

再発性舌炎の基礎と臨床

佐 藤 田 鶴 子

日本歯科大学歯学部口腔外科学講座

要 旨

歯科診療上で、近年増加している病態で慢性に舌痛を訴える症例がある。一方、訴えは同様であるが、日本心身医学会で舌痛症といわれる心身症領域の病態がある。これは、心身症領域の専門の医療者が扱わなければならない心理社会的な因子が密接に関与するものであり、歯科では簡易精神療法や自律訓練法などが行われたが、いずれも難治であり、患者ばかりでなく治療者をも悩ませていた。本症の診断過程での除外診断中に口腔の表在性カンジダ症を治療することにより、ほとんどの痛みを解消できることがわかった。また、症例中にはわずかではあるが、再発する例もあり、これらの投与前、再発時の真菌について抗真菌薬の MIC、アピCオクサノグラムを用いての生化学的性状検査、および PFGE での遺伝子学的解析を行い、初診時および再発時の検出真菌は同一であることがわかった。

それらの結果から、舌痛症の除外診断には真菌感染症の診査および治療が重要な鍵を握っていることがわかった。

Key words: 舌痛症 (glossodynia), パルスフィールド電気泳動法 (pulsed-field gel electrophoresis), 抗真菌薬 (antifungal drug)

はじめに

歯科領域の疾患中、いわゆる口腔心身症とよばれる病態群があり、その一つに「舌痛症」と称される病態がある。これは定義としては舌には何らの機能的・器質的異常を認めないにもかかわらず、舌に灼熱感やヒリヒリ、ピリピリした痛みを訴えるものとされている。しかも近年、これらの疾患群が増加しており、歯科や内科の診療施設を受診するが、的確な治療がなされていないためか、患者は医療機関を転々とし、いわゆるさまよえる患者になっている。これらの難治症例はどのように解釈し、治療していくかまた、症状を繰り返すため、つまり再発のために難治なのであるかなど見極めなければならないのが現状である。そこで、今回、抗真菌薬イトラコナゾールの臨床治験を実施した機会を得て、本疾患群の治療法に関する考察を行うことができた¹⁾。

舌痛症とは

舌痛症とは器質的な変化や検査値の異常（貧血など）がないにもかかわらず舌痛のみを訴える病態で、その痛みは持続的である。この病態の診断や治療には心理社会的な配慮が不可欠であるとされる心身症の一種としてとらえられている。これは、1982年に日本心身医学会の心身症の診断基準に規定されている²⁾。

その特徴としては、1) 中高年に好発し、圧倒的に女性

に多い。2) 痛みはヒリヒリ、ピリピリとした表在性のものが過半数を占める。その痛みは持続性、慢性で、日常生活に支障をきたさない程度のものである。3) 痛みは歯あるいは補綴物（義歯など）の接触する舌尖、舌側縁部に多発する。4) 摂食時や会話時に痛みの軽快ないしは消失をみることが多い。5) 歯科治療を契機として発症するものをみる。6) 近親者の病死、ことに癌死の体験をもち、癌恐怖を合併する患者が多い。7) 身体的な不定愁訴を併せもつ患者が多い。8) 末梢血液検査では特異的な変化をみない。9) 自律神経機能の不安定が指摘されることもある。以上のように統合されていた。

心身症の一種と診断されているため、基本的な治療法としては簡易精神療法、自律訓練法やまた薬物療法として抗不安薬、抗うつ薬、漢方薬などが使用されているが、その治癒は長期にわたり、治療に抵抗することが多い。そのため、治療上難治と考えられていた。

新たな心療歯科からみた舌痛症

平成10年4月に日本歯科大学歯学部附属病院に心療歯科診療チームが一専門外来として設立された。その外来を受診する患者の背景は Fig. 1 に示すように50～60歳をピークにした女性が圧倒的であることがわかった (Fig. 1)。その中で、痛みを主訴に受診したものは舌に痛みの存在しているものが半数近くを占めている、つまり、舌痛症が半数を占めることがわかる (Fig. 2)。そこで、この舌痛のみを集計してみると、1～3年という長い病悩期間を経験しているものは最も多く、5年以上もの長期間を経過している (Fig. 3)。

