

令和元年6月3日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10330

研究課題名(和文) 舌痛症における脳病態解明に向けて - 脳形態及び機能に関する統合的高磁場MRI解析

研究課題名(英文) To characterize brain pathophysiology of the burning mouse syndrome - simultaneous brain structural and functional analyses using high field magnetic resonance imaging -

研究代表者

阿部 修 (Abe, Osamu)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：50302716

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)：日本大学歯学部附属歯科病院を受診中の患者で、口蓋、舌、歯肉、咽頭に原因不明の疼痛を訴え、血液検査、培養、病理検査等で異常を認めなかった者21名(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13名に対して3テスラMRI装置を用いて高空間分解能T1強調像、拡散画像の撮像を行った。Desikan-Killiany Atlasに対応した脳分画化を行ったあと、structural connectivity matrixを作成した。その結果BMS症例においてpain matrixに含まれる前部帯状回におけるclustering coefficientおよび度数の有意な低下を観測した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで口腔内器質的疾患除外後には、自覚的症候からしか評価し得なかったBMSについて客観的診断指標を与え、疾患の治療効果も判定可能になる可能性を有する点が独創的で大きな意義を有する。またBMSに器質的脳異常が存在することを示すことで、社会におけるBMSの認知度を高め、BMS患者には治療によって異常部位が改善することが示せば治療への動機付けになり、生活の質が上昇することにより社会生活への復帰、社会貢献も期待出来る点が意義深い。慢性疼痛との関連がこれまで示唆されている前部帯状回における異常検出が認められた点は本手法の妥当性を支持し、BMS以外の慢性疼痛への応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Twenty-one burning mouse syndrome (BMS) patients who complain of pain of unknown cause in the palate, tongue, gingiva or pharynx and did not find any abnormality in blood test, culture, or pathological examination and 13 age- and sex-matched normal volunteers were enrolled in this project. High spatial resolution T1-weighted images and diffusion images were taken using a 3 Tesla MRI system launched in the University of Tokyo Hospital. First, every image was converted into niftii format and susceptibility- and eddy-current-induced distortion of diffusion images were corrected with topup and eddy\_cuda, utilities of FSL. After brain segmentation and parcellation based on Desikan-Killiany Atlas using FreeSurfer, structural connectivity matrices for all subjects were created with MRTrx3. Graph theoretical analysis using Brain Connectivity Toolbox revealed significant decrease of clustering coefficient and degree in the anterior cingulate cortex included in pain matrix in BMS cases.

研究分野：放射線診断学

キーワード：burning mouse syndrome MR imaging structural connectivity voxel-based morphometry SBM functional connectivity

## 1. 研究開始当初の背景

Burning mouse syndrome (BMS) は舌や歯肉、口腔粘膜等に器質的疾患が認められないにもかかわらず慢性的な疼痛や違和感、灼熱感を訴える、原因不明の疼痛を総称したものである。慢性的な疼痛は生活の質を低下させ適正な社会活動を障害するものの、他覚的所見に乏しく病気に對する周囲の理解を得られないことも少なくない。BMS はもともと不安障害、うつ病、ストレスなど社会心理学的因子と密接な関連があるとされており、周囲の人々の十分な理解無しには適切な治療を受けることも困難となるため、客観的な診断方法および治療効果判定の確立が急務である。BMS は全人口当たり 0.7-3%程度に発症するとされ、とくに更年期の女性では 12-18%と決して稀な疾患ではない。その正確な病因は解明されていないものの、多因子の関連が推測されている。これまで BMS は精神的要因の強い疾患であると考えられてきたが、近年 BMS 患者の舌の組織標本で味蕾に至る無髄線維の減少、非侵害刺激に対する閾値の上昇、反射の減弱等、末梢神経障害の関与も提唱されており、BMS の病態には末梢神経障害(神経因性疼痛)と精神心理活動(中枢神経)における障害の両者が関与すると考えられている。にもかかわらず、本研究で解析する下記の 4 つのグラフ指標を病態解明に適応した論文は極めて少ない。

