

何以解憂？超越止痛的 CGRP-targeted Therapy

衛生福利部臺南醫院神經科 吳牧韓

憂鬱症狀與偏頭痛有高度的共病性，和偏頭痛互為增加罹病風險的因子，且慢性化及藥物過度使用的風險也會隨之上升，讓偏頭痛患者的症狀雪上加霜。過去，我們經常使用抗憂鬱藥物同時治療偏頭痛以及憂鬱症狀，但往往會遇到療效不足、或是因為副作用而無法耐受的困境。所幸，偏頭痛的新興藥物——CGRP 單株抗體將可能是憂鬱共病患者的福音。在 fremanezumab 治療慢性偏頭痛的第三期試驗——HALO CM 的事後分析中發現，fremanezumab 除了可以改善偏頭痛症狀之外，也可以改善共病的憂鬱症狀。¹ 近期發表的大型臨床試驗 UNITE 也更進一步證實了 CGRP 單株抗體在治療偏頭痛及憂鬱共病的效益。

Lipton 教授所主導的 UNITE 試驗 (NCT04041284) 是針對偏頭痛與重度憂鬱症 (MDD) 共病患者所進行的大型臨床試驗，於 2025 年 5 月發表於 JAMA Neurology 期刊。² 這是一個多國、多中心且隨機分派的第 4 期臨床試驗，收案條件為陣發性偏頭痛 (EM) 及慢性偏頭痛 (CM) 患者，並在個案篩選前已被診斷為 MDD 至少 12 個月以上。收案患者可以使用單一種抗憂鬱劑，前提是該藥物在個案篩選前已穩定使用至少 8 週，且在試驗期間不需改變劑量。個案篩選後以 1:1 隨機分派至實驗組或對照組，其中實驗組在 12 週的雙盲治療期間每月接受皮下注射 Fremanezumab 225 mg，對照組則是接受每月皮下注射安慰劑；雙盲治療之後緊接著 12 週的開放標籤延伸研究 (open-label extension, OLE)，兩組受試者均接受 Fremanezumab 治療。試驗的主要療效指標 (primary endpoint) 為每月偏頭痛發作天數 (monthly migraine days, MMD) 從治療前到治療後的減少數量，次要療效指標 (secondary endpoints) 則包含憂鬱症狀改善 (使用 17 項漢氏憂鬱量表 [HAM-D 17] 與病患健康問卷 [PHQ-9] 評分)、偏頭痛失能改善 (使用六項頭痛衝擊測量量表 [HIT-6] 評分) 以及 MMD 減少 50% 以上的反應率 (responder rate)。經過篩選，本試驗共收案 353 位患者，其中有 88% 為女性，平均年齡為 42.9 歲。若以偏頭痛的型態區分，EM 佔總收案人數的 48%，CM 則佔了 52%。主要療效指標的結果顯示：實驗組的 MMD 在 12 週的雙盲治療期有顯著改善，平均減少 5.1 天，優於對照組的減少 2.9 天 ($P < 0.001$)。在次要療效指標的部分，Fremanezumab 治療組患者有 33% 達成 MMD 減少 50% 的目標，而安慰劑對照組僅有 13% ($P < 0.001$)。Fremanezumab 組的失能程度也有明顯的改善：其 HIT-6 分數下降 8.8 分，安慰劑組僅下降 5.2 分 ($P \leq 0.0001$)。憂鬱症狀改善在 Fremanezumab 治療組也呈現正向的效果，在第 8 週時 HAM-D 17 分數平

均下降 6.0 分，安慰劑組僅下降 4.6 分 ($P=0.02$)，在第 12 週時 PHQ-9 分數相較安慰劑組也有顯著下降（分別下降 7.8 分及 6.3 分）。進入 OLE 之後，憂鬱量表的改善仍然持續，HAM-D 17 分數整體下降達 8.0 分。Fremanezumab 的安全性與過去的試驗結果一致，最常見的不良反應為輕至中度的注射部位反應，且試驗期間並未發現自殺風險增加。

