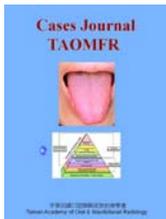


## Evidence Based Medicine — Treatments for burning mouth syndrome

曾智皇<sup>1</sup> 王文岑<sup>2,\*</sup>

Departments of <sup>1</sup>Dentistry, PGY program and <sup>2</sup>Oral Pathology, School of Dentistry, College of Dental Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan



Cases Journal TAOMFR 2012; 4:2

\* Corresponding author. Address: College of Dental Medicine, Kaohsiung Medical University, 100, Shih-Chuan 1st Road, Kaohsiung, Taiwan.

Tel.: +886 7 7512976; fax: +886 7 7511043. E-mail: wawang@cc.kmu.edu.tw (王文岑)

Keywords: evidence based medicine, burning mouth syndrome, treatment

Received: 23 October 2012; Accepted: 2 November, 2012

**B**urning mouth syndrome (BMS) 的患者常會抱怨在嘴唇或是舌頭感受到灼熱疼痛感，甚或延伸到整個口腔；其盛行率約占總人口的0.7~15% [1]。而BMS這個診斷詞只能用在病人有灼熱疼痛的症狀，卻找不到任何齒源性或系統性的原因時才使用。BMS的患者也常併有焦慮、憂鬱或一些人格上的異常，尤常好發於更年期女性 [2]。

目前 BMS 的治療方式一直未有定論 [2]，為了尋求明確之治療方式，我們報告一位 BMS 的病患，並以實證醫學 (Evidence based medicine, EBM) 之方式，探討在臨床上 BMS 的治療方式與效果。

### 病例報告

一位58歲女性病患，因為舌頭有刺痛、灼熱感約有三個月的時間（圖一），其間曾到耳鼻喉科診所求診，當時診斷為口腔念珠菌症 (oral candidiasis)，曾服用nystatine，然而症狀並未改善，此次經介紹來高雄醫學大學附設醫院口腔病理科門診尋求協助。

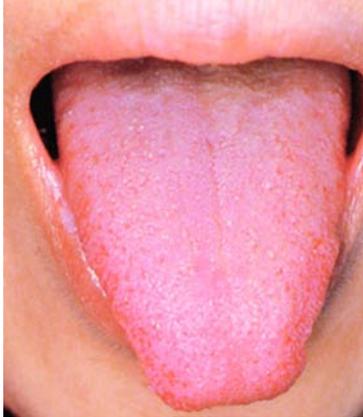
口內與口外檢查方面都無特殊發現，唾液流量方面也是正常。血液檢查 (complete blood cell counts、blood urea nitrogen、glycemia、glucose tolerance test、glycosylated hemoglobin、iron、ferritin、trasferrin saturation、

triglycerids、electrolytes: Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>、Ca<sup>++</sup>) 也全都屬正常範圍，口腔放射線檢查也無可疑的顎骨病灶。心理狀態方面也沒有明顯的焦慮、憂鬱的情形，過去也沒有心理疾病的病史。

病人沒有重大的系統性疾病，也沒有已知的藥物與食物過敏，但病人表示已經停經。過去曾做過的牙科治療有洗牙、補牙、根管治療、活動式補綴物及拔牙。病人也沒有抽菸、喝酒、吃檳榔等不良習慣。根據其症狀及綜合以上的臨床檢查，我們的臨床

診斷為BMS。以下我們嘗試以EBM進行搜尋文獻，希望能在臨床上治療

BMS得到更好的效果。



圖一 病患之舌頭有刺痛、灼熱感，但無發現明顯的異狀

### EBM 五步驟

依照EBM的五個步驟，我們嘗試尋找出理想的BMS治療方式。

步驟一：

提問題 (Asking an answerable question)

步驟二：

尋找最好的文獻證據 (Tracking down the best evidence)

步驟三：

嚴格評讀文獻 (Critical appraisal)

步驟四：

應用在病人身上 (Integrating the appraisal with clinical expertise & patients' preference)

步驟五：

自我評估 (Audit)

#### ● 步驟一：

提問題 (Asking an answerable question)

以此病人的情況，所提的問題為：

因為疼痛不適，病人希望給予她止痛藥物。但究竟是否有研究證明止痛藥物是有效的呢？除了止痛藥物之外，還有哪些治療方法？

根據上述所提的問題，列出來的

**PICO**為：

**Patient**：

- A patient has problem of burning and painful sensation of tongue

**Intervention**

- Accept drug therapy or psychological treatment

**Comparison**

- Accept analgesics

**Outcomes**

- Decreasing the severity of pain

#### ● 步驟二：

尋找最好的文獻證據 (Tracking down the best evidence)

