

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24593141

研究課題名(和文) 歯科心身症の診断・治療体系の構築と病態解明に関する研究

研究課題名(英文) Clinical study on diagnosis and treatments for Oral Psychosomatic Disorders and their pathophysiology

研究代表者

豊福 明 (Toyofuku, Akira)

東京医科歯科大学・医歯(薬)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) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：歯科領域の不定愁訴を呈する歯科心身症は、とかく「精神的な症状」と敬遠されがちである。しかし、本研究の結果、本症の7-80%は明らかな精神疾患とは看做されず、鑑別には発症の契機の確認が有用であることが明らかになった。さらに脳機能画像研究の結果から、本症患者には側頭葉や前頭葉を中心とした広汎な領域で局所脳血流量の左右差があることが確認され、口腔の「不定愁訴」の裏付けとなる脳機能のアンバランスが存在することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Oral psychosomatic disorders show various medically unexplained oral symptoms. They are often regarded as “psychogenic”, but our data shows that 7-80% of them are not diagnosed as real mental disorders. Checking triggers at onset is useful to discriminate them from mental disorders. Our brain imaging studies detect significant right dominant blood flow asymmetries in broad areas of brain in these patients. These findings suggest some basal brain dysfunctions in these patients with medically unexplained oral symptoms.

研究分野：歯科心身医学

キーワード：歯科心身症 口腔セネストパチー Phantom bite 舌痛症 非定型歯痛 咬合異常感 SPECT 脳機能画像

## 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などが代表的疾患である。

これまで本症に対しては、「歯科の問題ではない」と忌避する歯科医師が多いのが実情であった。いわゆる「こころの専門家」に支援を求めるために、20年前から精神科へのリエゾン・コンサルテーションの必要性が唱えられてきた。しかし、精神科専門医から本症が「明確な精神障害と診断されることは少ない」ことを申請者は明らかにした。

本症患者は、歯科では不定愁訴扱いされ、心療内科や精神科では治療の対象外とされ、医療難民化しているのが現状である。我々は、本症患者の病態解明と、より効果的で効率的な治療法の開発を目指してきた。これまでの一連の臨床的研究から、我々は歯科心身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。すなわち本症患者はウソをついているのではなく、脳の中で「そう感じるようなエラー」が生じていると言える。よって治療においては、訴えの根底にある口腔感覚異常の問題を取り上げる必要があることを明らかにしてきた。

## 2. 研究の目的

本研究は、歯科心身症の診断基準の確立とそれに基づく治療技法の構築、および脳機能画像研究によるそれらの裏付けを目指すための研究基盤を確立する。

具体的には、以下の3点を目的とする。

- 1) 「歯科心身症」の診断基準の策定
- 2) 「歯科心身症」治療アルゴリズムの構築
- 3) 脳機能画像研究による「歯科心身症」の高次中枢性病態の解明

## 3. 研究の方法

歯科心身症の診断基準の確立とそれに基づく治療技法の構築、および生物学的指標に基づいた「歯科心身医学」体系の構築と研究基盤の確立のために、以下の研究項目を実施した。

- (1) 歯科心身症診断基準の策定
- (2) 臨床統計的調査と診断基準の整合性検証
- (3) 治療アルゴリズムの構築と検証
- (4) SPECT などによる歯科心身症の脳機能画像研究

## 4. 研究成果

### (1) 歯科心身症診断基準の策定

過去に作成した診断ガイドライン案を礎とし、当科外来患者の臨床データを基に歯科心身症の診断基準の策定を目指した。明らかな精神障害を除外するために導入した、PIPC(Psychiatry In Primary Care)の問診フォーマットがほぼ定着し、主治医ごとの診断バイアスを最小限に減らすように規格化できた。さらに口腔セネストパチーの評価基準を精神科と共同で策定し、BMC Psychiatry.に受理された。

