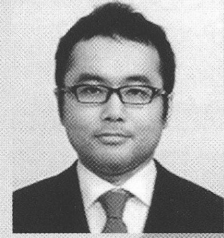


2. 未病と抗老化 Vol.28:22-26 (博慈会 優秀臨床レポート賞)

精神科入院患者の口腔内環境および抗精神薬副作用～精神疾患を有する患者の歯科治療を安全に行うために～



渡邊 毅^{1),2)}, 上甲カユ¹⁾, 中村明美¹⁾, 櫻庭佑佳^{1),2)}, 青田宥馬^{1),2)}
 美久月瑠宇^{1),2)}, 三浦和仁^{2),3)}, 須賀隆行¹⁾, 篠原優貴子²⁾, 竹之下美穂^{1),2)}
 浜田敏詩¹⁾, 高橋 晋¹⁾, 石河朝子¹⁾, 堤祐一郎¹⁾, 豊福 明²⁾

要 旨

歯科疾患はさまざまなメカニズムを介して身体疾患を誘発するリスクがあり、その管理は重篤な全身疾患の予防につながる。しかし精神疾患を持つ患者は疎通不良、妄想などによる対応困難であるだけでなく、服用している薬剤により歯科治療中の偶発症のリスクが高まるなど、多くの問題があり歯科治療に難渋することが多い。

今回われわれは精神疾患患者の歯科治療を安全に行うために、精神科病院における歯科診療でのデータを解析することにした。〇精神科病院歯科室に来院した精神科入院患者を対象として、口腔内の状況(DMFT 指数)、主訴、服用薬を調査した。さらに抗精神薬が影響することが知られている QTc 間隔、および血中プロラクチン濃度を検討した。

精神科入院患者の特徴として40代から70代におけるDMFT指数が高い値を示すこと、さらに受診理由として定期検診を挙げた患者が極端に少ないことが示唆された。また、多くの患者が抗精神薬を服用しているが、QTcが460ms以上であった患者は見られなかった。さらに、抗精神薬の中でも特に、チアプリドを服用している患者の多くが、プロラクチン血中濃度が高くなる傾向が見られた。

歯科領域における未病の概念は重要であるにもかかわらず、全身疾患との関連での実践がまだ伴っていない。今後もデータを蓄積し解析していくことで、精神疾患を持つ患者の歯科治療を安全に行う方法を考え、さらには精神疾患を持つ患者の口腔内環境の改善を通して全身疾患の予防が行えるか検討を行う予定である。

Key words : Psychiatric inpatients Dental treatment Antipsychotic QTc prolactin

Introduction

歯科からみた未病の概念は、予防歯科での歯科疾患を予防する未病だけでなく、歯科治療を通して重篤な全身疾患を予防する未病の概念が重要と考える。歯科疾患はさまざまなメカニズムを介して身体疾患を誘発するリスクがあるからである¹⁾。しかし統合失調症などの精神疾患を持つ患者は、精神状態によって、自閉、疎通不良、妄想などのために歯科治療に多くの困難が生じることが

報告されている²⁾。精神疾患を持つ患者は、その対応の難しさから歯科医院において敬遠されることが多い。精神科入院患者における口腔内の状況については1991年に吉田らが2012年にはTaniらが報告している^{3),4)}。また、2013年には吉井らが、国内外の統合失調症患者の口腔衛生支援に関する報告をレビューにしている⁵⁾が、近年の報告は少ない。

さらに抗精神薬服用患者にアドレナリン静脈注射を行うと、急激な血圧低下が生じるアドレナリン反転のリスクがあることが知られている⁶⁾。また、抗精神薬服用はhuman-ether-a-go-go related gene (hERG) チャネルの阻害によりQTcを延長することが知られている⁷⁾。定常的にQTcが延長している患者において、アドレナ

1) 医療法人永寿会 恩方病院

2) 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

3) 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

リンの血中濃度上昇により、致死性の不整脈である Torsades de Pointes (TdP) が生じるリスクを高めることが報告されている⁸⁾。歯科用局所麻酔には血管収縮作用のためにアドレナリンが含有されているものもあり、これらのリスクに注意して診療を行う必要がある。また抗精神病薬の副作用として、他に漏斗下垂体系のドパミンシグナル抑制作用による高プロラクチン血症が知られている⁹⁾。高プロラクチン血症は、女性に妊娠とは関係のないタイミングでの乳汁分泌、月経不順、男性に性欲低下や勃起不全が生じるほか、骨粗鬆症¹⁰⁾や乳がん¹¹⁾のリスクを高めることが知られている。骨粗鬆症治療薬ビスフォスフォネート服用患者は抜歯、歯科インプラント埋入など侵襲的な歯科治療後、顎骨骨髄炎、骨壊死を起こすリスクが高まることが知られており、歯科医師は血中プロラクチンに注意を払う必要があるが、実臨床では歯科治療でのプロラクチン値の測定は行われない。

