

シェーグレン症候群患者における唾液分泌量とう蝕経験歯数との関係

佐藤 真理子^{1,2)} 石田 孝文^{2,3)} 岩 渕 絵 美⁴⁾
 岩 渕 博 史^{4,5)}

Relationship between salivary flow rate and number of DMF teeth in patients with Sjögren's syndrome

MARIKO SATO^{1,2)}, TAKAFUMI ISHIDA^{2,3)}, EMI IWABUCHI⁴⁾,
 HIROSHI IWABUCHI^{4,5)}

Patient's with Sjögren's syndrome (SS) are prone to the development of dental caries as a result of reduced salivary flow. As no studies to date have reported on the association between improved salivary flow in patients with SS and caries prevention, we conducted a retrospective study on the influence of salivary secretion on the number of decayed/missing/filled (DMF) teeth. This study involved a total of 165 patients with a mean observation period of 57.7 ± 8.62 months. The results showed a significant negative correlation between the change in the number of missing teeth from baseline to end point and the mean stimulated whole salivary flow (SWSF), which was based on the mean baseline and end point SWSF ($r = -0.155$, $P = 0.047$). In addition, an increase in the number of missing teeth in patients with a mean SWSF not exceeding 6 mL/10min was observed compared to patients with a mean SWSF of more than 6 mL/10min. Logistic regression analysis showed SWSF to be a risk factor for increased number of missing teeth (OR=0.905, 95 % CI=0.832-0.985, $P = 0.021$). During the observation period, although SWSF increased between baseline and end point, increase in SWSF did not prevent an increase of DMF. As this study showed that SS patients were susceptible to missing teeth with no clear evidence of reduced number of DMF teeth associated with increased salivation, the results suggest that SS patients require all available caries prevention interventions, including

not only salivary secretagogue, but also topical measures such as fluoride, antimicrobials and non-fluoride re-mineralizing agents.

Key words : Sjögren's syndrome (シェーグレン症候群), Salivary secretion (唾液分泌),
 Number of DMF teeth (DMF 歯数), Missing teeth (喪失歯),
 Retrospective study (後ろ向き研究)

諸言

う蝕の少ない人は多い人に比べ唾液分泌量が多い傾向があること¹⁾, 小児では唾液分泌量とう蝕罹患率の有意な関係があること^{2,3)}, 口腔乾燥症患者ではう蝕罹患率が上昇すること⁴⁾, 抗コリン作動薬の長期服用によってう蝕が増加すること⁵⁾ など, う蝕

と唾液分泌量との関係を示す報告が以前よりなされており, これは緩衝作用⁶⁾, 抗菌作用⁷⁾, 自浄作用^{8,9)}, 歯の再石灰化が低下するためと考えられている¹⁰⁾. その一方で, 健常人ではう蝕と唾液分泌量との間に明らかな因果関係は認められておらず¹¹⁾, どの程度に唾液分泌量が減少するとう蝕罹患率が上昇するかについては必ずしも明らかではない. 一方, シェー

¹⁾ 神奈川歯科大学総合歯科学講座 (主任: 櫻井孝教授)

²⁾ 国立病院機構栃木医療センター臨床研究部 (主任: 加藤徹部長)

³⁾ 神奈川歯科大学附属病院口腔外科

⁴⁾ 国立病院機構栃木医療センター歯科口腔外科 (主任: 須賀賢一郎部長, 前主任: 内山公男部長)

⁵⁾ 神奈川歯科大学大学院歯学研究科顎顔面病態診断治療学講座顎顔面外科学分野 (主任: 小林優教授)

¹⁾ Kanagawa Dental University (Chief: Prof. Takashi Sakurai)

²⁾ Department of Clinical Research, National Hospital Organization Tochigi Medical Center (Chief: Director Toru Kato)

³⁾ Department of Oral Surgery Kanagawa Dental University Hospital (Chief: Director Masaru Kobayashi)

⁴⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, National Hospital Organization Tochigi Medical Center (Chief: Dr. Ken-ichiro Suga, Former chief: Dr. Kimio Uchiyama)

⁵⁾ Department of Dentomaxillofacial Diagnosis and Treatment Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Kanagawa Dental University (Chief: Prof. Masaru Kobayashi)