別刷請求先：佐藤 田鶴子

〒102-8159 東京都千代田区富士見 1-9-20
日本歯科大学歯学部口腔外科学講座

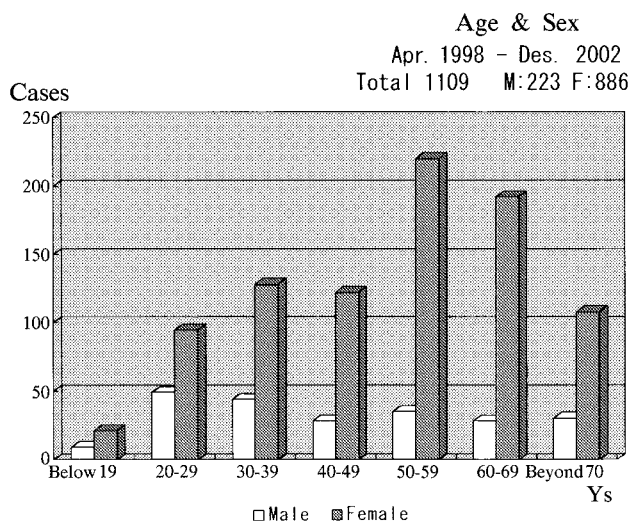


Fig. 1. Distribution of patients in psychosomatic dentistry

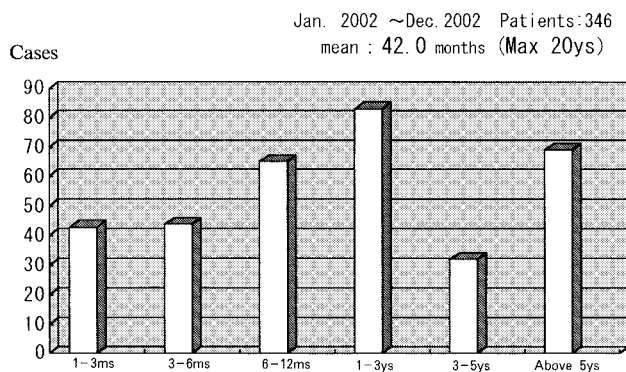


Fig. 3. Periods of suffering pain

舌痛症と真菌との関連

心療歯科を受診する患者のうち、いわゆる舌痛症と診断された症例に対し抗真菌薬イトラコナゾール（以下ITCZ）の臨床効果を知る目的で、臨床治験を計画した。平成12年9月から13年7月までの11カ月間に受診した舌痛症症例に対し、患者の承諾を得られた65例を対象に検討した。なお、この臨床治験については日本歯科大学歯学部倫理委員会の了承をえたのち、患者へは十分な心理及び倫理的配慮の許に説明を行い、了承を得た場合には文書による承諾を得たものである。

65症例の内訳は、男性13名（20%）、女性52名（80%）であった。年齢では20~84歳で平均58.1歳であった。やはり中年女性が多数を占めていた。舌痛は表在性で、ヒリヒリ、ピリピリとした痛みであった。初診時に抗不安薬、抗うつ薬などの向精神薬を服用している症例は35.4%であり、服用を継続させた。しかし、シサブリド、テルフェナジン、アステミゾール、ピモジド、キノジン、トリアゾラム、シンバスタチン等の併用禁忌薬を服用中の症例やデキサメサゾン、ミダゾラム、ワルファリン、ジゴキシンとのITCZと相互作用がある症例は対象症例から除外している。また、投与前に行った一般血液

Jan. 2002~Dec. 2002 Patients : 177

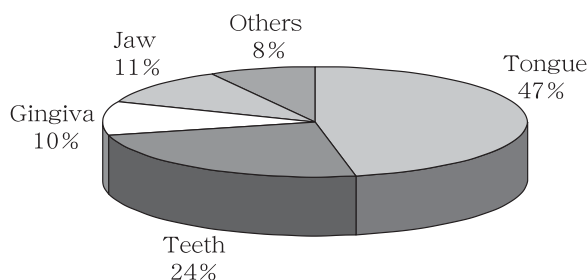


Fig. 2. Chief complaints at the first visit: pain

検査にて貧血の症例は否定されている。

ITCZの投与は100mg/日の単回、食後の服用とした。投与期間は1週間の投与とし、途中で何らかの異常を示した場合は直ちに服用を中止させることにしたが、服用中止症例はなかった。また、主治医の指示以外に中断した症例はなかった。65例中1週間で効果のあったものは15例、2週間投与症例は30例、3週間投与は19例であった。1例のみ4週間投与したが無効であったため、中止とした。総合して、65例中64例に有効で98.5%の有効率が得られた。

