

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：32667

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20651

研究課題名(和文) 2次元マトリックス化による歯科心身症の診断法の確立と治療体系の構築

研究課題名(英文) The construction of treatment system and establishment of diagnosis for dental psychosomatic disease by two-dimensional matrix formation

研究代表者

加藤 雄一 (Kato, Yuichi)

日本歯科大学・生命歯学部・助教

研究者番号：70720803

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では歯科心身症の代表的な疾患の1つである口腔異常感症について研究を行った。抗精神病薬であるアリピプラゾールが異常感に有効である報告は少ない。本研究ではアリピプラゾールがドパミン阻害作用を示す一方で、アゴニストとしての内活性作用をあわせ持つ特性によって口腔内の異常感に効果を示すのではないかという知見が得られた。これらの知見は従来の考え方である、異常感に対してノルアドレナリンやGABA受容体に作用する薬剤だけではなく、ドパミンに作用する薬剤も有効であるという新たな知見をもたらす可能性となる。

研究成果の概要(英文)：We studied oral dysesthesia, which is one of the typical diseases of dental psychosomatic disorder. There are few reports that aripiprazole, an antipsychotic, is effective for dysesthesia. In this study, aripiprazole showed inhibitory action on dopamine, while knowledge was obtained on the effect of alleviation in the oral dysesthesia due to the characteristic that it has the intrinsic activity as an agonist. These findings are a possibility to bring new knowledge that not only drugs acting on noradrenaline and GABA receptors but also drugs acting on dopamine are also effective as compared with the conventional thinking.

研究分野：歯科心身医学

キーワード：歯科心身医学 口腔異常感症 非定型歯痛

1. 研究開始当初の背景

歯科心身症は他覚的な異常所見に乏しく、精神疾患の合併症は認められないものの、患者が執拗に痛みや異常感(ネバネバする、異物感がある等)を訴え、対応が極めて難しい疾患である。多くの診療科でこれらの症状を診察する機会があるにもかかわらず、本疾患の治療法は未だに確立されていない。正しい診断と適切な治療が行わなければ患者は医療機関をさまよひ歩き、抜歯等の不可逆的な歯科治療が繰り返されることもあり、Quality of Life (QOL) を大きく損ないかねない。よって、本疾患に対する安全で、かつ有効な治療法を確立することは喫緊の課題である。

近年、我が国で使用が認可された神経障害性疼痛治療薬プレガバリンは、慢性疼痛の治療薬として多くの診療科で処方されているが、歯科心身症の患者に処方する至適用量と投与期間の具体的な指標については明確にされていない。本研究申請者は、舌に存在する慢性疼痛である舌痛症に対して Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI) であるミルナシプランの用量反応性に関する臨床研究を行い、低用量で効果が認められる患者が多い反面、効果が不十分な場合には増量により症状が改善することを明らかにし、学術雑誌に報告した。しかし、研究当時、プレガバリンは国内で未発売の薬物であり、歯科心身症に対しての効果は、未解明な部分が多い。そのため、プレガバリンを始めとする各種薬物の用量相関と増量効果を検証する必要があるとされていた。

2. 研究の目的

プレガバリンや向精神薬は、慢性疼痛のみならず、口腔内の異常感を訴える歯科心身症の患者に対する有効例が報告されているものの、有効症例の割合は明らかになっていない。そこで、痛みや異常感を訴える歯科心身症患者に対して処方を行う際の指標となる因子の同定、薬物の反応性を解析するための診断方法の確立は極めて重要である。歯科心身症の新たな診断方法の確立、治療薬の至適用量と投与期間の決定、及び除外診断と治療薬選択の新たな探索方法の開発は、医療従事者にとっても極めて有益であり、患者のQOLをも向上させる。本研究を行うことで、歯科心身症に悩まされている多くの人々の問題を解決することが可能となり、国民の心身の健康増進に大きく寄与できる。

3. 研究の方法

1) 調査対象

患者に対して、歯科医師が十分な病歴、現症をとり、諸検査所見(画像検査、生理学検査、細菌検査など)に基づいて患者の身体的な病態を把握する。このうち、口腔内に疼痛、あるいは異常感(ネバネバする、異物感がある等)が存在しており、その疼痛、異常感は

器質的所見では十分に説明できない、歯科心身症患者 60 名を選択する。さらに、精神疾患のスクリーニングとして精神科領域で用いられている心理テスト(M.I.N.I.スクリーン)を実施する。以下に患者の選択基準と除外基準を示す。

