

論文審査の結果の要旨

氏名：本田 実加

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Influence of somatosensory changes in tongue to somatosensory function and perceptual distortion of tongue in healthy participants

(舌の体性感覚の変化が舌の感覚機能および知覚の歪みに及ぼす影響)

審査委員：(主査) 教授 牧山 康秀
(副査) 教授 吉垣 純子
教授 川良 美佐雄

舌痛症は舌の慢性的な灼熱感や疼痛を訴えるが、正常な口腔内所見と検査所見を示す疾患である。本症は神経障害性疼痛を原因とする報告もあるが、その病態は解明されていない。

近年、顔面、四肢の感覚の包括的評価として定量的感覚試験(Quantitative Sensory Testing ; QST)が確立され有用とされている。本法を口腔内に応用し歯肉における QST の有用性が検証され、さらに、カプサイシン誘発の疼痛モデルを用いた検討において歯肉の温覚に関する閾値は有意に上昇し、機械的刺激に対する疼痛閾値は低下することが示されている。

一方、慢性疼痛を有する患者は疼痛の認知において末梢または中枢に変調が生じている可能性が指摘されており、慢性疼痛を有する患者では疼痛部位が腫れて大きく感じる知覚の歪みが報告されている。また、求心路遮断として眼窩下孔および下顎孔にメピバカインを用いた神経ブロック、疼痛を引き起こす侵害刺激として高張食塩水、コントロールとして生理食塩水を注射し、求心路遮断および侵害刺激を加えた研究において口腔顔面領域にこのような知覚の歪みが生じることが示されている。これらの先行研究より、舌における求心路遮断および侵害刺激による知覚の歪みを検討することは舌痛症の病態の解明において有用な知見になると考えた。そこで舌痛症の病態の解明を目的とし、実験 1 では QST を用いてカプサイシンを舌尖に塗布した舌の疼痛モデルにおける感覚機能を検討し、実験 2 では、求心路遮断および侵害刺激が舌における知覚の歪みの発現を検討した。

実験 1 において、被験者はインフォームド・コンセントを得た健常女性 16 名(平均年齢 25.5±6.8 歳)とした。被験者は 2 日間実験に参加し、各日の間隔は 3 日から 5 日とした。各日において 0.1%のカプサイシンクリームまたはコントロールとしてワセリンを舌尖に 5 分間塗布した。測定部位は舌尖とし、カプサイシンクリームまたはコントロール塗布中 5 分間の舌尖における疼痛強度を視覚的アナログ尺度(Visual Analog Scale: VAS)の 0-10 を用いて 30 秒毎に評価した。QST はカプサイシンクリームまたはワセリンの塗布前後に測定した。QST の測定項目は冷覚閾値 (Cold detection threshold; CDT), 温覚閾値(Warmth detection threshold; WDT), 温度感覚閾値(Thermal sensory limen; TSL), 矛盾熱感覚(Paradoxical heat sensation; PHS), 冷痛閾値(Cold pain threshold; CPT), 温痛閾値(Heat pain threshold; HPT), 機械的触覚閾値(Mechanical detection threshold; MDT), 機械的疼痛閾値(Mechanical pain threshold; MPT), 機械的疼痛感度(Mechanical pain sensitivity; MPS), 動的機械異痛(Dynamic mechanical allodynia; DMA), ワインドアップレシオ(Wind-up ratio; WUR), 振動覚閾値(Vibration detection threshold; VDT), および圧痛閾値(Pressure pain threshold; PPT)の 13 項目

とした。カプサイシンおよびワセリンの塗布前における各測定項目の値を基準値と定義し、カプサイシンおよびワセリン塗布後における各測定項目の値より Z スコアを算出した。Z スコアは 1.96 以上を感覚の敏感化, -1.96 以下を感覚の鈍感化と定義した。

