



Title	低亜鉛血症を伴うBurning Mouth Syndrome 患者の臨床的検討
Author(s)	岡田, 真依; Okada, Mai; 坂田, 健一郎 他
Citation	北海道歯学雑誌, 45, 31-39
Issue Date	2024-09-15
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93109
Type	journal article
File Information	45_07.pdf



原 著

低亜鉛血症を伴う Burning Mouth Syndrome 患者の臨床的検討

岡田 真依 坂田健一郎 佐藤 淳 羽藤 裕之 浅香 卓哉
渡辺 陽久 大賀 則孝 村井 知佳 佐藤 千晴 北川 善政

抄 録 :

【目的】 Burning Mouth Syndrome (以下BMS) は口腔内に灼熱感を伴う状態で、その病態から1次性と2次性に分類される。1次性BMSはいかなる歯学的、医学的原因も見いだせないBMSとされ、薬物療法による一定の治療効果が報告されている。一方、2次性BMSは明確な局所的要因、全身的要因で発症したものとされ、2次性BMSを対象とした臨床研究は少ない。舌痛を主訴に受診した低亜鉛血症を伴う症例の亜鉛補充療法単独の効果を明らかにする目的で後方視的に検討した。

【対象】 2014年から2020年の間に北海道大学病院口腔内科を受診した外来患者の診療録から、低亜鉛血症による2次性BMSが疑われ、亜鉛補充療法を行なった49例を対象とした。

【方法】 調査内容は患者の年齢、性別、病悩期間、治療期間、使用された薬剤と亜鉛補充療法による改善率や効果発現時期、血清亜鉛値の推移についても診療録を参考に後方視的に検討した。治療効果の判定についてはclinical global impressions improvement (以下CGI-I) を用いて評価した。

【結果】 対象患者の平均年齢は69歳で女性が85 %以上を占めていた。平均病悩期間は15か月であり、亜鉛補充療法として酢酸亜鉛水和物 (ノベルジン®) を用いた症例が23例、ポラプレジンク (プロマック®) を用いた症例が26例であった。改善症例は34/49例 (69 %) で、これらを低亜鉛血症による2次性BMSと診断した。改善症例の効果発現までの平均期間は45日であった。また、亜鉛欠乏状態である60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満では90 %と高い改善率を認めた。

【結論】 舌痛を主訴に受診し、低亜鉛血症を伴う症例では亜鉛補充療法が治療選択肢となり得ると考えられた。

キーワード : 口腔内灼熱症候群, 舌痛, 2次性口腔内灼熱症候群, 低亜鉛血症, 亜鉛補充療法

緒 言

ヒトの亜鉛欠乏症の第1例は1961年に報告された¹⁾。亜鉛欠乏症の症状としては、著者らが長年にわたり報告している味覚障害²⁻⁴⁾・食欲不振に加え、舌痛、褥瘡、皮膚症状、創傷治癒不全、発育遅延、慢性下痢、貧血、精神状態異常など様々である^{5,6)}。基礎研究分野では、亜鉛は体内に約2 g存在する必須微量元素で、300種類の酵素や生理活性物質などの活性中心として作用しているとされる。また近年のヒトゲノム解読から約1割の遺伝子が亜鉛結合ドメインを持ち、亜鉛トランスポーターや亜鉛シグナルなどの多彩な生理機能との関連が注目されている⁷⁾。これらの研究結果を受けて、臨床においては貧血や皮膚炎、肝疾患、味覚障害などの疾患で体内の亜鉛含有量を評価する必要性があると報告されており⁸⁾、その必要性は患者層の高齢化によりさらに高まっている。著者らは、舌痛を主訴に当

科を受診して、低亜鉛血症による2次性BMSが疑われた症例に対して亜鉛補充療法を行い、その有効性を明らかにする目的で後方視的研究を行った。

対象と方法

1. 対象

初めに2014年1月から2020年12月の期間に北海道大学病院口腔内科を受診した外来初診患者13,333例の中で舌痛を主訴に受診し、当科のアルゴリズム¹⁰⁾ (図1) に従い診断および治療を行った症例を抽出した。Burning Mouth Syndrome (BMS:口腔灼熱症候群) の診断は国際頭痛分類第3版 (以下: ICHD-3) の診断基準に基づいて行った。貧血、低亜鉛血症などの原因が舌痛に関連している症例を2次性BMSとして、舌痛の原因を検索しても医学的・歯学的原因が明らかではない症例を1次性BMSとした。上記の

60 µg/dL未満: 亜鉛欠乏症
 60~80 µg/dL未満: 潜在的亜鉛欠乏症
 80~130 µg/dL: 血清亜鉛値の基準値
 亜鉛欠乏状態: Zn/Cu < 0.7 (血清亜鉛値と銅値が反比例の関係)
 ※80 µg/dL未満を亜鉛欠乏とし, 亜鉛補充対象とする.

