

口底唾液の抗菌効果に対するアロマ適用の評価

Evaluation of aroma application on antibacterial effects of oral floor saliva

内橋 賢二

(Kenji UCHIHASHI)

キーワード：アロマ、唾液、抗菌因子

Key Words : Aroma, saliva, antimicrobial factor

I. 抄 録

唾液分泌量の減少は、齲蝕や歯周病の発症頻度を上昇させQOLの低下に繋がる。そこでアロマの適用が、唾液の抗菌タンパク質の分泌にどのような影響を及ぼすかを検討する目的で、被験者の就寝中にアロマを適用した時の、口底唾液中の α -アミラーゼ活性、SIgA濃度および細菌数の変化を検索した。 α -アミラーゼ活性は入眠時では覚醒時と比較して低値を示すが、入眠後、概ね1時間目で1.5倍に上昇し、その後入眠時と同等もしくは低値を示した。ところが、アロマの適用によって、入眠後、概ね1時間目で、入眠時の2.5～3倍に上昇し、その後低下するが、入眠時の1.5～2倍の値を維持した。アロマ非適用時のSIgA濃度は、入眠時から経時的に上昇し、覚醒時に最高値(1.5～2倍)を示したが、アロマ適用時では、その傾向がさらに強くなり、入眠時に比して覚醒時では2.5～3倍になった。唾液中の細菌数は非適用時では入眠時から経時的に上昇し、増加率の最も多い被験者では、入眠時の約6倍を示し、最も低い被験者では2.5となったが、アロマ適用時では、増加率の最も高い被験者では2.2倍に、最も低い被験者ではさらに減少し、入眠時の1/4となった。以上の結果から、睡眠時にアロマを適用することによって、唾液中の抗菌タンパク質の分泌が促進され、唾液中の細菌増殖が抑制されることから、睡眠中のアロマ適用は歯科疾患の予防効果があることが示唆された。

II. 緒 言

唾液は口腔諸器官の運動を円滑にし、摂食から嚥下への過程において重要な役割を担っている。唾液分泌量が低下すると、咀嚼・嚥下運動が円滑に行えないだけでなく、唾液による抗菌効果の低下から、誤嚥による肺炎を引き起こすリスクも上昇することが示唆されている^{1).2).3)}。また、唾液には酸に対する緩衝能があり⁴⁾、とくに咀嚼運動時には分泌量が増加し、酸産生菌の増殖が抑制される⁵⁾。さらに、唾液中には多くの抗菌性タンパク質が含まれており、とくに

SIgA (secretory immunoglobulin A; 分泌型免疫グロブリンA) は感染因子に対する粘膜表面の防御機能に関わっていることが知られている⁶⁾。一方、睡眠時には唾液の分泌量が減少し⁷⁾、歯科疾患の発症頻度が上昇するという報告がある⁸⁾。とくに咀嚼運動時に多量に分泌され、自浄効果が最も大きい、耳下腺唾液の分泌量が減少するので、歯科疾患の罹患に対する抵抗性が大きく減弱すると考えられている⁹⁾。このような唾液緩衝能や抗菌タンパク質は唾液分泌量に依存するため、唾液分泌量の減少とともに抗菌効果も低下する¹⁰⁾。

唾液 α -アミラーゼ (SAA) の主な機能は高分子量の炭水化物を低分子量の二糖類にまで分解することであるが¹¹⁾、最近では粘膜免疫の維持に役割を果たすことが報告され、連鎖球菌の粘膜への細菌付着を阻害し、細菌の繁殖とコロニー形成および口腔内の正常な細菌叢の調節に役立つ可能性が報告されている¹²⁾。またSAAは交感神経の興奮度のバロメーターとしても注目されている¹³⁾。

唾液中の抗菌タンパク質は多数あるが、本実験では就寝中に連続的に唾液採取をする必要があり、実験作業が煩雑となるため、人員確保の観点からも大きな労力を要する。たとえばリゾチームやペリオキシダーゼなどの酵素タンパク質は分析まで冷蔵保存する手間がかかること、またラクトフェリンは細菌から鉄イオン代謝を阻害することで抗菌的に機能するが、SIgA濃度と連動することが知られていることから¹⁴⁾、検索項目から除外する事とした。

