様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　３ 年　５ 月　４ 日現在

機関番号：３７１１４
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2020
課題番号：１８Ｋ１７３０６

研究課題名（和文）認知症の早期発見に口腔不定愁訴の評価は有用か

研究課題名（英文）Early detection of dementia using evaluation tool for oral psychosomatic disorders

研究代表者
梅崎　陽二朗（Umezaki, Yojiro）

福岡歯科大学・口腔歯学部・准教授

研究者番号：２０７７８３３６

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,400,000円

研究成果の概要（和文）：認知症の前駆症状として、口腔内の不定愁訴が出現することが報告されており、認知症の早期発見のために、歯科心身症の問診ツールを使用することを考えた。
具体的には、脳機能画像的な検討と、臨床統計的な解析を行った。脳機能画像での研究では、歯科心身症の中でも、執拗な咬み合わせの違和感が持続する「咬合異常感」について特異的な脳血流所見を見出した。本所見は、認知症での脳血流異常とは異なるものであった。一方、臨床統計的な研究では、外来通院中の歯科心身症患者のうち、2%程度で認知症が認められ、歯科心身症の問診によって早期に発見できた。
歯科心身症の問診を積極的に行う事で、認知症の早期発見に寄与できると考えらえた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
認知症と歯科心身症は全く異なる病態ではあるが、認知症の前駆症状として口腔の不定愁訴が出現し得ることを報告した。幻覚や嗅覚の異常などが認知症の早期発見につながることが以前から指摘されていたが、口腔内感覚の変化も早期発見に有用な情報であることが示唆された。
歯科心身症に用いられる問診ツールを一般歯科にも応用することで、より多くの場での認知症のスクリーニングが可能になると期待できる。超高齢社会を迎え、認知症が社会的課題となっている本邦において、歯科からも積極的に認知症を発見することは患者さんやその家族だけでなく、医療経済的にも有益であると思われる。

研究成果の概要（英文）：Some researchers reported that oral psychosomatic symptoms developed as a prodrome symptom of dementia. In this study, we used evaluation tool of oral psychosomatic disorders for early detection of dementia.
In detail, we conducted two studies, i.e. functional brain imaging study and clinical statistical study. In the functional brain imaging study, we found a unique pattern of cerebral blood flow in the patients with phantom bite syndrome, a kind of oral psychosomatic disorders. The pattern was different from that of dementia. In the clinical statistical study, 2% of outpatients with oral psychosomatic disorders had a history of dementia. We could detect dementia in the early stage using evaluation tool for oral psychosomatic disorders.
Using evaluation tool for oral psychosomatic disorders might contribute the early detection of dementia.

研究分野：歯科心身症

キーワード：歯科心身症　認知症

※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、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

歯科心身症とは

一般的な歯科治療では解決しない、口腔内の疼痛や違和感を訴える患者は、「歯科心身症」と呼ばれる。「気のせい」や「精神的なもの」「不定愁訴」とされ、精神科等に紹介されることも多いが、一方の精神科でも治療の対象外とされ、患者は医療難民化している。一般の歯科外来の１割が歯科心身症患者とも言われており、その対応が求められている。病態は不明な点が多いが、近年では中枢神経系の関与が示唆されている（梅崎,他.日歯心身.2013)。

歯科心身症の評価

我々は歯科心身症の問診ツールとして、MAPSO 問診を使用している。また、評価尺度として、Oral DRS を開発した(Uezato A, Toyofuku A, Umezaki Y, et al. BMC Psychiatry 2014)。本尺度は、感覚の評価を 7 項目、障害の評価を 4 項目に分類し、各項目について 0～5 点（なし～最重度）の評価を行うものである。Oral DRS は初診時における重症度分類にも、治療の効果判定にも用いられている。

歯科心身症の脳機能画像所見

我々は脳血流 SPECT（Single photon emission computed tomography）を用いて、口腔異常感症と、前頭葉や側頭葉における脳血流の左右差との関連を明らかにした(Umezaki, et al. Eur Arch Psy Clin Neuro 2013)。

歯科心身症と認知症の関連

当初、歯科心身症と認知症の関連を直接示した文献はなかった。しかし、認知症の前駆症状として嗅覚の変化が出現する事も報告されており、口腔内感覚の変化が出現することも十分考えられる。実際の臨床でも、歯科心身症が認知症に先行する症例はしばしば経験され、両者の関連性については注目が集まっている。