### (2) 臨床統計的調査と診断基準の整合性検証

世界的にも1210名という過去最大の臨床統計的調査を行い、結果は日歯心身に掲載された。さらに咬合異常感(phantom bite)の患者130名の臨床統計的検討を行い、精神的疾患のcomorbidityと薬物反応性を検討した。その結果、真に精神科で治療を受けるべき本症患者は約20%にすぎないことや、歯科処置後に発症した患者群では精神科的既往歴が有意に少ないため、一概に精神疾患の部分症状とは言えないことを明らかにし、この領域で権威あるJ Psychosom Res.に掲載された。

### (3) 治療アルゴリズムの構築

歯科心身症に対する薬物療法の最適化を目的とし、三環系抗うつ薬に加え、SSRI、SNRI、NaSSAなどの投与薬剤の種類、初期用量、最大投与量、維持量、服薬継続期間などについて診療録を基にretrospectiveに検討した。また舌痛症の抗うつ薬への反応性に関する因子についての臨床的検討も行った。SSRIやSNRIより三環系抗うつ薬が有効な症例も相当数で認められた結果が得られたことを踏まえ、三環系抗うつ薬の有用性を見直しとその限界からdopamine partial agonist(DPA)の有用性を検討し、さらに最適な治療アルゴリズムの構築を目指している。

### (4) 脳機能画像研究

口腔セネストパチーを対象に9mTc-ECDによるSPECT(Single Photon Emission Computed Tomography:単一光子放射型コンピュータ断層撮影)をもちいた脳機能画像研究を施行した。その結果、本症患者では側頭葉を中心に広汎な脳領域における局所脳血流量の左右差があることを明らかにし、Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci、およびBMC Psychiatry.に受理されるなど海外でも高い評価を得た。

## 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20件)

Watanabe M, Umezaki Y, Miura A, Shinohara Y, Yoshikawa T, Sakuma T, Shitano C, Katagiri A, Takenoshita M, Toriihara A, Uezato A,

Nishikawa T, Motomura H, Toyofuku A. Comparison of cerebral blood flow in oral somatic delusion in patients with and without a history of depression: a comparative case series. BMC Psychiatry. 2015 Dec;15(1):422. doi: 10.1186/s12888-015-0422-0. (査読有)

Watanabe M, Umezaki Y, Suzuki S, Miura A, Shinohara Y, Yoshikawa T, Sakuma T, Shitano C, Katagiri A, Sato Y, Takenoshita M, Toyofuku A. ;Psychiatric comorbidities and psychopharmacological outcomes of phantom bite syndrome. J Psychosom Res. 2014 Nov 15. pii: S0022-3999(14)00390-0. doi: 10.1016/j.jpsychores. 2014.11.010. (査読有)

Uezato A, Toyofuku A, Umezaki Y, Watanabe M, Toriihara A, Tomita M, Yamamoto N, Kurumaji A, Nishikawa T. Oral Dysesthesia Rating Scale: a tool for assessing psychosomatic symptoms in oral regions. BMC Psychiatry. 2014 Dec 21;14(1):359. doi: 10.1186/s12888-014-0359-8. (査読有)

吉川達也、渡邊素子、鈴木スピカ、篠原優貴子、三浦杏奈、舌野知佐、片桐綾乃、佐久間朋美、竹之下美穂、佐藤佑介、豊福 明：舌痛症の抗うつ薬への反応性に関する因子についての臨床的検討。日歯心身 29(1):17-23,2014。(査読有)

竹之下 美穂、渡邊 素子、鈴木 スピカ、三浦 杏奈、篠原 優貴子、片桐 綾乃、佐藤 佑介、舌野 知佐、吉川 達也、佐久間 朋美、豊福 明；アミトリプチリンにアリピプラゾールの追加が奏功した非定型歯痛の 2 例、日歯心身 29 ( 1 ) : 34-38,2014. (査読有)

梅崎陽二郎、豊福 明：歯痛・顎関節痛。モダンフィジシャン 34 : 60-62、2014。(査読無)

豊福 明：うつ病患者への正しい向き合い方。ザ・クインテッセンス 33:88-97,2014 (査読無)