アロマテラピーは植物由来のアロマ成分を使用することで、ストレスを軽減し、心身をリラックスさせる効果があることから、心身への様々な効果を期待され、近年注目されている。アロマオイルが身体機能に影響を及ぼす過程としては、臭い刺激として鼻腔から嗅神経を直接刺激する経路と皮膚や上気道粘膜から浸潤して血管に入る、2つの経路があると考えられている¹⁵⁾。いずれの経路を介するにせよ、アロマテラピーは特別な環境を必要とせず、非侵襲的に実施でき、年齢や健康状態の良否に関係なく広く応用できる。臭い刺激は嗅神経を介して直接、脳に情報が伝達されるため、中枢神経系への作用がより効果的に活用できると考えられる。つまり、アロマ刺激は辺縁系や視床下部の自律神経制御中枢に伝達され、自律神経を介して組織や器官に影響を与えることが期待できる。アロマオイルの代表的な作用として、lavender oilの鎮静作用がよく知られているが¹⁶⁾、唾液分泌を促進するものとして、black pepper oil (BPP) や cardamon oil (CDM)¹⁷⁾ が知られているが、これらのオイルの唾液分泌機能への影響を直接観察した報告は少ない。

ヒトの唾液には重要な生理学的機能を有する多種のタンパク質やペプチドが含まれており、口腔と全身の健康に寄与することが明らかにされている^{18), 19)}。唾液腺は交感神経の興奮によってタンパク質が豊富で水分の少ない粘性唾液を分泌するが²⁰⁾、これにはSIgAやラクトフェリンなどの抗菌性タンパク質が含まれている。唾液SIgAは口腔の免疫システムの主要な構成要素で、ラット唾液腺に関するいくつかの研究から、SIgAの分泌は交感神経性刺激によって増加することが示唆されており²¹⁾、ムチン、ラクトフェリンおよびペリオキシダーゼなど、他の糖タンパク質とともに、感染因子に対する粘膜表面の防御機構に大きく関わっていること

が知られている²²⁾。ところが、唾液の分泌量は就寝中に減少し、抗菌因子も減少することから、口腔内の免疫機能が減退すると考えられる。唾液は嗅覚刺激による反射唾液の分泌を生じる可能性があり、アロマセラピーが口腔内環境に何らかの影響を与える可能性があると考えられる。そこで就寝中にも応用できるアロマセラピーを用いて、アロマオイルによる嗅覚刺激が唾液中抗菌因子の分泌を促進する可能性を探る目的でアロマオイルによる催唾効果について検討した。

Ⅲ. 実験方法

1. 被験者

睡眠時に、口呼吸、歯軋り、嘔みしめおよび鼾のない成人男女3名（平均年21.2歳）に実験に関する情報とリスクを充分説明し、被験者としてのインフォームドコンセントを得た（大阪歯科大学医の倫理委員会研究実施許可：第10759号）（Fig. 1）。

被験者	性別	年齢
A	♂	21
B	♂	23
C	♀	23

Fig. 1

2. 唾液採取器の作製

各被験者の下顎歯列を印象採得した石膏模型から、歯科矯正治療用のビニールシートを用いてマウスピースを製作し、これに口底部の貯留唾液を口腔外で採取するためのポリエチレンチューブを装着し、口底唾液採取器として用いた（Fig. 2）。

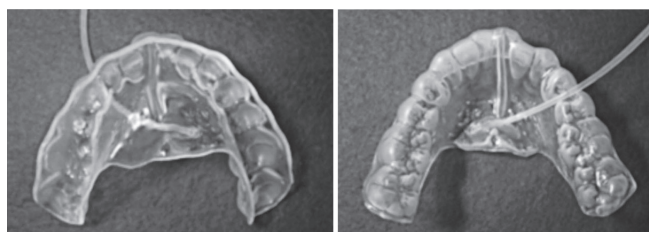


Fig. 2

3. 被験者の環境

被験者は唾液採取器を装着し、脳波記録用の電極を前頭部、顔面および後頭部皮膚に設置した状態で、暗幕で覆い外部からの光を遮断し、シールドルーム内に設置したベッドに、仰臥位で就寝させた（Fig. 3）。

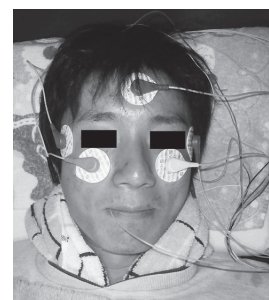


Fig. 3

4. 睡眠状況の確認

脳波の測定は、臨床用ポリグラフ（RMC-5000、日本光電、東京都）を用いて、脳波のデータは脳波解析ソフト（FlexPro Basic、ヒューリンクス、東京都）を用いて解析した。電極は粘着ゲルタイプ（F-150M、日本光電、東京都）を用い、国際10-20法を基準として、前額部、耳介前点部、頭頂部、眼窩下部および後頭部に設置した。増幅器のパラメータは以下のように設定した。ハイカットフィルター：100Hz（EEG）/1000Hz（EOG）、時定数：0.3秒（EEG）/0.1秒（EOG）、感度：25 μ V/div（EEG）/50 μ V/div（EOG）、増幅度および記録感度は、50 μ V/5 mmにて記録した。そして睡眠段階のStage II（入眠期）あるいはIII（睡眠期）を確認した時点で入眠時（実験開始時）とした。脳波の計測は、実験開始30分前から覚醒時まで計測した。

