氏　　名	井　尻　珠　美（いじり　たまみ）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第４７１号
学位授与年月日	平成１６年　３月１６日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学 位 論 文 題 目	慢性頭痛患者における慢性感染及び免疫学的検討 －Helicobacter pylori 感染率、血清サイトカイン濃度測定－
学位論文審査委員	（主査）中 島 健 二 （副査）清 水 英 治　　大 野 耕 策

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

慢性頭痛は日常診療において遭遇することの多い疾患で、代表的なものは片頭痛である。その発症メカニズムについては未だに詳細は明らかでないが、近年片頭痛の病態と免疫系・炎症の関連が示唆されつつあり、三叉神経血管説が最も支持されている。消化器性疾患において重要視されている Helicobacter pylori（H.pylori）感染は近年動脈硬化などの血管障害との関連が指摘され、欧州では頭痛症の発症に関与する可能性も示唆されている。またサイトカインは片頭痛と免疫系・炎症の関連より片頭痛患者での検討が散見される。慢性頭痛発症機序と免疫系・感染炎症との関連を明らかにするため、慢性頭痛患者の H.pylori 感染率、発作間欠期における血清サイトカイン濃度の検討を行った。

対象と方法

対象となる頭痛は国際頭痛学会（IHS）基準により診断した．全ての頭痛患者に十分な説明を行い、文書で同意を得た。H.pylori 感染率検討には、いずれも消化器症状のない片頭痛患者 168 例（平均年齢 31.2±11.5 才）、緊張型頭痛患者 77 例（42.1±17.1 才）、健常対照 163 例（31.2±11.5 才）を対象とした。血清サイトカイン濃度測定には、片頭痛患者 69 例（33.8±12.9 才）、緊張型頭痛患者 36 例（34.6±10.7 才）と、年齢・性をマッチさせた健常対照 55 例（31.9±8.0 才）を対象とした。頭痛発作間欠期安静臥床時に静脈採血を行い血清分離し、-20℃にて凍結保存した。H.pylori 感染は MBL 社製スマイテスト ELISA を用いて測定し、血清サイトカイン濃度測定には Bender Medsystems 社製 human ELISA を用いて IL-6、IL-8、IL-10、IL-13、TNF-αの各濃度を測定した。

結　果

H.pylori 感染率は健常対照群 28.4％、片頭痛群 40.0％、緊張型頭痛群 42.9％であった。慢性頭痛患者群において感染率が高値であったが、性別・年齢調整を行い有意差検定を行うと、片頭痛群で健常対照群より有意に高値を示した（$p<0.05$）。片頭痛群と健常対照群を年齢別に分けて比較すると、40 歳未満の若年層において片頭痛群で H.pylori 感染率は有意に高値であり、年齢が上

がると統計学的有意差はみられなかった($p<0.05$)。IL-6、IL-8、IL-10、IL-13 濃度は慢性頭痛患者と健常対照群の間で差はみられなかった。TNF-α 濃度において片頭痛群、緊張型頭痛群ともに健常対照群と比較し有意に低値であり($p<0.001$、$P<0.01$)、また TNF-α 濃度は片頭痛群と緊張型頭痛群の比較では片頭痛群で有意に低値であった($p<0.001$)。

考　察

H.pylori は1982年にヒト胃粘膜生検材料より培養された微好気性グラム陰性螺旋状短桿菌である。H.pylori 感染と慢性頭痛の報告は検索した限りでは 8 報あり、全て欧米からの報告である。そのうち健常対照群と比較し慢性頭痛患者で感染率が有意に高いという報告は、Gasballini らの前兆を伴う片頭痛において H.pylori CagA 陽性株感染率に関するもののみであった。今回の我々の結果では片頭痛患者において健常対照群よりも有意に H. pylori 感染率は高率であり、若年層で顕著であった。これより本邦では若年層において H. pylori 感染と片頭痛の関与が強く、有意な発症危険因子となる可能性が示唆された。そのメカニズムについては未だ明らかではないが、H.pylori 感染に対する炎症反応により、種々のサイトカインなどの血管攣縮を惹起する物質の放出との関連が考えられている。

一方、TNF-αの作用は極めて多岐にわたるが、慢性炎症性疾患にて増加し、種々の炎症反応のメディエーターになることが知られている。片頭痛と TNF-α濃度の関係については 7 報告があり、健常対照群と比較して発作間欠期の血清 TNF-αが低値という報告は Martelletti らの報告のみであり、一定の傾向を認めていない。今回の我々の結果では間欠期の片頭痛、緊張型頭痛ともに健常対照群よりも有意に血清 TNF-αは低値であり、片頭痛群でより著明であった。慢性頭痛では、免疫系の慢性的異常の存在により基礎分泌が落ちている、頭痛発作期に分泌が亢進しその後フィードバックにより分泌が抑制される、発作期の分泌により TNF-αが枯渇するなどが考えられた。

結　語

本邦における片頭痛患者の H.pylori 感染率は健常対照群と比較して有意に高率であり、特に若年層において H.pylori 感染との関与が強く、H. pylori 感染が片頭痛発症の有意な発症危険因子となる可能性が示唆された。また血清 TNF-α濃度は慢性頭痛において低値であり、頭痛発症に慢性炎症が関与していると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は慢性頭痛患者を対象とし、本邦において片頭痛患者で H. pylori 感染率が健常対照と比較して有意に高率であり、特に若年片頭痛患者において H. pylori 感染が片頭痛発症の有意な発症危険因子となる可能性を示唆した。また血清 TNF-α濃度は発作間欠期の片頭痛・緊張型患者双方において健常対照と比較して有意に低値であり、片頭痛でより著明に認められ、頭痛発症に慢性炎症が関与していると考えられた。これらの結果は片頭痛の発症メカニズムを解明する上で極めて重要な知見であり、明らかに学術の水準を高めたものと認められる。