

プラセボ効果と歯科治療

— Medically Unexplained Oral Symptoms (MUOS)を生じさせないために—

渡邊 毅¹⁾, 美久月瑠宇¹⁾, 三浦和仁^{1,2)}
須賀隆行¹⁾, 長嶺敬彦³⁾, 豊福 明¹⁾

要旨

舌痛症や口腔異常感症など口腔内に器質的異常所見を認めないにも関わらず、痛み、違和感など生じる症状を Medically Unexplained Oral Symptoms (MUOS) と呼ぶ。当科では年間 500～600 人の MUOS に苦しむ患者が受診しており、多くの患者が MUOS に苦しんでいることがわかる。MUOS を訴える患者の多くが歯科治療を経験しており、歯科治療に対する不平、不満を訴えることが多い。患者にとって歯科治療が自身の期待していたものと異なっていたことが MUOS を生じさせる一つの要因であると推測される。

プラセボ（偽薬）は、薬理作用が期待できないにも関わらず症状を改善させることが知られている。最近プラセボ効果を説明する概念として Bayesian brain というものが提唱されている。

本総説では MUOS および近年のプラセボ研究を紹介し、MUOS を生じさせない歯科治療のあり方について考察する。

Key words

placebo effect, dental treatment, Medically Unexplained Oral Symptoms (MUOS), bayesian brain, Shared Decision Making (SDM)

序 論

主に歯科治療後に原因のわからない口腔内の慢性疼痛や咬合の違和感などを訴える患者が多く存在する。これらの症状のことを Medically Unexplained Oral Symptoms (MUOS) と呼ぶ²³⁾。MUOS を発症してしまった患者は症状に苦しんでいるにも関わらず様々な検査を行っても器質的異常を認めず、気のせい扱いされることが多い。またこれら MUOS 患者はあくまで口腔内に原因があると考えており、歯科医師にとって、

精神科への受診を勧めることも難しく、対応に難渋することが多い。東京医科歯科大学歯学部附属病院 歯科心身医療外来ではこのような MUOS 患者を積極的に受け入れており、多くの MUOS 患者が受診している。

プラセボ効果とは、ある薬が薬理作用と独立して、症状を改善させることをいう⁸⁾。一方で、症状の悪化や副作用など薬理作用とは独立して症状が悪化してしまうことをノセボ効果と呼ぶ⁹⁾。最近、プラセボ効果やノセボ効果を説明する概念として、Bayesian brain という考え方が提唱

2019年3月4日受理

WATANABE Takeshi, MIKUZUKI Lou, MIURA Kazuhito, SUGA Takayuki, NAGAMINE Takahiko, TOYOFUKU Akira: Placebo effect and dental treatment

1) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 歯科心身医学分野 〒113-8549 東京都文京区湯島 1-5-45

2) 北海道大学大学院歯学研究院 口腔健康科学分野 高齢者大学歯科学教室 3) 三光舎

された¹⁹⁾。

本総説では MUOS および近年のプラセボ研究について紹介し、MUOS を生じさせない歯科治療のあり方について、Bayesian brain という考え方に基づいて考察する。

1. Medically Unexplained Oral Symptoms (MUOS)

代表的な MUOS として、舌痛症 (Burning Mouth Syndrome)、非定型歯痛 (Atypical Odontalgia)、Phantom Bite Syndrome、口腔異常感症 (Oral Dysesthesia / Oral Cenesthopathy) の 4 つが挙げられる。舌痛症は、国際頭痛学会の最も新しい分類では、Painful lesions of the cranial nerves and other facial pain の下に分類され、"intraoral burning or dysaesthetic sensation, recurring daily for more than 2 hours per day over more than 3 months, without clinically evident causative lesions" (臨床的に明らかな原因病変がないにも関わらず、3 ヶ月以上の間、毎日 2 時間以上定期的に起こる口腔内の灼熱感や異常感覚) と定義されている¹¹⁾。非定型歯痛は、現存する歯科の検査では明らかな原因が認められない歯痛であり、国際頭痛学会の分類では、非定型顔面痛の亜種として分類されている¹⁸⁾。複数の歯科医師からの度重なる咬合調整を受けながら、自身の理想の咬合を探し続ける症状、Phantom Bite Syndrome は 40 年以上前から報告されている¹⁶⁾。また、口腔内から粘液が溢れ出る感覚やぬめぬめした感覚など様々な口腔内の異常感覚を訴える、口腔異常感症についても報告されている²¹⁾。

