

令和元年5月31日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11881

研究課題名(和文) 生物学的指標に基づいた「歯科心身医学」体系の再構築

研究課題名(英文) A new "Psychosomatic Dentistry" based on some biological markers

研究代表者

豊福 明 (Toyofuku, Akira)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：10258551

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：症状やその重症度、さらに治療効果判定などに患者の主観に頼らざるを得ない部分が大きい歯科心身症の診断や治療に有望な生物学的指標を探索し、それらに基づいた「歯科心身医学」体系の再構築を目指した。脳機能画像研究の他に歯科心身症(非定型歯痛や口腔セネストパチーなど)と精神科疾患とのcomorbidity(共存・併存)も明らかにし、薬剤反応性に関与する唾液分泌量の変化や心電図上の変化などについて特別な機材を使わなくても簡便に実施できる生物学的指標の可能性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物学的指標の追究により本症の治療法や病態の解明が進展することで、今まで際物扱いされてきた歯科心身医学が諸外国で見直されてきている。その結果、これまで「不定愁訴」扱いされ、医療者から忌避されてきた患者の救済に少しずつつながっている。より本邦の実情に即した本症の医療体制・学問体系が構築されることで、将来的には本邦より海外に向けて「歯科心身症の診断・治療体系」を発信することが可能となると期待される。

研究成果の概要(英文)：Even though the clinical features of oral psychosomatic disorders(Oral-PSD) have been astonishingly common and consistent throughout the world for hundreds of years, Oral-PSD remains an enigma and has evolved to more intractable condition. In fact, there is a large and growing number of elderly Oral-PSD patients for whom the symptom is accompanied by systemic diseases, in addition to aging physical change, which makes the diagnosis and treatment of Oral-PSD difficult. Because the biggest barrier preventing us from finding the core pathophysiology and best therapy for Oral-PSD seems to be its heterogeneity, this syndrome remains challenging for clinicians. In this study, we tried to find some biological markers, which reflect the pathophysiology of Oral-PSD. According to our results, brain perfusion SPECT, change of salivation and QTc interval during pharmacotherapies might be hopeful biomarkers.

研究分野：歯科心身医学

キーワード：歯科心身症 歯科心身医学 舌痛症 口腔セネストパチー 非定型歯痛 phantom bite syndrome

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

従来、歯科治療を契機に口腔内の慢性疼痛、咬合の異常感、あるいは異常味覚や口腔乾燥感など表現しがたい違和感など多彩な原因不明の症状が出現し、医療機関を転々とする患者群の存在が知られている。このような患者は、心理的要因が疑われ「歯科心身症」と呼ばれてきた。舌痛症、非定型歯痛、口腔異常感症や一部の顎関節症（咬合異常感）などが代表的疾患である。我々は、これまでの一連の臨床的研究から、本症の病態仮説として「脳内の神経伝達物質系に関する生化学的異常」と、「思考や記憶などに関する大脳皮質連合野における情報処理過程の歪み」という2つの側面を想定してきた。各種抗うつ薬などへの反応性から、これらの病態にはセロトニンやノルアドレナリン、あるいはドーパミンなどの脳内神経伝達物質の関与が強く示唆されることを我々は報告してきた。またその責任病巣には、感覚を処理する視床や自律神経の中枢である視床下部、さらに思考や記憶との参照などの高次機能を司る大脳皮質連合野を巻き込んだ脳内神経回路網の関与を想定してきた。しかし、本症は「特に異常が見出せない」という特性上、診断や治療の成否は患者の主観的症状（患者の言葉）に頼らざるを得なかった。近年の脳機能画像検査の進歩も鑑み、本症における“高次中枢性病態”を証明する客観的なデータの収集とそのような生物学的指標に基づいた診断や治療に資する「歯科心身医学」体系の再構築が求められていた。

