

論文の内容の要旨

氏名：高根沢 大 樹

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：口腔灼熱痛症候群患者の安静時脳活動における情動の影響

口腔灼熱痛症候群（BMS）は、国際疼痛学会によると、正常な徴候と検査所見にも関わらず続く、舌やその他の口腔粘膜の灼熱痛を伴う疾患である。最近になって BMS の発症機序における末梢神経障害や中枢神経障害の単独または双方の関与が注目されるようになり、併せて中枢の痛み調節機構にも変調が生じていることが明らかとなってきている。近年、安静時機能的磁気共鳴画像（resting state fMRI：rsfMRI）による遠隔の脳領域間の神経活動パターンの類似の程度を検討できるようになった。rsfMRI を用いた BMS の病態検討を行った研究は散見されるものの、全脳における機能的結合を包括的に検討した研究はみられない。また、BMS 患者における心理的要因の関与は比較的古くから指摘されており、不安や抑うつが強いとする研究が多い。そこで、BMS 患者の不安・抑うつ傾向に着目し、fMRI を用いて安静時での脳機能的な結合を検討した。

日本大学歯学部付属歯科病院口腔診断科およびペインクリニック科を受診し、BMS と診断された 10 名の女性患者（平均年齢：57.1 ± 10.7 歳：BMS 群）と、年齢の一致した 14 名の健康な女性（平均年齢：51.8 ± 10.4 歳：Cont 群）を対象とした。すべての被験者において開眼固視を指示し、磁気共鳴装置を用いて安静仰臥位による撮像を行った。画像処理・統計解析は Matlab2019b, Statistical Parametric Mapping 12, および CONN functional connectivity toolbox v.18.b を使用した。各被験者のデータは空間的前処理（頭部動揺補正、空間標準化、空間平滑化）を行い、0.008～0.09 Hz でバンドパスフィルター処理し、denoising 処理を行った。その後、各被験者に一次処理として関心領域間（ROI-to-ROI）分析を行い、二次処理として、各グループ内で成分分析を行った。グループ内分析は、BMS 群と Cont 群において t 検定を使用して各基準となる脳領域（seed）に対して遂行した。 $p < 0.05$ の初期しきい値を使用し、賦活 voxel 群（cluster）レベルで 164 × 164 通りの検討を行った。また、BMS 群と Cont 群に対して、心理テストである日本版 Profile of Mood States（POMS）を施行し、緊張－不安（T-A）、抑うつ－落胆（D-D）の尺度について事前に検査を行い、BMS 群と Cont 群の得点について t 検定を行い、 $p < 0.05$ を有意とみなした。

その結果、心理解析では、BMS 群と Cont 群の POMS による各尺度の得点を比較すると、T-A 尺度では、BMS 群 67.9 ± 9.2 に対して Cont 群 41.9 ± 9.6 ($p < 0.0001$)、D-D 尺度では、BMS 群 65.9 ± 10.8 に対して Cont 群 48.1 ± 10.8 ($p < 0.001$) でいずれも有意に BMS 群の値が高かった。rsfMRI による安静時脳活動の解析において Cont 群で正の相関を示した結合（正の結合）では、結合の基点となる部位が、両側前頭前野、前帯状回、両側島皮質、両側縁上回、後帯状回、小脳虫部、両側視覚野に見られた。また、Cont 群で負の相関を示した結合（負の結合）は、正の結合に比べると極めて少数であり、特に前頭部で有意な結合を呈した ROI の数が少なかった。一方、BMS 群において正の結合は、Cont 群に比べると脳全体において明らかに少数であり、特に前頭前野、前部島皮質、前帯状回など、前頭部においてその結合は少なかった。BMS 群の負の結合では、正の結合に比べると、その結合の強さは明らかに少なかったが、左右縁上回と左右海馬を結ぶ結合や前帯状回と左右の島皮質を結ぶ結合など、いわゆる下行性疼痛抑制に関与する部位の結合に負の相関が認められた。

次に、不安を共変量として加えた検討では、極めて特徴的な所見として、不安の場合も抑うつの場合も、負の結合では結合を示した領域ならびに各結合の強度が BMS 群と Cont 群でほぼ一致していた。不安に伴う脳活動は、左側上頭頂葉、右側舌状回、左側上前頭回、右側楔部等を基点とした負の結合を特徴としており、抑うつに伴う脳活動は、左側上前頭回、左側角回、左側側頭平面、小脳虫部、右側頭頂葉棄蓋部、左側楔部等を基点とした負の結合を特徴としていた。一方、正の結合における不安の影響は、BMS 群では、Cont 群に比べて全体的に結合が少なくなり、特に左側前頭前野と後帯状回、左側視覚野間の結合、左側下前頭回と左側縁上回間の結合、両側縁上回間、島皮質間の結合などで有意な結合が消失していた。さらに、抑うつを共変量として加えた正の結合における検討でも、不安の場合と同様に、BMS 群では Cont 群に比べて全体的に減少しており、両側の下前頭回、島皮質、縁上

回を結ぶ結合が著しく減少，または消失していた。

これらの結果から以下に示す結論を得た。

1. BMS 群において Cont 群と比較し，不安と抑うつ尺度の得点が有意に高かった。
2. BMS の脳機能結合における正の結合は，健常人に比較して少数で，特に前頭前野や前帯状回，島皮質などを結ぶ結合が少なかった。
3. 一方，健常人と BMS 患者の双方において，脳全体において負の結合は正の結合に比べて少数であった。
4. 不安ならびに抑うつ尺度を共変量として解析を行った結果，それぞれ健常人と BMS 患者の双方において極めて類似した特異的な負の結合を示していた。

以上より，BMS 患者の安静時脳活動の特徴は，前頭部との脳活動の同期性の減弱にあり，BMS では不安や抑うつ傾向が強いために，脳内の疼痛調節機構の変調が生じ，安静時の痛みの増強が生じている可能性が考えられた。