そこで今回我々は、精神科入院患者の口腔内環境や、歯科治療をする上で把握すべき検査結果を検討するため、精神科専門病院のO病院歯科を受診した精神科入院患者の口腔内の状況（永久歯列のう蝕経験の総量を知るために用いられる、DMFT指数）、受診理由、および診療録から服用薬、心電図（QT、QTc）、血中プロラクチン濃度を記録し、解析を行った。

Methods

対象は2018年6月から2019年2月までの水曜日に初診で来院した精神科入院患者40名。初回の問診、口腔内診査により、受診理由、口腔内の状況を記録した。性別、年齢、既往歴、現病歴、服用薬、心電図データ、血中プロラクチン濃度は診療録の記録を用いた。口腔内の状況は口腔内診査を記録したのから Decayed teeth (D歯)、Missing teeth (M歯)、Filled teeth (F歯)をそれぞれ数え、DMFT指数を計算した。

Results

患者の属性データ

患者の属性は Table 1. に示した。年齢は 63.6 ± 2.5 歳、性別は男性19名、女性21名だった。精神科診断は統合失調症が18名(45%)と最も多く、次いで認知症が13名(33%)だった。既往歴は高血圧が11名(28%)と最も多かった。心拍数は 74 ± 2.5 、QT 間隔は 395 ± 5.9 msec、QTc は 416 ± 2.9 msec だった。血中プロラクチン濃度は 56.5 ± 19.5 ng/mL だった。

精神科入院患者の DMFT 指数

口腔内診査を行い、D歯、M歯、F歯の年齢におけ

Table 1. Clinical characteristics of patients

Characteristics	Outcome
Age years, mean \pm SE	63.6 \pm 2.5
Sex, n (%)	
Male	19(48)
Female	21(53)
Diagnosis, n (%)	
schizophrenia	18(45)
depression	3(8)
dementia	13(33)
personality disorder	2(5)
developmental disorder	2(5)
delusional disorder	2(5)
mental retardation	2(5)
Medical history, n(%)	
Hyper tension	11(28)
Hyper lipidemia	1(3)
diabetes	3(8)
dysuria	1(3)
over active bladder	1(3)
osteoporosis	1(3)
athma	1(3)
Heart Rate \pm SE	74 \pm 2.5
QT(msec) \pm SE	395 \pm 5.9
QTc(msec) \pm SE	416 \pm 2.9
Prolactin (ng/mL) \pm SE	56.5 \pm 19.5

Figure 1.

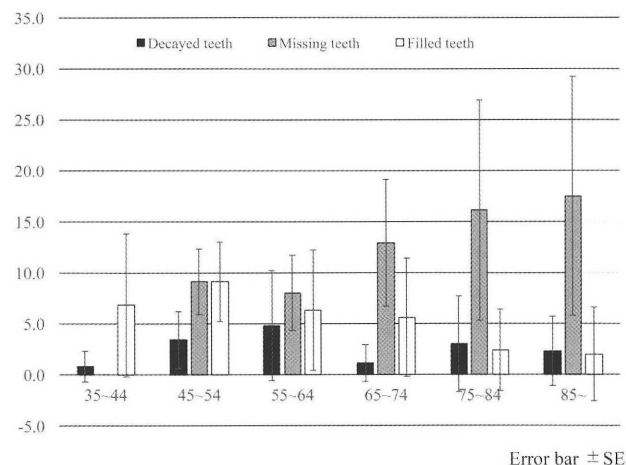


Table 2.