豊福 明：顎関節症の女性心身医学的問題。女性心身医学 18 : 366-369,2014. (査読有)

豊福 明：顎関節症と精神科疾患との comorbidity について。心身医 54 : 1020-1025、2014。(査読有)

豊福 明：咬合関連の不定愁訴をどう診るか？。東北矯正歯科学会誌 22(1) : 41-43 , 2014。(査読有)

Umezaki Y, Katagiri A, Watanabe M, Takenoshita M, Sakuma T, Sako E, Sato Y, Toriihara A, Uezato A, Shibuya H, Nishikawa T, Motomura H, Toyofuku A. : Brain perfusion asymmetry in patients with oral somatic delusions. Eur Arch of Psychiatry Clin Neurosci. 263(4)315-323, 2013. doi: 10.1007/s00406-013-0390-7. (査読有)

渡邊素子、梅崎陽二郎、鈴木スピカ、片桐綾乃、佐久間朋美、酒向絵美、吉川達也、竹之下美穂、豊福 明：顎矯正手術を契機に醜形恐怖が顕在化した 2 例。日歯心身 28 : 2-7、2013。(査読有)

片桐綾乃、梅崎陽二郎、渡邊素子、竹之下美穂、佐藤佑介、豊福 明：アリピプラゾールが奏功した口腔乾燥症（口腔セネストパチー）の 2 例。日歯心身 28 : 26-29、2013。(査読有)

梅崎陽二郎、佐藤佑介、渡邊素子、片桐綾乃、竹之下美穂、佐久間朋美、吉川達也、酒向絵美、豊福 明：症状の改善に伴い局所脳血流量の変化が見られた Phantom bite syndrome の 1 例。日歯心身 28 : 30-34 ,2013 . (査読有)

梅崎陽二郎、佐藤佑介、片桐綾乃、渡邊素子、竹之下美穂、佐久間朋美、吉川達也、酒向絵美、豊福 明：アミトリプチリンが奏功した Phantom bite syndrome の 1 例。日歯心身 27 : 44-49,2012. (査読有)

渡邊素子、片桐綾乃、梅崎陽二郎、佐久間朋美、酒向絵美、竹之下美穂、豊福 明；歯科心身医療外来を初診した 1210 名の臨床統計的検討。日歯心身 27 : 37-43 , 2012。(査読有)

Katagiri A, Shinoda M, Honoda K, Toyofuku A, Sessle BJ, Iwata K.; Satellite glial cell P2Y12 receptor in the trigeminal ganglion is involved in lingual neuropathic pain mechanisms in rats. Molecular Pain 2012 Mar 30;8:23 doi: 10.1186/1744-8069-8-23. (査読有)

Abiko Y, Matsuoka H, Chiba I, Toyofuku A. ; Current evidence on atypical odontalgia – Diagnosis and clinical management. Int J Dent. 2012; 2012:518548. 6 pages doi:10.1155/2012/518548 (査読有)

吉川達也、豊福 明；身体疾患と向精神薬歯科領域 日本臨床 70(1)122-125、2012。(査読無)

豊福 明：痛み治療の今 歯痛・顎関節痛臨床と研究 89(2)195-200、2012. (査読無)

〔学会発表〕(計 54 件)

豊福 明; 口腔領域の慢性疼痛 第 6 回こころとからだの救急学会教育講演、平成 26 年 11 月 15 日、政策研究大学院大学 東京。

Motoko Watanabe, Yojiro Umezaki, Supika Suzuki, Anna Miura, Yukiko Shinohara, Tatsuya Yoshikawa, Tomomi Sakuma, Chisa Shitano, Miho Takenoshita, Akira Toriihara, Akihito Uezato, Toru Nishikawa Haruhiko Motomura, Akira Toyofuku. :Compaision of the cerebral blood flow in oral somatic delusion with and without depression. The 16th Congress of Asian College of Psychosomatic Medicine、Jakarta, August 22-23rd 2014

