



# HOKKAIDO UNIVERSITY

|                  |                                                                                   |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Title            | 口腔内の疼痛の改善に伴い唾液中ストレスマーカーが低下した Burning mouth syndrome の3例                           |
| Author(s)        | 藤川, 優理絵; 坂田, 健一郎; 佐藤, 淳 他                                                         |
| Citation         | 北海道歯学雑誌, 46, 54-61                                                                |
| Issue Date       | 2025-09-15                                                                        |
| Doc URL          | <a href="https://hdl.handle.net/2115/96125">https://hdl.handle.net/2115/96125</a> |
| Type             | journal article                                                                   |
| File Information | 46_09.pdf                                                                         |



## 症例報告

# 口腔内の疼痛の改善に伴い唾液中ストレスマーカーが低下した Burning mouth syndromeの3例

藤川(近藤)優理絵 坂田健一郎 佐藤 淳  
浅香 卓哉 田辺 桐吾 北川 善政

**抄 録** : Burning mouth syndrome (BMS) は国際口腔顔面痛分類第1版 (ICOP-1) にて“3ヶ月を超えて、かつ1日2時間を超えて連日再発を繰り返す、口腔内の灼熱痛あるいは異常感覚で、臨床的な診察、検査で明らかな原因病変を認めないもの”と定義される。BMSの原因は多因子性と言われているが、ストレスとの関連も示唆されている。今回はストレスマーカーであるコルチゾールやアミラーゼに注目し、治療開始から治療後1ヶ月の再診までの疼痛尺度であるNumerical Rating Scale (NRS) と唾液中コルチゾール濃度および $\alpha$ -アミラーゼ濃度に変化を認めた3症例を経験したため、その概要を報告する。

**キーワード** : Burning mouth syndrome, コルチゾール,  $\alpha$ -アミラーゼ, 唾液, Numerical Rating Scale

## 緒 言

Burning mouth syndrome (BMS) は、国際口腔顔面痛分類第1版 (ICOP-1) にて“3ヶ月を超えて、かつ1日2時間を超えて連日再発を繰り返す、口腔内の灼熱痛あるいは異常感覚で、臨床的な診察、検査で明らかな原因病変を認めないもの”と定義され、特発性の口腔顔面痛に分類されている<sup>1)</sup>。口腔内に灼熱感や鈍痛、痒痒感などの異常感覚を伴う持続性疼痛であり<sup>2, 3)</sup>、疼痛部位は舌が最も多く、50-70代の女性に多い<sup>4, 5)</sup>。未だその病態や治療法は明確にされておらず、これらの症状は時に難治性を呈するため、患者のQOLにも深刻な影響を及ぼす<sup>6, 7)</sup>。昨今までBMSは多くの文献で1次性と2次性に分類され、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であるのに対し<sup>8)</sup>、1次性BMSは「いかなる歯科的・医科的原因も見出せない原因不明の疾患」とされていたが、この度掲載されたICOP-1ではその概念の記載は無く、原因のある2次性BMSはそもそもBMSではなく1次性BMSが真のBMSという考え方に移行している。

BMSの病態生理・病因は脳生理機構・免疫応答・炎症反応・神経伝達システム・ホルモンなど多因子性と考えられており<sup>7, 9, 10)</sup>、一要因としてストレスとの関連が従来より指摘されている<sup>11-13)</sup>。著者らはBMSに対する原因の探索や治療法を探索しており、ストレスホルモンである唾液中コルチゾール (COR) やストレスタンパクである唾液中 $\alpha$ -アミ

ラーゼ (AMY) に注目して研究を継続している<sup>14)</sup>。そこで今回、BMSの治療効果と唾液中COR, AMY濃度に関連を認めた3症例を経験したのでその概要を報告する。

## 方 法

BMSの診断は当科の診断アルゴリズム (図1) に基づいて行った。真菌培養検査は、クロモアガー培地 (関東化学、東京) を用いて行った。10 CFU (Colony Forming Units) 以上を陽性とした<sup>15)</sup>。ガムテストは10 g/10 分未満を口腔乾燥ありと評価した<sup>16)</sup>。神経症傾向の心理状態を評価する目的でCornell Medical Index (以下:CMI)<sup>17)</sup> を、うつ傾向の心理状態を検索する目的で自己評価式抑うつ性尺度 (以下:SDS)<sup>18)</sup> を使用した。症状の程度については痛み評価であるNumerical Rating Scale (以下:NRS)<sup>19)</sup> を用いた。NRS評価方法については、0が痛みなし、10が想像できる最大の痛みとして、0～10までの11段階に分けて、現在の口腔内の痛みがどの程度かを診療毎に患者に問い、患者自身が評価した。唾液採取はBMSと診断した日に採取した唾液検体を初回検体とし、初期治療開始から1ヶ月後の唾液検体を2回目の検体とした。COR値は早朝起床時にピークを認め、その後以降に下降していく日内変動を示すと報告されている<sup>20, 21)</sup>。一方、AMY日内変動に関しては、起床直後に最低値、午後20時30分頃最高値とされており、唾液採取は午前中に限定して行うこととした。COR, AMYの測定

