

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10368

研究課題名(和文) 舌痛症患者における疼痛調節機構とレスティング状態の変化について

研究課題名(英文) Changes in pain regulation mechanism and resting state in patients with 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) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：バーニングマウス症候群(以下BMS)は、口腔内の灼熱感を伴った疼痛を主症状とする症候群である。BMSについては、機能MRI(以下fMRI)を用い健康者に比べて反応は増大しており、特に認知情動系の領域の活動が活性化すること、繰り返し刺激に対して疼痛修飾に関与する特定の脳部位の反応に障害がみられること、情動系を中心とした脳の機能的結合性(connectome)に変化がみられることなどが観察された。

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。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。舌痛症の疼痛修飾機構に関して、健康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。

研究成果の概要(英文)：Burning mouth syndrome (BMS) is a syndrome characterized by pain accompanied by a burning sensation in the oral cavity. Regarding BMS, functional MRI (fMRI) was used, and the response was increased compared to healthy subjects. Observations included disturbances in responses in brain regions and changes in the functional connectome of the brain centering on the emotional system.

研究分野：心療歯科

キーワード：舌痛症 f-mri 下降性疼痛抑制

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、脳の default mode network(DMN)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内のネットワークの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、被検者）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、篠崎と今村が行う。

(2) MRI

撮像および解析 東京大学医学部病院に設置された 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東京大学医学部放射線科にて、阿部が行う。撮像時間は、条件を一定にするため、午前 9 時から 12 時とした。

(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、被験者が我慢できうる最大値であり、また舌粘膜面の熱傷などの器質的変化が起きない範囲（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、午前9時から3時間とする。データ解析はStatistical Parametric Mapping12 (SPM12), Voxel Based Morphometry (VBM) と CONN20 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ヶ月を目途に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阿部が行う。得られた撮像データはSPM12, VBM および CONN20 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。（図1，図2）

