

# 구강건조증 환자에서 필로카핀 함유 껌 사용에 따른 전타액내 항균성분의 변화

서울대학교 치과대학 구강내과·진단학 교실<sup>1</sup>  
서울대학교 치과대학 치과마취학교실<sup>2</sup>

박문수<sup>1</sup> · 이승우<sup>1</sup> · 정성창<sup>1</sup> · 김영구<sup>1</sup> · 염광원<sup>2</sup>

## 목 차

- I. 서 론
- II. 연구대상 및 방법
- III. 연구결과
- IV. 고 찰
- V. 결 론
- 참고문헌
- 영문초록

## I. 서 론

구강내의 항상성 유지에 가장 중요한 역할을 하는 타액은 윤활, 미각, 소화, 항균 작용 및 구강 조직 보호 작용 등 매우 중요하고 다양한 생물학적 기능을 수행한다.<sup>1,3)</sup>

타액의 구성 성분은 수분과 여러 가지 전해질 이외에 여러 단백질과 지질을 포함하고 있다. 이 단백질들은 크게 나눠서 면역 글로불린(immunoglobulin), 비면역 글로불린 방어인자(non-immunoglobulin), salivary mucin과 같은 당단백질과 효소 등으로 나누어 진다.<sup>1,4)</sup>

타액 면역글로불린은 IgG, IgA, IgM 등이 있

으며 혈청에서와는 달리 이량체(dimer)인 secretory form의 IgA(sIgA)가 주성분이고, 타액내 sIgA가 항원과 결합함으로써 항원의 작용을 막아 점막방어에 일차적 역할을 한다는 점에서는 이견이 없다. 타액내 IgM은 초기에는 혈청내 IgM과 동일하다고 생각되어 졌으나 IgA와 유사하게 secretory component(SC)가 관계하는 것으로 밝혀졌다. 하지만 sIgM은 sIgA 만큼 proteolytic activity에 저항성이 크지 않으므로 sIgA 만큼 점막방어에 기능적 의미가 있는지는 정확하지는 않지만 지금까지의 보고로는 선택적인 IgA 결핍이 있는 환자에서 보충적인 역할을 할 것으로 기대된다. 타액내 IgG의 근원은 주로 치은열구 분비물로서 구강내에서 그 기능적 의미는 보호작용과 함께 항원의 점막침투를 증가시킬 가능성과 같은 유해작용이 함께 고려되고 있지만 이에 대한 연구는 부족한 실정이다. 그외 타액내 IgD 및 IgE의 역할은 현재로서는 불분명하다.<sup>5,6)</sup>

타액 단백질의 두 번째 요소인 비면역 글로불린 방어인자의 항세균 효과는 혈액내의 항체와는 달리 항원에 미리 노출되어있지 않아도 항상 생성이 된다는 사실이다. 이들중 대부분이 인체

\* 이 연구는 '96년도 서울대학교 병원 임상연구비(01-1996-071-0) 지원에 의한 결과임

분비물 속에 포함되어 있고 특히 lysozyme, lactoferrin, peroxidase 등은 땀, 눈물, 타액에 공통적으로 많이 포함되어 있다. Lysozyme은 muramidase activity에 의해 세균의 cell wall을 파괴하며 lactoferrin은 iron에 높은 친화도를 보이는 물질로 세균에게 필수 물질인 iron을 결핍시켜 항균효과를 발휘한다. Peroxidase system은 SCN의 산화반응의 촉매 역할을 하여 매우 반응성이 강한 thiocyanate form인 OSCN을 생성한다. 이 반응생성물은 여러 미생물에 직접적인 독작용을 하게 된다.<sup>5,6)</sup>

구강건조증은 타액선 기능의 이상으로 야기되는 증상이지만, 환자가 호소하는 주관적인 구강건조감이 반드시 타액분비율의 감소와 관련을 가지는 것은 아니다. 즉, 타액이외의 요소 예를 들면, 환자의 인지도(cognitive state), 정신적 고민(psychologic distress), 구호흡(mouth breathing), 감각 변화(sensory alteration) 등에 의해서도 환자들은 구강건조감을 느낄 수가 있다.<sup>7)</sup> 타액선 기능 이상에 의한 구강건조증은 약물 복용에 의한 부작용, 두경부의 방사선조사에 의해 발생하기도 하며, 또는 헤르페스 증후군과 같은 전신질환과 관련되어 나타나기도 한다.<sup>3,4,8,9)</sup> 이중 약물 복용에 의한 구강건조증이 가장 빈번하며, 구강건조증을 유발할 수 있는 약물로는 항콜린성 약물이 대표적이고, 그 외에 안정제, 정신병 치료제, 항우울제, 이뇨제 등도 타액 분비율을 감소시킨다.<sup>4,8)</sup> 또한, 구강건조증은 이차적으로 광범위한 치아우식증과 치주질환의 원인이 되기도 하며, 저작곤란, 연하곤란, 발음곤란과 함께 높은 캔디다증의 발병원인이 되기도 하는데, 이들 질환은 환자들의 삶의 질을 현저히 저하시킨다.<sup>1,6)</sup>

