

唾液分泌促進と保湿の効果をもつ洗口剤の開発

Development of a new mouthwash with saliva secretion and moisturizing effect

Ryuto Asakawa

Nihon University School of Dentistry at Matsudo

Oral Function and Rehabilitation

Matsudo, Chiba 271-8587, Japan

(Director: Prof. Osamu Komiyama)

日本大学大学院松戸歯学研究科 顎口腔機能治療学専攻

浅川 龍人

(指導：小見山 道 教授)

目次

概要	・・・・・・・・・・	1
Abstract	・・・・・・・・・・	4
第1章		
緒言	・・・・・・・・・・	5
材料および方法	・・・・・・・・・・	6
結果	・・・・・・・・・・	8
考察	・・・・・・・・・・	12
第2章		
緒言	・・・・・・・・・・	14
材料および方法	・・・・・・・・・・	16
結果	・・・・・・・・・・	18
考察	・・・・・・・・・・	22
総括	・・・・・・・・・・	25
謝辞	・・・・・・・・・・	26
引用文献	・・・・・・・・・・	27
参考論文	・・・・・・・・・・	31

概 要

口腔乾燥症は、口腔粘膜が乾燥した状態であり、進行すると口腔、咽頭などに有害な症状を引き起こすことが知られている。口腔乾燥症は、薬物の副作用、放射線治療による唾液腺組織の障害、シェーグレン症候群、糖尿病、加齢に伴う唾液分泌量の低下や、うつ病を代表とする精神疾患、口腔周囲筋の筋力低下、脳血管障害による唾液分泌中枢の障害等が原因となり、これらが複雑に影響し、症状が発現すると考えられている。特に現在では、急速な高齢化を背景として口腔乾燥症患者が増加している。現在の治療では、口腔乾燥症の原因を完全に除去し完治させることは困難とされ、唾液分泌促進剤の内服、人工唾液や保湿剤の適用、唾液腺マッサージなどの対症療法が多く行われている。唾液分泌促進剤の投与と唾液腺マッサージは唾液分泌の促進を目的としており、人工唾液や保湿剤は低下した唾液分泌量を補う目的で使用される。このような対症療法は広く応用され効果を発揮している、しかしながら、唾液分泌促進剤は、腹痛や下痢、嘔吐などの副作用で内服を中止したとする報告があり、人工唾液は苦味や粘性などの不快感から継続して使用することが難しいという報告もある。また、保湿剤や唾液腺マッサージは乾燥状態により実施回数が増えることから、セルフケアが困難な高齢者などの場合には、誤嚥のリスクや家族や介護者の負担が増加する。したがって口腔乾燥症に対する治療は、唾液分泌の促進だけでなく、口腔内の保湿や高い口腔内洗浄能力などの複数の効果を有することに加えて、簡便に実行可能で効果が持続することが望ましい。しかし、現在これらの条件を満たす手法は見当たらない。

そこで本研究は、味覚を刺激するコンブ抽出液と保湿作用を示すベタインとヒアルロン酸を洗浄作用のある市販洗口剤に配合した洗口剤を試作し、その効果について検討を行った。

第1章では、試作洗口剤の唾液分泌促進効果、保湿効果および洗浄効果に関する基礎的な検討を行った。唾液分泌促進効果を評価する実験では、インフォームド・コンセントを得て参加し、顎口腔領域に異常を認めない8名（男性5名、女性3名；平均年齢 45.7 ± 12.0 歳）を被験者とした。味覚を刺激するコンブ抽出液、保湿作用を示すベタインとヒアルロン酸を、洗浄成分を有する市販洗口剤に配合した試作洗口剤（Test Mouthwash；TMW）とコントロールとした蒸留水による洗口後の刺激時唾液分泌量を、サクソン法にて計測した。保湿効果を評価する実験では、培養細胞を対象に、TMW 配合リン酸緩衝生理食塩液またはコントロールとしたリン酸緩衝生理食塩

液にて処理し、乾燥後の生細胞数を計測し、細胞生存率を算出した。洗浄効果を評価する実験では、スライドガラスを汚損状態とし、蒸留水、対照洗口剤（Control Mouthwash ; CMW）および TMW による洗浄前後のスライドガラスの重量を計測して洗浄率を算出した。CMW は香料を除いた市販洗口剤とした。統計分析は、唾液分泌量ならびに細胞生存率の比較検討に *paired-t* 検定を実施した。また、洗浄率の比較検討に一元配置分散分析を行い、有意水準は 5 %とした。

第 2 章では、若年群と高齢群における TMW の唾液分泌促進効果の持続時間について検討を行った。インフォームド・コンセントを得て参加した顎口腔領域に異常を認めない若年群 45 名（平均年齢 24.9 ± 4.7 歳）および高齢群 45 名（平均年齢 66.4 ± 9.8 歳）を被験者とした。安静時唾液分泌量と刺激時唾液分泌量を、それぞれ吐唾法とサクソン法を用いて洗口前に計測し、この値をベースラインとした。その後、蒸留水、CMW および TMW にて洗口を行い、洗口直後、30 分後、60 分後で安静時唾液分泌量と刺激時唾液分泌量を計測した。統計分析は、反復測定分散分析を実施し、有意水準は 5 %とした。

第 1 章の実験の結果、刺激時唾液分泌量は、コントロールに比較して TMW 洗口後では有意に大きな値を示した ($P < 0.05$)。また細胞生存率は、コントロールに比較して TMW 配合リン酸緩衝生理食塩液による処理では有意に高い値を示した ($P < 0.05$)。洗浄率は、蒸留水に比較して CMW、TMW 共に有意に高い値を示したが ($P < 0.05$)、CMW と TMW 間の比較では有意差を認めなかった。

第 2 章の実験の結果、若年群における安静時唾液分泌量は、TMW による洗口では、洗口直後、30 分後、60 分後で、蒸留水、CMW による洗口に比較して有意に大きな値を示し ($P < 0.05$)、ベースラインに比較して洗口直後から 60 分後まで有意な増加を維持したが ($P < 0.05$)、蒸留水、CMW による洗口では、ベースラインに比較して有意な増加を認めなかった。高齢群における安静時唾液分泌量は、TMW による洗口では、洗口直後、30 分後、60 分後で、蒸留水、CMW による洗口に比較して有意に大きな値を示し ($P < 0.05$)、また、CMW と TMW による洗口ではベースラインに比較して、洗口直後から 60 分後まで有意な増加を維持したが ($P < 0.05$)、蒸留水による洗口では、60 分後に有意な増加は認めなかった。若年群における刺激時唾液分泌量は、TMW による洗口では、洗口 60 分後で、蒸留水に比較して有意に大きな値を示したが ($P < 0.05$)、CMW

と TMW 間の比較では有意差は認められず、CMW と TMW による洗口では、ベースラインに比較して洗口直後から 60 分後まで有意な増加を維持したが、蒸留水による洗口では、60 分後に有意な増加を認めなかった。高齢群における刺激時唾液分泌量は、TMW による洗口では、洗口直後、30 分後、60 分後で、蒸留水、CMW による洗口に比較して有意に大きな値を示し ($P < 0.05$)、ベースラインに比較して洗口直後から 60 分後まで有意な増加を維持したが ($P < 0.05$)、蒸留水、CMW による洗口では、60 分後では有意な増加は認めなかった。

以上の結果より、本研究で試作したコンブ抽出液、ベタインおよびヒアルロン酸を含む洗口剤は、唾液分泌促進、保湿、洗浄の効果を兼ね備えており、特に高齢者において持続的な唾液分泌促進効果を示すことが示唆された。

Abstract

Introduction

This study evaluated saliva secretion, moisturizing effect, and cleaning effect of a newly developed a new Mouthwash for oral dryness. In addition, this study evaluated of saliva secretion and sustained saliva secretion promoting effect of newly developed a new Mouthwash for oral dryness in different age groups.

