

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：37114

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18654

研究課題名（和文）認知機能と口腔内感覚に関する脳機能画像的研究

研究課題名（英文）Brain imaging of cognitive function and oral dysesthesia

研究代表者

梅崎 陽二郎（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） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：高齢者を対象とした横断研究では、残存歯数が少ない場合は、全脳の萎縮が進行し、認知機能が低下する可能性が示唆された。口腔異常感症の症例報告では、ミルタザピンとブレクスピプラゾールの併用で症状が改善した。また、薬剤性の口腔異常感の症例を報告し、歯科外来においても、抗精神病薬使用時のジストニアの考慮が重要と考えられた。脳血流SPECT検査では、口腔異常感症の患者7例を対象に、症状が強い状態と改善状態の脳血流差を測定し、側頭葉等に変化が見られた。口腔内違和感と脳血流の関連が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般的な高齢者の場合、残存歯数が少ないと、全脳の萎縮が進行し、認知機能が低下していることが研究で明らかになりました。また、レビー小体型認知症との関連も指摘されている、口腔内の違和感を訴える口腔異常感症に対して、ブレクスピプラゾールとミルタザピンという薬剤によって改善が得られた症例を報告しました。また一方で抗精神病薬を使用していると、顎関節の異常が生じることも報告しました。脳血流を測る検査では、口腔異常感症の、症状が強い時と弱い時で、側頭葉などで血流の差があることを確認しました。これらの知見は、今後の認知症や口腔異常感症への歯科での対応に大きく寄与するものと考えられました。

研究成果の概要（英文）：First of all, a study of elderly subjects with a low number of remaining teeth suggested progressive atrophy of the whole brain, possibly resulting in cognitive decline. In a case report of oral dysesthesia, symptoms improved with the combination of mirtazapine and brexpiprazole. A case report of drug-induced oral dysesthesia was also presented, suggesting the importance of considering dystonia when using antipsychotic drugs in the dental outpatient setting. In the cerebral blood flow SPECT study, the difference in cerebral blood flow between the symptomatic and improved states was measured in 7 patients with oral dysesthesia, and changes were observed in the temporal lobe and other areas. A relationship between oral discomfort and cerebral blood flow was demonstrated.

研究分野：歯科心身医学

キーワード：口腔異常感症 口腔セネストパチー 歯科心身症 脳画像

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

認知症の予防や早期発見は、歯科でも種々の対応が求められている。厚生労働省の推計では、2025年には高齢者の20%以上が認知症に罹患するとされており、焦眉の状態といえる。記憶障害だけでなく、幻覚やせん妄、うつ状態といった所謂周辺症状(BPSD)と呼ばれる症状も、医療、介護の負担増大にもつながっている。

歯科と認知症に関する研究は、近年になって散見されるようになってきた。本邦では、AGES研究、鶴ヶ谷プロジェクト、久山町研究、大迫研究といった大規模コホート研究において、喪失歯数が多いと認知症発症のリスクが増大することが示唆されている。国外論文でも概ね同様の報告がなされている。さらに、咀嚼能力の低下自体が認知機能低下のリスクファクターであることも報告されている。これらの報告から、現在歯数、咀嚼能力の低下によって脳血流量が低下し、結果として海馬や全脳の萎縮が引き起こされ、認知機能が低下するという一連の仮設が導かれる。実際に、ラットやマウスを用いた実験では、咀嚼能力の低下が海馬の萎縮を引き起こすことが示されている。

このような背景をもとに、積極的な口腔ケア等の歯科介入が脳血流量を増加させることで、認知症予防にも有効と考える歯科医師も多いが、口腔内の刺激と認知機能に関する文献は現時点で見当たらない。一樣な口腔内への刺激を行っても、顎口腔系から中枢に至る複雑な経路を勘案すると、口腔内感覚の感受性を視野に入れた研究が必要になると考えられる。

