

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：20K18659

研究課題名（和文）口腔内の慢性疼痛に対する期待感による鎮痛メカニズムの解析

研究課題名（英文）Analysis of the analgesic mechanism of intra oral chronic pain by the positive expectation for the treatment

研究代表者

渡邊 毅 (WATANABE, Takeshi)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・助教

研究者番号：80815217

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：ノセボ効果は患者さんの治療に対する悪い予感によって生じる副作用の出現や、治療時の痛みの増強、治療効果の抑制などのことで、多くの医療分野においてその重要性が注目されている。歯科においては、鋭い道具や音などノセボ効果の原因となりうるものが多いが、ノセボ効果に関する研究は十分に行われていなかった。本研究では、歯科においてもノセボ効果が存在しうること、研究する必要性について示した総説と、智歯抜歯後の疼痛に対する鎮痛薬の臨床試験におけるプラセボ群においても副作用が生じることを示したメタ分析を発表した。今後臨床研究でノセボ効果の発生のメカニズムや予防法について検証していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯科は痛みや不快感を伴う治療が多いが、そういった痛みや不快感は、治療に対する向き合い次第で、軽減することが可能であることが本研究により示唆されている。臨床研究などによって、ノセボ効果発生のメカニズムやノセボ効果の最小化を実現する治療法の開発を行うことで、患者さんの治療における痛みや不快感を最小化し、治療効果を最大化することが出来ると期待している。

研究成果の概要（英文）：Nocebo effect, a phenomenon characterized by suboptimal treatment efficacy, worsening of symptoms, or the occurrence of adverse events caused by a patient's negative treatment expectation has attracted attention among various medical fields. Although in dentistry, there are many factors which may cause nocebo effects such as sharp instruments and unpleasant sound, the amount of evidence regarding nocebo effect is limited. In this project, we published a review article which showed the importance of conducting research in nocebo effect in the field of dentistry (Watanabe et al., J. Oral Rehabil. 2022). Moreover, we also performed a meta-analysis showing the nocebo response in the placebo arm of clinical trials in analgesic treatment after third molar removal (Watanabe et al., J. Oral Rehabil. 2023). We'll conduct further studies elucidating the mechanism of nocebo effect and how minimize nocebo effect in dental clinical practice.

研究分野：疫学、歯科医学

キーワード：ノセボ効果 プラセボ効果 歯科

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

舌痛症や非定型歯痛は訴えに見合う器質的異常所見が見られないにも関わらず、痛みや違和感が生じる口腔慢性疼痛である。これらの疾患を有する患者さんは自身の症状について医療従事者にもなかなか理解してもらうことが出来ずに苦しんでいることも多い。こういった症状の治療には、低用量の抗うつ薬を使うことが多く、治療効果や副作用の出現において、患者さんの期待感や不安感の影響が大きい。

また、これら口腔慢性疼痛を有する患者さんは歯科治療において、歯科医との十分な話し合いをとれなかったと訴えるケースも多く、治療への予測と、実際とのずれが発症の要因となっている可能性が考えられた。

このような治療への嫌な予感によって生じる治療時の痛みの増強や、副作用の発生、治療効果の減弱のことをノセボ効果と呼び、様々な医療分野において注目されている。歯科においても、鋭利な道具や嫌な音など、ノセボ効果を発生させそうな要因が多く存在するが、今までノセボ効果について十分な研究が行われてこなかった。

2. 研究の目的

本研究では、口腔慢性疼痛の原因になりうる歯科治療におけるノセボ効果についての検討を行うことである。一方で歯科におけるノセボ効果の研究については、歯科におけるノセボ効果発生の危険性を訴えたレターなどのみであったため、まずは、他の医療分野で行われている方法論を歯科に応用していくこととした。多くの医療分野において、臨床試験におけるプラセボ群における副作用の発生からノセボ効果の存在を証明し、その後、精度の高い実験研究や臨床研究を行っていく流れであったために、本研究においてもその流れに従った研究計画を立てた。

3. 研究の方法

歯科においてノセボ効果についての研究が十分に行われておらず、まずは、歯科における歯科恐怖などのノセボ効果に類似する研究についてまとめ、他の医療分野におけるノセボ効果の研究の方法論を調査することで、歯科におけるノセボ効果の研究をどのように進めていくべきかを考察する。さらに、メタ分析により歯科における臨床試験のプラセボ群におけるノセボ効果の出現を検証することで、歯科においてもノセボ効果が発生することを示す。