Research 1

Materials and methods

Effects of the Mouthwash or water on saliva secretion were compared using the Saxon test in 8 adults with below-average saliva secretion. To determine the moisturizing effects, cell survival rate was calculated after cells were processed with or without phosphate-buffered saline and subsequently dried. Cleaning effects were examined using glass slides coated with vegetable oil, lard and flour residues, to simulate accumulated food residues, placed into test tubes with 20 ml of Mouthwash or water, mechanically agitated for 30 s, and then dried. Slide weight after washing was divided by that before washing, and ratios were compared between water, the new Mouthwash and a commercial Mouthwash.

Results and Discussion

Saliva secretion was significantly higher with the new Mouthwash (5.62 ± 2.07 g / 2 min) than with water (4.88 ± 1.97 g / 2 min; $P < 0.05$). Viable cell counts after drying were significantly better with ($93.50 \pm 7.50\%$) than without ($67.60 \pm 8.90\%$; $P < 0.001$) the new Mouthwash. The cleaning rate was significantly higher with the new Mouthwash ($68.90 \pm 2.58\%$) than with water (21.10 ± 3.41 %; $P < 0.001$), although it was not significantly different from that with the commercial Mouthwash ($66.30 \pm 5.97\%$). The components of the new Mouthwash had beneficial effects in promoting saliva secretion, moisturizing and cleaning, suggesting its potential as an effective Mouthwash.

Research 2

Materials and methods

Young subjects (45 men, mean age 24.90 ± 4.70 years) and geriatric subjects (19 men, 27 women, mean age 66.40 ± 9.80 years) washed their mouth with each Mouthwash. The amount of saliva produced at rest, the amount of saliva produced in stimulation were measured before Mouthwashing and immediately after (0 min) and 30 min and 60 min after Mouthwashing.

Results and Discussion

The present results showed that, with the exception of saliva secretion by young subjects with stimulation, the test Mouthwash significantly increased the amount of saliva secreted by all age groups, both at rest and with stimulation, compared with the control Mouthwash, and this effect was persistent.

Conclusion

This study suggests that the solution tested may have multiple effects on saliva secretion effect, moisturizing effect, and cleaning effect, and the saliva secretion promoting effect may be sustained. In addition, the solution tested may be useful as a new Mouthwash for relieving oral dryness in different age groups.

第1章

試作洗口剤の唾液分泌促進効果，保湿効果，洗浄効果に関する検討

緒言

唾液は、抗菌成分、創傷治癒成分、成長因子や免疫グロブリンなどを含み、口腔および全身の健康を維持するために必要とされる。しかし、近年、高齢者において、口腔乾燥や口腔乾燥症について不快を訴える方々が増えている¹⁻³⁾。さらに最近の研究では、口腔乾燥は唾液分泌量の低下を引き起こし、口腔の健康と機能に悪影響を及ぼすことが報告されている⁴⁻⁷⁾。口腔乾燥に対する対策として、人工唾液の適用および唾液分泌を改善させる薬剤の内服などが挙げられる^{8,9)}。しかし、これらの方法は口腔乾燥症患者のほとんどが効果を得られなかったり、使用や投与期間が口腔乾燥状態を改善するに不十分であったりするものであった。そのため近年では、口腔乾燥を緩和するために保湿剤の使用も徐々に増加している^{10,11)}。保湿剤は人工唾液に比較して口腔内に長時間留まり、介護者または高齢者自身が容易に使用することができるため、介護施設および在宅ケアの場面で利用できるようになってきている。実際に保湿剤は、放射線療法による副作用やシェーグレン症候群による口腔乾燥症に対して有用であったとする報告¹²⁻¹⁴⁾がある。ただし口腔乾燥に対するケアは保湿だけでは不十分であり、唾液分泌を促し口腔内をうるおす効果（唾液分泌促進）、口腔内の湿度を保つ効果（保湿）、口腔内を清潔にする効果（洗浄）の3つの包括的なアプローチが必要である。しかし、現在のところそのような保湿剤は見当たらない。そこで本研究は、味覚を刺激して唾液分泌を促すコンブ抽出液と保湿作用を示すベタインとヒアルロン酸を洗浄作用のある市販洗口剤に配合した洗口剤を試作し、その効果について検討を行った。

材料および方法

試作洗口剤の効果を評価するために3つの効果について検討した。

1) 唾液分泌促進効果

被験者はインフォームド・コンセントを得た顎口腔領域に異常を認めない8名（男性5名，女性3名；平均年齢 45.7 ± 12.0 歳）とし，測定日当日の実験開始1時間前から飲食を禁止した状態で参加した。実験室（室温25度，湿度60%以下）導入後，被験者を環境に適応させる目的で，15分の安静時間を設定した。試作洗口剤（Test Mouthwash；TMW）は，殺菌成分として塩化セチルピリジニウム（Cetylpyridinium chloride；CPC），洗浄成分としてエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム（Ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt,2-hydrate；EDTA-2Na）とポリオキシエチレンセチルエーテル（Polyoxyethylene alkyl ether；CETETH-25）が，CPC：EDTA-2Na：CETES-25 = 1：2：20の割合にて配合されている市販洗口剤（モンダミンノンアルコール[®]，アース製薬株式会社，東京）に，唾液分泌促進を目的とした味覚刺激成分（コンブ抽出液），保湿を目的とした成分（ベタイン，ヒアルロン酸）をベタイン：コンブ抽出液：ヒアルロン酸 = 250：50：1の割合で配合し製作した。唾液分泌量の計測は，TMWあるいはコントロールの蒸留水にて洗口し，洗口30分後にサクソステスト¹⁵⁾にて行った。被験者は，蒸留水，TMWに対してブラインドとし，いずれか20 mlを口に含み30秒間すすいだのちに吐き出す行為を洗口とした。蒸留水，TMWを用いた測定は1週間の間隔を設定し，被験者ごとに計2回の計測をランダムに行った。測定は，唾液分泌量が安定している午後1時から3時の間に行った¹⁶⁾（日本大学松戸歯学部倫理委員会承認EC17-14-040）。

2) 保湿効果

実験は，ヒト歯肉扁平上皮癌細胞（Ca9-22, Japanese Collection of Research Bioresources Cell Bank, 大阪）を，10%ウシ胎児血清（Gibco[®], Thermo Fisher Scientific, Waltham）および0.5%抗生物質（ペニシリン-ストレプトマイシン溶液，和光純薬工業，大阪）含有最小必須イーグル培地（和光純薬工業，大阪）により，37℃，5%CO₂条件下で培養した培養細胞を用いて行った。Ca9-22

