



## 疼痛與疼痛控制 (Pain & Pain Control)

# 疼痛的機轉

醫療是為疼痛的開始而非結束時，醫療將毫無價值 — 醫學博士李尚志

### 前言

疼痛 (pain) 是為人類大敵，尋求如何控制疼痛也始終是為帶領醫學進步的主要原動力。儘管近年來對於疼痛機轉的解析與疼痛控制藥物的開發已有顯著的成效，但不可思議的是國內外的醫學教育體系對於疼痛的相關課程安排，卻仍然是十分的匱乏<sup>1</sup>。因此導致臨床醫師對於疼痛與疼痛控制的認知和運用非常有限。亨利·羅索夫斯基 (Henry Rosovsky；曾任哈佛大學人文與科學院院長) 就曾用「半小時的會面，無限量的苦痛」來向美國新聞媒體描述齒科治療過程的慘烈。美國況且如此，台灣又是如何？吾等在尷尬之餘，當應深切體會「醫療是為疼痛的開始而非結束時，醫療將毫無價值」的真諦，因為提供病患無痛的醫療環境是為你我不可推卸的責任。

### 疼痛的定義

疼痛 (pain) 是每個人都曾經歷過的一種不愉快經驗。根據語源的探討，漢語的「疼」中有「冬」，就字義而言如「冬季氣候冰寒造成肌膚傷害」，而「痛」中有「甬」則有湧現之意，表精神傷害所產生的感受<sup>2</sup>；英文的 pain 起源於拉丁文的 poena，原意為「懲罰」(punishment, torture, penalty)<sup>3</sup>，卻也曖昧地描繪出了接受懲罰後的身心狀態。所以不論是中文的「疼痛」抑或英文的「pain」，皆包含了肉體與精神層面，兩者有異曲同工之處。因此，疼痛的定義，如上所言，除了指對急性或潛在性組織傷害的直接感受外，還包括了在傷害後產生的不愉快經驗與情緒的轉變，同樣地也說明了解決疼痛的方向應是減輕或防止組織的傷害以及減緩或避免傷害後的不適感。

蘇南彰 / 中國醫藥學院北港附設醫院外科暨口腔顎顏面外科第六年總住院醫師  
中華民國高級心臟救命術聯合委員會認定編號第 0211 號

李俊鋒 / 中國醫藥學院醫學研究所碩士班研究生  
中國醫藥學院北港附設醫院口腔顎顏面外科第一年住院醫師

李尚志 / 日本國立滋賀醫科大學口腔顎顏面外科學醫學博士  
中國醫藥學院口腔顎顏面外科學副教授  
中華民國麻醉醫學會會員  
中國醫藥學院北港附設醫院口腔顎顏面外科主任兼麻醉科主治醫師

### 痛覺的傳導

在嘗試如何控制疼痛前，我們必須先對痛覺 (nociception) 的傳導途徑與其種類有基本的了解。根據 Ferrante 的分類法<sup>4</sup>，痛覺的傳導可分成四個部分來說明，即從痛覺的導入 (transduction)、傳送 (transmission)、調節 (modulation) 到最後的疼痛認知 (perception)。

**導入 (TRANSDUCTION)：**身體的感覺從周邊傳送訊息到中樞，必須藉由周邊神經纖維來傳遞訊息，正如同電腦資料的傳送線路有電話線路、ISDN、同軸電纜、光纖等不同類型，周邊神經纖維因訊息傳送品質的不同，也有各種不同的類型。依據 Gasser-Erlanger 分類，周邊神經纖維依粗細與傳導速度可分成 A、B、C 三類，其中 A 纖維又可細分為 A $\alpha$ 、A $\beta$ 、A $\gamma$ 、A $\delta$  四種，而痛覺則是經由 A $\delta$  與 C 纖維所傳導的。痛覺的傳導開始於 A $\delta$  與 C 纖維周邊起始端「痛覺感受器」(nociceptors) 的激發作用 (activation)，痛覺感受器雖以 free nerve endings 的型態散佈於體表與臟器上，卻可依據其激發痛覺的方式分為三種類型：高閾值機械型感受器 (high-threshold mechanoreceptors, HTMs；A $\delta$  纖維)、機械-溫度混合型痛覺感受器 (mechanothermal



