

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24593065

研究課題名(和文)バーニングマウス症候群の病態解明

研究課題名(英文)Investigation of pathogenesis of burning mouth syndrome

研究代表者

今村 佳樹 (IMAMURA, Yoshiki)

日本大学・歯学部・教授

研究者番号：90176503

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：口の中の原因不明な痛みの代表的な疾患である、バーニングマウス症候群(以下BMSと略す)について、その痛みのメカニズムを臨床、基礎の両面から検討した。臨床研究からは、ホルモン、免疫機構の検討を行った結果、細胞免疫の働きが抑制されており、機能的核磁気共鳴画像(以下fMRI)を用いた研究では、痛み刺激に対する脳活動がBMS患者で、一部過敏に反応していた。また、これらの疼痛関連領域では脳灰白質の体積の減少が認められた。これ等の結果は、BMS患者では、脳が本来有している痛みを調節する機能が変調していることを示している。ラットを用いた研究では、末梢からの痛みの入力にも通常と異なる神経応答が認められた。

研究成果の概要(英文)：Pathogenesis of burning mouth syndrome (BMS) was studied in both clinical and basic studies. Serological investigation revealed that cellular immune reaction is suppressed in BMS patients and this immunological behavior was not improved by interventions that instantly alleviate pain perception in BMS patients. Imaging studies using functional MRI showed that response in brain activity towards noxious heat stimulation was significantly increased in the pain matrix in BMS patients and the grey matter volume in the same areas was decreased in BMS patients. These results suggest that central pain modulating system is suppressed in BMS patients. Further, animal study suggested a peripheral mechanism that transection of the tympanic nerve induces nocifensive behavior and sensitization of neurons in the subnucleus caudalis of trigeminospinal nucleus.

研究分野：歯科麻酔(ペインクリニック, 口腔診断学)

キーワード：バーニングマウス症候群 機能的核磁気共鳴画像 細胞免疫 鼓索神経

1. 研究開始当初の背景

バーニングマウス症候群 (BMS) は、中年以降の女性に好発する原因不明の口腔痛を呈する病態で、従前、心因性疼痛の一つとして扱われることが多かった¹⁾。しかし、最近の研究では、末梢の細径神経の変性が生じているとの報告²⁾もあり、明らかにされていない病態が存在すると考えられている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、BMSにおける疼痛発生の機序を解明するために臨床研究と基礎研究の両面から、末梢における病態と中枢における病態を検討することにあった。

3. 研究の方法

(1) 内分泌学的・免疫学的研究

BMSの臨床研究においては、47名のBMS患者と性別および年齢分布を同じくした47名の健康ボランティアを対象に、不安傾向、うつ傾向、血清ACTH、コルチゾール、アドレナリン、ノルアドレナリン、CD4 (+)細胞数、CD8 (+)細胞数、CD4/CD8比、NK細胞活性についての検討を行った。ACTH、コルチゾールの測定には、ガンマカウンタによるラジオイムノアッセイ法を用いた。アドレナリンとノルアドレナリンの測定には、高速液体クロマトグラフィーを用いた。リンパ球の測定には、レーザーフローサイトメトリ法を、CD4/CD8比を測定するには2色フローメトリ法を用いた。また、うつ傾向を調べるには、SDS質問票を、不安傾向を調べるには、MAS質問票を用いた。

(2) BMS患者における脳活動の検討

BMS患者17名と年齢と性別を一致させた健康ボランティア17名を用いた。熱刺激装置 (Medoc TSA-II: 購入予定) を用いて、ブロックデザインにより口唇に侵害刺激 (Peltie プローブによる48 刺激) を加えた場合の脳活動部位を観察し、BMS患者と健康対照で安静時の脳活動部位と比較してそれぞれの刺激による脳賦活部位を特定した。fMRIの情報収集にはSIEMENS Vision 1.5T (頭部用コイル使用) を用いてEPIのパラメーターを、TR = 3000 ms, TE = 50 ms, FA = 90°, スライス厚 = 4 mm, Gap = 0, FOV = 192 mm, matrix = 64×64, スライス枚数30枚, スライス順序descendingと設定し、全脳をスキャン