細胞を 96 穴プレート (AGC テクノグラス社, 東京) 上に 4×10^4 cells / well の細胞密度で播種し, 2 日後にコンフルエント状態に達するのを確認した後, 培地を除去しリン酸緩衝生理食塩液で洗浄した。その後, 0.2 %TMW 配合リン酸緩衝生理食塩液溶液を加え, 37°C, 5%CO₂条件下で 15 分間放置した。TMW 配合リン酸緩衝生理食塩液を除去し, 30 °C, 湿度 45 %RH 条件下でプレートの蓋を開け, 10 分間放置し乾燥処置を行った。処置後, 上記培地 100 μL と生細胞数測定キット (Cell Counting Kit-8, 同仁化学研究所, 熊本) 10 μL をプレートに添加し, 37 °C, 5 %CO₂条件下でさらに 3 時間放置した。その後, マイクロプレートリーダー (Multiskan GO, Thermo Fisher Scientific, Waltham) を用いて 450 nm の吸光度で生細胞数を測定し^{17,18)}, 細胞生存率を算出した。この際, リン酸緩衝生理食塩液のみで行った同様の実験をコントロールとした。

3) 洗浄効果

試験体は, 植物油, ラードおよび小麦粉を塗布し汚損状態にしたスライドガラス (18×42 mm) とした。試験液は, 蒸留水, 対照洗口剤 (Control Mouthwash ; CMW) および TMW とし, CMW は市販洗口剤から香料を除いたものとした。実験は, 試験体を 50 ml のプラスチック試験管に入れたのち, 各試験液 (蒸留水, CMW, TMW) を 20 ml 加え, 振蕩機 (MK201D, ヤマト科学株式会社, 東京) にて 30 秒間振動刺激による洗浄を行い, 乾燥後に試験体の重量を計測して洗浄率を算出した。

4) 統計分析

統計分析は, 唾液分泌量および細胞生存率の比較検討に関して *paired-t* 検定を実施した。洗浄率の比較検討に関して一元配置分散分析を行い, その後多重比較検定 (Tukey 法) を実施した。分析には, SPSS 統計ソフト (SPSS 22.0J for windows, 日本アイ・ビー・エム株式会社) を使用し, 有意水準は 5 %とした。

結 果

1) 唾液分泌促進効果

TMW による洗口後の刺激時唾液分泌量は $5.62 \pm 2.07\text{ml}$ であり、コントロールである蒸留水による洗口後の $4.88 \pm 1.97\text{ml}$ に比較して有意に大きな値を示した ($P < 0.05$, Table 1)。

2) 保湿効果

TMW 配合リン酸緩衝生理食塩液にて洗浄した後の細胞生存率は $93.50 \pm 0.08 \%$ であり、コントロールであるリン酸緩衝生理食塩液のみによる洗浄後の $67.60 \pm 0.09\%$ に比較して有意に高い値を示した ($P < 0.001$, Table 2)。

3) 洗浄効果

TMW, CMW による洗浄率は、それぞれ $68.89 \pm 2.58 \%$, $66.25 \pm 5.97 \%$ であり、蒸留水による洗浄率 $21.10 \pm 3.41 \%$ と比較して有意に高い値を示した ($P < 0.05$, Table 3)。なお, TMW と CMW 間の洗浄率の比較では、有意差を認めなかった (Table 3)。

Table 1

蒸留水と試作洗口剤（Test Mouthwash ; TMW）それぞれによる洗口 30 分後の刺激時唾液分泌量（g）

	蒸留水		TMW	
	M	SD	M	SD
唾液分泌量（g）	4.88	1.97	5.62*	2.07

M：平均値，SD：標準偏差，*： $P < 0.05$

Table 2

リン酸緩衝生理食塩液のみと試作洗口剤（Test Mouthwash ; TMW）配合リン酸緩衝生理食塩液それぞれによる処置後の細胞生存率（%）

	リン酸緩衝生理食塩液のみ		TMW 配合リン酸緩衝生理食塩液 (-)	
	M	SD	M	SD
細胞生存率 (%)	67.60	0.09	93.50*	0.08

M：平均値，SD：標準偏差，*： $P < 0.001$

Table 3

蒸留水，対照洗口剤（Control Mouthwash；CMW）および試作洗口剤（Test Mouthwash；TMW）それぞれによる処置後の洗浄率（%）

	蒸留水		CMW		TMW	
	M	SD	M	SD	M	SD
洗浄率（%）	21.10	3.41	66.25	5.97	68.89	2.58

M：平均値，SD：標準偏差

考 察

第 1 章の実験では口腔乾燥症の総合的なアプローチのために 1. 唾液分泌を増加させ、潤いを与える効果（唾液分泌促進効果）、2. 口腔内の水分を保持する効果（保湿効果）、3. 汚れた口腔内を洗浄する効果（洗浄効果）という 3 つのコンセプトをもった新規洗口剤の試作に取り組んだ。実験の結果、試作洗口剤は、唾液分泌促進効果、保湿効果、そして洗浄効果を兼ね備えた新規洗口剤であるといえる。

1. 唾液分泌促進効果

唾液量が減少することで、唾液が担っている自浄機能が低下し、数々の障害が生じることから、唾液分泌を促進することが、最も理想的な口腔乾燥対策であるといえる。減少した唾液の分泌を促進させる薬剤としては、塩酸セビメリン水和物¹⁹⁾ピロカルピン塩酸塩²⁰⁾などが用いられる。これらの薬物は効果を発揮しているが²¹⁾、シェーグレン症候群による口腔乾燥症に適応する薬剤であり、副作用も報告されている²²⁾。従って、この薬物療法は必ずしも全ての人に有用ではない。そこで私は様々な人々に手軽で簡便に適応できる唾液分泌促進成分として味覚刺激成分であるうま味成分に着目した。唾液の分泌と味覚には関連性があることが知られており、基本 5 味の中でもうま味は、唾液分泌促進効果への寄与が最も高いとする報告がある²³⁾。うま味成分としては、グルタミン酸、イノシン酸、グアニン酸などが知られているが、これらのうま味成分を豊富に含んでおり、日本で古来より利用されてきたコンブに本研究は注目した。食品原料として使用される数々のコンブの中でもマコンブから熱水で抽出したコンブ抽出液は高い唾液分泌促進作用を特定の濃さにおいて示す。今回、コンブ抽出液を配合した TMW は、コントロールである蒸留水と比較して優れた唾液分泌促進効果を有していることが示された。

2. 保湿効果

口腔内への滞留性を高め、口腔内を保湿する目的で、口腔内に粘性を付与するグリセリンやセルロース誘導体、ヒアルロン酸などが用いられる²⁴⁾。本研究では、口腔粘膜への刺激の低減と保護作用が期待できる成分としてベタインに着目した。ベタインはビート（甜菜）から分離精製された天然由来成分であり、高い保水性を持つとともに、刺激性の物質から口腔粘膜を保護する作