口腔内の疼痛の改善に伴い唾液中ストレスマーカーが低下した  
Burning mouth syndromeの3例

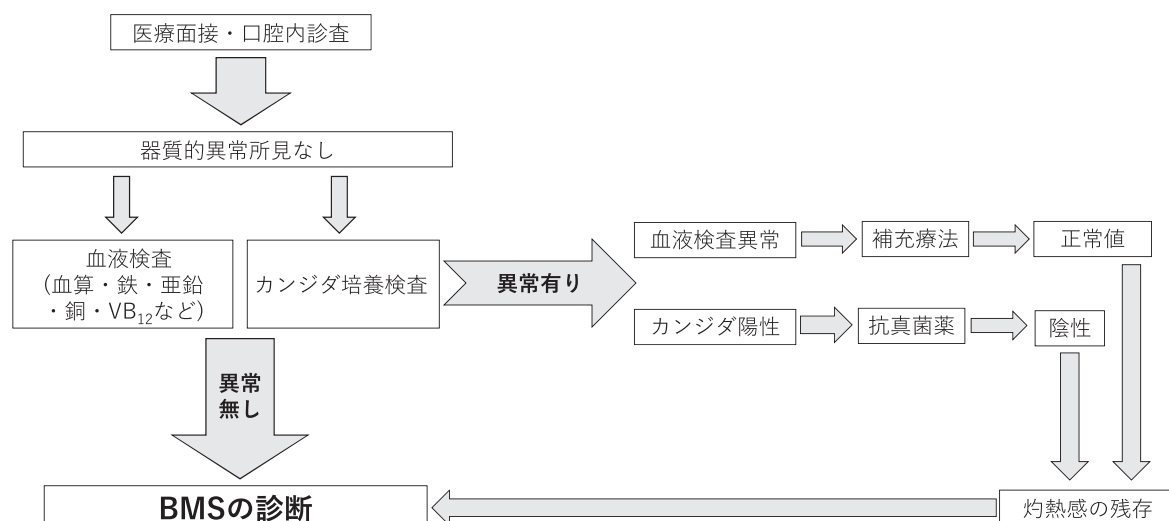


図1 当科のBMS診断の流れ  
アルゴリズムを用いてBMSと診断する。

方法については, SOMA社製 (UK, Wallingford, Oxfordshire) のCube Readerを使用し, そのプロトコールに準じて行った. 採取した唾液に専用綿棒を浸潤させ, 綿棒のインジケータが青色に変色した後, 専用の緩衝液と反応させた. その液体をLFDリーダーにて読み取り, COR・AMY濃度を測定した. 所要時間は, 唾液採取には1-2分程度, 搅拌に2分, インキュベーションに10分である. 測定範囲は, CORでは1.25-40 nM, AMYでは25-1000  $\mu\text{g/mL}$ とされている. Cube Reader法は従来からCORの分析に用いられているELISA法と同等の分析妥当性があるとの報告があり, 現在様々な研究に用いられている<sup>20)</sup>. 一方, CORほどの数はないもののAMYについてもCube Readerにて分析が行われている<sup>22)</sup>.

なお, 本研究は北海道大学病院自主臨床審査委員会 (承認番号020-0507) の承認を得て実施し, 説明事項を記載した文書により, インフォームド・コンセントを行った.

## 現 症:

全身所見: 体格中等度, 栄養状態良好.

口腔外所見: 特記事項なし.

口腔内所見: 器質的異常を認めなかった.

臨床検査所見: 血液検査所見では赤血球, ヘモグロビン, Ht値の上昇を認めた (表1).

真菌培養検査は陰性<sup>15)</sup>, ガムテスト11.8 g/10分<sup>16)</sup> (基準値: 10.0 g/10分以上).

痛みの自己評価: NRS; 6

心理テスト: CMI<sup>17)</sup>; I, SDS<sup>18)</sup>; 34 心理的正常域であった.

臨床診断: BMS

処置および経過: ロフラゼブ酸エチル1.0 mg/日を投与したところ, 舌・口蓋の灼熱感は著明に改善し, 治療前高値であったCORおよびAMY濃度も低下した. 経過を図に示す (図2A, B).