表1 血清亜鉛値別の評価

症例の中で初診時の血液検査で低亜鉛血症の診断となり(血清亜鉛値80 µg/dL未満)(表1), 低亜鉛血症による2次性BMS(表2)が疑われ亜鉛補充療法を単独で行った49例(男性7例, 女性42例)を本研究の対象とした. なお49例は, 亜鉛補充療法として酢酸亜鉛水和物(ノベルジン®), ポラプレジンク(プロマック®)を各々単独で投与した. 血清亜鉛値の測定は治療前に全症例で午前中に施行し, 治療後には1か月毎に1回もしくは2回以上を午前中に施行した症例に限定した. 最終的に亜鉛補充療法により舌痛が改善した症例を低亜鉛血症に関連する2次性BMS(burning mouth syndrome;以下:BMS)と診断した⁹⁾.

2. 方法

1) 調査内容, 血清亜鉛値の測定方法およびカットオフ値ならびに血清亜鉛値と血清銅値の比.

調査内容は診療録から, 患者の年齢, 性別, 病悩期間, 受診経路, 治療期間, 使用された薬剤と亜鉛補充療法による舌痛の改善率ならびに効果発現時期, 血清亜鉛値の推移, 血清亜鉛値別の症状の改善率, 血清亜鉛値と血清銅値の比, 血清アルカリホスファターゼ(以下:ALP)値の推移につい

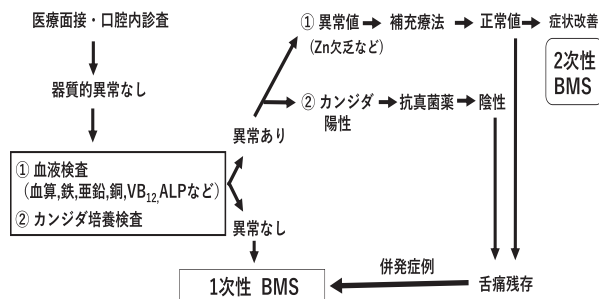


図1 北海道大学病院口腔内科における舌痛を主訴に受診した患者の診断アルゴリズム

BMSの診断は, 当科の診断アルゴリズムを用いて行った.

て後方視的に検討した. また, 口腔粘膜・舌などの器質的異常の有無や口腔カンジダ症, 血液検査における鑑別を行い, 口腔カンジダ症や貧血を除外した舌痛の要因が低亜鉛血症を伴う2次性のBMSと考えられる症例に限局した¹⁰⁻¹²⁾.

血清亜鉛値の測定は原子吸光法で, アジレント社製(アメリカ, カリフォルニア州, サンタクララ)の原子蛍光分析装置(AA240FS/Agilent)を用いた. 血清亜鉛値は, 60 µg/dL未満, 60-69 µg/dL, 70-79 µg/dの3群に分類した. 通常正常な体内では, 血清亜鉛値と銅値が反比例の関係にあるため, 初期の亜鉛欠乏の評価に用いられている亜鉛/銅<0.7^{13, 14)}の値を相対的亜鉛欠乏の診断に用いた. さらに, 亜鉛と結合することで活性化してTCAサイクルにおいてATPからアデノシン産生の過程に関わる亜鉛要求性酵素の一つであり, 血清亜鉛値と相関すると言われている血清ALP値¹⁵⁾についても検討した.

局所的要因 (Local factors)	全身的要因 (Systemic factors)	心理社会的要因 (Psychosocial factors)
口腔乾燥	造血障害	心理的障害
味覚変化	ビタミンB群	うつ
感染症	イオン	不安
真菌	葉酸	
細菌	亜鉛	性格特性
ウイルス		神経症性 neuroticism
口腔粘膜疾患	自己免疫疾患、結合組織疾患	外向性 extraversion
扁平苔癬	シェーグレン症候群	解放性 openness
地図状舌	全身性エリテマトーデス	誠実性 conscientiousness
黒毛舌		
溝状舌	胃食道逆流症	
口腔パラファンクション	内分泌障害	
	糖尿病	
	甲状腺障害	
	ホルモン欠乏症	
不適合義歯	中枢神経系の障害	
アレルギー症状(金属、歯科材料)	多発性硬化症	
	パーキンソン病	
	三叉神経痛	

引用文献^{11, 12)}から改変引用)

