

# Analysis of Relationship between Burning Mouth Syndrome and Abnormality of Serum Examination

Hanaro Park, Yewon Kim, Woo-Jin Jeong and Soon-Hyun Ahn

Department of Otorhinolaryngology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

## 구강 작열 증후군과 혈액학적 이상 사이의 상관 관계에 대한 분석

박하나로 · 김예원 · 정우진 · 안순현

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 이비인후과학교실

Received July 10, 2012

Revised December 28, 2012

Accepted January 5, 2013

Address for correspondence

Soon-Hyun Ahn, MD  
Department of Otorhinolaryngology,  
Seoul National University  
Bundang Hospital,  
Seoul National University  
College of Medicine,  
166 Gumi-ro, Bundang-gu,  
Seongnam 463-707, Korea  
Tel +82-31-787-7403  
Fax +82-31-787-4057  
E-mail ahnsh30@snu.ac.kr

**Background and Objectives** The objective of this study was to determine whether the serum levels of zinc, vitamin B12, folic acid, iron, and fungus were correlated with symptoms of burning mouth syndrome (BMS) and to analyze the relationship between treatment responses and the results from serum examination.

**Subjects and Method** We analyzed data from 284 patients whose serum examination results recorded responses to treatment were available from June 2004 to November 2011. A total of 219 patients experienced burning sensation, while 65 patients experienced only globus symptoms or voice changes.

**Results** Of the patients who experienced burning sensations, 5 (2.3%) had vitamin B12 deficiency, 23 (10.5%) had iron deficiency, 40 (24%) had zinc deficiency, but no patients had folic acid concentrations below the reference range. A total of 44 patients (25%) were fungus-positive. The comparison of the experimental and control treatment groups revealed that iron-deficient patients and fungal-positive patients were more frequently found in the experimental group ( $p=0.023$  and  $p=0.010$ , respectively). Abnormalities in the serum or physical examinations were observed in 126 patients (57.5%). Symptomatic treatments were performed for both groups, which corrected abnormalities in serum examinations.

**Conclusion** The rates of fungus positivity and iron deficiency were higher in the BMS group. However, we did not identify a correlation between the response to treatment and serum examination of the analyzed elements or fungus examination. The total secondary oral burning rate was found to affect treatment modality.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2013;56:23-7

**Key Words** Burning mouth syndrome · Fungus · Serum concentration.

## 서 론

구강 작열 증후군은 임상적 구강 이상 소견이나 전신적 질환을 동반하지 않는 상황에서 구강 점막의 타는듯한 통증이 있는 질환이다.<sup>1-8)</sup> 구강 작열 증후군은 원발성과 속발성 구강 작열을 구분하여야 하며, 속발성 구강 작열은 다양한 구강 점막 상태(점막 손상, 궤양, 구강 칸디다증 등)와 전신적 상태를 가

진 환자에서 생기는 구강 작열 통증을 지칭한다. 혀의 움직임이나 치아 교정기 및 치아에 의한 점막 손상, 그에 의한 궤양이나, 칸디다와 같은 감염 등은 구강 작열감의 원인이 될 수 있다.<sup>9,10)</sup> 구강 작열 증후군이나 속발성 구강 작열을 가진 많은 환자에서 구강 건조와 미각 이상이 동반되는 것으로 알려져 있으며, 이러한 증상은 다양한 병인을 가지고 있다.<sup>5)</sup> 구강건조, 구내염, 칸디다증 같은 국소적인 질환이나, 악성 빈혈, 철 결핍