表1 症例1: 初診時の血液検査結果

| 検査項目       | 検査結果 (基準値)                                   |
|------------|----------------------------------------------|
| 赤血球        | $5.97 \times 10^6 / \mu\text{L}$ (3.86-4.92) |
| 白血球        | $7.8 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (3.3-8.6)    |
| 血小板        | $245 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (158-348)    |
| ヘモグロビン     | 16.9 g/dL (11.6-14.8)                        |
| Ht         | 50.9 % (35.1-44.4)                           |
| MCV        | 85.3 fL (83.6-98.2)                          |
| MCH        | 28.3 fL (27.5-33.2)                          |
| MCHC       | 33.2 g/dL (31.7-35.3)                        |
| 血清 Cu (銅)  | 85.6 $\mu\text{g/dL}$ (66-130)               |
| 血清 Zn (亜鉛) | 87.1 $\mu\text{g/dL}$ (80-130)               |
| ビタミン B12   | 531 pg/mL (233-914)                          |

## 症 例 1

患 者: 50代, 男性.

初 診: X年6月.

主 訴: 舌と口蓋の灼熱感.

既往歴: 完全房室ブロック (ペースメーカー埋入中).

内服薬: 胃腸薬 (キャベジンコーワ<sup>®</sup>).

家族歴: 特記事項なし.

現病歴: X-1年7月から舌尖と口蓋の灼熱感・苦味・口腔前庭の違和感を自覚して自意で受診した. 食事中は症状を認めないが, 夕方に症状が増悪するとのことであった.

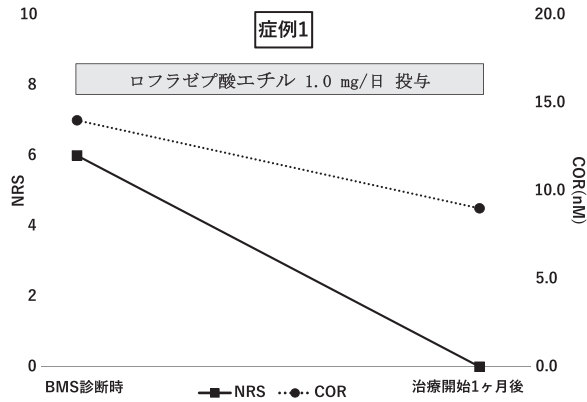


図2A 症例1のNRSとCORの治療前後の推移  
BMS診断後から1ヶ月間、ロプラゼン酸エチル1.0 mg/日を投与した。症状の改善に伴い、CORは低下した。

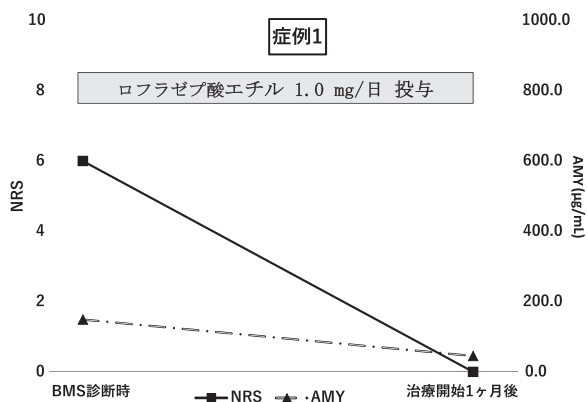


図2B 症例1のNRSとAMYの治療前後の推移  
BMS診断後から1ヶ月間、ロプラゼン酸エチル1.0 mg/日を投与した。症状の改善に伴い、AMYは低下した。

## 症 例 2

患 者：60代、女性。

初 診：X年7月。

主 訴：舌と口蓋の灼熱感。

既往歴：急性肺炎。

内服薬：なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：X年1月頃より舌と口蓋の灼熱感を自覚。近医歯科医院にて、口腔内の異常所見を認めず、ナイトガードを用いた治療を行うも効果を認めなかった。症状を自覚してから半年後に、自意で当科受診。

現 症：

全身所見：体格中等度。栄養状態良好。

口腔外所見：右顎関節にクリック音を認めた。

口腔内所見：器質的異常を認めなかった。

臨床検査所見：血清亜鉛値：72.9 μg/dLで低値。その他、異常検査所見は認めなかった（表2）。

真菌培養検査は陰性、ガムテスト14.2 g/10 分であった。  
痛みの自己評価：NRS; 2

心理テスト：CMI; I, SDS; 37, 心理的正常域であった。  
臨床診断：BMS

処置および経過：ロプラゼン酸エチル1.0 mg/日を投与したところNRSの低下を認めた。それに伴い、CORおよびAMY濃度も低下した。経過を図に示す（図3A, B）。