これら MUOS 患者は、症状はあるものの、様々な検査の結果、訴えに見合う器質的異常所見を認めず、多くの医療機関において気のせい扱いされることが多い。歯科医師が MUOS 患者に遭遇した際には精神科に紹介することを勧める報告も多いが¹⁵⁾、MUOS 患者は口腔内に原因があると思っっているために歯科医師が、精神科受診を勧めても上手くいかないことが多い²⁶⁾。

MUOS 患者の多くは歯科治療を経験しており、

「詳しい説明もなくインプラントを入れられてしまった」「いきなり削られてしまったから噛み合わせがおかしくなった」など歯科医院に対する不満を訴える患者も少なくない。東京医科歯科大学歯学部附属病院 歯科心身医療外来では、このような MUOS 患者を積極的に受け入れている。我々は MUOS 患者の診療を通して、MUOS の病態解明、より良い治療法の開発さらには MUOS を予防する方法について日々研究、考察を行っている。

2. プラセボ効果

真のプラセボ効果 (true placebo effect) とはランダム化比較試験におけるプラセボ投与群で見られた効果と同義ではなく、プラセボ効果から何も投与しない無治療群で見られた非特異的効果を引いたものである⁶⁾。真のプラセボ効果はその病態に対して、薬効では説明できない改善効果が生じている。単なる気のせいではなく、プラセボを服用することで、脳内の神経伝達に変化し、病態が改善することである。真のプラセボ効果が認められやすい 3 大疾患は「パーキンソン病」「慢性疼痛」「うつ病」である^{7,13)}。MUOS の中で大きな割合を占める疾患として、舌痛症、非定型歯痛があり、これら口腔内の慢性疼痛の治療に対して我々は低容量の抗うつ薬を用いることが多い²⁴⁾。薬を処方する際にも薬理効果に加えてプラセボ効果を生じさせるように、期待を持たせるように (過度な期待は持たせないように) 処方することを心がけている。

プラセボは過去 20 年間の研究から、主観症状や、神経伝達物質の調整に関与することが示されてきた⁸⁾。また安静時 fMRI のデータから、プラセボ鎮痛が得られやすいかどうかの予測ができるという報告もある²²⁾。プラセボに症状の改善効果があることはわかってきたが、臨床において倫理的に用いても良いのかどうかという問題が生じてしまった。今までの考え方だと、プラセボが効果を発揮するためには、偽薬を「こ

の薬は効きますよ」と患者を騙すか、偽薬であることを隠しながら処方する必要があるからである。このことが、プラセボを臨床で用いることの倫理的な障壁となっていた¹²⁾。今まで、プラセボ効果が生じる際に、その薬が偽薬であるかどうか知らされなかったために、「この薬は効くかも？」と期待しながら服用することが、効果を生み出すと考えられてきたが、近年、偽薬であることを患者に伝えて効果を検討する「Open label placebo」という分野の研究が盛んである¹²⁵⁾。偽薬であることを患者に示してから用いるので、倫理上の問題もなく、患者も正直に話してもらえれば偽薬を服用しても良いと考えているという報告もあり³¹⁰⁾。研究もしやすい。これら Open label placebo 研究の研究者らは偽薬が効くメカニズムとして、偽薬であることの説明を受けた以降に生じる「この薬は何の効果もない」「この薬は効くかも」という対立した考えが、自覚症状に含まれる中枢性感作を弱めるのではないかと考えている。

今後、プラセボ研究が進み、プラセボ効果をより臨床に用いやすくなることで、より多くの MUOS 患者を救うことができるようにと期待している。

3. ノセボ効果

ランダム化比較試験において、プラセボに割り当てられた群において、症状の悪化や、様々な症状を訴える患者がいる。この現象の説明として、一つは患者がもともと持っていた頭痛などの症状があり、患者がその症状を薬のせいだと勘違いしてしまうこと、もう一つは副作用が記載されている注意書きや説明などにより、患者が異常に警戒してしまうことによるものである²⁾。ノセボ効果についての報告は今まで、この2つの作用が混在していた。この問題を解決するために、最近、プラセボ処方群の他に無処方群を比較した論文を集めたシステマティックレビューが発表された⁹⁾。このシステマティックレビューでは少なくとも3つの試験において