舌表面からの検出菌の検討

対象疾患65例の全例にITCZ投与開始直前に舌背より菌採取を行った。採取方法は方法をできるだけ均一にするために一人の採取者に限定し、痛みを訴えている舌の部位及びその周辺を滅菌綿棒で10回擦過し、サブローデキストロース寒天培地で前培養後、VITEK YBCカードを用いて菌の同定を行った。

その結果、カンジダを分離できた症例は20例で、それ以外にはグラム陰性球菌・桿菌、およびグラム陽性球菌・桿菌が単独でもしくは混合した状態で分離できた（Table 1）。

菌検出できなかった症例は1例であった。カンジダのみ検出した1例はITCZが無効であった症例である。結果として、ITCZはもちろん真菌にも効果を示したが、それ以外の菌にもきわめて有効であった。

Table 1. Microbes isolated from the tongue surface following experimental use of ITCZ

Isolated microbes	Cases
None	1
<i>Candida</i> alone	1*
G (-) coccie alone	1
G (+) coccie alone	1
G (-) rod+G (+) coccie	2
G (-) rod+G (-) coccie	2
G (-) rod+G (-) coccie+G (+) coccie	38
<i>Candida</i> +G (-) coccie+G (+) coccie	1*
<i>Candida</i> +G (-) rod+G (+) coccie	2*
<i>Candida</i> +G (-) rod+G (-) coccie+G (+) coccie	16*

* Isolated *Candida*

Table 2. Cases of *Candida* Isolation

Case	Sex	Age	Diagnosis	ITCZ		Isolated strain	Clinical improvement	Side effects	Complication
				Dosage/day (mg)	Administration (weeks)				
1	F	54	Candidiasis of the tongue	100	2	<i>C. albicans</i>	Excellent	—	—
2	F	75	Candidiasis of the tongue	100	3	<i>Candida</i> sp.	Excellent	—	—
3	M	84	Candidiasis of the tongue	100	3	<i>C. albicans</i>	Improvement	—	Cataract
4	F	77	Candidiasis of the tongue	100	2	<i>C. albicans</i>	Excellent	—	Depression
5	F	62	Candidiasis of the tongue	100	3	<i>C. albicans</i>	Excellent	—	Depression
6	F	72	Candidiasis of the tongue	100	3	<i>C. albicans</i>	Improvement	—	Depression
7	M	73	Candidiasis of the tongue	100	3	<i>C. albicans</i>	Improvement	—	—
8	F	50	Candidiasis of the tongue	100	3	<i>C. albicans</i>	Excellent	—	Depression
9	F	71	Candidiasis of the tongue	100	4	<i>C. albicans</i>	Improvement	—	Hypertension
10	F	53	Candidiasis of the tongue	100	1	<i>C. albicans</i>	Excellent	—	—
11	F	73	Candidiasis of the tongue	100	1	<i>C. glabrata</i>	Improvement	—	Depression
12	F	60	Candidiasis of the tongue	100	2	<i>C. albicans</i>	Improvement	—	Depression
13	M	40	Candidiasis of the tongue	100	2	<i>C. albicans</i>	Excellent	—	—
14	M	35	Candidiasis of the tongue	100	1	<i>C. glabrata</i>	Excellent	—	—
15	F	73	Candidiasis of the tongue	100	3	<i>C. albicans</i>	Improvement	—	Hypertension
16	F	68	Candidiasis of the tongue	100	2	<i>C. albicans</i>	Improvement	—	Diabetes & gastric alser
17	F	71	Candidiasis of the tongue	100	2	<i>C. glabrata</i>	Improvement	—	—
18 (Case A)	M	29	Candidiasis of the tongue	100	3	<i>C. albicans</i>	Excellent	—	—
19 (Case B)	F	52	Candidiasis of the tongue	100	3	<i>C. albicans</i>	Excellent	—	—
20	F	20	Candidiasis of the tongue	100	2	<i>C. albicans</i>	Excellent	—	—

検出した真菌について：検出された真菌は20症例20菌種で、菌種としては、*C. albicans* 16例、*C. glabrata* 3例、*Candida* sp. は1例であった (Table 2)。