Miho TAKENOSHITA, Motoko WATANABE, Supika SUZUKI, Anna MIURA, Yukiko SHINOHARA, Tomomi SAKUMA, Chisa SHITANO, Tatsuya YOSHIKAWA, Akira TOYOFUKU; Effectiveness of antidepressants for the treatment of persistent nonorganic oral pain and their psychiatric history. The 16th Congress of Asian College of Psychosomatic Medicine, Jakarta, August 22-23 rd 2014

豊福 明; 治らない歯痛、合わない義歯をどうするか? - 中枢から見た歯科医学と歯科薬物療法学 - 第 34 回日本歯科薬物療法学会教育講演、平成 26 年 6 月 21 日、大阪医科大学、大阪市

豊福 明; 中枢からみた歯科医学 - 歯科心身症の臨床と研究 - 第 74 回九州歯科学会平成 26 年 5 月 31 日、九州歯科大学、北九州市

豊福 明; 咬合関連の不定愁訴をどう診るか? 第 30 回東北矯正歯科学会学術大会シンポジウム「歯科治療と心の問題」平成 26 年 5 月 25 日、こらっせ福島、福島市

豊福 明; 歯科心身症患者の気づきを得るための 2, 3 の工夫。第 53 回日本心身医学会九州地方会シンポジウム「患者の理解や気づきを促す治療者の語り “言葉の薬” 平成 26 年 1 月 26 日、湯布院厚生年金病院。由布市。

Miho TAKENOSHITA, Ayano KATAGIRI, Yojiro UMEZAKI, Motoko WATANABE, Emi SAKO, Tomomi SAKUMA, Tatsuya YOSHIKAWA, Akira TOYOFUKU: Psychiatric comorbidity and treatment on patients with Atypical Odontalgia. 23<sup>rd</sup> world congress of psychosomatic medicine, Lisbon, 12-14 September 2013.

Motoko Watanabe, Yojiro Umezaki, Supika

Suzuki, Ayano Katagiri, Tomomi Sakuma, Emi Sako, Miho Takenoshita, Akira Toyofuku : Phantom Bite Syndrome: Comorbid psychiatric disorders and psychopharmacological efficacy . 23<sup>rd</sup> world congress of psychosomatic medicine, Lisbon, 12-14 September 2013.

片桐綾乃、豊福 明: ラット三叉神経脊髄路核尾側亜核におけるオレキシン下降性機構の役割。第 28 回日本歯科心身医学会総会、平成 25 年 7 月 13 日、14 日、福岡。

片桐綾乃、篠田雅路、豊福 明、岩田幸一; 舌神経損傷 rat TG における CGRP 陽性細胞 - 衛星細胞の機能連関に対するリン酸化 ERK の関与。第 6 回 三叉神経領域の感覚運動統合機能研究会、2013 年 7 月 7 8 日、東京

Yojiro Umezaki, Ayano Katagiri, Motoko Watanabe, Miho Takenoshita, Tomomi Sakuma, Emi Sako, Yusuke Sato, Akira Toriihara, Akihito Uezato, Hitoshi Shibuya, Toru Nishikawa, Haruhiko Motomura, Akira Toyofuku : Brain perfusion asymmetry in patients with oral somatic delusions. 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry, 23-27 June 2013, Kyoto, Japan.

Motoko Watanabe, Yojiro Umezaki, Ayano Katagiri, Tomomi Sakuma, Emi Sako, Miho Takenoshita, Akira Toyofuku : Phantom bite syndrome : comorbid psychiatric disorders and psycho -pharmacological efficacy: 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry, 23-27 June 2013, Kyoto, Japan.