nociceptors；A  $\delta$  纖維) 及多形態C纖維痛覺感受器 (C-polymodal nociceptors, C-PMNs)。HTMs 主要感受外界應力變化所造成的疼痛；機械-溫度混合型痛覺感受器則除了感應外界應力變化外還兼具對溫度變化可能產生的傷害有所反應；至於C-PMNs，除了感受應力變化及溫度差異造成的痛覺外，組織傷害後產生的致痛物質 (algogenic substances) (表一) 也會導致C-PMNs 的激發或敏感化 (sensitization)。痛覺的導入便是經由上面三種感受器開始的。由於傳送纖維的髓鞘的有無與粗細不同，有髓鞘的A  $\delta$  纖維較沒有髓鞘的C纖維傳送速度快，因此產生先後兩種疼痛感覺，即所謂的初始痛 (first pain) 與後續痛 (second pain)。這現象是在本世紀初由Lewis 與 Pechin 兩人所發現的。他們觀察到痛覺發生的開始為一短暫的猛烈刺痛 (初始痛)，接踵而來的則為持續性的鈍痛感 (後續痛)，而局部施予壓力 (pressure) 可以阻斷剛開始的刺痛感，再注射局部麻醉藥劑則可避免後續鈍痛感的產生。基於局部麻醉藥劑對於沒有髓鞘的神經纖維較容易產生阻斷的效果，而局部施壓則較能阻擾含髓鞘神經纖維傳導的理念下，在一連串的后續實驗中，才得以反向證明初始痛的傳導乃經由A  $\delta$  纖維，

而生成許多相關連的致痛化學物質，其中包含受損細胞內的ADP、K<sup>+</sup>及histamine、破損細胞膜分解產生的arachidonic acid 關連物質、血液成分相關的serotonin及bradykinin、以及與神經纖維自行製造的neurokinins。(表一) 這些物質的持續作用，可延長疼痛的時間或加劇疼痛的程度，因此控制疼痛的第一道關卡，便是遏止這些致痛物質的產生並縮短其作用的期間。

提到了痛覺感受器的敏感化，另不得不提及痛覺過敏 (hyperalgesia) 一詞。感受器敏感化指的是感受器閾值 (threshold) 降低並處於一種容易被外界刺激激發的狀態；痛覺過敏則對外來刺激所反應出異於常態的過度疼痛表現。前者為客觀的生理變化過程，後者則為主觀的個體差異。

**傳送 (TRANSMISSION)：**在感受器接收到疼痛訊息後，必須經由一連串的神經纖維傳送到大腦，其中最重要的轉繼站便是脊髓 (spinal cord)。當周邊神經A  $\delta$  或C纖維經脊椎背根 (dorsal root) 及背外側徑 (Lissauer's dorsolateral tract) 將痛覺傳到脊髓的背角 (dorsal horn) 後，便常藉由中間神經元 (interneurons) 的轉接，進一步將訊息傳給上行至腦幹與大腦的神經幹路，而完成整個痛覺傳導途徑。

表一、Algogenic Substances Involved in Transduction<sup>4,10</sup>

Substance	Source	Enzyme	Effect on Primary Afferent
ADP	Damaged cells	-	Activate
Potassium	Damaged cells	-	Activate
Serotonin	Platelets	-	Activate
Histamine	Damaged cells, mast cells	-	Activate
Bradykinin	Plasma kininogen	Kallikrein	Activate
Prostaglandins	Arachidonic acid - damaged cells	Cyclooxygenase	Sensitize
Leukotrienes	Arachidonic acid - damaged cells	Lipoxygenase	Sensitize
Neurokinins*	Primary afferent	-	Sensitize

