

症例報告

立効散が有効であった特発性ファーストバイト症候群の1例

佐藤 明日香^{*,**} · 石原 久司 · 假谷 彰文*
秋定 直樹^{**} · 藤 さやか · 赤木 成子
竹内 彩子*

ファーストバイト症候群 (first bite syndrome : 以下、FBS) は、食事開始時に耳下腺部痛を生じ数回の咀嚼により徐々に軽快することを特徴とする。手術既往や腫瘍性疾患がない FBS は特発性 FBS と分類される。特発性 FBS に対する治療法として少数ではあるが立効散の内服が報告されており、本症例でも立効散が奏功した。特発性 FBS の治療法は未確立であり、有害事象の少ない立効散は食事療法と並んでまず考慮すべき治療法であると考えられる。

キーワード : First bite syndrome、立効散、耳下腺部痛、顔面痛、糖尿病性神経障害

はじめに

ファーストバイト症候群 (first bite syndrome : 以下、FBS) は、食事開始時の耳下腺部疼痛を主症状とする症候群である。痛みは、摂食開始直後が最大で数秒持続し食事が進むにつれ軽減する。副咽頭間隙や耳下腺深葉の手術後に発症することが多く、この他にも副咽頭間隙腫瘍などによっても生じることが知られている¹⁾。また、手術既往や腫瘍性病変がないにもかかわらず同様の症状を発症することがあり、特発性 FBS²⁾⁻¹⁰⁾、特発性耳下腺部痛¹¹⁾、味覚性耳下腺痛¹²⁾ などとして報告されている。今回われわれは頭頸部領域の手術既往や腫瘍性疾患を認めない特発性 FBS に対して立効散を使用し良好な結果を得たので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例 : 53 歳、男性

既往歴 : 2 型糖尿病 (初診 2 カ月前に HbA1c

14.9%と血糖管理不良で教育入院をしていた)、糖尿病性神経障害、高血圧症、脂質異常症

内服薬 : アトルバスタチンカルシウム錠、ダバグリフロジン錠、メトホルミン錠、エパルレストアット錠

主訴 : 食事 1 口目の両側耳下腺部痛 (右優位)

現病歴 : 201X 年 1 月初旬、食事の際に最初の 1 口目に Numerical Rating Scale (NRS) ; 5 の右優位の両側耳下腺部の痛みが生じた。痛みは 2 - 3 分程度すると軽快し、食事が終わる頃には痛みは消失していた。このような症状が持続するため、同年 2 月に精査目的で当科紹介となった。

身体所見 : 両側耳下腺部に腫脹や圧痛なし。開口障害なし。ホルネル徴候を疑う所見なし。頸部触診に特記事項なし。その他、口腔内や咽喉頭に特記事項なし。

血液検査 : 白血球 5,950/ μ l (好中球 ; 63.5%、リンパ球 ; 27.9%、単球 ; 6.1%、好酸球 ; 1.8%、好塩基球 ; 0.0%)、赤血球 579.0 \times 10⁴/ μ l、Hb 17.9 g/dl、Ht 51.2%、血小板 27.9 \times 10⁴/ μ l、

