

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

高根沢 大樹

日本大学大学院歯学研究科歯学専攻 口腔健康科学分野
(指導：今村佳樹 教授, 篠崎貴弘 専任講師)

要旨

目的：口腔灼熱痛症候群(以下, BMS)患者の不安・抑うつ傾向に着目し, fMRI を用いて安静時の脳機能結合を検討した。

方法：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。3.0 T MRI 装置を用いて仰臥位で安静時機能的核磁気共鳴画像(rsfMRI)撮像を行い, 画像処理・統計解析は SPM 12 と CONN functional connectivity toolbox v.18.b を使用した。一次処理として関心領域(ROI)について ROI-to-ROI 分析, 二次処理として, 各グループ内で成分分析を行った。全被験者に日本版 Profile of Mood States(POMS)を施行し, 共変量として不安と抑うつの機能的結合への影響を調べた。

結果：不安尺度と抑うつ尺度では, いずれも有意に BMS 群で高値を示した。BMS の機能的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。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。不安ならびに抑うつの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。

結論：以上より, BMS 患者の安静時脳活動の特徴は, 前頭部の脳活動の促進性入力の減弱にあり, BMS では不安や抑うつの傾向が強いために, 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。

キーワード：口腔灼熱痛症候群, 機能的磁気共鳴画像法, 安静時機能的結合, 不安, 抑うつ

The effect of emotion on the resting state brain activity in patients with burning mouth syndrome

Daiki Takanezawa

Nihon University Graduate School of Dentistry, Major in Oral Diagnostic Sciences
(Directors: Prof. Yoshiki Imamura and Assist. Prof. Takahiro Shinozaki)

Abstract

Purpose: The resting state (rs) brain activity in patients with burning mouth syndrome (BMS) has been investigated using functional magnetic resonance imaging (fMRI) in particular associated with the emotional state.

Methods: The study population comprised 10 female BMS patients (BMS group: 57.1 +/- 10.7 y.o.) and 14 healthy gender-matched controls (Cont group: 51.8 +/- 10.4 y.o.). MR data were acquired with a 3.0 T MR machine and the data were processed with Statistical Parametric Mapping (SPM) 12 and CONN functional connectivity toolbox v.18.b. Data were first analyzed with a ROI-to-ROI analysis followed by a seed based componential analysis within each group. A psychological inventory (Profile of Mood States: POMS) was obtained in the both groups to use the scores of anxiety and depression as a covariate in the componential analysis.

Results: POMS revealed significantly high scores both in anxiety and depression in the BMS group as compared with the Cont group ($p < 0.01$, each). rsfMRI revealed fewer positive connectivity in BMS patients

(受付：令和3年2月4日)

責任著者連絡先：高根沢大樹

〒101-8310 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13

TEL : 03-3219-8099

FAX : 03-3219-8346

E-mail : takanezawa.daiki@nihon-u.ac.jp

as compared with controls especially in the anterior part of the brain including the prefrontal gyrus, anterior cingulate cortex, and insular cortex. Both groups showed a very similar pattern of negative connectivity which was revealed by the componential analysis with a covariate both of anxiety and depression.

Conclusion: The rs brain activity in BMS patients showed suppression of facilitating inputs in the anterior part of the brain. Anxiety and depression may modulate the endogenous pain control system, which increased resting pain.

Keywords: burning mouth syndrome, functional magnetic resonance imaging, resting state functional connectivity, anxiety, depression

緒 言

口腔灼熱痛症候群(BMS)は、国際口腔顔面痛分類(ICOP)¹⁾によると、口腔内の灼熱感または異常感覚で、臨床的に明らかな原因病変を認めない病態と定義されており、連日2時間以上、舌、口唇あるいは口腔粘膜の表層に自覚される症状が3カ月以上持続するとされている。ほとんどの場合BMSは自然発症し、最も一般的な発症部位は、舌の前部3分の2、前部硬口蓋および下唇の粘膜であり、頬粘膜や口腔底に生じることは稀である²⁾。発症年齢は40歳代後半から70歳代に多く、30歳以前は非常に稀であるとされている³⁾。閉経後の女性に好発することから、従前より性ホルモンとの関係が示唆されてきたが⁴⁾、その男女比は2.5~7倍とばらつきが大きい⁴⁻⁶⁾。併せて心理社会的なストレスが発症にかかわっているとの報告も多くみられる⁷⁾。

近年、BMS患者では肉眼で確認できない、いわゆる不顕性の口腔病態変化もみられることが報告されるようになり⁸⁾、本疾患を末梢性神経障害性疼痛の一つであるとみなす研究者も多くみられるようになった^{9,10)}。しかし、感覚神経の異常を示す検査所見に一定の傾向は認められないことから、体性感覚神経障害のみでは説明が難しいことも指摘されている¹¹⁾。このようなことから、BMSの異常感覚には、末梢神経系だけでなく中枢神経系における痛みの調節機構の変調が背景にある可能性が指摘され、このような機能性疼痛をnociceptive painという新しい概念の中で説明されるようになってきた¹²⁾。この中枢神経系における痛みの調節機構の障害においては、気分障害を伴うことが多いとされ¹³⁾、睡眠障害を訴える患者もいる¹⁴⁾。このことは、従前から報告されてきたBMS患者の特徴に合致すると同時に、一般的な一次性慢性痛にも共通していると考えられている¹⁵⁾。近年、安静時機能的磁気共鳴画像法(rsfMRI)を用いて解剖学的に解離した脳領域間の神経活動パターンを解析することで、疼痛と脳活動の関係を検討できるようになった¹⁶⁾。しかし、BMSと心理社会的因子との関係を臨床症状から検討した報告は数多く存在するが^{17,18)}、BMS患者の脳活動を情動の側面から網羅的に検討した研究は見られない。そこで、BMS患者と健康対照において、rsfMRI法