2. 研究の目的

(1)本研究は、生物学的指標に基づいた「歯科心身医学」体系の再構築と研究基盤を確立し、実践的な歯科心身症の診断基準の策定と治療技法の構築を目的とする。

3. 研究の方法

(1)歯科心身症のより実践的な診断基準・治療アルゴリズムの策定

脳画像研究に先だて、当科に蓄積された約3500例の本症患者の診療データを基に、従来の器質的疾患の除外と症候学のみによった診断体系に、好発年齢や既往歴などより客観化しやすい臨床的診断基準の付加を試みる。

(2) 歯科心身症と精神疾患との併存に関する検討

当科に累積された約1000例に関する精神科からの紹介状を基に、鑑別を要する精神障害の合併率を厳密に算出していく。診療録から臨床所見、家族歴（遺伝的素因）、内科的既往歴なども抽出し、当科診断・治療反応性や長期予後に関与する因子を調査し、“歯科で対応すべき患者群”と“精神科と連携すべき患者群”の特徴付けを行っていく。

(3) 歯科心身症の脳機能画像研究

歯科心身症に関しても臨床症状や精神科的既往歴などと脳機能画像とのつき合わせなどにより、口腔症状に関与する脳血流パターンを明らかにすることで本症の神経基盤に迫る。

4. 研究成果

(1) 原因不明の慢性の歯痛を主症状とする非定型歯痛について、多数例の臨床データを元に精神疾患との併存率、舌痛症を合併する群としない群との痛みの違い、そして薬物療法への反応性とその予測因子などを明らかにした。本症のこのようなデータは非常に乏しく、これらの研究成果は我が国のみならず海外でも医療費や受診に関連するコストの高さが問題となっている本症患者に、またその痛みの治療に取り組む医療者に福音となることが期待される。

(2) 口腔内の異物感や不快感が頑固に持続する口腔セネストパチーの多数例・長期間の疫学研究に基づいたデータを解析し、精神疾患の併存率や治療反応性について検討した。当初の予測より遥かに低い精神疾患の併存率（約40%）と、従来指摘されていた統合失調症などの部分症状というより不安症やうつ病への親和性の方が高いことを明らかにした。一方で発症の契機としてうつ病の急性期に歯科処置を行なうことがリスクファクターとなることを明らかにし、国内外の歯科界へ警鐘を鳴らすとともに歯科と精神科の情報共有や治療連携の重要性を問う結果が得られた。

(3) 咬合の異常感が持続しいくら歯の処置をしても改善が得られない phantom bite syndrome に対して、SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography (単一光子放射型コンピュータ断層撮影) による多数例の脳機能画像を集積し、データ解析を行なった。その結果、本症は健常群とは有意な差を認める特異的な脳領域は検出されなかったが、広範な脳領域で右優位の血流増加を認める口腔セネストパチーとは異なった脳血流パターンを呈することが明らかになった。

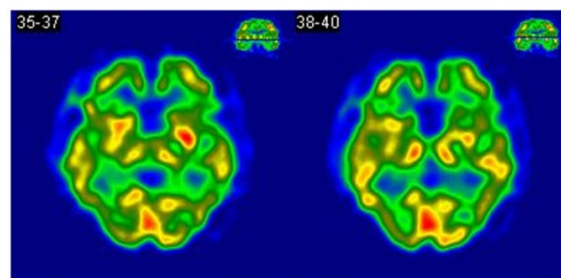


図1: PBS患者のSPECT所見

これは本症に関する初めてのまとまった症例数による脳機能画像研究であり、また種々の臨床症状と脳血流パターンの解析を進めることで脳画像に基づいた本症のサブグループ分類に資する可能性が示唆された。

(4)舌の灼熱痛や口腔乾燥・味覚障害を主徴とする舌痛症に関して、自科の10年間のデータからその高齢化が進行していることを明らかにした。となると当然薬物療法にも種々の制約が大きくなるが、三環系抗うつ薬の反応性を予測する客観的な指標として心電図変化や唾液分泌量の減少などが有望であることを明らかにした。これらの指標は自律神経機能をも反映し、本症の病態生理解明の一助となりうるのみならず、特殊な機材や試薬などを使うことなく、安価で、マンパワーも必要とせず、どの医療機関でも簡単に施行できるメリットもある。さらにデータの精度を高め、有望な生物学的指標として昇華したい。