age	n	Decayed teeth \pm SD	Missing teeth \pm SD	Filled teeth \pm SD	(D+M+F) \pm SD
35-44	5	0.8 \pm 1.5	0.0	6.8 \pm 7.0	7.6 \pm 6.1
45-54	8	3.4 \pm 2.8	9.1 \pm 3.2	9.1 \pm 3.9	16.3 \pm 6.9
55-64	8	4.8 \pm 5.4	8.0 \pm 3.7	6.3 \pm 5.9	19.0 \pm 6.5
65-74	8	1.1 \pm 1.8	12.9 \pm 6.2	5.6 \pm 5.8	19.6 \pm 5.7
75-84	7	3.0 \pm 4.7	16.1 \pm 10.8	2.4 \pm 4.0	21.6 \pm 6.1
85~	4	2.3 \pm 3.4	17.5 \pm 11.7	2.0 \pm 4.6	21.8 \pm 4
total	40	2.8 \pm 5.3	9.3 \pm 8.6	5.7 \pm 5.7	17.8 \pm 7.1

る変化を Figure 1. に、DMFT 指数 ((D歯 + M歯 + F歯)/人数) を計算した結果を Table 2. に示した。35~44歳では7.6、45~54歳では16.3、55~64歳では19.0、65~74歳では19.6、75~84歳では21.6、85~歳では21.8だった。

精神科入院患者の歯科受診理由

初診時間診から受診理由を集計した (Figure 2). 「義

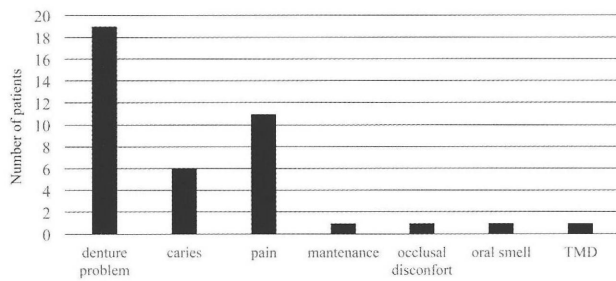


Figure 2.

Table 3. Psychotropics taken by patients, n (%)

Antipsychotics		Antidepressant	
Risperidone	7(18)	Amitriptyline	1(3)
Pariperidone	1(3)	Fluvoxamine	1(3)
Levonpromazine	3(8)	Paroxetine	1(3)
Blexpiprazole	2(5)	Mirtazapine	3(8)
Aripiprazole	2(5)	Escitalopram	2(5)
Sulpride	1(3)	Trazodone	4(10)
Tiapride	5(13)	Duloxetine	1(3)
Oranzapine	7(18)	Benzodiazepines	
Chlorpromazine	2(5)	Nitrazepam	5(13)
Perospirone	2(5)	Flunitrazepam	4(10)
Blonacerin	2(5)	Lorazepam	2(5)
Propericiazine	2(5)	Ethyl loflazepate	1(3)
Haloperidol	1(3)	Brotizolam	1(3)
		Clonazepam	2(5)
Mood stabilizer		Nonbenzodiazepines	
Lithium carbonate	3(8)	Zopiclone	1(3)
Sodium valproate	8(20)	Zolpidem	2(5)
Quetiapine	5(13)	Eszopiclone	1(3)
		Orexin receptor antagonist	
		Suvorexant	4(10)

歯を作りたい」、「義歯の不具合がある」など義歯の問題が19名だった。「虫歯を治したい」、「歯が欠けてしまった」などう蝕の問題が6名だった。「歯が痛い」「歯茎が痛い」など痛みの問題が、11名だった。定期検診希望の患者は1名だった。

患者が服用している抗精神病薬のまとめ

患者が服用していた向精神薬を Table 3. に示す。抗精神病薬としてリスペリドン、オランザピンは7名(18%)が服用していた。チアプリドは5名(13%)が服用していた。気分安定薬としてバルプロ酸は8名(20%)が服用していた。クエチアピンは5名(13%)が服用していた。炭酸リチウムは3名(8%)が服用していた。

抗うつ薬は、トラゾドンが4名(10%)、ミルタザピンは3名(8%)が服用していた。ベンゾジアゼピン系薬はニトラゼパムが5名(13%)、フルニトラゼパムを4名(10%)が服用していた。睡眠薬ではスボレキサントを4名(10%)服用していた。

血中プロラクチン濃度が高い患者の処方薬のまとめ

診療録から血中プロラクチン濃度を集計した。Table 4. では血中プロラクチン濃度が40 ng/mL以上の患者のデータを示している。血中プロラクチン濃度が100 ng/mL以上の患者のプロラクチン値はアミかけとなっている。服用している抗精神病薬にはレボメプロマジンが1名、チアプリドが4名、オランザピンが4名、クエチアピンが2名、リスペリドンが2名、プロペリシアジンは1名、プロナンセリンが1名、スルピリドが1名服用していた。