用があるとされる²⁵⁾。しかし、ベタインはほとんど粘性を示さず、口腔内に滞留しにくいという欠点もある²⁵⁾。そこでベタインを口腔内に持続的に滞留させるために、高い保留効果と保湿効果を有するヒアルロン酸を併用し²⁶⁾、TMW に配合した。その結果、TMW で処理した細胞はリン酸緩衝生理食塩液で処理した細胞と比較し有意に高い細胞生存率を示した。このことから、ベタインおよびヒアルロン酸を配合した TMW は高い保湿効果を発揮すると考えられた。

3. 洗浄効果

口腔乾燥症では、唾液分泌の低下に伴い口腔内は自浄性が低下し、食物残渣や剥離上皮などの汚れが堆積しやすい環境になりえる²⁷⁾。本研究では、サラダ油、ラード、小麦粉の食品由来の汚れを模擬汚れとして口腔汚濁モデルを製作し、TMW の洗浄作用を評価した。その結果、CMW および TMW は蒸留水では除去しにくい汚れに対して有意に高い洗浄率を示した。このことから TMW は口腔内の浄化に有効であることが示唆された。市販洗口剤(モンダミンノンアルコール[®])にはもともと洗浄効果が備わっており、CMW も同等の洗浄力を示した。CMW はポリオキシエチレンセリツエーテル (CETETH-25) とエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム (EDTA-2Na) および塩化セチルピリジニウム (CPC) が配合されている。CETETH-25 は界面活性作用により口腔内の油汚れを除去する作用があり²⁸⁾、EDTA-2Na はキレート作用で軟水化による洗浄作用がある²⁹⁾。この他に CMW に含まれている CPC には洗浄作用はないものの、即効性のある殺菌能力があり、歯周病などを防ぐ。

以上の結果から TMW は唾液分泌促進作用、保湿作用および洗浄作用を有することが示された。保湿・洗浄という低下した口腔機能を補うことに重点を置いた従来の口腔保湿剤と異なり、本研究で試作した洗口剤は唾液分泌を促進することにより患者が本来もつ口腔機能を引き出すという大きな特徴を有している。すなわち TMW は、高齢者を含む口腔乾燥に悩む方の口腔環境の改善に多いに役立つ可能性が強く示唆された。

第2章

試作洗口剤の唾液分泌促進効果の持続時間に関する検討

緒言

口腔乾燥症は、カンジダ症、舌炎、口腔粘膜の萎縮、味覚障害および齶蝕多発など、様々な口腔内障害を引き起こすことが知られている³⁰⁾。また近年、日本においては、急速な高齢化やストレス社会を背景に口腔乾燥症患者は増加傾向にあると報告されている³¹⁾。

一般に口腔乾燥症の原因は唾液分泌量の低下によると考えられている。この唾液分泌量を低下させる要因のうち上位に挙げられるのが、薬物の副作用³²⁾、放射線治療による唾液腺組織の障害³³⁾、シェーグレン症候群³⁴⁾、糖尿病³⁵⁾、加齢³⁶⁾に伴う唾液分泌量の低下である。加えて、うつ病による唾液分泌の低下³⁷⁾、口腔周囲筋の筋力低下³⁸⁾、脳血管障害³⁹⁾による唾液腺中枢の障害となる場合もあり、これらが複合的に影響し、症状が出ていると考えられている。また上述の病的要因を多く有する高齢者は特に口腔乾燥症を高頻度で発症しているとする報告もある^{32, 36)}。しかし最近では、高齢者だけでなく若年者においても心理状態や自身を取り巻く環境の変化への対応が鈍ることでストレス過多やうつ様症状を発症し、若年者の口腔乾燥症患者が増えているという報告も認められる^{40,41)}。つまり、口腔乾燥症は世代の枠を超えて発症する。

唾液には、口腔および全身の健康を維持するために必要とされている抗菌物質、創傷治癒物質、成長因子や免疫グロブリンなど様々な有用物質が含まれている⁴²⁾。したがってこれらが十分に分泌されない口腔乾燥症は歯科医師として看過しがたい課題である。口腔乾燥症を呈する患者に対し、適切な診断と治療が行われることが望まれるが、口腔乾燥症をもたらす様々な原因を取り除き、完治させることは現在のところ難しい。このため、口腔乾燥症の治療には対症療法が行われている^{32,43)}。この対症療法には、唾液分泌促進剤の内服⁴⁴⁾、人工唾液や保湿剤の適用⁴⁵⁾、あるいは唾液腺マッサージなどがある⁴⁶⁾。人工唾液や保湿剤は低下した唾液分泌量を補う目的で使用され⁴⁵⁾、唾液分泌促進剤の内服や唾液腺マッサージは唾液分泌の促進を目的に行われている

44,46)。口腔乾燥症の治療はこれらの様々な手法を目的に応じ、単独あるいは組み合わせて実施している^{32,43)}。

上述の口腔乾燥症の対症療法は広く用いられ、概ね効果を発揮していると言って良い^{32,43,43,44)}。しかしながら、これらの報告は高齢者を主に対症としており、若年者に対しては、口腔乾燥症の統計的な分析にとどまり⁴⁰⁾、病態や病因についての報告が少ない⁴¹⁾。したがって、従来の対症療法が全ての世代に対しても有効であるかどうかは結論を見ない。一方、高齢者の場合は、口腔乾燥症に対するケアを全て自分で行うことが難しい場合があり、世話をする家族や介助者の負担も自ずと増えてくる。このため、口腔乾燥症対策を考えた場合、どの世代が使用しても効果を認め、手間がかからず、手軽で簡便に実行できる方法の開発が望まれる。また、口腔乾燥症に対するケアは口腔保湿だけでは必ずしも十分ではなく、口腔乾燥症をもたらす要因の除去、唾液分泌量の回復を目的とした様々な刺激の付与、さらに口腔内の洗浄効果など、多角的な対策をとることも望まれる⁴³⁾。しかしながら、現在、これらの条件を満たした手法は見当たらない。そこで第2章では、TMWが若年者と高齢者の両世代の唾液分泌に及ぼす影響に焦点を当て、作用の持続時間の面から検討を加えた。

材料および方法

1) 被験者

被験者はインフォームド・コンセントを得た顎口腔領域に異常を認めない 90 名とした。若年群は日本大学松戸歯学部附属病院いびき外来に来院した患者および日本大学松戸歯学部の学生 45 名（男性 45 名，平均年齢 24.9 ± 4.7 歳）とし，高齢群は介護老人保健施設に入所あるいは通所している施設利用者 45 名（男性 18 名，女性 27 名，平均年齢 66.4 ± 9.8 歳）とした。口腔乾燥を訴える者，唾液分泌に影響を及ぼすと考えられる薬剤を服用中また，実験開始 1 ヶ月以内に服用していた者，糖尿病患者，妊婦，重度の精神疾患患者，心気症，全身疾患，実験期間中に歯科の治療予定がある者，実験開始 6 ヶ月以内に唾液腺疾患の治療歴がある，または現在治療中の者は対象から除外した（日本大学松戸歯学部倫理委員会承認 EC17-14-040-1）。