表2 症例2：初診時の血液検査結果

| 検査項目     | 検査結果（基準値）                                    |
|----------|----------------------------------------------|
| 赤血球      | $4.59 \times 10^6 / \mu\text{L}$ (3.86-4.92) |
| 白血球      | $5.7 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (3.3-8.6)    |
| 血小板      | $261 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (158-348)    |
| ヘモグロビン   | 13.7 g/dL (11.6-14.8)                        |
| Ht       | 42.6 % (35.1-44.4)                           |
| MCV      | 92.8 fL (83.6-98.2)                          |
| MCH      | 29.8 fL (27.5-33.2)                          |
| MCHC     | 32.2 g/dL (31.7-35.3)                        |
| 血清Fe(鉄)  | 80 μg/dL (40-188)                            |
| 血清Cu(銅)  | 117 μg/dL (66-130)                           |
| 血清Zn(亜鉛) | 72.9 μg/dL (80-130)                          |

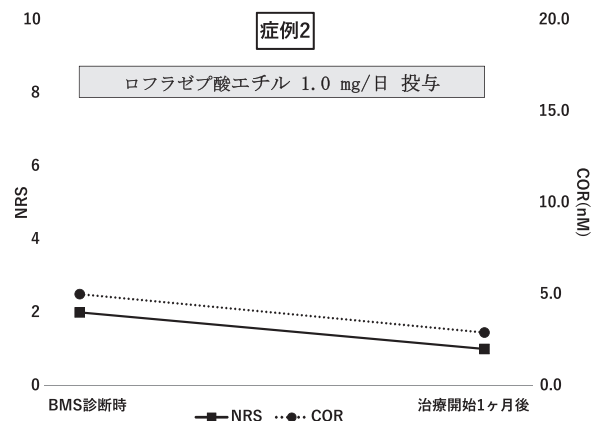


図3A 症例2のNRSとCORの治療前後の比較  
BMS診断後から1ヶ月間、ロプラゼン酸エチル1.0 mg/日を投与した。症状の改善に伴い、CORは低下した。

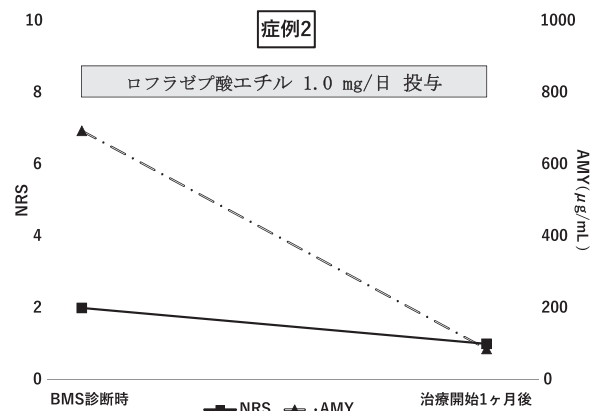


図3B 症例2のNRSとAMYの治療前後の比較  
BMS診断後から1ヶ月間、ロプラゼン酸エチル1.0 mg/日を投与した。症状の改善に伴い、AMYは低下した。

### 症 例 3

患 者：60代，女性。  
初 診：X年3月。  
主 訴：舌尖の疼痛。  
既往歴：脂質異常症，アレルギー性鼻炎。  
内服薬：ロスバスタチンカルシウム，デスロタラジン，モンテルカストナトリウム。  
家族歴：特記事項なし。  
現病歴：X-1年9月頃から舌尖部の疼痛を自覚。以後，症状寛解により放置していたが，症状悪化を懸念して症状出現から半年後に紹介元を受診し，当科紹介受診となった。  
現 症：

全身所見：体格中等度，栄養状態良好。  
口腔外所見：特記事項なし。  
口腔内所見：器質的異常は認めなかった。  
臨床検査所見：血液検査所見では異常所見を認めなかった（表3）。  
真菌培養検査は陽性，ガムテストは17.0 g/10 分であった。  
痛みの自己評価：NRS: 2  
心理テスト：CMI; I, Self-Rating Questionnaire For Depression (SRQ-D) ; 13 心理的正常域であった。  
臨床診断：口腔カンジダ症の疑い  
処置および経過：初診時に真菌培養（カンジダ）が陽性であったため，口腔カンジダ症の診断のもと抗真菌療法を行った。治療後は真菌培養検査が陰性になったが，舌痛が残存したため，プロトコール（図1）に従い，BMSと診断した。薬物治療として，ツムラ白虎加人参湯（TJ-34）9.0 g/日を投与したところNRSの改善を認め，舌痛は消失した。それに伴い，CORおよびAMY濃度も低下した。経過を図に示す（図4A, B）。