２．研究の目的

臨床疫学的研究

舌痛症の臨床疫学的研究については近年徐々に報告されるようになってきた(Tu T TH, Miura A, Umezaki Y, et al. Pain Pract 2017)。いずれの報告においても、中高年の女性が多く、約 6 割に味覚障害や口腔乾燥が併発していること、約 5 割でうつ病や不安障害の既往がある点で一致している。しかし、主観的な症状に焦点を当てた研究は渉猟する限りほとんどない。申請者らが作成した Oral DRS は、症状自体と、症状がどの程度日常生活に影響を与えているかを網羅的に評価可能であり、これまでの臨床疫学的研究に、患者の主観的な評価を追加することができる。近年、認知症患者の増加に伴い、一般臨床の現場においても多数の認知症患者が診察されるようになってきている。認知症の場合、認知機能障害以外にも、妄想、幻覚、興奮、抑うつといった周辺症状(BPSD)が出現することが知られており、歯科臨床の現場でも口腔周囲の不定愁訴がたびたび出現する。認知症の診断がなく、軽度認知障害(MCI)の状態で歯科初診となることも多いため、これまで歯科心身症に対する臨床疫学的な研究では大きな注目をされてこなかった。しかし、口腔周囲の不定愁訴が、認知症の前駆症状として出現する場合も経験されるため、認知症の早期発見という意味でも本症と認知症の関連は明らかにしていく必要がある。歯科臨床の現場で、これまで以上に早期に認知症を発見し、適切な医療への導入を図ることは、新しい歯医連携のモデルになるものと思われる。

脳機能画像的研究

歯科心身症と中枢神経系の関連が注目を集めているものの、脳機能画像研究の報告は極僅かとなっている。その一因は、歯科心身症が非常に裾野の広い疾患であることにあると考えている。実際に、我々は歯科心身症の中の、口腔異常感症に焦点を絞ったことで、脳機能画像的な特徴を見出すことができた。まずは歯科心身症患者のうち、認知症を発症した症例について脳機能画像を撮影し、症例を集積する。また、集積された症例をもとに、咬合異常感に特有の脳機能画像所見について解析する。咬合異常感もまた、様々な表現系を示す疾患であるため、全ての症例で共通した特徴が見出せない可能性もあるため、結果をみながら、症状による分類を行うことで検討を加える。また、脳血流 SPECT は現在、認知症診断にも使用されており、脳機能画像的見地からも、歯科心身症と認知症の関連を探索できるものと考えている。

３．研究の方法

臨床疫学的研究

福岡歯科大学医科歯科総合病院、高齢者歯科外来に、2017 年 4 月から 2019 年 3 月に初診となった歯科心身症患者を対象とした。外来診療録を元に、後方視的に年齢、性別、紹介元といった患

者基本情報に加え、診断名、発症の契機、病悩期間、予後、奏功した薬剤などの歯科心身症に関する情報を収集した。また、患者背景に関わる項目として、他科既往歴、精神科既往、心理社会的因子についても確認した。予後については、当科で薬物療法を行った症例に対して、治療開始後 3 ヶ月時点における、Clinical global impression (CGI)を担当医が評価した。心理コンディションについては上述の MAPSO 問診を用いて評価した。また、予後に影響を与える因子を同定するため、ロジスティック回帰分析を行った。

脳機能画像的研究

対象は 2009 年 3 月から 2016 年 6 月の間に、相応する所見に欠く咬合の異常感を主訴に本学歯学部附属病院歯科心身医学分野を受診し、Melis の提唱した診断基準を用い、Phantom Bite Syndrome (PBS)と診断された患者 66 名を対象とした。

除外基準は、重度の精神疾患併発、放射線科医師より脳器質疾患の指摘があったもの、長谷川式認知症スケールで認知機能の低下が疑われたもの、頭部 MRI 画像にて T2 強調像以外で異常が認められたもの、Edinburgh テストにて左利きと判定されたもの、口腔セネストパチーの併発、とし、最終的に本研究の患者群は 44 名となった。コントロール群は、本学歯学部付属病院義歯外来を受診中の、特に臨床的な問題がない補綴治療患者 15 名を対象とした。神経系や精神科的な兆候のあるもの、頭部 MRI 画像で異常が認められるもの、左利きのものは対象から除外し、最終的にコントロール群は 12 名となった。SPECT 検査には東芝 E.CAM signature をカメラに、tracer には 99mTc-ECD を用いて全対象を安静閉眼下で撮影した。