[2019年11月11日受付]

グレン症候群 (Sjögren's syndrome: 以下SSと省略) は、主に唾液腺と涙腺に病変を生じる自己免疫疾患であり、う蝕発生率が高いことが横断的研究によって示されている^{12,13)}。これまでに、唾液分泌量を増加させることがSS患者のう蝕を予防するという報告がないにもかかわらず、ガイドラインではう蝕予防のための唾液分泌促進が推奨されている¹⁴⁾。唾液分泌促進薬が普及した現在、唾液分泌量の増加がう蝕発生を予防しているかどうかは興味深い。そこで唾液分泌量の減少の程度とう蝕経験歯数の増加の程度との関連性を明確にすることと、唾液分泌量増加がう蝕経験歯数増加を抑制するかどうかを明らかにすることを目的として、SS患者を対象として後ろ向き研究を行った。

対象および方法

1) 対象

本研究は、独立行政法人国立病院機構栃木医療センター歯科口腔外科ドライマウス外来において、SSで治療または経過観察など定期的に診療を行っている患者のうち、症状が安定している165名を対象とした。対象患者の初診は2001年5月～2010年12月であり、SSの診断は1999年改訂シェーグレン症候群診断基準¹⁵⁾を用いた。症状の安定している患者の基準は、初診から1年以上経過しているものとし、口腔乾燥症の治療の有無、唾液分泌促進薬服用の有無、唾液分泌量については問わないこととした。唾液分泌促進薬服用患者では、服用開始24か月以上経過した患者のみを対象とした。ただし、無歯顎患者、コントロール不良の糖尿病患者、自分で全く口腔清掃ができない患者、歯周病が重度でしかも全顎に及び観察期間中に回復が見込めず残存歯が歯周病に起因して抜歯をされる可能性が高い患者、歯肉に生じた天疱瘡や類天疱瘡、扁平苔癬など難治性口腔粘膜疾患を有している患者は対象から除外した。また、観察期間が2年未満の患者も対象から除外した(表1)。

2) 観察期間

本研究の観察は、初診時からではなく、経過観察中における症状が安定した時点からとし、この時点を観察開始時とした。観察開始は、2007年1月～2010年12月までの間であり、その時点のカルテ記載内容をベースラインのデータとした。観察は2年以上行ったものであり、2013年2月～10月までのカルテ記載内容を観察終了時のデータとした。

3) 観察項目

カルテの記載内容から総歯数、う蝕歯数、欠損歯数、修復および歯冠補綴歯数、唾液分泌量、年齢、性別、口腔乾燥症の治療期間について調査した。

4) 唾液分泌量

唾液分泌量はカルテの記載内容から10分間ガムテスト値を調査した。対象者には、1～2か月に一度の頻度で定期的に診察を行い、その際に唾液分泌量の測定を行った。また、観察開始時と観察終了時のガムテストの平均値(以下〈平均唾液分泌量〉と呼称)、観察開始時と観察終了時のガムテストの差(以下〈唾液分泌量変化値〉と呼称)を求めた。

5) 口腔内の観察および口腔衛生指導

対象者には、1～2か月に一度の診察時に、口腔清掃状態不良者にはプラークの付着部位を明示し、ブラッシング指導を行った。歯肉の炎症や出血がみられる場合には歯周病治療を受けるように指導し、次回受診時に確認した。

6) う蝕経験歯数

う蝕経験歯数(以下DMFと省略)は、集団における永久歯列のう蝕罹患状態を知るために用いられる指標である。D(decayed teeth) = 未処置のう蝕歯、M(missing teeth) = 喪失歯、F(filled teeth) = 処置済みのう蝕歯である。なお、本研究におけるM(喪失歯)には、外傷や矯正治療、重症の歯周病による喪失は含まなかったが、歯周病や根尖性歯周炎を合併していても歯の喪失にう蝕が関与していると思われた場合にはM(喪失歯)に含んだ。

表1 対象患者の概要

対象(例)	男性 5	女性 160
観察開始時の年齢(歳)	68.7±9.09 (43-89)	
観察開始時の残存歯数(本)	23.5±5.87 (1-32)	
観察期間(月)	57.7±8.62 (26- 80)	
平均唾液分泌量 (mL/10min)*	7.45±4.62 (0.2-19.0)	
唾液分泌量変化値 (mL/10min) **	1.67±3.98 (-7-17)	