## 2. 研究の目的

BMS は、器質的口腔内病変がないにもかかわらず口腔粘膜の灼熱感を伴った慢性疼痛を主症状とする治療困難な症候群であり、全人口の 0.7-3%に発症し、閉経後女性の有病率は 12-18%と決して稀ではない疾患である。本症候群には多因子の関与が推定され、しばしば特発性で正確な病因は解明されていない。しかも他覚的所見に乏しくストレス等社会心理的要因の関与も示唆されることから、客観的診断方法および治療効果判定の確立が急務となっている。本研究では 3 テスラ MRI 装置を用いて脳における形態、拡散 MRI などの情報から、正常脳との対比で BMS 脳における異常を明らかにする。

## 3. 研究の方法

### ア) 症例のリクルートおよび臨床指標の評価

日本大学歯学部附属歯科病院口腔診断科を受診中の患者で、口蓋、舌、歯肉、咽頭に原因不明の疼痛を訴え、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、本研究内容について説明し研究の協力者（以下、正常ボランティア）となることに同意を頂いた上で本研究にご参加頂いた。本研究は東京大学研究倫理審査の承認を受けている（審査番号 11742）。この際降圧薬、抗不安薬、抗うつ薬などを投薬されているもの、薬物乱用者、頭部外傷の既往・閉所恐怖症・糖尿病・貧血・ビタミン欠乏症・真菌などの感染症を有するものは除外した。また MRI 撮像の結果、脳腫瘍・血管障害など異常所見のあるものも除外する予定ではあったが実際に除外されたものはいなかった。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）検査を課して、心理状態を把握した。

#### イ) MRI 撮像および解析

上記の被検者に対して日本大学医学部付属板橋病院（Discovery MR750w 3.0T、GE 社製）および東京大学医学部附属病院（Skyra 3.0T、シーメンス社製）に設置された 3 テスラ MRI 装置、頭部用 32 チャンネルコイルを用いて下記の撮像を行った。

##### a) 3 次元 T1 強調像および 3 次元 T2 強調像

局所脳容積または皮質厚などの局所形態を評価するための撮像であるが、脳腫瘍や血管障害の有無を評価するためにも用いた。通常 voxel-based morphometry (VBM) 法、surface-based morphometry (SBM) 法でも 3 次元 T1 強調像のみで評価される場合が多いが、3 次元 T2 強調像を解析に加えることで脳表抽出の精度が上昇する(脳脊髄液と灰白質の信号値差が T2 強調像の方が大きいため)ことが報告されている。解析ツールは局所灰白質・白質解析など VBM の解析には statistical parametric mapping (SPM) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)、局所皮質厚など SBM の解析には FreeSurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>) を用いた。またわれわれは平成 22-24 年度の科学研究費補助金(基盤研究(C)22591316)において、MRI 装置の傾斜磁場の非線形性に起因する画像歪み・信号値不均一を検討しその補正方法(それぞれ grad\_unwarp 法と N3 法)と有効性を報告しており、これら補正は形態画像全例に適応した。

##### b) 拡散強調像

拡散情報による形態的神経ネットワークを解明するための撮像であり、FreeSurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) を用いて3次元T1強調像を Desikan-Killiany Atlas に対応した脳分画化を行ったあと、その分画情報を拡散画像上に投影し、拡散画像座標系上で MRtrix3 (<http://www.mrtrix.org/>) を用いて connectivity matrix を作成した。Desikan-Killiany Atlas では脳構造を 83 カ所に分画化するが、その部位(グラフ解析での node に相当)を表 1 に示す。