빈혈, 펠라그라, 동맥경화증 같은 전신적인 질환, 건강 염려증, 우울증 같은 심리적인 질환들이 통증의 원인이 될 수 있다.<sup>11)</sup> 현재 혀와 구강 점막의 이상 소견 및 전신 질환이 없을 때 나타나는 구강 작열감에 대해서는 아직 그 기전이 알려진 바 없고, 많은 연구들이 심리적인 요소의 역할에 대하여 강조하고 있다. 그에 비해 혀와 구강 점막의 이상이나 전신 질환이 있을 때 나타나는 구강 작열에 대해서는 비교적 용이하게 치료를 진행하고 있다.<sup>12)</sup> 특히 해외에서는 진균과 구강 작열감 사이의 관련성, 그리고 진균 치료와 구강 작열감의 호전에 관한 연구가 보고되어 있고,<sup>13)</sup> 미각 이상의 발병률 및 치료와 아연의 혈액학적 검사에 대한 관련성에 관해서도 이미 보고된 바가 있다.<sup>8,14,15)</sup> 또한 vitamin B<sub>12</sub> 결핍이 혀 통증의 진단과 치료에 중요한 역할을 할 수 있다는 연구도 발표되어 있다.<sup>16,17)</sup> 국내에도 아연이나 vitamin B<sub>12</sub> 결핍이 구강 작열감을 느끼는 환자 중 일부의 원인이 될 수 있다는 것과 결핍을 교정할 경우 구강 작열감이 치료될 수 있다는 연구가 있다.<sup>18,19)</sup> 그러나 구강 작열감을 느끼는 환자 중 속발성 구강 작열 환자의 비율과 속발성 구강 작열 환자의 비율이 전체 환자의 치료에 미치는 영향에 대해서는 관련된 보고가 부족한 실정이다. 이에 본 연구는 의무기록 분석을 통해 구강 작열감을 호소하는 환자들과 아연, vitamin B<sub>12</sub>, 엽산, 철분 그리고 진균에 대한 혈액 검사 결과의 관련성에 대하여 분석하고, 혈액검사상 이상 소견이 있는 속발성 구강 작열의 경우 치료에 따른 반응을 살펴보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 연구 대상

2004년 6월부터 2011년 11월까지 구강 작열 증상을 호소하며 이비인후과 외래로 내원한 219명의 환자를 대상으로 하였다. 같은 기간 동안 구강 작열감 없이 인두 이물감이나 음성변화만을 호소하며 외래를 방문한 특이한 병력이 없는 환자 중 환자가 검사를 위하여 혈액 검사를 시행한 55명(인두 이물감 27명, 음성 변화 38명)을 대조군으로 설정하였다. 구강 작열 환자군은 남자가 55명, 여자가 164명이었고, 연령은 16~90세(평균 58세)였으며, 대조군은 남자가 25명, 여자가 40명, 연령은 37~84세(평균 60.6세)였다.

### 혈액 검사 및 진균 검사

혈액 검사 및 진균 검사는 외래 첫 방문하는 날 시행하였고, vitamin B<sub>12</sub>, 엽산, 철분, 아연의 혈청검사와 구강의 fungus culture, KOH mount, fungus direct microscopy를 시행하였다. 검사 결과가 참고 값보다 낮은 경우 '결핍'(deficiency)으로, 참고 값 안의 값이거나 높은 경우는 '충분'(sufficiency)으로 판

정하였다[참고 값: vitamin B<sub>12</sub>(Cyanocobalamine) 200~900 pg/mL, Folate 2~9 ng/mL, Zinc 70~150 µg/dL, Iron 50~130 µg/dL]. 진균 검사는 fungus culture, KOH mount, fungus direct microscopy 중 한 검사에서라도 양성이 나오는 경우 양성으로 판정하였다.

### 치료 및 치료 반응 평가

외래 첫 방문 후 치료를 시행하였다. 실험군의 환자에게 첫 진료시 대증적 치료를 위하여 텍사메타손 구강 세척액(0.01%)과 베타딘 구강 세척액(1%) 또는 헥사메딘 구강 세척액을 처방하였고 혈액 검사 및 진균 검사 결과와 임상 양상에 따라 처방을 원하는 환자에게 결핍 성분 및 니스타틴 구강 세척액을 처방하거나 내과적 진료를 추천하였다. Vitamin B<sub>12</sub>가 결핍된 환자에게는 전원 내과 진료를 추천하였고, 철분 결핍 환자에게는 환자가 원하는 경우 경구용 철분 제제를 처방하거나 내과진료를 추천하였다. 아연의 경우에는 아연이 함유된 비타민 제제를 추천하였고, 엽산은 결핍된 환자가 없어 치료하지 않았다.

