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

浅香卓哉¹⁾・坂田健一郎¹⁾・竹川英輝¹⁾
羽藤裕之¹⁾・鎌口真由美¹⁾・大賀則孝¹⁾
佐藤 淳¹⁾・山崎 裕²⁾・北川善政¹⁾

A single institute retrospective observational study on the efficacy of rikko-san gargling treatment for patients with glossodynia

ASAKA Takuya¹⁾・SAKATA Ken-ichiro¹⁾・TAKEKAWA Hideki¹⁾
HATOU Hiroyuki¹⁾・KAMAGUCHI Mayumi¹⁾・OHGA Noritaka¹⁾
SATO Jun¹⁾・YAMAZAKI Yutaka²⁾・KITAGAWA Yoshimasa¹⁾

Abstract: Glossodynia is defined as a burning sensation on the tongue without any systemic or local cause. Although its pathophysiology remains unclear, it has been associated with neuropathic, nociceptive, and psychogenic pains. In Japan, difficulties are encountered in the treatment of glossodynia as prescribed medications are not covered by health insurance. Recently, a traditional Chinese medicine treatment (kampo), rikko-san (TJ-110), has been suggested to be useful for glossodynia. The objective of this retrospective study was to evaluate the efficacy of rikko-san gargling in patients with glossodynia. In total, 221 patients with glossodynia who were treated by rikko-san gargling between 2012 and 2018 were examined. Of these, 90 patients (seven men, 83 women; mean age, 67 years) who were treated by gargling with rikko-san dissolved in water for >1 month and no other medications were included. Tongue pain was assessed using a visual analog scale (VAS). Improvement was defined as at least a 50% reduction in the VAS score after treatment compared with that before treatment. The associations between the efficacy of rikko-san gargling and factors such as age, disease duration, pain area, and psychiatric disorders were evaluated. Improvement was noted in 60% of the patients (54/90); the mean administration period to the end of treatment in the improvement group was approximately 5 months. There was no significant correlation between the aforementioned factors and the efficacy of rikko-san gargling. Treatment in 41 patients was completed with rikko-san gargling alone, whereas 40 patients required additional treatment such as another kampo medicine or ethyl loflazepate. No side effect was observed in any patient, although stomatitis was noted in one excluded case.

The mechanism underlying rikko-san's delivery pathway is distinct from that of selective serotonin reuptake inhibitors, benzodiazepines, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. We speculated that saishin (Asiasarum root), one of the major components of rikko-san, may reduce peripheral stimulation to the tongue surface through its anesthetic effect. In addition, the transmucosal actions of other components in rikko-san may influence various receptor-related neuropathic pains. In conclusion, rikko-san gargling is efficacious and safe for the treatment of glossodynia.

¹⁾ 北海道大学大学院歯学研究院口腔病態学分野口腔診断内科学教室
(主任：北川善政教授)

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歯科学教室
(主任：山崎 裕教授)

¹⁾ Department of Oral Diagnosis and Medicine, Division of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental

Medicine, Hokkaido University (Chief: Prof. KITAGAWA Yoshimasa)

²⁾ Gerodontology, Department of Oral Health Science, Faculty of Dental Medicine, Hokkaido University (Chief: Prof. YAMAZAKI Yutaka)

受付日：2019年1月12日

採択日：2019年5月28日

Key words: glossodynia (舌痛症), rikko-san gargling (立効散含嗽療法), burning mouth syndrome (口腔内灼熱感症候群)

緒 言

近年、歯科口腔外科を受診する患者の主訴は多様化し、口腔内の難治性疼痛を訴えて来院する場合も少なくない。そのなかでも舌のヒリヒリとした痛みや違和感を訴えるものの、局所や全身性の病変が認められない舌痛症¹⁾の患者を比較的多く経験する。舌痛症の診断には、舌炎や口腔カンジダ症、口腔乾燥症や Plummer-Vinson 症候群などの鑑別が必須であり、舌痛症は局所的あるいは全身的寄与因子が存在しない一次性的 Burning Mouth Syndrome (BMS: 口腔内灼熱感症候群)の一症状として捉えられている²⁻⁴⁾。本邦において、舌痛症や BMS に対して保険適応のある薬剤は少なく、その背景に心因性の影響もあることから治療に難渋することが多い。欧米における BMS に対する第一選択としては、抗けいれん薬であるクロナゼパムが挙げられる⁵⁾。当科では、Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) であるパロキセチンによる BMS への有効性を世界に先駆けて報告してきた^{6,7)}。しかし、副作用の問題や抗てんかん薬、抗うつ薬という薬剤の性質上、内服に対する患者の理解と了承を当初は得られない場合が多い。