Discussion

本研究において、受診した患者の約半数は統合失調症であった。統合失調症患者の歯科治療はその対応が困難であることが報告されている²⁾。統合失調症患者に見られる対応上の問題点として、意思疎通が難しい、不安、猜疑心が強い、思い込みが強い、奇異な行動などが挙げられる。中村はこのような特徴を持つ統合失調症患者に対する対応の原則として、訴えの受容的な傾聴、精査に基づく説明の繰り返し、誤った関連付けの否定などを挙げている。また、中村の挙げる原則の特徴は「自覚症状をクオリアとして捉える」ことである。クオリアとは、様々な体験の中に感じられる質感をいう。自覚症状は、感覚的な要素に感情や記憶など種々の心的要素が加わって生み出されたクオリアと考えることができる。自覚症状をクオリアだと考えることで、患者が「そのように考えている」ではなく「そのように感じている」と受け止めることができ、患者との関係の悪化を防ぐことができるという考え方である。我々もこの原則に基づき診療を

Table 4. Patients whose blood prolactin levels are higher than 40 ng/ML

No	Diagnosis	Age	Sex	Prolactin	Medication
1	Mental retardation	53	M	698	Nitrazepam 10 mg, Levomepromazine 300 mg, Sodium valproate 800 mg, Telmisartan 40 mg
2	Dementia	74	F	223	Zopiclone 7.5 mg, Tiapride 50 mg, Lithium carbonate 200 mg
3	Schizophrenia	43	F	183	Lorazepam 1 mg, Oranzapine 15 mg
4	Dementia	75	F	111	Quetiapine 300 mg, Memantine 20 mg, Magnesium oxide 2000 mg,
5	Dementia	80	M	91.9	Eszopiclone 2 mg, Risperidone 1 mg, Tiapride 50 mg, Magnesium oxide 2000 mg, Sennoside 24 mg, Sodium picosulfate 2.5 g, Senna 1 g, Sodium ferrous citrate 200 mg
6	Developmental disorder	47	F	74.1	Clonazepam 1 mg, Suvorexant 15 mg, Propericiazine 25 mg, Sodium valproate 400 mg, Quetiapine 200 mg
7	Dementia	81	M	69	Suvorexant 15 mg, Tiapride 50 mg, Magnesium oxide 330 mg, Sennoside 36 mg
8	Delusional disorder, Mental retardation	40	F	69	Oranzapine 10 mg
9	Schizophrenia	67	F	59.4	Frunitrazepam 2 mg, Oranzapine 5 mg, Blonacerin 4 mg, Trazodone 25 mg, Sodium valproate 600 mg, Lansoprazole 15 mg, Sennoside 12 mg, Alfalcaldol 0.5 mg
10	Schizophrenia	34	F	56.9	Frunitrazepam 2 mg, Lorazepam 1 mg, Risperidone 2 mg, Senna 0.5 g,
11	Developmental disorder	47	F	54.9	Nitrazepam 5 mg, Lithium carbonate 400 mg, Sodium valproate 600 mg, Quetiapine 700 mg, Magnesium oxide 1500 mg, Sennoside 24 mg, Dimethicone 120 mg, Mosapride 20 mg, Sodium picosulfate 5 mg
12	Schizophrenia	62	F	48.7	Frunitrazepam 1 mg, Sulpride 200 mg, Biperiden 2 mg, Telmisartan 20 mg, Amlodipine 1.25 mg, Bisoprolol fumarate 0.6 mg, Magnesium oxide 660 mg, Sennoside 24 mg
13	Dementia	81	M	46	Tiapride 50 mg, Magnesium oxide 330 mg

行っている。今回の研究対象者の歯科治療は、入院患者でコントロールされていること、および十分な意思の疎通、インフォームドコンセントを心がけることで、多くのトラブルが生じることはなかった。中村も「きわめて稀な妄想を恐れるあまり、統合失調症など精神障害患者の歯科診療を忌避するべきではない」と述べている¹²⁾。