2. 研究の目的

本研究は、主に口腔異常感症の患者に注目し、認知機能と口腔内感覚との関連解明を目的とする。認知機能は従来の認知機能検査や心理検査を使用する。さらに、脳機能画像検査を組み合わせることで、顎口腔系の感覚入力経路が認知機能の低下によりどのような影響を受けるのか、についても考察を進める。臨床的には、認知機能に応じた歯科治療の選択やオーダーメイドの口腔リハビリテーションの構築に寄与するものと期待される。

3. 研究の方法

まず、高齢者を対象として、口腔内状況と脳画像の関連を解析した。

次に、口腔内感覚が変容している、口腔異常感症などの患者を集積し、薬剤反応性を観察した。また一方で薬剤によって口腔内の感覚が変化している症例を集め、薬剤による顎口腔系への変化を観察した。その後、口腔異常感症の中でも特に疾患概念が確立している舌痛症に注目し、治療予後と心理検査の関連を検討した。最終的に、脳機能画像により、口腔異常感症患者において、症状が強い状態と安定した状態の変化を観察した。

4. 研究成果

認知機能、脳画像における全脳の萎縮と口腔内との関連

背景：近年の高齢化社会の進展に伴い、歯科医院で認知症患者に遭遇する機会が増加している。認知症の進行に伴い脳容積が減少することは多くの研究で示されている。これまでの研究で、歯の喪失や歯周炎と認知症発症との関連は報告されているが、その病態機序は解明されていない。本研究では、口腔内の状態と脳萎縮との関連を検討し、認知症患者への適切な対応について考察することを目的とした。

方法：本研究では、脳磁気共鳴画像法(MRI)を受けた15名の参加者を対象とした。参加者は60歳以上で、神経内科医により診断されたアルツハイマー病(AD)および軽度認知障害(MCI)を含む認知機能低下を呈していた。口腔内の状態、ライフスタイル、認知機能、脳萎縮に関する情報を収集した。認知機能はMini-Mental State Examination(MMSE)を用いて評価した。各患者のMR画像は、脳萎縮の程度を定量的に測定するために、ボクセルベースのアルツハイマー病特異的領域解析システム(VSRAD)を用いて解析した。

結果：対象は男性4例、女性11例であった。平均年齢は75.9歳(SD 6.7)、平均在歯数は15.0本(SD 11.1)であった。MMSEスコアの中央値は25.6(SD 3.7)であった。脳全体の萎縮の程度は、現存歯数($r = -0.72$, $p < 0.05$)および日常的な運動習慣の有無($r = -0.66$, $p < 0.05$)と有意に相関していた。

結論：本研究により、現在ある歯の数が認知症の進行度の指標となりうることが示された。認知症の進行を予防するためには、歯の保存と定期的な運動習慣の獲得が重要である可能性が示唆された。

歯科心身症と器質的な口腔疾患に関連した4症例

歯科心身症の診察において、器質的な所見の確認は特に注意を要する点と思われる。一度、本症と診断されると種々の愁訴がすべからくメンタル扱いを受けてしまい、器質的疾患の発見が遅れてしまう危険性がある。なかには舌痛症に悪性腫瘍やその他の粘膜疾患が紛れ込むことや、非

定型歯痛と歯根破折の鑑別が困難な症例もあり、初診時には細心の注意を払う必要がある。今回、我々は歯科心身症と器質的な口腔疾患に関連した4症例を経験し、良好な経過が得られたため報告する。