\* Neurokinins 包含 substance P、neurokinin A 等物質

後續痛則由C纖維傳送。<sup>4</sup>

除機械力與溫度外，最直接且持續影響痛覺感受器的要算是與受損組織相關的致痛物質了。由於外力傷害造成炎症反應或組織細胞受損，進

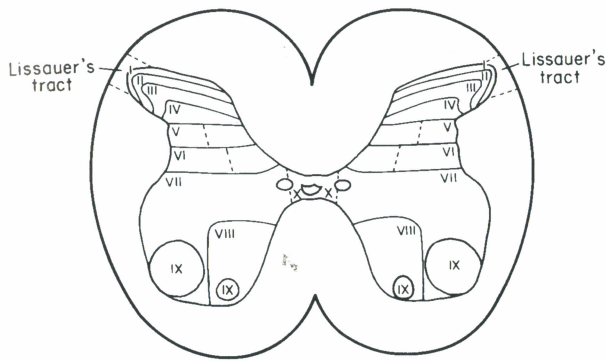
而完成整個痛覺傳導途徑。

1952年Rexed對貓的脊髓灰質做一番研究，依照其細胞型態之不同而分成十個部份，也就是我們現在所稱的Rexed's分類法 (Rexed's laminae)。人類的脊髓灰質根據後續實驗也可分成十層 (lamina) (圖一)。其中第一到第六層可總稱為背角，第七到第九層則稱為腹角 (ventral horn)。灰質中的神經細胞主要有兩種類型與痛覺傳導相關：只負責疼痛傳導的細胞 (nociceptive-specific neurons；NS neurons) 以及尚有參與其他類

型感覺傳導的細胞 (wide dynamic range neurons；WDR neurons)。Rexed第一層則大多為NS neurons。



圖一、Rexed's laminae

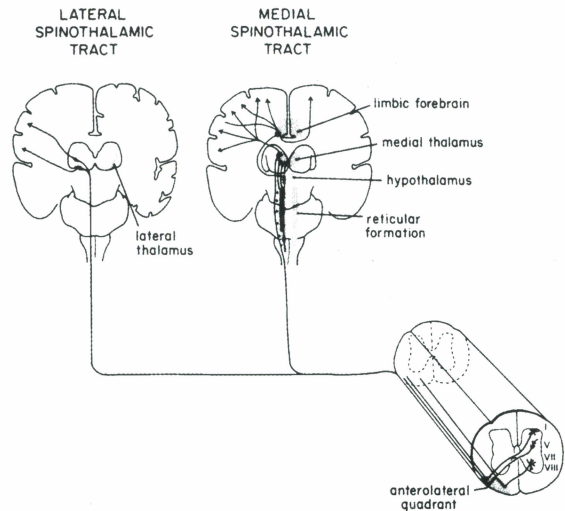


一般來說，A $\delta$  纖維中止於背角的第一及第五層 (laminae I & V)，而C纖維在經過Lissauer's tract後也終止於第一及第二層 (laminae I & II)。其中第二層的組織在新鮮狀態下呈現膠質狀，因此也稱為膠質層 (substantia gelatinosa)。第一、二、五層由初級神經元 (1 $^{\circ}$  neurons) 末端傳至的訊息，經由中間神經元轉傳至第一、五、七、八層後再與上傳神經路 (ascending tract) 連結，或於第一、五層直接將痛覺轉送至上傳神經路。