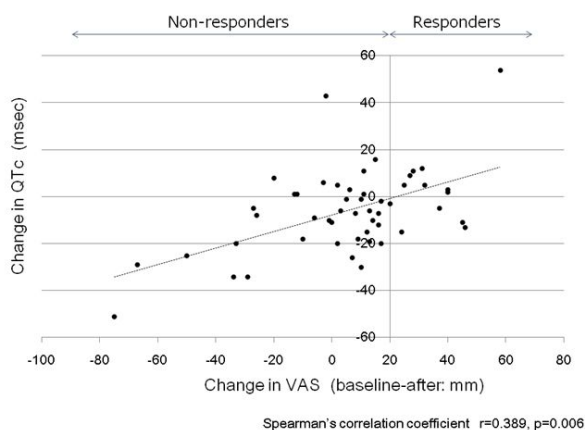


図2：舌痛症患者のQTcの変化と抗うつ薬の反応性

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 33件)

1: Tu TTH, Miura A, Shinohara Y, Mikuzuki L, Kawasaki K, Sugawara S, Suga T, Watanabe T, Aota Y, Umezaki Y, Takenoshita M, [Toyofuku A](#). Pharmacotherapeutic outcomes in atypical odontalgia: determinants of pain relief. *J Pain Res*. 2019 Feb 27;12:831-839. doi: 10.2147/JPR.S188362.

2: Watanabe T, Nagamine T, Mikuzuki L, Aota Y, Suga T, Trang T.H Tu, Kawasaki K, Shinohara Y, Takenoshita M, [Toyofuku A](#). Changes in Corrected QT Interval may be associated with Clinical Responses in Burning Mouth Syndrome. *Int Med J*. 2019;26(1):13-14.

3: Umezaki Y, Tu TTH, Toriihara A, Sato Y, Naito T, [Toyofuku A](#). Change of Cerebral Blood Flow After a Successful Pharmacological Treatment of Phantom Bite Syndrome: A Case Report. *Clin Neuropharmacol*. 2019 Mar/Apr;42(2):49-51. doi:10.1097/WNF.0000000000000328.

4: Tu TTH, Takenoshita M, Matsuoka H, Watanabe T, Suga T, Aota Y, Abiko Y, [Toyofuku A](#). Current management strategies for the pain of elderly patients with burning mouth syndrome: a critical review. *Biopsychosoc Med*. 2019 Jan 31;13:1. doi: 10.1186/s13030-019-0142-7.

5: Suga T, Watanabe T, Aota Y, Nagamine T, [Toyofuku A](#). Burning mouth syndrome: The challenge of an aging population. *Geriatr Gerontol Int*. 2018 Dec;18(12):1649-1650. doi: 10.1111/ggi.13548.

6: Umezaki Y, Miura A, Shinohara Y, Mikuzuki L, Sugawara S, Kawasaki K, Tu TT, Watanabe T, Suga T, Watanabe M, Takenoshita M, Yoshikawa T, Uezato A, Nishikawa T, Hoshiko K, Naito T, Motomura H, [Toyofuku A](#). Clinical characteristics and course of oral somatic delusions: a retrospective chart review of 606 cases in 5 years. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Aug 13;14:2057-2065. doi:10.2147/NDT.S167527.

7: Tu TTH, Uezato A, [Toyofuku A](#). Psychology: Psychiatric dimension to oral pain. *Br Dent J*. 2018 Aug 24;225(4):276. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.701.