搜尋所用的關鍵字為 "treatment" [All Fields] 以及 "burning mouth syndrome" [MeSH Terms]。

在不同的資料庫 [3-6] 進行搜尋，所得結果如下：

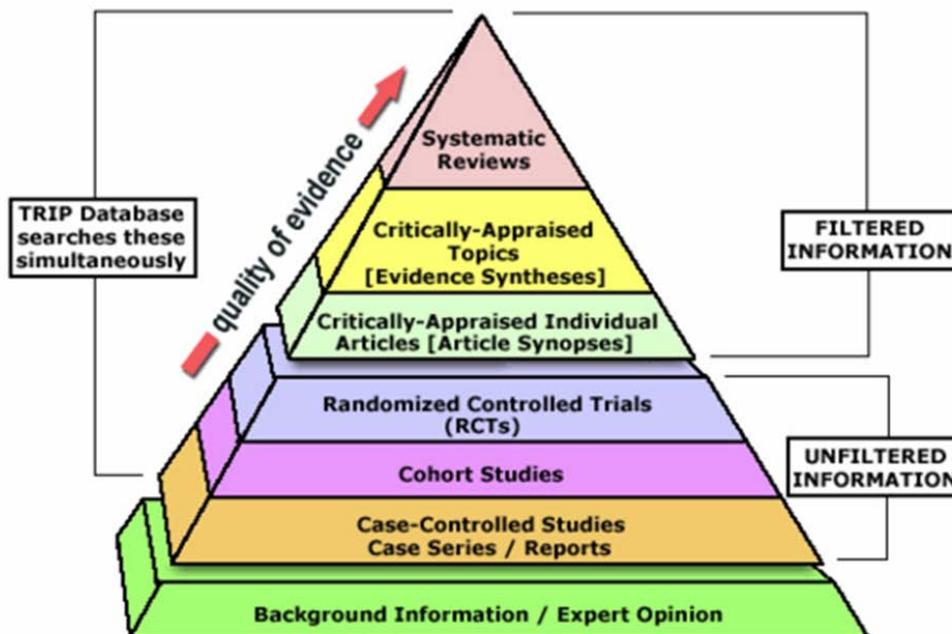
- Pubmed [3]：405 results

- Cochrane Library [4]：1 result

- Uptodate [5]：0 result

- ACP journal club [6]：0 result

再依照證據金字塔等級區分 (圖二)，選擇了證據等級最高的一篇在 Cochrane Library [4] 的回顧性文獻，其題目為 'Interventions for the treatment of burning mouth syndrome' 收錄在 Cochrane 2012, issue 5 [7]。



圖二 證據金字塔 (Evidence Pyramid) 等級區分圖 (kplibraries.libguides.com)

● **步驟三：**

嚴格評讀文獻 (Critical appraisal)

我們所選擇的這篇回顧文獻之內容簡述如下：

Objectives：

此篇文章的主要目的是找出有哪些是有效且安全的治療方式能減低 burning mouth 的症狀改善生活品質並且評估這些研究的品質 [7]。

Type of studies：

其所篩選的文章都是隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT) 或對照臨床試驗 (controlled clinical trial, CCT)。其實驗設計皆為一種或多種治療方式安慰劑的比較。

Type of participants：

這些研究的參與者都被診斷為 BMS，且此症狀並非來自 dental 或 medical 的原因。

Outcome measures：

\*Primary outcomes

- 觀察灼熱不適感是否改善

\*Secondary outcomes

- (1) 味覺是否改善

- (2) 口乾的情況是否改善

- (3) 生活品質是否改善，如憂慮、焦慮等...

Search strategy：

這篇文章 [7] 的搜尋策略包括電子資料庫 [8-12] 及手動搜尋 [13-15]。其中，非英語系的文章只要能夠翻譯的話，也會納入搜尋。

Result：

這篇回顧性研究 [7] 共檢視了九篇文獻 [16-24]，討論了六種治療方式：抗憂鬱藥物 (anti-depressant) 二篇 [16, 17]，認知行為治療 (cognitive behavioral therapy) 一篇 [18]，止痛藥物 (analgesics) 一篇 [19]，賀爾蒙替代療法 (hormone replacement therapy) 一篇 [20]，硫辛酸 (alpha-lipoic acid) 三篇 [21-23]，及抗癲癇藥物 (anti-convulsing) 一篇 [24] 等。