大和田 潔、豊福 明、他: ナラトリプタン 0.5 錠の片頭痛と神経性歯痛への有効性。第 54 回日本神経学会学術大会、2013 年 5 月 29 日~6 月 1 日、東京。

上里 彰仁、豊福 明、梅崎 陽二郎、鳥井原 彰、山本 直樹、車地 暁生、西川 徹: 口腔異常感評価尺度 Oral PRS の開発と信頼性評価。第 32 回日本精神科診断学会 平成 24 年 11 月 22-23 日、沖縄。

片桐綾乃、篠田雅路、豊福 明、岩田幸一; 舌神経圧迫モデルラットに発症する機械的および熱痛覚過敏に対する Satellite glial cell における P2Y12 receptor の関与。第 22 回日本歯科医学会総会、平成 24 年 11 月 9 11 日、大阪。

渡邊素子、片桐綾乃、梅崎陽二郎、佐藤智子、佐久間朋美、酒向絵美、竹之下美穂、豊福 明: 歯科インプラント治療術後の “不定愁訴” に関する心身医学的研究。第 22 回日本歯科医学会総会、平成 24 年 11 月 9 日-11

日、大阪。

梅崎陽二郎、片桐綾乃、渡邊素子、竹之下美穂、佐久間朋美、酒向絵美、佐藤佑介、豊福 明：口腔セネストパチーの脳機能画像所見について。第22回日本歯科医学会総会、平成24年11月9日～11日、大阪。

渡邊素子、片桐綾乃、梅崎陽二郎、佐久間朋美、酒向絵美、竹之下美穂、豊福 明：過去3年間における当科初診患者の臨床統計的検討。第27回日本歯科心身医学会学術大会、平成24年9月1日-2日、川越。

Umezaki Y, Katagiri A, Watanabe M, Takenoshita M, Sakuma T, Sako E, Sato Y, Toriihara A, Uezato A, Shibuya H, Nishikawa T, Motomura H, Toyofuku A : Brain perfusion asymmetries in patients with oral somatic delusions. 2nd CNS disease world summit, San Francisco, Sep 13-14, 2012.

21 Ayano Katagiri, Masamichi Shinoda, Akira Toyofuku, Koichi Iwata.; Satellite cell-P2Y12 receptor in the trigeminal ganglion is involved in mechanical and thermal hyperalgesia in rats with lingual nerve injury. International Association for the Study of Pain, Milan, Aug 27-31 2012.

22 Miho Takenoshita, Tomoko Sato, Ayano Katagiri, Yojiro Umezaki, Motoko Watanabe, Tatsuya Yoshikawa, Akira Toyofuku : Clinical study on patients with Atypical Odontalgia. International Association for the Study of Pain, Milan, Aug 27-31 2012.

〔図書〕(計 8 件)

竹之下美穂 豊福 明：舌痛症（日本歯科薬物療法学会編 よくわかる歯科用薬剤ガイド 症例別処方プログラム）。デンタルダイヤモンド社 p6-11、2014。

竹之下美穂 豊福 明：舌痛症（朝波惣一郎他編 薬'15/'16 歯科 疾患名から治療薬と諸法令がすぐわかる本）クインテッセンス出版、p138-139、2014。

吉川達也、豊福 明：口腔内灼熱症候群、（神経症候群（第2版））別冊日本臨床31：899-903、2014。

豊福 明：心身医学的病態（戸塚靖則、高戸毅、監修：口腔科学）朝倉書店、東京 945-948、2013。

豊福 明 舌痛症：「著者名：コンテンツ名。監修：監修者名。今日の臨床サポート。永井良三、福井次矢、木村健二郎、上村直実、桑島巖、今井靖、嶋田元、編。エルゼビア・

ジャパン、2013（ウェブサイト：<http://clinicalsup.jp/jpoc/>）」

豊福 明：Phantom bite syndrome（宮岡等、日野原重明、監修：脳とこころのプライマリ・ケア シナジー出版、446-452、東京2013。

豊福 明：舌痛症。女性医療とメンタルケア 創造出版、東京、98-110、2012。

藤澤政紀、豊福 明；咬合異常感覚、TMD Year Book 2012、クインテッセンス、東京、95-103、2012。

〔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/ompm-J.htm>

6. 研究組織

(1) 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：1 0 2 5 8 5 5 1