2) 方法

CMW，TMW は第 1 章と同じものを使用した。

被験者は，測定日当日の実験開始 1 時間前から飲食を禁止した状態で参加した。実験室（室温 25 度，湿度 60 %以下）導入後，被験者を環境に適応させる目的で，15 分の安静時間を設定した。被験者は安静時唾液分泌量と刺激時唾液分泌量を，それぞれ吐唾法¹⁵⁾ とサクソンテスト¹⁵⁾ を用いて洗口前に測定し，この値をベースラインとした。その後，蒸留水，CMW および TMW のいずれかにて洗口し，洗口直後（0 分後），30 分後，60 分後に，安静時唾液分泌量と刺激時唾液分泌量の測定を行った。被験者は，蒸留水，CMW および TMW に対してブラインドとし，いずれか 20 ml を口に含み 30 秒間すすぎ，吐き出し，この行為をもって洗口とした。各試験洗口剤による実験は，1 週の間隔を設定し，計 3 回の計測をランダムに行った。なお，介護老人保健施設における実験も同様に行った。測定は，唾液分泌量が安定している午後 1 時から 3 時の間に行った¹⁶⁾。

3) 統計分析

統計分析は，唾液分泌量の比較検討に関して，反復測定分散分析を実施し，その後，多重比較検定（Bonferroni 法）を実施した。分析には，SPSS 統計ソフト（SPSS 22.0J for windows，日本

アイ・ビー・エム株式会社) を使用し, 有意水準は 5 %とした。

結 果

1. 吐唾法による若年群の安静時唾液分泌量の測定

TMW による洗口直後の安静時唾液分泌量は、蒸留水、CMW による洗口に比較して有意に大きな値を示し ($P < 0.001$, Table 4), 洗口 30 分後および 60 分後においても、蒸留水、CMW に比較して有意に大きな値を示した ($P < 0.05$, Table 4)。

TMW による洗口後の安静時唾液分泌量は、ベースラインに比較して、洗口直後から 60 分後まで有意な増加を維持したが ($P < 0.05$, Table 4), 蒸留水と CMW による洗口は、ベースラインに比較して、洗口直後で有意差を認めず、30 分後、60 分後で有意に減少した ($P < 0.05$, Table 4)。

2. 吐唾法による高齢群の安静時唾液分泌量の測定

TMW による洗口直後の安静時唾液分泌量は、蒸留水、CMW による洗口に比較して有意に大きな値を示し ($P < 0.05$, Table 4), 洗口 30 分後および 60 分後においても、蒸留水、CMW に比較して有意に大きな値を示した ($P < 0.05$, Table 4)。

CMW と TMW による洗口後の安静時唾液分泌量は、ベースラインに比較して洗口直後から 60 分後まで有意な増加を維持し ($P < 0.05$, Table 4), 蒸留水による洗口は、ベースラインに比較して洗口直後から 30 分後まで有意な増加を維持した ($P < 0.05$, Table 4)。

3. サクソン法による若年群の刺激時唾液分泌量の測定

洗口直後の刺激時唾液分泌量は、蒸留水、CMW および TMW の間で有意差を認めなかった (Table 5, Table 5)。CMW による洗口 30 分後の唾液分泌量は、蒸留水に比較して有意に大きな値を示した ($P < 0.05$, Table 5)。TMW による洗口 30 分後は、蒸留水、CMW に比較して有意差を認めなかった (Table 5)。CMW と TMW による洗口 60 分後の唾液分泌量は、蒸留水に比較して有意に大きな値を示したが ($P < 0.05$, Table 5), CMW と TMW 間の比較では有意差を認めなかった (Table 5)。

CMW と TMW による洗口後の刺激時唾液分泌量は、ベースラインに比較して洗口直後から 60 分後まで有意な増加を維持し ($P < 0.05$, Table 5), 蒸留水による洗口は、ベースラインに比較して洗口直後から 30 分後まで有意な増加を維持した ($P < 0.05$, Table 5)。

4. サクソン法による高齢群の刺激時唾液分泌量の測定

TMW による洗口直後の刺激時唾液分泌量は、蒸留水、CMW による洗口に比較して有意に大きな値を示し ($P < 0.05$, Table 5), 洗口 30 分後および 60 分後においても、蒸留水、CMW に比較して有意に大きな値を示した ($P < 0.05$, Table 5)。

TMW による洗口後の刺激時唾液分泌量は、ベースラインに比較して洗口直後から 60 分後まで有意な増加を維持し ($P < 0.05$, Table 5), CMW による洗口は、ベースラインに比較して洗口直後から洗口 30 分後まで有意な増加を維持したが ($P < 0.05$, Table 5), 蒸留水による洗口は、ベースラインに比較して有意差を認めなかった (Table 5)。

Table 4 若年群と高齢群における，蒸留水（water），対照洗口剤（Control Mouthwash）および試作洗口剤（Test Mouthwash）それぞれによる洗口直後（0分後），30分後，60分後の安静時唾液分泌量（ml）

Age group	Measurement method	Mouthwash	Multiple comparisons								
			Baseline		0 min		30 min		60 min		
			M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	
Young	Spitting method	Test mouthwash			6.20	2.24	6.02	2.01	5.78	1.85	Baseline<0 min=30 min=60 min
		Control mouthwash	3.91	1.18	4.32	0.96	3.10	0.99	2.40	1.19	Baseline=0 min>30 min=60 min
		Water			3.19	1.12	2.72	1.44	2.06	0.56	Baseline>30 min=60 min, 0 min>60 min
		Multiple comparison			Water<Control<Test		Water, Control<Test		Water, Control<Test		
		Mouth washing solution									
Geriatric	Spitting method	Test mouthwash			3.98	1.23	3.18	1.00	3.08	0.73	Baseline<0 min, Baseline<30 min, Baseline<60 min, 0 min>30 min=60 min
		Control mouthwash	1.13	0.57	2.58	0.81	2.33	0.66	1.62	0.57	Baseline<0 min=30 min, Baseline<60 min, 0 min=30 min>60 min
		Water			1.61	0.74	1.63	0.56	1.30	0.56	Baseline<0 min=30 min
		Multiple comparison			Water<Control<Test		Water<Control<Test		Water, Control<Test		
		Mouth washing solution									

M：平均値 SD：標準偏差

Table 5 若年群と高齢群における，蒸留水（water），対照洗口剤（Control Mouthwash），および試作洗口剤（Test Mouthwash）それぞれによる洗口直後（0分後），30分後，60分後の刺激時唾液分泌量（g）