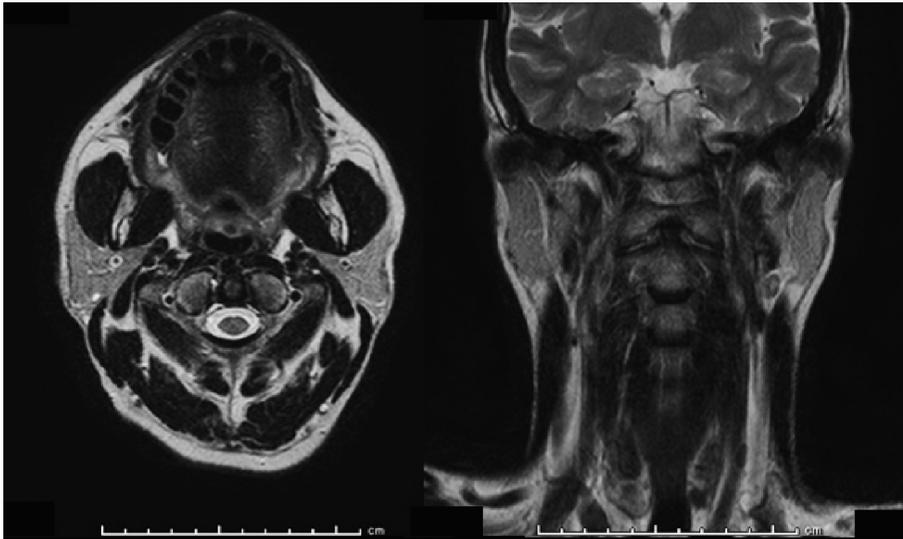


図1 頸部単純MRI (T2強調像)
両側耳下腺、咀嚼筋、副咽頭間隙に異常所見は認めなかった。

Na 140 mEq/ℓ、K 3.9 mEq/ℓ、Cl 103 mEq/ℓ、
HbA1c 9.6%

経過：初診時に頸部エコーと頸部単純MRI (図1) を実施したが、両側耳下腺や咀嚼筋に異常はなく、頭頸部領域に腫瘍性病変は認めなかった。症状および臨床所見より特発性FBSと診断し、毎食直前に立効散2.5gの内服を開始した。しかし、食事直前の内服では効果がみられなかったため、患者の自己判断で数日後に食事十数分前に内服するよう変更したところ摂食開始時の疼痛はNRS:5から0へ改善した。7週間内服後に1回量を1.25gへ減らしたところ、摂食開始時の疼痛はNRS:1-2へやや増強したものの自制内であったため患者の希望により減量したまま続行した。立効散を開始してから5カ月後には、内服をしなくても疼痛が生じなくなっており、内服を終了としたが疼痛は再発しなかった。立効散は合計26週間内服した。なお、内服終了時の血液検査では偽性アルドステロン症などの有害事象を疑う所見は認めなかった。

考 察

FBSには上頸部手術後に起きる術後性や副咽頭間隙悪性腫瘍などに起因する腫瘍性があり¹⁾、また、まれな例では抗癌剤によって引き起こされたとする薬剤性の報告もある¹³⁾。そしてこれらの原因を認めないものは特発性FBSなどと呼ばれる。本疾患を特発性FBSと呼ぶことには異論もあるが¹²⁾、ここでは諸家の報告で最も用いられている特発性FBSとの名称を用いる。

術後性FBSの発症機序としては、Nettervilleら¹⁴⁾は手術操作により残存耳下腺組織への交感神経入力が遮断され、副交感神経受容体にup-regulationが生じ、味覚刺激による副交感神経刺激で筋上皮細胞が強く収縮することで腺腔内圧が上昇した結果、疼痛が生じると推定している。一方、中川ら¹⁵⁾は交感神経が切断された耳下腺において摂食刺激の初期にアミラーゼや蛋白を多く含んだ粘稠な唾液が産生され、この唾液がスムーズに排出されずに導管内圧が高まり唾痙痛が生じるとの仮説を提示している。いずれの仮説も

交感神経刺激の減少が結果として導管・腺腔内の圧を高めて痛みを生じさせているという点は共通している。

特発性 FBS の機序について Chiba ら¹⁰⁾ は、検討した 5 例すべてで舌後方の酸味刺激で FBS 症状が誘発されたことから、舌咽神経からの求心性成分と耳下腺に唾液分泌刺激を伝える副交感神経遠心性成分による神経回路において味覚-唾液反射が活性化することに起因すると推察している。なお、特発性 FBS として報告されている症例の多くが糖尿病を合併している^{3)-7), 11)}。Chiba ら¹¹⁾ は本疾患の 14 例中 9 例が糖尿病に罹患しており、そのうち 5 例は HbA1c が 8 % 以上であり、7 % 未満であった 3 例も発症の数カ月前は 8 % を超えていたと報告している。自験例も糖尿病および糖尿病性神経障害を合併しており、また血糖管理不良のために教育入院を受けた後に発症していた。これらのことから特発性 FBS の病因の一つに糖尿病性神経障害による自律神経障害の関与が示唆される。

特発性 FBS の診断基準として Chiba ら¹⁰⁾ は、①食事の都度に最初の数回の咀嚼で生じるが、咀嚼を続けるうちに軽快する耳下腺部痛を有する、②顔面痛を引き起こす唾液腺、咀嚼筋、顎関節、歯原性、神経性疾患の所見がないこと、③上頸部領域に手術歴がないこと、④MRI で頭頸部領域に腫瘍性病変がないことの 4 項目を挙げている。自験例もこの 4 項目を満たしていた。

特発性 FBS の治療としては、酸味などの刺激物を避ける食事療法^{3), 11)}、星状神経節ブロック⁵⁾、カルバマゼピン⁶⁾、カルバマゼピンと五苓散の併用⁷⁾、プレガバリン^{8), 11)}、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液^{10), 11)} そして自験例でも使用した立効散²⁾⁻⁴⁾ などの薬物療法が報告されている。本症例の患者は、自動車運転が生活に必須であり運転制限のない薬剤を希望したため、まず立効散から治療を開始した。なお、立効散の添付文書上の効能は歯痛、抜歯後の疼痛となる。しかし、本来漢方薬は体力や証を評価した上で使用す