SPECT 検査の定性的評価には、2 名の核医学専門医による SPECT 画像評価を施行した。対象のグループ分けを隠した状態（ブラインド化）で、全ての対象に対して rCBF（局所脳血流）の左右の非対称性が前頭、側頭、頭頂、レンズ核、視床の 5 か所に認められるかどうかを核医学専門医が評価し、全対象の評価についてコンセンサスリーディングを行った。

rCBF の定量は three-dimensional stereotaxic ROI template（3DSRT）というプログラムで得られたデータを用いた。3DSRT は 636 の関心領域（Region of interest, ROI）を自動で 12 領域（脳梁辺縁、中心前、中心、頭頂、角回、側頭、後大脳、脳梁周囲、レンズ核、視床、海馬、小脳半球）に分類するプログラムである。各 ROI への血流は ml/100g/分で定量化した。これらの 3DSRT のデータから得られた rCBF の値を用いて定量的評価を施行した。脳血流の左右非対称性の指標としては、対象ごとに脳の各 12 領域の［R/（R+L)］の割合を下記のような方法で算出した。

R/(R+L) 比 = （右半球における rCBF 値）×（左右の対応する領域の rCBF 値の合計）

４．研究成果

臨床疫学的研究

患者数は、2017 年度が 54 例、2018 年度が 99 例と 1 年間でほぼ倍増していた。当科の初診患者総数は 2017 年度が 982 例、2018 年度が 901 例のため、2017 年度は全体の 5.5%、2018 年度は 11.0%が歯科心身症患者であった。男性が 34 例、女性は 119 例であり、75%が女性であった。平均年齢は 64 歳で、60 代が最多であった（図１）。平均の病悩期間は 24 か月であった。疾患ごとに分類すると、舌痛症が最多で 112 例となり、6 割以上を占めていた（図２）。

他科既往歴については、ICD-10 における I：循環器疾患が 68 例と最多であった。次いで、K：消化器疾患が 64 例、G：神経系疾患が 57 例であった。精神科への通院歴が確認できた症例は 63 例で、うつ病が 28 例、神経症圏が 13 例、双極性障害が 1 例、統合失調症が 1 例であった。精神科通院歴があるものの、病名が不明であった症例は 12 例であった。認知症患者は 2 例であり、早期に発見することができた。

MAPSO 問診で心理社会的因子を確認したところ、早朝覚醒や中途覚醒といった何らかの不眠が 135 例に認められた。倦怠感は 99 例、集中力の低下は 88 例、判断力の低下は 76 例に認められた。希死念慮は 45 例（29.4%）に認められたが、「死のうという思いを止められない」という程に重篤なものは 1 例のみであり、既に精神科通院中の患者であった。一方、スクリーニングで現在または過去に易怒性や多弁などの躁傾向が認められた症例は 91 例であり、軽躁傾向は 67 例に認められた。全般的な不安感は 124 例、パニックの既往は 39 例であった。社交不安は 105 例に認められた。精神病症状である考想化声は 10 例、被注察感は 5 例、考想伝播は 4 例に認められた。初診から 3 か月時点での CGI が評価可能だったのは、85 例であった。著明改善は 31 例、改善は 28 例であり、評価可能であった患者のうち 69.4%で良好な経過が得られた。セネストパチー症状を合併した舌痛症等、なかなか改善が得られない症例も認められたが、症状悪化となった患者は認められなかった。

CGI の判定により、予後良好となった症例についてロジスティック回帰分析を行ったところ、当科初診までの病悩期間について有意な結果が得られた（表１）。発症から 24 か月以内に治療を開始した場合は、年齢や性別、発症の契機、精神科既往で調整した後も、3.05 倍のオッズ比で良好な予後が期待できることが示された。歯科心身症が発症した場合は可能な限り早期に治療開始することが良好な予後を得るのに重要であることが示唆された。