Age group	Measurement method	Mouthwash	Multiple comparisons								
			Baseline		0 min		30 min		60 min		
			M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	
Young	Saxon test	Test mouthwash			5.53	1.21	5.27	1.30	5.49	1.55	Baseline<0 min, Baseline<30 min, baseline<60 min, 0 min>30 min=60 min
		Control mouthwash	4.52	1.17	5.04	0.91	5.32	0.84	5.25	1.10	Baseline<0 min=30 min, Baseline<60 min, 0 min=30 min>60 min
		Water			5.09	0.85	4.79	1.04	4.19	0.73	Baseline<0 min=30 min
		Multiple comparison					Water<Control		Water< Control, Test		
		Mouth washing solution									
Geriatric	Saxon test	Test mouthwash			4.26	1.17	4.76	0.86	4.11	0.82	Baseline<0 min=60 min<30 min
		Control mouthwash	1.53	0.42	2.39	1.19	1.97	0.50	1.42	0.60	Baseline<0 min=30 min, 0 min=30 min>60 min
		Water			1.93	0.84	1.84	0.70	1.64	0.85	
		Multiple comparison					Water<Control<Test	Water<Control<Test	Water, Control<Test		
		Mouth washing solution									

M：平均値 SD：標準偏

考 察

本実験の結果、TMWによる洗口により、若年群の刺激時唾液分泌量とは異なり、若年群と高齢群の安静時唾液分泌量、高齢群の刺激時唾液分泌量は、CMWに比べ増加し、その効果が持続していた。

TMW洗口後に若年群の安静時唾液分泌量と高齢群の安静時および刺激時唾液分泌量がCMWと比べ増加した理由として、TMWに含まれる味覚刺激成分でうま味のあるコンブ抽出液が有効に働いたことが考えられる。味覚の中でうま味による刺激で唾液分泌を促進させる報告はいくつかあるが、Hodsonら⁴⁵⁾は基本5味の中でもうま味による刺激が耳下腺から唾液を多く分泌させることを明らかにしている。さらに、笹野ら²³⁾や佐藤ら⁴⁶⁾は、うま味による刺激が大唾液腺だけでなく小唾液腺に対しても唾液分泌を促進させる効果があることを報告している。本研究でもTMWに含まれるコンブ抽出液由来のうま味が、唾液腺を刺激し、唾液分泌を促進させたものと考えられる。

Ekströmら⁴⁷⁾は、基本5味のうち、うま味を除く酸味、塩味、甘味、苦味の味覚による刺激は、舌の味蕾から味覚情報を延髄の唾液核へ送り、その後、大唾液腺および小唾液腺を刺激し、唾液分泌が促進されることを述べている。今後は、うま味刺激による唾液分泌促進のメカニズムを明らかにしていく必要がある。

若年群の安静時や高齢群の安静時、刺激時において、TMW洗口後の唾液分泌量は、CMWに比べ、30分後には有意に増加しており、なおかつ60分後まで唾液分泌量が維持されていた。Shipら⁴⁸⁾やLópez-Jornetら⁴⁹⁾は、ベタイン配合の口腔洗浄製剤が口腔内の保湿に有効であることを述べ、口腔乾燥症が回復したと報告している。また、Söderlingら⁵⁰⁾は、ベタイン配合の歯磨剤が口腔内を保湿したと述べ、これも口腔乾燥症が改善したと結論付けている。またヒアルロン酸については、Yuanら⁵¹⁾は、ヒアルロン酸を配合した保湿剤を用いた研究の中で、保湿剤が低唾液分泌状態と口渇を改善したことを報告し、ヒアルロン酸の有用性を示唆している。このことから、本製剤に含まれているベタイン、ヒアルロン酸が口腔内を保湿し、長時間分泌を促進された唾液を維持したことが考えられる。ただし、本製剤の保湿成分自体が刺激となり、

唾液分泌を促進させたという可能性は否定できない。

TMWには天然由来で安全性が高く副作用が少ない成分を添加した。従来の製剤の中で人工唾液製剤は、口腔乾燥症患者の治療に対して広く用いられている^{30,45)}。これらは、一定の効果は得られているものの、その性状や形状から継続して使用することが困難になる場合も少なくないため⁴⁵⁾ 使用には慎重にならざるを得ない。また、唾液分泌促進製剤である塩酸セビメリン水和物は、腹痛や下痢、嘔吐などの副作用により治療を中止することも多いと報告されている²²⁾。一方、TMWは安全性の高い3つの天然成分を、既に市販されている洗口剤に加えたもので、安全性は十分担保されている。今回の実験においても、短期の使用ではあるが違和感や体調変化の訴えはなかった。

今回、実験に用いたTMWには増粘剤としてヒドロキシエチルセルロースが含まれている。本成分は一部の化粧品に粘性を付与するため使用されているが、TMWにも同様の目的で付与されている。Alvesら⁵²⁾は、シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症に対し、口腔保湿ジェル剤とプラセボを用いて比較した結果、口腔保湿ジェルのほうが、口腔乾燥症状がより改善したと報告しており、口腔粘膜への粘着性がプラセボよりも優れているからと考察している。したがって、ヒドロキシエチルセルロースが付与した粘性により本製剤に含まれる各種成分が長時間口腔内に貯留し、殺菌、洗浄の効果に加え、唾液分泌促進、保湿の効果を、持続的に発揮させた可能性も考えられる。

若年群の刺激時唾液分泌量においては、洗口0分後、30分後、60分後ともに、CMWとTMWは、蒸留水に比べ有意な差を認めた。しかし、CMWとTMWの間には、0分後、30分後、60分後に有意な差は認められなかった。また、CMWとTMWにおいて、洗口後60分後の唾液分泌量はコントロールに比べ、有意に増加している状態であった。これに対し、蒸留水による洗口では、目立った変化は見られなかった。このことは若年群ではCMWやTMWの刺激が唾液分泌量を増加させたことを示している。またOnoら⁵³⁾は、若年男性は、安静時唾液分泌量と比べ咀嚼刺激唾液分泌量が有意に多いことを報告している。本研究で用いたサクソン法でガーゼを咀嚼するという咀嚼様刺激が洗口剤の刺激以上に効果を発揮していた可能性も想定される。Yuら⁵⁴⁾は、口腔乾燥者はただの洗口刺激だけでも、そうでないときと比較し、唾液

分泌量が有意に増加していることを報告している。本被験者に唾液腺異常を訴えている者はおらず、唾液分泌量が異常変動しているとは考えにくい。つまり、咀嚼様刺激が唾液分泌量を促進させたため、CMW と TMW の間で差が見られなかった可能性が考えられる。洗口刺激もまた、唾液分泌を促進させる可能性も考えられる。しかし蒸留水と CMW による洗口の間で、有意な差がみられた。福永ら⁵⁵⁾は、年代が若いほど、味覚感受性が高いことを報告していることから、無味無臭の各種洗口剤とはいえ、蒸留水とは違うわずかな味覚変化にも敏感に反応した可能性も否定できない。これまで若年者の唾液分泌については、高齢者に比較し病的あるいは、問題意識に乏しく、詳細な報告は多くない。今後は若年者の唾液分泌についても、より詳細に検討する必要があるだろう。