5. 唾液採取法

唾液は口底唾液採取器に装着したポリエチレンチューブをインフュージョンポンプ（Microinfusion pump, Givson）（Fig. 4）、に接続して出来るだけ緩徐に吸引し（0.1mL/分）、実験開始時から覚醒時までの間、概ね30分から60分毎に5分間採取した唾液を分析試料とした。なお、本装置の動作は極めて低速で有り、機械音等の動作音は極めて低音量である。

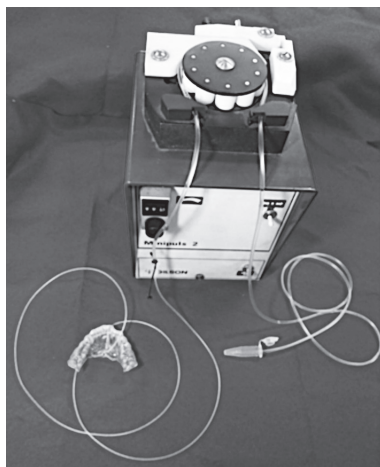


Fig. 4

6. 唾液成分の分析

(1) SAAの測定は、チューブから滴下した唾液を直ちに簡易型唾液アミラーゼ活性測定器（唾液アミラーゼモニター、ニプロ社製）を用いて測定した。

(2) SIgA濃度は、ELISA法（Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay）で定量した。採取した唾液を市販のELISAキット（Secretory IgA Salivary Immunoassay Kit、フナコシ、東京都）を用いて、サンドイッチ法により比色定量した。

(3) 唾液中の細菌数の測定は、細菌カウンタ[®]（パナソニックヘルスケア製）を用いた。

7. アロマ吸入法

アロマオイル (10 μ L/100mL H₂O) は、市販の芳香拡散装置 (Aroma Lamp Diffuser、Global Product Planning、東京) を使用して、5 分間、5 分間隔でシールド内に拡散させた。芳香拡散装置からのアロマ蒸散は、シールドルーム内 (180×250×180cm) に通じる小孔 (5×5 cm) からポリエチレンチューブ (直径20mm) を介してシールド内に拡散させた。したがって、アロマ蒸散の正確な濃度は不明だが、できるだけ一定の条件で濃度が維持できるようにした。唾液分泌は、副交感神経刺激では、水、ミネラル分泌を誘発し、タンパク質分泌に関しては交感神経系の刺激によって誘発される²³⁾。また、顎下腺唾液は安静時、刺激時のいずれの場合も、SAAに差異が見られないことから、睡眠時の唾液タンパク質を安定的に分泌させるために、交感神経系の持続的な刺激が重要である²⁴⁾。そこでまず、交感神経系の興奮を誘発するアロマオイルを検索するために、各種アロマオイルBPP、cinnamon (CNM)、cardamon (CDM)、lavender (LVD) およびmarjoram (MJR) : Dr. Eberhardt、GmbH、Trausdorf、オーストリア) 使用時のSAAを測定し、比較検討した。

IV. 実験結果

1. 脳波計測

睡眠時の脳波の判読には睡眠ステージによる分類がよく使われる²⁵⁾。すなわち、Stage I (入眠初期) は、 α 波 (5-10Hz) の振幅・出現量の減少期、Stage II (入眠期) は θ 波 (3-5 Hz) の出現量の増加期、Stage III (睡眠期) は δ 波 (2Hz以下) の出現量の増加期である。そこで、このStage II - IIIを入眠時の確認として用いた。アロマ適用時と非適用時で脳波形の差異は見られなかった。(Fig. 5-A : アロマ非適用時、B : アロマ適用時)

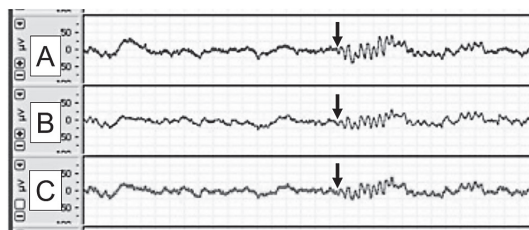


Fig. 5-A

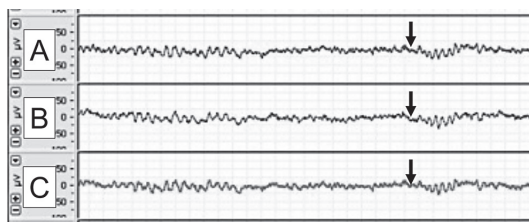


Fig. 5-B

2. 実験用アロマの選択

各種アロマオイル使用時におけるSAAを測定したところ、入眠時のSAAはBPPが最も高かった (Fig. 6)。そこで以後の実験では、アロマオイルとしてBPPを用いた。