대조군 환자에게는 첫 진료시 진해거담제와 프로톤 펌프 억제제를 처방하였으며, 혈액 검사상 결핍한 부분에 대해서는 내과 진료를 추천하였다.

치료 시행 한달 후 방문한 외래 기록을 조사하여 환자의 증상이 호전된 경우 '호전 성공'으로, 호전되지 않거나 악화된 경우 '호전 실패'로 분류하였다.

### 자료 분석

통계학적인 유의성을 검증하기 위해 구강 작열 환자와 대조군 간의 혈액학적 검사 결과 차이, '호전 성공' 환자와 '호전 실패' 환자 사이의 혈액학적 검사 결과 차이를 chi-square test를 이용하여 *p*-value를 구하고 5% 유의수준에서 통계학적으로 검증하였다. 자료 처리 및 분석은 Statistical Package for Social Science(SPSS) 18.0 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 시행하였다.

## 결 과

### 구강 작열 환자의 혈액학적 검사 결과

혈액 검사 및 진균 검사 결과는 표와 같다(Table 1). 구강 작열과 혈액학적 검사 결과와의 관련성을 알아보기 위하여 구강 작열 환자군과 대조군에서 혈액학적 검사 결과를 비교하였다. 교차 분석 시행 결과, Pearson chi-square 검정했을 때 철분이 결핍된 환자 수와 진균 검사에서 양성이 나온 환자 수가 구강 작열 환자군에서 대조군에 비해 유의하게 많았다(*p*=0.023, *p*=0.010). 다른 혈액 검사 결과는 유의성을 띄지 않았다(Table 1).

**Table 1.** Correlation between burning mouth patients and examination

Laboratory evaluation		No. of patients (%)		p
		BMS group (n=219)	Control group (n=55)	
Vitamin B <sub>12</sub>				0.714
Deficiency	Low	5 (2.3)	1 (1.5)	
Sufficiency	WNL	132 (60.3)	38 (58.5)	
	High	82 (37.4)	26 (40)	
Iron				0.023
Deficiency	Low	23 (1.5)	1 (1.5)	
Sufficiency	WNL	178 (81.3)	56 (86.2)	
	High	18 (8.1)	8 (12.3)	
Folate				
Deficiency	Low	0 (0)	0 (0)	
Sufficiency	WNL	166 (75.8)	41 (63.1)	
	High	53 (24.2)	24 (36.9)	
Fungus				0.010
Positive		44 (25.0)	5 (8.9)	
Negative		132 (75.0)	51 (91.1)	
Zn				0.291
Deficiency	Low	40 (24.0)	11 (17.5)	
Sufficiency	Normal	125 (74.9)	52 (82.5)	
	High	2 (1.1)	0 (0)	

BMS: burning mouth syndrome

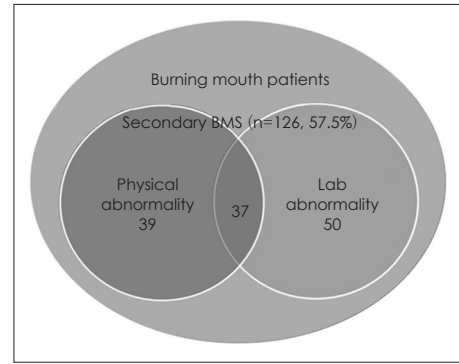
### 구강 작열 증후군과 속발성 구강 작열

구강 작열 환자군 중 구강 내 점막 이상이 있거나 혈액학적 검사의 이상이 발견된 속발성 구강 작열 환자는 126명으로 총 구강 작열 환자군의 57.5%였다. 이 중 구강 내 점막 이상이 있는 환자는 78명으로 혀 갈라짐이 있는 환자가 18명, 구강 백반증이 있는 환자가 27명, 궤양이 발견된 환자가 33명이었다. 혈액학적 검사 이상이 있는 환자가 87명, 구강 내 점막과 혈액학적 검사 모두 이상 있는 환자는 37명이었다(Fig. 1).