현재까지의 구강건조증의 치료법으로는 타액분비촉진제로서 여러 약물을 사용하거나 기계적인 타액분비촉진제로 껌을 저작하거나, 인공타액과 같은 인공대체물을 사용하는 방법이 있으며,<sup>2,6)</sup> 이중 약물을 사용한 타액분비촉진은 많은 학자들에 의해 연구되고 있는 중으로 현재까지는 필로카핀이 타액분비촉진 효과면에 있어서 탁월한 것으로 알려져 있다.<sup>10-21)</sup> 필로카핀은 cholinergic agonist로 건강한 개체는 물론 타액

분비율이 저하된 환자에서도 타액 분비를 촉진하는데, 경구 투여된 필로카핀은 적어도 1-2시간 이내에 분비율을 최대로 촉진시키며 대조군에 비해 약 2-10배 정도의 타액분비촉진 효과를 가진 것으로 알려져 있다.<sup>22)</sup> 앞으로 더 연구가 필요하긴 하지만, 두경부에 방사선 조사를 받은 환자에서 방사선 조사전과 조사도중에 필로카핀을 투여하는 경우 구강건조증의 예방이 어느정도 가능하다는 연구 결과도 있다.<sup>16)</sup>

현재 구강건조증 치료를 위해 사용되는 필로카핀 제제는 주로 5mg의 정제(tablet) 또는 캡슐(capsule)이 주로 사용되며, 간혹 2%의 solution이 사용되기도 한다. 1994년 이 등<sup>5)</sup>에 의해 필로카핀의 새로운 투여 방법으로서 필로카핀을 함유한 껌을 구강건조증 환자에게 사용한 바가 있으나, 필로카핀에 의한 약리 효과와 저작에 의한 효과를 동시에 고려하고, 타액내 항균성분의 변화를 관찰한 논문은 거의 전무한 실정이다.

본 연구는 구강건조증 환자를 대상으로 필로카핀을 함유한 껌의 사용이 타액 분비율과 전타액내 주요 항균성분의 농도와 분비율에 미치는 영향을 검증하여 이를 향후 구강건조증 환자의 치료와 예방에 이용하고자 시행되었다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

서울대학교 치과병원 구강진단과에 구강건조감을 주소로 내원한 환자의 타액 분비율을 측정하여 안정시 전타액과 자극성 전타액의 분비율이 각각 분당 0.15ml, 1.0ml 이하인 8명의 구강건조증 환자를 대상으로 하였다.

초진시 임상검사와 병력채취를 통하여 타액선이 자극에 반응하지 않는 비반응자와 심한 천식이나 심혈관계 질환이 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

### 2. 필로카핀 함유 껌의 복용방법

객관적으로 타액선 기능 이상이 입증된 구강

Table 1. Demographic characteristics of the subjects

Subject No.	Sex	Age
1	F	70
2	F	61
3	M	64
4	M	42
5	F	62
6	M	57
7	F	42
8	F	73
Mean Age±S.D.(years)		58.9±11.6

건조증 환자들에게 필로카핀 5mg이 함유된 껌을 하루 세 번 식간에 20분간 저작하도록 지시하였다.

### 3. 타액채취

타액 채취는 일중 변화에 의한 오차를 방지하기 위해 오전 9시부터 11시 사이에 시행하였으며, 검사 당일에는 내원하기전에 음식을 먹거나 음료를 마시는 것을 허용하지 않았고 금연도 지시하였다. 타액 채취전 의자에 앉은 상태에서 쉬도록 한 다음 입안을물로 헹구도록 하고 시작하기 직전에 입안에 고인 침을 삼키도록 지시하였다. 안정시 분비되는 혼합타액(unstimulated whole saliva)은 입술을 다물고 있다가 입안에 고인 타액을 1분에 1-2회 시험관에 빨도록 하며 이를 10분간 채취하여 분비량을 계산하였다. 자극성 전타액(stimulated whole saliva)은 첨가물이 없는 인공수지껌을 환자의 평균적인 저작 속도로 저작하면서 역시 1분에 1-2회 시험관에 빨도록 하여 이를 5분간 채취하여 분비량을 계산하였다. 채취 후 타액을 원심 침전하여, 침전물을 제거한 후 영하 20도에서 보관하였다.