表2 2次性BMSの要因

2) 亜鉛製剤の選択, 治療効果の判定

治療薬剤である亜鉛製剤は主成分が異なる酢酸亜鉛水和物もしくはポラプレジンのいずれかを用いた。酢酸亜鉛水和物は(主成分:酢酸亜鉛, ノベルジン[®]) 50 mg/日 (Zn含有量50 mg) もしくは100 mg/日 (Zn含有量100 mg) を朝夕食後に1日2回内服。ポラプレジンは(主成分:硫酸亜鉛, プロマックD錠[®]) 150 mg/日 (Zn含有量34 mg) を朝夕食後に1日2回内服した。亜鉛製剤と投与量の選択は、血液検査における血清亜鉛値や薬剤の亜鉛含有量、既往疾患、内服薬、薬価などを考慮し担当医である口腔内科専門医および口腔外科専門医が選択した。治療効果の判定については、中瀬ら¹⁶⁾が舌痛症の臨床統計的検討や精神神経学的分野の効果判定にしばしば用いている clinical global impressions-global improvement (以下CGI-I) を参考に分類した^{17, 18)}。つまり、「1:非常に良くなった」、「2:良くなった」、「3:少し良くなった」、「4:変わらなかった」、「5:少し悪くなった」、「6:悪くなった」、「7:非常に悪くなった」の7種類で評価し、CGI-IScore1と2を改善とした。CGI-Iでの治療効果判定の際は、Numerical Rating Scale (以下NRS) や初診時と比較した際の、初診時の痛みを100とし、診療日ごとに痛みを0から100で評価する方法のいずれかの評価に加え、担当医が診療録に記載していた「症状が消失した」、「非常によくなった」、「少し良くなった」、「あまり変わらない」といった、治療に対する患者の反応・満足度も参考に、複数の口腔内科学会の専門医および口腔外科専門医が協議して総合的に判断した。治療期間は初診時から終診時もしくは直近の受診時までとした。なお、非改善症例の治療期間は、初診時から1次性BMSと診断されるまでの期間とした。

3. 統計学的検討

有意差検定は比較対象により Mann-Whitney の U 検定、 χ^2 検定、Fisher の正確確率検定をそれぞれ選択して行い、 $p < 0.05$ を有意差有りとした。

4. 倫理規定

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認の元に行った(承認番号019-0044)。

結 果

1. 患者背景

対象患者49例の平均年齢は 69 ± 12 歳(45~88歳)で女性が85%以上(男性7例, 女性42例)を占めていた。病悩期間の中央値は3.5か月(0.1~96か月)であった。42例の受診経路が紹介受診であり29例が開業歯科からの紹介で最も多く、当科受診までに加療した医療施設数は平均0.8施設であった。

2. 投与薬剤の種類および投与期間

治療に用いた薬剤は酢酸亜鉛水和物50 mg/日が15例、酢酸亜鉛水和物100 mg/日が9例、ポラプレジン150 mg/日は25例で、投与期間は酢酸亜鉛水和物50 mg/日: 11 ± 7 週、100 mg/日: 7 ± 3 週、ポラプレジン150 mg/日: 17 ± 14 週であった。

3. 舌痛の症状, 血清亜鉛値・銅値およびALP値の推移

評価にNRSが使用されていた症例は16例、初診時の痛みを100とし診療日ごとに痛みを0から100で評価していた症例は4例であった。診療録の記載から評価した症例は29例であった(表3)。改善症例は34例(69%)、非改善症例は15例(31%)であった。薬剤別・投与量別の改善率は酢酸亜鉛水和物50 mg/日が60% (9/15例)、酢酸亜鉛水和物100 mg/日が75% (6/8例)、ポラプレジン150 mg/日が73% (19/26例)であり、薬剤別・投与量別の治療効果に有意差は認めなかった。改善症例の効果発現までの平均期間は 45 ± 30 日間(30~150日)であった。改善した34例の中で1か月以内に改善したのは59% (20/34例)で(表4)、薬剤別・投与量別の改善までの平均日数はポラプレジンが 51 ± 31 日間(30~150日間)、酢酸亜鉛水和物50 mgが 44 ± 12 日間(30~60日間)、酢酸亜鉛水和物100 mgが 30 ± 0 日間であり薬剤中の亜鉛含有量は異なるが、有意差は認めなかった(表4)。49例中27例(55%)で血清亜鉛値が $80 \mu\text{g/dL}$ 以上に改善して、20例(20/27例:74%)では舌痛も改善したが、7例(26%)では舌痛の改善に至らなかった。49例の初診時の平均血清亜鉛値は $61.5 \pm 8.5 \mu\text{g/dL}$ (45~79 $\mu\text{g/dL}$)で、補充療法後は $91.2 \pm 37.0 \mu\text{g/dL}$ (54~136 $\mu\text{g/dL}$)と上昇はしたが有意差は認めなかった。最終的に亜鉛補充療法により舌痛が改善した34症例を亜鉛欠乏性の2次性BMS、亜鉛補充療法後も自覚症状を認めず、亜鉛以外の他の要因について改めて検索しうる範囲で再評価したが、明らかな原因を特定できなかった15症例を1次性BMSと診断した。

血清ALP値の血液検査を行った症例は32例で、亜鉛補充前の平均ALP値は平均 $188 \pm 63 \text{ IU/mL}$ (121~356 IU/mL)補充後は平均 $200 \pm 59 \text{ IU/mL}$ (127~427 IU/mL)で若干の上昇を認めたのみで、有意差は認めなかった。舌痛の改善症例と非改善症例で、年齢、病悩期間治療期間に有意差は認めなかった(表5)。治療開始前の血清亜鉛値別の改善率(表6)は $60 \mu\text{g/dL}$ 未満では89% (8/9例)、 $60 \sim 69 \mu\text{g/dL}$ では57% (13/23例)、 $70 \sim 79 \mu\text{g/dL}$ では70% (12/17例)であったが各群間の有意差は認めなかった。亜鉛補充療法による平均血清亜鉛値の推移は1か月目では上昇、2か月目ではほぼ横ばい推移、3か月目では血清亜鉛値の上昇・横ばいを認めなかった(図2)。また、亜鉛/銅の比では改善症例と非改善症例で有意差は認めなかった(表7)。