を用いて安静時脳活動を求め、脳の各領域間の機能的結合を解析し、さらにその機能結合に対する不安ならびに抑うつの影響を調べることで、BMS患者の痛みにおける情動の影響について検討した。

材料および方法

1. 研究対象

研究対象は、BMSと診断された10名の女性の患者(BMS群、平均年齢:57.1±10.7歳)、および近似した年齢の14名の健康な対照女性(Cont群、平均年齢:51.8±10.4歳)とした。すべての被験者は日本人で、右利きであることを確認した。日本大学歯学部附属歯科病院口腔診断科およびペインクリニック科を訪れた下記基準を満足するBMS患者の中から70歳以下の女性を抽出し、本研究の趣旨を説明して自発的同意を得られた者を対象とした。一方、対照は、日本大学歯学部の職員およびその家族のなかから、同じく本研究の趣旨に対して自発的同意を得られた者とした。BMSの診断は、ICOP¹⁾の診断基準に準じて、同一の歯科医師によって行われた。BMSの除外基準には、全身的要因として、ビタミンB12欠乏症、糖尿病、貧血、甲状腺疾患、神経疾患、シェーグレン症候群や全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、局所的要因として、頭頸部手術または放射線療法、金属アレルギー、二次性口腔乾燥症、口腔扁平苔癬、および口腔カンジダ症が含まれ、精神疾患の既往のある被験者も除外した。対照の参加者は、慢性痛がなく、精神疾患の病歴がない女性を選定した。この研究は日本大学歯学部倫理委員会により承認(EP17 D001)され、口頭および書面によるインフォームドコンセントを得、研究に同意した被験者に対して行われた。すべての被験者は、書面でいつでも同意を取り消すことができるよう配慮した。

2. 心理検査

被験者には、MRI撮像の前にProfile of Mood State(POMS, 金子書房, 東京)を用いて、心理状態の評価を行った。本研究では、緊張—不安(T-A)と抑うつ—落込み(D-D)の2項目について評価を行った。

3. 機能的MRI撮像

すべての被験者について、3T磁気共鳴(MR)装置(DISCOVERY MR750 W 3 Tesla; GE Healthcare,

Chicago, IL, USA)を用いて撮像を行った。

頭部は、撮像中の動きを避けるためにウレタン製パッドにより固定された。また被験者には極力動かないように指示し、すべての撮像は開眼固視で安静仰臥位を保持して行った。撮像条件を一定にするため、すべての撮像は18-19時に行った。撮像には、24チャンネルのhead-array coilを用いた。MRI撮像では、解剖学的高解像度画像を撮像した後に機能画像の撮像を行った。撮像シーケンスは、解剖学的脳画像では3次元 fast gradient recalled acquisition in the steady state 法 (Repetition Time : TR=8.5 ms, Echo Time : TE = 3.2 ms, Inversion Time : TI=450 ms, flip angle = 12°, matrix size=256 × 256, FOV=256 × 256 mm, スライス厚=1.0 mm, スライス数=376, 積算回数=1, 矢状断)を使用した。機能画像は、2D gradient echo-echo planar imaging 法 (TR = 2000 ms, TE = 30 ms, flip angle = 90°, matrix size=64 × 64, FOV=230 × 230 mm, スライス厚=3.6 mm, スライス間ギャップ=0 mm, スライス数=38, 積算回数=1, 水平断)を使用し、1セッションあたりこれを200回連続して撮像を行い、計7600枚 (38スライス×200)の画像を取得した。

4. 画像処理

画像処理は、Intel製2.2 GHz Xeon (E5-2650 V4) (Santa Clara, CA, USA) プロセッサ×2と96 GB 2400 MHz DDR4 DIMMを搭載したワークステーション (DELL, Round Rock, TX, USA)上でWindows10をOSとして用いた。画像解析にはMatlab 2019b (Mathworks, Natick, MA, USA)とMatlab上で動作するStatistical Parametric Mapping (SPM)12 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK)を使用した。さらに、BMS群とCont群の脳活動に関連のある脳活動部位について検討するために、これらの尺度を共変量としてCONN functional connectivity toolbox v.18.b (NeuroImaging Tools & Resources Collaboratory, Boston, MA, USA)解析を用いた。