数値は平均±標準偏差(最小値・最大値)

*観察開始時と観察終了時のガムテストの平均値

**観察開始時と観察終了時のガムテストの差

7) DMF変化量

観察開始時のDMFと観察終了時のDMFの差をDMF変化量とし、未処置のう蝕歯変化量（以下：D変化量と省略）、喪失歯の変化量（以下：M変化量と省略）、処置済みのう蝕歯変化量（以下：F変化量と省略）とした。なお、ブリッジの支台歯に施された修復物や補綴物の取り扱いについて、観察開始時には便宜的に全ての支台歯を処置済みのう蝕歯とし、観察終了時に新たなブリッジの支台歯が認められた場合には、患者に問診し、う蝕を認めた支台歯はF、う蝕を認めず支台歯にするために便宜的に修復・補綴した歯はFから除外した。

8) 統計解析

観察開始時と観察終了時のDMFの比較をWilcoxonの符号付き順位検定にて行った。唾液分泌量とDMFとの相関関係は、平均唾液分泌量とDMFとの相関関係および唾液分泌変化値とDMF変化量との相関関係を、Spearmanの検定にてそれぞれの単相関として求めた。また、平均唾液分泌量により、全例を6 mL以下症例と6 mL超過症例の2群にわけてそれぞれのDMF変化量をWilcoxonの順位和検定にて比較した。さらに、喪失歯数増加に影響する因子を求める目的で、ロジスティック回帰分析にて多変量解析を行った。目的変数を喪失歯数増加の有無とし、説明変数は年齢、性別、観察期間、平均唾液分泌量、唾液分泌量変化値、唾液分泌促進薬の服薬期間、残存歯数の7項目とし、連続値はそのままモデルに投入した。なお、検定は統計解析ソフトSPSS (ver. 23.0, IBM SPSS)にて両側検定で危険率5%未満を有意とした。

9) 倫理審査

本研究は国立病院機構栃木医療センター倫理審査委員会にて研究内容について審査され、承認を得た（承認番号：2018071905, 承認日：2018/7/27）。

結果

1) 対象患者の概要

対象症例は165例で性別は男性5例、女性160例、観察開始時の平均年齢は68.7±9.09歳であった（表1）。観察開始時の残存歯数の平均は、23.5±5.87本であった。観察期間（観察開始時～観察終了時までの期間）の平均値は57.7±8.62か月（最小値・最大値：26～80か月）であった。平均唾液分泌量の平

均値は7.45±4.62mL（最小値・最大値：0.2～19.0mL）、唾液分泌量変化値の平均値は1.67±3.98mL（最小値・最大値：-7～17mL）であった。

2) 観察開始時の唾液量とDMF

観察開始時の唾液分泌量が10mL以下の症例と10mL超過の症例で観察開始時のDMFを比較すると、10mL以下症例では20.0（最小値・最大値：1-30）、10mL超過症例では17.5（8-28）であった（P=0.066）（表2）。

3) 観察開始時と終了時のDMFとその変化量

Dの観察開始時の中央値（最小値・最大値）は0.00（0-1）本、観察終了時は0.00（0-9）本、Mの観察開始時の中央値（最小値・最大値）は3.00（0-27）本、観察終了時は3.00（0-27）本、Fの観察開始時の中央値（最小値・最大値）は14.00（0-28）本、観察終了時は15.00（1-27）本で、観察終了時のD、M、Fは観察開始時に比べ何れも有意に増加していた（D:P=0.002, M:P<0.001, F:P=0.002）（表3）。

4) 全例における平均唾液分泌量および唾液分泌量変化値とDMF変化量との相関

全例における平均唾液分泌量とDMF変化量の相関は（表4-1）、平均唾液分泌量とM変化量との間に有意な弱い負の相関関係が認められたが（P=0.047, r=-0.155）、D変化量、F変化量との間には有意な相関関係はみられなかった（D変化量:P=0.818, F変化量:P=0.539）。

全例における唾液分泌量変化値とDMF変化量の相関では、DMF変化量の何れも有意な関係はみられなかった。（D:変化量:P=0.334, M変化量:P=0.871, F変化量:P=0.794）（表4-2）。