表3 症例3：初診時の血液検査結果

| 検査項目       | 検査結果（基準値）                                    |
|------------|----------------------------------------------|
| 赤血球        | $4.72 \times 10^6 / \mu\text{L}$ (3.86-4.92) |
| 白血球        | $4.9 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (3.3-8.6)    |
| 血小板        | $225 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (158-348)    |
| ヘモグロビン     | 13.8 g/dL (11.6-14.8)                        |
| Ht         | 43.3 % (35.1-44.4)                           |
| MCV        | 91.7 fL (83.6-98.2)                          |
| MCH        | 29.2 fL (27.5-33.2)                          |
| MCHC       | 31.9 g/dL (31.7-35.3)                        |
| 血清 Fe (鉄)  | 91 $\mu\text{g/dL}$ (40-188)                 |
| 血清 Cu (銅)  | 83 $\mu\text{g/dL}$ (66-130)                 |
| 血清 Zn (亜鉛) | 87.1 $\mu\text{g/dL}$ (80-130)               |
| ビタミン B12   | 435 pg/mL (233-914)                          |

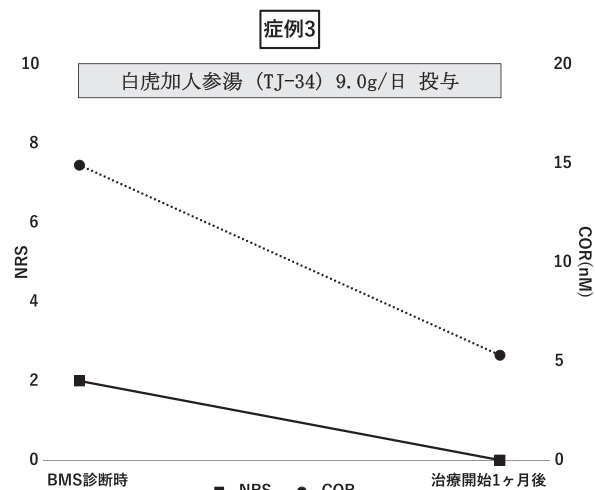


図4 A 症例3のNRSとCORの治療前後の比較  
BMS診断後から1ヶ月間，白虎加人参湯（TJ-34）9.0 g/日を投与した。症状の改善に伴い，CORは低下した。

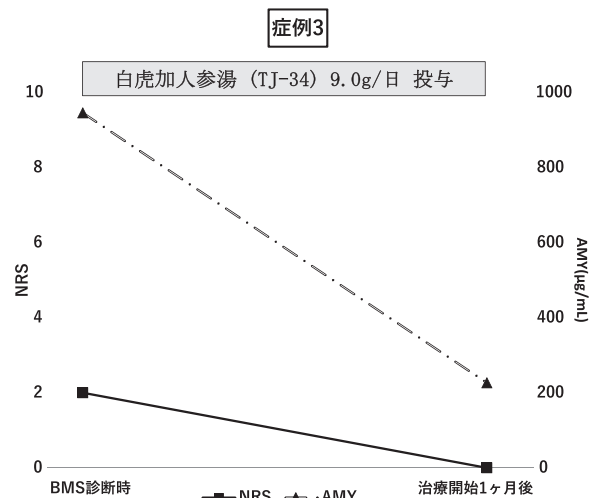


図4 B 症例3のNRSとAMYの治療前後の推移  
BMS診断後から1ヶ月間，白虎加人参湯（TJ-34）9.0 g/日を投与した。症状の改善に伴い，AMYは低下した。

### 考 察

本論文の3症例ではBMSと診断した当日の自覚的な痛みの強さをNRSで評価し，また唾液中のCORおよびAMY濃度を測定した。その後，初期治療1ヶ月後のNRSの再評価，COR，AMY濃度を再度測定し，治療前後でどのような変化があったか比較した。結果は3症例で，症状の改善に伴いCORおよびAMY濃度の低下を認めた。

生体のストレスに反応するシステムの2つの主要な反応経路には視床下部-下垂体-副腎皮質（HPA系）と交感神経-副腎髄質（SAM系）がある。CORは内分泌系の活動を反映するストレスマーカーであり，一方AMYは自律神経活動のストレスマーカーと考えられている<sup>23)</sup>。今回の症例報告は3例と少数例であるが，COR濃度とAMY濃度の低下とNRS