本研究は、最先端のプラセボ・ノセボ効果の研究を行っている、デンマーク、オーフス大学心理行動科学部の Lene Vase 教授のグループ、口腔慢性疼痛に造詣が深いオーフス大学歯学部 Lene Baad-Hansen 教授やスウェーデン、マルメ大学の Maria Pigg 准教授らとの共同研究で行った。

4. 研究成果

歯科においてどのようにノセボ効果の研究を行っていくのかを示した総説(Watanabe et al., J.Oral Rehabil 2022)と、親知らずの抜歯の後の鎮痛薬の臨床試験におけるプラセボ群の副作用の出現を示したメタ分析(国際疼痛学会 カナダ・トロント 2022)(J Oral Rehabil 2023)を発表した。また、近年、プラセボ効果、ノセボ効果の研究は、遺伝子多型との関連に注目したプラセボーム研究というものも行われており、自身の専門である疫学研究において行われている遺伝子多型研究をプラセボ効果、ノセボ効果の研究に応用する方法についての発表を、学際的プラセボ研究のための学会(ドイツ・デュイスブルグ 2023)で行った。

2022年に発表した総説(Watanabe et al., J.Oral Rehabil 2022)では、今までに行われてきた、他の医療分野におけるノセボ効果の研究についての紹介、歯科恐怖などのノセボ効果と類似の研究分野の紹介の後、歯科領域におけるノセボ効果の研究はどのように行っていくべきかを示した。ノセボ効果の研究はまず、臨床試験のプラセボ群の副作用の出現に注目したメタ分析を行うことで、その治療におけるノセボ効果の存在の可能性を示し、よくデザインされた実験的な研究によって、ノセボ効果のメカニズムを示していくのが大枠の流れとなっており、歯科においても同様のアプローチで発展させることが出来るのではないかと述べている。

本総説は Journal of oral rehabilitation 誌において、ダウンロード数が上位 10%にランクインした。また、デンマーク語の翻訳記事や、各国において解説記事が発表され、歯科においてノセボ効果に注目する意義について世界中の歯科医学研究者に対して訴えることが出来たと考えている。

2023年に発表したメタ分析(Watanabe et al., J.Oral Rehabil 2022)について概略を述べる。親知らずの抜歯後は数日間痛みを伴うために鎮痛薬を用いることが多い。鎮痛薬には眠気、胃の痛みなどの副作用があるが、この副作用のうちどの程度が実際に薬理作用によるもので、どの程度が患者さんの副作用に対する負の予測によって起こりうるものかについては明らかにされていなかった。そこで、本研究では、今までに行われてきた、親知らずの抜歯の後の鎮痛薬の効果を検証する臨床試験における対照群(プラセボ群)での副作用の発生に注目したメタ分析を行った。

Pubmed、Embase、Scopus、Web of Science、Cochrane Central Register of Controlled Trialsの5つのデータベースを用いて、系統的検索を行った。少なくとも1つの薬に関する副作用を訴えた対象者の人数を鎮痛薬群と、プラセボ群で分けて明記している臨床試験の論文を収集した。

47個の文献に含まれた、50個の臨床試験の内、少なくとも1つの薬に関する副作用を訴えた対象者の割合は、プラセボ群において22.8%、鎮痛薬群において20.6%で有意な差は見られなかった。副作用によって試験から脱落した方の割合においても有意な差は見られなかった。さらに、プラセボ群、鎮痛薬群でそれぞれどのような副作用を何人が訴えているかを数えたところ、各群において類似の副作用を訴えていることが明らかとなった。

これらの結果は、プラセボ群に含まれる対象者は、鎮痛薬群に含まれる対象者と同程度の副作用を訴えうることを示しており、親知らずの抜歯後に用いる鎮痛薬の副作用のほとんどはノセボ効果である可能性が示唆された。

現在は、ノセボ効果の発生には国や人種によって異なりうることに注目し、デンマーク、アメリカ、日本の一般対象集団にノセボ効果についての意識調査のアンケートを行い、国際間で比較した研究の投稿準備中である。

