様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 21 年 5 月 22 日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2006～2008
課題番号：１８５９２２９０
研究課題名（和文）　脳機能イメージングを用いた口腔内慢性疼痛の新しい診断法と治療効果の客観的評価
研究課題名（英文）　Regional cerebral blood flow in patients with pain disorder in the oral region : A SPECT study

研究代表者
苅部　洋行(KARIBE HIROYUKI)
日本歯科大学・生命歯学部・教授
研究者番号：50234000

研究成果の概要：日本歯科大学附属病院で口腔内に慢性の痛みが存在し、その症状に相当する身体的所見を認めない患者に対して、精査・加療のため日本医科大学付属病院への紹介を行う一連のシステムを両病院間に構築した。対象患者の脳内における機能変化を検査するために、ベースラインの脳血流量を脳機能画像検査によって評価した。対象患者群の脳血流量のデータを正常対照者から得られたデータと比較したところ、脳血流量の増加・低下部位に明らかな違いが認められた。この所見は、口腔内慢性疼痛の病態解明の一助となるものと思われた。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
２００６年度	1,600,000	0	1,600,000
２００７年度	1,300,000	390,000	1,690,000
２００８年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総　計	3,500,000	570,000	4,070,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学
キーワード：医療・歯学・脳

１．研究開始当初の背景

現代の日本社会は、物質的には豊かになった反面、心の健康が容易に蝕まれる時代となっている。このような時代の日本では、社会生活の中で否応なしに心理社会的問題がふりかかり、人の心の中で様々に葛藤状態を生じさせ、脳や神経の働きに多大な影響を及ぼしている。その結果、身体化として口腔内に疼痛や異常感などの症状を生じさせる。それらの症状が更なる心理社会的影響により悪化、長期化して、口腔内の慢性疼痛を訴えて歯科医院に来院する患者が近年急増しており、社会問題化している。患者の悩みも極めて深刻である。

このようなケースでは、口腔内の違和感や疼痛を訴えながら、訴えに相当するような身体的な所見を認めないことが多い。そのため、長年にわたり歯科医師による様々な歯科的処置が繰り返されたにもかかわらず、その症状は一向に改善されない。さらに、度重なる治療侵襲により歯の解剖学的状態が崩壊し、それでもなおドクターシ

ョッピングを繰り返す傾向がみられる。

これらの患者には身体表現性障害の疼痛性障害が多く含まれている可能性が否定できない。疼痛性障害の治療には、精神科医師による主に抗うつ薬を用いた適切な薬物療法が必要である。にもかかわらず、このような患者は口腔内に症状を有するために、あくまでも原因を口腔内に求め、歯科医師に対して執拗に無用な歯科治療の続行を要求する傾向がある。すなわち、歯科医師にとって慢性疼痛の病態を客観的にデータで示すことが困難であるがために、患者の主観的症状が前面に押し出されてしまうのが現状である。しかしながら、歯科医学領域は勿論のこと、精神医学領域においても口腔内に限局された疼痛性障害に対する生物学的背景や体系的な薬物療法についての研究は極めて少ない。

一方で、近年の精神医学は脳科学と結びつくことにより、精神障害の原因解明とその治療法・予防法の研究に大幅な進歩が認められるようになった。Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) 装置の導入とIsopropyl Iodoamphetamine (^{123}I-IMP) など種々の脳血流イメージング製剤の開発により、脳血流SPECTの臨床的有用性が確立し、日常診療においても客観的評価法として用いられている。

そこで、 本研究では、歯科医師と精神科医師との学際的研究により、口腔内疼痛性障害患者に対して、その病態像と治療効果について脳血流SPECTを用いて評価し、診断法と客観的評価法の確立を目指し、今後の医療のなお一層の充実をはかることとした。

２．研究の目的

(1) 口腔内疼痛性障害の病態を脳血流SPECTにより正常対照群と比較し、生物学的背景を検討する。

(2) 口腔内疼痛性障害に対して、新世代の抗うつ薬を含めた体系的な薬物療法を行い、その治療効果を主観的評価としてVisual Analog Scale(VAS)による痛みの重症度、Quality of Life(QOL)の障害度、客観的評価として脳血流SPECTの定量測定により評価する。

３．研究の方法

(1) 調査対象

日本歯科大学附属病院心療歯科センターに来院する患者に対して、研究代表者と研究分担者の歯科医師が十分な病歴、現症をとり、諸検査所見（画像検査、生理学的検査、血液検査、細菌検査など）に基づいて患者の身体的病態を把握する。このうち、口腔内に疼痛が存在しており、その疼痛は精神科以外の身体的な状態あるいは神経学的状態によっては十分に説明できない者を選択する。以下に患者の選択基準と除外基準を示す。

