

平成21年 4月30日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18791611
 研究課題名（和文） ミルナシプランの口腔内灼熱症候群に対する臨床効果の検討
 研究課題名（英文） Effectiveness of Milnacipran for the Treatment of Burning Mouth Syndrome

研究代表者

木村 宏之 (HIROYUKI KIMURA)
 名古屋大学・医学部附属病院・助教
 研究者番号：50378030

研究成果の概要：

ミルナシプランの Burning Mouth Syndrome（以下 BMS）患者 38 名に対する臨床効果を抑うつ症状を考慮しつつ検討した。投与 12 週間後において、抑うつ程度にかかわらず、疼痛は優位に軽減し、同疾患に対する有効な治療薬である可能性を示唆した。しかし、ミルナシプラン血中濃度と疼痛の軽減について関連は示されなかった。患者の性格傾向や養育体験に一定の印象は認めるが、解析にはいたらなかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	800,000	0	800,000
2007年度	1,000,000	0	1,000,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	2,600,000	240,000	2,840,000

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：①精神薬理②抗うつ剤③疼痛性障害

1. 研究開始当初の背景

歯科口腔外科領域には、口腔内灼熱症候群（Burning Mouth Syndrome：以下は BMS と示す）と呼ばれる、灼熱感・刺痛・痺れ感などの慢性疼痛を呈するが、口腔内の器質的障害が認められない患者が希ならず存在する。申請者は、愛知学院大学歯学部附属病院にて定期的なリエゾン精神医学活動を行う過程で多くの BMS 患者に関わり、本研究を着想した。BMS 患者は、症状改善を求め、多数の医療機関を受診し続ける傾向が高く、quality of

life の観点からみた予後は非常に不良であるとされている。精神医学的には疼痛障害が基本であるが、大うつ病性障害や全般性不安障害を合併することも多い。従来、BMS の治療にはベンゾジアゼピン (BZ) や三環系抗うつ薬 (TCA)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) などが用いられてきたが、その有効性に関して、一致した見解が得られていない。また、BMS 患者の精神科への受診動機も低く、しかるべき精神医学的検討も、介入も不十分であることが多い。したがって、この BMS の実態を調査し、有効な治療法を確立

することは、患者の苦痛軽減のみならず、医療費削減の観点からも重要な課題である。近年、各種の慢性疼痛に対して、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）を用いた治療が試みられつつある。しかし、多数の症例において BMS に対する SNRI の治療効果を研究した報告は皆無であった。

2. 研究の目的

当該研究においては、BMS 患者の実態を調査し、SNRI であるミルナシプランの BMS に対する治療効果を検討する。

3. 研究の方法

愛知学院大学歯学部附属病院外来を初診し、「臨床的に正常な口腔粘膜を有するにもかかわらず口腔内に灼熱感や痛みが存在する状態であり、医学的および歯学的に原因が同定されない」という広く用いられている基準に基づき BMS と診断された患者を試験の対象とする。今回の研究では非定型歯痛も口腔内灼熱症候群に包含した。研究計画（（1）—（3））に従いデータの集積にあたる。

（1）初診時に DSM-IV に基づく精神医学的診断を行う。また、下記の質問紙法や臨床症状評価尺度を用いて、人格傾向、養育環境、抑うつ症状、疼痛の評価を行う。

人格傾向（質問紙法）：Temperament and Character Inventory (TCI)

養育環境（質問紙法）：Parental Bonding Instrument (PBI)

抑うつ症状（質問紙法）：Beck Depression Inventory (BDI)

疼痛（質問紙法）：Visual Analog Scale (VAS)

[以上は質問紙法]

抑うつ症状（医師による評価）Hamilton Rating Scale for Depression (Ham-D)

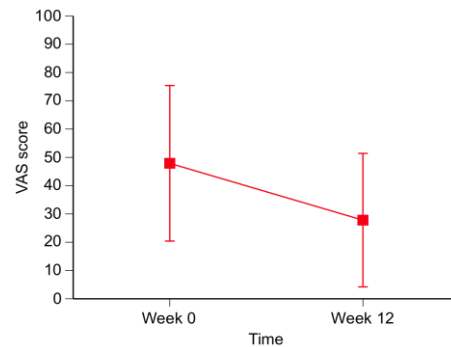
（2）ミルナシプランを投与する。初回投与量 30–50mg/day から開始し、症状変化と副作用を勘案しつつ最大 100mg/day まで適宜増量する。

（3）12 週後に VAS、BDI、Ham-D を用いて、ミルナシプランの疼痛および抑うつ症状に対する改善効果を評価する。採血に関して同意が得られた患者からは約 10ml の血液を採