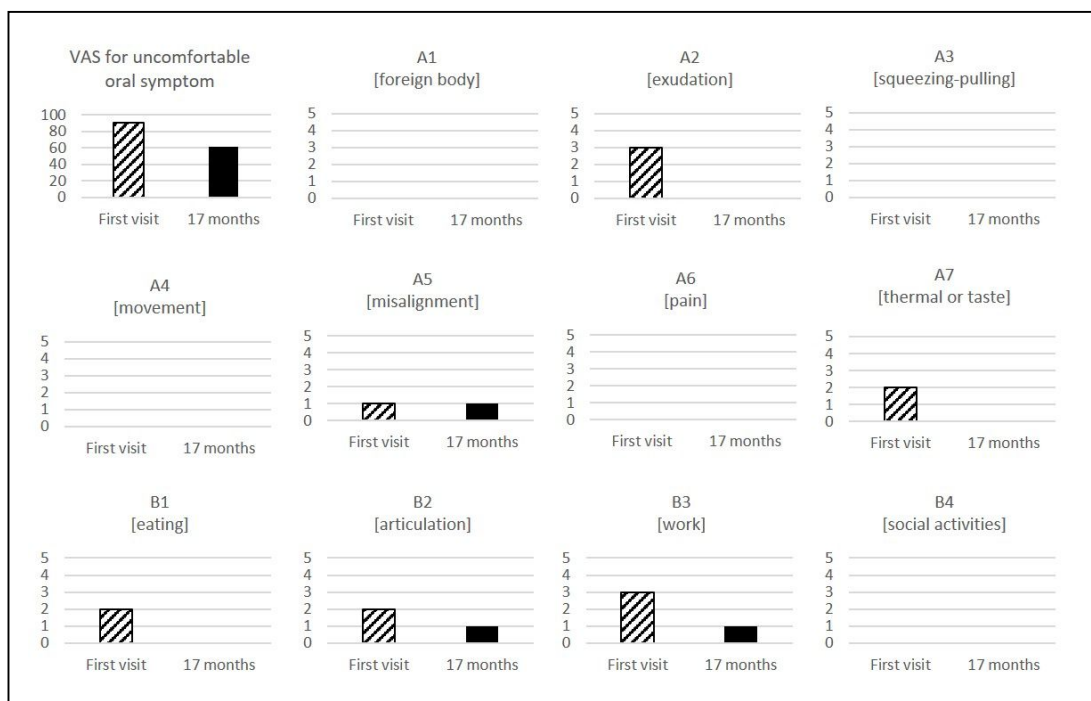
症例1, 2では舌痛症の治療途中で口腔カンジダ症を認めた。症例3は舌痛症と扁平苔癬の合併症例であった。症例4では、非定型歯痛疑いで当院受診するも、MRIによる精査の結果、三叉神経痛が判明した。症例で示したように、一旦、歯科心身症の診断が付いた後も、治療途中で粘膜疾患等が出現する症例も経験されるため、定期的な口腔内診査は重要である。特に心身医学的な治療が奏功し、経過が順調な時に疼痛が再燃した際には、歯科心身症の増悪なのか器質的な疾患によるものか慎重な判断が求められる。一方で、口腔内に器質的な異常所見がある患者に、歯科心身症の症状が併存する可能性があることも想定する必要がある。愁訴全体が口腔内所見で説明可能かどうかに着目することで、より適切な診断が可能になるとと思われる。

口腔異常感症患者に対するプレクスピプラゾールとミルタザピンの効果

目的：口腔セネストパシーは、器質的な所見を伴わない不快で奇妙な口腔感覚である。抗うつ薬や抗精神病薬を含むいくつかの治療法が有効であると報告されているが、難治性である。ここでは、最近承認されたD2部分作動薬であるプレクスピプラゾールを用いて治療した口腔セネストパシーの1例を報告する。

症例：57歳の女性が切歯の「ふにゃふにゃした感じ」を訴えて受診した。さらに、不快感のために家事を行うことができないとのことであった。当初はアリピプラゾールを使用するも、症状不変であった。しかし、ミルタザピンとプレクスピプラゾールの併用で著明な改善が得られた。患者の口腔内の不快感のVASスコアは90から61に減少し、OralDRSの各スコアでも改善が認められた(図)。また、日常生活においても、家事を再開できるほどの改善が得られた。

結論：プレクスピプラゾールとミルタザピンは口腔セネストパシーの治療薬として考慮しても良いと思われた。



オランザピンにより薬剤性開咬を呈した患者の一例

背景：ジストニアは抗精神病薬の副作用として報告されているが、訴えが複雑であるため、歯科医がその症状を発見することはまれである。

症例：74歳の女性が開咬と顎の痛みを訴えて受診した。患者にはうつ病の既往歴があり、オランザピンなどの薬物治療を受けていた。既往歴および病歴から、顎関節ジストニアと診断した。精神科医と連携し、オランザピン治療を中止したところ、開咬と顎痛の消失を認めた。