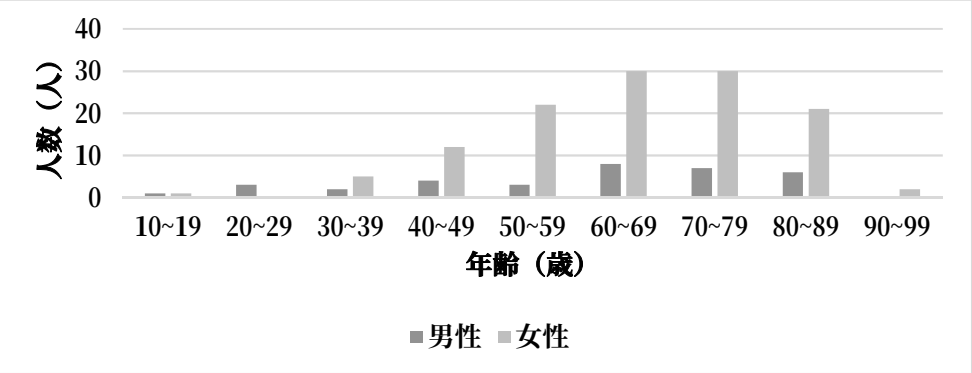

図１　性別、年齢の分布

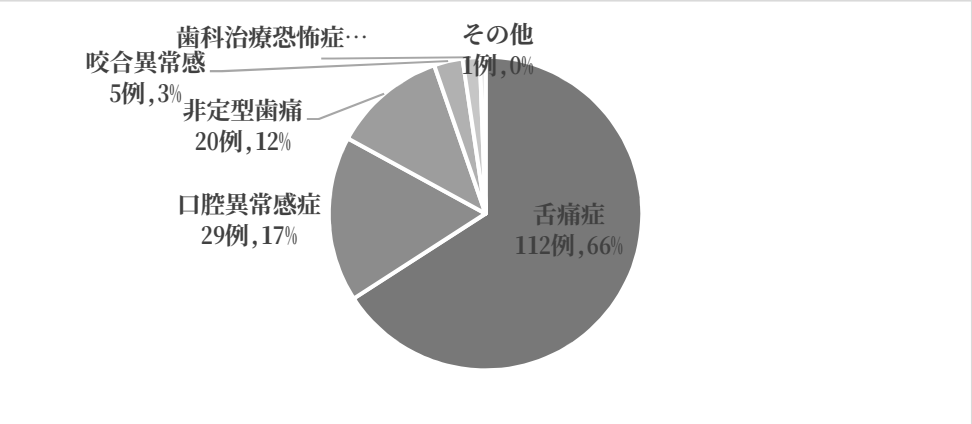

図２　疾患分類

表１　予後に影響する因子に関するロジスティック回帰分析

変数	オッズ比	95%信頼区間		有意確率
年齢 （65 歳以上）	1.03	0.38	2.79	0.95
性別（男）	0.64	0.21	1.95	0.43
病悩期間 （24 か月以内）	3.05	1.12	8.31	0.03*
発症の契機 （契機なし）	0.85	0.32	2.56	0.85
精神科既往	1.51	0.41	5.49	0.54

＊$p<0.05$

脳機能画像的研究

口腔異常感症の患者で、レヴィー小体型認知症を発症した症例の報告を行った。本症例では、以前我々が報告したのと同様に、前頭葉や側頭葉における脳血流左右差を認めたが、同時に後部帯状回や楔前部の血流低下所見を認めた。レヴィー小体型認知症の前駆症状として口腔異常感症を認めた症例を初めて報告した。

その後、PBS 患者でも SPECT 撮影を行い、症例対象研究を行った。PBS 患者と健常者との直接比較では有意差が見出せず、PBS 患者の精神科疾患の有無で分類するも、やはり著明な脳血流パターンの差が認められなかった（図３）。

しかし、咬み合わせの違和感のある歯の場所（左右）によって検討すると、左側に症状がある患者では、うつ病既往が多いことが判明した。さらに、症状の部位で、右、左、両側かの 3 グループに分類し、脳活動の状態に差があるのか検討した。その結果、変則的に症状がある患者では、違和感と同側の頭頂葉の脳血流が反対側よりも多くなっていることが示唆された。一方、視床では、症状と反対側の脳血流が、同側よりも増加していることが示唆された（図４、５）。