根據我們原先設定的問題，首先評讀止痛藥物的部分：

Sardella 等學者 [19] 的實驗為單

一機構中的雙盲實驗，BMS的病患共30位，其平均年齡為69歲，男女各為4位與26位，分為三組，觀察四週：group 1 (n = 10)：使用benzylamine HCl漱口(一天3次，每次15 ml)；group 2 (n = 10)：使用安慰劑；group 3 (n = 10)：沒有給予任何治療；並利用視覺類比量表(Visual Analogue Scale, VAS)評估症狀的嚴重程度。結果顯示benzylamine HCl 對照於安慰劑在減少灼口症的疼痛上並無顯著差異。

除了止痛藥以外，抗憂鬱藥物 [16, 17] 以賀爾蒙補充治療 [20] 也無顯著療效，或因為資料不足導致無足以信賴的結論，因此不再作進一步的討論。

另外三種治療方式在研究中與安慰劑相較下有顯著的差異，包括認知行為治療、硫辛酸、抗癲癇藥物。

關於灼口症的認知行為治療，學者Bergdahl [18] 於1995年所做的研究也是一個收集單一機構中的30位BMS患者(平均年齡為54歲)，男/女人數為4與26。實驗組(15人)在12~15週的實驗期間，每週進行一次，每次一小時的認知行為治療；對照組(15人)在這12~15週的觀察過程中，只回診三次，期間不做任何治療。症狀的嚴重程度也是利用VAS 視覺類比量表來評估。此實驗結果顯示，認知行為治療對於減緩BMS的症狀具有統計學上的顯著差異。

第二種有效的治療方式是抗氧化劑-硫辛酸，共有三篇文獻 [21-23] 被收錄在這篇回顧 [7] 中。

第一篇是Femiano等 [21] 於2000年提出的單一機構隨機對照試驗，共觀察了42位BMS病人(男10，女32人，平均63歲)，實驗組(n = 21)在前20天每天服用600mg的硫辛酸，後10天每天服用200mg的alpha-lipoic acid。而控制組(n = 21)則每天服用100mg的安慰劑(纖維素澱粉，cellulose starch)，

並將病人的症狀分為worsening、unchanged、slight improvement、decided improvement、resolution等五級；觀察一個月。

第二篇(Femiano et al, 2002) [22] 是觀察60位BMS的病人(男18，女42人，平均45歲)，實驗組(30人)每天服用200mg的alpha-lipoic acid三次。控制組(30人)則是每天服用三次100mg的安慰劑(纖維素澱粉)。病人的症狀則分為worsening、unchanged、slight improvement、decided improvement、resolution等五級，實驗為期兩個月。

第三篇(Femiano et al, 2002) [23] 則收集了80位BMS的病人(男32，女48人，平均63歲)。其實驗分為三組，為期60天。使用硫辛酸的組別中(n = 20)，每八小時服用硫辛酸200mg。症狀分級方法同上二篇。結果顯示與安慰劑相較下，硫辛酸確實有助於減輕BMS的症狀。

第三種治療方式是抗癲癇藥物，實驗使用的藥物是clonazepam [24]。此篇為多中心之隨機對照試驗，樣本數為48(男4，女44人，平均65歲)，實驗為期兩週。實驗組(n = 24)每天含三次1mg的clonazepam tablet三分鐘，疼痛改善的評估是用0~10分來讓病人做選擇。實驗結果顯示clonazepam對於減低BMS的疼痛不適有顯著療效。

對於上述研究的品質評估上，需要特別注意的是關於硫辛酸的三個實驗 [21-23] 非雙盲，病人與醫師都知道病人服用的是何種藥物。

#### Discussion：

這篇文章 [7] 的討論部分提到，目前仍沒有足夠的證據來提出一個治療BMS的準則；其實除了以上六種治療方式外，還有很多種治療手段，但因討論這些治療方式的研究都沒有控制組，因而沒有被收錄。

總結而言，共有三種治療方式顯示BMS可能有效，其他沒有明顯差異的，可能是因為實驗設計上的缺陷或樣本數太少，而未必真的無效。

#### Authors' conclusions :

此文獻作者的結論如下 [7] :

- 一、認知行為對於症狀的改善可能是有幫助的。然而也必須考慮病人在治療前心理狀態上的不同也會影響其治療後的結果，因此當要利用此種治療方式前，深入了解每個病人的個別心理狀態是必要的。
- 二、硫辛酸在Femiano等 [21-23] 的三篇研究中也顯現具有療效。然而這三篇研究中有兩篇是非盲性的研究 (open label的trial)，因此對於它所展現的效果，在評讀上是需要特別慎重考慮的。
- 三、這篇高品質之抗癲癇藥物的隨機對照試驗中，clonazepam對於短時間內減輕BMS的疼痛感有很好的效果 [24]。
- 四、就臨床而言，醫師必須先排除掉許多可能造成口腔灼熱感的疾病，找出可能之原因就能解決此不適，而不是急著將病人診斷為BMS。很可惜的是，目前還是沒