当科では、これまで抜歯後疼痛や歯痛に対して保険適応のある立効散を用いて舌痛症、BMS に対する奏効性を示してきた^{8,9)}が、少数例の報告であり、胃腸障害などの副作用も認められたため、十分な効果を証明するに足るものではなかった。一方で、近年立効散含嗽による局所療法に関する報告が散見される¹⁰⁻¹³⁾。そこで、今回著者らは当科にて舌痛症の診断を満たした患者に対して立効散含嗽療法を実施し、その治療効果と安全性に関して後ろ向きに調査したので報告する。

対 象・方 法

1. 対 象

2012 年 1 月から 2018 年 4 月までに北海道大学病院口腔内科を受診し、舌痛症の診断基準を満たし、立効散含嗽療法を実施した 90 例を対象とした (北海道大学病院自主臨床審査委員会 承認番号 018-0080)。舌痛症の診断基準は、舌に表在性の疼痛あるいは異常感を訴えるものの、それに見合うだけの局所的、全身性の病変が認められないもの¹⁾かつ、カンジダ培養検査と血液検査 (鉄、亜鉛、銅、VB₁₂) にて異常がないことを確認したものとした。なお、舌だけでなく、その他の口腔粘膜に症状を訴える BMS に該当する症例も本研究では舌痛症として対象に含めた。

写真 1 立効散と立効散溶解液を示す

2. 方法と評価項目

患者情報として、年齢、性別、病歴期間、食事中における刺激物のしみ感の有無、精神科疾患に関連する投薬 (ベンゾジアゼピン系、三環系抗うつ薬、SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors (SNRI), その他) の有無、味覚異常の訴えの有無、口腔内異常感の訴えの有無、口腔乾燥症 (ガムテストにて 10mL/10 分未満)、舌痛症診断前の口腔カンジダ症の既往の有無、発症時に関連する歯科治療への不信感の有無、Tooth Contacting Habit (TCH) の有無、疼痛を訴える部位 (舌に限局したものか、口腔粘膜にも及んでいるものか) の各項目を初診時に十分な時間をかけて聴取した。なお、東洋医学的所見の評価や Cornell Medical Index などの心理テストは未実施の症例もあるため、評価基準から除外した。

立効散含嗽療法は、過去の報告¹⁰⁻¹³⁾を参考に立効散 (TJ-110) 1 包 (2.5g) を白湯 100mL に溶解し、可能な限り長く (少なくとも 30 秒以上) 口腔内に留めてから吐き出させ、2～3 回に分けて含嗽させた (写真 1)。この含嗽を 1 日 3 回食前に行って、1 か月間継続とした。1 か月の含嗽期間の根拠としては、舌痛症に対する立効散内服療法^{8,9)}の実施期間や立効散含嗽療法による症例報告¹³⁾における疼痛が半減するまで期間を参考とした。舌痛の評価方法は、投与開始および単独投与終了時に Visual Analogue Scale (VAS) で評価した。立効散含嗽療法の効果判定時期は、治療開始前と少なくとも 1 か月以上の立効散含嗽療法の単独投与が終了した時点とし、自覚症状の VAS の改善率が 100% 改善した症例を治癒群、99～50% まで改善した症例を改善群、49～1% まで改善を軽快群、変化がない症例を不変群、悪化

図 2 立効散含嗽療法実施前後の VAS 値 (※ $p < 0.05$)

4. 立効散含嗽療法の奏効 / 非奏効群における関連因子の検討

奏効および非奏効群における患者背景との関連因子として、年齢、性別、病悩期間 (7.5 か月以上)、食事中における刺激物のしみ感の有無、精神科疾患に関連する投薬の有無、味覚異常の訴えの有無、口腔内異常感の訴えの有無、口腔乾燥症の有無、口腔カンジダ症の既往の有無、発症時に関連する歯科治療への不信感の有無、TCH の有無、疼痛部位 (口腔内灼熱感症候群との併発) に関して統計学的検討を行ったが、いずれの因子も両群間で有意差は認めなかった (表 1)。

5. 立効散含嗽療法実施後の経過

本治療単独にて症状治癒および改善に伴い終診に至った症例は 45% (41/90 例) であり、平均 5 か月程度で終診に至っていた。また、1 か月以上の立効散含嗽療法の実施後、症状に応じて定期使用から疼痛自覚時の頓用へ変更することで症状再燃を認めずに離脱が可能であった。立効散含嗽療法後、効果が乏しく通院中断になった症例は 10% (9/90 例) であり、立効散含嗽療法後にさらに二次治療を実施した症例は 44% (40/90 例) であった。二次治療実施群のうち 63% (25/40 例) で治療が奏効した。奏効した二次治療としては、ロフラゼブ酸エチル、アミトリプチリン、クロナゼパム、半夏厚朴湯 (TJ-16) などが使用されていた (図 3)。