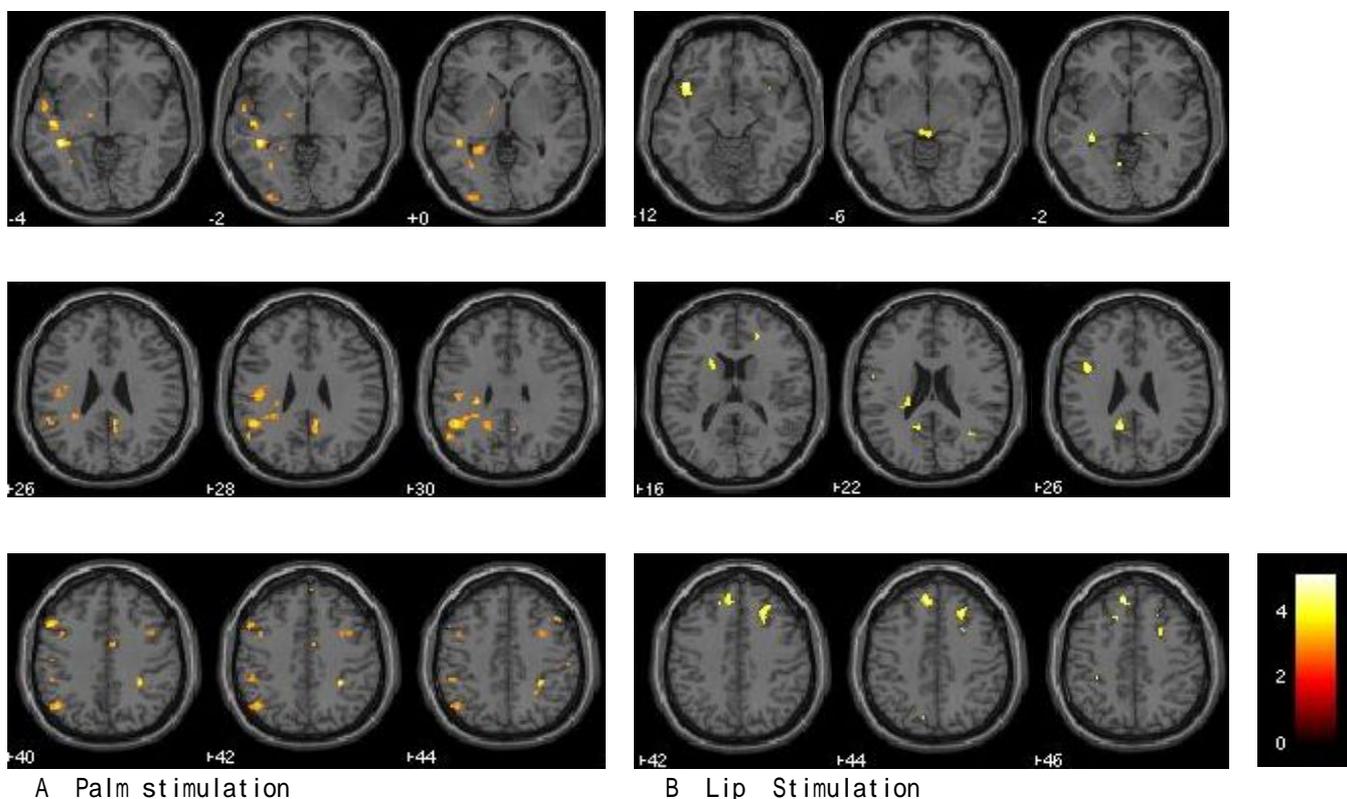


図1 BMS 患者の手掌と口唇への侵害刺激による脳賦活状態

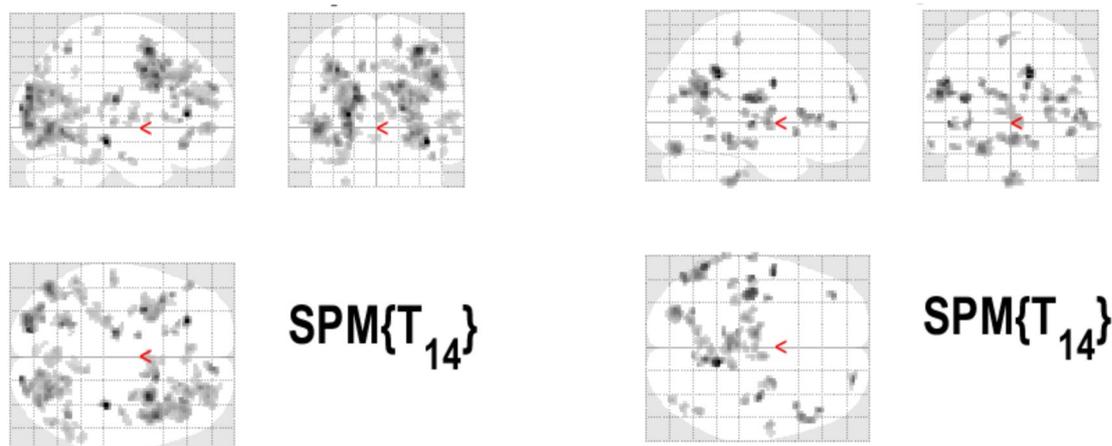
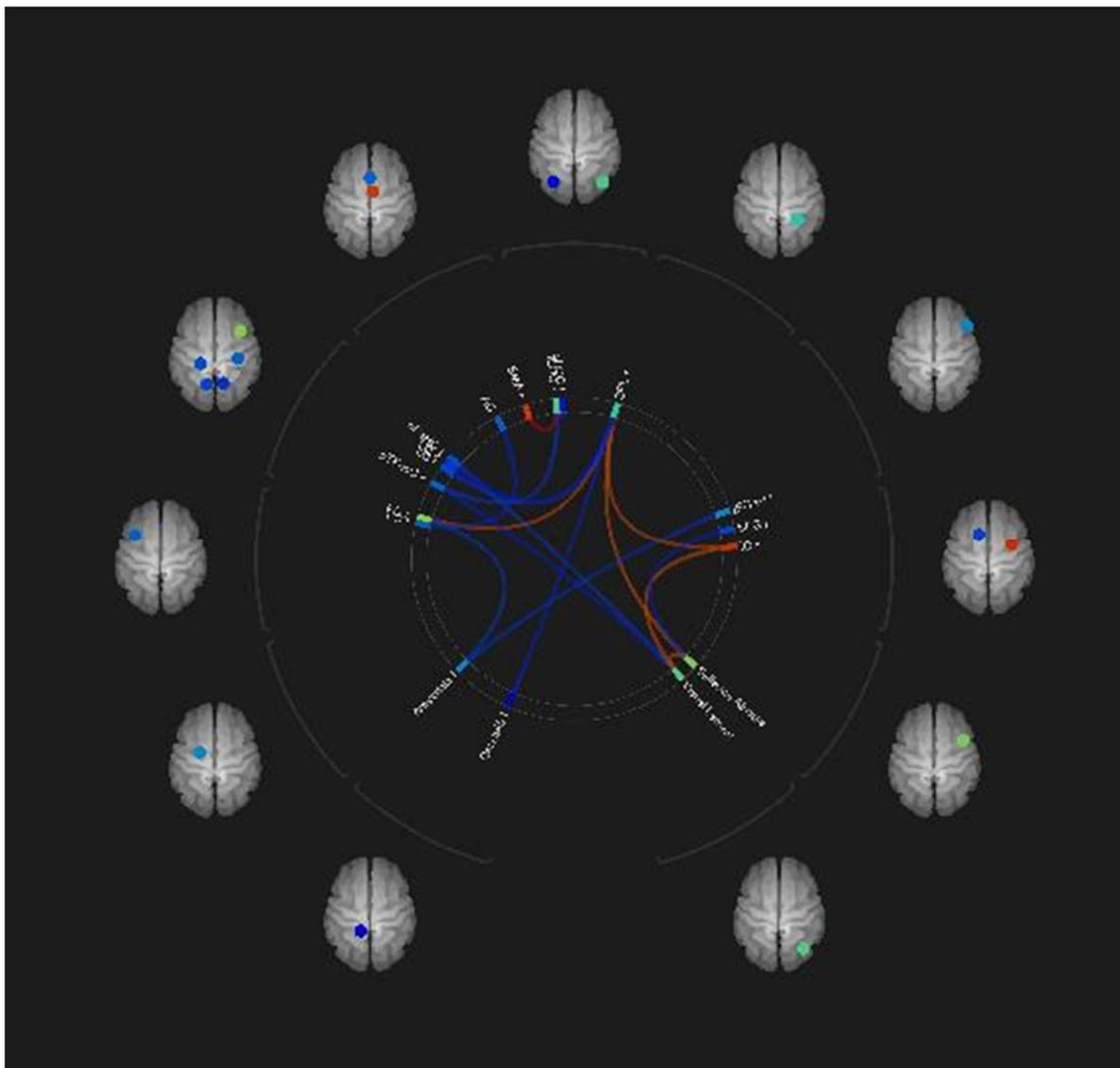


図2 BMS 患者の手掌と口唇への侵害刺激による脳賦活状態（グラス脳）

次にこれら部位に関して conn による解析結果では、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。

健常者に比較して、BMS 患者群では、Salience.Ainsula-上頭頂小葉、島皮質-上頭頂小葉、弁蓋部-上頭頂小葉、補足運動野-外側後頭溝のネットワークが Positive になった。扁桃体-弁蓋部、扁桃体-三角部、紡錘状回-視覚野、紡錘状回-上頭頂小葉、紡錘状回-外側後頭溝、海馬傍回-視覚野、帯状回-弁蓋部のネットワークは、Negative になった。(図3)