生じた症状として頭痛 (18%)、吐き気 (7.7%)、疲労感 (7.11%)、不眠 (5.7%)、灼熱感 (5.11%)、傾眠 (5.56%)、便秘 (6.43%) が挙げられていた。我々は、MUOS 患者に対して、抗うつ薬を処方することが多い。抗うつ薬の副作用として、抗コリン作用による、眠気、口の渇き、便秘などが生じることがあり、処方前に患者に説明している。服用後、患者からこれら副作用を訴えられることが多いが、単なる薬理作用だけではなく、ノセボ効果も影響しているのではないかと考えられる。

また、MUOS も歯科治療におけるノセボ効果によって生じるのではないかと推測される。削られると噛み合わせが変わる、麻酔をされると痺れてしまう、など歯科治療によって生じるあらゆる危険性を患者が異常に警戒してしまうことが、歯科治療後に残存症状が残ってしまう一因となりうるのではないかと考えている。

4. Bayesian brain

最近、プラセボ効果やノセボ効果、Medically Unexplained Symptoms (MUS) を説明する概念として、Bayesian brain という考え方が提唱されている¹⁹⁾。Bayesian brain とは、知覚する過程を、感覚のインプット、過去の経験、状況から得られる手がかりを統合したものをもとに予測する過程であると捉えるものである。この考え方の基本が、ベイズの定理として知られる確率の法則に従って脳が現実世界を知覚していると考えることにある。

脳は今までの経験や現在の状況から無意識のうちにトップダウン的に身体や、現実世界の状態について予測を立てている。それに対し、ボトムアップ的に感覚のインプットが身体中の感覚受容器から入ってくる。このトップダウン的な感覚インプット予測とボトムアップ的な実際の感覚インプットのずれが予測エラーとなり、今後の予測精度を上げるための情報となる (図1)。

この考え方が示しているのは、我々が知覚しているこの現実、現実そのものではなく、脳

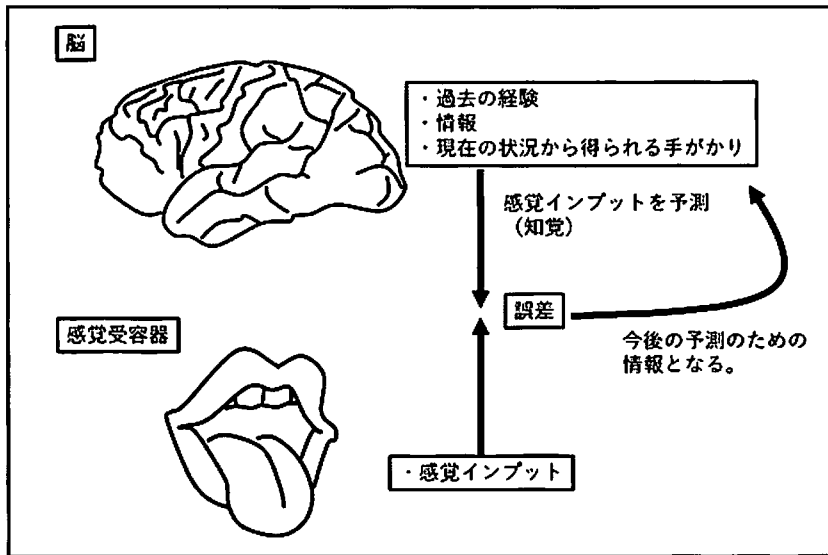


図1 Bayesian Brain

が推測しているものに過ぎないということである。この推測は次から次へと入ってくる感覚インプットにより洗練されていく。

鎮痛薬や抗不安薬など症状を軽減する薬を伏せた状況で服用させるよりも、すべて伝えた状態で服用させると大幅な改善が見られることが示されている¹⁾。服用させる前に情報を伝えることで、薬理作用以上の影響を与えることができる例である。このことから、治療の事前に与える情報が、治療効果を高める方向にも、治療を困難にさせる方向にも影響しうることが推測される。