本研究において、歯科受診した精神科入院患者のDMFT指数、受診理由を集計した。2016年の歯科疾患実態調査において、DMFT指数は35~44歳では12.1、45~54歳では14.8、55~64歳では17.1、65~74歳では19.2、75~は22.6とされている¹³⁾。今回我々が集計した歯科受診した精神科入院患者のDMFT指数と比較すると、45~54歳、55~64歳、65~74歳、において、精神科入院患者の方が高い値を示した(Table 2)。国外では今までに、フランスなどで精神科入院患者の口腔内環境を検討した報告がある。いずれも、精神科疾患の重症度が高ければ口腔内の状況が悪化している傾向があることが示されている。我々の結果もこれら先行研究と矛盾のない結果を得ており、日本においても同様の傾向にあることが示唆された。本研究および先行研究から、精神疾患を持つ患者の口腔衛生状態が悪化している傾向があることが示唆される。精神疾患を持つ患者の口腔衛生状態悪化の原因として1つに向精神薬の副作用が挙げられる。向精神薬は抗コリン作用をもち、唾液の減少、口腔乾燥を誘発することが考えられる。さらに、向精神薬内服に起因する顎口腔症状として、薬剤性開咬、開口障害などが挙げられ、ブラッシングを困難にする要因となる。また、統合失調症患者においては陰性症状における口腔衛生状態に対する無関心も日々のプラークコントロール悪化の原因となりうる。口腔衛生状態の悪化はアテローム性動脈硬化症をはじめとする多くの全身疾患と関連があることが示唆されている¹⁾。定期的な歯科受診や口腔清掃を行うことで、これら全身疾患の予防につながることを推測される。また、精神疾患患者の平均寿命は身体疾患により十数年短いことが報告されており¹⁴⁾、定期的な歯科受診および口腔ケアが、精神疾患を持つ患者の寿命の改善につながる可能性も考えられる。また、35~54歳の低年齢層でFilled teethが多く、55歳以上の高年齢層において、Missing teethが多いというデータが得られた(Table 2, Figure 1)。歯は、う蝕に罹患し(Decayed teeth)、歯科治療を受け(Filled teeth)、最終的に脱落(Missing teeth)していくことが現れている。今後、病院内の口腔ケアに対する意識を高めていくことで、まずは高年齢層におけるMissing teethの減少およびFilled teethの増加、低年齢層におけるFilled

teethの減少が生じると考えられる。

2016年の日本歯科医師会の「歯科医療に関する一般生活者意識調査」では、受診理由が「痛み・はれ・出血があったから」が32.3%、「過去に治療した箇所に不具合が生じたから」が23.7%であるのに対し、「定期的に通う時期だったから」が32%であった¹⁵⁾。一方で、今回我々が集計した精神科入院患者の受診理由で定期検診を挙げたのは1名(2.5%)だけだった(Figure 2)。精神疾患を持つ患者の口腔内の状況の悪化が早い事の一つの原因として、病院内の口腔衛生管理に対する意識の低さが考えられる。口腔内衛生管理の重要性をスタッフ間で共有することで、定期検診の患者を増やしていきたいと考えている。また、精神科入院患者において口腔内の状況の悪化が早いもう一つの原因として、認知症患者など、自力での歯磨きが難しい患者が多くいることが挙げられる。入院患者の歯科受診数を増やすこと、患者本人への歯磨き指導だけではなく、入院患者の歯磨きを行なっている病棟スタッフの口腔ケアへの意識向上の働きかけが必要だと考えられる。また、症例数を増やして、各疾患別の口腔内の状況を検討することも必要である。一方で、入院して間もない患者においても口腔内環境の悪化が見られる。このことから、精神科患者の口腔内環境は入院中に悪化するだけでなく、入院前にすでに悪化している患者も多い。この原因として、歯科医師が、精神疾患を持つ患者の歯科診療を敬遠していることが挙げられると考えられる。歯科医師の、精神疾患を持つ患者の歯科診療に対する苦手意識がなくなれば、精神疾患を持つ患者の歯科受診に対する敷居も低くなり、歯科疾患が重症化する前に受診することが可能になると考えられる。筆者らは今後も歯科医師が精神疾患を持つ患者の治療を困難にする、妄想などへの対応の問題、および向精神薬を服用していることによって生じる諸問題について解析を進め情報を提供していくことで、歯科医師の精神疾患を持つ患者の治療への抵抗感をなくしていくことに寄与していきたいと考えている。

抗精神病薬はhERGチャネル阻害作用により心室の再分極の指標であるQTcを延長させる。さらにQTcの延長は致死性の不整脈であるTdPが生じるリスクを高めることが知られている。定常的にQTcが延長している状況で、アドレナリンの血中濃度が上昇すると、TdPのリスクが高まるとされている⁸⁾。非常に低濃度ではあるが、アドレナリン含有局所麻酔を用いることの多い歯科医師も患者のQTcを十分に把握しておく必要がある。今回受診したいずれの精神科入院患者もQTc<460(msec)であった。本研究において、歯科受診した精神