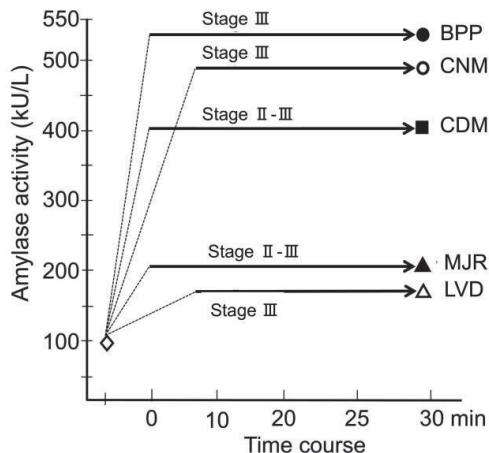


Fig. 6

3. 脳波計測

いずれの被験者も、ベッドに仰臥位になって5～10分で、Stage IIないしIIIが確認できた。

4. 唾液アミラーゼ活性 (SAA)

SAAはアロマ非適用時では、いずれの被験者も、入眠時から1時間目まで急速に上昇した。被験者Aは11.1kU/Lから25.6kU/Lに(2.3倍)、被験者Bは18.4kU/Lから46.4kU/Lに(2.5倍)、被験者Cは28.6kU/Lから39.5kU/L(1.4倍)にそれぞれ上昇したが、それ以後、いずれの被験者もほぼ入眠時の値で推移した。一方、アロマ適用時でも、入眠時から1時間目まで急速にしかも大幅に上昇し、被験者Aは11.1kU/Lから33.6kU/Lに(3.0倍)、被験者Bは18.4kU/Lから62.7kU/Lに(3.4倍)、被験者Cは28.6kU/Lから81.2kU/L(2.8倍)になった (Fig. 7)。

また測定開始時を100%とした時の数値の変化率をグラフにした結果、いずれの被験者においても、アロマ適用時の方が非適用時の概ね1.3～3.1倍大きい値となった (Fig. 8)。

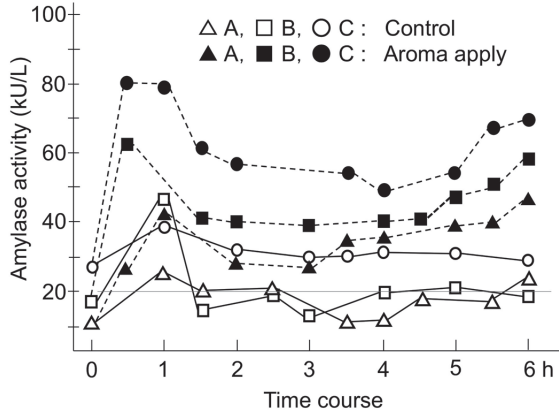


Fig. 7

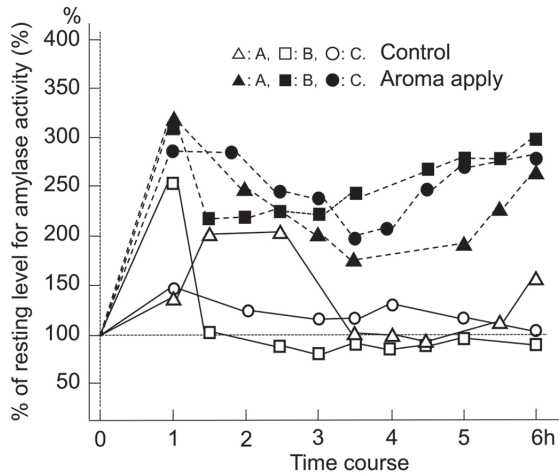


Fig. 8

5. SIgA濃度

アロマ非適用時では、いずれの被験者とも入眠時から、経時的に上昇し、覚醒時に最高値に達する傾向を示した。被験者Aは入眠時では $145 \mu\text{g/mL}$ から、覚醒時では $261 \mu\text{g/mL}$ に（1.8倍）、被験者Bは $171 \mu\text{g/mL}$ から、覚醒時では $275 \mu\text{g/mL}$ に（1.6倍）、被験者Cは $180 \mu\text{g/mL}$ から、覚醒時では $398 \mu\text{g/mL}$ に（2.1倍）、それぞれ上昇した。そして、アロマ適用時では、被験者Aは $145 \mu\text{g/mL}$ から、覚醒時では $380 \mu\text{g/mL}$ （2.6倍）に、被験者Bは $171 \mu\text{g/mL}$ から、覚醒時では $423 \mu\text{g/mL}$ に（2.5倍）、被験者Cは $180 \mu\text{g/mL}$ から、覚醒時では $464 \mu\text{g/mL}$ に（2.6倍）、それぞれ大幅に増加した（Fig. 9）。