表3 評価ツールによる治療経過と患者の反応・満足度を用いたCGI-Iによる総合評価

症例番号	薬剤別	評価ツール	治療前	治療後	患者の治療に関する反応・満足度	CGI-I	
1	酢酸亜鉛水和物50mg	◆◆	100	10	A	著明改善	
2		◆	3	0	A	著明改善	
3		—	—	—	A	著明改善	
4		—	—	—	A	著明改善	
5		—	—	—	A	著明改善	
6		◆◆	100	40	B	中等度改善	
7		—	—	—	B	中等度改善	
8		—	—	—	B	中等度改善	
9		—	—	—	B	中等度改善	
10		—	—	—	B	軽度改善	
11		—	—	—	B	軽度改善	
12		—	—	—	B	軽度改善	
13		—	—	—	C	不変	
14		—	—	—	C	不変	
15		—	—	—	C	不変	
16	酢酸亜鉛水和物100mg	◆	4	0	A	著明改善	
17		◆	5	0	A	著明改善	
18		◆	10	1	A	著明改善	
19		—	—	—	A	著明改善	
20		◆	3	2	B	中等度改善	
21		—	—	—	B	中等度改善	
22		◆	5	4	B	軽度改善	
23		—	—	—	C	不変	
24		ポラブレジンク	◆	7	0	A	著明改善
25			◆	5	0	A	著明改善
26			◆◆	100	0	A	著明改善
27			—	—	—	A	著明改善
28			—	—	—	A	著明改善
29			—	—	—	A	著明改善
30			—	—	—	A	著明改善
31	—		—	—	A	著明改善	
32	—		—	—	A	著明改善	
33	—		—	—	A	著明改善	
34	—		—	—	A	著明改善	
35	◆◆		100	30	B	中等度改善	
36	◆		3	1.5	B	中等度改善	
37	◆		4	2	B	中等度改善	
38	◆		7	3	B	中等度改善	
39	◆	7	2	B	中等度改善		
40	◆	7	3	B	中等度改善		
41	—	—	—	B	中等度改善		
42	—	—	—	B	中等度改善		
43	◆	8	5	B	軽度改善		
44	◆	10	7	B	軽度改善		
45	—	—	—	B	軽度改善		
46	◆	7	7	C	不変		
47	—	—	—	C	不変		
48	—	—	—	C	不変		
49	—	—	—	C	不変		

◆:numerical rating scale (NRS)

◆◆:初診時の痛みを 100 とし、診療日ごとに痛みを 0 から 100 で評価する方法

A：症状を自覚することがほぼ皆無で、治療効果に満足している

B：症状は多少残存するが、日常生活に支障がない

C：症状の改善を全く認めない

	酢酸亜鉛水和物 (ノベルジン®, 50 mg/日)	酢酸亜鉛水和物 (ノベルジン®, 100 mg/日)	ポラプレジンク (プロマック®, 150 mg/日)
1か月以内	4	6	10
2か月以内	5	0	5
2か月以上	0	0	4
平均日数	44日 (30~60日)	30日 (30日)	51日 (30~150日)
計	9	6	19

表4 改善症例の効果発現までの期間

	改善群 (n=34)	非改善群 (n=15)	p 値
年齢 (中央値)	70.5歳	71.0歳	0.5869
病悩期間 (中央値)	3か月	8か月	0.0732
治療期間 (中央値)	5か月	6か月	0.2137

表5 改善群と非改善群の比較

血清亜鉛値 (cut off 値)	症状の改善率
60 µg/dL未滿	89 % (8/9)
60-69 µg/dL	57 % (13/23)
70-79 µg/dL	71 % (12/17)
80 µg/dL以上	0

※ 2×2 Fisher 正確確率検定 (いずれも有意差なし)

表6 血清亜鉛値別の改善率

	Zn/Cu < 0.7	Zn/Cu > 0.7
改善群	67 % (29/43)	83 % (5/6)
非改善群	32 % (14/43)	17 % (1/6)

※ Fisher 正確確率検定 p = 0.64 有意差なし

表7 初診時採血 Zn/Cu の比

3. 有害事象

亜鉛補充療法における有害事象は3例 (3/49例:6%) に認め、すべて胃部不快感であった。有害事象により薬剤変更を行ったのはポラプレジンク150 mg/日から酢酸亜鉛水和物50 mg/日に変更した1例のみであった。残りの2例は酢酸亜鉛水和物100 mg/日と酢酸亜鉛水和物50 mg/日が各々1例であり、ともに軽微な症状のためそのまま投与継続可能であった。