選択基準

疼痛、あるいは異常感が諸検査所見では十分に説明できない者、訴えの症状が、疼痛あるいは異常感の原因や重症度と一致しない者、日本語の読み書きができ、理解力がある者、研究内容を説明し、同意を得られた者

除外基準

精神疾患を有する者、向精神薬を服用中の者、心理テストで異常値が認められた者

2) ベースラインの評価と対象者の分類

上記の選択基準を満たし、除外基準に当てはまらない者に対し、ベースラインの評価を行う。ベースラインとして、疼痛と異常感の強さを Visual Analog Scale (VAS; 0-100; 0: 全くなし; 100: 最大の強さ)、疼痛の強さや性状を McGill 痛みの質問表等を用いて評価する。また、患者の心理を Self-rating Depression Scale (SDS)、State Trait Anxiety Inventory (STAI)、Hamilton Depression Scale (HAM-D) 等の心理尺度にて評価する。同時に疼痛や異常感の改善度を Clinical Global Impression (CGI) を用いて評価する。さらに、健康関連 QOL の障害度を Medical Outcome Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) で評価する。対象者は、疼痛と異常感の VAS 値をもとに疼痛群(疼痛 VAS > 0、異常感 VAS = 0)、異常感群(疼痛 VAS = 0、異常感 VAS > 0)、混合群(疼痛 VAS > 0、異常感 VAS > 0)の 3 群に分類する。

3) 神経障害性疼痛治療薬の用量反応性と投与期間の評価

疼痛群、異常感群、混合群の対象患者に対して、神経障害性疼痛治療薬プレガバリンによる治療及び用量反応性と投与期間の評価を行う。原則として、2 週間ごとにベースラインと同様に VAS による痛みと違和感の評価を行い、改善度に応じて用量を増減する。同時に McGill 痛みの質問表、SDS、STAI、HAM-D、CGI、SF-36 による改善度の評価も行う。これらの症状の評価は、薬物療法開始後 6 か月まで行うものとする。以下に薬物療法のプロトコルを示す。

開始用量を 25mg/日とする。

改善が認められるまで 25mg/日ずつ、2 週間ごとに増量する。

10 週以降は 50mg/日ずつ、最大 400mg/日まで、2 週間ごとに増量する。

2 週間の来院ごとに評価を行い、VAS が初

診時の 50%以下となった段階で増量を中止する。

6 か月間の服用後も改善が認められない場合は投薬を中止し、他剤への変更を行う。

治療の継続が困難な有害事象が認められた場合、すぐに投薬を中断し、当病院内の内科医に對診し、適切な処置を行う。

4) 歯科心身症患者の背景因子のデータ解析
ベースラインの評価に用いた心理テスト (SDS, STAI, HAM-D, CGI, SF-36) を元に、治療前後の疼痛群、異常感群、混合群の QOL、心理・社会的負担の変化を解析する。さらに、患者の年齢、性別、基礎疾患、既往歴、現病歴、病悩期間、医科・歯科的治療の有無、職業、生活スタイル等、様々な背景因子を詳細に検討し、治療成績との関連性について解析する。

4. 研究成果

口腔内や体表に出現する異常感に対してバルプロ酸などの抗てんかん薬が奏効する症例は国内外で報告があった。しかしドパミン・システムスタビライザー (DSS: Dopamine System Stabilizer) と呼ばれ、ドパミン D2 受容体パーシャルアゴニスト作用を有する抗精神病薬であるアリピプラゾールが異常感に有効であった報告は少ない。DSS の効能には統合失調症、双極性障害、うつ病、小児期自閉スペクトラム症の易刺激性など幅広い疾患に効果が認められる。この薬剤の作用には、DSS がアンタゴニストとしてドパミン阻害作用を示す一方で、アゴニストとしての内活性作用をあわせ持つ特性--脳内でドパミンが過剰に放出されている時には阻害薬として抑制的に働き、逆にドパミンが不足している時はドパミン作動薬として活性化する方向で作用する--があり、この作用が口腔内の異常感にも効果を示すのではないかという知見が得られた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

加藤雄一, 石井隆資, 岡田智雄, 苅部洋行: アリピプラゾールとバルプロ酸の併用によって奏効した口腔異常感症の 1 例, 日歯心身, 32(1): 7-9, 2017

〔学会発表〕(計 12 件)

加藤雄一, 石井隆資, 岡田智雄, 苅部洋行: アリピプラゾールとバルプロ酸の併用によって奏効した口腔異常感症の 1 例, 日歯心身, 32(1): 7-9, 2017

加藤雄一, 石井隆資, 岡田智雄, 苅部洋行: 咬合異常感を伴う非定型歯痛にプレガバリンが奏効した 1 例, 第 30 回日本歯

科心身医学会, 2015 年, 7 月 18-19 日, 東京.

