

令和 5 年 6 月 10 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19211

研究課題名（和文）舌痛症患者における脳活動～甘味刺激による疼痛緩和～

研究課題名（英文）The Brain Activation in the patients with Burning Mouth Syndrome -Pain Alleviating by Sweet stimulation-

研究代表者

渡邊 素子（Watanabe, Motoko）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：70778620

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、舌痛症の多彩な臨床症状のうち味覚の訴えに着目した。舌痛症では特定の味覚刺激で疼痛強度が増悪/緩和することや、味覚強度が病期間の長さや唾液分泌量の低下、抑うつ感や不確かさ不耐性の影響を受けることが示唆された。さらに、口腔領域の疼痛を含めた感覚を支配する三叉神経に着目し、MRIを用いて研究を行い、中枢と末梢との中継地点におけるNeurovascular compressionと口腔内症状との関連を解析した。その結果、NVCがない群ではより多彩で重篤な口腔内症状が認められ、類似の症状を呈する患者群においても、末梢優位性と中枢優位性の病態メカニズムが存在する可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、舌痛症の味覚と疼痛では、生理学的因子や神経学的因子だけでなく心理学的因子など多彩な因子が複合的に作用しており、舌痛症に対する心身医学的治療において、不確かさ不耐性へのアプローチも有用となる可能性を見出した。またMRIを用いた研究からは、口腔内の異常感覚について末梢から中枢にかけての病態探索を行い、その成果は病態解明の一助となり得ると考えられた。舌痛症患者の口腔内症状に関する因子を解明し、治療アプローチを考察することは、病態解明だけでなく治療法構築への貢献、ひいては患者の救済へとつながることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Burning mouth syndrome (BMS) shows various sensations besides typical burning sensations. This study focused on gustatory related sensations revealed that pain sensations were exacerbated or ameliorated by specific taste stimuli and that taste intensity was affected by duration of illness, decrease of saliva, depression and intolerance of uncertainty. Moreover, the study focused on trigeminal nervus innervate oral sensations including pain demonstrated interaction between the presence of neurovascular compression at the root entry zone and oral sensations. The patients without NVC showed more various and severe sensations compared to the patients with NVC. These results suggest that some different mechanisms to distinguish between peripheral- and central-predominant pathology exist in the patients with BMS.

研究分野：歯科心身医学分野

キーワード：舌痛症 口腔異常感 慢性疼痛 味覚 中枢神経系 末梢神経系 MRI 脳画像

1. 研究開始当初の背景

舌痛症患者は口腔内の灼熱感や疼痛を主症状とするが、「口の中がねばねば、べたべたする」、「口が乾く感じがする」といった口腔乾燥感や唾液分泌過多感などの不快感を伴うことが多い。また、「甘い、しょっぱい、苦い、酸っぱいの違いは分かるが、何を食べていてもおいしくない」など味覚に関する訴えも多く、さらに「食事をしている間は痛みがない」「酸っぱいものやからいもの、熱いもので痛くなる」など疼痛症状と関連した味覚の訴えも散見される。

これまでに研究者らは、口腔内の不快感を訴える患者群において、脳血流 SPECT 画像を用いた研究から、アンバランスな脳血流左右差と口腔内症状とが関連する可能性を見出している (Umezaki et.al, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2013. Watanabe et.al, BMC psychiatry, 2015. Shinohara et. al, J Oral Rehabil, 2019.)。また、健常者における甘味刺激に対する主観的感覚や脳活動に関する functional MRI を用いた予備研究から、甘味摂取頻度が高い群では、主観的感覚の増強を認め、脳活動では低濃度において、報酬系と関連する線条体を含んだ領域での活動増強を認めた。

そこで、舌痛症患者では甘味刺激によって中枢神経系を巻き込んだ変化が生じ、疼痛が軽減すると仮説立てた。

2. 研究の目的

本研究では舌痛症患者における味覚の違和感を含めた訴えの実態を明らかにし、甘味による疼痛軽減と脳機能との関連を解析することを目的とした。

3. 研究の方法

当初、functional MRI を用いた研究を行う予定であったが、研究者の異動に伴い予定装置の使用が困難となったため、研究方法の見直しを行い、以下の方法にて研究を実施した。