### 치료 반응

구강 작열 환자군 중 추적 관찰하지 못한 19명을 제외한 나머지 200명의 치료 반응에 대하여 분석한 결과 96명(48%)의 환자에서 증상이 호전되었다. 구강 작열 증후군 환자와 속발성 구강 작열 환자를 비교해 보면 구강 작열 증후군 환자 85명 중 40명(47.1%)에서 호전 성공을 보인 반면, 속발성 구강 작열 환자는 115명 중 56명(48.7%)에서 호전 성공을 보여 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지는 않았다(Table 2).

속발성 구강 작열 환자 중 혈액 검사 수치상 결핍이 있는 환자에 대해 결핍된 항목을 보충시키거나 내과 진료 후 결핍 항목을 보충시켰고, 진균 검사상 양성인 환자에게는 임상 양상을 고려하여 Nystatin 구강 세척을 시켰다. 결핍된 부분이 있더라도 환자가 내과적 진료를 거부하였거나, 처방해준 제제를 본

**Fig. 1.** Composition of burning mouth syndrome and secondary burning mouth (secondary burning mouth patients; 126, 57.5%, patients with physical abnormality; 76, patients with serum examination abnormality; 87). BMS: burning mouth syndrome.**Table 2.** Response to treatment for burning mouth syndrome patient and secondary oral burning

	Response for treatment (%)		p
	Success (n=96)	Fail (n=104)	
Burning mouth			0.819
Primary syndrome	40 (47.1)	45 (52.9)	
Secondary oral burning	56 (48.7)	59 (51.3)	
Iron deficiency			0.200
Supply	3 (100)	0 (0)	
No supply	3 (42.9)	4 (57.1)	
Fungus positive			0.680
Nystatin (+)	4 (40)	6 (60)	
Nystatin (-)	8 (57.1)	6 (42.9)	

인 의사로 복용하지 않은 경우 대증적 치료만 시행하였다. 이에 대한 치료 결과를 비교하였을 때 통계상 유의하게 차이가 나는 항목은 없었다(Table 2).

## 고 찰

구강 및 혀에 신체 검진상 이상이 없는 상태에서 생기는 구강 작열감과 설통의 기전이나 병인은 아직 불분명하다. 보통 이러한 경우를 구강 작열 증후군이라고 기술하게 되는데, 이러한 환자들 중 3분의 1 이상은 여러 원인이 복합적으로 작용한다고 알려져 있다.<sup>4)</sup> 다양한 전신적 질환이 구강 작열 증후군과 관련이 있을 수 있는데, 철분 결핍성 빈혈, 엽산 결핍, 악성 빈혈 등이 그러한 질환이다. 또한 vitamin B<sub>12</sub>나 아연 결핍 등 영양 불균형과의 연관성도 연구되어 있다.<sup>20)</sup> 본 연구에서 대상으로 한 환자군 중 혈액 검사 결과 vitamin B<sub>12</sub>가 기준치보다 낮은 환자가 5명(2.3%)이었고 이 중 2명은 위암 때문에 위전절제술을 시행한 환자였다. 치료 후 추적이 가능한 환자는 3명이었고, vitamin B<sub>12</sub>를 보충해준 경우 환자의 증상 호전을 보인 환자는 1명이었다. Vitamin B<sub>12</sub> 결핍 환자의 경우 본 연구에서

발견된 수는 적으나, 결핍 교정을 시행하면 되기 때문에 치료법이 비교적 확실하다. 또한 다른 문헌을 고찰해 보면 이번 연구에서처럼 위암으로 인한 위절제술을 시행한 병력이 있는 경우가 있다는 보고가 있어 병력 청취에 특히 유의해야 할 것이다.<sup>21)</sup> 아연의 경우 다른 문헌과 참고하면 구강 작열 환자 276명 중 74명(26.8%)의 환자에서 아연 결핍이 발견되어,<sup>18)</sup> 본 연구와 비슷한 정도의 결핍률을 보였고, 아연이 심각하게 결핍되는 경우 성장 저해, 식욕 저하 등과 더불어 감각 신경 변화가 일어나기 때문에<sup>22)</sup> 구강 작열과 밀접한 연관성이 있을 것으로 예상되었다. 그러나 대조군과 비교하여 볼 때 대조군에 비하여 아연 결핍률이 높긴 하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다( $p=0.291$ ). 이에 비해 철분의 경우에는 대조군과 비교하였을 때 구강 작열 환자군에서 결핍한 환자군의 수가 많았으며( $p=0.023$ ), 철분 결핍 환자군에서 다른 원인을 배제한 환자의 기록을 분석하여 철분 보충을 해주었을 때 치료 효과를 분석한 결과 통계적으로 유의하지는 않았지만 호전 확률이 상승하는 것을 볼 수 있었다. 이는 다른 문헌을 고찰했을 때 보고된 것과 같은 결과였다.<sup>5)</sup>

