

令和元年6月14日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11897

研究課題名(和文) Burning Mouth Syndrome患者における疼痛修飾機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of pain modifying mechanism for Burning Mouth Syndrome

研究代表者

篠崎 貴弘 (SHINOZAKI, Takahiro)

日本大学・歯学部・講師

研究者番号：50339230

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：舌痛症は、舌に疼痛を主徴とする慢性疼痛疾患である。そこで、島皮質や頭頂連合野といった痛み関連領域に着目して舌痛症の患者の脳内処理過程を解明する事を目的とした。BMS患者は、島皮質、扁桃体、海馬、帯状皮質といった疼痛に関連する脳部位に萎縮が見られた。さらにこれら部位のネットワークは、帯状皮質と島皮質、帯状皮質と紡錘状回、後帯状皮質と紡錘状回、後帯状皮質と淡蒼球、補足運動野と視床のネットワークによる神経回路的な結びつきが減少した。これらから、舌痛症患者は疼痛修飾に関連する経路や感覚・認知に関する部位およびネットワークに変化が起こり、慢性的な疼痛発現が生じていると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

舌痛症は、舌に疼痛を主徴とする慢性疼痛疾患である。BMS患者は、島皮質、扁桃体、海馬、帯状皮質といった疼痛に関連する脳部位に萎縮が見られた。さらにこれら部位のネットワークは、帯状皮質と島皮質、帯状皮質と紡錘状回、後帯状皮質と紡錘状回、後帯状皮質と淡蒼球、補足運動野と視床のネットワークによる神経回路的な結びつきが減少した。これらから、舌痛症患者は疼痛修飾に関連する経路や感覚・認知に関する部位およびネットワークに変化が起こり、慢性的な疼痛発現が生じていると考えられる。このことから、今研究から従来原因が不明と言われた舌痛症患者の治療の礎が築かれた意義がある。

研究成果の概要(英文)：Burning mouth syndrome (BMS) is a chronic intraoral pain syndrome featuring idiopathic oral pain and burning discomfort. The etiology of BMS is still unclear, although our preliminary neuroimaging research has suggested the alteration in modulation of brain activity in various pain related brain regions. In BMS patients, changes in grey matter volume are seen in these regions and the alteration of pain-related networks is also reported. In this study, we investigated the relationship between the changes in grey matter volume and alteration in the brain network of BMS patients utilizing resting-state functional MRI (rs-fMRI). The current study using VBM and rs-fMRI revealed a consistent finding with our previous studies suggesting that the medial pain pathway that is also associated with emotional function is strongly involved in pain modulation in BMS patients.

研究分野：口腔診断学

キーワード：MRI Burning mouth Syndrome 疼痛

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

舌痛症は、舌に疼痛を主徴とする慢性疼痛疾患である。本疾患は口腔に器質的疾患が認められないにもかかわらず口腔（舌、口蓋、口唇など）に灼熱感を伴った慢性疼痛を主症状とし、慢性的な経過を取り患者の QOL を低下させている。また、器質的疾患は無いにも関わらず、口腔に灼熱感様疼痛が見られ、疼痛の発症する原因が不明であった。

最近の研究では、更年期の女性に多発していることから、女性ホルモンが関与しているとの報告もある。また、舌痛症は疼痛に対する認知情動系が疼痛の認知機構を修飾し疼痛の認知に影響を与え、疼痛の強度が上昇するという病態の形成に関わっていると報告されている。

近年、脳画像解析が発展し、脳機能が解明されつつある。最新の知見では、脳が何も活動していないとされる基底状態 default mode network(DMN)と疼痛認識の関連性が研究されている。さらに、脳画像解析の手法を応用した脳体積変化の手法も開発され、慢性痛患者の脳体積の変化が見られることが報告されている。

研究者自身も、手掌、口唇に侵害熱刺激を与え、脳の機能的偏在、舌痛症患者特有の脳機能について研究・発表してきた。

今回、これらの所見に加え、舌痛症の脳の基底状態を MRI にて撮像し、さらに脳体積変化についても健常者との比較検討を行い舌痛症の特異的脳活動と脳体積変化を検討することとした。

舌痛症の疼痛修飾機構に関して、健常者と比較して脳の基底状態の変化が認められれば、舌痛症特有の疼痛反応の解明の糸口になる。

舌痛症の治療に関して、疼痛を除去するには、原因の解明が必要である。これらの研究から舌痛症特有の疼痛修飾機構が解明されると考えられる。

2. 研究の目的

舌痛症は、舌にぴりぴりとした疼痛を主徴とする原因不明の慢性疼痛疾患である。本疾患は口腔に器質的疾患が認められないにもかかわらず口腔（舌、口蓋、口唇など）に灼熱感を伴った慢性疼痛を主症状とし、慢性的な経過を取り患者の QOL を低下させている。近年、舌痛症は疼痛に対する認知情動系が疼痛の認知機構を修飾し疼痛の認知に影響を与え、疼痛の強度が上昇するという病態の形成に関わっていると報告されている。