選択基準

①疼痛と全身状態が諸検査所見では十分に説明できない者、②訴えの症状が疼痛の原因や重症度と一致しない者、③日本語の読み書きができ、理解力がある者

除外基準

①神経因性疼痛の診断にあてはまる者、②痛みが意図的に作り出されたり、ねつ造されている者、③現在の状態が薬物療法または他の治療法によって維持されている者、④身体化を生じる他の精神疾患を有する者

(2) ベースラインの評価

上記の選択基準を満たし、除外基準にあてはまらない者に対し、研究代表者と研究分担者の歯科医師がベースラインの評価を行う。ベースラインとしては、VAS による痛みの重症度の評価を行い、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。同時に、患者の心理・性格特性を把握するために心理テスト(SDS; Self-rating Depression Scale, STAI; State Trait Anxiety Inventory)を組み合わせて行う。

(3) 精神神経科での診断

調査対象として選択された患者に対して、研究代表者または研究分担者の歯科医師は、日本歯科大学附属病院心療歯科センターでの診査結果と学際的治療の必要性を説明し、さらに本人の同意を得た上で、精査・加療のため日本医科大学付属病院精神神経科への紹介を行う。この際、患者の日本医科大学付属病院への初診来院時には、担当歯科医師が同席する。日本医科大学付属病院精神神経科では、研究分担者の精神科医師による詳細な身体疾患の除外診断と他の精神疾患の鑑別診断を行い、疼痛性障害と診断された者を対象患者とする。

(4) 脳血流量 SPECT の測定

疼痛性障害と診断された対象患者には、研究分担者の精神科医師が、研究内容を説明し、同意を得られた者に対して、ベースラインの脳血流量評価として、^{123}I-IMP による SPECT を施行する。また、同様に薬物療

法開始 6 か月後の時点において、治療後の脳血流量評価として 2 回目の ^{123}I-IMP による SPECT を施行する。

(5) 薬物療法と症状の評価

研究分担者の精神科医師は、対象患者に対して、疼痛性障害の治療に一般的に用いられる抗うつ薬（paroxetine あるいは milnacipran）による治療を行う。原則として 1 か月毎に、ベースラインと同様に VAS による症状の評価を行い、改善度に応じて用量を増減する。同時に SF-36、SDS、STAI 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。

(6) 正常対照者データベースの作成

対象患者と性別･年齢の一致した正常対照者についても、研究内容を説明し、同意を得られた者に対し、ベースラインの評価と脳血流量SPECTの定量測定を行う。正常対照者の選択は、研究代表者と研究分担者の歯科医師が行うこととする。これらの正常対照群から得られた脳血流量SPECTのデータは、three-dimensional stereotactic surface projections （3D-SSP）を用いて対象患者群と比較を行う。

４．研究成果

(1) 対象患者選択システムの構築

日本歯科大学附属病院心療歯科センターで調査対象として選択された患者に対して、研究分担者の歯科医師が、歯科における診査結果と学際的治療の必要性を説明し、さらに本人の同意を得た上で、精査・加療のため日本医科大学付属病院精神神経科への紹介を行う一連のシステムを両病院間に構築した。このシステムによって、患者のドクターショッピングのリスクを回避できるものと思われる。

(2) 対象患者の選択

精神神経科において疼痛性障害と診断された対象患者 10 名（女性 9 名、男性 1 名、平均年齢 55.0 ± 14.4 歳）が選択された。表 1 に対象患者群の臨床的特徴データを示す。主訴は、歯の痛み (3 名)、舌の痛み (3 名)、歯肉・歯槽粘膜の痛み（5 名）であり、うち 1 名は舌と歯肉の両方に痛みが認められた。病悩期間は平均 49.0 ± 31.6 か月であり、痛みの強さ（0～10 の 11 段階の痛みスケール ; Numeric Rating Scale [NRS]）は、平均 6.7 ± 1.1 であった。

表 1　対象患者群の臨床的特徴

No.	性別	年齢（歳）	痛みの部位	病悩期間（月）	NRS (0-10)
1	女	34	歯肉	72	7
2	女	38	歯槽堤	48	8
3	女	70	舌	60	7
4	女	69	舌	8	6
5	女	52	歯肉	8	6
6	女	54	舌・歯肉	96	8
7	女	65	歯	84	5
8	男	75	歯肉	66	8
9	女	41	歯	24	6
10	女	52	歯	24	6
平均(SD)		55.0 (14.4)		49.0 (31.6)	6.7 (1.1)

NRS: Numeric Rating Scale

(3) 脳血流量 SPECT の測定

疼痛性障害と診断された対象患者 10 名は、ベースラインの脳血流量評価として、^{123}I-IMP による SPECT が施行された。対象患者群の脳血流量 SPECT データは、年齢を可及的にマッチさせた正常対照者 12 名のデータとの比較を行った。対象患者群と正常対照群との SPECT データの比較には、3D-SSP を用いた。

