

論文の内容の要旨

氏名：小橋 龍太郎

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Temporal modulation of brain responses during ongoing hot stimulation in burning mouth syndrome
(バーニングマウス症候群における持続熱刺激時脳活動の時間的修飾)

本研究は、機能的磁気共鳴画像（functional magnetic resonance imaging, 以下 fMRI）を用い、口唇と手掌に温熱刺激を加え、脳活動の時間加重反応（temporal summation, 以下 TS）に及ぼす影響を検討したものである。

口腔灼熱症候群（burning mouth syndrome, 以下 BMS）は、口腔粘膜の持続的な疼痛を主症状とする特発性口腔顔面痛疾患の 1 つである。BMS の病因は不明であるが、この病態の患者に共通するいくつかの特徴が報告されており、閉経後の女性に好発すること、味覚障害や口腔乾燥を併発することが多く、うつ病、不安および癌恐怖などの心理的状态との相関が高い。BMS 患者の脳の疼痛調節機構に異常があることが示されており、BMS 患者では、下口唇の侵害熱刺激時に、健常群と比較してより強く脳活動がみられることが報告されている。また、侵害熱刺激時には、痛みの内側系伝導路にあたる前帯状皮質（ACC）、前頭前野（PFC）および島皮質（IC）において、BMS 患者の脳活動が高度に賦活されているとの報告がある。しかしながら、これらの脳活動の亢進が疼痛調節機構において、どのように影響しているのかについての詳しい報告はない。そこで、第 1 研究では、BMS 患者と健康対照における温熱刺激に伴う脳活動の時間的変化について調べた。また、第 2 研究では、第 1 研究と同じ刺激を加えた際に被験者が自覚する痛み強度の変化について、健康ボランティアを対象に numerical rating score (NRS) を用いて観察した。

これら 2 つの研究は日本大学歯学部倫理委員会の審査承認（EP16D020）を受けたうえで、ヘルシンキ宣言に則って遂行された。また、すべての参加者から口頭および書面による同意を得た。第 1 研究の被験者は、日本大学歯科病院ペインクリニック科を受診し、国際頭痛分類第 3 版ベータ版の診断基準に則り BMS と診断された患者であり、二次性 BMS は除外した。第 1 研究における被験者は、女性の BMS 患者 15 名（ 52.6 ± 6.3 歳）と女性の健康対照 15 名（ 49.0 ± 8.4 歳）である。なお、すべての参加者は右利きであった。fMRI セッションに用いる温熱刺激プロトコルは、事前に参加者に説明し、実際のテストセッションの前に経験させた。第 2 研究における被験者は、右利きの健康な女性のボランティア 13 名（ 43.1 ± 10.7 歳）である。熱刺激は、MRI 下に使用可能なペルチェ素子（ 10×10 mm）を用いて熱刺激調整装置 Intercross 210 により発生させた。刺激は始めに右手掌の皮膚に、次に右下唇の粘膜に加えた。熱刺激シーケンスは、 32°C のベースライン、続いて 40°C の温刺激、ベースライン、 49°C の侵害熱刺激の順に与えた。刺激時間はそれぞれベースライン 40 秒、温刺激ならびに熱刺激時は 32 秒間とした。この一連の刺激を 4 回反復した。最初に手掌刺激を行い、その後に手掌刺激の影響を避けるために、3 分間休憩を取り、同じプロトコルで右下唇に熱刺激を加えた。撮像は、バードケージヘッドコイルを備えた Ingenia 1.5-T スキャナー（Phillips, オランダ）を使用した。最初の 4 スキャンは磁化が十分に安定していないため、ダミースキャンとして解析から除外した。

得られた fMRI データを、画像解析ソフトウェア（SPM 12）と、MATLAB 6.5.1 を用いて分析した。まず、被験者の機能画像を手動で AC-PC 軸に調整し、頭の動きを補正するように再調整した。次に平均 EPI 画像を求めて解剖学的 T1 画像と位置合わせを行い、標準化のために MNI 空間に調整して、最後に平滑化した。統計分析は一般線形モデルを用いて個別に行った。低域ノイズはハイパスフィルタリング（256 秒に設定）によって減少させ、得られたデータは時間的に平滑化した。ボクセルごとの比較によって統計的パラメトリックマップを作成し、次にこれらの個々のデータについてグループ分析を行った。熱刺激による脳活動の変化を検討するにあたり、まず、全刺激時間の熱刺激による脳活動を BMS 群、対照群ごとに手掌刺激時と口唇刺激時で求め、BMS 群に特有の脳活動として、その差分（BMS 群—対照群）を求めた。次に各 32 秒間の刺激を前半 16 秒間と後半 16 秒間に分け、BMS 群、対照

群ごとに手掌刺激時と口唇刺激時の前後半における脳活動の変化を検討した。時間的解析には、それぞれの差分を求めた。さらに、BMS 群に特異的な TS を求めるために、BMS 群と対照群の時間的解析結果を比較した。多群間のデータ比較には、一元配置分散分析とそれに引き続くポストホック分析として Bonferroni の分析を用いた。2 群間のデータの比較は対応のある t 検定で分析した。統計的有意差は、最初にボクセルレベル $p < 0.01$ (uncorrected) で設定し、その後、クラスターレベル $p < 0.05$ (FWE 補正) で検討した。

以上の研究結果から、以下の所見が得られた。

1. 手掌の熱刺激時における BMS 特有の脳活動は、二次体性感覚野 (S2)、背側前頭前野 (dIPFC)、IC、視覚野 (VC)、後帯状皮質 (PCC)、海馬 (Hip)、海馬傍回 (PHip)、小脳において有意に増加した。
2. 下口唇の熱刺激時における BMS 特有の脳活動は、運動前野 (PMC)、眼窩前頭皮質 (OFC)、内側前頭前野 (mPFC)、dIPFC、ACC、IC、VC、尾状核 (Cd) と中脳 (MB) に賦活が見られた。
3. 前半 16 秒間と後半 16 秒間の熱刺激時の変化では、BMS 群および対照群において、前半より後半で脳活動の亢進が見られた。また、この後半の脳活動亢進は対照群より BMS 群の方がより強く見られた。さらに口唇刺激時と手掌刺激時の比較では、口唇の刺激時の方が強く賦活が見られた。
4. 口唇刺激によって BMS 群に特異的にみられた TS の部位としては、一次運動野 (M1)、PMC、IC、PFC、ACC であった。しかしながら、このような熱刺激による経時的な脳賦活の変化は、手掌刺激時には見られなかった。
5. 経時的に脳活動が低下した部分は BMS 群、対照群とも明らかでなかった。
6. 健常者の手掌への侵害刺激時には、NRS は前半に比して後半で有意に増大した。一方、口唇の侵害熱刺激時の NRS 変化は、前半よりも後半で低下する傾向にあった。

以上より、BMS 患者と健常者を対象とした fMRI 研究は、BMS 患者の脳内の病態生理学的変化の一端を明らかにした。刺激に対する特異的な脳の反応は、BMS に特有の病態生理を反映している可能性がある。運動機能および認知情動機能に関連する脳領域は、BMS における疼痛の情報処理において重要な役割を果たすと考えられた。