【舌痛症患者における味覚刺激に対する主観的感覚と疼痛変化】

- 1) 対象は 2020 年 10 月～2021 年 6 月までに当科を初診した舌痛症患者のうち、研究同意が得られた患者とした。
- 2) 味覚刺激にはテーストディスク® (三和化学研究所) を用いて、ろ紙ディスク法と全口腔法を行った。味溶液には甘味、塩味、酸味、苦味 (各 4 種類の濃度) の四大味質を用いて味覚刺激を付与し、それぞれ以下の項目について自記式にて回答を得た。

ろ紙ディスク法：検知閾値、認知閾値

全口腔法：検知閾値、認知閾値、味覚強度 (味覚 VAS)、疼痛強度 (疼痛 VAS)

- 3) 味覚や味覚刺激による疼痛変化の有無と臨床的特徴との関連を解析、検討した。

【口腔内感覚と中枢感作】

- 1) 対象は口腔内の疼痛のみならず不快感を呈する患者で、MRI または脳血流 SPECT を撮像し、研究同意が得られた患者とした。
- 2) 外来診療録をもとに Retrospective にデータ収集し、口腔領域の感覚を支配する三

又神経における Neurovascular compression (NVC)の有無と臨床的特徴を比較検討した。

- 3) MRI の DTI を用いて末梢と中枢とを中継する三叉神経の REZ から視床、さらに中枢にかけての神経学的変性を解析、評価した。
- 4) 脳血流 SPECT についても同様に、外来診療録をもとに Retrospective にデータ収集し、各脳領域における脳血流量と臨床的特徴とを比較検討した。

4 . 研究成果

舌痛症患者における味覚刺激に対する主観的感覚と疼痛変化の研究からは、舌痛症患者の約半数に味覚の訴えが認められたが、ろ紙ディスク法では 64%、全口腔法では 88%が正常範囲内で明らかな味覚障害は指摘できなかった。一方で病悩期間の長さや唾液分泌量の低下、抑うつ感や不確実さ不耐性が味覚強度に関与することが示唆された。さらに塩味、酸味、苦味での疼痛増悪があり、甘味刺激による疼痛低下は有意ではないもののその傾向が窺えた(渡邊他、日歯心身、2021)。本研究の結果から、舌痛症の味覚と疼痛では、生理学的因子や神経学的因子だけでなく心理学的因子など多彩な因子が複合的に作用していることが示唆された。

口腔内感覚と中枢感作に関する研究では、臨床統計的検討を行うことで当科通院中の三叉神経痛患者において舌痛症などの口腔内症状が併存するケースがあり、NVC の有無に関わらず多様な口腔内症状を呈することを明らかにした(渡邊他、日歯放、2022)。また口腔内の不快感の訴えは NVC がいない群でより多彩で重篤であった(Watanabe et.al, Front Neurol. 2021.)。これらの結果より、類似の症状を呈していても末梢優位性と中枢優位性の病態メカニズムが存在する可能性が示唆された。現在、その末梢と中枢とを中継する三叉神経および視床、さらに中枢にかけての神経学的変化について解析中である(Watanabe et.al preparing)。また脳血流 SPECT においても、脳血流量と口腔内症状との関連を解析中であり (Watanabe et.al preparing) 今後さらなるデータ蓄積を経て脳機能との関連を明らかにしていく。

なお、本研究に関連して症例報告や原著論文を 7 件、学会発表は 7 件公表された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 4件）