全例におけるM変化量とD変化量、M変化量とF変化量との間にはそれぞれ有意な負の相関関係が認められた（D:P=0.011, r=-0.197, F:P<0.001, r=-0.531）（表4-3）。

5) 平均唾液分泌量が10mL以下の症例における平均唾液分泌量および唾液分泌量変化値とDMF変化量との相関

平均唾液分泌量が10mL以下の116症例に限って、平均唾液分泌量とDMF変化量との相関を調べた。平均唾液分泌量とD変化量、平均唾液分泌量とF変化量との間に有意な相関関係はみられなかったが（D変化量:P=0.708, F変化量:P=0.163）、平均唾液分泌量とM変化量との間には有意な弱い負の相

表2 観察開始時の唾液分泌量別のDMFの比較

	唾液分泌量 10mL 以下	唾液分泌量 10mL 超過	P 値*
例数(例)	123	42	
DMF	20.0 (1-30)	17.5 (8-28)	0.066

数値は中央値(最小値・最大値) *Wilcoxon の順位和検定

表3 観察開始時と終了時のDMFとその変化量 (N=165)

	観察開始時	観察終了時	変化量	P 値*
D(本)	0.00 (0-1)	0.00 (0-9)	0.00 (-1-9)	0.002
	0.03±0.17	0.23±0.94	0.20±0.96	
M(本)	3.00 (0-27)	3.00 (0-27)	0.00 (0-11)	<0.001
	4.82±5.72	5.75±6.33	0.92±1.91	
F(本)	14.0 (0-28)	15.0 (1-27)	0.00 (-8-13)	0.002
	14.0±5.70	14.8±6.04	0.72±2.88	

DMF それぞれの観察開始時と終了時の変化を比較した。

数値: 上段は中央値(最小値・最大値)、下段は平均値±標準偏差

*Wilcoxon の符号付き順位検定

表4-1 全例における平均唾液分泌量とDMF変化量の相関 (N=165)

	D 変化量	M 変化量	F 変化量
相関係数(R)	0.018	-0.155	0.048
有意確率(P)	0.818	0.047	0.539

Spearman の検定

表4-2 全例における唾液分泌量変化値とDMF変化量の相関 (N=165)

	D 変化量	M 変化量	F 変化量
相関係数(R)	-0.076	-0.013	-0.021
有意確率(P)	0.334	0.871	0.794

Spearman の検定

表4-3 全例におけるM変化量と他の変化量の相関 (N=165)

	D 変化量	F 変化量
相関係数(R)	-0.197	-0.531
有意確率(P)	0.011	<0.001

Spearman の検定

関関係が認められた (P=0.006, r=-0.252) (表5-1)。平均唾液分泌量が10mL以下の症例に限った方が (表5-1), 全例でみたときよりも (表4-1), 高い相関係数を示した。

唾液分泌量変化値とDMF変化量の相関では, DMF変化量の何れにも有意な関係はみられなかった (D変化量: P=0.328, M変化量: P=0.798, F変化量: P=0.724) (表5-2)。

6) 平均唾液分泌量6mLで症例を分けたときのDMF変化量の比較

対象症例を平均唾液分泌量6mL以下の症例と6mL超過の症例の2群に分け, DMF変化量を比較した (表6)。平均唾液分泌量が6mL以下の症例は68例で平均唾液分泌量は 2.90 ± 1.62 mL, 平均唾液分泌量が6mL超過の症例は97例で平均唾液分泌量は

10.65 ± 3.09 mLであった。両群の年齢, 観察期間はほぼ同値であった。平均唾液分泌量が6mL以下症例のM変化量は平均 1.38 ± 2.29 本 [中央値 (最小値・最大値): 0.00 (0-11)], 6mL超過症例では平均 0.60 ± 1.51 本 [0.00 (0-9)] で, 平均唾液分泌量が6mL以下症例は6mL超過症例に比べ, 有意に喪失歯数が増加していた (P=0.006)。D変化量やF変化量でも平均唾液分泌量が6mL以下の症例は6mL超過の症例に比べ本数の増加がみられたが, 何れにおいても有意な変化ではなかった (D変化量: P=0.408, F変化量: P=0.505)。