진균의 경우, 다른 연구에서 구강 칸디다증이 설통 및 구강 작열감의 원인이 될 수 있으며, 음식 섭취시 통증을 일으킨다는 결과가 있었다.<sup>13)</sup> 구강 칸디다증 같은 경우 구강의 흰색 위막이 생기는 소견으로 진단이 가능하나, 많은 경우 보이지 않는 경우가 있어 미생물학적 검사로 진단할 수 있다. 이에 미생물학적 검사 시행 후 이를 바탕으로 구강 작열 환자군과 대조군을 비교하였을 때 유의하게 구강 작열 환자군에서 진균 양성률이 높은 것으로 분석되었으나( $p=0.010$ ), 진균 치료를 시행하여도 통계상 유의미하게 증상 호전률이 좋아지지는 않았다.

종합적으로 이번 연구에서 구강 작열 환자군과 대조군을 비교하였을 때 유의한 차이를 보인 것은 철분과 진균 양성률로( $p=0.023$ ,  $p=0.010$ ) 다른 논문에서 아연, vitamin B<sub>12</sub>의 결핍도 구강 작열 증후군의 원인이 될 수 있다는 결과와는 차이가 있었다.<sup>5)</sup> 본 연구에서는 속발성 구강 작열 환자를 규정할 때 일부 혈액학적 검사와 구강 병변 여부를 기준으로 보았으나, 속발성 구강 작열의 경우 전신적 질환 상태도 고려해야 하는데, 일부 혈액학적 검사와 구강 검진, 그리고 외래에서의 병력 청취만으로 다양한 전신적 질환 상태를 평가하기에는 부족한 점이 있었고, 때문에 환자들의 구강 작열 증후군의 정확한 진단에 대한 한계점이 있었기 때문으로 생각한다.

또한 치료 시행 후 환자의 호전에 대해서 주관적인 환자의 반응만을 평가하였을 뿐, 환자의 호전 상태를 설문지를 통해 정량적으로 평가하지 못했으며, 치료 후 속발성 구강 작열 증상 호전에 대한 결과를 보더라도 환자군의 수가 적고, 혈액학적 이상의 교정 여부를 재검사하여 확인하지 못하였기 때문에 구강 작열 증후군의 치료 효과의 관련성을 입증하기에는 부족

하였다.

그럼에도 불구하고 본 연구에서 혈액학적 검사 및 진균 검사에 이상이 있거나, 구강의 신체 검진상 이상이 있는 속발성 구강 작열 환자는 전체 구강 작열 환자군의 57.5%로 절반 이상이었으며, 이러한 결과는 환자의 치료 방법 선택에 영향을 줄 수 있을 것이다. 구강 작열 증후군 환자의 치료법으로는 항우울제, 클로나제팜 등의 신경 안정제, 텍사메타손 구강 세척 등을 선택할 수 있는 반면에 속발성 구강 작열의 경우 원인에 대한 치료를 선행할 수 있을 것이기 때문이다.<sup>5)</sup>

결론적으로 구강 작열감을 호소하는 환자 중 절반 이상의 환자가 속발성 구강 작열이었고, 이 중 철분과 진균은 구강 작열 환자에서 대조군과 비교할 때 높은 수치와 양성률을 보였다. 따라서 충분한 병력 청취, 이학적 검사 및 혈액학적 검사 등을 통해 이를 구분하는 것이 필요하다. 또한 치료에 있어서도 속발성 구강 작열 환자와 원발성 구강 작열 환자를 구분하여 치료하는 것이 필요할 것으로 생각하나, 이에 대해서는 좀 더 대규모의 자세한 연구가 필요할 것으로 보인다.