5. fMRI 解析

1)空間的前処理

①頭部動揺補正

再現性の観点から、MRI装置が安定する最初の4セッションまでの画像データは、解析から除外した。その後残りの画像に対して、5セッション目の機能画像を基準として被験者の頭部動揺の評価と補正を行った。グループ間の全体的な動きに違いがないことを確認するために、頭部の変位を反映する6つのパラメーターから被験者の総変位を計算し、いずれも総変位量に異常のないことを確認した。

②空間標準化

各被験者個別に機能画像に位置情報を対応させた3次

元解剖学的脳画像データを国際的な標準脳MRI画像である Montreal Neurological Institute template にフィットするように非線形的変形のパラメーターを計算した。算出されたパラメーターを用いて機能画像を標準脳に変換し、各個人の脳を標準化することで、グループ解析を行うことを可能にした。

③空間平滑化

標準化された個人毎の全機能画像は信号雑音比の改善と脳構造の個人差を緩和するために、各ボクセルに対して画像の前後、左右、上下方向にそれぞれ半値幅 (full width half maximum) = 8 mm の Gaussian kernel での空間的平滑化を行った。今回用いられている半値幅 8 mm はグループ解析をする際に脳構造の個人差を緩和するために一般的に用いられている値である。

2) Resting state connectivity

上記空間的前処理を行った後、BMS群およびCont群データを0.008~0.09 Hzでバンドパスフィルター処理し、それぞれdenoising処理を行った。その後、被験者毎に一次処理として全脳を164カ所の関心領域 (ROI)に分け、各ROI間の活動の相関を求め (ROI-to-ROI分析, 164×164)、その後二次処理として、各グループ内で成分分析を行った。

6. 統計解析

心理検査のT-AとD-Dの2項目の尺度についてBMS群とCont群で得点の群間比較を対応のないt検定を用いて行い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。Resting state connectivity成分分析については、BMS群内、Cont群内においてそれぞれ行い、ROI-to-ROIの各機能結合間で正の相関を示す部位と負の相関を示す部位を各々で求めた。正の相関、負の相関いずれも、ROI-to-ROI分析において各ROI間の結合レベルでfalse discovery rate補正をかけ、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした (図1)。

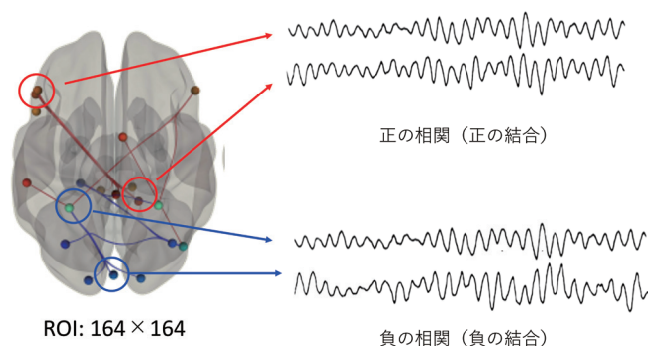


図1 ROI間における正の相関と負の相関

全脳に164カ所の関心領域 (ROI)を設け、各ROI間の相関関係を見た。各基点間でみられた有意な結合を線で表す。線の太さは結合強度を示す。赤の線 (正の相関)および青の線 (負の相関)で結ばれた2領域に有意な脳活動の結合を示す。

結 果

1. POMS による心理解析

BMS 群と Cont 群の POMS による各尺度の得点を比較してみると、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(表 1)。

2. rsfMRI による安静時脳活動の解析

1) BMS 群および Cont 群における正と負の相関

BMS 群および Cont 群における正の相関を示す結合(正の結合)と負の相関を示す結合(負の結合)を示す。Cont 群の正の結合では、それぞれの結合のハブとなる部位が、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(図 2 a)。これに対し、Cont 群で見られた負の結合は、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(図 2 b)。一方、BMS 群において正の結合を示した部位は、Cont 群に比べると脳全体において、少数であり、特に前頭前野、島皮質、前帯状回など、前頭部において、その結合は希薄であった(図 2 c)。さらに、BMS 群の負の結合は、正の結合に比べて、その強さは明らかに弱かったが、それでも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と考えら

表 1 被験者の POMS 心理検査結果

	Cont	BMS	
N	14	10	
Age	51.8 ± 10.4	57.1 ± 10.7	n.s.
T-A	41.9 ± 9.6	67.9 ± 9.2	$p < 0.0001$
D-D	48.1 ± 10.8	65.9 ± 10.8	$p < 0.001$

Cont: 健常人, BMS: 口腔灼熱痛症候群患者
n.s. : 有意差なし

れる部位に負の結合が認められた(図 2 d)。

以上の結果から、正の結合は BMS 群では Cont 群に比較して少数で、特に前頭前野や前帯状回、島皮質などを結ぶ結合が見られなかった。一方、負の結合は両群ともに正の結合に比べて少数であり、Cont 群では前頭部分に分布する結合が少なかったのに対し、BMS 群では前頭前野、前帯状回、島皮質に至る結合が見られた。