また、自身の専門の疫学研究を行っていく(Watanabe et al., Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2023)上で学んだ統計学や遺伝要因の解析手法をプラセボ効果、ノセボ効果に応用した解析を行っていく計画を立てている。

さらには、臨床研究などにより、ノセボ効果の発生のメカニズムや、ノセボ効果の最小化を実現する手法の開発などを行っていくことで、患者さんの治療時の不快感を最小化し、治療効果を最大化することに貢献していきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takeshi Watanabe, Mette Sieg, Sigrid Juhl Lunde, Mads Persson, Pankaj Taneja, Lene Baad-Hansen, Maria Pigg, Lene Vase	4. 巻 50
2. 論文標題 Nocebo response in dentistry: A systematic review and meta-analysis of adverse events in analgesic trials of third molar removal	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Oral Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 332-342
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/joor.13414	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Takeshi Watanabe, Kokichi Arisawa, Tien Van Nguyen, Masashi Ishizu, Sakurako Katsuura-Kamano, Kenji Wakai and Keitaro Matsuo	4. 巻 33
2. 論文標題 Coffee and metabolic phenotypes: A cross-sectional analysis of the Japan multi-institutional collaborative cohort (J-MICC) study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 620-630
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.numecd.2022.12.019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takeshi Watanabe, Mette Sieg, Sigrid Juhl Lunde, Pankaj Taneja, Lene Baad-Hansen, Maria Pigg and Lene Vase	4. 巻 49
2. 論文標題 What is the nocebo effect and does it apply to dentistry? A narrative review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 586-591
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/joor.13306	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 2件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Takeshi Watanabe
2. 発表標題 Placebo/Nocebo research in the post-GWAS era
3. 学会等名 4th International Conference of the Society for Interdisciplinary Placebo Studies (SIPS)（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡邊 毅
2. 発表標題 コーヒー摂取と代謝表現型: J-MICC研究のベースラインデータを用いた横断研究
3. 学会等名 2023 年度科学研究費補助金「コホート・生体試料支援プラットフォーム」支援に係る会議 日本多施設共同コホート(J-MICC)研究2023年度 第2回全体会議 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡邊 毅
2. 発表標題 コーヒー摂取と代謝表現型: J-MICC研究のベースラインデータを用いた横断研究,
3. 学会等名 令和5年度コホート・生体試料支援プラットフォーム若手支援研究成果発表会, 2024年2月. (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Takeshi Watanabe, Mette Sieg, Sigrid Juhl Lunde, Mads Persson, Pankaj Taneja, Lene Baad-Hansen, Maria Pigg and Lene Vase
2. 発表標題 Nocebo response in Dentistry: A systematic review and meta-analysis
3. 学会等名 IASP 2022 World Congress on Pain (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊 毅, 有澤 孝吉, Nguyen Van Tien, 石津 将, 釜野 桜子
2. 発表標題 コーヒー摂取と代謝表現型: J-MICC Studyのベースラインデータを用いた横断研究
3. 学会等名 第33回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

オーフス大学Lene Vase教授のホームページ
[https://pure.au.dk/portal/en/persons/lene-vase\(efb21f77-3dc3-425c-b185-d30c3518d8ba\)/publications/what-is-the-nocebo-effect-and-does-it-apply-to-dentistry\(fffa04901-bdea-433b-92b2-a6327ce4263a\).html](https://pure.au.dk/portal/en/persons/lene-vase(efb21f77-3dc3-425c-b185-d30c3518d8ba)/publications/what-is-the-nocebo-effect-and-does-it-apply-to-dentistry(fffa04901-bdea-433b-92b2-a6327ce4263a).html)
マルメ大学Maria Pigg准教授のホームページ
<http://mau.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A1637696&dswid=-2294>
オーフス大学Lene Baad-Hansen教授のホームページ
[https://pure.au.dk/portal/en/publications/what-is-the-nocebo-effect-and-does-it-apply-to-dentistry\(fffa04901-bdea-433b-92b2-a6327ce4263a\).html](https://pure.au.dk/portal/en/publications/what-is-the-nocebo-effect-and-does-it-apply-to-dentistry(fffa04901-bdea-433b-92b2-a6327ce4263a).html)

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
デンマーク	Aarhus University			
スウェーデン	Malmo University			