UNITE 試驗是第一個在偏頭痛與 MDD 共病患者中評估偏頭痛特異性預防療效的研究，也是第一個證實透過單一藥物介入可同時顯著改善偏頭痛與 MDD 的安慰劑對照研究。CGRP 單株抗體除了對於偏頭痛有明確的療效，同時也能改善共病的憂鬱症狀，是否代表 CGRP 也在憂鬱症狀中扮演一定的角色呢？過去曾有研究顯示，MDD 患者的大腦 CGRP 活性有升高的趨勢，但在思覺失調症患者身上則不見此現象。³ 動物實驗中也曾發現：在孕期環境壓力下成長的小鼠在測試中展現出類似憂鬱行為的同時，其大腦海馬迴內的 CGRP 基因轉錄表現也明顯上升；⁴ 另外，將 CGRP 受體拮抗劑注射在中風後憂鬱老鼠的腦室中，可以改善其憂鬱行為的表現。⁵ 近期一項研究的結果也發現：偏頭痛患者在接受 CGRP 單株抗體治療後，其憂鬱症狀的緩解和頭痛頻率的下降之間具有獨立性，暗示 CGRP 單株抗體可能對憂鬱症狀具有潛在的直接調節效應。錯誤：找不到參照來源。 CGRP 做為傳遞頭痛訊號的關鍵物質，其受體不僅存在三叉神經血管系統，同時也密集地分布在與情緒調控及壓力反應相關的大腦邊緣系統，或許可以解釋為何阻斷 CGRP 除了治療偏頭痛之外也能改善情緒。

偏頭痛若合併憂鬱症狀，往往會加重患者的失能程度，大幅降低患者的生活品質並增加醫療支出。因此，在評估與治療偏頭痛時，神經科醫師也必須妥善處理憂鬱症狀，才能更有利於偏頭痛病患的預後。UNITE 試驗證實了 CGRP 單株抗體治療可以兼顧偏頭痛及憂鬱症兩者，使臨床醫師在實證上有了更好的治療選擇。期待未來 CGRP 單株抗體或 CGRP 拮抗劑有更多相關試驗或真實世界數據，能讓我們更有信心使用 CGRP 標靶治療來改善這些共病患者的生活，遠離頭痛之餘，也能終結憂鬱。

參考文獻：

1. Lipton RB, Cohen JM, Galic M, Seminerio MJ, Yeung PP, Aycardi E, Bigal ME, Bibeau K, Buse DC. Effects of fremanezumab in patients with chronic migraine and comorbid depression: Subgroup analysis of the randomized HALO CM study. *Headache*. 2021 Apr;61(4):662-672. doi: 10.1111/head.14097. PMID: 33891348; PMCID: PMC8251795.
2. Lipton RB, Ramirez Campos V, Roth-Ben Arie Z, et al. Fremanezumab for the Treatment of Patients With Migraine and Comorbid Major Depressive Disorder: The UNITE Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2025;82(6):560–569. doi:10.1001/jamaneurol.2025.0806
3. Mathé AA, Agren H, Lindström L, Theodorsson E. Increased concentration of calcitonin gene-related peptide in cerebrospinal fluid of depressed patients. A possible trait marker of major depressive disorder. *Neurosci Lett*. 1994 Dec 5;182(2):138-42. doi: 10.1016/0304-3940(94)90782-x. PMID: 7715797.
4. Jiao J, Opal MD, Dulawa SC. Gestational environment programs adult depression-like behavior through methylation of the calcitonin gene-related peptide gene. *Mol Psychiatry*. 2013 Dec;18(12):1273-80. doi: 10.1038/mp.2012.136. Epub 2012 Oct 9. PMID: 23044705; PMCID: PMC3543477.
5. Shao B, Zhou YL, Wang H, Lin YS. The role of calcitonin gene-related peptide in post-stroke depression in chronic mild stress-treated ischemic rats. *Physiol Behav*. 2015 Feb;139:224-30. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.11.049. Epub 2014 Nov 20. PMID: 25449402.
6. de Vries Lentsch S, van der Arend BWH, de Boer I, van Zwet EW, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. Depression and treatment with anti-calcitonin gene related peptide (CGRP) (ligand or receptor) antibodies for migraine. *Eur J Neurol*. 2024 Feb;31(2):e16106. doi: 10.1111/ene.16106. Epub 2023 Oct 17. PMID: 37847221; PMCID: PMC11235758