

論文の内容の要旨

氏名：関 根 尚 彦

博士の専攻分野の名称：博士(歯学)

論文題名：バーニングマウス症候群の病態に関する内分泌学的検討

バーニングマウス症候群 (BMS) は、舌を含む口腔粘膜に原因不明の慢性疼痛を引き起こす症候群である。BMS 患者は刺激物以外の食物を咀嚼しているときは疼痛を自覚しないことが多く、無意識のうちにガムを咀嚼して痛みに対処しているケースも多い。そこで、本研究では BMS のガム咀嚼による疼痛抑制機構の一端を解明することを目的とした。

慢性的な舌痛を訴え、日本大学歯学部附属歯科病院を受診し、BMS と診断された患者 (BMS 群) と、口腔内に疼痛のない健常者 (Control 群) を対象として研究を行った。ガム咀嚼および咬合接触を伴わない咀嚼運動 (模擬咀嚼) を行わせ、その前後における疼痛強度 VAS 値、血漿アドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニンと血清プロゲステロンの各ホルモンの変動および心理テストである Profile of Mood States (POMS) による各尺度のスコア (緊張-不安: T-A, 抑うつ-落胆: D-D, 怒り-敵意: A-H, 活気: V, 疲労: F および混乱: C) の変化を比較検討した。また、性ホルモンの変化と舌の痛覚過敏との関係を調べるため、Sprague-Dawley 系雌性ラットを用い、卵巣摘出 (OVX) を行った OVX ラット、OVX せず剖出のみ行い縫合した Sham ラット、OVX ラットの舌に 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) を塗布した TNBS ラット、TNBS の代わりに生理食塩水を OVX ラットの舌に塗布した Vehicle ラットを作製した。これらのラットの舌へ温度刺激および機械刺激を加え、舌ひっこめ反射閾値 (TWT) を OVX 前日、OVX 後 6 日目、8 日目、10 日目、12 日目、14 日目に測定した。また、OVX および Sham 処置後 6 日目に OVX ラットおよび Sham ラットの舌の組織切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を施し、組織学的解析を行った。

その結果、BMS 群の VAS 値は、安静時と比較して、ガム咀嚼および模擬咀嚼で有意に減少した。また、ガム咀嚼時の VAS 値は模擬咀嚼時と比較して有意に減少した。安静時における BMS 群の血漿アドレナリン濃度は、Control 群と比較して有意に低かった。また、BMS 群のアドレナリン、ドパミン、セロトニン濃度は、ガム咀嚼により安静時と比較して有意に減少したが、模擬咀嚼では有意な変化は認めなかった。Control 群の血漿アドレナリン濃度は安静時と比較して、ガム咀嚼および模擬咀嚼により有意に減少した。VAS 値と各血液サンプル値の重回帰分析では、アドレナリンが VAS 値に対する有意な説明変数であり、線形回帰分析では、安静時における血漿アドレナリン濃度が VAS 値と有意な正の相関関係を示した。また、ガム咀嚼による VAS 減少率と各ホルモン値のガム咀嚼による減少率の重回帰分析では、血漿アドレナリンの減少率が VAS 減少率の有意な説明変数であることが示され、線形回帰分析では、ガム咀嚼による血漿アドレナリン減少率は、VAS の減少率と有意な正の相関関係を示した。一方、ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニン、プロゲステロン濃度のガム咀嚼による減少率と VAS の減少率には有意な相関関係は認められなかった。また、安静時の各 POMS 尺度のスコアにおいては、BMS 群と Control 群間での有意な違いは認められなかった。BMS 群の T-A は、安静時と比較してガム咀嚼により減少したが有意差はなく、模擬咀嚼によっても変化は認められなかった。また、BMS 群のガム咀嚼および模擬咀嚼前後において、D-D, A-H, V, F および C に有意な変化は認められなかった。Control 群のガム咀嚼および模擬咀嚼前後において、T-A, D-D, A-H, V, F, および C に有意な変化は認められなかった。BMS 群のガム咀嚼による VAS 減少率とガム咀嚼による各 POMS 尺度のスコア減少率の重回帰分析では、いずれのスコアの減少率も VAS 減少率における有意な説明変数ではなかった。しかし、アドレナリン減少率と各 POMS 尺度スコア減少率の重回帰分析では、BMS 群のガム咀嚼による T-A 減少率がアドレナリン減少率に対する有意な説明変数であることが示され、線形回帰分析では、BMS の T-A 減少率とアドレナリン減少率との間に有意な正の相関が示された。

OVX ラットの舌へ機械刺激を加えた時に引き起こされる TWT は、OVX 前と比較して OVX 6 日目から 14 日目において、有意な低下を示した。しかし、Sham ラットの舌への機械刺激に対する TWT は Sham 処置前後で有意な変化を示さなかった。また、OVX ラットの TWT は Sham ラットと比較して、OVX 6 日目から 14 日目において、有意な低下を示した。一方、OVX ラットおよび Sham ラットの舌への温度刺激に対

する TWT は、OVX 前後および Sham 処置前後で有意な変化を示さなかった。

TNBS ラットの舌への機械刺激に対する TWT は、TNBS 処置前と比較して、卵巣摘出 6 日目から 14 日目において有意な低下を示した。また、Vehicle ラット舌への機械刺激に対する TWT は、OVX 6, 8 日目において有意な低下を示した。さらに、TNBS ラットの TWT は Vehicle と比較して、OVX 6, 8 日目において有意な低下を示した。一方、TNBS ラットおよび Vehicle ラットの舌への温度刺激に対する TWT は、TNBS および Vehicle 処置前後で変化を示さなかった。

OVX ラット 6 日目と Sham ラット 6 日目におけるラット舌粘膜組織の HE 染色像では、両ラットとも、舌乳頭の基底細胞層付近に、炎症性細胞がわずかに認められたが、有意な差は認められなかった。

以上の結果より、以下の結論を得た。

1. ガム咀嚼は BMS 患者の痛みの緩和に効果的であり、血中のアドレナリン濃度の減少はガム咀嚼の鎮痛効果を反映していた。
2. 心理的不安因子は、ガム咀嚼による鎮痛効果に対するアドレナリンの動態に関連する可能性がある。
3. 卵巣摘出による性ホルモンの減少は、ラットの舌に炎症は生じさせず、機械痛覚過敏を引き起こす可能性がある。

以上から、血中アドレナリンが BMS のバイオマーカーとして、診断と治療のためのツールになりうる可能性があり、同時に心理的不安や性ホルモンも BMS の病因に関わっている可能性が示された。