本実験に協力して頂いた高齢被験者において、本実験のコントロールとした普段の安静時刺激唾液分泌量と刺激時唾液分泌量をシェーグレン症候群の評価基準値⁵⁶⁾安静時唾液分泌量:吐唾法 (1ml / 10 分), 刺激時唾液分泌量:サクソテスト (2g / 2 分) と比較すると、安静時唾液分泌量は基準値とほぼ同程度の数値であり、また、刺激時唾液分泌量に至っては、基準値を下回っていた。このことから、高齢被験者は普段から唾液分泌量が低下しており、食事中では特に低下している可能性がある。唾液分泌量の低下から咀嚼障害や誤嚥性肺炎を引き起こす原因となり、何より食事が楽しめなくなる。本研究では、実験被験者に、実験後のフィードバックを十分行ったが、今後も経過は注視していかなければならない。一方 CMW, TMW では、洗口後から唾液分泌量がコントロールに比べ有意に増加した。さらに、CMW による洗口では唾液分泌量が 30 分までは増加しているが 60 分後には増加が認められなかったのに対し、TMW では唾液分泌量の増加が洗口 60 分後まで持続していた。このことも TMW に含まれるコンブ抽出液、ベタイン、ヒアルロン酸により唾液分泌が促進され、これが長時間維持されたことで保湿された結果になったことが考えられた。高齢群において洗口の効果が持続するという本研究結果から、口腔乾燥症に悩まされている高齢者に TMW は有効であり、特に支援や介護を必要とする現場では介補者の負担軽減にも繋がる可能性があることが示された。

総 括

口腔乾燥症治療は、唾液分泌の促進だけでなく口腔内の保湿や洗浄を実現しやすく、しかもこれらの効果が持続することが望ましい。そこで本研究は、味覚刺激成分としてコンブ抽出液、保湿成分としてベタイン、ヒアルロン酸を、洗浄作用のある市販洗口剤に配合した新たな洗口剤である TMW を作製し、その効果について検討を行った。

その結果、第 1 章では、TMW の洗口は刺激時唾液分泌を促進することがサクソン法による計測から明らかになった。また TMW の保湿効果と洗浄効果が培養細胞と口腔内汚損モデルを用いた実験から裏付けられた。

また、第 2 章では、TMW の洗口は、若年者、高齢者とも洗口後 60 分にわたり安静時唾液分泌を促進することが吐唾法による測定から示された。また、TMW の洗口は、若年者とは異なり高齢者において洗口後 60 分にわたり刺激時唾液分泌を促進することがサクソン法による測定から示された。

以上の結果より、本研究で作製したコンブ抽出液、ベタインおよびヒアルロン酸を含む洗口剤は、唾液分泌促進、保湿、洗浄の効果を兼ね備えており、特に高齢者において持続的な唾液分泌促進効果を発揮することが示された。また本洗口剤の使用が、高齢者の口腔乾燥症の低減・治療につながることを強く示唆された。

謝 辞

本研究遂行にあたり、格別なご指導を賜りました小見山 道 教授に謹んで心より感謝申し上げます。また、本研究にご協力を頂きました日本大学松戸歯学部顎口腔機能治療学講座の皆様感謝いたします。

とりわけ、実験の遂行に直接御指導を賜りました、鈴木 浩司 講師に深く感謝いたします。

また、本研究の遂行に御協力を頂きました介護老人保健施設 島村洗心苑の高橋 陽先生をはじめ、スタッフの方々に深甚なる謝意を表します。

最後に、大学院進学を可能にしてくれた家族に感謝します。

参考文献

- 1) Dawes C: Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 66: 648–653. 1987.
- 2) Locker D: Dental status, xerostomia and the oral health-related quality of life of an elderly institutionalized population. *Spec Care Dentist* 23: 86–93. 2003.
- 3) Turner D, Ship A: Dry mouth and its effects on the oral health of elderly people. *J Am Dent Assoc Suppl* 138: 15S–20S. 2007.
- 4) Osterberg T, Landahl S. et al.: Salivary flow, saliva, pH and buffering capacity in 70-year-old men and women. Correlation to dental health, dryness in the mouth, disease and drug treatment. *J Oral Rehabil* 11: 157–170. 1984.
- 5) Pajukoski H, Meurman JH. et al.: Prevalence of subjective dry mouth and burning mouth in hospitalized elderly patients and outpatients in relation to saliva, medication, and systemic diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 92: 641–649. 2001.
- 6) Locker D, Matear D. et al.: Oral health-related quality of life of a population of medically compromised elderly people. *Community Dent Health* 19: 90–97. 2002.
- 7) Kakinoki Y: Xerostomia in aged persons. *Kyushu-Shika-Gakkai-zasshi* 60: 43–50. 2006.
- 8) Iga Y, Arisawa H, Ogane N, Saito Y, Tomizuka T, Nakagawa- Yagi Y, Masunaga H, Yasuda H, Miyata N: (±)-cis-2-Methylspiro [1,3-oxathiolane-5, 3'-quinuclidine] hydrochloride hemihydrate (SNI-2011, cevimeline hydrochloride) induces saliva and tear secretions in rats and mice: The role of muscarinicacetylcholine receptors. *Jpn J Pharmacol* 78: 373–380. 1998.
- 9) Silvestre FJ, Minguez MP, Sune-Negre JM: Clinical evaluation of a new artificial saliva in spray form for patients with dry mouth. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14: E8–E11. 2009.
- 10) Regelink G, Vissink A, Reintsema H, Nauta JM: Efficacy of a synthetic polymer saliva substitute in reducing oral complaints of patients suffering from irradiation-induced xerostomia. *Quintessence Int* 29: 383–388. 1998..
- 11) Epstein JB, Emerton S. et al.: A doubleblind crossover trial of oral balance gel and biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. *Oral Oncol* 35: 132–137. 1999.
- 12) Yamamoto K, Nakagawa T. et al.: Efficacy of moisturizing gel in patients with dry mouth. *J Jpn Oral Muco Membr* 11: 1–7. 2005.
- 13) Nagy K, Urban E. et al.: Controlled study of lactoperoxidase gel on oral flora and saliva in irradiated patients with oral cancer. *J Craniofac Surg* 18: 1157–1164. 2007.
- 14) Sudo E, Maejima I: The effects of moisturizing gel to prevent dry mouth in patients with cerebrovascular disease. *Japanese Journal of Geriatrics* 45: 196–201. 2008.
- 15) Villa A, Connell CL. et al.: Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag* 11: 45-51. 2014.
- 16) Dawes C.: Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J Physiol* 220: 529-45. 1972.

