society. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1013-1028.
 20. Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, Tai CT, Wu SL, Lu CH, Hsu YC, Yu HY, Ro LS, Lu CT, Chu CC, Tsai JJ, Su YH, Lan SH, Sung SF, Lin SY, Chuang HP, Huang LC, Chen YJ, Tsai PJ, Liao HT, Lin YH, Chen CH, Chung WH, Hung SI, Wu JY, Chang CF, Chen L, Chen YT, Shen CY; Taiwan SJS Consortium. Carbamazepine-Induced Toxic Effects and HLA-B*1502 Screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011; 364: 1126-1133.