



Title	統合失調症患者の口腔乾燥に対する唾液腺・口腔粘膜マッサージの有用性に関する研究
Author(s)	岩島, 佑希
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第13857号
Issue Date	2020-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13857
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/94356
Type	doctoral thesis
File Information	Yuki_Iwashima.pdf



博士論文

統合失調症患者の口腔乾燥に対する
唾液腺・口腔粘膜マッサージの有用性に関する研究

令和2年3月申請

北海道大学
大学院歯学研究科口腔医学専攻

岩 島 佑 希

目次	
I. 緒言	・・・ 3
II. 対象および方法	・・・ 4
1. 被験者	
2. 調査項目	
3. 調査内容	
4. 分析方法	
5. 倫理的配慮	
III. 結果	・・・ 9
1. 被験者背景	
2. 介入による効果	
3. 介入効果に関連する因子	
IV. 考察	・・・ 10
1. 被験者背景	
2. 研究方法, 結果について	
3. 介入効果に関連する因子	
4. 本研究の限界	
V. 結論	・・・ 17
VI. 図表	・・・ 18
VII. 引用文献	・・・ 30

I. 緒言

統合失調症は、悪化および寛解を伴う慢性精神障害であり、有病率は人口の約 1%と世界の全ての地域でほぼ同率であり、精神障害者の中で最も頻繁に見られる疾患である[1]。2014 年に日本の厚生労働省が実施した患者調査によると、日本の統合失調症の患者数は 77.3 万人と精神障害患者全体の約 20%を占め、入院治療を受けている統合失調症患者は精神障害者の約 55%を占めている[2]。統合失調症患者は自己管理能力の低下や抗精神病薬の副作用などによる口腔環境の悪化が指摘されており、口腔健康管理への支援が必要とされている[3-7]。また、抗精神病薬服用による抗コリン作用によって唾液分泌は低下し、これにより口腔乾燥が生じ、う蝕や歯周病の高罹患や摂食嚥下機能などに支障をきたし、QOL が著しく阻害されとの報告がある[3-9]。これまでも精神科領域での口腔ケアの重要性は報告されており[3-7]、我々が行った先行研究でも統合失調症患者に専門的口腔ケアを行ったところ、口腔衛生状態が改善し、さらに精神状態にも良い影響が認められた[10, 11]。しかし、統合失調症患者の口腔乾燥に対する治療や予防に関する報告は渉猟した限り、Jia J[12]らの報告する電気鍼療法と、電気けいれん療法のみで、他に認められなかった[13-16]。一方、唾液腺マッサージは、薬剤性の口腔乾燥症の対症療法として有効であるとされている[17, 18]。一般的に、口腔乾燥の治療や予防には大唾液腺マッサージが行われているが、文献によって手技は様々であり[19-24]、また厚い皮下組織や脂肪、筋肉を介して大唾液腺をマッサージすることとなるために、的確な位置を把握せずに施行されている場合が見受けられる。一方、阪井は、安全で手技的にも容易な口腔内からの唾液腺・口腔粘膜マッサージを推奨している[25, 26]。これは、主に小唾液腺に対するマッサージ効果を期待したもので、小唾液腺は、歯肉、舌背と硬口蓋以外のすべての口腔粘膜の直下に広く存在し、誰でも容易に徒手にてマッサージすることができる。外来の口腔乾燥症患者に対して唾液腺・口腔粘膜マッサージを行ったところ有効であったとの報告[25, 26]がある。

そこで著者らは複雑な指示に従うことが困難である統合失調症患者においても、唾液腺・口腔粘膜マッサージが抗精神病薬の副作用である口腔乾燥に対して効果があるという仮説を立て、無作為化比較対照試験を実施した。また、唾液腺・口腔粘膜マッサージの適応を明らかにするために、唾液腺・口腔粘膜マッサージの効果に関連する因子を検討した。

II. 対象および方法

1. 被験者 (図 1)

札幌市内 K 病院精神科に入院中の慢性期から回復期にある統合失調症患者のうち、本研究への内容を文章および口頭で担当医師が十分に説明し、同意の得られた者から同意書を取得し、ベースライン調査を行った。内容の理解や自らの意思決定が困難と思われるものは、研究参加に関する説明を行う前に、担当医師と協議し除外した。また、20 歳以下のもの、他の中枢神経疾患の合併があるもの、アルコール等の物質依存・濫用の既往があるもの、精神発達遅滞や認知症の既往があるもの、口腔乾燥を来しうる糖尿病やシェーグレン症候群と診断されているもの、抗精神病薬以外の薬剤による口腔乾燥が疑われるもの、病的多飲水・水中毒と診断されているもの、飲水制限をされているもの、普通食を摂取できず嚥下機能障害があるもの、関節リウマチなどによる手指の運動障害がありマッサージの施行が困難と思われるものも研究開始前に除外した。統合失調症で入院中の 80 名の患者うち、除外基準に該当したものは 25 名であった。残りの 55 名に研究参加への説明を行い 47 名から参加の同意を得た。

ベースライン調査後に、被験者は柿木分類[18]の重症度(表 1)の割合が同様となるよう、コンピュータによる乱数発生プログラムにより、介入群と対照群の 2 群にランダムに割り付けられた。唾液腺・口腔粘膜マッサージを実施する群を介入群、実施しない群を対照群とした。

サンプルサイズの設定は効果の指標の一つである、口腔水分計の測定値をアウトカムとした玉置ら[27]の長期経管栄養実施者に対する口腔ケアの効果に関する報告において、介入前後の測定値が $25.9 \pm 4.2\%$ から $29.8 \pm 4.7\%$ へ改善したとの報告を参考とした。本研究では、主要評価項目の一つである口腔水分計による唾液腺・口腔粘膜マッサージの効果を示すためには、両側有意水準を 5%、検出力を 80%、介入群とコントロール群の介入期間後の平均値の差を玉置ら[27]の報告の $3.9 \pm 4.46\%$ としサンプルサイズを計算した。その結果、効果を検出するために必要な 2 群の合計は 42 例と算出された。それに 10%の脱落ないし不適格例の発生を見込んで、目標症例数を各群 23 例、合計 46 例とした。

2. 調査項目

1) 基本属性

性別、年齢、身長、体重、Body Mass Index (BMI)、血液学的検査値(赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数)および血液生化学的検査値(ALP、総

ビリルビン，アルブミン，AST，ALT，総タンパク，LDH，クレアチニン，BUN，Na，K，C1) については，調査日前 1 か月以内のデータをカルテより調査した。

2) 統合失調症に関する項目

①統合失調症の罹患期間

②服薬状況

服薬量の目安として，抗精神病薬，抗不安薬および睡眠薬，抗コリン薬（抗パーキンソン薬）についての薬力価をそれぞれクロルプロマジン（Chlorpromazine: CP）換算値[28]，ジアゼパム（Diazepam: DZP）換算値[28]，ビペリデン（Biperiden: BP）換算値[28]を用いて算出した。また，抗精神病薬に関しては，服用薬剤の種類に加え，副作用の影響が異なると考えられる定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬に分け，それぞれ first-generation antipsychotics (FGA) 換算値 [28]，second-generation antipsychotics (SGA) 換算値[28]として算出した。

③統合失調症の精神症状の評価は，わが国において抗精神病薬の臨床試験に広く使われてきた簡易精神症状評価尺度（Brief Psychiatry Rating Scale: BPRS）[29]を用いた。BPRS は，18 項目の精神症状において，その重症度を 1（症状なし）～7（最重度）の 7 段階で評価し，その合計点数が 45 以上である場合に重度とされる。

④抗精神病薬の副作用である錐体外路症状の評価は，薬剤性錐体外路症状評価尺度（Drug Induced Extra Pyramidal Symptoms Scale : DIEPSS）[30]を用いた。DIEPSS は，錐体外路症状の 8 項目と総括重症度を合わせた 9 項目に関して，それぞれ 0（症状なし，正常）～4（重度）の 5 段階で評価をした。

BPRS および DIEPSS の評価は十分な臨床経験を有している日本精神神経学会精神科専門医・同指導医の精神科医 1 名が行った。

3) 口腔に関する項目

1. 口腔乾燥に関する項目：

口腔乾燥に関する項目として，柿木分類[18]（表 1），刺激時唾液分泌量[31]，口腔湿潤度[32，33]，口腔乾燥の自覚度[34，35]に関して評価をした。

①客観的な口腔乾燥度は，柿木分類を用いて 0 度（正常）～3 度（重度）の 4 段階で評価を行った。

②唾液分泌量は，ガムテストを用いて刺激時唾液分泌量を計測した。チューインガム（歯にくっつきにくいガム[®]，ロツテ）を 5 分間咀嚼させ，その間に分泌された唾液を 50mL の試験管に直接排唾させ，1mL/分以下を唾液分泌低下とした。また，計測は他の