再発した舌痛症症例について

ITCZの服用1~3週で無効であった1例を除き、臨床的に主訴の痛みをはじめ発赤や白苔は消失し、長年の悩みから脱却することができた64例中、2例に再発がみられた。

Table 2のNo.18 (症例A) およびNo.19 (症例B) であった。症例Aは治癒後15週目、症例Bは17週目であった。両者とも、この際に免疫低下する身体状況の変化はなかったという。2例について、初診時ならびに再発時に施行した一般血液検査 (赤血球数、白血球数、血小板数、血色素量、ヘマトクリット値)、生化学検査値 (AST, ALT, BUN, クレアチニン) には異常がなかった。

この2症例について、治療上はITCZに薬剤耐性がないと仮定して、同量のITCZを投与し、3週後に臨床的に著明に改善している。

Table 3. MICs of antifungal drugs against *Candida albicans* isolated from the recurrent cases

Antifungal drug	Case 18		Case 19	
	AF <i>C. albicans</i>	AR <i>C. albicans</i>	BF <i>C. albicans</i>	BR <i>C. albicans</i>
ITCZ	0.06	0.06	0.12	0.06
MCZ	0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06
AMPH-B	0.25	0.25	0.25	0.25
NYS	2	2	1	2

再発症例の真菌の検討

再発2症例の舌局所から前回と同様に菌検出を行い、各種の抗真菌薬に対するMICを確認した (Table 3)。初診時、再発時ともITCZ, MCZ, AMPH-BおよびNYSに対するMICはほとんど違いがなかった。つまり、再発時には耐性株によるものでないことがわかった。

Table 4. API 20C Auxanograms of the two recurrent cases

No.	Item	Case 18		Case 19	
		AF <i>C. albicans</i>	AR <i>C. albicans</i>	BF <i>C. albicans</i>	BR <i>C. albicans</i>
1	GLU	+	+	+	+
2	GLY	—	—	—	—
3	2KG	+	+	+	+
4	ARA	+	+	—	—
5	XYL	+	+	+	+
6	ADO	+	+	+	+
7	XLT	+	+	+	+
8	GAL	+	+	+	+
9	INO	—	—	—	—
10	SOR	+	+	+	+
11	MDG	+	+	—	—
12	NAG	+	+	+	+
13	CEL	—	—	—	—
14	LAC	—	—	—	—
15	MAL	+	+	+	+
16	SAC	+	+	+	+
17	TRE	+	+	+	+
18	MLZ	—	—	—	—
19	RAF	—	—	—	—
20	Hyphae or Pseudo	+	+	+	+

Isolated strain *C. albicans* (id=98.4%) *C. albicans* (id=93.8%)

ついで症例Aの初診 AF 株と再発時株 AR 株、および症例Bの BF 株と BR 株の各々について相同性を見るために病原酵母様真菌同定キット（アピCオクサノグラム）を用いて生化学的試験を行ったところ、Table 4に示すように初診時と相同性が得られた³⁻⁹⁾ (Table 4)。

さらに、これらの4株を遺伝子解析 pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) で相同性の検討を行い、同一菌種であることが判明した¹⁰⁻¹³⁾。つまり、2症例とも再発時は初診時と同じ真菌に由来する病態であったことがわかった。

舌痛症とカンジダ性舌炎

以上の結果から、長い病悩期間をもつ舌痛症は、心身症であるという強い診断基準から効果のない自律訓練や向精神薬投与がされていたが、心身症と診断される前の除外診断を誤っていた症例が多かったのではないかと考えられる¹⁴⁾。まずは、抗真菌薬による除菌が必要で、今回は治療法の拡大のために ITCZ の服用を行ったが、確かに1例を除く64例に著効もしくは有効であった。しかし、服用による副作用などを考慮すれば、多くの臨床経験からも含嗽できる抗真菌薬で十分その効果を示すことができるものと考えられる。さらに、抗真菌薬の真菌以外の細菌に対する有効性も今後の検討課題となった。また、今回は治験中の検討であったため、再発症例に対する宿主の免疫学的検討が行えなかったが、今後の問題としてのこされた。