また、測定開始時を100%とした時の数値の変化率をグラフにした結果、アロマ非適用時と比較してアロマ適用時の方が、SIgAの増加率は1.6～3.5倍となった (Fig. 10)。

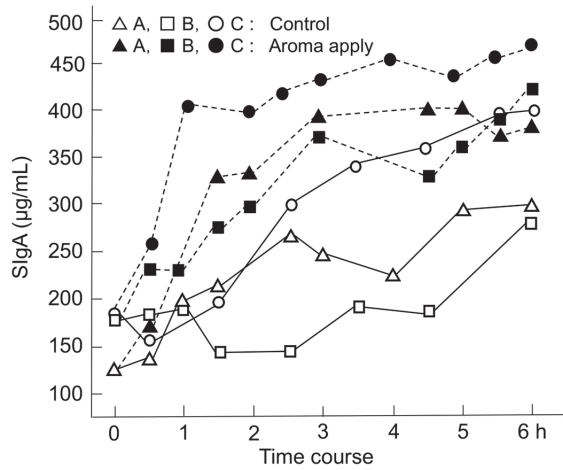


Fig. 9

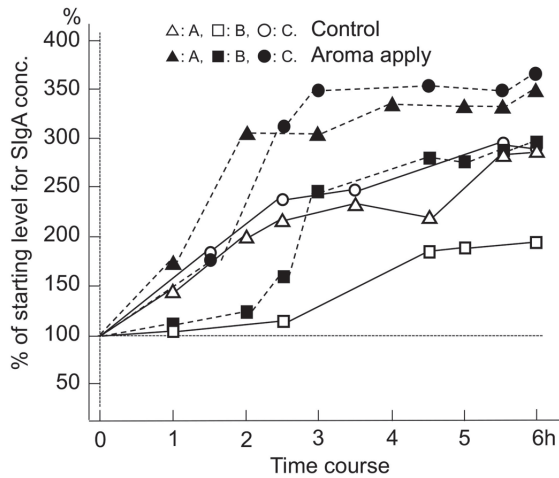


Fig. 10

6. 唾液中の細菌数

アロマ非適用時の細菌数は各被験者とも入眠時から、概ね経時的に上昇し、覚醒時には最高値に達する傾向を示した。被験者A (△) は入眠30分目では 0.4×10^6 であったのに対し、覚醒時では 7×10^6 に、被験者B (□) は 3.1×10^6 から 6.4×10^6 に、被験者C (○) は 4.9×10^6 から 7.2×10^6 に、それぞれ増加した。また、アロマ適用時では、それらの数値を大きく下回

り、覚醒時で、被験者Aは 3.2×10^6 に、被験者Bは 4.1×10^6 に、被験者Cは 1.2×10^6 であった (Fig. 11)。また、測定開始時を100%とした時の細菌数の変化率をグラフにした結果、アロマ非適用時では、入眠後経時的に増加するもの、被験者A (▲) と、ほとんど変化しないもの、被験者B (■) およびが減少するもの、被験者C (●) があった。ただし、非適用時の数値と比較すると、いずれの場合でも大幅な減少が観察された。測定開始時と覚醒時を比較すると、被験者Aは760%から320%に、被験者Bは370%から140%に、被験者Cは160%から10%に減少した (Fig. 12)。