項目に影響がないよう、最後に行った。

③口腔湿潤度は、口腔水分計モイスチェッカー・ムーカス®（ライフ社）を用い、舌背および頬粘膜の粘膜上皮内の水分量を測定した。舌背は舌尖から約 10mm の舌粘膜中央部に、頬粘膜は口角から約 10mm の右頬粘膜にセンサーが被験面に均一に接触するよう 200g 程度の力で圧接し、各部分を 3 回ずつ測定し、中央値を測定値とした。測定者はあらかじめ秤を用いて 200g の圧で接触させられるよう練習をし、また測定値が 27.0%未満を口腔乾燥とした。さらに Fukushima Y ら[32]の論文を参考に、測定前 5 分の洗口や飲水は制限した。

④口腔乾燥の自覚度は、Visual Analogue Scale（VAS）を用いた。スケールは 100mm とし、0mm の点を乾燥なし、100mm の点を想像できる最大の乾燥状態とし、数値が大きいほど口腔乾燥の自覚が強いものとした。スケールには目盛が無いものを用い、被験者の主観に基づいて 2 点間の間で自由にチェックさせ、0mm 地点からの距離を計測し評価した。

2. 口腔衛生状態と口腔および嚥下機能、口腔関連の Quality Of Life (QOL) に関する項目：

唾液分泌が低下すると、自浄作用も低下することから口腔内細菌数が増加し[36]、また発話機能や嚥下機能は障害され[37]、さらに口腔内の不快感なども伴い口腔関連 QOL も低下する[38]ことから、口腔衛生、口腔機能、口腔関連 QOL に関する項目を調査した。

口腔衛生状態に関する項目として口腔細菌数[39]、口腔機能に関する項目として、舌圧[40]、嚥下機能については反復唾液嚥下テスト[41]、口腔関連 QOL[42]について評価をした。

①口腔細菌数は、口腔衛生状態の評価として、口腔機能低下症の診断としても用いられている細菌カウンタ®（パナソニックヘルスケア社）を用い、滅菌綿棒で舌背中央部を一定の圧（定圧検体採取器具を使用して 20gf）で、1cm の距離、3 往復の擦過を行い、細菌数を測定し、 3.16×10^6 個以上を口腔不潔とした。

②舌圧においては、JMS 舌圧測定器®（JMS 社）を用いて舌圧プローブのバルーンを舌と口蓋で約 5 秒間最大の力で押しつぶした圧を一度練習したのちに 3 回測定し、その最大値を採用[43]し、30kPa 未満を低舌圧とした。

③嚥下機能の評価は、反復唾液嚥下テスト（Repetitive Saliva Swallowing Test：RSST）を用いた。被験者の喉頭隆起および舌骨相当部に計測者が計測者の指の腹をあて、唾液を連続して空嚥下するよう指示し、30 秒間で惹起した嚥下のうち、指の腹を乗り

越えて嚥下した回数を測定し、3回以上を正常とした[44]。

④口腔関連 QOL は、GOHAI (General Oral Health Assessment Index) 日本語版を用いて評価した。12 項目の質問に関して、1 (いつもそうだった) ～5 (全くなかった) の 5 段階で評価し、合計スコアを算出した[42]。最低点は 12、最高点は 60 であり、数値が高いほど QOL が高いとされる。

口腔に関する項目の評価は 4 年以上の臨床経験を有している歯科医師 1 名が行った。

3. 調査内容

1) 調査スケジュール (図 2)

研究参加同意者全員に対して介入期間の前の 2018 年 9 月にベースライン調査を行った。これら調査結果を参考に無作為に割付したのち、同年 10 月より介入群に対し、8 週間の被験者自身による 1 日 3 回の唾液腺・口腔粘膜マッサージと歯科医師による週 1 回の唾液腺・口腔粘膜マッサージ、および実施状況の確認と指導を行った。介入群に対しては研究開始から 2 週後、4 週後、8 週後に調査を行った。なおベースライン時のみ調査をした項目は、性別、年齢、身長、体重、BMI、罹患期間、GOHAI であるが、8 週後はそれ以外の項目全てを調査した。2 週後は柿木分類、刺激時唾液分泌量、口腔湿潤度の調査を行い、4 週後は 2 週後の調査項目に加えて、口腔細菌数、舌圧、RSST の調査を行なった。対照群に対しては、何も指示はせず、研究開始から 8 週後に介入群と同様の調査を行った。また、本研究は測定時間を午後 3 時から 4 時と一定に揃えた。

2) 介入方法 ～ 唾液腺・口腔粘膜マッサージの方法 (図 3)

唾液腺・口腔粘膜マッサージは阪井[25, 26]が提唱しているもので、主に小唾液腺をターゲットとしており、図 3 に示すように含嗽をして口腔内を湿潤させたのちに舌背、口蓋、口底、両側頬粘膜、上下口唇粘膜を示指で左右にマッサージを行う。頬粘膜をマッサージする際にはもう一方の手で頬を抑えるようにして行う。原法は含嗽ののちに保湿剤を示指の先につけてから 1 回につき 5～10 秒をかけて、舌背、口蓋、口底は 2～3 回、頬粘膜は 5～6 回、同様のマッサージを繰り返し、口唇は上下それぞれを 30 秒ほどかけてゆっくりとマッサージする方法をとるが、本研究対象者は統合失調症の患者で、複雑な指示に従うことが困難であることが予想されることから、方法を簡便にするため、1 か所につきゆっくりと 10 往復マッサージするように指導し、朝昼夕の 1 日 3 回行うように指示した。被験者には口腔粘膜マッサージの実施方法を図示したものを配布し、方法を確認しながら実施できるよう配慮した。また、あわせて 1 日を朝昼夕

の3回に分け実施の有無を記載できるようにしたカレンダー（図4）を配布し、被験者自身に記載してもらい、マッサージの実施状況を管理、把握した。

4. 分析方法

ベースライン時における各項目の統計学的有意差検定では、連続変数にはWilcoxonの順位和検定、カテゴリー変数には χ^2 検定を用いた。介入効果の検討にはWilcoxonの順位和検定、分散分析を用いた。統計解析にはJMP Pro Version14を使用し、有意水準は5%未満とした。

5. 倫理的配慮

本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認後に実施した（No. 017-0410）。また、被験者に対して口頭および文章にて研究内容を十分に説明し、同意書に署名を得られたもののみを対象とした。

Ⅲ．結果

1．被験者背景（表 2， 3）

研究開始時は 47 名（介入群 27 名， 対照群 20 名）であったが， 研究期間中に 11 名が脱落した。内訳は途中拒否が介入群で 8 名， 対照群で 1 名， 合計 9 名， 病状悪化が介入群で 2 名であった。最終的に研究を終了した被験者は 36 名で， 介入群 17 名（男性 12 名， 女性 5 名， 平均年齢 63.8 ± 8.1 歳）， 対照群 19 名（男性 7 名， 女性 12 名， 平均年齢 59.5 ± 12.8 歳）であった。最終的に研究を終了した被験者におけるベースライン時の背景として， 介入群と対照群の間に今回評価を行った全ての項目で有意な差は認めなかった（表 2）。また， 最終的に研究を終了した被験者と途中で脱落した被験者との間においても， ベースライン時に調査した全ての項目で有意差はなかった（表 3）。

2．介入による効果（図 5， 表 4）

介入群および対照群において， それぞれ介入前後の口腔に関する項目に関して比較したところ， 介入群において， 8 週後に刺激時唾液分泌量が有意に増加した ($p = 0.047$)（図 5）。柿木分類， 口腔湿潤度， 口腔乾燥の自覚度においては有意な差は認められなかった。また， 唾液腺・口腔粘膜マッサージの介入効果を検討するため， 二元配置の分散分析を行ったところ， 介入群において刺激時唾液分泌量に関する主効果が有意であった（表 4）。

3．介入効果に関連する因子（図 6， 表 5， 6）

唾液腺・口腔粘膜マッサージの適応を明らかにするために， 介入効果に関連する因子について追加検討した。介入群の中で刺激時唾液分泌量がベースライン時に 1mL/分未満であり， 8 週後に 1mL/分以上になったものを改善群， 8 週後に 1mL/分未満のままであったものを不変群として比較検討したところ（図 6）， CP 換算値， SGA 換算値， BP 換算値については有意差を認めなかったが， FGA 換算値は改善群が有意に少なく， 不変群が多い結果であった ($p = 0.0499$)（表 5）。さらに FGA と SGA を併用しているものは SGA 単独投与のものと比較し， 有意差は無いものの唾液分泌量の増加が少ない傾向を認めた（表 6）。また， 抗精神病薬の種類を検討したところ， FGA と SGA を併用しているものは， 9 名中 7 名がムスカリン受容体親和性が高く， 拮抗薬として働く FGA であるレボメプロマジンの内服していた。