4. 最終的な舌痛の転帰

亜鉛補充療法を行い、血清亜鉛値が正常に回復しても舌痛が残存した15例に関しては、1次性BMSと診断して、抗うつ薬や漢方薬の投与により5例は舌痛症状改善に至った。

考 察

・BMSについて

BMSは口腔内に灼熱感を伴い中年女性に多く、その病態から1次性と2次性に分類される考えが世界的に普及し

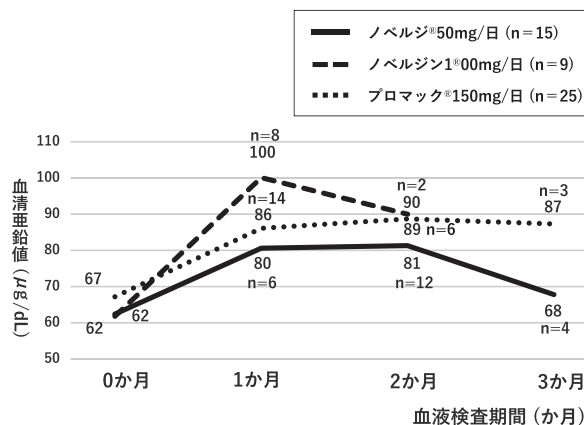


図2 亜鉛補充療法による血清亜鉛値の推移

ている⁹⁾。1次性BMSは中年女性の閉経後に多く、いかなる歯科的、医科的原因も見いだせない症例とされる。抗うつ薬や漢方などの薬物療法による一定の治療効果が報告されているものの、一般的に難治性とされ、舌痛が改善しない患者は複数の医療施設を転々して、いわゆる「さまよえる患者」が増加している¹⁹⁾。2次性BMSの場合は、その原因療法が基本となるため、低亜鉛血症が原因の場合は亜鉛補充療法が第一選択となる。

・血清亜鉛値の指標および問題点

低亜鉛血症が原因の2次性BMSを評価・診断する際、まず診断基準が問題となる。海外ではハリソン内科学¹⁷⁾などで、70 µg/dL (12 µmol/L) 未滿を亜鉛欠乏としているが、本邦では日本臨床栄養学会による「亜鉛欠乏症の診療指針2018」¹⁵⁾における血清亜鉛値は80~130 µg/dLを基準値とし、60 µg/dL未滿を亜鉛欠乏症、60~80 µg/dLを潜在的亜鉛欠乏と定義している。本研究において当科では、本邦における上記の診療指針に従い潜在的亜鉛欠乏を含む80 µg/dL未滿を低亜鉛血症とし、亜鉛補充療法を行った(表1)。しかし、血清亜鉛値のみを指標とすることにも様々な問題点がある。血清中の亜鉛は体内の全亜鉛の0.1%未滿とされ²¹⁾、体内亜鉛の過不足を正しく反映していない可能性がある。更に日内変動や食事の影響²²⁾など種々の条件で変動しやすいことから絶対的な指標にならない可能性が示されている²³⁾。血清亜鉛値は食事など種々の条件で一日の中でも変

動しやすく²²⁾、亜鉛補充の期間についても一般的に3～6か月必要と言われているが^{24, 25)}、明確なガイドラインは確立されていない。そして亜鉛の生物学的半減期は280日とされ、主に肝臓に貯蔵され体内に取り込まれた亜鉛は緩徐に減衰するとされている^{26, 27)}。そこで本研究では、血液検査を午前中に実施し、亜鉛補充療法開始1か月後以降にも同時帯に血液検査を行った症例に限定し、血清亜鉛値の推移と亜鉛/銅およびALPについても検討したが、自覚症状との関連は認めなかった。

・低亜鉛血症と慢性疼痛、基礎医学的背景

低亜鉛血症の諸症状の一つとしての舌痛は、成書などには記載されているものの、臨床家の中ではあまりなじみがなく、低亜鉛血症と舌痛の関連を示した研究もほとんど報告されていない²⁸⁾。口腔領域以外では、腎機能障害や貧血は低亜鉛血症を引き起こすため、腎不全患者や貧血患者の慢性疼痛や皮膚掻痒感に対しても脊髄神経や末梢神経に対して局所あるいは全身に投与された亜鉛が鎮痛効果をもつことが報告されている²⁹⁻³²⁾。鎮痛効果の機序は2011年Nozaki³³⁾らが、NMDA型グルタミン酸受容体の亜鉛イオン結合部で亜鉛イオンの結合を不能としたノックアウトマウスでは疼痛感受性が亢進し、A δ 線維よりも特にC線維が影響され慢性疼痛の抑制が困難になると報告している。慢性的な舌痛の信号も、主にC線維により脳に伝達されていると考えられ、低亜鉛血症と舌痛との関連にはNMDA受容体が関与している可能性も考えられるが、まだ充分には解明されていない。