## REFERENCES

- 1) Clark GT, Minakuchi H, Lotaif AC. Orofacial pain and sensory disorders in the elderly. *Dent Clin North Am* 2005;49(2):343-62.
- 2) Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63(1):30-6.
- 3) Klasser GD, Fischer DJ, Epstein JB. Burning mouth syndrome: recognition, understanding, and management. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2008;20(2):255-71, vii.
- 4) Maltzman-Tseikhin A, Moricca P, Niv D. Burning mouth syndrome: will better understanding yield better management? *Pain Pract* 2007;7(2):151-62.
- 5) Minor JS, Epstein JB. Burning mouth syndrome and secondary oral burning. *Otolaryngol Clin North Am* 2011;44(1):205-19, vii.
- 6) Sardella A. An up-to-date view on burning mouth syndrome. *Minerva Stomatol* 2007;56(6):327-40.
- 7) Zakrzewska JM, Forssell H, Glenny AM. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome: a systematic review. *J Orofac Pain* 2003;17(4):293-300.
- 8) Bergdahl BJ, Anneroth G, Anneroth I. Clinical study of patients with burning mouth. *Scand J Dent Res* 1994;102(5):299-305.
- 9) Kho HS, Lee JS, Lee EJ, Lee JY. The effects of parafunctional habit control and topical lubricant on discomforts associated with burning mouth syndrome (BMS). *Arch Gerontol Geriatr* 2010;51(1):95-9.
- 10) Marino R, Capaccio P, Pignataro L, Spadari F. Burning mouth syndrome: the role of contact hypersensitivity. *Oral Dis* 2009;15(4):255-8.
- 11) Terai H, Shimahara M. Tongue pain: burning mouth syndrome vs Candida-associated lesion. *Oral Dis* 2007;13(4):440-2.
- 12) Yoshida H, Tsuji K, Sakata T, Nakagawa A, Morita S. Clinical study of tongue pain: Serum zinc, vitamin B12, folic acid, and copper concentrations, and systemic disease. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010;48(6):469-72.
- 13) Terai H, Shimahara M. Atrophic tongue associated with Candida. *J Oral Pathol Med* 2005;34(7):397-400.
- 14) Gallager FJ, Baxter DL, Denobile J, Taybos GM. Glossodynia, iron deficiency anemia, and gastrointestinal malignancy. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65(1):130-3.



- 15) Bhoopathi V, Mascarenhas AK. Zinc-replacement therapy may not reduce oral pain in patients with zinc-deficient burning mouth syndrome (BMS). *J Evid Based Dent Pract* 2011;11(4):189-90.
- 16) Lehman JS, Bruce AJ, Rogers RS. Atrophic glossitis from vitamin B12 deficiency: a case misdiagnosed as burning mouth disorder. *J Periodontol* 2006;77(12):2090-2.
- 17) Field EA, Speechley JA, Rugman FR, Varga E, Tyldesley WR. Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency. *J Oral Pathol Med* 1995;24(10):468-70.
- 18) Cho GS, Han MW, Lee B, Roh JL, Choi SH, Cho KJ, et al. Zinc deficiency may be a cause of burning mouth syndrome as zinc replacement therapy has therapeutic effects. *J Oral Pathol Med* 2010; 39(9):722-7.
- 19) Lee JH, Jeong IM, Seo WG, Woo CH, Bae JS, Mun SH, et al. Glossodynia as an unusual manifestation of vitamin B12 deficiency: a case report. *Korean J Pain* 2006;19(2):275-7.
- 20) Brooke RI, Seganski DP. Etiology and investigation of the sore mouth. *Dent J* 1977;43(10):504-6.
- 21) Kim HI, Hyung WJ, Song KJ, Choi SH, Kim CB, Noh SH. Oral vitamin B12 replacement: an effective treatment for vitamin B12 deficiency after total gastrectomy in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011;18(13):3711-7.
- 22) Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med* 2008;14(5-6):353-7.