に関連を認めた可能性もあることから、BMSの症状などが内分泌系および自律神経系路の両方のストレス経路に関与している可能性がある。ストレスとBMSの関連についての報告は多数ある。ストレス性障害と不安症に共通した遺伝子がBMS患者の中樞の病態に関わる候補遺伝子であり、これらの遺伝子をターゲットとしたエビジェネティクス解析がBMSの病態解明の一助になりうるという報告や<sup>24)</sup>、メタアナリシスにて、BMSにおいて調査されたストレスに関連するいくつかのバイオマーカーに注目し、BMS被験者ではCOR、AMYレベルが対照群よりも高いことが報告されている<sup>25)</sup>。先行研究ではGlavina AらがELISAを用いて、BMSに対して、AMY活性とCOR濃度に相関があることや心理学的特性との関連について報告している<sup>10)</sup>。今後、BMSの病因や治療における信頼性の高い特異的なバイオマーカーを同定する必要があるが、本症例報告は3例であるが、唾液中COR、AMY濃度がBMSにおいて患者のストレスを客観的に評価するバイオマーカーであり、この評価を治療に取り入れることで治療効果を正しく判定できる可能性があると考えられた。

また、本症例は唾液を検体として用いた。血液検査などの侵襲的な検査では、それ自体がストレスになる可能性もあるため、非侵襲的に短時間で採取可能な点がストレスマーカーの測定に非常に適していると考えられ、また採血時の針刺しなど感染症伝播のリスクも低い。さらに唾液中COR濃度などは血液中の濃度と相関することが既に報告されており、自閉症や注意欠陥多動性障害や神経精神疾患でストレス評価に繁用されている<sup>26-28)</sup>。

NRSは患者の主観的な疼痛の評価方法であり、痛みの程度は患者本人にしか表現することができない。痛みの閾値・捉え方は千差万別であることや、患者が疼痛改善を訴えていてもそれがNRSに反映されていないことが多々あり、治療効果判定に難渋することがある。BMSの治療効果判定において有用な評価指標は未だ確立されていないが、将来的にCOR、AMYなどのバイオマーカーが主観的なNRSに代わって、客観的なBMSの評価指標となり、疼痛評価やその重症度、投与薬剤の効果、再発モニタリングなどの指標になりうると思われる。そして、本評価法のもう一つの利点は、その簡便さである。SOMA社製（UK, Wallingford, Oxfordshire）のCube Reader法を用いることでチェアサイドにて簡便に、5分程度で短時間に測定が可能である点が挙げられる。さらに今後、BMSとその原因や治療方法が明らかになれば、チェアサイドでの測定結果をもとに、より効果的で患者個々に適した治療方法を提供できるのではないかと考えている。

最後にBMSの治療効果は一般的に5-6割程度と報告されており、治療に苦慮することが多い<sup>4)</sup>。世界的にも治療法は全身・局所の70種類以上が報告されているが、世界的な治療ガイドラインなどは未整理である。当科では簡易精神

療法に加え、抗うつ薬、抗不安薬、漢方薬などの薬物療法を行っており、それぞれの治療効果についての研究を行っている<sup>29-31)</sup>。本報告の症例は、投与薬剤は2症例でロフラゼブ酸エチル、1例で白虎加人参湯が投与された。また、ロフラゼブ酸エチルは舌痛症をはじめ歯科心身症において、以前よりその有効性と安全性が認知され頻用されている薬剤である<sup>32-34)</sup>。ロフラゼブ酸エチルは短時間で作用し、半減期が122時間と超長時間型に分類され、抗不安作用は強力だが、依存性や耐性を形成しにくいという特徴がある。また、筋弛緩、鎮静作用は弱いため副作用が出現しにくく、高齢者にも安全性が高いことが報告<sup>35)</sup>されている。症例3で用いた白虎加人参湯については、2012年にこれらを含めた漢方製剤が歯科関係薬剤点数表に収載された。構成成分は石膏（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<sup>36)</sup>。薬理作用も解明されておりムスカリン受容体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り、口腔乾燥症に頻用投与される漢方薬である<sup>37, 38)</sup>。今回、舌痛症に対しては鎮痛および鎮静作用を期待して白虎加人参湯を投与し、改善した。

今後はより症例を蓄積し、BMS患者とストレスの関連や、BMSの重症度と治療効果の関連について多角的に検討し、病態解明や有効な治療法の確立、再発モニタリングに繋げたい。

## 結 語

今回、著者らは薬物治療を行ったBMS患者に対して唾液中CORおよびAMY濃度と口腔内疼痛のNRSに関連を認めた症例を3例経験したので報告した。

## 参 考 文 献

- 1) International Headache Society : International Classification of Orofacial Pain, 1st edition(ICOP). Cephalalgia 40:129-221, 2020.
- 2) Siamak MK, Nasim F : A diagnostic and therapeutic approach to primary burning mouth syndrome. Clinics in Dermatology 35:453-460, 2017.
- 3) Scala A, Checchi L, Montevecchi M, Marini I, Giamberardino MA : Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. Crit Rev Oral Biol Med 14:275-291, 2013.
- 4) 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. 日口内誌, 26:8-15, 2020.