考 察

本研究において、立効散含嗽療法は血液検査やカンジダ培養検査でも異常を認めない難治性の「真の舌痛症 (primary BMS)」に対し 60% と高い有効性が示された。舌

表 1 立効散含嗽療法の奏効 / 非奏効群における関連因子の検討 ooth contacting habit (TCH)

	奏効群 (n=54)	非奏効群 (n=36)	p 値
年 齢 (中央値)	68	67	0.47
性 別 (男性 : 女性)	3 : 51	6 : 30	0.09
病悩期間が 7.5 か月 (中央値) 以上	25	19	0.55
食事中における刺激物のしみ感有	19	11	0.65
精神科疾患に関連する投薬有	20	19	0.14
味覚異常の訴え有	18	12	1.00
口腔内異常感症の訴え有	4	6	0.17
口腔乾燥症有	29	14	0.17
口腔カンジダ症の既往有	13	7	0.60
歯科治療への不信有	2	2	0.68
TCH 有	11	7	0.91
疼痛部位が舌以外にも及ぶ	10	8	0.67

痛症や BMS の病態生理は未だ明らかではないが、末梢もしくは中枢における神経障害性の変化が指摘されている。治療には局所療法と全身療法が実施され^{4, 15)}、クロナゼパムやカプサイシンの含嗽療法や低出力レーザー照射などの局所療法、クロナゼパムやガバペンチン、アミトリプチリン内服などの有効性が報告されている¹⁶⁾。近年散見されるクロナゼパム含嗽療法では 70% (23/33) の患者に有効性が報告されており¹⁷⁾、本治療法と同様の高い効果を示している。

副作用については、対象から除外された 1 例において含嗽開始と同時期に口内炎を発症し中止となったが、全身的

図3 立効散含嗽療法実施後の経過

な副作用は確認されなかった。一般的に局所療法は全身療法と比較して副作用の発症頻度は少ないと考えられるが、クロナゼパム溶液含嗽療法では23%で経粘膜吸収や無意識下のクロナゼパム溶液の嚥下により、眠気や情動面への影響などの副作用が報告¹⁷⁾され、これらの内服時も同様の副作用が認められる¹⁸⁾。一方、立効散内服療法では、含有される甘草による低カリウム血症や偽アルドステロン症の副作用が知られ、坂田ら⁸⁾の報告でも9%で軽微な胃腸障害を認めている。しかし、本治療では含嗽のみであるため副作用の回避が可能で、他剤と比較しても患者に提案し易い安全性の高い治療法であるといえる。また、立効散内服療法では病悩期間が長く、高齢者で高い有効性が示唆されている^{8,9)}が、本検討では患者背景による影響は認められなかった。さらに奏効群の投与前VASは非奏効群よりも有意に高く、より強く舌痛を訴える患者に本治療が奏効する可能性が示された。ただし、対象患者年齢が高く、VASへの理解が不十分である可能性や長期に舌痛症を患ってきた場合、情動的な背景よりVASを初回から100とする患者も散見された。したがって本研究ではVASの絶対値のみではなく、変化率を治療効果の基準に組み入れて検討した。

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）が知られており^{19,20)}、古くから口腔の鎮痛薬として利用されている。本邦では、抜歯後疼痛・歯痛に対して保険承認されているほか、化学療法に伴う口腔粘膜炎などに対する鎮痛効果も報告されている²¹⁾。立効散の作用機序に関する報告は少ないものの、COX-2の発現を誘導する一方で、COX-2活性抑制によるPGE2産生を抑制するというNSAIDsとは異なる

