

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域病態検査学教育研究分野 氏名 玉木克弥
(論文題目) Serum 3-Hydroxybutyrate is Expected to Serve as One of the Supportive Diagnostic Markers of Persistent Idiopathic Dentoalveolar Pain (PDAP) (持続性特発性歯痛における血清 3 ヒドロキシ酪酸の診断マーカーとしての有用性)	
【序文】 持続性特発性歯痛 (Persistent idiopathic dentoalveolar pain : PDAP) は、2020 年に国際顔面疼痛分類 (International Classification of Orofacial Pain : ICOP) に分類された原因不明の持続的歯痛である。PDAP は 1 本以上の歯または抜歯した後の部位に生じる持続性疼痛で、臨床所見やレントゲン画像に異常がなく、歯科的、そして口腔内の硬組織および軟組織に原因がないものをいい、従来は非定型歯痛と呼ばれていたものである。 一方近年、心身両面に関わる新しいバイオマーカーとして、血清中 3 ヒドロキシ酪酸 (3-hydroxybutyrate : 3HB) が注目されている。3HB はケトン体の一種であり、糖尿病性ケトアシドーシスや飢餓のような状況で上昇するが、3HB はうつ病患者において血中濃度の上昇がみられ、うつ病の重症度の指標となる可能性が報告されている。また我々は、心因性と考えられる身体症状を訴える患者の 30%以上において、血清 3HB が正常範囲の上限 (<80 $\mu\text{mol/L}$) を超えていることを報告している。 今回我々は、血清 3HB の測定が PDAP の診断の一助になるという仮説を検証した。	
【対象と方法】 2022 年 4 月～2023 年 7 月の間、玉木デンタルクリニックにおける歯痛を持つ患者で、本研究に同意が得られた患者を対象とした。すべての患者は、歯科的診察と画像検査を実施した。重篤な疾患を合併している者、およびベンゾジアゼピン系以外の向精神薬を服用している被検者は除外した。最終的に 41 名の PDAP 患者と 167 人の歯原性歯痛患者 (対照群) が本研究への参加に同意した。PDAP の診断は、ICOP の基準を用いた。 すべての対象者に標準的な面接および抑うつ、不安の心理テストを施行した。抑うつのレベルは、The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) を、不安のレベルは the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) を用いて評価した。 3HB は、酵素サイクリング法によって測定した。すなわち、3HB 脱水素酵素により、3HB はアセト酢酸へ酸化され、NAD ⁺ は NADH に還元される。この NADH と Developer を反応させ、生じる蛍光を測定し、3HB 量を定量した。	
【結果】 PDAP 患者では対照群と比べ、女性が多く、喫煙者、また顎関節症、舌痛、頭痛を持つ患者が有意に多かった。抑うつ、状態不安、特性不安の各カットオフスコアを超えた人数 (%) は、PDAP 患者の方が対照群よりも高かった。血清 3HB については、PDAP 患者において $121.5 \pm 107.9 \mu\text{mol/L}$ 、対照患者 $38.2 \pm 78.7 \mu\text{mol/L}$ と、著しく高かった ($p < 0.001$)。割合的には、PDAP 患者 41 人中 23 人 (56.1%) で 3HB 値が正常範囲の上限を超えたのに対し、対照患者では 167 人中 10 人 (6.0%) のみ上限を超えていた。	

PDAP を予測する因子は、階層的多次元ロジスティック回帰分析を用いて検討した。PDAP を目的変数として、多数の独立変数（因子）から有意な因子を stepwise 法で絞り込み（回帰式モデル 1）、次に 3HB 因子($3HB \geq 80 \mu\text{mol/L}$; "yes = 1、no = 0") を独立変数として追加して（回帰式モデル 2）比較したところ、モデル 2 で有意に適合度が高かった。すなわち、3HB の高値を因子として加味した方が、より PDAP の予測が正確になることが認められた。モデル 2 による解析では、女性(OR:4.16)、喫煙者(OR:14.9)、舌痛の合併 (OR: 19.8)、CES-D スコア高値(OR: 5.98)、および 3HB 高値(OR: 18.4)が PDAP に対する有意な因子として認められた。

【考察】

本研究では PDAP 患者群の女性の割合(78.0%)が対照群(59.3%)と比較して高かった。これは、PDAP は女性でより頻繁に生じるというこれまでの報告と一致している。次に我々の結果では、顎関節痛、舌痛、頭痛などの合併症は、対照群よりも PDAP 患者に多くみられ、PDAP を予測する回帰分析において、舌痛が有意な因子として検出された。PDAP は、非定型顔面痛や顎関節症を含む慢性の顔面痛と根底にある痛みのメカニズムを共有する可能性が報告されている。また、PDAP 患者の 34.1%が CES-D のカットオフ値を超えており、回帰分析により、CES-D 高値が PDAP の有意な予測因子である可能性が示された(OR:5.98)。先行研究において、PDAP 患者がうつ病の病歴または抑うつ症状を合併することが度々報告されており、本研究でも同様の結果となった。

本研究では、PDAP の診断における 3HB の有用性を検証するために、階層的ロジスティック回帰分析を用いて検討した。その結果、3HB 高値が PDAP 患者の予測因子として有用であることが示唆された(OR: 18.4)。本研究の結果から、PDAP 診断においては、女性、現在の喫煙、うつ傾向、慢性顔面疼痛、3HB 高値の 5 項目を考慮することが診断の一助となる可能性が示唆された。