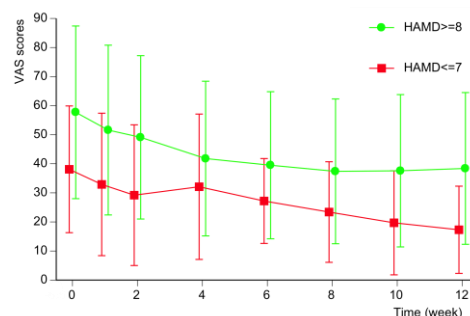
取して ミルナシプラン血中濃度を測定し、コンプライアンスを確認するとともに薬物代謝の個人差と治療効果の関連性についても検討する。

4. 研究成果

（1）治療前後で VAS スコアの変化を比較すると有意な減少がみられた（治療前：47.8 ± 27.5 (SD)、治療後 27.8 ± 23.6, $t=4.93$, $p<0.0001$, $n=38$ ）。

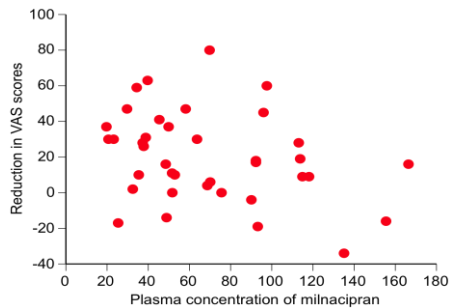


（2）試験開始時点における HAMD 8 点以上の患者 19 名と、7 点以下の患者 19 名について、VAS スコア経時変化を解析した。その結果、HAMD スコアが 7 点以下 / 8 点以上であることと、経時変化の間に、有意な交互作用はみられなかった ($df=7$, $F=1.01$, $p=0.43$)。すなわち、HAMD スコアが 7 点以下の群でも 8 点以上の群でも、痛みは同様に改善する経過を示した。他方、HAMD スコアが 8 点以上の患者では、7 点以下の患者に比べて試験開始時点での VAS スコアが有意に高値であった (8 点以上群：57.7 ± 29.7, 7 点以下群：38.1 ± 21.8, $t=-2.33$, $p=0.026$)。すなわち、抑うつ傾向がみられる者では、痛みが強く表れた。また、経時変化は同様であるとはいえ、初診時点での痛みに差があるため、12 週時点での VAS スコアも、8 点以上群で有意に高かった (8 点以上群：38.4 ± 26.1, 7 点以下群：17.3 ± 15.0, $t=-3.05$, $p=0.023$)。

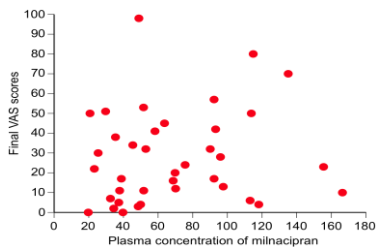


（3）血中濃度と VAS の減少点数について有

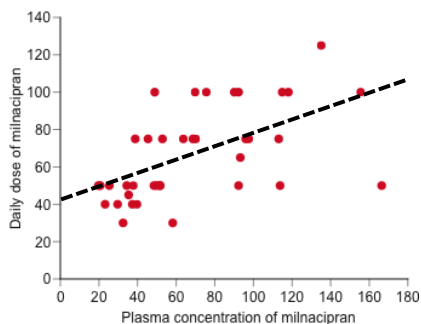
意な直線回帰あるいは曲線回帰は成立しなかった。血中濃度と初診時 HAMD スコアを独立変数とした重回帰分析も行ったが、有意な重回帰は成立しなかった。



(4) 血中濃度と最終 VAS スコアについても有意な直線回帰あるいは曲線回帰は成立しなかった。

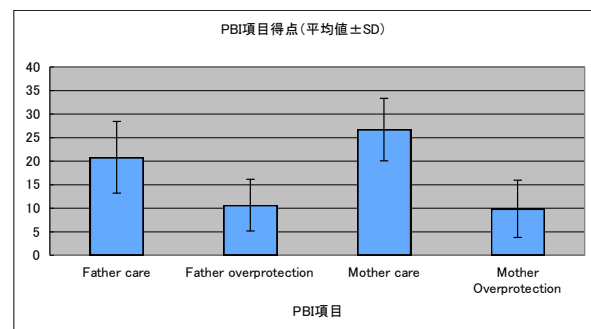
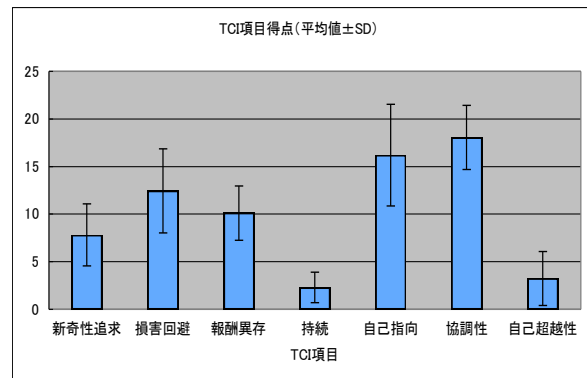