2) BMS 群と Cont 群の結合における不安の影響

不安を共変量に加えた検討からは、BMS 群では Cont 群に比べて全体的に正の結合が減少しており、特に左側前頭前野と後帯状回、左側下前頭回と左側頭頂葉弁蓋部、左側中央弁蓋部間の結合、両側島皮質間の結合などで有意な結合が消失していた(図 3 a, c)。一方、負の結合では、わずかに後帯状回と左側下前頭回、左側側頭平面を結ぶ結合が BMS 群で増強し、右側淡蒼球と右側紡錘状回前部を結ぶ結合が消失していることを除けば、両群で極めて類似していた(図 3 b, d)。この有意な負の相関を見たのは、右側舌状回を基点とした両側上頭頂小葉、左側中側頭回への結合、左側上頭頂小葉と右側楔部、右側鳥距溝内皮質への結合や、左側上前頭回を基点とした右側頭頂葉弁蓋部、右側島皮質前部への結合などである(表 2)。

3) BMS 群と Cont 群の結合における抑うつの影響

抑うつを共変量に加えた検討からも、不安の場合と同様に、正の結合は、BMS 群では Cont 群に比べて全体的に減弱しており、両側の下側頭平面、感覚運動野、島皮質間を結ぶ結合が著しく減弱、または消失していた。また、両側小脳間の結合や前頭前野の結合も消失していた(図 4 a, c)。一方、負の結合では、わずかに BMS 群で左側上前頭回と右側島皮質、後帯状回と左側頭平面で有意な負の結合が見られた以外は、Cont 群との間に明らかな差異を認めなかった。この共通した負の結合を示した部位は、左側上前頭回と感覚運動野、両側側頭平面、両側中央弁蓋野、右側縁上回、左側上側頭回を結ぶ結合、左側角回と左側側頭平面、右側中心前回、右側中心後回、

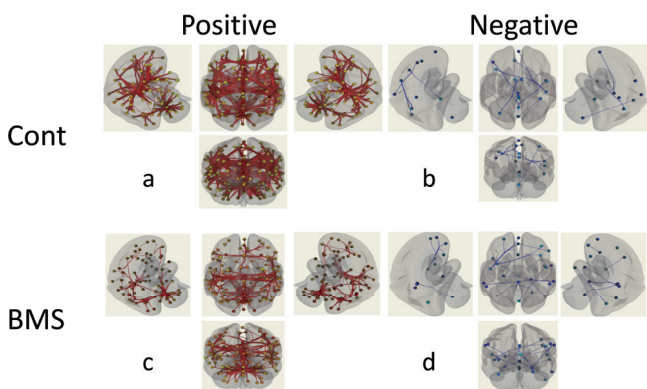


図 2 BMS 群と Cont 群における安静時脳機能結合

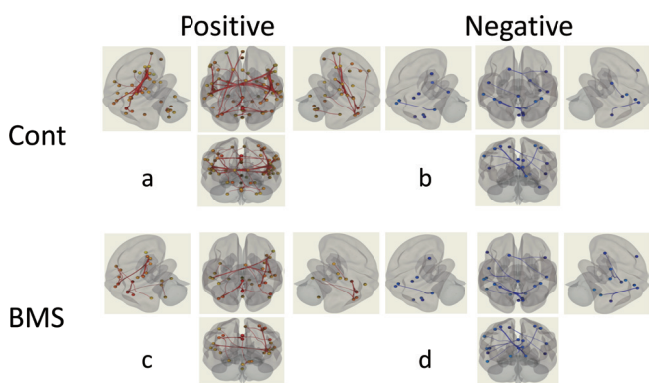


図 3 不安に伴う機能的脳結合

両側の感覚運動野を結ぶ結合、小脳虫部と両側海馬傍回、左側側頭極を結ぶ結合などである(図4b, d, 表2)。

考 察

脳の機能的結合は、脳の様々な領域の血流の時間波形を求め、領域毎の時間波形を対にして、波形の相関を検討することで求められる。BMSの脳活動に対してrsfMRIを用いた研究¹⁹⁻²¹⁾が報告されているが、そのいずれもが特定の脳部位に基点(seed)を設け、関心部位との結合を検討したものである。本研究では、BMS群とCont群におけるrsfMRIデータによる脳の結合を164個のROIの相互の結合を網羅的に解析した。

まず安静時脳活動においては、脳全体における正の結合がBMS群においてCont群よりも少なかった。この正の結合は、脳の前方部分、特に痛みの調節に重要な働きをすると考えられている前頭前野、前帯状回、下前頭回、島皮質に至る結合が欠如していた²²⁾。すなわち、健常脳と比べて、BMS患者の脳では、安静時に行われるべき同調した脳活動が機能していない可能性がある。BMSの脳活動を検討した過去の画像研究では、BMS患者に