そこで脳機能画像法（fMRI）の一種である default mode network(DMN) の解析を応用し、島皮質や頭頂連合野といった痛み関連領域の果たす役割に着目して舌痛症の患者が感じている疼痛の脳内処理過程を解明する事である。

3. 研究の方法

(1) 口蓋、舌、歯肉、咽頭に原因不明の灼熱痛様疼痛を訴え、血液検査、培養、病理検査等で異常を認めなかった者（以下、BMS 患者）および年齢・性別をマッチさせた正常ボランティアに対し、研究の協力者（以下、被験者）となることに同意を頂いた上で本研究に参加してもらった。

患者リクルートは、日本大学歯学部付属歯科病院口腔診断科・ペインクリニック科を受診した口腔に灼熱痛様疼痛を訴える初診患者を対象として、篠崎、今村が行う。

臨床指標としては電流認識閾値検査、問診による歯科用 McGill Pain 質問表と VAS スケールを用い評価する。

またオトガイ部における触刺激および熱刺激による痛覚閾値を測定する。

さらに状態・特性不安検査（State-Trait Anxiety Inventory: STAI）、精神症状評価尺度（Symptom Checklist-90-Revised; SCL-90-R）、うつ病自己評価尺度（self-rating depression scale）検査を課し心理状態を把握する。心理検査等指標の検査施行および評価は、篠崎・今村が行う。

(2) MRI

撮像および解析 日本大学医学部付属板橋病院に設置された 3 テスラ MRI 装置（Discovery MR750w 3.0T、GE 社製）と頭部用 32 チャンネルコイルを用いて撮像を行う。（MRI scans : GE discovery 750W 3.0 T scanner equipped with 24 channel head coils. EPI scan :38 axial slices, slice thickness=3.8mm, TR=2000ms, TE=30ms, matrix 64x64, FOV 23cm,200 volumes, 6min40s,3D brain volume sequence (BRAVO) T1-weighted anatomical images (200 contiguous sagittal,slices) (TR = 8.5ms; TE = 3.2ms; flip angle 12°; matrix 256 × 256; FOV 25.6 cm, 5min)）。

MRI 装置オペレーション及び撮像条件設定は日本大学医学部放射線科にて、雫石が行う。撮像時間は、条件を一定にするため、午後 6 時にした。

(3) 刺激条件温度設定は、ベース温度、弱刺激温度、侵害刺激温度の 3 点とする。ベース温度は、脳活動測定の基準となる温度として 32 と設定する。弱刺激温度はやや温かいと感じる温度（被験者が認知しえる）を非侵害刺激温度条件とし 40、侵害刺激温度はベース温度プラス 5～7 度を目処として 46 と設定する。

また、侵害刺激温度は、被験者が我慢できる最大値であり、また舌粘膜面の熱傷などの器質的变化が起きない範囲（50 度以下）とする。

(4) 撮像刺激時間はベース温度時 40 秒間とする。非侵害刺激温度時および侵害刺激温度時の刺激時間は、被験者の慣れを考慮し 32 秒間としする。ベース温度・非侵害刺激温度・ベース温度・侵害刺激温度を一クールとし、合計 4 クール行う。

撮像時間帯はすべての被験者を同一にするため、午後6時から1時間とする。データ解析は Statistical Parametric Mapping12 (SPM12)、Voxel Based Morphometry (VBM) と CONN17f を用いる。

患者リクルート及び患者評価・心理検査施行および評価は篠崎、今村が行う。また舌痛症加療後、初回撮像後6または12ヶ月をめぐりに2回目の撮像を行い、縦断的解析を加えていく。MRI撮像装置オペレーションおよび撮像条件設定は栗石が行う。得られた撮像データはSPM12、VBMおよびCONN17fにより解析する。

4. 研究成果

侵害熱刺激・非侵害熱刺激による脳の賦活では、BMS群右側手掌に与えた条件では背側帯状皮質、前運動野・補足運動野、島皮質、上側頭回、角回、視覚連合野、前頭野に強い賦活が見られた。

同条件でBMS群右側下口唇に与えた結果では、一次視覚野、前運動野・補足運動野、前頭前野背外側部、視覚連合野、紡錘状回、前頭前野、二次視覚野、腹側前帯状皮質、海馬旁回に強い賦活が見られた。