IV. 考察

1. 被験者背景

ベースライン時の被験者背景に関して、最終的に研究を終了した介入群と対照群の両群間の比較では、全ての項目で有意差が認められなかったため、無作為割付は良好であったと考えられる。

また、研究を終了した被験者は36名であり、脱落者は11名であった。統合失調症の主な症状として、陽性症状（幻覚・妄想，興奮，昏迷など），陰性症状（自閉・意欲の低下，感情鈍麻，思考内容の貧困化など），認知機能障害が挙げられる[1, 3, 5, 45-47]が，本研究の脱落者のほとんどが，研究参加に対する意欲の低下により，途中で参加拒否となり脱落に至ったものであった。他にも，人との関わりを避けるといった自閉が介入群に2名，測定者が自身に対して悪い働きかけをするといった被害妄想により脱落に至ったものが対照群に1名いた。しかし，最終的に終了した被験者と脱落したものとの間にベースライン時に調査した全ての項目で有意差は認められなかった。

2. 研究方法，結果について

本研究では，慢性統合失調症の入院患者に対し，唾液腺・口腔粘膜マッサージを継続的行ったところ8週後に刺激時唾液分泌量の有意な増加が認められた。本研究結果と先行研究の結果を総説し，抗精神病薬の副作用による唾液分泌低下への対応について考察する。

1) 抗精神病薬の副作用による唾液分泌低下への対応について

一般に，口腔乾燥症の対処法として，原因薬剤がある場合はその薬剤の中止や変更が有効[17, 18, 48-50]とされ，Stroup TSら[51]およびLieberman JA 3rdら[52]は，抗精神病薬の抗コリン作用性の副作用に対しては抗精神病薬の投与量の減量が第一選択であるとしている。しかし，統合失調症は慢性的な疾患であり，治療によって安定，あるいは寛解を得られた後もその多くが症状の再燃や急性増悪をすることが知られており，慢性期の統合失調症患者の抗精神病薬の服薬継続が，再燃率，再入院率，死亡率を有意に低下させるとの報告がある[13-15]。そのため抗精神病薬の中止は推奨できないとされている[16]。また，抗精神病薬投与量の減量や変更に関しては，離脱症状が出現する危険性がある。特に抗コリン作用の強い薬剤に関しては抗コリン性離脱（コリンリバウンド）に注意すべきであり，不穏，不眠などの精神症状や，悪心，下痢などの消化器症状，錐体外路症状の悪化などが起こる可能性がある[46, 53]。したがって，抗精神病薬によって唾液分泌の低下が生じて，安易な抗精神病薬の中止や減量，

変更は困難である。本研究においても抗精神病薬を内服していないものは 36 名中 1 名であり、慢性統合失調症患者の口腔乾燥への対応は抗精神病薬の中止や減量、変更に頼らない方法が望ましい。

2) 唾液腺・口腔粘膜マッサージについて

唾液腺マッサージは、唾液腺への直接的刺激作用の他に、静脈還流やリンパ循環の改善、さらには筋緊張の緩和が期待されることから副交感神経が優位となり唾液分泌が促進されると考えられている[24]。したがって、マッサージの際には緊張感のないリラックスした状態で施行する必要がある、一般に他者マッサージよりも自己マッサージの方が有効とされている[24]。近年、高齢者の口腔乾燥の主因とされている薬剤性口腔乾燥症に対しても、唾液腺マッサージが有効とされている[17, 18]。一般的に、口腔乾燥症の治療・予防には大唾液腺マッサージが行われているが、手技が統一化されておらず、また厚い皮下組織や脂肪、筋肉を介して大唾液腺をマッサージすることとなるために、正しい唾液腺の位置を把握せずに施行されている場合が見受けられる。特に統合失調症患者は、認知機能障害や集中力、作業能力が低下することなどにより複雑な指示に従うことは困難である[1, 3, 46, 47, 54]ため、より簡便な方法が必要であると考えた。阪井[25, 26]が推奨している口腔内からの唾液腺・口腔粘膜マッサージは、歯肉、舌背と硬口蓋以外の全ての口腔粘膜直下に広く存在している小唾液腺を主にターゲットとしているため、徒手にて容易にマッサージをすることができる。また特別な器具が不要であり、大唾液腺マッサージよりも簡便なため、唾液腺・口腔粘膜マッサージは統合失調症患者の口腔乾燥の対処法として導入しやすいと考えた。さらに本研究では、統合失調症患者でも継続実施を可能とするため、阪井が報告する方法をさらにシンプルにして、マッサージ前の保湿剤の使用はせず含嗽のみとし、1 か所につき、ゆっくりと 10 往復マッサージするよう指導した。これにより従来の方法の所要時間は 5 分とされているが、本研究での方法で要した時間は 1 回あたり約 1 分と時間的負担を少なくして、統合失調症患者に継続してマッサージを行ってもらよう配慮した。また、唾液腺・口腔粘膜マッサージの効果をより確かなものにするためには研究者が毎日、施設を訪問することが望ましかったが、頻回の訪問自体が介入効果に影響する可能性もあり、患者の精神的負担になる可能性が考えられたため、研究者によるマッサージの実施は週 1 回とした。また、介入群に対しては、歯科医師による唾液腺・口腔粘膜マッサージの指導を行い、被験者が術式を修得してから研究を開始するとともに、マッサージの実施方法を図示した資料を配布し、正確な方法を確認しながら実施できるよう配慮した。また、配布した資料は、統合失調症患者が集中力や思考機能が障害

されやすい[1, 3, 46, 47, 54]ことを考慮して文章での説明は避け、一目でわかるように図示したものを作成した。あわせてカレンダーを配布し、被験者自身に毎日の実施の有無を記載してもらい実施状況を確認するとともに、訪問時には必ず方法の確認を行い、適切な方法で唾液腺・口腔粘膜マッサージをするよう介入内容の均てん化を図った。実際に、方法を図示した資料とカレンダーは被験者に使用されて、マッサージは被験者自身で行う場合、施験者が行う場合のどちらの場合も唾液の分泌を実感する声が多く聞かれた。

3) 唾液分泌量の測定について

唾液分泌量は常に一定ではなく、日内変動および季節変動があり、午後3時に唾液分泌量は最大を迎え、夏季は冬季の35%にまで減少する[55, 56]。本研究は測定時間を午後3時から4時と一定に揃え、研究期間は介入群、対照群ともに9月から12月であり、時間及び季節による影響は少ないと考える。また、測定前の洗口や飲水は制限し、各項目の評価の順番、方法を統一し、測定条件を一定に揃え、測定環境による影響をできる限り少なくするよう配慮した。

唾液分泌量は、ガムテストを用いて刺激時唾液分泌量を測定した。唾液分泌量の基準については明確な分類はされていないが、シェーグレン症候群の診断基準[57]では、10 mL/10 分以下である。研究対象者の唾液流量は少ないことが予測されたため、測定時間におけるばらつきを考慮し10 分間の採取時間が望ましいと考えたが、統合失調症患者は集中力の低下や姿勢保持困難等の特徴がある[1, 3, 46, 47, 54]ことから10 分間の刺激時唾液の採取は困難であると考え、唾液採取時間は5 分間とした。また、測定時に排唾せずに飲み込んでしまうことが予想されたことから、調査者の見守り、声かけ下で測定を行った。しかし刺激時唾液分泌量を測定可能であったものは全被験者のうち30名(83.3%)であったことから、今後同様の研究を行う場合は、より短時間で簡便な計測が必要と考える。

また、阿部らの先行研究[10, 11]では、対象統合失調症患者のほとんど全てが口腔乾燥症であったことから、刺激時唾液分泌量の1/10とされる安静時唾液[48]の測定では差が出ないと予測し、今回の研究では刺激時唾液分泌量の測定を行なった。しかし、今回の調査では刺激時唾液分泌量において口腔乾燥状態を示す統合失調症患者が予想したよりも少なかった。今後同様の研究を行う場合は、安静時唾液分泌量の測定も併せて行う必要があると考えられた。

4) 口腔湿潤度の測定について

統合失調症患者は指示が入りにくいこともあり、唾液分泌量の測定困難が予想されたことから、口腔内湿潤度の計測も併せて行なった。実施率は舌背が 35 名 (97.2%)、頬粘膜が 36 名 (100%) と高かったが、本研究では介入による有意な変化はみられなかった。口腔湿潤度は、刺激時唾液分泌量、安静時唾液分泌量および主観的評価と関連したとの報告[32, 58]がある一方で、Fujimaki Y ら[59]は、頭頸部放射線治療を受けた患者に対し本研究と同様の器具を用いた口腔湿潤度は、安静時唾液分泌量とガムテストによる刺激時唾液分泌量および主観的評価との間に相関が無いことを報告している。また、口腔乾燥が著しい場合には測定値も著しく低くなるが、口腔内がある程度湿潤している場合には測定値の差が少なくなると指摘している。本研究においても極端な口腔乾燥状態にあるものはほとんどいなかったことから、有意差が認められなかったと思われる。