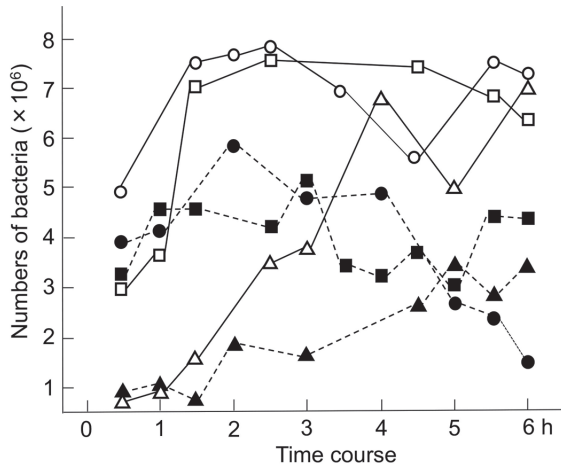


Fig. 11

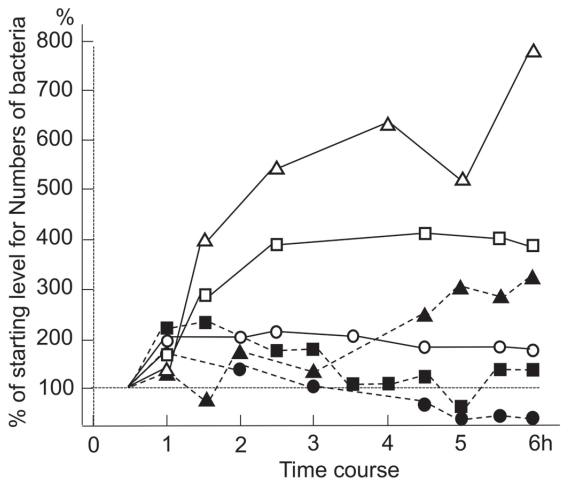


Fig. 12

V. 考 察

本研究では睡眠時の唾液組成の変化を観察するために、睡眠時に用いることができる唾液採取器の開発を試みた。三大唾液腺の分泌様式はそれぞれに特徴があり、安静時や睡眠時では耳下腺からの分泌はほぼみとめられず、唾液腺の相対的唾液分泌比率は、顎下腺がほぼ8割を閉めることが知られているので^{24)・26)}、口底唾液の採取器が必要となった。そして、採取機の開発課題は2つあった。1つ目は被験者が装置を装着しても、就寝の邪魔にならない大きさ・形態にすること、2つ目は口底唾液を仰臥位で採取可能なこと、である。そこで、各被験者の下顎歯列に適合した口底貯留唾液採取器を作製するために、各被験者の下顎歯列の精密印象から作成した石膏模型から、材料として歯科矯正で使用するビニール製マウスピースを作製した。これは各々被験者へのオーダーメイドで、しかも歯面、口腔粘膜面に密着し、かなり薄く作成できる利点がある。試作段階では座位の姿勢では比較的効率よく唾液採取ができたが、仰臥位では唾液が嚥下によって咽頭方向へ流れ込んでしまうので、充分な量の唾液の採取が困難であった。そこで、口底部の密閉と唾液だまりのスペースを作ることで比較的多くの口底唾液の採取が可能になり、さらに、睡眠時には分泌量が減少するために、インヒュージョンポンプを併用することで、採取効率をあげることができた。また、被験者の装着感を確認するために、本装置を装着した状態で就寝させたところ、測定開始時には α 波と β 波が混在したが、 α 波から入眠時を意味する θ 波へとスムーズに移行したことから、十分熟睡が可能であることが確認でき (Fig. 5)、本実験に進んだ。被験者はインフォームドコンセントの得られた成人3名を用いた。夜間から翌朝まで拘束することになり、ある程度の体力が必要で、尚且つ普段から熟睡しやすいことが条件となる。そこで運動クラブに属する学生を被験者に選んだ。脳波の計測値から、アロマの適用による睡眠の深度に影響はなかった。

アロマの適用が睡眠時における唾液の抗菌因子の分泌にどのような影響をもたらすかを検討した。アロマ非適用時では、唾液中のSAAは入眠時と覚醒時に若干の上昇を観察されたが、大きな変化は見られなかった。SIgA濃度は入眠以降徐々に増加し、起床時に最大値に達する傾向が見られた。一方、アロマの適用によってSAAおよびSIgA濃度は顕著に増加し、細菌の増殖は抑制された。アロマを適用すると、唾液組成に変化が起り、細菌の増殖抑制効果が、向上することが推測される。

アロマセラピーは、血行促進作用、抗菌作用、免疫強化作用あるいは唾液分泌促進作用への関与など多岐にわたるといわれている。BPPオイルは β カリオフィレン、サビネン、ピネン、フェランドレンなどを含まれており、いずれも、抗炎症作用、抗菌および抗ウイルス作用があることが知られている²⁷⁾。これらのアロマオイルは、嗅覚への刺激だけでなく、口腔内にも拡散して、唾液中で直接的に抗菌・抗炎症作用を発揮している可能性も考えられる。さらに、体性感覚受容器にも反射性の刺激を与え、唾液の反射性分泌への影響も示唆される。ただし、本実験では正確な唾液分泌量の測定が困難であり、水分分泌への影響は考察できない。

そこで本研究では、アロマの適用が口腔内環境への影響を検討するために、就寝時における

唾液中の抗菌因子および細菌数の量的変化を指標とすることを試みた。

SAAは入眠時では覚醒時と比較して低値を示すが、アロマ適用時に非適応時の3～4倍に上昇したことから、アロマによって交感神経の賦活することが推察される。SIgA濃度は入眠時より経時的に上昇し、覚醒時で最高値(2～3倍)に達するが、睡眠時のSIgAの分泌機構は不明である。ただし、アロマの適用で分泌量が増加することから、交感神経の興奮によって、SIgA分泌を加速することが示唆される。唾液中の細菌数は非適用時では入眠時から経時的に上昇し、入眠時の約7倍に達するものもあるが、アロマの適用によって細菌の増殖が抑制されたことから、SIgAの分泌増加がその要因であることが想定される。