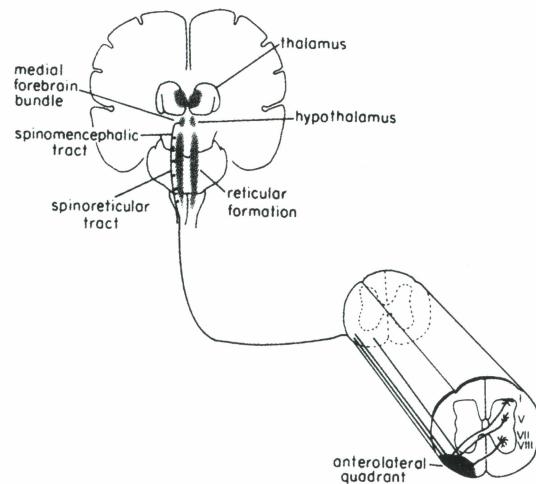
痛覺的上傳神經路，主要有脊髓-丘腦徑路 (spinothalamic tract, STT) 及脊髓-網狀-丘腦徑路 (spinoreticulothalamic tract, SRTT) (圖二、三)。STT 部份神經束起始於 Rexed 第一、五層，跨越到對側脊髓白質前外側區 (anterolateral area of white matter) 上傳到丘腦外側，終至大腦體表感覺皮質 (somatosensory cortex)，這部份的神經束屬於 STT 的外側部分神經纖維，故稱為 lateral STT，又因終止於新皮質層 (neocortex，指大部分的大腦皮質)，所以也稱作 neospinothalamic tract。其他較內側部份的 STT 神經束則起始於 Rexed 第七、八層，同樣也延伸到對側，沿著脊柱上傳到腦幹的網狀形成系統 (reticular formation system) 及導水管周圍灰質 (periaqueductal gray matter)、下視丘 (hypothalamus)、丘腦內側 (medial thalamus)、

邊緣系統 (limbic system)，終至大腦皮質。這部份的神經束屬於 STT 的內側部分纖維，故稱為 medial STT，又因經過大部分舊皮質層 (paleocortex，為嗅覺系統 olfactory system 與邊緣系統 limbic system)，所以也稱作 paleospinothalamic tract。

圖二、Spinothalamic Tract (取材自 FM Ferrante, TR VadeBoncouer: Postoperative Pain Management. 1993)



圖三、Spinoreticulothalamic Tract (取材自 FM Ferrante, TR VadeBoncouer: Postoperative Pain Management. 1993)



SRTT 由 SRT (spinoreticular tract)、SMT (spinomesencephalic tract) 及 medial forebrain bundle 三個部份所組成。如同 STT，SRT 在 Rexed 第一、五、六、七層接收到訊息後，沿著



對側白質前外側區 (anterolateral area of white matter) 往上傳送而終止於網狀形成系統。在進入網狀形成系統時，部份SRT纖維束會跨越回同側，將訊息同時傳達到兩側的網狀形成系統，而部份纖維還可能傳送訊息至丘腦的層內核 (intralaminar nucleus)。至於SMT則從Rexed第一、五層，同樣沿著對側白質腹外側區，將痛覺訊息傳達至中腦。SRT在腦幹網狀形成系統以及SMT在中腦的終點部份，緊接著與medial fore-brain bundle連結，而進一步將疼痛訊息傳至邊緣系統 (下視丘，邊緣系統皮質 <limbic cortex> 等)。

事實上中樞內痛覺徑路的分佈是相當複雜，要正確無誤地指出每條神經纖維正確的走向，正若要明確描述每一種疼痛的性質與程度，都是同樣困難的，而個體的差異性，更進一步增加其複雜性。

至於三叉神經的痛覺傳導，有其特別的徑路。當痛覺經三叉神經傳達至腦幹 (三叉神經的感覺纖維神經核主要位在橋腦與髓腦) 後，再經由對側的腹三叉 - 丘腦徑路 (ventral trigeminothalamic tract) 將疼痛訊息傳送到丘腦，而在丘腦處與STT相接連。

內臟器官的痛覺傳導也有其特殊性。臟腑疼痛 (visceral pain) 經常從一般痛覺中分開提及，因其引發疼痛的過程常伴隨有轉移性疼痛 (referred pain) 與自主神經系統 (autonomic nervous system) 興奮的情況相互混淆。內臟器官對於切割 (cutting)、溫度 (特別是熱) 以及夾捏 (pinching) 所造成的疼痛刺激並不敏感，特別是屬於空腔器官 (hollow organs) 的消化道，對於曲扭 (twisting) 或過度膨脹 (distention) 的情況反較能產生疼痛的感覺。由於沒有專屬的神經纖維束負責傳導臟腑的痛覺，過去曾被誤認為內臟器官沒有疼痛感。後來進一步的研究發現，負責傳送痛覺的A $\delta$ 與C纖維是存在的，只不過沒有