複雑な経路が報告され、炎症性疼痛反応の抑制効果が指摘されている^{22,23)}。しかし、詳細な機序は不明であり、舌痛症が炎症による侵害受容性疼痛とは異なる病態であることを考慮すると、立効散含嗽療法の機序を抗炎症作用のみでは説明できない。一方、中澤ら¹⁰⁾は細辛の局所麻酔作用に着目しており、含嗽後の効果は通常表面麻酔薬使用時の知覚消失とは異なり、灼熱感の改善を認める一方で知覚や味覚は残存した状態にあると報告している。さらに舌痛症患者では、健常者よりも含嗽後の痺れた感覚が有意に延長していた^{10,11)}。BMS患者では、舌粘膜上皮において熱刺激や辛味などの侵害刺激に応答するカプサイシン受容体であるTRPV1の増加と神経線維の減少²⁴⁾や、慢性疼痛や痛覚過敏、疼痛抑制に関連するカンナビノイドCB1受容体の減少とCB2受容体の増加²⁵⁾、C線維に高発現して神経障害性疼痛にも関与するP2X3受容体の増加²⁶⁾が報告されている。細辛の成分にはTRPA1のアゴニストであるメチルオイゲノールのほか、サフロール、エレミンなどの精油類、辛味成分のペリトリン、アルカロイドであるヒゲナミンなどが含まれているため、特定は困難であるものの、生薬中に含まれるいずれかの成分が、経粘膜的に上述した疼痛に関与する受容体の一部に結合して舌痛症の軽減効果を発揮した可能性が考えられる。

本研究の問題点として、①後視的研究のためコントロールが設定されていないこと、②治療と併行して患者への傾聴、病態説明など診察に十分な時間を設けており、信頼関係構築による認知行動療法を参考にしたアプローチの影響が否定できないこと、③除外症例が多く、同期間に立効散含嗽療法を実施した全症例での有効性が正確に評価されていない可能性、④心理検査がなされておらず、治療効果との関連が評価されていないことが挙げられる。①、②に

関しては、認知行動療法による舌痛症への有効性の報告²⁷⁾もあり、舌痛症の病態や治療法を丁寧に説明すること自体が不安を減少させ、症状改善に繋がると考えられる²⁸⁾ために、これらの要素は回避できない。今後、立効散単独の効果を明らかにするためには、表面麻酔薬やプラセボなどを用いたランダム化比較試験での検討を行うことが必要と考える。また、③に関して半数以上の131例が除外されており、とくに薬剤の苦みを受け入れられない脱落例が一定数存在することに留意すべきである。さらに、4週間未満で治療終了となった8例であるが、短期間での改善例は本治療の効果よりも認知行動療法的なアプローチが奏効したと考え、解析対象から除外した。また、短期間の非奏効例では、薬剤の苦みや刺激性に対する説明と患者の理解が不十分であり、十分な含嗽回数が得られないまま、効果が乏しいと自己判断され中断されており、同じく解析対象から除外した。除外症例すべてが非奏効群ではないことから、本治療の有効性を著しく低下させるものではないと考えているが、今後は前向き研究により脱落例を正確に把握し、改めて評価が必要と考えている。④について、心理的要因とBMSとの関連は従来から指摘されている^{14, 27)}。本研究では、心理的要素が強い患者に対して実施しているものの未実施の症例もあるため、病歴および服薬歴より精神科疾患に関連する投薬歴の有無を抽出して検討した。その結果、精神科関連疾患の有無にかかわらず、立効散含嗽療法には一定の効果を認めたが、今後心理検査を全例に実施し、より詳細な関連性を評価予定である。

立効散含嗽療法の利点には副作用が少ないこと、含嗽後早期より灼熱感が軽減されること、投与終了の際には頓用含嗽で症状改善が期待でき、離脱症状などを伴わないこと、東洋医学的所見に関係なく投与可能であることが考えられる。ただし、自己中断理由として立効散の苦みや含嗽後の痺れた感覚への不快感の訴えや、含嗽後の作用時間が1時間以内と短く^{10, 11)}、早期に舌痛症が改善しなかったことへの失望などが確認されたため、本治療の概要と苦みが不可避な点、効果発現までの期間を開始前に入念に説明し、服薬アドヒアランスを向上させる必要がある。また、1か月の含嗽療法が奏効しない場合には速やかに診断の再検証を行い、他剤への変更を検討すべきと考えられた。