睡眠は心身の休息、記憶の再構築、免疫力の向上およびストレスの解消など、健康の維持に重要と考えられており、睡眠の質と量の低下は心因的障害の成因となるほか、生活習慣病の悪化要因としても注目されておりQOLに大きく影響する²⁸⁾。口腔領域においては、睡眠時に唾液分泌量が減少するので、齲蝕や歯周病の発症頻度が上昇すると考えられ、睡眠中の唾液の質と量が口腔環境の良否に影響を与えると考えられるが十分な知見は得られていない。唾液は、口腔機能の発現に重要な役割を担っているが、ストレスや高齢化によって、唾液の分泌量が減少し、口腔乾燥感などの不定愁訴を訴える人が増加する傾向にある⁸⁾。このような患者に対して、人工唾液の処方や²⁹⁾、顔面の筋運動訓練を行うなど³⁰⁾、唾液分泌能を促進・維持する試みがなされているが、十分な効果を挙げていない。睡眠時には唾液分泌量が減少し、歯科疾患へのリスクが高まることは周知の事実であり、睡眠時に唾液分泌を促進する手立てとして、非侵襲的に使用できる、アロマオイルセラピーを適用して、口腔環境が改善できるかどうかを検討した。

本研究において、口底唾液の採取器を考案した。本装置を用いて、安静時唾液採取を試みたところ、座位では無吸引で採取できたが、仰臥位では確実に採取することができなかつたため、マイクロインヒュージョンポンプを補助的に使用した。したがって、アロマ適用によって、唾液分泌量にどのような影響があるかについては不明である。現在のところ、唾液分泌は内分泌系の支配を受けずに、自律神経系のみによって機能調節されていると考えられている。臭い刺激が嗅細胞を介して、嗅球から辺縁系に投射されると考えられるので³¹⁾、自律神経系への反射刺激として極めて有効であると考えられる。一般に、唾液腺への交感神経刺激でタンパク質を多く含む、粘調性の唾液が少量分泌されることが知られている²⁶⁾。

本研究ではBPPを適用すると、SIgAの分泌量が増加したが、この時SAAも同時に上昇していたことから、BPPが交感神経の興奮を誘発した結果であると推察される。一方、BPPの臭い刺激が唾液分泌を促進したという報告もあるが³²⁾、BPPが副交感神経系の興奮を促進するならば、漿液性の唾液分泌が引き起こされ、就寝時に適用することは不合理となる。BPPが、香辛料として使用されているなじみの深いニオイと考えられるので、食事場面を想像することで、条件反射により唾液分泌が誘発された可能性も考えられるが、本研究では、睡眠時に唾液タンパク質の分泌が誘発されているので、BPPが単純な反射刺激として作用したと考えられ

る。さらに、アロマ拡散オイルが、口腔粘膜の体性感覚受容器あるいは味覚受容器に直接の刺激となった可能性も示唆された。

VI. 結 論

今回開発した唾液採取器は、睡眠時に口底部に貯留した唾液を持続的に採取できるので、口底唾液の採取器として極めて有用であることがわかった。睡眠中にBPPを適用することによって、唾液中のSIgA分泌が促進され、細菌の増殖が抑制されることから、睡眠時のアロマテラピーは口腔環境を良好に保ち、歯科疾患の予防に効果がある可能性がある。またSAAはアロマの適用時に上昇するが、睡眠の深度に影響を与えないことから、アロマによる嗅覚刺激が交感神経系を介してSIgAの分泌に関与する可能性が示唆され、アロマ適用時のSAAに対する刺激閾値は極めて小さく、唾液の抗菌効果のバイオマーカーとなり得ることが示唆された。

以上の結果から、睡眠中にアロマを適用することによって、歯科疾患の予防効果がある事が示唆されたので、今後はアロマの種類および上記以外の唾液抗菌因子についても検討を重ねることで、本研究は睡眠中の口腔環境の向上に寄与できると考える。