熱侵害刺激を加えた場合、健常者よりも脳の痛み関連部位は顕著に活動を亢進することが報告されている^{23, 24)}。Nishiharaらは、BMS患者の口唇と手掌を用いて試験刺激と調節刺激を加え、conditioned pain modulationを調べて、BMS患者では下行性疼痛調節機構に障害が見られることを示している²⁵⁾。Shinozakiらは、同様にBMS患者と健常人の口唇に一定のインターバルを置いた侵害熱刺激を反復して与えた場合、健常人では回数を重ねると刺激に対して慣れが生じるのに対して、BMS患者ではこのような慣れを認めることがなかったと報告しており、疼痛修飾の調節機能の障害の責任部位として、前帯状回を挙げている²³⁾。また、Kohashiらは、口唇への持続的な侵害熱刺激を加えた場合に、BMSでは健常成人に比べて異常な脳活動の亢進を認めたと報告しており、その部位として、補足運動野、眼窩前頭野、内側前頭前野、背外側前頭前野、前帯状回、島皮質、視覚野、被殻、中脳を挙げている²⁴⁾。これらの過去の研究からは、BMSでは、侵害刺激が口腔領域に加わった際に本来働くべき疼痛調節機構が作動せず、脳の前方部分を中心とした活動が抑制された状態となって痛みが制御されないことが

表2 結合強度によるROI-to-ROI解析結果(不安、抑うつを共変量とした)