5) 口腔乾燥の自覚度について

口腔乾燥の自覚度についても介入による有意な変化は認められなかった。統合失調症患者は口腔乾燥を自覚しやすいとの報告がある[60]が、本研究では介入前より VAS において口腔乾燥を自覚しているものは介入群、対照群ともに少なかったために差が出にくかったと思われる。しかし、マッサージ中および直後には唾液分泌を実感する声が多く聞かれた。

慢性統合失調症患者の 10~20%が病的多飲水とそれに伴う水中毒にあり[61]、その原因は未だ明らかでないが、抗精神病薬の抗コリン作用による唾液分泌低下と、口腔乾燥の自覚によるものもあるとされている。水中毒により低ナトリウム血症を合併すると生命予後を短縮させるため、嚴重な注意が必要であり、その対応に苦慮することが多い[62, 63]。本研究では病的多飲水および水中毒のものはいなかったが、唾液腺・口腔粘膜マッサージが刺激時唾液分泌量の増加を促したことから、病的多飲水および水中毒の予防法として有効かもしれない。

6) 口腔乾燥に影響する因子について

口腔乾燥の原因の 1 つに脱水[17, 48, 64]があるが、介入期間中、被験者全てのヘマトクリット、Hb、総タンパク、クレアチニンが基準値の範囲内であり、脱水の所見は認められず、脱水による影響はなかったと考える。

7) マッサージによる唾液分泌の持続効果について

原ら[24]は、高齢者に対し 1 日 1 回の大唾液腺への自己マッサージを継続することで、

介入前には安静時唾液量が少なく口渇感を訴えていた被検者の 6 か月後における安静時唾液量を増加させたことを示し、長期的にも持続効果があることを報告した。しかし、本研究ではマッサージの手技が異なり、1 日 3 回のマッサージで介入方法が全く異なるため今後、長期の経過観察により検討したい。

3. 介入効果に関連する因子

唾液腺・口腔粘膜マッサージの効果に関連する因子を明らかにして唾液腺・口腔粘膜マッサージの適応を検討するために、介入効果に関連する因子の検討を行った。

抗精神病薬は、開発時期によって、定型抗精神病薬 (FGA) と非定型抗精神病薬 (SGA) の 2 つの種類に大別される [3, 54]。古くから使用されてきた FGA と比較し、新しい SGA は、錐体外路症状などの副作用が少なく、陰性症状、抑うつ、QOL などに幅広く効果を示すとされ [65-67]、FGA と SGA に分けて比較する研究が多い [54, 65, 66]。本研究においても抗精神病薬を FGA および SGA に分け、唾液腺・口腔粘膜マッサージの効果との関連について検討した。

1) 抗精神病薬の換算値による検討 (表 4-1, 2)

刺激時唾液分泌量が介入により 1 mL/分以下から 1 mL/分以上に改善したもの (改善群) と、不変であったもの (不変群) に分け、それぞれの抗精神病薬の換算値を比較検討したところ、不変群は FGA 換算値が有意に多かったことから、FGA の服薬量が多いと唾液腺・口腔粘膜マッサージの効果を阻害する可能性が示唆された。また、抗精神病薬の服薬量を示す CP 換算値については有意差が認められず、唾液腺・口腔粘膜マッサージの効果を検討する場合には抗精神病薬の服薬量だけでなく、FGA, SGA 別の換算値を用いる必要性が示された。

2) 抗精神病薬の分類による検討

Okamoto A ら [68] は FGA を内服しているものは SGA のみ服薬しているものより有意に口腔水分量が少ないと報告している。本研究においても、FGA と SGA を併用したものは SGA 単独投与のものと比較し有意差は無いものの、刺激時唾液分泌量の増加量が少ない傾向を認めた。したがって、FGA の内服が唾液腺・口腔粘膜マッサージの効果を阻害した可能性が示唆された。それぞれ単独投与されたものを比較できれば、より明確な根拠が得られるが、本研究では FGA 単独投与のものは 1 名しかおらず、比較検討できなかった。

3) 抗精神病薬の種類による検討

近年、副作用は各抗精神病薬に固有であり、各薬剤の受容体親和性に依存するとの指摘がある[51, 65]。そこで、個々の薬剤の受容体親和性のなかでも唾液分泌に関連するムスカリン受容体親和性の高さと[69]、唾液分泌の増加量を比較検討したところ、FGAとSGAを併用したものは、ほとんどがムスカリン受容体親和性が高く、抗コリン作用の強いFGAであるレボメプロマジン[70]を内服しており、SGA単独投与のものはムスカリン受容体親和性の高いとされる抗精神病薬の内服[46, 51, 52]は認めなかった。したがって、FGAのなかでも、ムスカリン受容体親和性の高く、拮抗薬として働くレボメプロマジンが唾液腺・口腔粘膜マッサージの効果を阻害した可能性が示唆された。

以上の結果からFGAの内服が、唾液腺・口腔粘膜マッサージの効果を阻害し、FGAのなかでもレボメプロマジンが主に阻害に影響する可能性が示唆された。つまり唾液腺・口腔粘膜マッサージは、FGAのなかでもレボメプロマジンを内服していないものには、積極的に適応すべきであり、反対に内服している者に対しては、介入頻度の増加やその他の方法も併せて実施する必要があると思われる。

4. 本研究の限界

本研究は入院中の慢性統合失調症患者に対する唾液腺・口腔粘膜マッサージが唾液分泌の増加を促すことを報告した初めての研究である。一方、本研究はいくつかの限界を持っている。1つ目の限界は脱落が多く対象者数が不足していた点である。本研究は研究開始時にはサンプルサイズの不足はなかったが、先行研究からは予測されなかった脱落が発生し、対象者数が不足した。今後同様の研究を行う場合には、脱落者を想定しサンプルサイズをより多くする必要性が示唆された。2つ目の限界は薬剤の服薬期間による唾液分泌への影響について検討していない点である。統合失調症は慢性疾患であるため、患者ごとに薬剤の種類や量の個人差が大きく、さらに薬剤の内服は長期となるが、本研究では現在服薬している薬剤の種類および量を用いたため、過去の服薬状況の影響が考慮されていない。したがって、サンプルサイズを増やし個人差の影響を減少させるとともに、服薬期間についての検討も行っていく必要があると思われる。本研究は単一施設で同時期に行ったが、サンプルサイズを増やすには多施設での研究が必要となり、入院環境や治療、ケア状況、調査時期の統一など均一化できない可能性があり、別のバイアスが生じる可能性も考慮しなければならない。3つ目の限界は評価者と介入者を別にせず、盲検化しなかった点である。介入者は最終評価時に介入群、対照群が分かった状態で評価しており、結果に影響した可能性がある。しかし、複数の

調査員が関わることによる、被験者への精神面への影響や、指示が入りにくくなるなどの問題を考慮し、本研究では評価者と介入者を同じとした。結果として効果がみられた項目は刺激時唾液分泌量であり、評価者の意図は影響しにくい客観的評価であったことから、非盲検化の結果への影響は少なかったと考えている。しかし、今後は本研究で明らかになった問題について十分に検討を重ね改善し、再度検証を行っていく必要がある。

V. 結論

結論として、唾液腺・口腔粘膜マッサージは統合失調症患者の唾液分泌の増加を促す可能性が示唆された。また、定形抗精神病薬の内服が、唾液腺・口腔粘膜マッサージの効果を阻害し、定形抗精神病薬のなかでも主にレボメプロマジンが影響している可能性が示唆された。