7) 喪失歯数増加に影響する因子

ロジスティック回帰分析による多変量解析にて喪失歯数増加に影響する因子を求めた。その結果, 平均唾液分泌量と唾液分泌促進薬服用期間が喪失歯数

表5-1 平均唾液分泌量が10mL以下の症例における平均唾液分泌量とDMF変化量の相関(N=116)

	D 変化量	M 変化量	F 変化量
相関係数(R)	-0.035	-0.252	0.130
有意確率(P)	0.708	0.006	0.163

Spearman の検定

表5-2 平均唾液分泌量が10mL以下の症例における唾液分泌量変化値とDMF変化量の相関 (N=116)

	D 変化量	M 変化量	F 変化量
相関係数(R)	-0.092	0.024	-0.033
有意確率(P)	0.328	0.798	0.724

Spearman の検定

増加の危険因子であった (P=0.021, OR=0.905, 95%CI=0.832-0.985, P=0.043, OR=1.014, 95%CI=1.000-1.027) (表7)。

考 察

唾液分泌量の低下患者における、唾液分泌量の減少の程度とう蝕経験歯数の増加との関連性を明らかにすることを目的として、SS患者を対象として調査したところ、(1) 観察開始時と観察終了時のDMFの変化量は、D、M、Fは何れも有意に増加していたこと(表3)、(2) 観察開始時と観察終了時の唾液分泌量を平均した平均唾液分泌量とM変化量との間に負の相関関係が認められたこと(表4、5)、(3) 平均唾液分泌量6mL以下の症例と6mL超過の症例の2群に分けて比較すると、M変化量は平均唾液分泌量6mL以下の症例に有意に多かったこと(表6)、(4) 平均唾液分泌量が喪失歯数増加の危険因子であること(表7)などの結果が得られた。

SSの診断基準のひとつにガムテスト10mL/10分という数値がある¹⁵⁾。これを基準として横断的に観察開始時のDMFをみると、10mL以下症例では10mL超過症例に比べ、有意ではないもののDMFが高値を示しており(表2)、先行研究と同様のDMFへの唾液分泌量の影響が伺えた。本研究対象者の経過観察中は1~2か月ごとに口腔内を観察し、歯石が付着している患者には歯科医院での除石を指示し、口腔衛生状態についてはブラッシング指導を行ったが、それでも観察開始時よりも観察終了時のDMFの変化量は何れも有意に増加していた(表3)。このDMF増加の要因を探るために、観察開始時と観察終了時の唾液分泌量を平均した平均唾液分泌量という値を用いて検討した。

平均唾液分泌量とM変化量との間には負の相関関係が認められ(表4-1)、経過観察期間中に喪失した歯に関与する因子として唾液分泌量の低下が浮き

彫りになった。Ericssonら¹⁶⁾の基準で唾液分泌量が極めて少ない状態とされる唾液分泌速度0.6mL/minという値がある。これを参考に、全症例を平均唾液分泌量が6mL以下症例と6mL超過症例の2群に分けてDMF変化量を比較したところ、6mL以下症例では有意に喪失歯数が増加することも確認された(表6)。一方、D変化量、F変化量には平均唾液分泌量との有意な相関が認められなかったが(表4-1)、その理由の1つとして、本研究対象者ではDやFがもともと低値であることから、有意な相関関係がみられなかった可能性がある。さらに、M変化量とF変化量には有意な負の相関がみられ(表4-3)、このことは観察期間中に喪失した歯の多くは、処置済み歯が欠損したことを示唆している。このようなことがD変化量やF変化量に、唾液分泌量との相関が認められなかった理由と考えられた。処置済み歯が欠損した理由として、口腔乾燥症患者では咬合面う蝕より根面う蝕が増加する¹⁷⁾ことや修復物の辺縁にう蝕の再発が起こりやすい¹⁰⁾ことが報告されていることから、本症例でも処置部位が二次う蝕となり、修復物や補綴物が脱離し、その一部が抜歯に至ったものと考えられる。対象症例における歯の喪失原因は、私たちが把握している限りでは歯冠補綴物からの二次う蝕が多く、次いで根尖性歯周炎が多かった。交絡因子を調整するためのロジスティック回帰分析でも、喪失歯数に及ぼす因子として平均唾液分泌量が抽出され(表7)、SS患者における唾液分泌量低下と喪失歯の関連が明らかとなった。

