

Gárate G, et al. Serum Alpha and Beta-CGRP Levels in Chronic Migraine Patients Before and After Monoclonal Antibodies Against CGRP or its Receptor.

Ann Neurol. 2023 Apr 11. doi: 10.1002/ana.26658.

**【背景・目的】** カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) は、片頭痛の病態において重要な役割を果たす分子であり、慢性片頭痛患者で血中および唾液中 CGRP が健常者と比較して高値を示すことが知られている。CGRP には  $\alpha$  と  $\beta$  の 2 つのアイソフォームが存在するが、これまで検討されたのは  $\alpha$  単独、あるいは両者を合わせた濃度であり、 $\beta$  単独については片頭痛患者で検討されたことがない。慢性片頭痛 (CM) は生活支障度が高く、しばしば治療が困難であるが、治療反応性を予測するバイオマーカーも存在しない。本研究では、慢性片頭痛患者を対象に、ガルカネズマブとエレヌマブによる治療前後での血清  $\alpha$ CGRP と  $\beta$ CGRP の濃度変化を別個に検討している。

**【方法・結果】** スペインの Marques de Valdecilla 大学病院に通院する ICHD-3 に従って診断された CM 患者 103 名 (最終解析対象者 96 名) と性別と年齢を一致させた頭痛のない対照者 78 名を対象とした。CM 患者は急性期治療薬を  $21.0 \pm 6.3$  日/月の頻度で服薬しており、本研究開始前に使用された予防薬数は平均 7.1 であった。また、CGRP 関連抗体薬による治療と同時に、他の予防薬の使用も許容されており、特に A 型ボツリヌス毒素による治療を 53.1% の患者が受けていた。最終解析対象となった CM 患者の中で 63 名がエレヌマブ、33 名がガルカネズマブをそれぞれ投与された。3 カ月投与によって、1 カ月あたりの片頭痛日数 (MMD) は  $10.1 \pm 9.1$  日減少した。採血は発作間欠期に、投与開始前、投与開始 2 週間後 (M0.5)、3 カ月後 (M3) の 3 つのタイミングで施行され、別個の ELISA キットを用いて  $\alpha$ CGRP と  $\beta$ CGRP 血清濃度を測定した。対照者の採血は 1 回のみ施行された。CM 患者のベースラインの  $\alpha$ CGRP 濃度は中央値 50.3 pg/ml (95%信頼区間 [CI]: 40.5–57.0 pg/ml) であり、対照者の中央値 37.5 pg/ml (95% CI: 33.9–45.0 pg/ml) に比較して有意に高値であった (濃度差の 95%CI: 2.85–17.08 pg/ml)。CM 患者において、CGRP 関連抗体薬治療後に  $\alpha$ CGRP 濃度は有意な減少を示し (M0.5: 中間値 40.4, 95%CI 35.6–48.2 pg/ml; M3: 中央値 40.9 pg/ml, 95%CI 36.3–45.9 pg/ml)、 $\alpha$ CGRP 濃度減少と MMD 減少との間には有意な正の相関性が認められた。また、レスポンドーはベースラインの  $\alpha$ CGRP 濃度がノンレスポンドーに比較して有意に高値であった。さらに、 $\alpha$ CGRP 濃度減少は患者が自覚した変化の全般的印象 (PGIC) スケールの上昇と有意な関連性を示した。一方、ベースラインの  $\beta$ CGRP 濃度は CM 患者 (中央値 4.2 pg/ml, 95%CI 3.0–4.8 pg/ml) と対照者 (中間値 4.4 pg/ml, 95%CI 3.4–5.6 pg/ml; 濃度差の 95%CI 1.09–0.60 pg/ml) の間に有意差は認められず、CGRP 関連抗体薬による治療によっても明らかな変化を示さなかった (M0.5: 中央値 4.5 pg/ml, 95%CI 3.5–5.2 pg/ml; M3: 中央値 4.6 pg/ml, 95% CI 3.7–5.2 pg/ml)。

**【結論・コメント】** 本研究は CM 患者に対する CGRP 関連抗体薬投与によって、症状改善と共に血清  $\alpha$ CGRP 濃度が低下することを示した。一方で、 $\beta$ CGRP 濃度には有意な変化を及ぼさなかったが、ガルカネズマブ自体には、 $\beta$ CGRP 結合能があるため、 $\beta$ CGRP 濃度減少が起こらなかった理由は不明である。また、治療標的が CGRP、CGRP 受容体のいずれにおいても同様の効果が認められたことも興味深い。エレヌマブ投与は血清 CGRP 濃度を上昇させる傾向があることが以前報告されている (Tringali G, et al. J Headache Pain 2020;21:124)。本研究で対象となった CM 患者の約半数において CGRP 濃度を低下させる作用のある A 型ボツリヌス毒素が使用されていたことは、データを解釈する上で留意すべきと考えられる (Cernuda-Morollón E, et al. Pain 2015;156:820–824.)。以上のことから、本研究は、血清  $\alpha$ CGRP 濃度が CM 患者に対する CGRP 関連抗体薬の治療反応性を反映するバイオマーカーとなりうる可能性を示したと評価できるものの、さらなる研究によって検討されるべき問題点が残っていると思われる。