【不安の影響】					
Cont positive	(左側島皮質, 51.16, 15) (後帯状回, 33.68, 7) (楔前部, 27.33, 4) (左側外側後頭皮質上部, 9.05, 2) (右側補足運動野, 7.91, 2) (左側小脳10, 4.72, 1) (左側小脳4,5, 4.29, 1)	(右側頭頂葉弁蓋部, 48.01, 14) (右側前頭弁蓋皮質, 31.86, 8) (左側下前頭回三角部, 14.91, 4) (右側下前頭回三角部, 8.98, 2) (左側横側頭回, 7.78, 2) (小脳虫部9, 4.54, 1) (右側中心前回, 4.09, 1)	(右側島皮質, 45.66, 12) (Salience.島皮質前部, 31.25, 8) (左側上前頭回, 12.96, 3) (DorsalAttention.頭頂間溝, 8.54, 2) (右側側頭平面, 6.30, 1) (右側小脳1, 4.52, 1) (右側扁桃体, 4.08, 1)	(左側頭頂葉弁蓋部, 39.93, 10) (DefaultMode.後帯状皮質, 30.29, 5) (左側島距離溝内皮質, 11.30, 3) (小脳虫部8, 8.46, 2) (FrontoParietal.後部頭頂皮質, 4.97, 1) (Cerebellar.Posterior, 4.52, 1) (右側小脳2, 4.06, 1)	(DefaultMode.外側頭頂皮質, 36.82, 9) (右側横側頭回, 30.17, 7) (DefaultMode.外側頭頂皮質, 9.63, 2) (左側中前頭回, 7.93, 2) (右側小脳10, 4.72, 1) (右側小脳4,5, 4.29, 1) (右側小脳2, 4.06, 1)
	Cont negative	(右側舌状回, 18.29, 5) (右側島距離溝上皮質, 4.24, 1) (Visual.Medial, 4.08, 1)	(左側上頭頂小葉, 15.81, 4) (右側紡錘状回後部, 4.13, 1)	(左側上前頭回, 9.48, 2) (右側淡蒼球, 4.13, 1)	(Salience.島皮質前部, 4.92, 1) (後帯状回, 4.10, 1) (右側頭頂葉弁蓋部, 4.57, 1) (左側中心弁蓋部, 4.10, 1)
BMS positive	(楔前部, 27.9, 5) (右側島皮質, 21.43, 5) (DefaultMode.外側頭頂皮質, 9.61, 2) (左側外側後頭皮質上部, 4.48, 1)	(Salience.島皮質前部, 25.29, 7) (右側横側頭回, 20.76, 5) (右側上頭頂小葉, 7.97, 2) (左側海馬傍回後部, 4.12, 1)	(DefaultMode.後帯状皮質, 23.99, 4) (左側頭頂葉弁蓋部, 20.72, 5) (右側小脳3, 7.78, 2) (右側下前頭回三角部, 4.06, 1)	(DefaultMode.外側頭頂皮質, 23.09, 5) (DorsalAttention.頭頂間溝, 12.59, 3) (右側前頭弁蓋皮質, 6.18, 1)	(後帯状回, 21.79, 4) (DorsalAttention.頭頂間溝, 11.57, 3) (右側側頭平面, 5.08, 1)
	BMS negative	(左側上頭頂小葉, 20.86, 5) (Salience.島皮質前部, 5.32, 1)	(右側舌状回, 19.93, 5) (Visual.Medial, 4.59, 1)	(後帯状回, 11.43, 3) (右側島距離溝上皮質, 4.39, 1)	(左側上前頭回, 9.33, 2) (右側上頭頂小葉, 4.35, 1) (右側楔部, 7.85, 2)
【抑うつの影響】					
Cont positive	(右側上側頭回前部, 70.19, 20) (Language.下前頭回, 45.57, 10) (SensoriMotor.Lateral, 29.75, 8) (左側中心弁蓋部, 21.75, 6) (右側中心弁蓋部, 16.91, 4) (DorsalAttention.頭頂間溝, 13.66, 3) (右側補足運動野, 12.13, 3) (SensoriMotor.Superior, 8.74, 2) (右側上頭頂小葉, 6.13, 1) (小脳虫部9, 4.75, 1) (FrontoParietal.後部頭頂皮質, 4.16, 1) (左側傍帯状回, 4.10, 1)	(右側側頭平面, 55.6, 15) (DorsalAttention.頭頂間溝, 41.98, 11) (DefaultMode.外側頭頂皮質, 28.11, 6) (Salience.島皮質前部, 21.48, 5) (後帯状回, 16.36, 3) (左側線上回前部, 13.13, 3) (左側小脳9, 11.61, 2) (上前頭回, 8.22, 2) (右側島距離溝内皮質, 5.20, 1) (左側外側後頭皮質, 上部, 4.63, 1) (Cerebellar.Anterior, 4.14, 1) (DefaultMode.内側前頭前皮質, 4.10, 1)	(SensoriMotor.Lateral, 52.14, 15) (右側島皮質, 37.95, 11) (右側下前頭回三角部, 24.98, 7) (楔前部, 19.43, 3) (右側中心後回, 16.22, 4) (右側横側頭回, 13.03, 3) (右側中心前回, 9.59, 2) (Salience.吻側前頭前皮質, 7.94, 2) (右側楔部, 5.00, 1) (右側前頭極, 4.21, 1) (FrontoParietal.外側前頭皮質, 4.12, 1) (右側小脳10, 4.07, 1)	(右側中側頭回側頭後頭部, 50.99, 16) (右側線上回前部, 34.71, 10) (DefaultMode.後帯状皮質, 24.21, 4) (左側上頭頂小葉, 17.64, 4) (Visual.Medial, 15.36, 3) (左側島距離溝内皮質, 12.88, 3) (左側下前頭回三角部, 8.95, 2) (左側小脳8, 7.83, 2) (右側下側頭回後部, 4.89, 1) (右側傍帯状回, 4.21, 1) (左側中前頭回, 4.12, 1)	(左側頭頂葉弁蓋部, 48.96, 14) (左側島皮質, 30.85, 9) (左側側頭平面, 21.85, 6) (右側前頭弁蓋皮質, 17.21, 4) (左側横側頭回, 14.89, 4) (Language.下前頭回, 12.15, 3) (小脳虫部8, 8.89, 2) (左側楔部, 6.52, 1) (右側中側頭回前部, 4.89, 1) (SensoriMotor.Lateral, 4.18, 1) (右側小脳1, 4.11, 1)
	Cont negative	(左側角回, 47.4, 13) (左側楔部, 8.71, 2) (左側中心弁蓋部, 4.28, 1)	(左側上前頭回, 29.23, 8) (左側中前頭回, 7.88, 2) (右側小脳9, 4.28, 1)	(右側頭頂葉弁蓋部, 17.47, 4) (右側下側頭回側頭後頭部, 4.84, 1)	(SensoriMotor.Lateral, 11.80, 3) (左側側頭平面, 4.73, 1)
BMS positive	(DorsalAttention.頭頂間溝, 50.94, 14) (DefaultMode.後帯状皮質, 21.39, 4) (左側線上回前部, 9.54, 2) (右側横側頭回, 7.81, 2) (右側下前頭回三角部, 4.46, 1) (右側前頭極, 4.09, 1)	(Language.下前頭回, 37.31, 8) (右側上頭頂小葉, 20.66, 5) (右側中心前回, 9.08, 2) (Visual.Medial, 5.31, 1) (右側中心後回, 4.42, 1)	(右側上側頭回後部, 30.61, 8) (後帯状回, 18.88, 4) (右側中心弁蓋部, 8.48, 2) (Salience.島皮質前部, 4.75, 1) (右側中側頭回前部, 4.30, 1)	(DefaultMode.外側頭頂皮質, 24.55, 5) (楔前部, 16.70, 3) (右側中側頭回側頭後頭部, 8.04, 2) (Salience.島皮質前部, 4.75, 1) (右側下前頭回前部, 4.30, 1)	(左側上頭頂小葉, 21.41, 5) (DorsalAttention.頭頂間溝, 9.69, 2) (右側補足運動野, 7.93, 2) (SensoriMotor.Lateral, 4.53, 1) (右側傍帯状回, 4.09, 1)
	BMS negative	(左側上前頭回, 39.43, 11) (左側楔部, 8.32, 2) (右側紡錘状回前部, 4.20, 1) (左側上頭頂小葉, 4.07, 1)	(左側角回, 26.31, 7) (SensoriMotor.Lateral, 7.85, 2) (左側海馬傍回前部, 4.11, 1) (右側後頭極, 4.07, 1)	(左側側頭平面, 15.81, 4) (左側海馬傍回前部, 4.73, 1) (左側上頭頂小葉, 4.11, 1)	(小脳虫部3, 12.68, 3) (右側下側頭回側頭後頭部, 4.33, 1) (左側下前頭回三角部, 4.08, 1)

各基点(基点名, 結合強度, 結合数)は結合強度順に左上から右下方向に表す。

考えられる¹¹⁾。このような観点から今回の研究で得られた所見は、安静時においても BMS 患者では前述した脳領域が正常に機能できない状態になっており、痛みの調節系の機能障害を起こして、これが安静時疼痛につながっている可能性を示している。