形成獨立的神經纖維束，而與自主神經系統纖維混在一起，共同形成了臟腑神經 (splanchnic nerve)。因與自主神經系統徑路重疊，便免不了與自主神經纖維有側枝連接，也造成臟腑疼痛的臨床表徵與一般的體表疼痛 (somatic pain) 有所不同且複雜了許多。由於與自主神經纖維的交叉吻合，當臟腑痛覺神經纖維受疼痛刺激時，也加強了附近自主神經纖維的作用，造成如腸胃蠕動減緩、脹氣、心跳加速等現象，進而加重病症，所以臟腑疼痛的控制，除了減緩病灶產生的疼痛外，還必須針對自主神經受刺激後的反應予以適當的處置。

**調節 (MODULATION)**：長久以來，我們觀察到相同的疼痛刺激，在不同人的身上，會有不同程度的痛覺感受，譬如，在戰爭發生的當時，士兵們受到與平常人相同的傷害時，對痛覺的感受顯得較為微弱<sup>3</sup>。對於這些問題的解釋，近年來拜科技發展所賜才慢慢地有了進一步的認識，即現在我們將談及的中樞神經調節機制。

疼痛調節是藉由下行的神經纖維束達成的，稱為下行止痛神經束 (descending antinociceptive pathways)。這些下行神經束沿著邊緣系統、腦幹、脊髓影響上傳疼痛訊息的神經纖維，而最後終止於脊髓的Rexed第一、二、五層。當痛覺沿著上行神經纖維傳送時，下行的調節系統也藉由產生不同類型的神經傳導物質 (neurotransmitters)，如noradrenaline、serotonin及內源性嗎啡類物質 (endogenous opioids) 等，予以緩和上傳神經纖維的作用。由於此系統的架構會因人而異地造成不同程度的影響，於是乎不同個體便有著不同的疼痛感受。

下行調節神經系統，在中樞的部份區域有著明顯的交互接連現象 (interconnection)，這些區域包括有腦室周邊灰質 (periventricular gray matter，位於下視丘)、導水管周邊灰質 (periaqueductal gray matter，位於中腦)、後外





側橋腦(dorsolateral pons, 位於橋腦蓋tegmentum of pons)、延腦大縫核(nucleus raphe magnus, 位於延腦)以及延腦嘴腹側(rostroventral medulla, 位於延腦)。所以刺激這些位置, 將可獲得明顯減緩疼痛的效果。

**認知 (PERCEPTION)**: 疼痛的認知位於大腦頂葉前部的體表感覺皮質層, 也就是上傳痛覺纖維束在經過調節作用後所停留的最終位置。身體各部位所傳來的訊息, 被分送到此皮質層的不同區域, 根據Penfield與Rasmussen在1950年所繪製的體表感覺剖面圖與小人圖(homunculus)<sup>5</sup>(圖四), 我們便能清楚地瞭解到其相關連部位。