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Watanabe M, Nakabayashi T, Nayanar G, Takao C, Maeda C, Tu TTH, Motomura H, Toyofuku A. | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Auditory hallucination induced by amitriptyline for treating atypical odontalgia: a case report | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry | 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） 10.3389/fpsyt.2022.863485 | 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 該当する |
| 1. 著者名 渡邊素子、坂本潤一郎、倉林亨、豊福明 | 4. 巻 62 |
| 2. 論文標題 歯科心身医療科の三叉神経痛患者におけるNVCと臨床的特徴との関連 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 歯科放射線 | 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） なし | 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 Watanabe M, Takao C, Liu Z, Nayanar G, Suga T, Hong C, Tu TTH, Yoshikawa T, Takenoshita M, Motomura H, Nagamine T, Toyofuku A | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 The Effectiveness and Adverse Events of Amitriptyline and Aripiprazole in Very Elderly Patients With BMS | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Pain Research | 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） 10.3389/fpain.2022.809207 | 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 該当する |
| 1. 著者名 渡邊素子、Hong Chaolin、Liu Zhenyan、Nayanar Gayatori、前田智寿古、Tu TH Trang、須賀隆行、竹之下美穂、豊福明 | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 歯科心身症患者の臨床実態：2017～19年度（3年間）における当科での推移 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 未病と抗老化 | 6. 最初と最後の頁 41-45 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 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 該当する |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 渡邊素子、高尾千紘、前田智寿古、Tu TH Trang、須賀隆行、松岡紘史、竹之下美穂、安彦善裕、豊福明 | 4. 巻 36 |
| 2. 論文標題 舌痛症患者における味覚と疼痛 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 日本歯科心身医学会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 11-19 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 該当する |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Watanabe M, Hong C, Liu Z, Takao C, Suga T, Tu TTH, Yoshikawa T, Takenoshita M, Sato Y, Higashihori N, Moriyama K, Motomura H, Toyofuku A. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Case Report: Iatrogenic Dental Progress of Phantom Bite Syndrome: Rare Cases With the Comorbidity of Psychosis. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry | 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) 10.3389/fpsyt.2021.701232. eCollection | 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 該当する |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Watanabe K, Watanabe M, Takao C, Hong C, Liu Z, Suga T, Tu TTH, Sakamoto J, Umezaki Y, Yoshikawa T, Takenoshita M, Uezato A, Motomura H, Kurabayashi T, Abiko Y, Toyofuku A | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Clinical Characteristics of Predominantly Unilateral Oral Cenesthopathy With and Without Neurovascular Contact. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Neurology | 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) 10.3389/fneur.2021.744561. eCollection | 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 該当する |

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 渡邊素子、須賀隆行、竹之下美穂、豊福明 |
| 2. 発表標題 紹介元から見た当科受診患者の病態分布 |
| 3. 学会等名 第75回日本口腔科学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 2. 渡邊素子、須賀隆行、Chaoli Hong、Zhenyan Liu、高尾千紘、Trang Tu、坂本潤一郎、竹之下美穂、倉林亨、豊福明 |
| 2. 発表標題 口腔領域における片側優位の不快感とTrigeminal Neurovascular Contactの関与 |
| 3. 学会等名 第61回日本歯科放射線学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 渡邊素子、須賀隆行、高尾千紘、竹之下美穂、豊福明 |
| 2. 発表標題 歯科心身症患者における片側優位症状とTrigeminal Neurovascular Contactとの関連 |
| 3. 学会等名 第36回日本歯科心身医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 渡邊素子、須賀隆行、高尾千紘、佐藤佑介、竹之下美穂、豊福明 |
| 2. 発表標題 医原性に増悪を認めた 精神病が併存するPhantom Bite Syndromeの 3例 |
| 3. 学会等名 第36回日本歯科心身医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 渡邊素子、須賀隆行、竹之下美穂、豊福明 |
| 2. 発表標題 当科受診患者の受診経路と疾患分布 |
| 3. 学会等名 第62回日本心身医学会学術講演会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 渡邊素子、須賀隆行、Chaoli Hong、Zhenyan Liu、高尾千紘、Trang Tu、坂本潤一郎、竹之下美穂、倉林亨、豊福明 |
| 2. 発表標題 片側優位な口腔内症状とTrigeminal Neurovascular Contactとの関連 |
| 3. 学会等名 第61回日本歯科放射線学会学術大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 渡邊素子、須賀隆行、高尾千紘、竹之下美穂、豊福明 |
| 2. 発表標題 歯科心身症患者における片側優位症状とTrigeminal Neurovascular Contactとの関連 |
| 3. 学会等名 第36回日本歯科心身医学会学術大会 |
| 4. 発表年 2021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 |
|-------|--|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 和田 昭彦 (Wada Akihiko) (90379686) | | |
| 研究協力者 | 下地 啓五 (Shimoji Keigo) (20348931) | | |

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 | | | |
|---------|-------------------------------------|--|--|--|
| ベトナム | University of Medicine and Pharmacy | | | |