VI. 図表

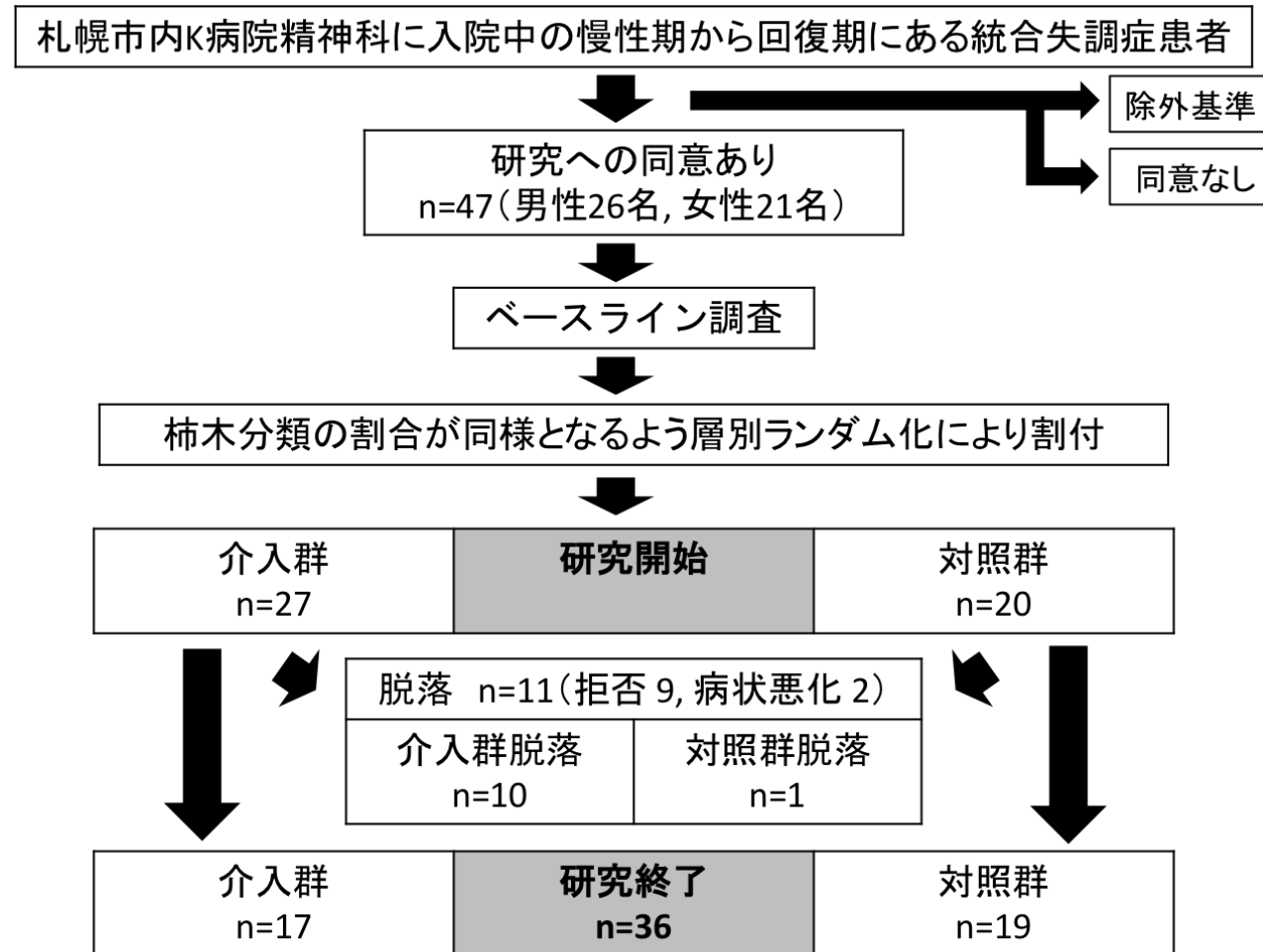


図1 本研究のプロトコル

表1 柿木分類

度数	所 見
0度(正 常):	口腔乾燥や唾液の粘性亢進はない.
1度(軽 度):	唾液が粘性亢進. やや唾液が少ない. 唾液が糸を引く.
2度(中程度):	唾液が極めて少ない. 細かい泡がみられる.
3度(重 度):	唾液が舌粘膜上にみられない.

引用文献: 18)柿木保明: 口腔乾燥症の病態と治療. 日補綴会誌 7: 136-141, 2015.

週	事前評価	割付	研究開始		2週後		4週後		8週後	介入終了
介入群	調査①			唾液腺・口腔 粘膜マッサージ	調査②	唾液腺・口腔 粘膜マッサージ	調査③	唾液腺・口腔 粘膜マッサージ	調査④	
対照群										
柿木分類, ガムテスト, 口腔湿潤度										
口腔細菌数, 舌圧,RSST										
血液検査値, 服薬状況, DIEPSS, BPRS,VAS										
性別, 年齢, BMI,GOHAI, 罹患期間										
RSST (Repetitive Saliva Swallowing Test), BPRS (Brief Psychiatry Rating Scale), DIEPSS (Drug Induced Extra Pyramidal Symptoms Scale), VAS (Visual Analogue Scale) , GOHAI (General Oral Health Assessment Index)										

図2 本研究の介入および評価スケジュール

① **うがい**をして、お口を潤します



② **舌の上**を前から後ろに人差し指でマッサージ



③ **舌の下**も左右に人差し指でマッサージ



④ **上あご**を前から後ろに人差し指でマッサージ



⑤ **頬**も前から後ろ、上下に人差し指でマッサージ



⑥ **上唇の内側**を左右に人差し指でマッサージ



⑦ **下唇の内側**を左右に人差し指でマッサージ



- ・ 1か所につき10往復
- ・ 1日3回(朝昼夕)

引用文献： 25) 阪井丘彦: ドライマウス 今日から改善・お口のかわき. 医歯薬出版株式会社, 東京, 2016. 改変

図3 唾液腺・口腔粘膜マッサージの方法

お口の健康（唾液腺）マッサージをしましょう！ 1日3回 やったら○をつけましょう！

11月

唾液がたくさん出て、お口が潤います

日	月	火	水	木	金	土
				1	2	3
				朝 ○	昼 ○	夕 ○
4	5	6	7	8	9	10
朝 ×	昼 ○	夕 ○	朝 ○	昼 ○	夕 ○	朝 ○
11	12	13	14	15	16	17
朝 ○	昼 ○	夕 ○	朝 ○	昼 ○	夕 ○	朝 ○
18	19	20	21	22	23	24
朝 ○	昼 ○	夕 ○	朝 ○	昼 ○	夕 ○	朝 ○
25	26	27	28	29	30	
朝 ○	昼 ○	夕 ○	朝 ○	昼 ○	夕 ○	

図4 被験者に配布した唾液腺・口腔粘膜マッサージ実施管理のためのカレンダー

表2 ベースライン時の被験者背景（脱落者除く） 群間比較

		介入群		対照群		p値
		n	平均値 ± SD	n	平均値 ± SD	
性別	男性	12	70.6%	7	36.8%	0.054
	女性	5	29.4%	12	63.2%	
年齢	歳	17	63.76 ± 8.09	19	59.47 ± 12.80	0.244
BMI	kg/m ²	17	22.41 ± 3.51	19	23.05 ± 5.11	0.672
Alb	g/dl	17	3.87 ± 0.39	19	3.83 ± 0.51	0.8
赤血球	10 ⁴ g/dl	17	432.82 ± 51.24	19	417.58 ± 49.22	0.303
Hb	g/dl	17	13.39 ± 1.36	19	12.73 ± 1.41	0.117
ヘマトクリット	%	17	40.38 ± 4.17	19	38.62 ± 4.25	0.228
総タンパク	g/dl	17	6.62 ± 0.42	19	6.67 ± 0.61	0.924
クレアチニン	mg/dl	17	0.70 ± 0.13	19	0.67 ± 0.13	0.428
罹患期間	年	17	36.06 ± 13.34	17	34.35 ± 9.77	0.673
CP換算値	mg	17	648.82 ± 459.19	19	944.74 ± 632.05	0.136
FGA換算値	mg	17	172.06 ± 235.56	19	97.37 ± 167.86	0.240
SGA換算値	mg	17	531.47 ± 318.70	19	847.37 ± 590.90	0.135
DZP換算値	mg	17	16.54 ± 11.62	19	10.32 ± 10.97	0.077
BP換算値	mg	17	3.12 ± 3.22	19	3.32 ± 2.65	0.717
BPRS		17	44.53 ± 10.28	19	47.05 ± 9.37	0.177
DIEPSS		17	2.24 ± 3.15	19	0.79 ± 1.08	0.121
刺激時唾液分泌量	mL/分	15	0.82 ± 0.75	15	1.27 ± 0.95	0.154
口腔乾燥の自覚度	mm	16	37.44 ± 31.99	19	38.37 ± 31.03	0.931
口腔湿潤度(舌背)	%	16	27.74 ± 2.79	19	28.95 ± 3.77	0.296
口腔湿潤度(頬)	%	17	28.69 ± 2.33	19	29.54 ± 2.74	0.323
口腔細菌数	× 10 ⁶ 個	17	8.22 ± 6.20	18	12.21 ± 10.56	0.186
舌圧	kPa	16	18.61 ± 8.62	19	24.61 ± 15.36	0.175
RSST	回	15	2.73 ± 1.62	17	4.53 ± 3.50	0.079
口腔関連QOL		16	47.94 ± 11.49	19	49.74 ± 8.56	0.599