し、マッピングを行った。次に3D MPRAGE を用いて解剖学的な位置関係を一致させた。MATLAB (Mathworks Inc., Natick, MA, USA) およびSPM5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を用いた。BMSにおける安静時の脳の活動部位を特定し、性別ならびに年齢を合致させた健康対照と比較してその活動部位の相違を見た。

(3) ラットにおける神経傷害による発症機序の検討

20匹のSD系ラットを用いた。10匹のラットにおいて、ペントバルビタール (SPB) 麻酔下に左側耳介を切断して中耳を開放し、そこに見える鼓索神経を切断した (切断群)。一方、残りの10匹では、孤索神経を剖出するところまでを同様に行った (シャム手術群)。これ等のラットにおいて、手術前 (コントロール) と術後3日、7日、14日にカプサイシン含有 (1Mol) 水道水を飲水させ、飲水時間の比較を行った。また、別のラット7匹を用いて、術後7日において左側 (鼓索神経切断・シャム手術側) の舌背前方 2/3 または口蓋に0.05%カプサイシンを塗布し、直後にパラホルムアルデヒドで灌流固定した後に脳を摘出して、三叉神経脊髄路核尾側亜核ならびに孤束核における ERK のリン酸化を観察した。

4. 研究成果

(1) 内分泌学的・免疫学的研究

BMS群と対照群では内分泌機能に明らかな2群間の差は見られなかったが、両群の対象者を総じて検討すると、うつの程度とコルチゾール、ノルアドレナリン濃度の間にはいずれも正の相関関係を認めた。一方、これら2群間における免疫機能の差異をみると、BMS群において対照群に比べて、CD8 (+)細胞数が有意に低値を示しており、これを受けてCD4/CD8比は有意に大きくなっていた。これらの免疫機能については、内分泌機能で診られたような、うつあるいは不安との関係は見られなかった。従来、BMSの病因として、うつや不安等の心理社会的ストレスの関与が説明されているが、我々の研究結果からは、うつの傾向とHPA軸を介したストレスホルモンの相関は見られたものの、そのこと自体がBMSの病態を説明するものではないことが示唆された。BMSの病態には、CD8 (+)

細胞の減少という、細胞免疫の抑制が背景にあり、いくつかの疼痛性疾患で示された免疫応答と類似した所見が得られた。次に、BMSにおけるこれらの内分泌、免疫応答の変化が、BMSの疼痛を軽減させるであろうと考えられる介入によってどのように変化するかについて検討を行った。BMS患者(女性13名)と健康対照(女性9名)を対象に、自律訓練法(AT)前後とガム咀嚼前後で、内分泌機能と免疫機能について変化を観察した。BMS患者における疼痛の強度(VAS)はATならびにガム咀嚼後には、ともに有意に低下した。一方、内分泌機能(血漿アドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミン、コルチゾール、ACTH)、免疫機能(NK細胞活性、血漿CD4、血漿CD8、CD4/CD8比)に関しては、いずれの項目でも、ATならびにガム咀嚼前後で明らかな変動は見られなかった。これらの結果は、BMS患者で特異的にみられたCD8(+)細胞の減少という細胞免疫の抑制は、単純な痛み感覚によるものではなく、BMSの慢性的な病態を反映したものであると考えられた。