表 1			
lateralorbitofrontal	rostralanteriorcingulate	lateraloccipital	insula
parsorbitalis	caudalanteriorcingulate	lingual	Thalamus_Proper
frontalpole	posteriorcingulate	fusiform	Caudate
medialorbitofrontal	isthmuscingulate	parahippocampal	Putamen
parstriangularis	postcentral	entorhinal	Pallidum
parsopercularis	supramarginal	temporalpole	Accumbens_area
rostralmiddlefrontal	superiorparietal	inferiortemporal	Hippocampus
superiorfrontal	inferiorparietal	middletemporal	Amygdala
caudalmiddlefrontal	precuneus	bankssts	
precentral	cuneus	superiortemporal	
paracentral	pericalcarine	transversetemporal	ここまで左右 2 カ所
		Brain_Stem	1カ所のみ

その後 Brain Connectivity Toolbox (<https://sites.google.com/site/bctnet/>) を用いてグラフ解析を行い、unpaired *t* test により群間比較を行った。解析したグラフ指標はもっとも代表的な次数、clustering coefficient、characteristic path length、global efficiency の 4 種類である。 $P < 0.01$  の場合統計学的に有意であると判断した。またわれわれはすでに平成 22-26 年度科学研究費補助金(新学術領域研究(研究領域提案型) 221S0003)の助成により

FSL 上のツールであり、EPI 法における磁化率勾配 artifact および強力な傾斜磁場印加による渦電流による歪みを補正する TOPUP および EDDY の有効性について検証し論文発表済みであり (PLoS ONE 9(11): e112411. 2014) これらのツールを拡散画像に全例適応した。

#### 4 . 研究成果

局所のネットワーク効率を示す次数および clustering coefficient は前部帯状回において正常ボランティアに比べて BMS 群で有意に低下していた。全ノードにおける characteristic path length、前部帯状回以外のノードにおける次数および clustering coefficient、ネットワーク全体の効率を表す global efficiency には有意な群間差は観測されなかった。

慢性疼痛は、局所の器質的な異常を伴わない、持続的で再発性の疼痛であり、その予後は、人体に対する警告システムとして重要な役割を果たす急性疼痛とは異なっており、慢性疼痛は人間の生活の質を障害する病的状態である。病理学には慢性疼痛のメカニズムは不明であり、神経回路の神経学的敏感度和可塑性の変容であると提案されてきた。慢性疼痛症候群に関する最近の基礎的およびニューロイメージング研究では、いわゆる痛みマトリックスと呼ばれる皮質および皮質下の脳領域の変化が原因であることが明らかになってきた。

本研究におけるグラフ解析の結果、前部帯状回における次数および clustering coefficient は正常ボランティアに比べて有意に低下していた。前部帯状回におけるこれらグラフ指標の有意変化は、先行研究での灰白質量の低下、BMS 脳における脳血流低下に一致している。慢性疼痛における前部帯状回の役割についてはいくつもの先行研究があり、それらでは前部帯状回は大脳辺縁系に属し扁桃体に接続し、想起、反応の選択、洞察力、疼痛刺激の回避などの痛覚の情動的側面に関連付けられている。BMS は中年女性で最も頻繁に発症し、その病因ははっきりしないが、不安、うつ、ストレス、ライフイベント、人格障害、および癌恐怖症などの心因性要因が、考えられる原因の 1 つであり、BMS は心因性慢性疼痛として認識されており、疼痛マトリックスの内側システムの変化は BMS のこれらの感情的側面の変化に関連しているのかもしれない。

#### 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Akihiko Wada, Takashi Shizukuishi, Junko Kikuta, Haruyasu, Yamada, Yusuke Watanabe, Yoshiaki Imamura, Takahiro Shinozaki, Ko Dezawa, Hiroki Haradome, Osamu Abe. Altered

structural connectivity of pain-related brain network in burning mouth syndrome -investigation by graph analysis of probabilistic tractography-. *Neuroradiology* 59: 525-532, 2017, DOI 10.1007/s00234-017-1830-2

〔学会発表〕(計 1件)

Abe O. Altered structural connectivity of pain-related brain network in burning mouth syndrome. 2018 Miyazaki Phoenix Neuroimaging Conference (招待講演)(国際学会)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕 出願状況・ 取得状況とも(計 0件)

〔その他〕なし

## 6 . 研究組織

(1)研究分担者：なし (2)研究協力者：なし

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。