る薬剤であり、西洋薬のように効能を明確にしづらい。FBS への立効散使用は厳密には適応外使用となるが、本剤は古くから口腔や顔面領域の鎮痛薬として利用されてきた歴史がある^{16), 17)}。以上のことを踏まえて、当院倫理委員会に確認後、患者の同意を得た上で使用を開始した。

立効散の構成生薬と効果には、細辛（鎮痛・解熱・抗アレルギー）、升麻（抗炎症・解熱・鎮痛）、防風（解熱・鎮痛・抗炎症）、竜胆（抗炎症）、甘草（抗炎症・鎮静）が知られている^{16), 17)}。特発性 FBS に対する立効散の作用機序としては特に細辛が重要視されている。細辛にはカプサイシンが含まれており、これがサブスタンス P を枯渇させることにより局所麻酔様の効果を示し、この作用により摂食開始時の味覚唾液反射による副交感神経系の興奮が抑えられ、急激な耳下腺管内の圧の上昇を避けることができると推測されている²⁾。前述の Chiba らの推察した機序と合わせると、特に舌後方の局所麻酔様効果の重要性が示唆される。

既報と自験例の要点を表 1 に示す。Hayashi ら²⁾ は、食事療法に併用して立効散 1.0 g を 100 ml の白湯に溶解し、それを 30 秒間口に含み含嗽の後に内服させたところ、症状は改善し 1 週間後には疼痛が消失したと報告している。また、千葉ら⁴⁾ の報告では、立効散 1 回 1.25 g を口に 5 分間含んでから内服させたところ、その直後の食事から痛みが著減したと報告している。自験例では、当初の食直前内服では立効散の効果はなかったが、食事十数分前に内服するように変更してからは著効した。これは、既報のように口に含んだまま維持するように指導していなかったために、舌後方にまで局所麻酔様効果が及ぶまでに時間を要したからだと考えている。細辛による局所麻酔様効果を最大限に生かすためには、口腔内にしばらく維持するという先行報告の内服法の方が有効であったと考えている。ただ、立効散を口に含んだ刺激で耳下腺部痛が生じたとの報告もある³⁾。これは、立効散による味覚刺激で疼痛が誘発され

表1 既報と自験例のまとめ

著者 (報告年)	用法・用量	期間	効果
Hayashi ら ²⁾ (2019)	① 1日3回食前 1回1.0gを100mlの白湯に溶解し、30秒間含嗽の後に内服 ② 1回0.5gに減量 他は①と同じ ③ 含嗽後吐き出す 他は②と同じ	① 約2カ月間 ② 約2カ月間 ③ 約7カ月間	1週間で痛みは消失。しかし、2カ月で内服中止すると再発。半量で再開すると再び改善。
千葉ら ³⁾ (2012)	① 1日2回食前 1回1.25g5分口に含んでから吐き出す	① 約6週間	摂食時の痛みは半減するも立効散内服時に耳下腺部痛が生じた。効果不十分のため6週間で内服終了。
千葉ら ⁴⁾ (2011)	① 1日3回食前 1回1.25g5分口に含んでから内服 ② 1日2回食前 他は①と同じ	① 約1週間 ② 約10週間	内服直後から疼痛はNRS6-7からNRS1に軽減。
自験例	① 1日3回 1回2.5gを食直前 ② 食事30分前に内服 他は①と同じ ③ 1回1.25gに減量 他は②と同じ	① 数日間 ② ①と併せて7週間 ③ 19週間	②の内服法に変更直後から痛みは消失。 ③に減量後、痛みはやや増強したが次第に軽減。

たとえられる。われわれ著者らのうち4人が、1.25gの立効散を直接口を含む服用法と同量を白湯100mlに溶解して口を含む服用法を比較したところ、全員が後者の方が味覚刺激が少ないように感じた。母数が少なく主観的な評価であり結果の解釈は慎重にすべきだが、立効散の直接内服で疼痛が生じる症例では、白湯に溶かして含嗽する方法が有効である可能性がある。立効散の使用期間については、Hayashiらは9カ月間(後半5カ月間は含嗽のみ)²⁾、千葉らは効果不十分例で約6週間³⁾、有効例で約11週間⁴⁾であったと報告している。自験例では、26週間内服しており既報と大きな差は無かった。