- 8: Watanabe T, Nagamine T, Mikuzuki L, Aota Y, Suga T, Trang T.H Tu, Takenoshita M, Toyofuku A. An increase in corrected QT interval may indicate a good clinical response to amitriptyline in female patients with burning mouth syndrome. *Neurology and Neurobiology*. 2018;1(1):1-3.
- 9: Takeshi Watanabe, Kaoru Kawasaki, Trang T.H Tu, Takayuki Suga, Shiori Sugawara, Lou Mikuzuki, Anna Miura, Yukiko Shinohara, Tatsuya Yoshikawa, Miho Takenoshita, Akira Toyofuku, Takahiko Nagamine. The QTc shortening with amitriptyline may indicate treatment resistance in chronic nonorganic orofacial pain. *Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics* 9:12-14,2018.
- 10: Kawasaki K, Nagamine T, Watanabe T, Suga T, Tu TTH, Sugawara S, Mikuzuki L, Miura A, Shinohara Y, Yoshikawa T, Takenoshita M, Toyofuku A. An increase in salivary flow with amitriptyline may indicate treatment resistance in burning mouth syndrome. *Asia Pac Psychiatry*. 2018 Sep;10(3):e12315. doi:10.1111/appy.12315.
- 11: Miura A, Tu TTH, Shinohara Y, Mikuzuki L, Kawasaki K, Sugawara S, Suga T, Watanabe T, Watanabe M, Umezaki Y, Yoshikawa T, Motomura H, Takenoshita M, Maeda H, Toyofuku A. Psychiatric comorbidities in patients with Atypical Odontalgia. *J Psychosom Res*. 2018 Jan;104:35-40. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.11.001.
- 12: Sugawara S, Okada S, Katagiri A, Saito H, Suzuki T, Komiya H, Kanno K, Ohara K, Iinuma T, Toyofuku A, Iwata K. Interaction between calcitonin gene-related peptide-immunoreactive neurons and satellite cells via P2Y(12) R in the trigeminal ganglion is involved in neuropathic tongue pain in rats. *Eur J Oral Sci*. 2017 Dec;125(6):444-452. doi: 10.1111/eos.12382.
- 13: Tu TTH, Miura A, Shinohara Y, Mikuzuki L, Kawasaki K, Sugawara S, Suga T, Watanabe T, Watanabe M, Umezaki Y, Yoshikawa T, Motomura H, Takenoshita M, Toyofuku A. Evaluating Burning Mouth Syndrome as a Comorbidity of Atypical Odontalgia: The Impact on Pain Experiences. *Pain Pract*. 2018 Jun;18(5):580-586. doi: 10.1111/papr.12647.
- 14: Mikuzuki L, Saito H, Katagiri A, Okada S, Sugawara S, Kubo A, Ohara K, Lee J, Toyofuku A, Iwata K. Phenotypic change in trigeminal ganglion neurons associated with satellite cell activation via extracellular signal-regulated kinase phosphorylation is involved in lingual neuropathic pain. *Eur J Neurosci*. 2017 Sep;46(6):2190-2202. doi: 10.1111/ejn.13667.
- 15: Takenoshita M, Miura A, Shinohara Y, Mikuzuki R, Sugawara S, Tu TTH, Kawasaki K, Kyuragi T, Umezaki Y, Toyofuku A. Clinical features of atypical odontalgia; three cases and literature reviews. *Biopsychosoc Med*. 2017 Aug 3;11:21. doi:10.1186/s13030-017-0106-8.
- 16: Matsuoka H, Chiba I, Sakano Y, Toyofuku A, Abiko Y. Cognitive behavioral therapy for psychosomatic problems in dental settings. *Biopsychosoc Med*. 2017 Jun 13;11:18. doi: 10.1186/s13030-017-0102-z.
- 17: Umezaki Y, Uezato A, Toriihara A, Nishikawa T, Toyofuku A. Two Cases of Oral Somatic Delusions Ameliorated With Brain Perfusion Asymmetry: A Case Report. *Clin Neuropharmacol*. 2017 Mar/Apr;40(2):97-99. doi: 10.1097/WNF.0000000000000207.
- 18: Takenoshita M, Motomura H, Toyofuku A. Low-Dose Aripiprazole Augmentation in Amitriptyline-Resistant Burning Mouth Syndrome: Results from Two Cases. *Pain Med*. 2017 Apr 1;18(4):814-815. doi: 10.1093/pm/pnw200.
- 19: Umezaki Y, Miura A, Watanabe M, Takenoshita M, Uezato A, Toriihara A, Nishikawa T, Toyofuku A. Oral cenesthopathy. *Biopsychosoc Med*. 2016 Jun 10;10:20. doi: 10.1186/s13030-016-0071-7.
- 20: Umezaki Y, Takenoshita M, Toyofuku A. Low-dose aripiprazole for refractory burning mouth syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 May 19;12:1229-31.

doi:10.2147/NDT.S94426.