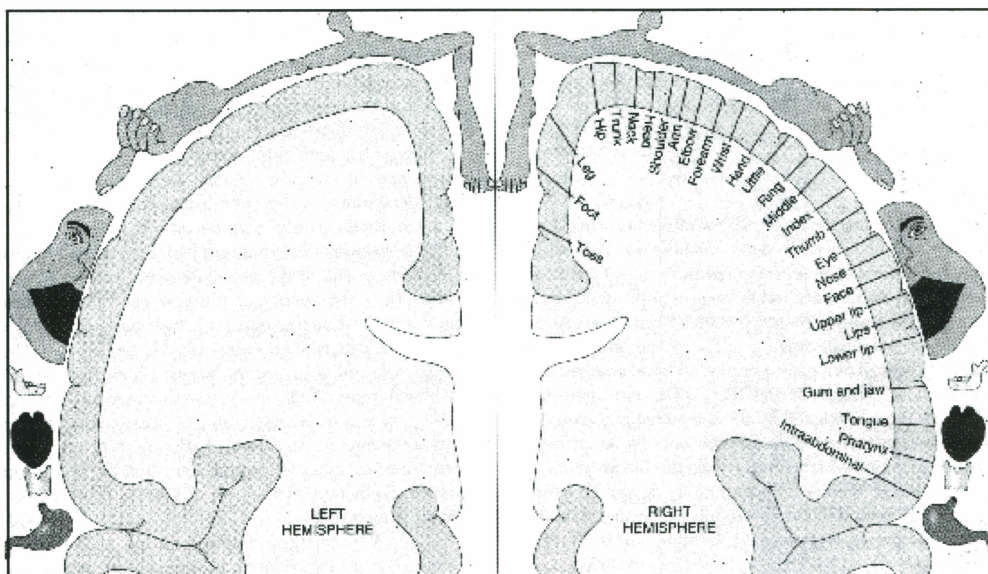
**疼痛之門柵理論 (GATE THEORY OF PAIN)**: 綜合上面的敘述, 我們可用Melzack與Wall在1962年首先提出的門柵理論(gate theory)概念<sup>6</sup>, 做為這一段的總結。Melzack與Wall兩人發現, 傳導痛覺的細小神經纖維在傳送訊息到脊髓的膠質層時, 會受到其他較粗的感覺神經纖維(如傳遞溫感、觸覺、壓感等神經纖維)的影響, 而減緩疼痛的感覺。Melzack與Wall認為, 膠質層有如門一般, 激發痛覺的力量與抑制痛覺

的力量在此處相抗衡, 一方想要「開門」將痛覺上傳, 另一方則極力「關門」阻止痛覺傳入。事實上, 今日的門柵理論已經有所修改。首先, 門的部份已從以前認為的膠質層修改為脊髓的背根, 因為痛覺神經並不只傳送痛覺到第二層膠質層而已; 其次關門的力量也不只侷限於較粗、非痛覺傳導的周邊感覺神經, 而是還包含前面所說的疼痛下行調節系統。因此, 依照現行的門柵理論來說, 脊髓背根是疼痛控制相當重要的一個關鍵位置。📌

**註解:**

- 1 Poyhia, R; Kalso E: Pain Related Undergraduate Teaching in Medical Faculties in Finland. Pain 79: 121-125, 1999.
- 2 周何等: 國語活用辭典。五南圖書出版公司, 1991年7月修訂三版。
- 3 The Random House Dictionary of the English Language. 2nd unabridged ed., Random House Inc., 1987.
- 4 Ferrante, FM; VadeBoncouer, TR: Postoperative Pain Management. Churchill Livingstone Inc., 1993.
- 5 Penfield, W; Rasmussen, T: The Cerebral Cortex of Man. Macmillan, London, 1950.
- 6 Melzack, R; Wall, PD: On the Nature of Cutaneous Sensory Mechanisms. Brain 85: 331-356, 1962.

圖四、體表感覺剖面圖與小人圖(取材自AJ Vander, JH Sherman, DS Luciano: Human Physiology. 6<sup>th</sup> ed., 1994)





# 癌症病人之牙科治療 暨口腔照顧

彭伯宇

1. 國立陽明醫學院牙醫學士
2. 台北榮總口腔顎面外科總醫師兼任主治醫師
3. 台北醫學院附設醫院牙科部口腔顎面外科主任

根據衛生署公佈的資料顯示，自民國七十一年起癌症造成的死亡率已經高居國人十大死亡原因的榜首一直至今；而癌症的發生率更是逐年升高，每十人就有一人可能罹患癌症，所以在我們牙科的診療中，也可能常常會遇到一些罹患癌症的病人前來求診，我們牙醫師對於這樣的病人應該具備有充分的術養與學識來提供良好的服務與治療。首先必須深入了解病人的癌症病史及整個治療過程，以及來到我們牙科門診的主訴，我們才能判斷要做何種治療與預防措施(prophylaxis)。