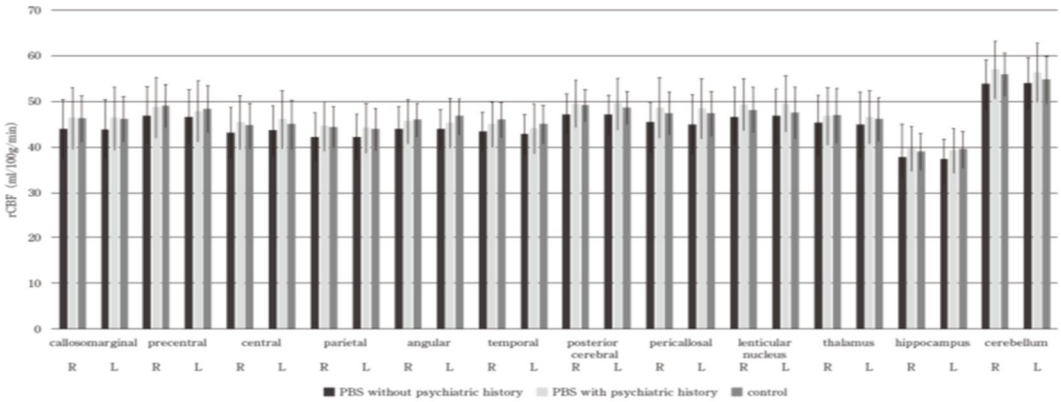

図３：PBS 患者と、コントロール不良群の脳血流量の比較
精神疾患の併存の有無に関わらず、前頭葉や側頭葉など、いずれの脳領域でも患者と健常者とで脳血流パターンには有意差を認めない。

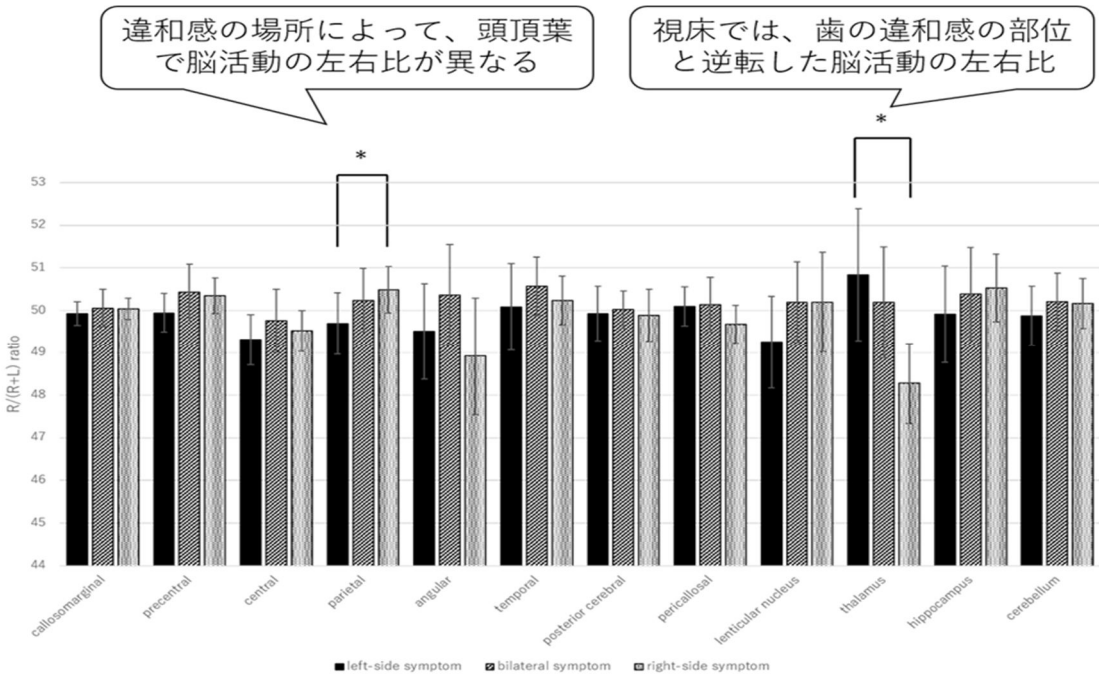

図４：症状の部位（左右）と局所脳血流量
それぞれの領域での脳活動の左右比をみて、左右比（R/R+L ratio）について解析している。右側に症状がある場合は右側の頭頂葉で血流が増加しており、右側の前頭葉でも血流が増加している傾向がある。視床では、逆に左側の血流が増加している。