図 1 に正常対照群と比較した対象患者群のデータを示す。健常対象群と比較し、患者群では、両側視床部、後部帯状回、脳幹部、右側の前部帯状回で脳血流量の増加が認められた。また、血流の低下が認められた部位は、両側前頭葉、両側後頭葉、左側側頭葉であった。

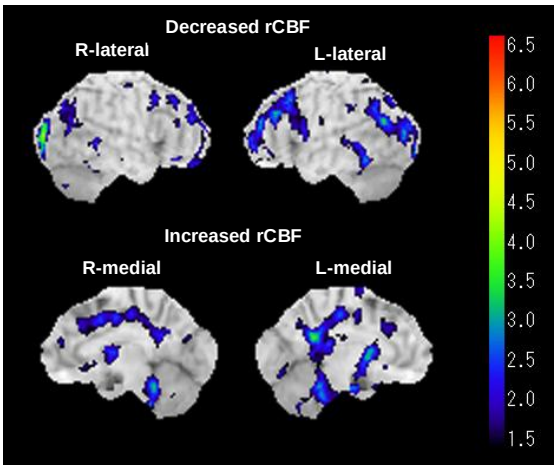

図 1　対象患者群の脳血流量の増加部位と低下部位

本研究における対象患者群の脳血流量SPECT所見は、急性痛とは異なる口腔内疼痛性障害の生物学的背景を示唆するものであり、今後の本疾患の病態解明と有効な治療法の開発に寄与するものと考えられる。

(4) 正常対照者データベースの構築

正常対照者についても、研究内容を説明し、同意を得られた者に対し、ベースラインの評価と脳血流量 SPECT の定量測定が行われた。これらの正常対照者から得られた脳血流量 SPECT のデータは、データベースとして保存され、3D-SSP を用いて本研究における対象患者群との比較を行っている。また、本データベースを使用することにより、他疾患の患者群との比較も可能となり、今後の研究課題の遂行にも寄与している。

(5) 薬物療法と症状の評価

研究分担者の精神科医師により、対象患者に対しては疼痛性障害の治療に一般的に用いられる抗うつ薬（paroxetine）による治療が行われた。1 か月毎に、ベースラインと同様に VAS による痛みの症状の評価を行った。また、同時に健康関連 QOL の障害度を SF-36、心理・性格特性を SDS、STAI により評価を行った。

これらの症状の評価は、薬物療法開始後 6 か月まで行い、経時的に比較する必要がある。よって、これらの評価は現在も継続中であり、症例を集積している。今後の研究において、確立されたフォーマットにより症状を評価し比較することは、脳血流量 SPECT データの比較とともに、体系的な薬物療法の治療効果の主観的ならびに客観的評価が可能になるものと期待される。

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　0　件）

〔学会発表〕（計　5　件）

①H. Karibe, R. Arakawa, A. Tateno, Y. Okubo、Regional cerebral blood flow in patients with pain disorder in the oral region: A SPECT study、国際障害者歯科学会、2008 年 10 月 28-31 日、ブラジル

②H. Karibe, G. Goddard, S. Warita, K. Aoyagi, T. Kawakami, K. Ogata and C. McNeill 、Comparison of symptoms and treatment outcomes in young TMD patients、国際歯科研究学会、2008 年 7 月 2-5 日、トロント

③大島克郎、石井隆資、苅部洋行、青山幸生、廣門靖正、大江容子、抜髄処置に起因した持続性疼痛について　Apical Fenestration の診断、口腔顔面痛学会、2007 年 9 月 15-16 日、松本

④宮内美登利、大津光寛、岡田智雄、石井隆資、鈴木章、苅部洋行、長谷川功、小川智久、吉田和正、大島克郎、井出正俊、佐藤田鶴子、歯科医師の不適切な対応により長期に渡る口臭恐怖症に苦悩した一例、日本歯科心身医学会、2007 年 3 月 17-18 日、東京

⑤大島克郎、青山幸生、廣門靖正、石井隆資、岡田智雄、苅部洋行、大津光寛、鈴木章、歯科処置が契機となった口腔内慢性疼痛の長期治療経過について、日本慢性疼痛学会、2007 年 2 月 24-25 日、京都

６．研究組織

(1)研究代表者

苅部　洋行（KARIBE　HIROYUKI）
日本歯科大学・生命歯学部・教授
研究者番号：50234000

(2)研究分担者

大久保　善朗（OKUBO YOSHIRO）
日本医科大学・医学（系）研究科（研究院）・教授
研究者番号：20213663

舘野　周（TATENO　AMANE）
日本医科大学・医学部・講師
研究者番号：50297917

岡田　智雄（OKADA　TOMOO）
日本歯科大学・生命歯学部・准教授
研究者番号：10169112

石井　隆資（ISHII　TAKASHI）
日本歯科大学・生命歯学部・准教授
研究者番号：10232232