

調査報告

舌痛症の診断を再考する

桃田幸弘^{1,2}, 高野栄之², 東 雅之^{1,2}

Reconsideration of Diagnosis of Glossalgia

Yukihiro MOMOTA^{1,2}, Hideyuki TAKANO², Masayuki AZUMA^{1,2}

キーワード：舌痛症，診断

要 旨

舌の痛みを伴う疾患（舌痛関連疾患）は数多く、それらを正確に鑑別診断することは必ずしも容易ではない。なかでも、舌痛症は舌痛などの舌症状を訴えるものの、それに見合う肉眼的変化がないものとされ、一次性（原因が明らかでないもの）と二次性（原因が明らかなもの）に分類される。二次性舌痛症は原因療法によって緩解または治癒が期待されるが、奏効しないこともある。今般、われわれが経験した五苓散（ゴレイサン）と加工附子末（ブシマツ）製剤を併用した本症の3例を参考にして、舌痛症の診断を考察した。

患者は女性3名、53～78歳、舌痛を自覚して来院した。二次性舌痛症（口腔乾燥症）の診断下に五苓散が投与されるも著変なかった。次いで、加工附子末製剤が投与されると、痛みは緩解した。これら漢方薬の併用は本症に対して有効であった。したがって、本症例の病態は口腔乾燥よりも難治性の痛みが反映されているものと考えられた。

緒 言

舌の痛みを伴う疾患（舌痛関連疾患）は数多く、それらを正確に鑑別診断することは必ずしも容易ではない。なかでも、舌痛症は舌痛などの舌症状を訴えるものの、それに見合う肉眼的変化がないものとされ¹、一次性（原因が明らかでないもの）と二次性（原因が明らかなもの）に分類される²。二次性舌痛症は原因療法によって緩解または治癒が期待される。口腔乾燥が原因と考えられる場合、

¹ 徳島大学大学院医歯薬学研究部口腔内科学分野² 徳島大学病院口腔管理センター

保湿剤の局所塗布または唾液分泌を促す薬物療法が選択されることが多い。われわれは本症に対して漢方製剤である五苓散（ゴレイサン）または白虎加人參湯（ビヤッコカニンジントウ）を投与しているが、一定の効果は得られるものの緩解しないことも経験する。今般、われわれが経験した五苓散と加工附子末（ブシマツ）製剤を併用した本症の3例を参考にして、舌痛症の診断を考察する。

症 例

症例1（53歳，女性）は舌痛を自覚して来院した。全身・局所とも，異常は認められなかった。唾液分泌検査（ガムテスト）において，8ml/10分（基準値：10ml/10分以上）の結果が得られた。培養検査において，*Candida albicans* 陽性の結果が得られた。血液検査において，異常は認められなかった。二次性舌痛症（口腔カンジダ症，口腔乾燥症）の診断下に抗真菌薬を投与し，除菌されるも，痛みは変化しなかった。そこで，市販保湿剤を局所塗布し，五苓散（TJ-17，株式会社ツムラ，東京）7.5g/日を投与した。投与6週目，唾液量は増加するも（ガムテスト：13ml/10分），痛みはわずかに軽減するに止まった。次に，加工附子末製剤（アコニンサン錠，化研生薬株式会社，東京）0.5mg/日を併用した。併用3週目，痛みは消失した（図1）