結 語

いわゆる口腔心身症領域の病態である舌痛症は除外診断としてまず、真菌対策をすることにより、診断を誤ることがなく患者の苦痛を除くことができることが考えられた。

なお、本研究にあたる資料提供は日本歯科大学歯学部附属病院心療歯科センターのご協力を頂いた。また、真菌の検出や分析には同病院口腔外科診療科長谷川 功歯学博士ならびに三菱化学ビーシーエル化学療法研究室小林寅詰保健学博士の協力を頂きました。誌上にて感謝申し上げます。

文 献

- 1) 佐藤田鶴子, 北原和樹, 松野智宣, 長谷川 功, 岡田智雄: 舌痛症. 心療内科 7: 99-102, 2003.
- 2) 松本正明: 舌痛症の臨床的研究 (2). 日口外誌 28: 685-701, 1982.
- 3) Roberts GD, *et al.*: Evaluation of the API 20C micro-tube system for the identification of clinically important yeasts. J Clin Microbiol 3: 302-305, 1976.
- 4) Bowman PI, *et al.*: Evaluation of commercial system for the identification of clinical yeast isolates. J Clin Microbiol 4: 49-53, 1976.
- 5) William JB, *et al.*: Evaluation of the modified API 20C system for identification of clinically important yeasts. J Clin Microbiol 9: 565-569, 1979.
- 6) Louvois JD, *et al.*: Biochemical identification of clinically important yeasts. J Clin Pathol 32: 715-718, 1979.
- 7) 吉崎悦郎, 他: API 20C Auxanogram による酵母様真菌の簡易同定. 臨床と細菌 7: 123-126, 1980.
- 8) Dickgiesser N, *et al.*: Suitability of the modified API 20C mycotube and bacto-*Candida-albicans*-antiserum for the identification of yeasts in the routine laboratory. I Abt Org A 24: 132-137, 1980.
- 9) Schuffenecker I, *et al.*: Evaluation of four commercial system for identification of medically important yeasts. Eur J Clin Microbiol Infection Dis 12: 255-260, 1993.
- 10) 山口英世, 他: 真菌症遺伝子診断. 病原真菌ゲノム解析プロトコール. 第1版 pp.97-106. メジカルセンス, 1997.
- 11) Yollrath CG, *et al.*: Separation of large DNA molecules by contour-clamped homogeneous electric fields. Science 1986: 1582-1585.
- 12) 渡 淳二, 他: パルスフィールド電気泳動法による巨大DNA, 特に酵母染色体DNAの分離. 電気泳動最前線/クロマトグラフィー最前線. 3: 6-9, 1988.
- 13) Tenover FC, *et al.*: Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol 33: 2233-2239, 1995.
- 14) 三ツ浪健一, 他: 内科日常診療にひそむ徴候・疾患に気づくヒント. Medicina 13: 2044-2046, 2002.

Clinical and Fundamental Investigations on Recurrent Glossodynia

Tazuko Satoh

Department of Oral and Maxillofacial Surgery (Chief Prof. Tazuko Satoh)

The Nippon Dental University, School of Dentistry at Tokyo,

1-9-20 Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8159, Japan

A type of oral lesion, so-called glossodynia has been on the increase recently. Glossodynia is a kind of psychosomatic disease in which the patient experiences chronic pain on the surface of the tongue. It has never been diagnosed as coming from organic or functional pain.

Although glossodynia can be cured by antianxiety drugs, antidepressants, or autogenic training and so on, usually. These are not a desirable solution.

We initially tried to administer the antifungal drug, ITCZ, to 65 glossodynia patients. Sixty-four of them were cured of tongue pain after 1-3 weeks. The effective rate of recovery was 98.5%. Only two patients experienced recurrence of pain after 15 and 17 weeks, respectively, and *Candida albicans* was isolated from the surface of their tongues. The nature of the recurrent strains was investigated by MICs against 4 antifungal drugs, ITCZ, MCZ, AMPH-B, and NYS, as well as by the API 20C Auxanogram biochemically, and a molecular epidemiologic study by PFGE. Each case of *Candida albicans* was almost the same before and after the administration of ITCZ.

Above all, it is important to carefully inspect the candidiasis of the tongue and to initially administer antifungal drugs when the diagnosis is glossodynia.

この論文は、第47回日本医真菌学会総会の“ラウンドテーブルディスカッション：
口腔カンジダ症の問題を探る”において発表されたものです。