結論：抗精神病薬を服用している患者が開咬を訴えた場合、歯科医師としては、顎関節ジストニアを考慮すべきであり、不可逆的な処置は避けるべきと思われた。

舌痛症患者における、治療予後とPFスタディを用いた攻撃性との関連

目的：舌痛症(Burning mouth syndrome: BMS)は、原因となる病変を伴わない慢性的に続く口腔内の灼熱感や不快感を特徴とする。本研究では、投影的心理検査であるRosenzweig Picture Frustration study (PF study)検査を用いて、BMS患者の性格特性と治療経過との関連を検討した。

方法:2017年4月から2021年3月の間に当院でBMSと診断された外来患者からデータを収集した。データは28名のBMS患者について分析され、そのうち9名は3ヵ月より早く著明な改善がみられ(早期反応者;ER)、その他の19名は3ヵ月以内に著明な改善がみられなかった(非早期反応者;NER)。

結果:初診時のBMS疼痛に対するVASスコアの平均は、ERで52.8点、NERで59.6点であった(有意差なし)。PF研究において、ERとNERの間で攻撃性の種類と方向性に有意差は検出されなかった。対照的に、ERのGCRスコア(63.7%)は、NERのCGRスコア(51.4%)よりも有意に高かった。(図)

結論:PF研究に反映された個人の性格特性が、BMSの改善経過に影響を与えた可能性が示唆された。BMS患者の特性を理解し、より良好な治療結果を得るためには、患者の性格構成に関するさらなる研究が必要と思われる。

	ER	NER	p value
E'	2.56 ± 1.33	1.68 ± 1.33	n.s.
E, E_	1.83 ± 2.09	3.39 ± 2.23	n.s.
e	1.72 ± 1.57	2.37 ± 1.53	n.s.
l'	1.78 ± 1.38	1.58 ± 1.37	n.s.
l, l_	4.28 ± 1.30	4.16 ± 1.42	n.s.
i	2.28 ± 1.44	2.42 ± 1.46	n.s.
M'	2.44 ± 1.36	2.05 ± 1.36	n.s.
M	4.61 ± 1.73	3.84 ± 1.68	n.s.
m	1.72 ± 1.10	1.66 ± 1.05	n.s.
Cat. E	6.11 ± 2.36	7.45 ± 2.54	n.s.
Cat. l	8.33 ± 0.97	8.16 ± 2.15	n.s.
Cat. M	8.78 ± 1.84	7.55 ± 1.70	n.s.
O-D	6.78 ± 2.12	5.32 ± 2.24	n.s.
E-D	10.72 ± 1.35	11.39 ± 2.41	n.s.
N-P	5.72 ± 2.09	6.45 ± 2.77	n.s.
GCR (%)	63.69 ± 11.20	51.44 ± 9.54	p = 0.009
GCR in SBS (%)	68.89 ± 11.70	64.12 ± 16.70	n.s.
GCR in EBS (%)	59.72 ± 14.80	41.82 ± 9.05	p = 0.002

脳血流 SPECT 検査による、口腔異常感症患者の症状と脳血流の関連

口腔異常感症患者7名に対して、ガム咀嚼などで口腔症状が改善している時と、症状が持続している時の脳血流の状態を比較した。

症例は女性6名、男性1名で、平均年齢は61.1歳であった。対処行動としてはガム咀嚼2名、飲水2名と、飴の使用、マウスピース装着、義歯装着がそれぞれ1名であった。Statistical Parametric Mapping (SPM)解析の結果、定常状態に比べて症状緩和時には左傍中心小葉、左中心後回で血流が有意に増加し、左紡錘状回、左中前頭回、左上側頭回、右視床で血流が低下していた。各脳領域における血流値の解析では、定常状態で認めた側頭葉や頭頂葉における右側優位の脳血流左右差は、症状緩和時に拡大する傾向が認められた。