Wilcoxon-test
X²-test

CP(Chlorpromazine), FGA(first-generation antipsychotic), SGA(second-generation antipsychotic),
DZP(Diazepam), BP(Biperiden), BPRS(Brief Psychiatry Rating Scale),
DIEPSS (Drug Induced Extra Pyramidal Symptoms Scale),
RSST (Repetitive Saliva Swallowing Test), SD (standard deviation)

表3 ベースライン時の被験者背景 非脱落群と脱落群の比較

		被験者 (非脱落群)		脱落群		p 値
		n	平均値 ± SD	n	平均値 ± SD	
性別	男性	19	47.2%	7	63.6%	0.731
	女性	17	52.8%	4	36.4%	
年齢	歳	36	61.50 ± 10.90	11	58.55 ± 15.00	0.744
BMI	kg/m ²	36	22.75 ± 4.38	11	22.41 ± 3.15	0.706
Alb	g/dl	36	3.85 ± 0.45	11	3.89 ± 0.45	0.782
赤血球	10 ⁴ g/dl	36	424.78 ± 50.06	11	421.55 ± 55.65	0.960
Hb	g/dl	36	13.04 ± 1.41	11	13.08 ± 1.64	0.598
ヘマトクリット	%	36	39.45 ± 4.25	11	39.26 ± 4.74	0.890
総タンパク	g/dl	36	6.65 ± 0.52	11	6.69 ± 0.64	0.668
クレアチニン	mg/dl	36	0.69 ± 0.13	11	0.68 ± 0.06	0.821
罹患期間	年	34	35.21 ± 11.54	11	36.55 ± 13.76	0.692
CP換算値	mg	36	805.00 ± 569.46	11	903.18 ± 573.48	0.606
FGA換算値	mg	36	132.64 ± 203.19	11	117.73 ± 218.88	0.522
SGA換算値	mg	36	698.19 ± 501.58	11	805.91 ± 529.61	0.588
DZP換算値	mg	36	13.26 ± 11.56	11	22.70 ± 20.65	0.185
BP換算値	mg	36	3.22 ± 2.89	11	4.45 ± 2.42	0.182
BPRS		36	45.86 ± 9.75	11	49.09 ± 10.06	0.320
DIEPSS		36	1.47 ± 2.38	11	2.27 ± 3.64	0.679
刺激時唾液分泌量	mL/分	30	1.05 ± 0.87	11	1.15 ± 0.99	0.788
口腔乾燥の自覚度	mm	35	37.94 ± 31.01	11	38.55 ± 28.88	0.866
口腔湿潤度(舌背)	%	35	28.39 ± 3.36	11	28.65 ± 2.01	0.797
口腔湿潤度(頬)	%	36	29.14 ± 2.55	11	28.29 ± 2.21	0.280
口腔細菌数	× 10 ⁶ 個	35	10.27 ± 8.83	11	8.13 ± 12.80	0.146
舌圧	kPa	35	21.87 ± 12.92	10	29.04 ± 16.11	0.185
RSST	回	32	3.69 ± 2.89	11	4.27 ± 3.35	0.633
口腔関連QOL		35	48.91 ± 9.90	11	49.36 ± 10.65	0.708

Wilcoxon-test
X²-test

CP(Chlorpromazine), FGA(first-generation antipsychotic), SGA(second-generation antipsychotic),
DZP(Diazepam), BP(Biperiden), BPRS(Brief Psychiatry Rating Scale),
DIEPSS (Drug Induced Extra Pyramidal Symptoms Scale),
RSST (Repetitive Saliva Swallowing Test), SD (standard deviation)

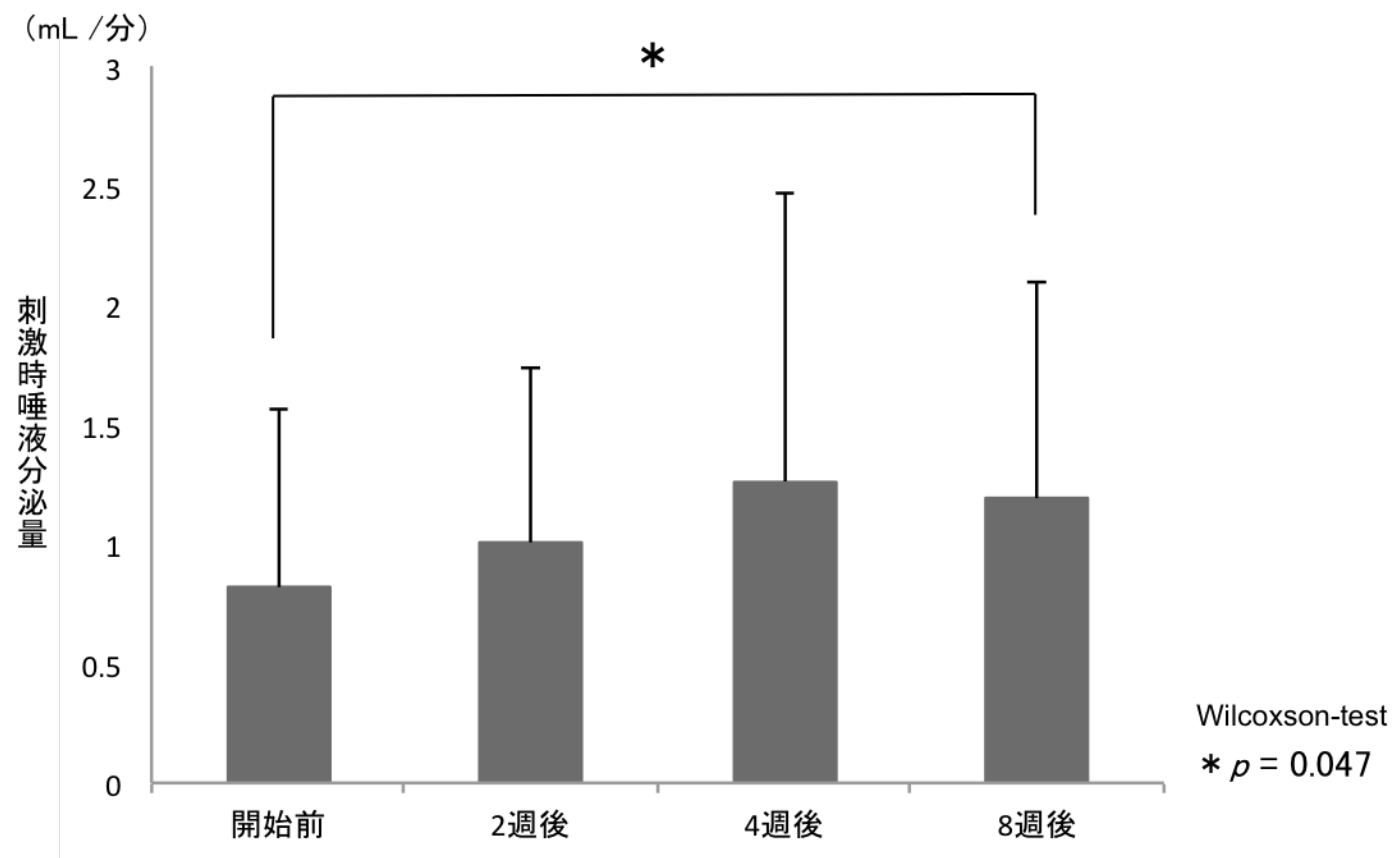


図5 刺激時唾液分泌量の経過（介入群）

表4 介入効果の検証

		介入群				対照群			
		事前		事後	p値	事前		事後	p値
柿木分類	度	0	8 (47.1%)	10 (58.8%)	0.312	10 (52.6%)		12 (63.2%)	0.281
		1	4 (23.5%)	5 (29.4%)		5 (26.3%)		4 (21.1%)	
		2	4 (23.5%)	1 (5.9%)		2 (10.5%)		2 (10.5%)	
		3	1 (5.9%)	1 (5.9%)		2 (10.5%)		1 (5.3%)	
刺激時唾液分泌量	mL/分		0.82 ± 0.75	1.19 ± 0.92	0.047 *	1.27 ± 0.95		1.52 ± 1.00	0.112
口腔湿潤度(舌背)	%		27.74 ± 2.79	28.75 ± 3.04	0.205	28.95 ± 3.77		29.81 ± 2.02	0.383
口腔湿潤度(頬)	%		28.69 ± 2.33	29.84 ± 2.54	0.177	29.54 ± 2.74		28.73 ± 2.00	0.372
口腔乾燥の自覚度	mm		37.44 ± 31.99	36.67 ± 28.77	0.937	38.37 ± 31.03		47.06 ± 31.86	0.569
口腔細菌数	× 10 ⁶ 個		8.22 ± 6.20	7.13 ± 5.33	0.266	12.21 ± 10.56		11.21 ± 7.94	0.879
舌圧	kPa		18.61 ± 8.62	21.63 ± 11.77	0.134	24.61 ± 15.36		25.44 ± 15.82	0.962
RSST	回		2.73 ± 1.62	3.00 ± 1.25	0.467	4.53 ± 3.50		3.89 ± 3.03	0.308