有一個很明確、最終決定性的治療方法。

- 五、對於未來的研究，作者提到在取樣條件上必須要有更明確的定義。各個相互比較的組別中，在症狀的強度 (intensity)、患病時間的長短、性別、心理狀態等必須要在同樣的基準 (baseline) 上。而且，未來還是需要更大型、多中心的研究來確保有足夠效力的研究成果。

#### 討論

在本次實證醫學的資料搜尋過程中，經由嚴格評讀在Cochrane所搜尋到的回顧性研究文章 [7]，在文章中提到了六種治療BMS的方式，分別是抗憂鬱劑、認知行為療法、止痛劑、賀爾蒙替代療法、硫辛酸及抗癲癇藥物。而據此文分析，其中僅 cognitive behavioral therapy、alpha-lipoic acid、anti-convulsing認知行為治療、硫辛酸及抗癲癇藥物等三種有助於改善BMS的症狀，期望可作為本病例報告病患的治療方向之參考與依據。 ■

#### Conflict of Interest

None declared

#### THE AUTHORS



曾智皇 is PGYI of Department of Dentistry, Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan



王文琴 is assistant professor of Department of Oral Pathology, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan

This article has been peer reviewed

#### 參考文獻

1. Spanemberg JC, Cherubini K, de Figueiredo MA, Yurgel LS, Salum FG. Aetiology and therapeutics of burning mouth syndrome: an update. *Gerodontology* 2012;**29**:84-9.
2. de Moraes M, do Amaral Bezerra BA, da Rocha Neto PC, de Oliveira Soares AC, Pinto LP, de Lisboa Lopes Costa A. Randomized trials for the treatment of burning mouth syndrome: an evidence-based review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2012;**41**:281-7.
3. Pubmed. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)
4. Cochrane Library. [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)
5. Uptodate. <http://www.uptodate.com>
6. ACP journal club. [acpjournals.org](http://acpjournals.org)
7. Zakrzewska JM, Forssell H, Glenny AM. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5.
8. Cochrane Oral Health Group's Trials Register (20 October 2004)

9. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2004, Issue 4)
10. MEDLINE (January 1966 to October 2004). [www.medline.com](http://www.medline.com)
11. EMBASE (January 1980 to October (week 42) 2004) [embase.com](http://embase.com)
12. Clinical Evidence Issue No. 10, 2004. [www.amazon.com/Clinical-Evidence-Issue-December-2000/dp/B003P7PV18](http://www.amazon.com/Clinical-Evidence-Issue-December-2000/dp/B003P7PV18)
13. Conference proceedings for British Society for Oral Medicine (BSOM). [www.bsom.org.uk](http://www.bsom.org.uk)
14. British Society for Dental Research (BSDR). [www.bsodr.org.uk](http://www.bsodr.org.uk)
15. International Association for Dental Research (IADR). [iadr.com](http://iadr.com)
16. Tammiala-Salonen T, Forssell H. Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled, double-blind study. *J Orofac Pain* 1999;**13**:83-8.
17. Maina G, Vitalucci A, Gandolfo S, Bogetto F. Comparative efficacy of SSRIs and amisulpride in burning mouth syndrome: a single-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002;**63**:38-43.
18. Bergdahl J, Anneroth G, Perris H. Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study. *J Oral Pathol Med* 1995;**24**:213-5.
19. Sardella A, Uglietti D, Demarosi F, Lodi G, Bez C, Carrassi A. Benzydamine hydrochloride oral rinses in management of burning mouth syndrome. A clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;**88**:683-6.
20. Pisanty S, Rafaely B, Polishuk W. The effect of steroid hormones on buccal mucosa of menopausal women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975;**40**:346-53.
21. Femiano F, Gombos F, Scully C, Busciolano M, De Luca P. Burning mouth syndrome (BMS): controlled open trial of the efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) on symptomatology. *Oral Dis* 2000;**6**:274-7.
22. Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med* 2002;**31**:267-9.
23. Femiano F. Burning mouth syndrome (BMS): an open trial of comparative efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) with other therapies. *Minerva Stomatol* 2002;**51**:405-9.
24. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC, et al. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain* 2004;**108**:51-7.