以上の研究結果から、まず、現存歯数が減少している患者では、認知機能が低下しており、全脳の萎縮が進行する可能性が示された。また、口腔異常感症患者では器質的な疾患に十分な留意が必要な事、プレクスピプラゾールやミルタザピン等の抗うつ薬が有効な可能性があること、薬物療法を行ううえでジストニアに注意する必要があること、性格特性が治療予後に関連すること、側頭葉などにおける血流の変化が症状の変化に伴っていることなどが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Umezaki Yojiro, Motomura Haruhiko, Egashira Rui, Toyofuku Akira, Naito Toru	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 A Case of Oral Cenesthopathy Treated With the Combination of Brexpiprazole and Mirtazapine	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 Online
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/WNF.0000000000000545	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 梅崎 陽二郎、金光 芳郎、澤本 良子、内藤 徹	4. 巻 38
2. 論文標題 歯科心身症と器質的な口腔疾患に関連した4症例	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 日本歯科心身医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 20～25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11268/jjpsd.38.1-2_20	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 Umezaki Yojiro, Egashira Rui, Motomura Haruhiko, Naito Toru	4. 巻 21
2. 論文標題 Oromandibular dystonia induced by olanzapine and mirtazapine: A case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oral Science International	6. 最初と最後の頁 304～307
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/osi2.1216	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 Umezaki Yojiro, Egashira Rui, Motomura Haruhiko, Tu Trang T, Naito Toru	4. 巻 Epub
2. 論文標題 Relationship Between Clinical Course of Treatment for Burning Mouth Syndrome in Early Period and Aggression Using Rosenzweig Picture Frustration Study: A Retrospective Observational Study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7759/cureus.60174	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Egashira Rui, Umezaki Yojiro, Mizutani Shinsuke, Obata Toyoshi, Yamaguchi Masahiro, Tamai Keiko, Yoshida Mizuki, Makino Michiko, Naito Toru	4. 巻 144
2. 論文標題 Relationship between cerebral atrophy and number of present teeth in elderly individuals with cognitive decline	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Gerontology	6. 最初と最後の頁 111189 ~ 111189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2020.111189	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Umezaki Yojiro, Motomura Haruhiko, Uezato Akihito, Naito Toru, Toyofuku Akira	4. 巻 38
2. 論文標題 The similarities and differences between oral cenesthopathy and burning mouth syndrome in the elderly	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gerodontology	6. 最初と最後の頁 321 ~ 322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ger.12564	査読の有無 無
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8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 梅崎 陽二郎、江頭留依、内藤徹
2. 発表標題 薬剤性開咬と思われたうつ病患者の一例
3. 学会等名 第33回日本老年歯科医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梅崎 陽二郎、佐久間 有穂、古賀 千尋、澤本 良子、金光 芳郎、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動向 ~ コロナ禍での受療行動と診察形態の変化について ~
3. 学会等名 第36回 日本歯科心身医学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yojiro Umezaki
2. 発表標題 Halitophobia in the psychosomatic dentistry: a case and literature review.
3. 学会等名 第35回日本歯科心身医学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅崎陽二郎
2. 発表標題 本学高齢者歯科学分野における歯科心身症の実態
3. 学会等名 第35回日本歯科心身医学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅崎陽二郎
2. 発表標題 福岡歯科大学高齢者歯科外来における歯科心身症治療の実践
3. 学会等名 第37回日本歯科心身医学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梅崎陽二郎
2. 発表標題 歯科心身症における器質的異常所見の考え方.
3. 学会等名 第37回日本歯科心身医学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梅崎陽二郎、本村春彦、古賀千尋、内藤徹
2. 発表標題 舌痛症患者における攻撃性と治療予後の関連についてのPFスタディを使用した解析
3. 学会等名 第38回日本歯科心身医学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梅崎陽二郎、益崎与泰、江頭留依、内藤徹
2. 発表標題 舌痛症患者における攻撃性と治療予後
3. 学会等名 第50回福岡歯科大学学会総会
4. 発表年 2023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
---------	---------