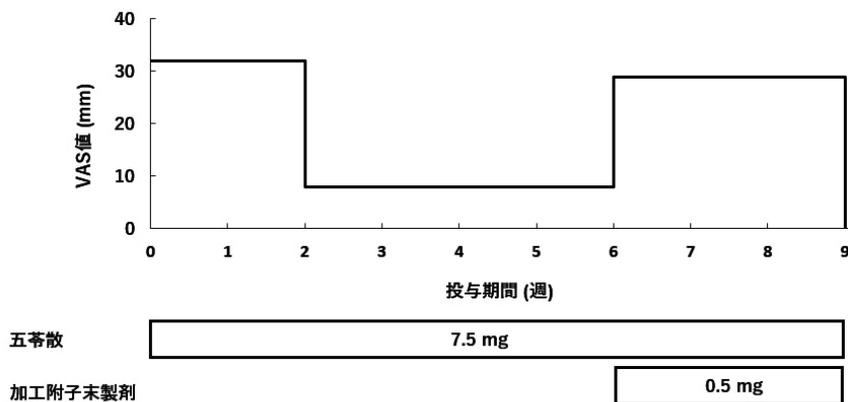


図1 VAS値と薬物投与量の経時的变化（症例1）
痛みの強さはVAS（visual analogue scale，100mm法）にて表した。

症例2（65歳，女性）は舌痛を自覚して来院した。全身・局所とも，異常は認められなかった。唾液分泌検査（ガムテスト）において，9ml/10分の結果が得られた。血液検査と培養検査において，異常は認められなかった。二次性舌痛症（口腔乾燥症）の診断下に市販保湿剤を局所塗布し，五苓散7.5g/日を投与した。投与14週目，唾液量は増加するも（ガムテスト：11ml/10分），痛みはわずかに軽減するに止まった。そこで，加工附子末製剤0.5mg/日（1.5mg/日まで漸次増量）を併用した。併用6週目，痛みは緩解した（図2）。

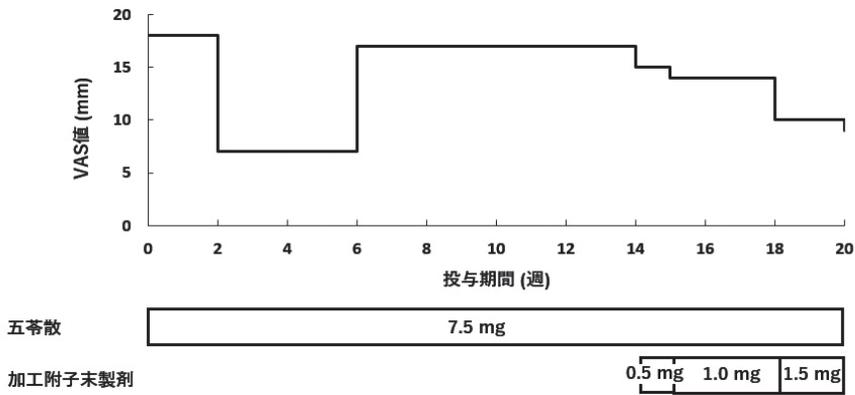


図2 VAS 値と薬物投与量の経時的変化 (症例 2)
 痛みの強さは VAS (visual analogue scale, 100mm法) にて表した。

症例 3 (78 歳, 女性) は舌痛を自覚して来院した。全身・局所とも, 異常は認められなかった。唾液分泌検査 (ガムテスト) において, 4ml/10 分の結果が得られた。血液検査と培養検査において, 異常は認められなかった。二次性舌痛症 (口腔乾燥症) の診断下に五苓散 7.5g/ 日を投与した。投与 42 週目, 唾液量は増加したが (ガムテスト: 12ml/10 分), 痛みは軽減するも消失しなかった。そこで, 加工附子末製剤 0.5mg/ 日 (1.5mg/ 日まで漸次増量) を併用した。併用 7 週目, 痛みは緩解した (図 3)。

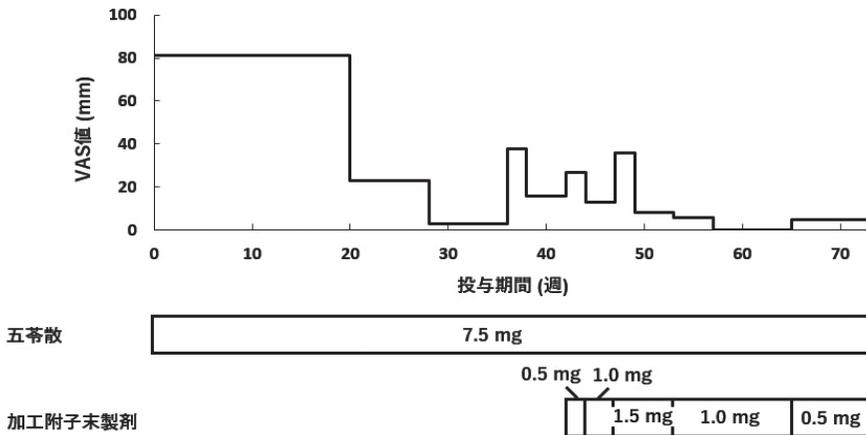


図 3 VAS 値と薬物投与量の経時的変化 (症例 3)
 痛みの強さは VAS (visual analogue scale, 100mm法) にて表した。

考 察

舌痛関連疾患は数多く、それらを正確に鑑別診断することは必ずしも容易ではない。なかでも、舌痛症は舌痛などの舌症状を訴えるものの、それに見合う肉眼的変化がないものとされ¹、一次性と二次性に分類される²。舌痛症の診断は血液検査・培養検査・唾液分泌検査・金属アレルギー検査などを用いて原因の有無を精査することによって確定される（図4）。したがって、これらの