(2) BMS患者における脳活動の検討

BMS患者17名と健康対照17名において、機能的核磁気共鳴画像(fMRI)を用いて侵害熱刺激を加えた際の脳活動の変化を比較すると、BMSならびに対照のいずれにおいても、手掌に侵害熱刺激を加えた時の方が同じ刺激を口唇に加えた時よりも島皮質、前頭前野、運動野といった疼痛関連領域(pain matrix)で著明に脳活動の亢進が認められた。また、その反応はBMS群で顕著であった。一方、BMS患者と健康対照における脳活動の差異をみると、手掌に刺激を加えた時よりも口唇に刺激を加えた時の方がその亢進の強さは強大で、前述のpain matrixに一致してその亢進が認められた。これらのことは、特にBMS患者では、口腔領域の侵害刺激に対して過敏に反応し、痛みの認知、情動、修飾の機能が変調していることが示された。また、同時にVoxel Based Morphometry (VBM)を用いて行った研究からは、BMS患者においては、健康対照に比べ、上述のpain matrixで脳灰白質の体積が有意に減少していた。これらの研究結果からは、BMS患者においてpain matrixに可塑的变化が生じ、疼痛に対して過敏に反応している、いわゆる中枢の感作が生じていると考えられた。

(3) ラットにおける神経傷害による発症機序の検討

SDラットにおいて片側の鼓索神経を切断

して、カプサイシン入り水を飲水させると、術後7日において飲水時間の著明な短縮が認められた。このモデルにおける延髄三叉神経脊髄路核尾側亜核におけるMAPキナーゼの一つである、ERKのリン酸化を観察すると、浅層ニューロンで亢進が認められた。また、これに併せて孤束核においても同様にERKのリン酸化の亢進が認められた。これらのことは、鼓索神経の傷害が孤束核ニューロンを介して三叉神経脊髄路核尾側亜核ニューロンの感作を誘導した可能性を示唆している。BMS患者では三叉神経の感覚障害を認めなくても、口腔乾燥や味覚異常とともに疼痛を訴える患者が多く、このモデルの病態に近いと考えられる。

<引用文献>

- 1) Carlson CR et al.: J Orofac Pain. 2000; 14: 59-64
- 2) Lauria G et al.: Pain. 2005;115:332-7

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計8件)

Yamada H, Abe O, Shizukuishi T, Kikuta J, Shinozaki T, Dezawa K, Nagano A, Matsuda M, Haradome H, and Imamura Y. Efficacy of distortion correction on diffusion imaging: comparison of FSL eddy and eddy_correct using 30-axis and 60-axis diffusion encoding. PLoS One, 査読有, 9(11), 2014, e112411. doi: 10.1371/journal.pone.0112411.

Shiiba S, Tanaka T, Sakamoto E, Oda M, Kito S, Ono K, Wakasugi-Sato N, Matsumoto-Takeda S, Seta Y, Imamura Y, Nakanishi O, Inenaga K, Morimoto Y. Can the neurovascular compression volume of the trigeminal nerve on magnetic resonance cisternography predict the success of local anesthetic block after initial treatment by the carbamazepine? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 査読有, 117(1):e15-21, 2014, doi: 10.1016/j.oooo.2012.03.029

Koike K., Shinozaki T., Hara K., Noma N., Okada A., Ogawa A., Asano M., Shinoda M., Eliav E., Gracely RH., Iwata K. and Imamura Y. Immune and Endocrine Function in Patients

with Burning Mouth Syndrome. Clin J Pain, 査読有, 30(2), 2014, 168-173. doi: 10.1097/AJP.0b013e31828c4bf1.

Kiyomoto M, Shinoda M, Okada-Ogawa A, Noma N, Shibuta K, Tsuboi Y, Sessle BJ, Imamura Y, Iwata K. Fractalkine signaling in microglia contributes to ectopic orofacial pain following trapezius muscle inflammation. J Neurosci, 査読有, 33(18), 2013, 7667-80. doi: 10.1523/JNEUROSCI

Kato Y, Kamo H, Kobayashi A, Abe S, Okada-Ogawa A, Noma N, Kukimoto N, Omori H, Nakazato H, Kishi H, Ikeda M and Imamura Y. Quantitative evaluation of oral function in acute and recovery phase of idiopathic facial palsy; A preliminary controlled study. Clin Otolaryngo, 査読有, 38(3), 2013, 231-236. doi: 10.1111/coa.12118.

