



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Burning mouth syndrome患者における唾液中ストレスマーカーおよび自律神経活動の検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	藤川, 優理絵
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第16465号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95176
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yurie_Fujikawa_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏 名 藤 川 優 理 絵

学 位 論 文 題 名

Burning mouth syndrome 患者における唾液中ストレスマーカーおよび
自律神経活動の検討

キーワード（5つ） Burning mouth syndrome, コルチゾール, アミラーゼ, 自律神経, 唾液

Burning mouth syndrome（BMS）は慢性口腔顔面痛の1つに分類され、その診断および治療に苦慮する疾患・症候群である。国際口腔顔面痛分類第1版(ICOP-1)にて“3 か月を超えて、かつ1日2時間を超えて連日再発を繰り返す、口腔内の灼熱痛あるいは異常感覚で、臨床的な診察、検査で明らかな原因病変を認めないもの”と定義されている。BMSの原因は多因子性と言われており、ストレスとの関連も示唆されている。BMSに対する原因療法や標準治療は確立されていない。これまで生体のストレス反応とBMSとの関係について、治療経過を含め総合的に検討した報告は著者らが渉猟する限りなかった。

生体のストレスに反応する2つの主な反応経路には、視床下部-下垂体-副腎皮質(HPA axis)と交感神経-副腎髄質(SAM axis)があり、コルチゾール(以下: COR)は内分泌系の活動を反映するストレスマーカーであり、一方アミラーゼ(以下: AMY)は自律神経活動のストレスマーカーと考えられている。著者らは、BMSに対する病態および原因の探索と、より効果的な治療法を見出すことを目的とし、BMSと唾液中ストレスマーカー(COR・ α -AMY)についての関連を研究してきた。本研究では、口腔内の疼痛を主訴に当科を受診しBMSと診断した症例に対し、Numerical Rating Scale (NRS)、知覚・痛覚定量分析装置を用いた疼痛の程度、唾液中コルチゾール(COR)、 α -アミラーゼ(α -AMY)濃度、および自律神経活動を経時的に測定することで、BMSと心因性ストレス・自律神経活動などの関連性を検討した。さらに、その治療効果や症状改善に関

連する因子について検討し、BMS の特徴や病態の解明、治療方法の確立を目指すことを目的に前方視的研究を行った。

本研究の対象は、口腔内の疼痛を主訴に北海道大学歯科診療センターを受診し、当科の診断アルゴリズムに沿って BMS と診断された BMS 群: 36 例, そして BMS 群に性別および年齢をマッチさせた健常者および無痛性の口腔疾患を有する対照群: 14 例とした。試料の採取は全症例で午前中 (9:00~11:59) に行った。対象の除外基準は研究の同意が得られなかった症例, 測定日に午前中の受診が困難な症例, 症状改善または患者の都合により BMS 診断後に経時的な治療経過を評価できなかった症例, および担当医が不適と判断した症例とした。唾液採取は、BMS と診断した同日に行い (1 回目検体), 初期治療開始から約 1 ヶ月に再度採取した (2 回目の検体)。唾液中の COR・ α -AMY 濃度の測定方法については SOMA Cube Reader[®] (SOMA 社: UK, Wallingford, Oxfordshire) を使用し、そのプロトコールに準じて行った。自律神経活動の測定は心拍のゆらぎを応用した TAS9 VIEW[®] (YKC, 東京) を用いて行った。痛みの評価には NRS および知覚・痛覚定量分析装置: Pain Vision[®] (ニプロ株式会社: 大阪) で数値化した痛み度を用いた。BMS 群の治療前および初期治療後に NRS, 痛み度, 唾液中 COR・ α -AMY 濃度, 自律神経活動の測定を行い、それぞれの変化を検討した。また初期治療の奏効群と非奏効群での唾液中 COR および α -AMY 濃度および自律神経活動などを比較・検討した。疼痛の評価では、治療などにより NRS などが 2 段階以上変化した際に「有意な変化」とすることが知られており、本研究では NRS が 2 段階以上減少した症例を奏効群、それ以外の症例を非奏効群とした。統計学的分析については、有意差検定は比較対象により、Wilcoxon の順位和検定、Spearman の順位相関係数、Pearson のカイ 2 乗検定をそれぞれ選択して行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。それぞれの統計処理は JMP Pro 17.0[®] (SAS Institute, 2023) を用いて行った。本研究は、北海道大学病院自主臨床審査委員会 (承認番号 020-0507, 023-0147) の承認を意得て実施した。

結果は、BMS 群と対照群では BMS 群の方が、有意に唾液中 COR 濃度が高かった ($P=0.001$)。しかし、唾液中 α -AMY 濃度、自律神経活動においては両群で有意差を認めなかった。初期治療後では、治療前に比較して NRS や知覚・痛覚定量分析装置による痛み度、唾液中 COR・ α -AMY 濃度は有意に低下した (NRS: $P < 0.001$, 痛み度: $P = 0.02$, COR: $P = 0.049$, α -AMY: $P = 0.038$)。しかし、自律神経活動には治療前後で有意差を認めなかった。初期治療の奏効群と非奏効群では奏効群で治療開始後の α -AMY 濃度が非奏効群と比較して有意に低かった ($P = 0.049$)。

BMS 群と対照群の比較で、BMS 群で唾液中 COR 濃度が有意に高かった。こ

の結果はいくつかの先行研究と同様の結果となり、BMS の発症や病態には HPA axis などのストレス反応が関与している可能性が示された。さらに、初期治療により痛みの NRS、知覚痛覚定量分析装置による痛み度は治療前後で有意に低下し、当科の初期治療が、疼痛の緩和という点で有効であったことを示していた。また、初期治療後には治療前と比較して唾液中 COR および α -AMY 濃度は有意に低下し、BMS の症状および治療効果には心因性ストレス反応などが関連している可能性が示された。短期的な治療の奏効群において、治療開始後の唾液中 α -AMY 濃度が有意に低下していることを考えると、BMS の経過および症状改善に SAM axis などの生体ストレス反応が関与している可能性が示された。

本研究にはいくつかの問題点および課題がある。第一に症例数の少なさが挙げられる。研究期間中の口腔内に疼痛を伴う患者をすべて評価したが、いわゆる「2 次性 BMS」の診断で除外した症例も多かった。また、試料採取で午前中に受診できない患者や、通院が途絶える患者などもいたため、36 例の対象になった。また、測定結果に影響を及ぼす既往歴や薬剤を完全には除外ができなかった可能性があることも挙げられる。今後は上記の問題点および課題などを考慮して研究を継続する予定である。

以上から、BMS の発症、病態および経過、症状改善には生体のストレス反応が関連している可能性が示された。