Wilcoxon-test

*: $p < 0.05$

介入群		F値		
		主効果(グループ)	主効果(期間)	交互作用
刺激時唾液分泌量	mL/分	1.613	7.262 *	0.253
口腔湿潤度(舌背)	%	1.833	2.532	0.035
口腔湿潤度(頬)	%	0.04	0.112	3.946
口腔乾燥の自覚度	mm	0.745	0.003	0.429
口腔細菌数	× 10 ⁶ 個	3.212	0.531	0.001
舌圧	kPa	1.601	0.889	1.335
RSST	回	3.011	0.063	0.827

二元配置分散分析

*: $p < 0.05$

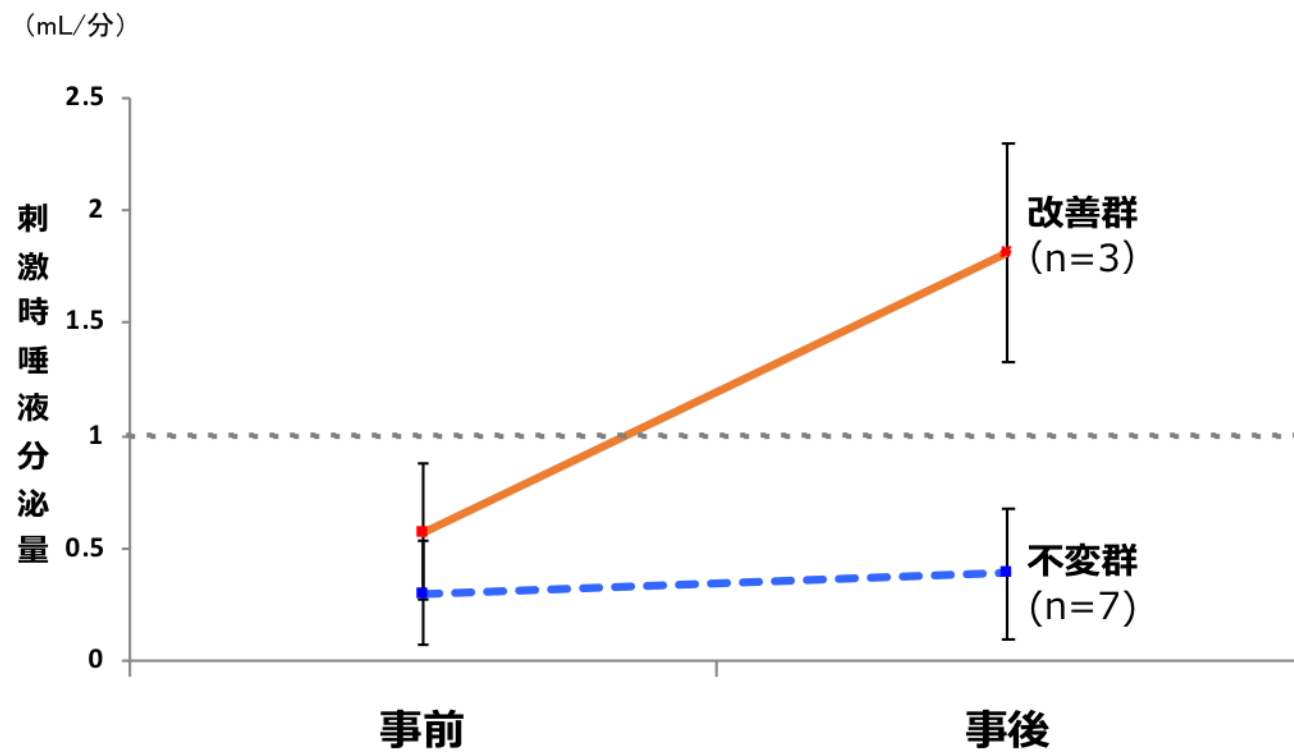


図6 介入群における刺激時唾液分泌量の介入前後の変化

表5 刺激時唾液分泌量と各換算値の関連

	改善群		不変群		<i>p</i> 値
	<i>n</i>	平均値 ± SD	<i>n</i>	平均値 ± SD	
CP換算値 (mg)	3	490.00 ± 330.45	7	600.71 ± 306.91	0.5688
FGA換算値 (mg)	3	3.33 ± 5.77	7	193.57 ± 229.72	0.0499 *
SGA換算値 (mg)	3	486.67 ± 325.63	7	407.14 ± 234.84	0.4902
BP換算値 (mg)	3	5.67 ± 3.51	7	3.14 ± 3.29	0.2946

Wilcoxon-test

*: $p < 0.05$

CP(Chlorpromazine), FGA(first-generation antipsychotic), SGA(second-generation antipsychotic), BP(Biperiden), SD (standard deviation)

表6 抗精神病薬の服薬方法と刺激時唾液増加量の関連

	刺激時唾液増加量		<i>p</i> 値
	n	平均値(mg)±SD	
SGA単独投与	5	0.82 ± 0.83	0.1615
FGA, SGA併用	9	0.15 ± 0.13	

Wilcoxon-test

FGA(first-generation antipsychotic), SGA(second-generation antipsychotic), SD (standard deviation)

VII. 引用文献

- [1] Owen M. J, Sawa A, Mortensen P. B: Schizophrenia. *Lancet*. 2016; **388**: 86-97.
- [2] 厚生労働省: 患者調査. 2014. https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12201000-Shakaiengokyokushougaihokenfukushibu-Kikakuka/0000108755_12.pdf (2019.5.12 参照)
- [3] Dougall A, Fiske J: Access to special care dentistry, part 6. Special care dentistry services for young people. *British dental journal*. 2008; **205**: 235-249.
- [4] Đorđević V, Dejanović SD, Janković L, et al.: Schizophrenia and Oral Health - Review of the Literature. *Balkan J Dental Med*. 2016; **20**: 15-21.
- [5] Yang M, Chen P, He M X, et al.: Poor oral health in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2018; **201**: 3-9.
- [6] Bertaud-Gounot V, Kovess-Masfety V, Perrus C, et al.: Oral health status and treatment needs among psychiatric inpatients in Rennes, France: a cross-sectional study. *BMC psychiatry*. 2013; **13**: 227.
- [7] Denis F, Milleret G, Wallenhorst T, et al.: Oral health in schizophrenia patients: A French Multicenter Cross-Sectional Study. *Presse Med*. 2019; **48**: e89-e99.
- [8] Kulkarni D P, Kamath V D, Stewart J T: Swallowing Disorders in Schizophrenia. *Dysphagia*. 2017; **32**: 467-471.
- [9] Weiden P J, Citrome L, Alva G, et al.: A trial evaluating gradual- or immediate-switch strategies from risperidone, olanzapine, or aripiprazole to iloperidone in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014; **153**: 160-168.
- [10] 阿部貴恵, 柏崎晴彦, 山口友隆, et al.: 統合失調症患者における口腔ケア介入研究. *北海道大学歯学雑誌*. 2008; **29**: 169-180.
- [11] 阿部貴恵, 柏崎晴彦, 山口友隆, et al.: 統合失調症を有する高齢者患者における口腔ケアの介入効果. *老年歯科*. 2010; **24**: 337-343.
- [12] Jia J, Shen J, Liu F. H, et al.: Effectiveness of Electroacupuncture and Electroconvulsive Therapy as Additional Treatment in Hospitalized Patients With Schizophrenia: A Retrospective Controlled Study. *Front Psychol*. 2019; **10**: 2306.
- [13] Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al.: Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; **379**: 2063-2071.