舌痛症の診断アルゴリズム

主訴: 舌痛・灼熱感など

現症と病歴: 症状の歯科医学的妥当性

評価・検査: 血液検査・培養検査・唾液分泌検査・
金属アレルギー検査など

診断: 一次性舌痛症または二次性舌痛症

図4 舌痛症の診断アルゴリズム

検査は欠かせない³⁻⁵。事実、唾液分泌検査が実施されなければ、本症例は一次性舌痛症として取り扱われる可能性があった。二次性舌痛症（口腔乾燥症）に対して保険適応がある薬物は少なく、2012年に五苓散・白虎加人参湯などの漢方製剤が歯科関係薬剤点数表に記載された。五苓散は沢瀉（タクシャ）、茯苓（ブクリョウ）、蒼朮（ソウジュツ）、桂皮（ケイヒ）および猪苓（チョレイ）の5生薬で構成され、止渴・発汗・鎮静・鎮痙・局所麻酔などの薬理作用を有する⁶⁻⁹。同じく、白虎加人参湯は石膏（セッコウ）、知母（チモ）、粳米（コウベイ）、甘草（カンゾウ）および人参（ニンジン）で構成され、解熱・消炎・止渴・鎮痛・鎮静・鎮痙などの作用を有する¹⁰。最近では、これら漢方製剤がムスカリン受容体 M3 の活性化やアクアポリン5発現の亢進によって唾液分泌を促進したとの報告がある^{11,12}。しかしながら、本症例において、これら漢方製剤の舌痛に対する明らかな除痛効果は認められなかった。その理由として、下記が考えられる。

1. 唾液分泌に対する効果が不十分であった。
2. 口腔乾燥症に一次性舌痛症が併発していた。
3. 当初から二次性舌痛症ではなく一次性舌痛症であった。

1については、より適切な薬剤を選択するなどの対応が考えられるが、本症例においては複数回の

唾液分泌検査を実施し、唾液分泌に対する促進効果を確認しているため、これには該当しない。2については、今のところ初期診断の時点で、これを確認する方法はない。すなわち、一次性舌痛症は除外診断によって確定されるので併発疾患は診断できない。また、本質的に一次性舌痛症に併発疾患という概念はない^{1,2}。しかしながら、本症例のように二次性舌痛症（口腔乾燥症）として治療され、口腔乾燥所見が消失した後も、舌痛が残存したことを考えると、これまでの一次性舌痛症の疾患概念に疑問を抱かざるを得ない。3については、診断規準を見直す、すなわち舌痛関連疾患の診断規準を厳しくする（すなわち安易に二次性舌痛症と診断しない）などの対応が考えられる。しかしながら、上記の改変は種々の舌痛関連疾患が一次性舌痛症として取り扱われる危険性をはらむ。また、唾液分泌検査は唾液分泌の有無を診断基準とするのではなく、その多寡を基準とする。つまり、絶対的評価ではなく相対的評価によるので、最適な閾値の設定が必要となるが、実際は非常に困難である。ここに一次性舌痛症の除外診断の限界も存在すると考えられる。したがって、一次性舌痛症を直接的に診断する方法を確立する以外に、これを解決する方策はない。われわれは一次性舌痛症における自律神経系の異常を指摘し^{3,4}、その症候として手掌部発汗を見出した¹³。その他、PET-CTまたはfMRIを用いて中枢神経系を解析した報告¹⁴や生検を施行して末梢神経障害を解析した報告^{15,16}はあるが、現状は本症例のように順次治療を進めながら見極める他ない。本症例は加工附子末製剤の投与によって緩解が得られたが、本製剤はトリカブトの子根である附子をオートクレーブ処理により修治（弱毒化）したもので、温熱による鎮痛作用¹⁷や κ オピオイドであるダイノルフィンの放出による下行性抑制系の賦活作用¹⁸を有する。最近では、アストロサイト活性を抑制し^{19,20}、難治性の痛みに対する有効性も報告されている¹⁹。本製剤が奏効したことから、本症例は難治性の痛み、すなわち一次性舌痛症の病態が反映されているものと考えられた。

結 語

二次性舌痛症に対する薬物療法の結果から本症の病態を考察し、舌痛症の疾患概念の整理と診断方法の充実が急務であると考えられた。

謝 辞

本研究はJSPS科研費16K11888の助成を受けた。

利益相反

本論文について申告すべき利益相反はない。

参考文献

1. 永井哲夫 (2003) 舌痛症. 歯科心身医学, 日本心身医学会編, 第1版, 医歯薬出版, 東京, 247 - 256.