結 語

本結果から立効散含嗽療法は、舌痛症に対して一定の有効性を示し、全身および局所に対する有害事象をほとんど認めない安全性の高い治療法であり、舌痛症治療の選択肢の1つになり得ると考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究の統計手法にご助言を賜りました北海道大学 大学院医学研究院 医学統計学教室の横田 勲先生ならびに高木 諒先生に深謝致します。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) 永井哲夫, 海老原務, 他: 舌痛症の診断基準についての検討. 日歯心身 5: 9-14, 1990.
- 2) 松野智宣: 舌痛への対処 舌痛の原因と対処 総論 舌痛症と Burning Mouth Syndrome を up to date する. 歯薬療法 35: 53-56, 2016.
- 3) 大久保昌和: Burning mouth syndrome 最近の研究動向と管理の推奨(総説). 日口腔顔面痛会誌 3: 33-42, 2010.
- 4) Sato J, Kitagawa Y, et al: Current international consensus on burning mouth syndrome: systematic review of recent review articles. Hokkaido J Dent Sci 38: 157-163, 2017.
- 5) Miziara I, Chagury A, et al: Therapeutic options in idiopathic burning mouth syndrome: literature review. Int Arch Otorhinolaryngol 19: 86-89, 2015.
- 6) Yamazaki Y, Kitagawa Y, et al: An open-label, non-comparative, dose escalation pilot study of the effect of paroxetine in treatment of burning mouth syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 107: e6-11, 2009.
- 7) Ohga N, Kitagawa Y, et al: Dose escalation effectiveness and tolerability of paroxetine in patients with burning mouth syndrome and depressive conditions. JOMSMP 27: 402-406, 2015.
- 8) 坂田健一郎, 北川善政, 他: 舌痛症に対する立効散の有用性に関する検討. 痛みと漢方 24: 78-82, 2014.
- 9) Sakata K, Kitagawa Y, et al: Clinical efficacy of a traditional Japanese (kampo) medicine for burning mouth syndrome. Tradit Kampo Med 3: 120-122, 2016.
- 10) 中澤誠多朗, 山崎 裕, 他: 舌痛症に対する立効散含嗽の補助療法としての有効性. 痛みと漢方 26: 157-162, 2016.
- 11) Nakazawa S, Kitagawa Y, et al: Effectiveness of Rikosan gargling for burning mouth syndrome. Tradit Kampo Med 4: 121-123, 2016.
- 12) 安藤祐子, 嶋田昌彦, 他: 舌の灼熱感に立効散の含嗽が奏効した一症例. 日口腔顔面痛会誌 8: 49-53, 2015.
- 13) 葛崎誠治, 山崎 裕, 他: 立効散の含嗽療法が舌痛症と味覚障害に奏効した1例. 北海道歯誌 37: 157-161, 2017.
- 14) 森脇克行: 痛み治療に必要なEBMの知識-最良のエビデンスを得るためのノウハウ(特集 痛みの診断・治療に関するEBM) - (プライマリケア医に必要な「痛み疾患」に関する知識) 舌の灼熱感に立効散の含嗽が奏効した一症例. EBM ジャーナル 6: 410-416, 2005.

- 15) Ritchie A and Kramer JM : Recent Advances in the Etiology and Treatment of Burning Mouth Syndrome. *J Dent Res* 97: 1193-1199, 2018.
- 16) Rodríguez E, Chimenos-Küstner E, et al : Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol* 21;49: 19-29, 2010.
- 17) Kuten-Shorror M, Villa A, et al : Safety and tolerability of topical clonazepam solution for management of oral dysesthesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 124: 146-151, 2017.
- 18) Fenelon M, Fricain JC, et al : Pain-relieving effects of clonazepam and amitriptyline in burning mouth syndrome: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 46: 1505-1511, 2017.
- 19) 高山宏世：腹證図解漢方常用処方解説. 第45版, 日本漢方振興会漢方三考塾, 東京, 2009, 112-113頁.
- 20) 水上 智, 松本 勲, 他：立効散. *ペインクリニック* 24: 251-253, 2003.
- 21) 加藤崇雄, 下山哲夫, 他：立効散の使用が摂食時の疼痛緩和に有効であったヘルペス性口内炎の1例. *漢方医* 32: 97, 2008.
- 22) Horie N, Sakagami H, et al : Anti-inflammatory potential of Rikkosan based on IL-1 β network through macrophages to oral tissue cells. *In Vivo* 28: 563-569, 2014.
- 23) 堀江憲夫, 長尾隆英, 他：立効散鎮痛効果の仮性疼痛モデルによる検討. *歯薬療法* 33: 1-9, 2014.
- 24) Yilmaz Z, Anand P, et al : Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy : increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *J Clin Neurosci* 14: 864-871, 2007.
- 25) Borsani E, Rodella LF, et al : Epithelial expression of vanilloid and cannabinoid receptors : a potential role in burning mouth syndrome pathogenesis. *Histol Histopathol* 29: 523-533, 2014.
- 26) Beneng K, Renton T, et al : Sensory purinergic receptor P2X3 is elevated in burning mouth syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 39: 815-819, 2010.
- 27) Matsuoka H, Abiko Y, et al : Cognitive behavioral therapy for psychosomatic problems in dental settings. *Biopsychosoc Med* 11: 18, 2017.
- 28) Spanemberg JC, Salum FG, et al : Aetiology and therapeutics of burning mouth syndrome: an update. *Gerodontology* 29: 84-9, 2012.