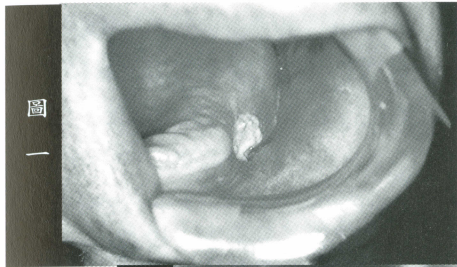
我們第一件要了解的是病人所罹患的是哪一個部位的癌症，一般來說可以分成兩大類：頭頸部癌症以及頭頸部之外的身體各處之癌症。我們先談一談若是發生部位是在頭頸部之外的身體各處，接著必須知道的是病人接受哪些治療，是手術還是放射治療或是化學治療，若是已經接受過手術，我們要知道切除後器官之功能恢復狀況；例如在台灣罹患率最高的肝癌病人在接受過切除手術後來到我們牙科門診，我們就一定要確實掌握病人的肝功能以及凝血功能是否恢復正常。若是病人的上述問題沒有得到恢復，常會有流血不止或是傷口癒合不良甚至傷口感染的併發症發生。再例如若是腎臟癌症接受腎臟切除的患者，我們則要注意腎功能的恢復，這對於凝血及傷口都會有所影響，另外我們對於這樣的病人的用藥也要小心謹慎，盡量用肝代謝藥物來減輕腎臟的負擔；另外還有一種就是接受內分泌腺體切

除或是腦下腺腫瘤切除的病人，我們也要注意其血壓以及體內腎上腺素的補充問題(steroid replacement therapy)。

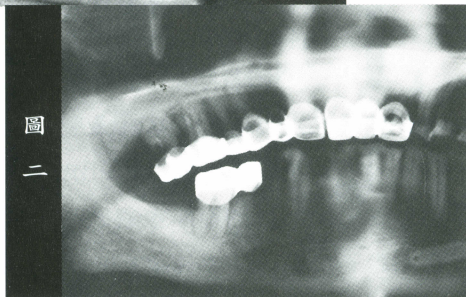
病人若是接受非頭頸部放射治療，通常這類的患者我們可以把牠當成正常患者治療，除非病人接受大範圍放射治療而且距治療結束在三個月內，如此才有可能會造成骨髓抑制，造成白血球暨血小板過少症(leukocytopenia, thrombocytopenia)，進而造成牙科治療後如傷口感染或術後流血不止等併發症。而病人若是接受全身性化學治療三個月內，如同大範圍放射治療般，亦極有可能會發生骨髓抑制，所以我們必須在治療前確認病人的血球狀況，同時在做牙科治療時，盡量以無菌操作並降低感染機會，以減少併發症的產生。

接著我們要討論的是有關於頭頸部癌症的患者，通常除了口腔外科醫師，我們在牙科門診接觸到的病人大多可以分成三類：放射治療前的牙科會診、放射治療中之口腔照顧及放射治療後的牙科治療。放射治療前的牙科預防：首先利用病人全口牙齒環狀攝影得以了解其全口牙科狀況，接著要去除未來之可能病灶，例如阻生齒、不良之牙冠牙橋、牙周狀況不佳甚至癒後有問題(questionable prognosis)之牙齒，而放射治療最好是在拔牙後的兩週才開始，以減少放射性骨壞死(osteoradionecrosis圖一、二)的可能性。所有的齒