2. Scala A, Checchi L, et al (2003) Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med* 14: 275-291.
3. 桃田幸弘, 東 雅之 (2011) 舌痛を訴える患者について考える. *四国歯誌* 23: 133 - 137.
4. 桃田幸弘, 高野栄之, 他 (2012) 舌痛などの舌症状を主訴とする患者の臨床統計学的検討 - 舌痛症の特異性について -. *日口顔面痛誌* 5 (1): 27 - 35.
5. 桃田幸弘, 細木真紀, 他 (2016) 口腔ならびに呼吸器症状を呈した歯科用金属が原因と考えられるアレルギーの1例. *日口検査誌* 8 (1): 12 - 17.
6. 原田正敏, 尾崎幸紘 (1972) 桂皮の薬理学的研究 (第1報)cinnamaldehydeの中樞作用. *薬誌* 92: 135 - 140.
7. Harada M, Yano S (1975) Pharmacological studies on Chinese cinnamon. Effects of cinnamaldehyde on the cardiovascular and digestive systems. *Chem Pharm Bull* 23: 941-947.
8. 菅谷愛子 (1978) 柴胡桂枝湯の神経薬理学的研究 -3- 神経線維に対する麻酔作用. *生薬学雑誌* 32: 273.
9. 名取通夫, 土佐寛順, 他 (1996) 漢方における白朮と蒼朮の検討. *日東医誌* 47: 419 - 424.
10. Ichiki H, Miura T, et al (1998) New antidiabetic compounds, mangiferin and its glucoside. *Biol Pharm Bull* 21:1389-1390.
11. Ishikawa Y, Ishida H (2000) Aquaporin water channel in salivary glands. *Jpn J Pharmacol* 83:95-101.
12. Yanagi Y, Yasuda M, et al (2008) Mechanism of Salivary Secretion Enhancement by Byakkokaninjinto. *Biol Pharm Bull* 31:431-435.
13. 桃田幸弘, 可児耕一, 他 (2014) 一次性舌痛症における手掌部発汗の発現 - 皮膚水分量測定の有用性について -. *日歯人間ドック誌* 9 (1): 18 - 23.
14. 大久保昌和 (2010) Burning mouth syndrome: 最近の研究動向と管理の推奨. *日口顔面痛誌* 3(1): 33 - 42.
15. Clark GT (2010) Burning Mouth Syndrome: Is it a neuropathic disease and does having this disease change your brain? *Jpn J Orofac Pain* 3 (1):7-19.
16. 今村佳樹 (2014) 神経障害性疼痛としてのバーニングマウス症候群 舌痛症を含め, バーニングマウス症候群が神経障害によるといわれる理由は? *DENTAL DIAMOND*39 (6): 110 - 111.
17. 石毛 敦 (2014) 痛み治療における漢方治療の第一歩～寒証・熱証の視点から～. *痛みと漢方* 24: 13 - 17.
18. Omiya Y, Goto K, et al (1999) Analgesia-producing mechanism of processed Aconiti tuber: role of dynorphin, an endogenous kappa-opioid ligand, in the rodent spinal cord. *Jpn J Pharmacol* 79: 295-301.

19. Shibata K, Sugawara T, et al (2011) The astrocyte-targeted therapy by Bushi for the neuropathic pain in mice. PLoS One 6: e23510.
20. 小泉修一 (2013) 神経障害性疼痛に対するブシ末の薬理作用. 漢方医学 37 (2) : 10 - 14.

Abstract

There are many kinds of diseases that can cause glossalgia, and it is not always easy to determine the differential diagnosis. Glossalgia is characterized by tongue pain without pathological changes, and divided into primary and secondary glossalgia. Secondary glossalgia is defined as glossalgia that has a clear cause. Causal therapies for secondary glossalgia are expected to relieve or cure its symptoms; however, they do not produce favorable responses in refractory cases. We treated several patients with secondary glossalgia treated with concomitant goreisan and powdered processed aconite roots (PA), and considered diagnosis of glossalgia. The patients were 3 females aged 53 to 78 years who presented at our hospital due to glossalgia. They were diagnosed with secondary glossalgia caused by xerostomia. The administration of goreisan did not produce a favorable response in any of these patients. The addition of PA remarkably relieved the glossalgia in each patient. This concomitant medicines may be useful for secondary glossalgia. Therefore, pathological conditions of these cases may be featured by intractable pain rather than xerostomia.

Keywords: Glossalgia, Diagnosis