(5) ミルナシプラン血中濃度と服用量の散布図を示します。有意な直線回帰が成立した ($Y=41.89+0.36X$, $r=0.56$, $R^2=0.31$, $p=0.0003$, $n=38$)。個々人間で血中濃度のばらつきは小さく、また、投与量を増やすと直線的に血中濃度が増加が示唆された。



(6) 性格傾向と養育体験
対象患者の平均値および標準偏差は以下の通りであった。
性格傾向である TCI は、新奇性追求 (7.8 ± 3.3)、損害回避 (12.4 ± 3.3)、報酬依存 (10.1 ± 2.9)、持続 (2.3 ± 1.6)、自己指向 (16.1 ± 5.3)、協調性 (18.1 ± 3.4)、自己超越性 (3.3 ± 2.8)、養育環境である PBI は、Father care (20.8 ± 7.6)、Father overprotection (10.6 ± 5.5)、Mother care (26.7 ± 6.6)、Mother overprotection (9.9 ± 6.1) であった。養育環境における父親の患者に対するケアが若

干少ない以外は、特異的印象を見いだせなかった。



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5件)

1、精神疾患と身体疾患を合併する患者の援助についてーリエゾン・コンサルテーション精神医学の視点からー 木村宏之、尾崎紀夫 精神障害とリハビリテーション 12 (1) p 14-18、2008、査読無

2、口の中に痛みを訴える患者に対する対応ー舌痛症を含むー 荒尾宗孝、木村宏之、木村有希、伊藤幹子、尾崎紀夫、栗田賢一 心療内科 12 (3) p 232-238、2008、査読有

3、Successful treatment of trigeminal neuralgia with milnacipran. A Case Report Mikiko Ito, Keizo Yoshida, Hiroyuki Kimura,

Norio Ozaki, Kenichi Kurita

ClinicalNeuropharmacology130(3)p183-185,
2007, 査読有

4、愛知学院大学歯学部第1口腔外科における口腔心身症診療ガイドラインの報告 伊藤幹子、木村宏之、尾崎紀夫、木村有希、伊藤隆子、荒尾宗孝、栗田賢一
精神科8(5)p430-438、2006、査読有

5、当科における2004年度口腔心身症患者の臨床統計的検討 木村有希、伊藤幹子、木村宏之、荒尾宗孝、伊藤隆子、栗田賢一
日本歯科心身医学会雑誌21(1)p1-7、2006、査読有

[学会発表](計6件)

1、口腔異常感症患者の精神療法において精神科医師のスーパービジョンを体験して 木村有希、伊藤幹子、木村宏之、伊藤幹子、荒尾宗孝、尾崎紀夫、栗田賢一
第23回日本歯科心身医学会
平成20年7月20日 東京

2、口腔内の違和感および顎関節部の鈍痛に対し、心身両面からのアプローチが有効であった1例 荒尾宗孝、木村宏之、木村有希、伊藤幹子、尾崎紀夫、栗田賢一
第23回日本歯科心身医学会
平成20年7月19日 東京

3、口腔内灼熱症候群に対するミルナシプランの効果 木村宏之、尾崎紀夫
第20回日本総合病院精神医学会
平成19年12月1日 札幌

4、歯科口腔外科臨床における連携医療の報告と課題-精神科の立場から-

「シンポジウム 歯科口腔外科臨床で役立つ精神医学の基礎から応用まで」 木村宏之

第22回日本病院歯科口腔外科協議会
学術集会
平成19年9月29日 名古屋

5、ミルナシプランが有効であった三叉神経痛の症例 伊藤幹子、木村宏之、尾崎紀夫、木村有希、荒尾宗孝、栗田賢一
日本歯科心身医学会
平成18年7月15日 小倉

6、口腔心身症に対するミルナシプランの効果 木村宏之、吉田契造、伊藤幹子、荒尾宗孝、木村有希、栗田賢一、尾崎紀夫
第102回日本精神神経学会総会
平成18年5月11日 福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木村 宏之 (KIMURA HIROYUKI)
名古屋大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：50378030