圖一

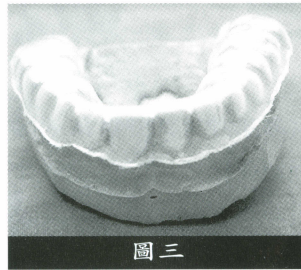


圖二

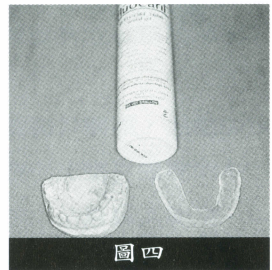
齦齒都必須在治療前填補，並在施以全口洗牙後製作戴氟器(fluoride carrier)。戴氟器與氟膠的使用則必須詳加介紹(圖三至六)：將適量氟膠擠入戴氟器中然後套入口腔中，開始時每天一次在睡前刷牙後使用，每次約五到十五分鐘；依放射性齦齒(圖七)之嚴重性可以增加至每天三次，在放射治療間及治療後終身(lifetime)使用。

若是病人正在接受放射治療，我們口腔照顧上則是盡量減少病人因放射治療所引起的口腔症狀：例如黏膜炎(mucositis)，以及繼發性的感染(secondary infection)，其中又以念珠球菌(Candida albicans)的感染最為常見。對於前者我們通常可施以類固醇漱口水或噴劑來減少黏膜炎的疼痛，或是以 chlohexidine 漱口水來維護口腔清潔並減少感染，我們也要建議病人使用超軟牙刷(supersoft)來刷牙，以減少牙刷對黏膜的刺激。對於放射治療後病人之牙科治療，如補牙、洗牙、甚至是根管治療都可以例行操作，但若是牽涉到顎骨的治療如拔牙或是牙床整型(alveoloplasty)我們則要非常小心，以免引起如放射性骨壞死等嚴重併發症。所以一般建議，放射治療後的病人最好在五年內不要拔牙，若非拔不可時也應該入院後在全身性抗生素預防下拔除；另外由於放射治

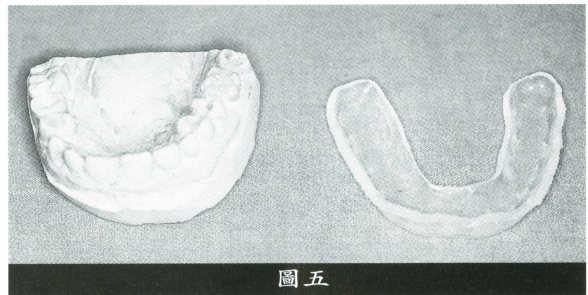
療嚴重破壞唾液腺，使得唾液流量減少再加上抗齦功能喪失，造成放射治療後常併發放射性齦齒，而放射性齦齒又可能引發放射性骨壞死，所以氟膠及戴氟器的使用就變得十分重要了。而配戴有假牙之無牙區最好在一年內不要戴假牙，以減少黏膜刺激，開始使用假牙後若是產生黏膜潰瘍(denture sore)則要立即停止使用假牙；若是原先並無配戴假牙之無牙區想要製作假牙，建議最好是在放射治療後一年始可為之。



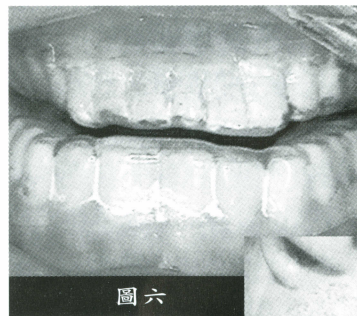
圖三



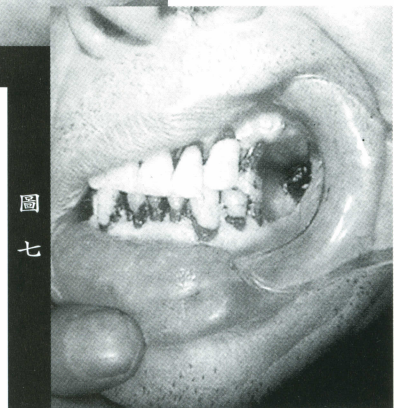
圖四



圖五



圖六



圖七