【参考文献】

- 1) 菊谷 武, 鈴木 章, 稲葉 繁. 高齢入院患者における舌背上のカンジダについて—摂食・食形、唾液分泌量との関係—. 老年歯医, 13, 1988, 3-28.
- 2) Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T, et al. Oral care and pneumonia. Lancet 1998; 354: 515-517.
- 3) 米山武義, 吉田光由, 佐々木英忠. 要介護高齢者に対する口腔衛生の誤嚥性肺炎予防効果に関する研究. 日歯医学会誌, 2002, 20, 58-68.
- 4) 渡部 茂. 唾液と口腔内 pH —緩衝能の正しい理解—. J Health Care Dent 2010; 12: 25-31.
- 5) 山口人巳, 久保田健彦, 濃野 要, 両角俊哉, 飯山真奈美, 川崎健司, 吉江弘正. 乳酸菌配合シュガーレスガムが歯周病患者唾液中の歯周病原細菌叢へ与える影響. 日本歯科保存学雑誌, 54(6), 2001, 466-475.
- 6) Mandel I. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. J Am Dent Assoc 1989; 119: 298-304.
- 7) 内橋賢二. アロマ吸引によるラット顎下腺における抗菌因子の分泌. 目白大学短期大学部紀要, 2020, 57, 65-75.
- 8) 植田栄作, 木村 剛, 谷田豊宏, 岡本哲郎, 岡本敦子, 森 仁志, 山本哲也, 尾崎登喜雄. 唾液分泌低下—その原因と唾液分泌低下に伴う口腔障害. 日本口腔科学会雑誌, 2003, 52(5), 227-234.
- 9) 渡部 茂. 口腔乾燥症理解のための唾液の知識. 歯 薬 療 法, 2016, 35(3), 165-170.
- 10) 木山純子. ラット唾液腺におけるsIgAの分泌特性. Jpn.J. Oral Biol 2020; 42: 302-314.
- 11) Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the Sympathetic nervous system: current state of research. Psychoneuroendocrinology ,2009; 34: 486-96.
- 12) Bosch JA, Ring C, de Geus EJ. Stress and secretory immunity. Int Rev Neurobiol 2002; 52: 213-53.
- 13) Kang Y. Psychological stress-induced changes in salivary alpha-amylase and adrenergic activity. Nursing and Health Sciences 2010; 12: 477-484.

- 14) Carpenter GH, Garrett JR, Hartley RH, Proctor GB. The influence of nerves on the secretion of immunoglobulin A into submandibular saliva in rats. *J Physiology* 1998; 512: 567-573.
- 15) 古賀良彦. 香りが脳機能へ与える効果の脳波分析による測定. *Aroma Res* 2000, 1 (1): 66-69.
- 16) 小長井ちづる, 古賀良彦. ラベンダー精油が脳機能に与える影響の効果濃度差による差異の検討. *アロマセラピー誌*, 2008, 8 (1), 9-14.
- 17) 小長井ちづる, 古賀良彦. ホップ精油の香りが脳機能に与える効果の精神生理学的研究—精油の濃度差による効果の相違の検討—. *アロマセラピー誌* 2007, 17(1), :9-14.
- 18) Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FKL, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 213-225.
- 19) Streckfus CF, Dubinsky WP. Proteomic analysis of saliva for cancer diagnosis. *Expert Rev Proteomics* 2007; 4: 329-332.
- 20) Garret JR, Suleiman AM, Anderson LC, Proctor GB. Secretory responses in granular ducts and acini of submandibular glands in vivo to parasympathetic or sympathetic nerve stimulation in rats. *Cell Tissue Res* 1991; 264: 117-126.
- 21) Mandel I. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J Am Dent Assoc* 1989; 119: 298-304.
- 22) Baum BJ. Principles of salivary secretion. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 694:17-23.
- 23) Hector MP, Linden RWA. Reflexes of salivary secretion. In: Garrett JR, Ekström J, Anderson LC, eds. *Frontiers in Oral Biology: Neural mechanisms of salivary secretion: secretion of saliva is dependent upon stimulus from autonomic nerves that are the effector arms of reflexes activated predominantly by taste*. Basel: Karger, 1999: 196-218.
- 24) Granger DA, Kivlighan KT, El-Sheikh, Gordis EB, Stroud LR. Salivary α -amylase in biobehavioral research: recent developments and applications. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1098: 122-144.
- 25) 加藤久美: 睡眠関連疾患の評価法—睡眠ポリグラフ検査と反復睡眠潜時検査—. *脳と発達* 49, 2017, 391-395.
- 26) Garret JR, Suleiman AM, Anderson LC, Proctor GB. Secretory responses in granular ducts and acini of submandibular glands in vivo to parasympathetic or sympathetic nerve stimulation in rats. *Cell Tissue Res* 1991; 264: 117-126.
- 27) Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (26): 9099-104. (July 2008).
- 28) 白岩加代子, 村田 伸, 堀江 淳, 大田尾 浩, 村田 潤, 宮崎 純. *Jpn J Health Promotion and Physical Therapy*. 2013, .3(3), 103-107.
- 29) 土屋和子, 西岡昭彦: 唾液の作用, 胃液の影響を考える—口腔と“口腔内液”のかかわり—. *デンタルハイジーン*, 医歯薬出版, 28(7), 2008, 658-672.
- 30) 安細敏弘: 口腔乾燥症・舌痛・味覚障害の実際. *デンタルハイジーン*, 医歯薬出版, 2009, 29(6), 614-630.
- 31) Lehrner J, Marwinski G, Lehr S, Jöhren P, Deecke L. Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office. *Physiol Behav* 2005; 86: 92-95.
- 32) アロマオイルのニオイ刺激による唾液分泌促進効果—ブラックペッパーオイルとカルダモンオイルの場合—. 伊藤 晃, 山村千絵. *日摂食嚥下リハ会誌* 2010, 14(2), 134-144.