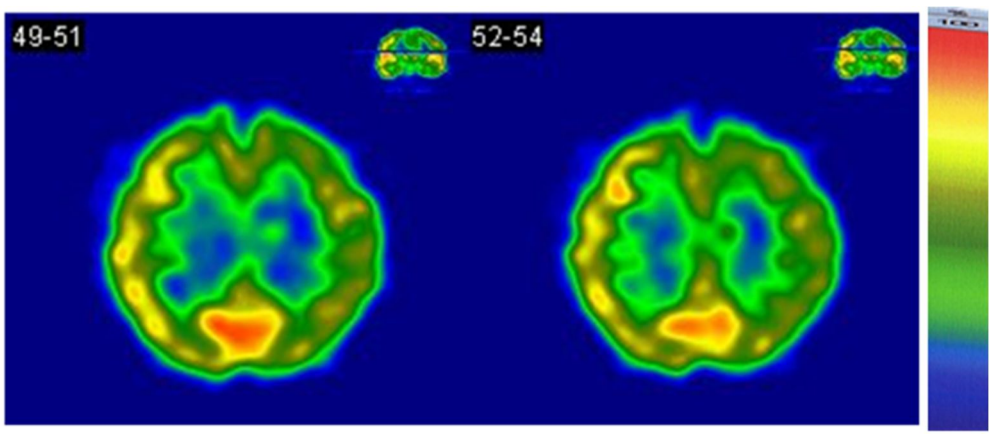

図５：右側に症状のある PBS 患者の脳血流 SPECT 画像
頭頂葉や前頭葉などで血流アンバランスがあり、右側の血流が増加している。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計4件（うち査読付論文　4件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　3件）

１．著者名 Umezaki Yojiro、Tu Trang T. H.、Toriihara Akira、Sato Yusuke、Naito Toru、Toyofuku Akira	４．巻 42
２．論文標題 Change of Cerebral Blood Flow After a Successful Pharmacological Treatment of Phantom Bite Syndrome	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Clinical Neuropharmacology	６．最初と最後の頁 49～51
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/WNF.0000000000000328	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 Shinohara Yukiko、Umezaki Yojiro、Minami Ichiro、Watanabe Motoko、Miura Anna、Mikutsuki Lou、Kawasaki Kaoru、Sugawara Shiori、Trang Tu Thi Hyen、Suga Takayuki、Watanabe Takeshi、Yoshikawa Tatsuya、Takenoshita Miho、Motomura Haruhiko、Toyofuku Akira	４．巻 47
２．論文標題 Comorbid depressive disorders and left‐side dominant occlusal discomfort in patients with phantom bite syndrome	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Journal of Oral Rehabilitation	６．最初と最後の頁 36～41
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/joor.12872	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 Umezaki Yojiro、Miura Anna、Shinohara Yukiko、Mikuzuki Lou、Sugawara Shiori、Kawasaki Kaoru、Tu Trang、Watanabe Takeshi、Suga Takayuki、Watanabe Motoko、Takenoshita Miho、Yoshikawa Tatsuya、Uezato Akihito、Nishikawa Toru、Hoshiko Ken、Naito Toru、Motomura Haruhiko、Toyofuku Akira	４．巻 Volume 14
２．論文標題 Clinical characteristics and course of oral somatic delusions: a retrospective chart review of 606 cases in 5 years	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment	６．最初と最後の頁 2057～2065
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/NDT.S167527	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 梅﨑陽二朗，金光芳郎，澤本良子，豊福明，内藤徹	４．巻 35
２．論文標題 高齢者歯科外来における2017，2018年度の歯科心身症患者153名の臨床統計的検討	５．発行年 2020年
３．雑誌名 日本歯科心身医学会誌	６．最初と最後の頁 13-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計4件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 梅崎陽二朗，江頭留依，水谷慎介，山口真広，藤田拓，玉井恵子，牧野路子，内藤　徹
２．発表標題 内科通院中の高齢者における脳萎縮と口腔指標との関連
３．学会等名 第30回日本老年歯科医学会学術大会
４．発表年 2019年

１．発表者名 梅崎陽二朗、江頭留依、吉田瑞姫，山口真広、藤田拓、玉井恵子、牧野路子、内藤徹
２．発表標題 福岡歯科大学高齢者歯科学分野における歯科心身症患者の実態
３．学会等名 第46回福岡歯科大学学会総会
４．発表年 2019年

１．発表者名 Rui Egashira, Yojiro Umezaki, Shinsuke Mizutani, Toyoshi Obata, Toru Naito
２．発表標題 Relationship between cerebral atrophy and present teeth in elderly individuals.
３．学会等名 第97回IADR
４．発表年 2019年

１．発表者名 梅崎陽二朗、内藤徹
２．発表標題 福岡歯科大学高齢者歯科学分野における歯科心身症患者の実態
３．学会等名 日本顎関節学会総会・学術大会　日本口腔顔面痛学会学術大会　日本歯科心身医学会総会・学術大会
４．発表年 2018年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

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