加藤雄一: それは本当に歯の痛みですか?-非歯原性歯痛に関連する知識・スキルを身につけよう- 東京都歯科医師会平成 27 年度卒後研修 2015 年 8 月 6 日, 日本歯科大学, 東京

田中聖至, 松田貴絵, 加藤雄一, 小野幸絵, 鴨田剛司, 小松崎明, 苅部洋行, 関本恒夫: Talk Eye Lite を用いた眼球運動測定. 第 35 回日本歯科医学教育学会, 2016 年 7 月 1-2 日, 大阪

加藤雄一, 石井隆資, 岡田智雄, 苅部洋行: インプラント治療後に発症した口腔内セネストパチーの 1 例. 第 31 回日本歯科心身医学会, 2016 年 7 月 23-24 日, 盛岡

Karibe H, Koeda M, Tateno A, Kato Y, Okubo Y. Neural correlates of dental fear and trait anxiety in the cerebral response to dental sounds. Program No. 168.05. 2016 Neuroscience Meeting Planner, November 12-16 2016, San Diego,

加藤雄一, 石井隆資, 岡田智雄, 苅部洋行: プレガバリンが奏効した非定型顔面痛の 1 例, 第 32 回日本歯科心身医学会, 2017 年 7 月 8-9 日, 東京

苅部洋行, 加藤雄一: 歯科医師に対する信頼度と健康関連 QOL との関連性, 第 58 回日本心身医学会総会, 2017 年 6 月 16-17 日, 札幌

Koeda M, Tomizawa D, Hama T, Kato Y, Karibe H, Tateno A, Okubo Y. Interaction effect of voice-specific function and BDNF Val66Met: An fMRI study. Organization for Human Brain Mapping, June 25-29, 2017, Vancouver

田中聖至, 松田貴絵, 加藤雄一, 小野幸絵, 鴨田剛司, 小松崎明, 苅部洋行, 関本恒夫: 臨床実習前後における眼球運動変化, 第 36 回日本歯科医学教育学会, 2017 年 7 月 28-29 日, 松本

Karibe H, Okamoto A, Kato Y, Shimazu K, Goddard G: Inter-examiner and intra-examiner reliability of gag reflex measurement, 31st IADR-SEA & 28th SEAAGE August 10-13, 2017, Taipei

Tanaka S, Matsuda K, Kato Y, Ono S,

Kamoda T, Komatsuzaki A, Karibe H, Sekimoto T : How will the dental student eye movement change with the visual material presentation methods? 31st IADR-SEA & 28th SEAADE August 10-13, 2017, Taipei

Koeda M, Tomizawa D, Hama T, Kato Y, Karibe H, Tateno A, Okubo Y : Cerebral Response to Non-verbal Painful Vocalization: A Preliminary fMRI Study. 24th World Congress of Psychosomatic Medicine, September 13-16, 2017, Beijing

〔図書〕(計6件)

加藤雄一:対応に困る患者さんたち 悩ましい痛みへの処方箋, 日本歯科評論 76 (6) : 166-167,2016

加藤雄一:対応に困る患者さんたち 悩ましい痛みへの処方箋 , 日本歯科評論76 (7) :168-169,2016

加藤雄一:対応に困る患者さんたち 患者を抱え込まないための医療連携, 日本歯科評論 76 (8) :160-161,2016

加藤雄一:対応に困る患者さんたち 患者を抱え込まないための医療連携:精神科編, 日本歯科評 76 (9) :168-169,2016

加藤雄一(分担執筆):歯内療法のレベルアップ&ヒント, 北村和夫、田中利典編, デンタルダイヤモンド社, 160-161, 2017

加藤雄一(分担執筆):4章 歯科でできる治療・医科との連携のポイント:岡田智雄編, さあ, どうしよう? 対応に困る患者さんたち:スタッフと共有する, 振り回されないためのポイント, ヒョーロン・パブリッシャーズ, 102-117, 2017

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

加藤 雄一 (Yuichi Kato)

日本歯科大学 生命歯学部 小児歯科学講座 助教

研究者番号:70720803