科入院患者においては歯科治療中にTdPを生じるリスクは低いことが示唆された。これは、O病院での精神科治療での抗精神病薬の投与量が適正であるためである。抗精神病薬を多剤併用している患者では心電図を行い、リスクを評価しておくことも重要と考えられる。さらに今後も受診患者のQTcの集計を進めることで、抗精神病薬のQTcに対する影響について理解を進めていきたいと考えている。

抗精神病薬は漏斗下垂体系のドパミンシグナル阻害作用により血中プロラクチン濃度を高めることが知られている。本研究においても血中プロラクチン濃度が高い患者が見られた。高い血中プロラクチン値を示した4名について、合併症、既往歴を確認したところ、No.1の患者に糖尿病があるのみであった。また、男性における女性化乳房や、女性における月経不順、骨粗鬆症など、高いプロラクチン血中濃度の影響は見られなかった。また、今回我々が集計した中で、チアプリドを服用した患者の多くで血中プロラクチン濃度の上昇を認めた。チアプリドによる血中プロラクチン濃度に対する影響に関する研究は少なく不明な点が多い。今後、症例数を増やして解析をすることでチアプリドと血中プロラクチン濃度の関係に迫りたいと考えている。

本研究のLimitationは、精神科未受診患者のデータのコントロールがない事である。今後大学病院、一般歯科開業医などを受診する精神科未受診患者のデータを並行して集計することで、比較研究を行うことを予定している。また、精神科未受診患者だけでなく、外来のみの精神科患者との比較や、各疾患における口腔内環境の比較を行うことで、精神疾患と口腔内環境の理解が深まることを期待している。

参考文献

- 1) Aarabi, G. *et al.* Roles of Oral Infections in the Pathomechanism of Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 1978 (2018).
- 2) Nakamura, H. A longitudinal study on problems encountered in the long-term dental treatment of a schizophrenic patient. *Japanese J. Psychosom. Dent.* 23, 41-45 (2008).
- 3) Yoshida, M., Mukai, H., Yamashita, S., Ishigami, T. & Taniguti, Y. Survey of Dental Diseases of the Inpatients in the Psychiatric Hospital 1. Dental

Diseases and Treatments of These Patients. *J. Jpn. Stomatol. Soc* 40, 445-453 (1991).

- 4) Tani, H. *et al.* Dental conditions in inpatients with schizophrenia: A large-scale multi-site survey. *BMC Oral Health* 12, 32 (2012).
- 5) Yoshii, H., Kitamura, N., Saito, H. & Akazawa, K. Oral hygiene support for patients with schizophrenia: Review. *Jpn. J. Gen. Hosp. Psychiatry* 25.
- 6) Nakamura, M. & Nagamine, T. Adrenaline reversal may be an unwarranted distraction during emergency cardiovascular care for patients treated with antipsychotics. *Asia-pacific psychiatry* (2017). doi: DOI: 10.1111/appy.12308
- 7) Hancox, J. C. & Witchel, H. J. Psychotropic drugs, HERG, and the heart. *Lancet (London, England)* 356, 428 (2000).
- 8) Tan, V. H., Duff, H., Kuriachan, V. & Gerull, B. Congenital long QT syndrome: severe torsades de pointes provoked by epinephrine in a digenic mutation carrier. *Heart Lung* 43, 541-5 (2014).
- 9) Nakamura, M. & Nagamine, T. Pituitary gamma-aminobutyric acid receptor stimulation by carnitine may be a new strategy for antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 71, 571-572 (2017).
- 10) Raffin, M. *et al.* Hormonal Risk Factors for Osteoporosis: Different Profile Among Antipsychotics. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 28, 719-726 (2018).
- 11) Robyn, C. [Prolactin and breast cancer]. *Pathol. Biol. (Paris)*. 23, 783-92 (1975).
- 12) Nakamura, H. The Management of Delusion in the Dental Clinic. *the Quintessence* 32, 2838-2844 (2018).
- 13) 厚生労働省. 歯科疾患実態調査. (2016).
- 14) Kondo, S. *et al.* Premature deaths among individuals with severe mental illness after discharge from long-term hospitalisation in Japan: a naturalistic observation during a 24-year period. *BJPsych open* 3, 193-195 (2017).
- 15) 日本歯科医師会. 歯科医療に関する一般生活者意識調査. (2016).