21: Toyofuku A. Psychosomatic problems in dentistry. Biopsychosoc Med. 2016 Apr30;10:14.
doi: 10.1186/s13030-016-0068-2.

[学会発表](計 91 件)

1. Akira Toyofuku. Psychosomatic Dentistry; from brain to a new dentistry. The 32nd IADR-SEA Division Annual Scientific Meeting 2018.09.14 Da Nang city, Vietnam.

2. Trang T.H Tu, Kaoru Kawasaki, Shiori Sugawara, Takeshi Watanabe, Takayuki Suga, Lou Mikuzuki, Yukiko Shinohara, Anna Miura, Miho Takenoshita, Akira Toyofuku. PAIN, DEPRESSION AND CATASTROPHIZING IN PATIENTS WITH ATYPICAL ODONTALGIA. 32th IADR-SEA (International Association for Dental Research Southeast Asian Division) 2018.09.14 Furama Resort Da Nang, Da Nang, Vietnam.

3. Takeshi Watanabe, Takahiko Nagamine, Kaoru Kawasaki, Trang T.H. Tu, Takayuki Suga, Yuma Aota, Miho Takenoshita, Akira Toyofuku. The change in QTc intervals predicts the response to tricyclic antidepressants in patients with chronic nonorganic orofacial pain. 18th Congress of the ACPM(Asian College of Psychosomatic Medicine) 2018.08.25 Kyung Hee University, Seoul, Korea.

4. Trang T.H. Tu, Anna Miura, Yukiko Shinohara, Lou Mikuzuki, Kaoru Kawasaki, Shiori Sugawara, Takayuki Suga, Takeshi Watanabe, Yuma Aota, Tatsuya Yoshikawa, Miho Takenoshita, Akira Toyofuku. New potential pharmacotherapeutic approaches for Atypical Odontalgia. 18th Congress of the ACPM(Asian College of Psychosomatic Medicine) 2018.08.25 Kyung Hee University, Seoul, Korea.

5. Takayuki Suga, Takeshi Watanabe, Tu Thi Huyen Trang, Yuma Aota, Kaoru Kawasaki, Shiori Sugawara, Lou Mikuzuki, Yukiko Shinohara, Miho Takenoshita, Akira Toyofuku. Efficacy and safety of low-dose amitriptyline for elderly patients with Burning mouth syndrome. 18th Congress of the ACPM(Asian College of Psychosomatic Medicine) 2018.08.25 Kyung Hee University, Seoul, Korea.

6. Miho Takenoshita, Yukiko Shinohara, Lou Mikuzuki, Kaoru Kawasaki, Shiori Sugawara, Tu Thi Huyen Trang, Takayuki Suga, Takeshi Watanabe, Hirofumi Matsuoka, Yoshihiro Abiko, Akira Toyofuku. Clinical study on pain catastrophizing and short-term outcomes of patients with burning mouth syndrome. 18th Congress of the ACPM(Asian College of Psychosomatic Medicine) 2018.08.25 Kyung Hee University, Seoul, Korea.

7. TRANG TU, Kaoru Kawasaki, Shiori Sugawara, Anna Miura, Miho Takenoshita, Yukiko Shinohara, Lou Mikuzuki, Takayuki Suga, Akira Toyofuku. Treatment Outcome in Atypical Odontalgia: Determinants of Pain Relief. The 96th General Session of the IADR 2018.07.27 London, England.

8. Shiori Sugawara, Ayano Katagiri, Kinuyo Ohara, Lou Mikuzuki, Shigeru Nakamura, Kazuo Tsubota, Akira Toyofuku, Koichi Iwata. Dry-Eye Pain by Diquafosal Sodium Administration. The 96th General Session of the IADR 2018.07.27 London, England.

