

Alpuente A, et al. Salivary CGRP and Erenumab Treatment Response: Towards Precision Medicine in Migraine. *Ann Neurol*. 2022 Aug 7. doi: 10.1002/ana.26472.

【背景・目的】片頭痛病態でカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)が重要な役割を果たしていることが知られていることから、CGRP の動態を把握して治療計画を立てることで片頭痛のプレジジョンメディシン (precision medicine)実現に役立つのではないかと考えられている。CGRP は主として三叉神経一次ニューロンから放出されると考えられている。三叉神経系での変化を反映するサンプルを非侵襲的に得ることは非常に困難である。唾液は最も簡便に得ることのできる生体サンプルである。また、片頭痛患者では、唾液中 CGRP やサブスタンス P の濃度が高いことが過去に報告されている。本研究では、反復性片頭痛 (EM)と慢性片頭痛 (CM)患者の唾液中 CGRP 濃度を測定し、唾液中 CGRP と抗 CGRP 受容体抗体であるエレンマブに対する治療反応性との関係を解析している。

【方法・結果】2018年3月から2021年12月にスペインで施行された研究で80名の対象者がリクルートされたが、最終的に70名(健常者27名、EM患者27名、CM患者16名)が解析対象となった。唾液は対象者の自宅でカスタムキットを用いて採取され、 -18°C に保存された。唾液中の CGRP 様免疫反応性を ELISA で測定して、標準曲線から CGRP 濃度を算出した。エレンマブ投与を受けた患者では、投与前と3回目投与の15日後から7日間連続で唾液サンプルが採取された。エレンマブ投与前の1ヵ月あたりの片頭痛日数 (MHD)と唾液中 CGRP 濃度との間には正の相関が認められた。また、うつ (Beck Depression Inventory のスコア14以上)も唾液中 CGRP の有意な予測因子であり、特にうつが合併した患者では MHD が大きくなると唾液中 CGRP 濃度は高値を示した。唾液中 CGRP 濃度 103.93 (95% CI = $103.35-104.51$) pg/ml をカットオフにすると、ROC 解析の AUC 0.801 (95% CI = $0.798-0.804$)で片頭痛患者と健常者を区別することが可能であった。うつのない対象者と比較すると、EM患者とCM患者は健常者に比較して唾液中 CGRP 濃度が有意に高値であった。また、EM患者では投与前の唾液中 CGRP が高い患者ではエレンマブによって MHD が50%以下に低下する確率が高かった。しかし、CM患者では唾液中 CGRP 濃度とエレンマブに対する治療反応性との間に関連性は認められなかった。12週間のエレンマブ治療後には、片頭痛患者の唾液中 CGRP 濃度は同じような値に収束する傾向を示したが、うつ症状が並存する患者ではそのような収束が認められなかった。

【結論・コメント】本研究は、唾液中の CGRP 濃度が片頭痛日数の観点から重症度のマーカーになりえる可能性を示しただけでなく、EM患者におけるエレンマブへの治療反応性の予測因子としても有用である可能性を示した点が興味深いといえる。一方、うつによって唾液中 CGRP が上昇することも初めて指摘した。脳内 CGRP 濃度とうつの関連性を指摘した研究も存在する (Angelucci F, et al. *Acta Neuropsychiatr* 2019;31:93-99)。本研究は唾液中 CGRP を指標にした片頭痛のプレジジョンメディシンの実現性を予想させるものの、検討例数が少ないため、より多くの症例で唾液中 CGRP 濃度の有用性を検証していく必要がある。