脳体積の変化では、VBMの結果からBMS患者は、背側前帯状皮質、島皮質、前頭前野背外側部、眼窩前頭野、膝下野、中側頭回、縁上回、扁桃体、海馬に健常者に比較し脳体積が萎縮していた。これらの部位は、情動系と疼痛に関連する脳部位に萎縮が見られた。

次にこれら部位に関してconn17fによる基底状態の変化は、帯状皮質と島皮質、帯状皮質と紡錘状回、後帯状皮質と紡錘状回、後帯状皮質と淡蒼球、補足運動野と視床のネットワークによる神経回路的な結びつきが減少した。

これらから、舌痛症患者は疼痛修飾に関連する経路や感覚・認知に関する部位およびネットワークに変化が起こり、慢性的な疼痛発現が生じていると考えられる。

また、上記部位は疼痛に関連する部位であり、脳体積の変化も見られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2件)

1. An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives, Imamura Y, Shinozaki T, Okada-Ogawa, Noma N, Shinoda M, Iwata K, Abe O, Wang K, Svensson P, J Oral Rehabil, 2019 Jun; 46(6): 574-587, DOI: 10.1111/joor.12795, 査読有

2. Time-dependent responses in brain activity to ongoing hot stimulation in burning mouth syndrome, Kohashi Ryutaro, Takahiro Shinozaki, Sekine Naohiko, Watanabe Kousuke, Daiki Takanezawa, Kana Ozasa, Mariko Ikeda, Noboru Noma, Akiko Okada-Ogawa, Yoshiki Imamura, Journal of Oral Science, 2019 (in press), 査読有

〔学会発表〕(計 12件)

1. Altered resting state functional connectivity in Burning Mouth Syndrome with suffering period, 2018, AACMD, Taipei, Takahiro Shinozaki, Ryutaro Kohashi, Daiki Takanezawa and Yoshiki Imamura

2. Altered resting state functional connectivity in Burning Mouth Syndrome, 2018, Takahiro Shinozaki, Takashi Shizukuishi, Ryutaro Kohashi, Osamu Abe, and Yoshiki Imamura, 2018, Boston, IASP

3. 自律訓練法による脳の機能的結合性の変化, 篠崎貴弘, 原 和彦, 成島桂子, 金井美保, 小池一喜, 2018, 日本自律訓練学会

4. Burning Mouth Syndrome 患者における脳体積変化, 篠崎貴弘, 原 和彦, 河野晴奈, 小池一喜, 2018, 日本歯科心身医学会

5. Change of brain gray matter volume in BMS patients a functional study, Takahiro Shinozaki, Ryutaro Kohashi, Yoshiki Imamura, 2017, AACMD

6. Burning Mouth Syndrome 患者における脳灰白質体積の年齢に伴う変化について, 小橋龍太郎, 篠崎貴弘, 河野晴菜, 原 和彦, 近藤亜美, 山寺智美, 佐藤有華, 今村佳樹, 2017, 日本口腔診断学会

7. Burning Mouth Syndrome 患者における脳灰白質体積の変化について, 小橋龍太郎, 篠崎貴弘, 松川由美子, 河野晴菜, 佐藤有華, 今村佳樹, 2017, 日本口腔顔面痛学会

8. 舌痛症患者におけるガム咀嚼による脳機能の変化について, 篠崎貴弘, 小橋龍太郎, 高根沢大樹, 今村佳樹, 2016, 日本口腔顔面痛学会

9. 自律訓練法による疼痛抑制効果について - fMRI による研究 -, 篠崎貴弘, 原 和彦, 河

- 野晴菜、成島桂子、松野俊夫、小池一喜、2016、日本歯科心身医学会
9. Burning mouth syndrome 患者における熱刺激時の脳活動と脳ボリュームによる検討 - functional-MRI による研究 -、高根沢大樹、池田真理子、小橋龍太郎、山本真麻、近藤亜美、篠崎貴弘、今村佳樹、2016、日本口腔診断学会
 10. Spatial and Temporal Brain Responses to Noxious Heat Thermal Stimuli in Burning Mouth Syndrome, Takahiro Shinozaki, Yoshiki Imamura, Koichi Iwata, Akiko Okada-Ogawa, Noboru Noma, 2016, IASP
 11. Burning Mouth Syndrome 患者の侵害熱刺激による脳賦活と脳ボリュームの変化、小橋龍太郎、篠崎貴弘、松川由美子、中谷有香、渡辺広輔、関根尚彦、佐藤有華、阿部郷、今村佳樹、2016、ICOP

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：今村 佳樹

ローマ字氏名：IMAMURA, Yoshiki

所属研究機関名：日本大学

部局名：歯学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：90176503

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：雫石 崇

ローマ字氏名：SHIIZUKUI SHI, Takashi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。