今回はSS患者のみを対象とした。SS患者以外の口腔乾燥症患者を対象とした場合、異なる結果が出る可能性もある。口腔乾燥症のように原因や危険因子が多岐にわたる疾患においては、研究対象者を限定した方が背景因子をそろえやすい。そのため本研究ではSS患者のみ対象としたが、このことによ

表6 平均唾液分泌量6mLで症例を分けたときのDMF変化量の比較

	唾液分泌量 6mL 以下	唾液分泌量 6mL 超過	P 値*
症例数(例)	68	97	
年齢(歳)	67.71 ± 9.55 68.0 (43-85)	69.34 ± 8.74 71.0 (44-89)	
観察期間(月)	57.76 ± 10.09 59.0 (30-80)	57.65 ± 7.47 59.0 (26-75)	
平均唾液分泌量(mL)	2.90 ± 1.62 2.75 (0.2-6.0)	10.65 ± 3.09 10.1 (6.1-19.00)	
D 変化量(本)	0.24 ± 1.28 0.00 (-1-9)	0.18 ± 0.66 0.00 (-1-4)	0.408
M 変化量(本)	1.38 ± 2.29 0.00 (0-11)	0.60 ± 1.51 0.00 (0-9)	0.006
F 変化量(本)	0.76 ± 3.28 0.00 (-6-13)	0.69 ± 2.58 0.00 (-8-12)	0.505
DMF 変化量(本)	2.38 ± 3.16 1.00 (0-14)	1.40 ± 2.55 1.00 (-5-15)	0.074

数値: 上段は平均 ± 標準偏差 下段は中央値(最小値・最大値) *Wilcoxon の順位和検定

表7 喪失歯数 (M) 増加に影響する因子

	有意確率(P)	OR の 95%信頼区間		
		OR	下限	上限
年齢	0.411	1.018	0.976	1.062
性別	0.098	0.194	0.028	1.352
観察期間	0.641	1.012	0.963	1.063
平均唾液分泌量	0.021	0.905	0.832	0.985
服用期間	0.043	1.014	1.000	1.027
残存歯数	0.795	0.992	0.930	1.057
唾液分泌量変化値	0.582	1.029	0.929	1.141

ロジスティクス回帰分析

りDMFに及ぼす唾液分泌量減少の影響をより正確に検討することができたと考えられた。

次に、観察開始時から観察終了時までに変化した唾液分泌量の増加が、喪失歯やう蝕の増加に抑制的な良い効果をもたらしているかどうかを、Spearman検定ならびにロジスティック回帰分析でみた(表4-2, 表5-2, 表7)。その検討では、喪失歯やう蝕の増加に対して唾液分泌変化値の増加が抑制的に働くという結果は得られなかった(表7)。対象者には唾液分泌促進薬服用患者も含まれている。唾液分泌促進薬服用患者では、薬剤の効果は概ね服用開始24か月後までは唾液分泌量が増加し、その後は横ばいとなる^{18,19)}。唾液分泌促進薬服用患者においては服用開始24か月以降の患者を対象

としているため、全体でみると唾液分泌量変化値の増加が高くない(表1)。そのため、唾液分泌量の増加が喪失歯やう蝕の増加に対して抑制的に働くという結果が得られなかった原因の1つではないか考えられた。また、唾液分泌促進薬服用期間が長くなると喪失歯数が増加するとの結果が得られたが、臨床的な意義は乏しいと思われた。

以上のような横断的ならびに後ろ向きの検討で、ガムテストで10mL/10分以下のSS患者ではDMFが高くなることや唾液分泌量の減少が喪失歯を増加させることから、SS患者においてう蝕や喪失歯の増加を抑えるためには唾液分泌量を増加させることだけに頼ることなく、ブラッシングによる物理的な歯の清掃に加え、ガイドラインで推奨されているよう

なフッ素塗布やフッ素含有歯磨剤や抗菌物質配合のジェルや洗口液ならびにnon-fluoride remineralizing agentsなど¹⁴⁾、化学的な方法を用いたより一層の口腔ケアが必要であると思われた。