- 5) 佐藤 淳, 北川善政, 坂田健一郎, 浅香卓哉: Burning mouth syndromeの病態生理・診断・治療の国際的理  
解の現状. 日口腔顔面痛会誌, 14:1-13, 2021.
- 6) McMillan R, Forssell H, Buchanan JA, Glenny AM, Weldon JC, Zakrzewska JM: Interventions for treating burning mouth syndrome. Cochrane Database Syst Rev 11:CD002779, 2016.
- 7) Russo M, Crafa P, Guglielmetti S, Franzoni L, Fiore W, Di Mario F. Burning Mouth Syndrome Etiology: A Narrative Review. J Gastrointest Liver Dis 31: 223-228, 2022.
- 8) 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: 低亜鉛血症を伴うBurning Mouth Syndrome患者の臨床的検討. 北海道歯誌, 45:31-39, 2024.
- 9) 大久保昌和: Burning mouth syndrome: 最近の研究動向と管理の推奨. 日口腔顔面痛会誌, 3:33-42, 2010.
- 10) Glavina A, Lugović-Mihić L, Martinović D, Cigić L, Tandara L, Lukenda M, Biočina-Lukenda D, Šupe-Domić D. Association between Salivary Cortisol and  $\alpha$ -Amylase with the Psychological Profile of Patients with Oral Lichen Planus and Burning Mouth Syndrome: A Case-Control Study. Biomedicines 11:2182, 2023.
- 11) Suga T, Watanabe T, Aota Y, Nagamine T, Toyofuku A: Burning mouth syndrome: The challenge of an aging population. Geriatr Gerontol Int 18:1649-1650, 2018.
- 12) Amenábar JM, Pawlowski J, Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira D, Lhüller F, Lopes de Souza MA: Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 105:460-465, 2008.
- 13) Kim HI, Kim YY, Chang JY, Ko JY, Kho HS: Salivary cortisol,  $17\beta$ -estradiol, progesterone, dehydroepiandrosterone, and  $\alpha$ -amylase in patients with burning mouth syndrome. Oral Dis 18:613-620, 2012.
- 14) Kondo Y, Sakata K, Sato J, Hato H, Okada M, Ohga N, Kitagawa Y: Salivary cortisol levels decreased in conjunction with pain levels of tongue in a patient with primary BMS. Oral science in Japan 37-39, 2021.
- 15) 山崎 裕, 佐藤 淳, 大内 学, 秦 浩信, 北森正吾, 小野寺麻記子, 浅香卓哉, 佐藤健彦, 北川善政: カンジダ性味覚異常の臨床的検討. 日口外誌, 57:493-500, 2014.
- 16) 後藤 聡, 渡辺八州郎, 武田真由美, 富塚清二: シェーグレン症候群の診断における唾液分泌量測定法として  
のガムテストの検討. 日口粘膜誌, 8:20-28, 2002.
- 17) 山際幹和, 服部玲子: Cornell Medical Index健康調査表を用いた抑うつ状態のスクリーニング. 日農医誌, 49:79-85, 2000.
- 18) 太田和博, 松永 喬: 咽喉頭異常感患者に対するCMIとSDSの臨床経験. 耳展, 41:60-66, 1998.
- 19) 濱口眞輔: 痛みの評価. 日臨麻会誌, 31:560-569, 2011.
- 20) Mitsuishi H, Okamura H, Moriguchi Y, Aoki Y: The Validity of the Salivary Cortisol Analysis Method Using the Cube Reader in Japanese University Students. Japanese Psychological Research 65:369-378, 2023.
- 21) Clow A, Thorn L, Evans P, Hucklebridge F. The awakening cortisol response: methodological issues and significance. Stress 7:29-37, 2004.
- 22) Ducker KJ, Lines RLJ, Chapman MT, Peeling P, McKay AKA, Gucciardi DF. Validity and reliability evidence of a point of care assessment of salivary cortisol and  $\alpha$ -amylase: a pre-registered study. PeerJ 8, 2020.
- 23) 桃田幸弘, 高野栄之, 可児耕一, 松本文博, 青田桂子, 山ノ井朋子, 高瀬奈緒, 宮本由貴, 小野信二, 東 雅之: 一次性舌痛症における唾液アミラーゼ活性測定の試み. 日本口腔検査学会誌, 10:64-67, 2018.
- 24) 安彦善裕, 松岡紘史, 植原 治, 吉田光希, 三浦宏子, 森谷 満, 豊福 明: エピジェネティクスとBurning mouth syndrome. 日歯心身, 36:5-10, 2022.
- 25) Porporatti AL, Schroder ÂGD, Lebel A, Moreau N, Misery L, Alajbeg I, Braud A, Boucher Y. Is burning mouth syndrome associated with stress? A meta-analysis. J Oral Rehabil 50:1279-1315, 2023.
- 26) 井澤修平, 鈴木克彦: 唾液中コルチゾールの測定キットの比較—唾液・血漿中コルチゾールの相関ならびに測定法間の比較—. 日本補完代替医療学会誌, 4: 113-118, 2007.
- 27) 新見道夫: 唾液中バイオマーカーによるストレス評価. 香川県立保険医療大学雑誌, 9:1-8, 2018.
- 28) 平尾彰規, 野崎中成, 大東道治: 唾液  $\alpha$ -アミラーゼの定量による小児患者の歯科治療におけるストレスの評価. 小児歯誌, 44:573-580, 2006.
- 29) Sakata K, Yamazaki Y, Ohga N, Sato J, Asaka T, Yoshikawa K, Nakazawa S, Sato C, Nakamura Y, Kitagawa Y: Clinical efficacy of a traditional Japanese (kampo) medicine for burning mouth syndrome. Traditional & Kampo Medicine, 3:120-122, 2016.
- 30) Ruhé HG, Booij J, v Weert HC, Reitsma JB, Franssen EJ, Michel MC, Schene AH: Evidence why paroxetine dose escalation is not effective in major