- [14] Khan A, Faucett J, Morrison S, et al.: Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. *JAMA Psychiatry*. 2013; **70**: 1091-1099.
- [15] Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, et al.: 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009; **374**: 620-627.
- [16] Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, et al.: Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res*. 2012; **134**: 219-225.
- [17] 秋本和宏, 下山和弘: 薬物による口腔乾燥症とその対処法. *老年歯学*. 2004; **19**: 178-183.
- [18] 柿木保明: 補綴装置および歯の延命のために Part 5-口腔内環境の劣化- 口腔乾燥症の病態と治療. *日本補綴歯科学会誌*. 2015; **7**: 136-141.
- [19] Ono K, Uchiyama K: Evaluation of a New Salivary Gland Massage with Oil for Elderly Nursing Home Residents. *International Journal of Physical Therapy & Rehabilitation*. 2017; **3**: 129.
- [20] Sugiyama T, Ohkubo M, Honda Y, et al.: Effect of swallowing exercises in independent elderly. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2013; **54**: 109-115.
- [21] 前田さおり, 松山美和, 坂東高志: 高齢血液透析患者に対する口腔機能訓練の効果. *日摂食嚥下リハ会誌*. 2016; **20**: 23-30.
- [22] Ibayashi H, Fujino Y, Pham TM, et al.: Intervention study of exercise program for oral function in healthy elderly people. *Tohoku J Exp Med*. 2008; **215**: 237-245.
- [23] 斉藤美香, 石山直欣, 渡辺郁馬, et al.: A Study of Massage to Stimulate the Secretion of Saliva -For the Disabled Elderly with Dementia-. *Japanese Journal of Gerodontology*. 1999; **13**: 183-188.
- [24] 原久美子: 唾液腺マッサージによる唾液腺機能賦活に関する研究. *広島大学歯学雑誌*. 2016; **40**: 10-29.
- [25] 阪井丘芳: *ドライマウス 今日から改善・お口のかわき*. 医歯薬出版株式会社, 東京, 2016.
- [26] 阪井丘芳: 唾液と口腔機能の関わり. *日静脈経腸栄会誌*. 2016; **31**: 675-680.
- [27] 玉置盛浩, 山本一彦, 井上和也, et al.: 長期経管栄養者における口腔粘膜湿潤

度と口腔ケア介入による効果. *障害者歯科雑誌*. 2008; **29**: 40-44.

[28] Inada T, Inagaki A: Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015; **69**: 440-447.

[29] Chon P Y, Kanba S, Chong M Y, et al.: To use the brief psychiatric rating scale to detect disorganized speech in schizophrenia: Findings from the REAP-AP study. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018; **34**: 113-119.

[30] Inada T: *DIEPSS : a second-generation rating scale for antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms : drug-induced extrapyramidal symptoms scale*. Seiwa Shoten Publishers, Tokyo, 2009.

[31] Gotoh S, Watanabe Y, Fujibayashi T: Validity of stimulated whole saliva collection as a sialometric evaluation for diagnosing Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005; **99**: 299-302.

[32] Fukushima Y, Yoda T, Araki R, et al.: Evaluation of oral wetness using an improved moisture-checking device for the diagnosis of dry mouth. *Oral Science International*. 2017; **14**: 33-36.

[33] Murakami M, Nishi Y, Kamashita Y, et al.: Relationship between medical treatment and oral dryness diagnosed by oral moisture-checking device in patients with maxillofacial prostheses. *Journal of prosthodontic research*. 2009; **53**: 67-71.

[34] Nittayananta W, Chanowanna N, Pruphetkaew N, et al.: Relationship between xerostomia and salivary flow rates in HIV-infected individuals. *J Investig Clin Dent*. 2013; **4**: 164-171.

[35] Chon P Y, Kanba S, Chong M Y, et al.: To use the brief psychiatric rating scale to detect disorganized speech in schizophrenia: Findings from the REAP-AP study. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018; **34**: 113-119.

[36] Ryu M, Ueda T, Saito T, et al.: Oral environmental factors affecting number of microbes in saliva of complete denture wearers. *J Oral Rehabil*. 2010; **37**: 194-201.

[37] Pedersen A M, Bardow A, Jensen S B, et al.: Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral diseases*. 2002; **8**: 117-129.

[38] Herrmann G, Muller K, Behr M, et al.: Xerostomia and its impact on oral health-related quality of life. *Z Gerontol Geriatr*. 2017; **50**: 145-150.

[39] Kikutani T, Tamura F, Takahashi Y, et al.: A novel rapid oral bacteria detection apparatus for effective oral care to prevent pneumonia. *Gerodontology*.

2012; **29**: e560-565.

[40] Tsuga K, Maruyama M, Yoshikawa M, et al.: Manometric evaluation of oral function with a hand-held balloon probe. *J Oral Rehabil*. 2011; **38**: 680-685.

[41] Persson E, Wardh I, Ostberg P: Repetitive Saliva Swallowing Test: Norms, Clinical Relevance and the Impact of Saliva Secretion. *Dysphagia*. 2019; **34**: 271-278.

[42] Naito M, Suzukamo Y, Nakayama T, et al.: Linguistic adaptation and validation of the General Oral Health Assessment Index (GOHAI) in an elderly Japanese population. *J Public Health Dent*. 2006; **66**: 273-275.

[43] Yamanashi H, Shimizu Y, Higashi M, et al.: Validity of maximum isometric tongue pressure as a screening test for physical frailty: Cross-sectional study of Japanese community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2018; **18**: 240-249.

[44] Tamura F, Mizukami M, Ayano R, et al.: Analysis of feeding function and jaw stability in bedridden elderly. *Dysphagia*. 2002; **17**: 235-241.

[45] Kahn R S, Sommer I E, Murray R M, et al.: Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; **1**: 15067.

[46] 長嶺敬彦: 予測して防ぐ抗精神病薬の「身体副作用」. 医学書院, 東京, 2016.

[47] 福田正人, 糸川昌成, 村井俊哉, et al.: 統合失調症. 医学書院, 東京, 2015.

[48] Anil S, Vellappally S, Hashem M, et al.: Xerostomia in geriatric patients: a burgeoning global concern. *J Investig Clin Dent*. 2016; **7**: 5-12.

[49] Millsop J W, Wang E A, Fazel N: Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clin Dermatol*. 2017; **35**: 468-476.

[50] Wolff A, Joshi R K, Ekstrom J, et al.: A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs in R&D*. 2017; **17**: 1-28.

[51] Stroup T S, Gray N: Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018; **17**: 341-356.

[52] Lieberman J A 3rd: Managing anticholinergic side effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004; **6**: 20-23.

[53] Lambert T J: Switching antipsychotic therapy: what to expect and clinical strategies for improving therapeutic outcomes. *J Clin Psychiatry*. 2007; **68 Suppl 6**: 10-13.

[54] 日本神経精神薬理学会: 統合失調症ガイドライン. 医学書院, 東京, 2016.

- [55] Ghezzi E M, Lange L A, Ship J A: Determination of variation of stimulated salivary flow rates. *Journal of dental research*. 2000; **79**: 1874-1878.
- [56] Navazesh M: Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci*. 1993; **694**: 72-77.
- [57] Sumida T, Azuma N, Moriyama M, et al.: Clinical practice guideline for Sjogren's syndrome 2017. *Mod Rheumatol*. 2018; **28**: 383-408.
- [58] Yamada H, Nakagawa Y, Nomura Y, et al.: Preliminary results of moisture checker for Mucus in diagnosing dry mouth. *Oral diseases*. 2005; **11**: 405-407.
- [59] Fujimaki Y, Tsunoda K, Ishimoto S, et al.: Non-invasive objective evaluation of radiotherapy-induced dry mouth. *J Oral Pathol Med*. 2014; **43**: 97-102.
- [60] Veerabhadrappe S K, Chandrappe P R, Patil S, et al.: Evaluation of Xerostomia in Different Psychological Disorders: An Observational Study. *J Clin Diagn Res*. 2016; **10**: Zc24-zc27.
- [61] de Leon J: Polydipsia--a study in a long-term psychiatric unit. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003; **253**: 37-39.
- [62] Goldman M B: The assessment and treatment of water imbalance in patients with psychosis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2010; **4**: 115-123.
- [63] Hawken E R, Crookall J M, Reddick D, et al.: Mortality over a 20-year period in patients with primary polydipsia associated with schizophrenia: a retrospective study. *Schizophr Res*. 2009; **107**: 128-133.
- [64] Fukushima Y, Sano Y, Isozaki Y, et al.: A pilot clinical evaluation of oral mucosal dryness in dehydrated patients using a moisture-checking device. *Clin Exp Dent Res*. 2019; **5**: 116-120.
- [65] Grunder G, Heinze M, Cordes J, et al.: Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study. *Lancet Psychiatry*. 2016; **3**: 717-729.
- [66] Leucht S, Corves C, Arbter D, et al.: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009; **373**: 31-41.
- [67] Miyamoto S, Duncan G E, Marx C E, et al.: Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005; **10**: 79-104.

- [68] Okamoto A, Miyachi H, Tanaka K, et al.: Relationship between xerostomia and psychotropic drugs in patients with schizophrenia: evaluation using an oral moisture meter. *J Clin Pharm Ther.* 2016; **41**: 684-688.
- [69] Mohandoss A A, Thavarajah R: Salivary Flow Alteration in Patients Undergoing Treatment for Schizophrenia: Disease-Drug-Target Gene/Protein Association Study for Side-effects. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2019; **9**: 286-293.
- [70] Lal S, Nair N P, Cecyre D, et al.: Levomepromazine receptor binding profile in human brain--implications for treatment-resistant schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica.* 1993; **87**: 380-383.