結 語

SS患者を対象とした後ろ向き研究で、唾液分泌量が低下するに従い喪失歯が多くなることが明らかになった。観察開始時より観察終了時にかけて唾液分泌量が増加していたが、歯の喪失やう蝕の増加の抑制には寄与していなかった。

COI

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Turtola LO. Salivary fluoride and calcium concentrations, and their relationship to the secretion of saliva and caries experience. *Scand. J Dent Res.* 1977 ; 85 : 535-541.
- 2) Crossner C-G and Holm A-K. A descriptive and comparative study of oral health in 8-year-old Swedish children. *Acta Odontol Scand* 1975 ; 33 : 135-142.
- 3) Crossner C-G and Holm A-K. Saliva tests in the prognosis of caries in children. *Acta Odontol Scand.* 1997 ; 35 : 135-138.
- 4) Glass BJ, Van Dis MT, Langlais RP, Miles DA. Xerostomia : diagnosis and treatment planning considerations. *Oral Surg.* 1984 ; 58 : 248-252.
- 5) Galili E, Averbuch Zehavi E, Zadik Y, Caspi T, Meltzer L, Merdler I, et al. Long-term scopolamine treatment and dental caries. *Clin Oral Investig.* 2019 ; 23 : 2339-2344.
- 6) Abelson DC and Mandel ID : The effect of saliva on plaque pH in vivo. *J Dent Res.* 1981 ; 60 : 1634-1638.
- 7) Brown LR, Dreizen S, Daly T, Drane JB, Handler S, Riggan LJ, et al. Interrelations of oral microorganisms, immunoglobulins, and dental caries following radiotherapy. *J Dent Res.* 1978 ; 57 : 882-893.
- 8) Parvinen T and Larmas M. The relation of stimulated salivary flow rate and pH to lactobacillua and yeast concentrations in saliva. *J Dent Res.* 1981 ; 60 : 1929-1935.
- 9) Parvinen T and Larmas M. Age dependency of stimulated salivary flow rate, pH, and lactobacillus and yeast concentrations. *J Dent Res.* 1982 ; 61 : 1052-1055.
- 10) Jonathan A Ship. 口腔乾燥症と唾液腺機能低下の臨床的意義. 渡部茂監訳. 唾液一歯と口腔の健康 原著第3版. 東京: 医歯薬出版 : 2008. p.49-51.
- 11) Mandel ID. Relation of saliva and plaque to caries. *J Dent Res.* 1974 ; 53 : 246-266.
- 12) Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Primary Sjogren's syndrome (pSS) : subjective symptoms and salivary findings. *J Oral Pathol Med.* 1999 ; 28 : 303-11.
- 13) Christensen LB, Petersen PE, Thorn JJ, Schiødt M. Dental caries and dental health behavior of patients with primary Sjogren syndrome. *Acta Odontol Scand.* 2001 ; 59 : 116-120.
- 14) Zero DT, Brennan MT, Daniels TE, Papas A, Stewart C, Pinto A, et al. Clinical practice guidelines for oral management of Sjogren disease : Dental caries prevention. *J Am Dent Assoc.* 2016 ; 147 : 295-305.
- 15) 藤林孝司, 菅井進, 宮坂信之, 東條毅, 宮脇昌二, 市川幸延, 他. シェーグレン症候群改訂診断基準. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班平成10年度研究報告書. 1999 ; 135-138.
- 16) Ericsson Y and Hardwick L. Individual diagnosis, prognosis and counseling for caries prevention. *Caries Res.* 1978 ; 12 : 94-102.
- 17) Vissink A, Burlage FR, Spijkervet Fk, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003 ; 14 : 213-225.
- 18) 岩渕博史, 岩渕絵美, 内山公男, 藤林孝司. シェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症に対するセビメリン塩酸塩水和物の超長期投与例の検討. *日口粘膜誌.* 2010 ; 16 : 33-39.
- 19) 佐藤真理子, 石田孝文, 岩渕絵美, 岩渕博史. シェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症患者に対するピロカルピン塩酸塩の長期投与例の臨床的検討 第2報 —長期投与に伴う唾液分泌量, 自覚症状スコアおよび副作用発現状況の推移—. *歯科薬物療法.* 2018. 37 : 117-124.