図3 BMS 患者の熱疼痛刺激時の脳ネットワークの変化



以上から BMS 患者は健常者に比較して、Salience.Ainsula, 島皮質, 弁蓋部, 補足運動野のネットワークが増強し、扁桃体, 紡錘状回, 海馬傍回, 帯状回のネットワークが減弱した。

これから、不安緊張から注意喚起するネットワークや痛みを弁別する島皮質が賦活していた。帯状回が減弱していたことから、この部位は下降性疼痛修飾系の起点となると言われていて、下降性疼痛修飾系が上手く機能していないと考えられる。

補足運動野のネットワークが減弱、小脳のネットワークが減弱が減弱していたことから、疼痛の逃避行動の準備過程に影響を及ぼしていると考えられる。

BMS は不安、緊張、うつ状態から Salience network, 疼痛を弁別する部位が賦活し、下降性疼痛修飾系が減弱し、特異的な慢性痛の状態が起きていると示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Imamura Yoshiki, Okada-Ogawa Akiko, Noma Noboru, Shinozaki Takahiro, Watanabe Kosuke, Kohashi Ryutaro, Shinoda Masamichi, Wada Akihiko, Abe Osamu, Iwata Koichi	4. 巻 62
2. 論文標題 A perspective from experimental studies of burning mouth syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Science	6. 最初と最後の頁 165 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.19-0459	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurokawa Ryo, Kamiya Kouhei, Inui Shohei, Kato Shimpei, Suzuki Fumio, Amemiya Shiori, Shinozaki Takahiro, Takanezawa Daiki, Kohashi Ryutarou, Abe Osamu	4. 巻 63
2. 論文標題 Structural connectivity changes in the cerebral pain matrix in burning mouth syndrome: a multi-shell, multi-tissue-constrained spherical deconvolution model analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 2005 ~ 2012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00234-021-02732-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Shimpei, Kurokawa Ryo, Suzuki Fumio, Amemiya Shiori, Shinozaki Takahiro, Takanezawa Daiki, Kohashi Ryutaro, Abe Osamu	4. 巻 -
2. 論文標題 White and Gray Matter Abnormality in Burning Mouth Syndrome Evaluated with Diffusion Tensor Imaging and Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2022-0099	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 篠崎貴弘
2. 発表標題 自律訓練法と脳機能について
3. 学会等名 第44回日本自律訓練学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 篠崎貴弘、今村佳樹
2. 発表標題 自律訓練法練習用音声聴取による脳レスティングステートの変化
3. 学会等名 第26回日本口腔顔面痛学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 篠崎貴弘、高根沢大樹、今村佳樹
2. 発表標題 舌痛症患者のガム咀嚼による疼痛抑制について
3. 学会等名 第13回日本運動器疼痛学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 篠崎貴弘、高根沢大樹、今村佳樹
2. 発表標題 自律訓練法初心者の脳ネットワークの変化について
3. 学会等名 日本自律訓練学会第43回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 T.Shinozaki,D takanezawa,T Shizukuishi,Y Imamura
2. 発表標題 Altered resting state functional brain connectivity in Burning Mouth Syndrome after gum chewing
3. 学会等名 AAOT2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T.Shinozaki, O Abe, R Kohashi, T Shizukuishi, Y Imamura
2. 発表標題 Altered resting state functional connectivity in Burning Mouth Syndrome
3. 学会等名 IASP2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 篠崎貴弘, 小笹佳奈, 今村佳樹
2. 発表標題 Burning Mouth Syndrome 患者におけるガム咀嚼によるレスティングステートの変化について
3. 学会等名 令和元年度日本ペインクリニック学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	阿部 修 (abe osamu) (50302716)	東京大学・医学部附属病院・教授 (12601)	
研究 分担者	今村 佳樹 (imamura yoshiki) (90176503)	日本大学・歯学部・教授 (32665)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------