実験 2 において、被験者はインフォームド・コンセントを得た健常女性 16 名(平均年齢 25.5 ± 1.2 歳)とした。被験者は本実験に 3 日間参加し、各日の間隔は 3 日から 5 日とした。各日において、2%アドレナリン添加リドカインを用いた両側の舌神経ブロック、0.1%カプサイシンクリーム 0.2 ml の塗布、または、コントロールとしてワセリン 0.2 ml の塗布を行った。触覚閾値および知覚サイズの測定部位は、舌、下顎前歯、下唇および右手拇指とした。触覚閾値は舌神経ブロックまたは薬剤塗布 5 分後、15 分後、30 分後、1 時間後に測定した。ベースラインとして触覚閾値を舌神経ブロックおよび薬剤塗布前に測定した。舌、下唇および右手拇指の触覚閾値は、von Frey フィラメントによる Methods of limits 法を用いて下降系および上昇系の施行をそれぞれ 3 回繰り返して行い、その平均値を触覚閾値とした。下顎前歯の触覚閾値は歯髄電気診を用いて各計測時間において 1 回計測した。知覚サイズは舌神経ブロックまたは薬剤塗布 5 分後、15 分後、30 分後、1 時間後、3 時間後に測定した。ベースラインとして知覚サイズを舌神経ブロックおよび薬剤塗布前に測定した。知覚サイズは-100 を正常の 2 分の 1 のサイズ、0 を変化なし、100 を正常の 2 倍のサイズとした数値評価スケール(numerical rating scale: NRS)を用いた測定、15 種類の異なるサイズのイラストから一番適切な知覚サイズを選択する測定の 2 種類を用いた。15 種類の異なるサイズのイラストは健常者における正常のサイズを 100%とし、正常サイズを基準に 20%から 300%まで 20%ずつの間隔で作成した。ベースラインの知覚サイズと比較して舌神経ブロックまたは薬剤塗布後の知覚サイズに有意差を認めた場合を知覚の歪みと定義した。

実験 1 より、カプサイシン塗布中における 5 分間の VAS (8.2 ± 0.5) はコントロールにおける VAS (1.9 ± 0.3) と比較し有意に高い値を示した($P < 0.05$)。カプサイシン塗布後の CDT および HPT はカプサイシン塗布前と比較して有意に低い値を示し($P < 0.001$)、MPT は有意に高い値を示した($P < 0.001$)。しかしながら、その他の項目は、カプサイシンおよびワセリン塗布前後で有意差を認めなかった。Z スコアにおいてカプサイシンの塗布は CDT の有意な感覚の鈍感化を示した($Z < -1.96$)。

実験 2 より、舌神経ブロック 5 分後、15 分後、30 分後および 1 時間後の舌の触覚閾値はベースラインと比較して有意に高い値を示した($P < 0.001$)。舌神経ブロック 5 分後、15 分後、30 分後、1 時間後のイラストを用いた舌の知覚サイズおよび NRS を用いた舌の知覚サイズは、舌神経ブロック前と比較して有意に高い値を示した($P < 0.05$)。下顎前歯、口唇、拇指における触覚閾値、NRS およびイラストを用いた知覚サイズは舌神経ブロック前後で有意差を認めなかった。カプサイシン塗布 5 分後の NRS を用いた下唇の知覚サイズは、カプサイシン塗布前と比較して有意に高い値を示したが($P < 0.001$)、カプサイシン塗布 15 分後、30 分後、1 時間後および 3 時間後の NRS を用いた下唇の知覚サイズはカプサイシン塗布前と比較して有意差を認めなかった。全測定部位における触覚閾値および舌、下顎前歯、拇指の NRS およびイラストにおける知覚サイズはカプサイシン塗布前後で有意差を認めなかった。全測定部位における触覚閾値、NRS およびイラストを用いた知覚サイズはワセリン塗布前後で有意差を認めなかった。

以上より、カプサイシンを塗布した舌の感覚機能の変化は他の口腔顔面領域と比較して異なり、また舌における知覚の歪みは、疼痛を引き起こす侵害刺激と比較して求心路遮断に影響を受けることが示唆された。これらの結果は、舌痛症の病態解明の一助となると考えられる。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成28年12月22日