5. MUOS を生じさせない歯科治療

Bayesian brain という知覚の過程の考え方を紹介した。MUOS も歯科治療における患者の脳の知覚予測のエラーに起因するものではないかと推測される。自分の口腔内の症状に対して、予測される歯科治療およびその結果が思ったものと違うことで、知覚予測と、感覚インプットの誤差が生じる。通常であれば今後の知覚予測の修正に利用される感覚インプットの誤差が、繰り返される歯科治療や歯科医師への不信感により増大してしまった結果が、MUOS となりうると考えられる。近年インフォームドコンセン

トは当たり前のように行われているが、患者－医療者間のトラブルを無くすためという意味合いが強いように思われる。しかし、不十分なインフォームドコンセントにより、患者の脳において、自分の症状に対して予測しうる歯科治療と実際歯科治療を受けたことによる感覚インプットの誤差が生じることにより MUOS を生じるとすれば、より徹底したインフォームドコンセントが求められると考えられる。

しかし、患者－医療者間に存在する情報の非対称性のために、インフォームドコンセントを行っていたとしても、患者が望む治療と医療者が推奨する治療が異なる報告がある¹⁴⁾。また、この報告では医療者の専門性によっても推奨する治療が異なることも示されている。価値観が異なる患者と医療者が治療方針を決定していく過程に注目した Shared Decision Making (SDM) という研究分野が知られている。図2のような Controlled Preferences/Perception Scale (CPS) という指標を用いて、患者、医療者がそれぞれどのように決定していったか（患者主体、医療者主体、もしくは歩み寄って決定していったか）を評価するものである^{5,20)}（図2）。SDM に関する研究は非可逆的な治療である外科領域にお

<p>Active: Patient Controlled.</p> <p>Card A I prefer to make the final treatment decision.</p> <p>Card B I prefer to make the final treatment decision after seriously considering my doctor's opinion.</p>
<p>Collaborative: Jointly Controlled.</p> <p>Card C I prefer that my doctor and I share responsibility for deciding which treatment is best.</p>
<p>Passive: Provider Controlled.</p> <p>Card D I prefer my doctor to make the final decision, but only after my doctor has seriously considered my opinion.</p> <p>Card E I prefer to leave all treatment decisions to my doctor.</p>

図2 Controlled Preferences/Perception Scale(Degner et al.1997)

いて最も多くなされている¹⁷⁾が、歯科領域においては少ない。今後、一般歯科患者およびMUOS患者において、SDM研究を進めていくことを予定している。歯科診療におけるより良い患者-医療者間の意思決定に役立つ研究になることを期待している。

結論

当科では原因不明の口腔内の痛み、違和感などいわゆるMUOSに苦しむ患者が多く来院する。MUOS患者の多くは歯科治療経験者であり、歯科医師への不平、不満を訴えたり、複数の歯科医院への受診を繰り返す。脳は、痛みなどの知覚をインプットする際、今までの経験、知識からトップダウン的に知覚の予測を行う。この予測のずれが、感覚のずれとなる。患者は自分の症状に対して予測していた歯科治療と、実際受けた歯科治療およびその効果のずれが積み重なり、MUOSを生じていることが推測される。近年、価値観の違う患者、医療者がお互いの考

えを共有しながら、治療法を決定していく過程に注目するSDMという研究分野がある。歯科領域においてもSDM研究を進めていくことで、患者にとって治療がどのようなものであるかの予測と、実際の治療およびその結果との誤差を少なくしていくことが可能になると考えられる。今後、歯科領域におけるSDM研究を進めていくことがMUOS患者の減少につながることを期待している。

文献

- 1) Benedetti F, Carlino E, Pollo A. Hidden Administration of Drugs. Clin. Pharmacol. Ther. 2011; 90: 651-661.
- 2) Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L et al: When words are painful: Unraveling the mechanisms of the nocebo effect. Neuroscience 2007; 147: 260-271.
- 3) Bishop FL, Aizlewood L, Adams AEM: When and Why Placebo-Prescribing Is Acceptable and Unacceptable: A Focus Group Study of Patients' Views. PLoS One 2014; 9: e101822.
- 4) Carvalho C, Cactano JM, Cunha L et al: Open-label placebo treatment in chronic low back pain. Pain