9. Anna Miura, Yukiko Shinohara, Lou Mikuzuki, Kaoru Kawasaki, Shiori Sugawara, Tu Thi Huyen Trang, Takayuki Suga, Takeshi Watanabe, Miho Takenoshita, Akira Toyofuku. Psychiatric Comorbidities in Atypical Odontalgia. 24th World congress on psychosomatic medicine, 2017.09.15, Beijing, China.

10. THI HUYEN TRANG TU, Kawasaki K, Sugawara S, Watanabe T, Suga T, Mikuzuki L, Shinohara Y, Miura A, Takenoshita M, Toyofuku A. Atypical odontalgia with comorbid burning mouth syndrome: a 4-year retrospective study. 24th World congress on psychosomatic medicine, 2017.09.15. Beijing, China.

11. Kaoru Kawasaki, Trang Tu Thi Huyen, Shiori Sugawara, Akira Toyofuku; Is salivary volume reduction related to drug reactivity of burning mouth syndrome? 24th World congress on psychosomatic medicine, 2017年09月15日、Beijing, China

12. Takeshi Watanabe, Takayuki Suga, TRANG T.H. TU, Kaoru Kawasaki, Shiori Sugawara, Lou Mikuzuki, Yukiko Shinohara, Anna Miura, Miho Takenoshita, Akira Toyofuku ; Amitriptyline doesn't induce QTc prolongation in the treatment of oral chronic pain . 24th Wolrd congress on psychosomatic medicine、2017 年 09 月 15 日、Beijing, China

13. Takayuki Suga, Takeshi Watanabe, Tu Trang T.H, Kaoru Kawasaki, Shiori Sugawara, Lou Mikuzuki, Yukiko Shinohara, Anna Miura, Miho Takenoshita, Akira Toyofuku. A high discrepancy of neurovascular compression on symptomatic and asymptomatic side in atypical odontalgia patients . 24th Wolrd congress on psychosomatic medicine、2017 年 09 月 15 日、Beijing, China.

14. Miho Takenoshita, Anna Miura, Yukiko Shinohara, Rou Mikuzuki, Kaoru Kawasaki, Shiori Sugawara, Trang Tu Thi Huyen, Takayuki Suga, Takeshi Watanabe, Hirofumi Matsuoka, Yoshihiro Abiko, Akira Toyofuku Clinical study on pain catastrophizing of patients with burning mouth syndrome and atypical odontalgia . 24th Wolrd congress on psychosomatic medicine、2017.09.15.Beijing, China.

15. Yukiko Shinohara, K Kawasaki, Trang Tu Thi Hyen, T Watanabe, A Toyofuku Regional cerebral blood flow pattern in "Phantom bite syndrome" is different from that of "Delusional disorder somatic type" . 24th Wolrd congress on psychosomatic medicine、2017.09.15. Beijing, China.

〔図書〕(計 5 件)

1. 豊福 明：最新口腔外科学第5版（3-V. 心理検査・12. 精神的要因が関与する病態）、医歯薬出版、75-76、431-442、2017 .

2. 豊福 明、吉川達也：5分のできる明るい歯科心身医学、永末書店、2017 .

3. 斎藤一郎、阪井丘芳、豊福 明、中川洋一、中村誠司：超高齢社会におけるドライマウスへの対応 . ヒョーロンパブリッシャーズ、29-36、2017 .

4. 豊福 明；知りたいことがすぐわかる高齢者歯科医療（内科での投薬と歯科治療 4 . 抗うつ薬）、永末書店、174-175、2017

5. 豊福 明：「精神障害とその分類」（森崎 市治郎 編集代表；スペシャルニーズデンティストリー障害者歯科）医歯薬出版 147-155、2017 .

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

http://www.tmd.ac.jp/grad/ompm/99_blank003.html

<https://atoyofpsd2.wixsite.com/home>

6 . 研究組織

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。