さらに詳しく BMS 群と Cont 群とを比較して、BMS 群に特徴的な正の結合、負の結合を検討してみると、安静時の脳活動で、BMS 群において負の結合を強く呈した部位は、両側の扁桃体および両側の縁上回を結ぶ結合、左側縁上回から前頭前野、前帯状回、前頭極に至る結合が挙げられ、BMS 群で正の結合を示した ROI が少なかった部位に相当していた。一方、Cont 群でも前帯状回や前頭極に負の結合が見られたが、BMS 群で見られたのが左側縁上回から至る結合であったのに対し、こちらは右側縁上回との間に見られた結合であった。Cont 群と BMS 群で前頭部の活動に大きな差異が見られたことから、左右の縁上回から前帯状回、前頭前野に至る結合の持つ役割に特異性があるのかもしれない。

次に情動の影響であるが、Cont 群においては不安の影響を受けた脳の前方部分における正の結合は少なかった。にもかかわらず、両側頭頂葉外側部、後部帯状回と左側前頭極、左側島皮質と右側縁上回を結ぶ結合や、両側扁桃体間を結ぶ結合が認められたことは、不安に伴い、特異的にこれらの領域が同期して活動することを示している。健常人では、不安を長引かせない為にこれらの部位の活動を促進している可能性が考えられた。これに対し、BMS 群では、これまでの記述と同様に、脳の前方部分の正の結合は全般的に欠如していた。つまり、不安が併存しても脳の前方部分における同期した活動が増えることはなく、不安が長引くと考えることもできる。一方で、不安に伴う負の結合を呈した機能的脳結合部位が、BMS 群と Cont 群で一致したことは、BMS の病態に関係なく、不安による特有の脳活動が存在することを意味する(図 3 b, d)。さらに、抑うつの影響についても、不

安ほどではないものの、負の結合は BMS 群と Cont 群でほぼ一致していた(図 4 b, d)。不安、抑うつの影響を見た場合、BMS 群において前頭部の正の結合が減少していたが、前頭回を基点にした、両側の頭頂葉弁蓋部や島皮質、縁上回との結合は salience network, さらには dorsal attention network に相当する部位であり、情動のコントロールには極めて重要な部位である²⁶⁾。

ここでいう正の結合、負の結合の強度は同期性の強度であり、活性化や抑制力の強度ではない。負の結合が臨床的に何を意味するかは不明な点が多い。寒らは慢性痛患者の扁桃体内の負の結合が過剰な扁桃体の活動に伴ってみられるとしている²⁷⁾。本研究においては、不安や抑うつの重症度とこれらの脳部位における負の結合強度との関係については検討していないが、不安やうつの程度が BMS で強いため、BMS では前頭部の脳活動が抑えられ、安静時の疼痛の調節が困難になっている可能性がある。

結 論

BMS 患者と健常人において、rsfMRI 画像データから安静時脳活動を評価し、脳の各領域の機能的結合を解析し、さらにその機能結合に対する不安ならびに抑うつの要因の影響を調べることで、BMS 患者の機能的結合に対する情動の影響について検討した。その結果、以下の結論を得た。

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、健常人と比較して少数で、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. 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の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 では不安やうつの傾向が強いため、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。

本稿を終えるにあたり、本研究の遂行にご指導を賜りました、日本大学歯学部口腔診断学講座の今村佳樹教授、篠崎貴弘専任講師に謹んで感謝申し上げます。

また、本研究に対して貴重なご助言をいただきました、日本大学医学部放射線医学系の岡田真広教授、雫石 崇医員、ならびに終始多大なるご協力を賜りました口腔診断学講座教室員の皆様に深く感謝いたします。