・亜鉛補充療法の効果

本研究では34例(69%)で舌痛の改善を認めた。著者らが渉猟しうる限りで、舌痛に対する亜鉛補充療法の過去報告は、味覚異常と舌痛症状が併存する症例に対して亜鉛補充療法を行った10例程度の報告のみで³⁴⁾、舌痛単独の多数例の報告はなかった。

味覚障害に対する亜鉛補充療法報告では、血液検査値と自覚症状との間に乖離が指摘されている^{35, 36)}。血液検査所見としての改善が先に現れ、自覚症状としての味覚の改善は遅れて患者に認識される場合や、血清亜鉛値が基準値に回復しても、自覚症状が改善しない場合もある。そこで本研究でも、血清亜鉛値の推移と自覚症状の改善の有無について主眼を置き治療効果の判定を行った。

本研究で、60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の高度の亜鉛欠乏では、89% (8/9例)と高い舌痛改善を示したが改善率に有意差はなく、同様に投与薬剤別、性別、年齢別、病悩期間別、治療期間別、血清亜鉛値の推移別、亜鉛/銅の推移別にも有意差を認めなかった。低亜鉛血症を認めるBMS症例では亜鉛補充療法が一つの治療選択肢となり得るが、症状やその他の常用薬に応じて、亜鉛製剤を検討し月1回程度の血液

検査を行い、症状の推移を確認しながら亜鉛補充療法の内容を検討するのが適切であると考えられた。

【有害事象】

亜鉛補充療法の有害事象は49例中3例(6%)に認め、すべて胃部不快感であった。ポラプレジンの薬剤添付文書には有害事象として、0.1%～1.0%未満の頻度として好酸球増多、白血球減少、血小板減少、肝機能障害および便秘などの消化管症状が記載されている。酢酸亜鉛水和物は重大な有害事象として、0.1%～5%未満で血清銅減少、その他の副作用として27.6%にリパーゼ増加、17.1%でアミラーゼ増加、0.1%～5%未満で胃部不快感、悪心、肝機能障害が記載されている。各製剤の主成分がポラプレジンでは硫酸亜鉛、酢酸亜鉛水和物では酢酸亜鉛と異なるため、有害事象を生じたものの継続的な亜鉛補充が必要な場合は、投与薬剤の変更も選択肢となる。また亜鉛補充療法時は、血清銅値推移に注意を要する。亜鉛と銅がキレート結合するため、血清亜鉛値の上昇により、低銅血症を引き起こす可能性があるのである。銅欠乏症の主な症状は、頭痛、めまい、立ちくらみ、易疲労感、息切れ、動悸などであるが、失神発作など重篤な症状もあるため、高齢者などには特に注意が必要である³⁷⁾。安全に亜鉛補充療法を継続するには定期的な血液検査でのモニタリングが必須である。また、銅欠乏を予防する手軽な方法として、ココアを摂取することが推奨されている³⁸⁾。

【本研究の問題点と今後の課題】

本研究にはいくつかの問題点がある。対象症例すべてで治療前後の血清亜鉛値の評価を行っているが、亜鉛補充療法開始後の血液検査時期にばらつきがある点、複数の治療担当者により治療された症例に対して後ろ向きにGCI-Iを用いて評価を行った点が挙げられる。血液検査実施時期や評価基準の均一化が望まれる。今後は研究バイアスをできる限り排除し研究を行うことにより、よりエビデンスレベルの高い報告ができると考えている。

結 論

今回著者らは北海道大学病院口腔内科を受診して、低亜鉛血症による2次性BMSが疑われた患者に対して亜鉛補充療法を行い、その効果などについて臨床的検討を行った。

1. 患者背景は、過去の1次性BMS報告と同様で中年の女性に多く認めた。
2. 本研究では改善を認めた症例を亜鉛欠乏性の2次性BMSと診断し、その症例は49例中34例(69%)であった。
 - ・亜鉛欠乏状態である血清亜鉛値60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満では89%と高い改善率を認めた。
 - ・改善症例の効果発現までの平均期間は45 \pm 30日間(30～

- 150日間)であった。
 ・亜鉛補充療法による平均血清亜鉛値の推移は1か月目では上昇を認めたが、2か月目では横ばいの推移、3か月目では血清亜鉛値の改善を認めなかった。
- 副作用の発現は3例に認め、すべて胃部不快感で軽度の症状であった。
 - 舌痛を主訴で受診し、低亜鉛血症を認めた症例では亜鉛補充療法が治療選択肢となり得ると考えられた。