- depressive disorder: a randomized controlled trial with assessment of serotonin transporter occupancy. *Neuropsychopharmacology* 34:999-1010, 2009.
- 31) 浅香卓哉, 坂田健一郎, 竹川英輝, 羽藤裕之, 鎌口真由美, 大賀則孝, 佐藤 淳, 山崎 裕, 北川善政: 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. *日口外誌*, 65:500-506, 2019.
- 32) 豊福 明, 池山尚岐, 斎木正純, 高橋宏昌, 喜久田利弘: 歯科心身症に対するフルボキサミンとロフラゼブ酸エチルの併用療法に関する検討. *日歯心身*, 20:50-54, 2005.
- 33) 木村泰子, 伊藤幹子, 深谷昌彦: 心理的因子が関与したと思われる味覚異常の3例. *日歯心身*, 7:8-14, 1992.
- 34) Paudel D, Utsunomiya M, Yoshida K, Giri S, Uehara O, Matsuoka H, Chiba I, Toyofuku A, Abiko Y: Pharmacotherapy in relieving the symptoms of burning mouth syndrome: A 1-year follow-up study. *Oral Dis* 26:193-199, 2020.
- 35) 松澤大輔, 福本 誠, 田中優子, 藤崎美久, 渡邊博幸, 白山一彦, 清水栄司, 伊豫雅臣: 高齢者に対するロフラゼブ酸エチル(メイラックス®)の有効性, 安全性の検討. *新薬と臨床*, 56:1079-1085, 2007.
- 36) Ichiki H, Miura T, Kubo M, Ishihara E, Komatsu Y, Tanigawa K, Okada M: New antidiabetic compounds, mangiferin and its glucoside. *Biol Pharm Bull* 21:1389-1390, 1998.
- 37) Ishikawa Y, Ishida H: Aquaporin water channel in salivary glands. *Jpn J Pharmacol* 83:95-101, 2000.
- 38) Yanagi Y, Yasuda M, Hashida K, Kadokura Y, Yamamoto T, Suzaki H: Mechanism of salivary secretion enhancement by Byakkokaninjinto. *Biol Pharm Bull* 31:431-5, 2008.



## CASE REPORT

# Three cases of burning mouth syndrome in which salivary stress protein levels decreased with improvement in tongue pain

Yurie Kondo Fujikawa, Ken-ichiro Sakata\*, Jun Sato, Takuya Asaka,  
Tanabe Togo, and Yoshimasa Kitagawa

**ABSTRACT** : Burning mouth syndrome is defined by the International Classification of Oral and Facial Pain, 1st edition, as pain or dysesthesia occurring daily for  $\geq 2$  hours over a period of  $\geq 3$  months, with no identifiable cause on clinical examination. Burning mouth syndrome is thought to have multifactorial origins, and stress has been proposed as a contributing factor. In this study, we focused on the stress-related biomarkers cortisol and  $\alpha$ -amylase. We report three cases in which the numeric rating scale score, pain scale score, salivary cortisol concentration, and  $\alpha$ -amylase concentration were measured at treatment initiation and again at a follow-up visit 1 month later.

**Key Words** : burning mouth syndrome, cortisol,  $\alpha$ -amylase, saliva, numeric rating scale