Noma N, Shinoda M, Honda K, Kiyomoto M, Dezawa K, Nakaya Y, Komiyama O, Imamura Y, Iwata K. Interaction of IL-1 β and P2X3 receptor in pathologic masseter muscle pain. J Dent Res, 査読有, 92(5), 2013, 456-460, doi: 10.1177/0022034513483770

今村佳樹, 篠崎貴弘. Functional MRI を用いた三叉神経系の痛みのイメージング. ペインクリニック, 査読有, 34(12), 2013, 1631-1637.

岡田明子, 鈴木郁子, 中谷有香, 小林真之, 蝦原賀子, 今村佳樹, 岩田幸一. ラット下歯槽神経切断による神経障害性疼痛に対する GABA 介在神経細胞の関与. Pain Research, 査読有, 28(1), 2013, 33-41.

[学会発表](計5件)

Shinozaki T, Dezawa K, Shizukuishi T, Abe O and Imamura Y. Specificity in Thermal Pain Recognition in Burning Mouth Syndrome – A fMRI Study. 1st CiNet. 2014.12.03, Osaka, Japan

Imamura Y, Shiiki N, Nakaya Y, Dezawa K and Iwata K. Does

transection of tympanic nerve induce pain sensation in the mouth? 15th World Congress on Pain, 2014.10.9, Buenos Aires, Argentina

Imamura Y, Shiiki N, Kiyomoto M and Iwata K. Injury of the tympanic nerve modulates pain processing via the trigeminal nervous system. 4th International Congress on Neuropathic Pain, 2013.5.24, Toronto, Canada

今村佳樹. バーニングマウス症候群患者と健常者における下口唇熱刺激時の脳活動—機能的MRIによる研究—. 第35回日本疼痛学会・第18回日本口腔顔面痛学会, 2013.7.13, ソニックホール, 埼玉県さいたま市

Imamura Y. Burning Mouth Syndrome-A Psychologic Condition? 14th Scientific Meeting of Asian Academy of Craniomandibular Disorders, 2012.10.6, Taipei, Taiwan

[図書](計9件)

今村佳樹, 篠崎貴弘. 真興交易(株), 顎関節症, 舌痛症. ペインクリニックのための新キーワード 135. 2014, 東京, 342(98-103).

今村佳樹, 岡田明子. 他. メディカルレビュー社. 舌痛症, 舌咽神経痛. 痛みの診療ベストプラクティス(小川節郎, 牛田亨宏監修). 2014, 東京, 160(26-29).

今村佳樹. 他. デンタルダイヤモンド社. 神経障害性歯痛, 神経障害性歯痛としてのバーニングマウス症候群. 歯科の痛みを見極める診断・治療 50 の Q A, 2014, 東京, 156(48-49, 110-111).

[その他](計1件)

ホームページ: 今村佳樹. 舌痛症. 日本歯科医師会ホームページ テーマパーク 8020 お口の病気と治療. 2013.7. <http://www.jda.or.jp/park/trouble/contents.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今村 佳樹 (IMAMURA, Yoshiki)
日本大学・歯学部・教授

研究者番号：90176503

(2) 研究分担者

篠崎 貴弘 (SHINOZAKI, Takahiro)

日本大学・歯学部・助教

研究者番号：50339230

小池 一喜 (KOIKE, Kazuyoshi)

日本大学・歯学部・准教授

研究者番号：70096808

岩田 幸一 (IWATA, Koichi)

日本大学・歯学部・教授

研究者番号：60160115

岡田 明子 (OKADA, Akiko)

日本大学・歯学部・准教授

研究者番号：10434078

〔連携研究者〕

泰羅 雅登 (TAIRA, Masato)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究
科・教授

研究者番号：50179397