本論文に関して、開示すべき利益相反はありません。

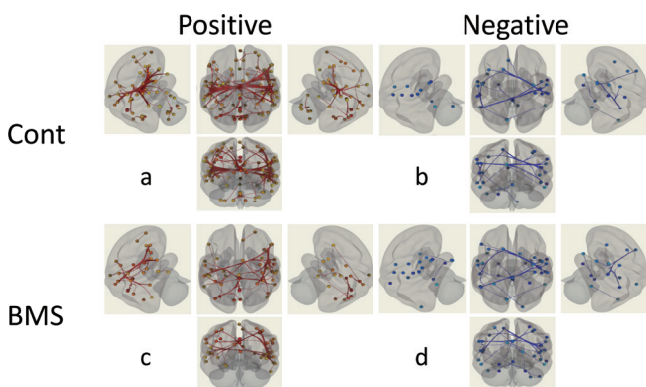


図 4 抑うつに伴う機能的脳結合

文献

- 1) International Headache Society (2020) International classification of orofacial pain, 1st ed (ICOP). *Cephalalgia* 40, 129-221.
- 2) Ship JA, Grushka M, Lipton JA, Mott AE, Sessle BJ, Dionne RA (1995) Burning mouth syndrome: an update. *J Am Dent Assoc* 126, 842-853.
- 3) Suarez P, Clark GT (2006) Burning mouth syndrome: an update on diagnosis and treatment methods. *J Calif Dent Assoc* 34, 611-622.
- 4) Scala A, Checchi L, Montevicchi M, Marini I, Giamberardino MA (2003) Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med* 14, 275-291.
- 5) Bergdahl J, Anneroth G, Perris H (1995) Personality characteristics of patients with resistant burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand* 53, 7-11.
- 6) Netto FOG, Diniz IMA, Grossmann SMC, de Abreu MH, do Carmo MA, Aguiar MC (2011) Risk factors in burning mouth syndrome: a case-control study based on patient records. *Clin Oral Investig* 15, 571-575.
- 7) Imamura Y, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, Noma N, Shinoda M, Iwata K, Wada A, Abe O, Wang K, Svensson P (2019) An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives. *J Oral Rehabil* 46, 574-587.
- 8) Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, Sapelli P (2005) Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain* 115, 332-337.
- 9) Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuo O, Hinkka S (2002) Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain* 99, 41-47.
- 10) Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, Zakrzewska J, Chessell IP, Bountra C, Anand P (2007) Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *J Clin Neurosci* 14, 864-871.
- 11) Imamura Y, Okada-Ogawa A, Noma N, Shinozaki T, Watanabe K, Kohashi R, Shinoda M, Wada A, Abe O, Iwata K (2020) A perspective from experimental studies of burning mouth syndrome. *J Oral Sci* 62, 165-169.
- 12) Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico J-A, Rice ASC, Rief W, Sluka AK (2016) Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states?. *Pain* 157, 1382-1386.
- 13) McNaughton DT, Hush JM, Beath AP, Gandy M, Dear BF, Jones MP (2019) Whether chronic pain is medically explained or not does not moderate the response to cognitive-behavioural therapy. *J Psychosom Res* 121, 29-36.
- 14) Adamo D, Sardella A, Varoni E, Lajolo C, Biasotto M, Ottaviani G, Vescovi P, Simonazzi T, Pentenero M, Ardore M, Spadari F, Bombeccari G, Montebugnoli L, Gissi DB, Campisi G, Panzarella V, Carbone M, Valpreda L, Giuliani M, Aria M, Muzio LL, Mignogna MD (2018) The association between burning mouth syndrome and sleep disturbance: a case-control multicentre study. *Oral Dis* 24, 638-649.
- 15) Finan PH, Goodin BR, Smith MT (2013) The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain* 14, 1539-1552.
- 16) Lin CS (2014) Brain signature of chronic orofacial pain: a systematic review and meta-analysis on neuroimaging research of trigeminal neuropathic pain and temporomandibular joint disorders. *PLoS One* 9, e94300.
- 17) Paterson AJ, Lamb AB, Clifford TJ, Lamey PJ (1995) Burning mouth syndrome: the relationship between the HAD scale and parafunctional habits. *J Oral Pathol Med* 24, 289-292.
- 18) Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Uglietti D, Carrassi A (2006) Causative or precipitating aspects of burning mouth syndrome: a case-control study. *J Oral Pathol Med* 35, 466-471.
- 19) Khan SA, Keaser ML, Meiller TF, Seminowicz DA (2014) Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mouth syndrome. *Pain* 155, 1472-1480.
- 20) Wada A, Shizukuishi T, Kikuta J, Yamada H, Watanabe Y, Imamura Y, Shinozaki T, Dezawa K, Haradome H, Abe O (2017) Altered structural connectivity of pain-related brain network in burning mouth syndrome - investigation by graph analysis of probabilistic tractography. *Neuroradiology* 59, 525-532.
- 21) Tan Y, Wu X, Chen J, Kong L, Qian Z (2019) Structural and functional connectivity between the amygdala and orbital frontal cortex in burning mouth syndrome: an fMRI study. *Front Psychol* 10, 1700.
- 22) Yücel MA, Aasted CM, Petkov MP, Borsook D, Boas DA, Becerra L (2015) Specificity of hemodynamic brain responses to painful stimuli: A functional near-infrared spectroscopy study. *Sci Rep* 5, 1-9.
- 23) Shinozaki T, Imamura Y, Kohashi R, Dezawa K, Nakaya Y, Sato Y, Watanabe K, Morimoto Y, Shizukuishi T, Abe O, Haji T, Tabei K, Taira M (2016) Spatial and temporal brain responses to noxious heat thermal stimuli in burning mouth syndrome. *J Dent Res* 95, 1138-1146.
- 24) Kohashi R, Shinozaki T, Sekine N, Watanabe K, Takanezawa D, Nishihara C, Ozasa K, Ikeda M, Noma N, Okada-Ogawa A, Imamura Y (2020) Time-dependent responses in brain activity to ongoing hot stimulation in burning mouth syndrome. *J Oral Sci* 62, 170-174.
- 25) Nishihara C, Watanabe K, Ozasa K, Khan J, Eliav E, Imamura Y, Noma N (2020) Altered pain modulation to noxious heat thermal stimuli in burning mouth syndrome. *Oral Dis* 26, 1777-1782.
- 26) Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA (2015) Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry* 72, 603-611.
- 27) 寒重之, 大迫正一, 植松弘進, 渡邊嘉之, 田中壽, 柴田政彦 (2017) 中枢機能障害性疼痛患者における脳部位間の機能的結合と背景因子の関連: 安静時fMRIによる検討. *Pain Res* 32, 52-59.