- 2016; 157: 2766-2772.
- 5) Degner LF, Sloan JA, Venkatesh P: The Control Preferences Scale. *Can. J. Nurs. Res.* 1997; 29: 21-43.
 - 6) Ernst E: Placebo: new insights into an old enigma. *Drug Discov. Today* 2007; 12: 413-418.
 - 7) Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD et al: Antidepressant Drug Effects and Depression Severity. *JAMA* 2010; 303: 47.
 - 8) Hall KT, Loscalzo J, Kaptchuk TJ: Genetics and the placebo effect: The placeboome. *Trends Mol. Med.* 2015; 21: 5: 285-294.
 - 9) Howick J, Webster R, Kirby N et al: Rapid overview of systematic reviews of nocebo effects reported by patients taking placebos in clinical trials. *Trials* 2018; 19: 674.
 - 10) Hull SC, Colloca L, Avins A et al: Patients' attitudes about the use of placebo treatments: telephone survey. *BMJ* 2013; 347: f3757.
 - 11) Jääskeläinen SK: Is burning mouth syndrome a neuropathic pain condition? *Pain* 2017; 159: 3: 610-613.
 - 12) Kaptchuk TJ, Miller FG: Open label placebo: can honestly prescribed placebos evoke meaningful therapeutic benefits? *BMJ*. 2018; 363: k3889.
 - 13) Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al: Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med.* 2008; 5: e45.
 - 14) Kunneman M, Pieterse AH, Stiggelbout AM et al: Treatment preferences and involvement in treatment decision making of patients with endometrial cancer and clinicians. *Br. J. Cancer* 2014; 111: 674-679.
 - 15) Lee Y-T, Chen L-Y, Lee H-C: Psychosomatic consideration to the burning mouth syndrome. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2015; 69: 125-126.
 - 16) Marbach JJ: Phantom bite syndrome. *Am. J. Psychiatry* 1978; 135: 476-479.
 - 17) de Mik SML, Stubenrouch FE, Balm R et al: Systematic review of shared decision-making in surgery. *Br. J. Surg.* 2018; 105: 13: 1721-1730.
 - 18) Miura A, Tu TTH, Shinohara Y et al: Psychiatric comorbidities in patients with Atypical Odontalgia. *J. Psychosom. Res.* 2017; 104: 35-40.
 - 19) Ongaro G, Kaptchuk TJ: Symptom perception, placebo effects and the Bayesian brain. *Pain* 2018; 160: 1:1-4.
 - 20) Santema TBK, Stoffer EA, Kunneman M et al: What are the decision-making preferences of patients in vascular surgery? A mixed-methods study. *BMJ Open* 2017; 7: e013272.
 - 21) Spencer CJ, Klasser GD: Oral dysesthesia: A perplexing problem for practitioners. *J. Am. Dent. Assoc.* 2017; 148: 941-945.
 - 22) Tétreault P, Mansour A, Vachon-Présseau E et al: Brain Connectivity Predicts Placebo Response across Chronic Pain Clinical Trials. *PLoS Biol.* 2016; 14: e1002570.
 - 23) Toyofuku A: Psychosomatic problems in dentistry. *Biopsychosoc. Med.* 2016; 10: 14.
 - 24) Watanabe T, Kawasaki K, Tu TT et al: The QTc shortening with amitriptyline may indicate treatment resistance in chronic nonorganic orofacial pain. *Clin. Neuropsychopharmacol. Ther.* 2018; 9: 12-14.
 - 25) Zhou ES, Hall KT, Michaud AL et al: Open-label placebo reduces fatigue in cancer survivors: a randomized trial. *Support. Care Cancer* 2018.
 - 26) 豊福 明: いわゆる口腔心身症の入院治療についての臨床的研究 - 治療技法の検討と病態仮説の構築について - . *日本歯科心身医学会誌* 2000; 15: 41-71.