特発性FBS自体の報告が少ないこともあり、本症に対する立効散の使用報告は多くはない。本剤の有効性を示すにはランダム化比較試験が必要であり今後の課題である。しかし、少なくとも自験例については、立効散の内服方法を変更した直後から効果が出現していること、立効散減量後に疼痛が増強したことから、本剤が有効であったと考えている。また、立効散にはカルバマゼピンやプレガバリンと異なり自動車運転を制限する添付文書上の記載はなく、患者の日常生活に与える影響は小さい。また、星状神経節ブロックよりも明らかに侵襲は小さい。以上のことから、われわれ

は立効散を食事療法と並んで最初に考慮すべき治療法と考えている。

利益相反に該当する事項はなし。

文 献

- 1) Laccourreye O et al : First bite syndrome. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis **130** : 269-273, 2013.
- 2) Hayashi K et al : Idiopathic first bite syndrome treated with Rikkosan - A case report -. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol **31** : 350-355, 2019.
- 3) 千葉雅俊他 : 両側性に発症した特発性 first bite syndrome の1症例. 口科誌 **61** : 327-333, 2012.
- 4) 千葉雅俊他 : 特発性 first bite syndrome が疑われた耳下腺部痛に対して立効散が有効であった一症例. 山形県病医誌 **45** : 30-33, 2011.
- 5) 黒川博己他 : 特発性 first bite syndrome に対して星状神経節ブロックが有効であった症例. 日ペインクリニック会誌 **17** : 17-20, 2010.
- 6) Wemyss C et al : A case of idiopathic First Bite Syndrome responding to carbamazepine. Oral Surgery **12** : 243-247, 2019.
- 7) 布巻昌仁他 : カルバマゼピンと五苓散の併用が有効であった First Bite Syndrome の2症例. 日歯麻誌 **41** : 73-74, 2013.
- 8) Nayak RS et al : Idiopathic first bite syndrome - A rare case report with review of literature -. J Oral Maxillofac Pathol **24** : 403, 2020.
- 9) Stoopler ET et al : Idiopathic first bite syndrome. J Oral Maxillofac Surg **74** : 872, 2016.
- 10) Chiba M et al : Clinical and Pain-Related Characteristics of Idiopathic First Bite Syndrome Induced by

- Taste in Japanese Patients without Diabetes – A Retrospective Study of Five Cases –. *Pain Res Manag* **2021** : 1-7, 2021.
- 11) Chiba M et al : Clinical features of idiopathic parotid pain triggered by the first bite in Japanese patients with type 2 diabetes – A case study of 9 patients –. *Pain Res Treat* **2018** : 1-6, 2018.
- 12) 中里良彦他 : 味覚性耳下腺痛. *自律神経* **57** : 94-99, 2020.
- 13) Valenzuela CV et al : Chemotherapy-induced first bite syndrome – A case report in a patient with Hodgkin lymphoma –. *Ear Nose Throat J* **98** : E30-E31, 2019.
- 14) Nettekville JL et al : Vagal paraganglioma – A review of 46 patients treated during a 20-year period –. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **124** : 1133-1140, 1998.
- 15) 中川英幸他 : First Bite Syndrome 2 症例と発症機序. *耳鼻臨床* **99** : 751-757, 2006.
- 16) 王 宝禮 : 口腔疾患への立効散, 排膿散及湯, 白虎加人參湯, 五苓散, 半夏瀉心湯, 茵陳蒿湯, 黃連湯を用いた薬物療法. *歯薬療法* **33** : 32-44, 2014.
- 17) 浅香卓哉他 : 舌痛症に対する立効散含嗽療法の有効性に関する単施設後ろ向き観察研究. *口科誌* **65** : 500-506, 2019.

(受付 2021年2月25日、受理 2021年3月29日)

Idiopathic first bite syndrome improved by Rikkosan : A case report

Asuka SATO***, Hisashi ISHIHARA, Akifumi KARIYA*, Naoki AKISADA**, Sayaka FUJI, Seiko AKAGI and Ayako TAKEUCHI*

*Department of Otorhinolaryngology, Japanese Red Cross Okayama Hospital, Okayama 700-8607, Japan

**Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Okayama University Postgraduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Science, Okayama 700-8558, Japan

First bite syndrome (FBS) is characterized by severe paroxysmal pain in the parotid region at the first bite of a meal, which gradually decreases as mastication continues. When FBS occurs with no history of head and neck surgery and no evidence of a tumor, it is classified as idiopathic. The effectiveness of Rikkosan has been reported by several studies, and we also experienced a case in which idiopathic FBS improved with Rikkosan. There is no established treatment method for idiopathic FBS. Rikkosan, which is associated with few adverse events, should be considered as a first-line treatment, along with diet therapy.