参 考 文 献

- Prasad A S, Halsted J A, Nadimi M: Syndromes of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism, and geophagia: Am J Med, 31:532-546, 1961.
- 坂田健一郎, 板垣竜樹, 庵 敬, 大賀則孝, 武田 遼, 渡辺陽久, 北川善政: 歯科における薬剤性味覚障害. 日口腔診断会誌, 34:101-105, 2021.
- 渡辺陽久, 坂田健一郎, 佐藤 淳, 羽藤裕之, 山崎 裕, 北川善政: 亜鉛製剤の切り替えを要した低亜鉛血症を伴う味覚障害の1例. 日口腔内会誌, 26:41-46, 2020.
- 坂田健一郎, 山崎 裕, 佐藤 淳, 榊原典幸, 浅香卓哉, 北川善政: 味覚障害に対する亜鉛補充療法の検討. 日口腔科会誌, 69:197~203, 2020.
- 倉澤隆平, 久堀周治郎, 奥泉宏康: 亜鉛基礎研究の最前線と亜鉛欠乏症の臨床. Biomed Res Trace Elements, 21:1-12, 2010.
- 西田圭吾: ここまで分かった亜鉛の免疫システムにおける役割. 日衛誌, 68:145-152, 2013.
- 駒井三千夫: 亜鉛の多彩な生理機能, 亜鉛の機能と健康: 新たにわかった多彩な機能, p1-17, 建帛社, 東京, 2013.
- 宮田 學: 諸疾患における亜鉛測定の意義-内科領域を中心として-. 亜鉛栄養治療, 1:5-25, 2010.
- Scala A, Checchi L, Montevecchi M: Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. Crit Rev Oral Biol Med, 14:275-291, 2003.
- 山崎 裕, 佐藤 淳, 村田 翼, 秦 浩信, 北川善政: 舌痛症, 口腔カンジダ症, 味覚異常における臨床検査. 日口腔検会誌, 3:3-8, 2011.
- McMillan R, Forssell H, Buchanan JAG, Glenny A, Weldon JC, Zakrzewska JM: Interventions for treating burning mouth syndrome. Cochrane Database Syst Rev, 11: CD002779, 2016.
- Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, López-Jornet P. Burning mouth syndrome: A review and update. Rev Neurol, 60:457-63, 2015.
- 大井正志: 亜鉛内服療法による血中微量元素及び電解質の変動について. 微量元素代謝, 9:27-31, 1981.
- 山田洋一郎, 石山浩一, 渡辺健一: 血清亜鉛/銅比は潜在的亜鉛欠乏性味覚障害の指標となりうるか. Biomed Res Trace Elements, 3:173-174, 1992.
- 児玉浩子: 亜鉛欠乏症の診療指針, 日臨栄会誌, 2018.
- 中瀬 実, 田中礼子, 野村城二, 川原田裕子, 西井宏世, 田川俊郎: 舌痛症の臨床統計的検討. 日口腔科会誌, 45:311-315, 1996.
- Wang M, Tong JH, Huang DS, Gang Zhu, Guang-ming Liang & Hong Du: Efficacy of olanzapine monotherapy for treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo controlled study. Psychopharmacology, 231:2811-2818, 2014.
- Masand P, O'Gorman C, Mandel FS: Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) as a valid proxy measure for remission in schizophrenia: analyses of ziprasidone clinical study data. Schizophr Res, 126:174-183, 2011.
- 羽藤裕之, 坂田健一郎, 佐藤 淳, 浅香卓哉, 渡辺陽久, 武田 遼, 大賀則孝, 佐藤千晴, 北川善政: 1次性 burning mouth syndrome 患者の臨床的検討. 日本口腔内科学会雑誌, 26:8-15, 2020.
- Paolo M. Suter; Robert M. Russell: Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, Chapter 326: Vitamin and Trace Mineral Deficiency and Excess, McGraw-Hill Education, New York, 2018.
- Ikeda M, Ikui A, Komiyama A, Kobayashi, Tanaka M: Causative factors of taste disorders in the elderly, and therapeutic effects of zinc. J Laryngol Otol, 122:155-160, 2007.
- 野本昭三, 山内一由, 中村徹雄: 血清亜鉛値による亜鉛欠乏症検出システムの現状: その欠落部への提言. Biomed Res Trace Elements, 14:335-337, 2003.
- 倉沢隆平, 久堀周治郎, 上岡洋晴, 岡田真平, 松村興広: 長野県北御牧村村民の血清亜鉛濃度の実態. Biomed Res Trace Elements, 20:199-208, 2009.
- Yanagisawa H: Zinc Deficiency and Clinical Practice-Validity of Zinc Preparations-. Yakugaku zasshi, 128:333-339, 2008.
- 任 智美, 梅本匡則, 前田英美, 西井智子, 阪上雅史: 味覚障害の基礎と臨床. 口腔咽喉科, 30:31-35, 2017.
- 生井明浩: 味覚障害の検査. ENTONI, 117:10-18, 2010.
- Spencer H, Rosoff B, Feldstein A: Metabolism of Zinc-65 in man. Radiat Res, 24:432-45, 1965.
- 近藤幸子: 舌痛症の臨床的検討. 日大医誌, 44:1-12, 1985.
- Larson A, Kitto K: Manipulations of zinc in the spinal