- 17) Mori Y, Yano F. et al.: Trehalose inhibits oral dryness by protecting the cell membrane. *Int J Oral Maxillofac Surg* 39: 916-921. 2010.
- 18) Morito A, Fujisawa K. et al.: Protective effects of polysaccharides and polyhydric alcohols in a dry mouth model in cultured cells. *Supportive Care Cancer* 20: 725–731. 2011.
- 19) Arisawa H, Imai E. et al.: General pharmacological profile of the novel muscarinic receptor agonist SNI-2011, a drug for xerostomia in Sjögren's syndrome. *Arzneim.-Forsch./Drug Res* 52:14-20. 2002
- 20) P.C. Fox, F.P. Ven. et al.: Pilocarpine for the treatment of xerostomia associated with salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 61: 243–248. 1986
- 21) Iwabuchi Y, Katagiri M.: Sialogogic activities and histopathological observation of SNI-2011 in salivary glands of rat and mouse: identification of a potential therapeutic agent for treatment of Sjögren's syndrome. In: *Sjögren's syndrome-State of the Art. Proceedings of the Fourth International Symposium*. Kluger, Publication, Amsterdam/New York 311-320. 1994.
- 22) Noaiseh G, Baker JF. et al.: Comparison of the discontinuation rates and side-effect profiles of pilocarpine and cevimeline for xerostomia in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 32: 575-577. 2014.
- 23) Sasano T, Satoh-Kuriwada S. et al.: Important role of umami taste sensitivity in oral and overall health. *Curr Pharm Des* 20: 2750-2754. 2014.
- 24) Kraft, J, Lynde, C. W. : Moisturizers : What they are and a practical approach to product selection. *Skin Ther Lett* 10: 1-8. 2005.
- 25) Rantanen I, Nicander I. et al.: Betaine reduces the irritating effect of sodium lauryl sulfate on human oral mucosa in vivo. *Acta Odontol Scand* 60: 306-310. 2002.
- 26) Higuchi Y, Ansai T. et al.: Salivary levels of hyaluronic acid in female patients with dry mouth compared with age-matched controls: a pilot study. *Biomed Res* 30: 63-68. 2009.
- 27) Atkinson JC, Grisius M. et al.: Salivary hypofunction and xerostomia: diagnosis and treatment. *Dent Clin North Am* 49: 309-326. 2005.
- 28) AISE (Association Internationale de la Savonnerie, de la Détergence et des Produits d'Entretien).: *Table of Habits and Practices for Consumer Products in Western Europe*. Developed within the HERA project in 2002.
- 29) Wilhelm KP, Böttjer B. et al.: Quantitative assessment of primary skin irritants in vitro in a cytotoxicity model: comparison with in vivo human irritation tests. *Br J Dermatol* 145: 709-715. 2001.
- 30) Alsakran Altamimi M.: Update knowledge of dry mouth- A guideline for dentists. *Afr Health Sci* 14: 736-742. 2014.
- 31) Plemons JM, Al-Hashimi I. et al.: Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs, *J Am Dent Assoc* 145: 867-73. 2014
- 32) Nguyen CT, MacEntee MI. et al.: Information for physicians and pharmacists about drugs that might cause dry mouth. a study of monographs and published literature. *Drugs Aging* 31: 55-65. 2014.
- 33) Hutchinson CT, Suntharalingam M. et al.: What are the best management strategies for radiation-induced xerostomia?. *Laryngoscope* 124: 359-360. 2014.

- 34) Mavragani CP, Moutsopoulos HM.: Sjögren's syndrome. *Annu Rev Pathol* 9: 273-285. 2014.
- 35) Malicka B, Kaczmarek U. et al.: Prevalence of xerostomia and the salivary flow rate in diabetic patients. *Adv Clin Exp Med* 23: 225-233. 2014.
- 36) Kakudate N, Muramatsu T. et al.: Factors associated with dry mouth in dependent Japanese elderly. *Gerodontology* 31: 11-18. 2014.
- 37) Grover SS, Rhodus NL.: Xerostomia and Depression. *Northwest Dent* 95: 33-35. 2016.
- 38) Desoutter A, Soudain-Pineau M. et al.: Xerostomia and medicationa cross-sectional study in long-term geriatric wards. *J Nutr Health Aging* 16: 575-579. 2012.
- 39) Kerr Gd, Sellars C. et al.: Xerostomia after acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 28: 624-626. 2009.
- 40) Benn AM, Broadbent JM, Thomson WM.: Occurrence and impact of xerostomia among dentate adult New Zealanders: findings from a national survey. *Aust Dent J.* 60:362-7. 2015
- 41) Veerabhadrapa SK, Chandrappa PR. et al.: Evaluation of Xerostomia in Different Psychological Disorders: An Observational Study. *J Clin Diagn Res* 10: ZC24-ZC27. 2016.
- 42) Dawes C, Pedersen M. et al.: The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol* 60: 863-874. 2015.
- 43) 柿木 保明 : 口腔乾燥症の病態と治療. *日本補綴歯科学会誌* 7: 136-141. 2015
- 44) 梅本 匡則, 任 智美, 他 : 口腔内乾燥症に対する薬物治療の効果. *耳鼻咽喉科臨床* 100: 145-152. 2007
- 45) Hodson NA, Linden RW.: The effect of monosodium glutamate on parotid salivary flow in comparison to the response to representatives of the other four basic tastes. *Physiol Behav* 89: 711-717. 2006.
- 46) 佐藤 しづ子, 笹野 高嗣 : 味覚唾液反射を応用した新たな口腔乾燥治療. *Yakurigaku Zasshi* 145: 288-292. 2015.
- 47) Ekström J.: Autonomic control of salivary secretion. *Proc Finn Dent Soc* 85: 323-331. 1989.
- 48) Ship JA, McCutcheon JA. et al.: Safety and effectiveness of topical dry mouth products containing olive oil, betaine, and xylitol in reducing xerostomia for polypharmacy-induced dry mouth. *J Oral Rehabil* 34: 724-732. 2007.
- 49) López-Jornet P, Camacho-Alonso F. et al.: Evaluation of the clinical efficacy of a betaine-containing Mouthwash and an intraoral device for the treatment of dry mouth. *J Oral Pathol Med* 41 : 201-206. 2012.
- 50) Söderling E, Le Bell A. et al.: Betaine-containing toothpaste relieves subjective symptoms of dry mouth. *Acta Odontol Scand* 56: 65-69. 1998.
- 51) 元 吉鐘, 戸原 玄, 他 : 口腔乾燥症を呈する高齢者に及ぼすオーラルウェットの効果—ヒアルロン酸を用いた洗口剤の効果について—. *口腔病学会雑誌* 72 : 106-110. 2005.
- 52) Alves MB, Motta AC, Messina WC, Migliari DA.:Saliva substitute in xerostomic patients with primary Sjögren's syndrome: a single-blind trial. *Quintessence Int* 35: 392-6. 2004.
- 53) Ono K, Inoue H. et al.: Relationship of chewing-stimulated whole saliva flow rate and salivary gland size. *Arch Oral Biol* 52: 427-431. 2007.

- 54) Yu IC, Tsai YF. et al.: Effects of Mouthwash interventions on xerostomia and unstimulated whole saliva flow rate among hemodialysis patients: A randomized controlled study. *Int J Nurs Stud* 6: 39-17. 2016.
- 55) Fukunaga A, Uematsu H. et al.: Influences of aging on taste perception and oral somatic sensation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60: 109-113. 2005.
- 56) Fujibayashi T, Sugai S. et al.: Revised Japanese criteria for Sjögren's syndrome (1999) : availability and validity. *Mod Rheumatol* 14: 425-434. 2004.

参考論文

本論文は、主となる参考論文 “Sialagogic Effect of a New Mouthwash for Relieving Oral Dryness, Dent Health Curr Res 4: 1-6. 2017” および副となる参考論文 “Pilot Study to Assess the Potential of New Moisturizing Agents for Oral Dryness, International Journal of Oral-Medical Sciences 16: 25-30. 2017” をまとめたものである。