- cord, by intrathecal injection of zinc chloride, disodium-calcium-EDTA, or dipicolinic acid, alter nociceptive activity in mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 282: 1319-1325, 1997.
- 30) Liu T, Walker J S, Tracey D J: Zinc alleviates thermal hyperalgesia due to partial nerve injury. *Neuroreport*, 10, 1619-1623, 1999.
- 31) 永野伸郎, 伊藤恭子, 大石裕子, 南 政美, 林 秀輝, 角田千恵, 中島春乃, 須永 悟, 野原ともい, 大高行博, 星 綾子, 溜井紀子, 野原 惇, 安藤哲郎, 小川哲也, 新田孝作, 筒井貴朗: 透析患者の血清亜鉛濃度分布の実態-低亜鉛血症と関連する因子: 日透析医学会誌, 51: 369-377, 2018.
- 32) 眞田俊吾, 久世益治, 吉田 修: 慢性透析患者の皮膚掻痒症に対する硫酸亜鉛の止痒効果 特に血清ヒスタミン濃度の変動からみて. *泌紀*, 33: 1955-1960, 1987.
- 33) Nozaki C, Vergnano MA, Filliol D, Ouagazzal A-M, Goff AL, Carvalho S, Reiss D, Gaveriaux-Ruff C, Neyton J, Paoletti P, Kieffer BL: Zinc alleviates pain through high-affinity binding to the NMDA receptor NR2A subunit. *Nat Neurosci.*, 14, 1017-1022, 2011.
- 34) 田中正美, 富田 寛: 舌痛症と亜鉛欠乏症. *口腔咽喉頭科*, 4: 99-104, 1992.
- 35) 坂口明子, 任 智美, 岡 秀樹, 前田英美, 根来 篤, 梅本匡則, 阪上雅史: 味覚障害1,059例の原因と治療に関する検討. *日耳鼻会報*, 116: 77-82, 2013.
- 36) 阪上雅史, 黒野祐一, 井之口昭, 武田憲昭, 愛場庸雅, 任 智美, 池田 稔: 味覚障害患者に対する24週間の亜鉛内服治療における味覚機能検査と自覚症状の経時的推移および効果予測因子. *日耳鼻会報*, 117: 1093-1101, 2014.
- 37) 中平啓子, 植木秀功, 大矢 明: パーキンソン病で長期経管栄養中に, 亜鉛製剤の投与が誘引と思われる銅欠乏性貧血・顆粒球減少をきたした1例. *新潟医学会誌*, 124: 703-705, 2010.
- 38) 湧上 聖, 今村義典, 平 敏裕, 山崎富浩, 渡嘉敷崇, 江頭有朋, 末永英文, 前原愛和, 上地和美: 長期経腸栄養患者の銅欠乏に対する, ココアによる銅補充療法の検討. *日内会誌*, 88: 2466-2468, 1999.

ORIGINAL

Retrospective study of patients with burning mouth syndrome accompanied by hypozincemia

Mai Okada, Ken-ichiro Sakata, Jun Sato, Hiroyuki Hato, Takuya Asaka
Haruhisa Watanabe, Noritaka Ohga, Chika Murai, Chiharu Satoh and Yoshimasa Kitagawa

ABSTRACT :

[Purpose] Burning mouth syndrome (BMS), also known as glossodynia, presents as a burning sensation in the oral cavity. Pathologically, BMS can be classified into primary and secondary types. Primary BMS occurs without dental or medical causes and has been reported to respond to certain drug therapies. However, secondary BMS develops as a result of local and systemic factors. Some studies have investigated the diagnosis and treatment of primary BMS, but few have targeted secondary BMS. Therefore, in this study, single zinc therapy was administered to patients with glossodynia and hypozincemia, and the effects of replacement therapy, changes in serum zinc level, and duration of effect were retrospectively observed and investigated.

[Subjects] Forty-nine patients who were suspected as secondary BMS due to zinc deficiency and treated with zinc replacement therapy were selected from the medical records of outpatients who visited the Department of Oral Medicine at Hokkaido University Hospital between 2014 and 2020.

[Methods] The survey content taken from the medical records included a retrospective review of age, sex, illness period, treatment period, drugs used, rate of improvement with zinc replacement therapy, time until the onset of the effect, and changes in serum zinc levels. The therapeutic effect was determined with the clinical global impression of improvement (CGI-I) score, rated on a 7-point scale: "1: Very much improved", "2: Much improved", "3: Minimally improved", "4: No change", "5: Minimally worse", "6: Much worse" and "7: Very much worse". CGI scores of 1 and 2 were considered to denote improvement.

[Results] The target patient's average age was 69 years, and females accounted for more than 85 % of the cohort. The average illness period was 15 months. For the zinc replacement therapy, 23 participants used zinc acetate dihydrate (Nobelzin[®]) and 26 participants used polaprezinc (Promac[®]). Thirty-four cases reported improvement (approximately 69 %), and the time until the improvement was 45 days. A higher improvement rate of 90 % was observed in patients with zinc deficiency of less than 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$.

[Conclusion] Zinc replacement therapy is a promising treatment option for patients with glossodynia accompanied with hypozincemia.

Key Words : Burning mouth syndrome, glossodynia, secondary burning mouth syndrome, hypozincemia