### 4. 타액내 주요 항균 물질의 측정

#### (1) IgA, IgM

타액내 IgA과 IgM의 농도는 enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) 방법으로 정량하였다. 이 실험에서는 IgA의 경우 희석액(50mM Tris buffer, 0.15M NaCl, pH:7.5)으로 시료를 10배 희석한 후 0.02M dithiothreitol(DTT)로 전처리된 100 $\mu$ l의 검체를, IgM의 경우 희석하지 않은 100 $\mu$ l의 검체를 순차적으로 희석된 standard (human IgA & human IgM, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)와 함께 96well이 있는 microtiterplate에 coating 한후 37 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 배양하였다.

배양 후 세척액(0.05% Tween 20, 50mM Tris buffer, 0.15M NaCl, pH:7.5)으로 6회 세척한 후에 비특이적인 부착을 방지하기 위해 blocking solution(5% bovine serum albumin, 50mM Tris buffer, 0.15M NaCl, pH:7.5) 100 $\mu$ l로 coating한 후 1시간 동안 배양하였다. 배양 후 다시 세척액으로 세척 후 1:1000으로 희석된 100 $\mu$ l의 goat anti-human IgA과 IgM(peroxidase conjugate, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)를 각 well에 coating한 후 다시 배양과 세척을 반복하였다.

세척 후 발색을 위해 substrate인 OPD(o-Phenylenediamine Dihydrochloride) tablet set (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)을 각 well에 첨가하고 상온의 암실에서 30분간 배양후 ELISA reader(EIA reader model 312A, Bio-Rad Lab., Hemel Hempstead., UK)로 405nm에서 흡광도를 측정하였다.

각 검체에 대한 측정치는 2차례 시행하여 평균값을 얻은 후 standard curve를 이용하여 농도를  $\mu$ g/ml로 표시하였다.

#### (2) Lactoferrin, Lysozyme

Lactoferrin과 lysozyme의 정량은 indirect ELISA법을 이용하였다. 요약하면, 희석액(50mM Tris buffer, 0.15M NaCl, pH:7.5)으로 시료를 10배 희석한 후 100 $\mu$ l의 검체를 순차적으

로 희석된 standard 즉, human milk lactoferrin (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA), human lysozyme(DAKO Co., Denmark)과 함께 96well이 있는 microtiterplate에 coating 한후 37°C에서 2시간 동안 배양하였다.

배양 후 세척액(0.05% Tween 20, 50mM Tris buffer, 0.15M NaCl, pH:7.5)으로 6회 세척한 후에 비특이적인 부착을 방지하기 위해 blocking solution(5% bovine serum albumin, 50mM Tris buffer, 0.15M NaCl) 100  $\mu$ l로 coating한 후 1시간 동안 배양하였다. 배양 후 다시 세척액으로 세척 후 1차항체인 각각 1:1000으로 희석된 100 $\mu$ l의 goat anti-human lactoferrin(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)과 anti-human lysozyme(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)을 각 well에 coating한 후 다시 배양과 세척을 반복한다. 세척 후 2차항체인 1:3000으로 희석된 goat anti-rabbit IgG(peroxidase conjugate, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)로 각 well을 coating한 후 면역글로불린과 같은 방법으로 substrate인 OPD (o-Phenylenediamine Dihydrochloride) tablet set(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)를 이용하여 발색시킨 후 농도를 구하였다.

## 5. 통계처리

실험군내의 시간 경과에 따른 효과를 검증하기 위해 paired t-test와 Wilcoxon signed ranks test를 시행하였다.

## III. 연구결과

### 1. 안정시 및 자극시 전타액 분비율의 변화 (Table 2, Fig. 1)

안정시 및 자극시 전타액의 분비율은 필로카핀 함유 껌의 사용 후 유의하게 증가하였으며, 안정시 전타액의 분비율 증가폭은 자극시 전타액의 분비율 증가폭에 비해 컸다.

### 2. 필로카핀 함유 껌 사용 후 안정시 및 자극시 전타액내 IgA 농도와 분비율의 변화 (Table 3, Fig. 2)

안정시 및 자극시 전타액내 IgA의 농도는 필로카핀 함유 껌의 사용 후 증가하는 경향이 있었으나 통계학적인 유의성은 없었고, IgA의 분비율은 안정시 및 자극시 전타액에서 모두 유의하게 증가하였다.

### 3. 필로카핀 함유 껌 사용 후 안정시 및 자극시 전타액내 IgM 농도와 분비율의 변화 (Table 4, Fig. 3)

안정시 및 자극시 전타액내 IgM의 농도는 증가하는 경향을 보였으나 치료 후 1주 안정시 전타액을 제외하고는 통계학적인 유의성은 발견되지 않았으며, IgM의 분비율은 안정시와 자극시 전타액에서 모두 증가하는 경향이 관찰되었으며 치료 후 1주의 자극시 전타액을 제외하고는 통계학적으로 유의성 있는 차이가 있었다.

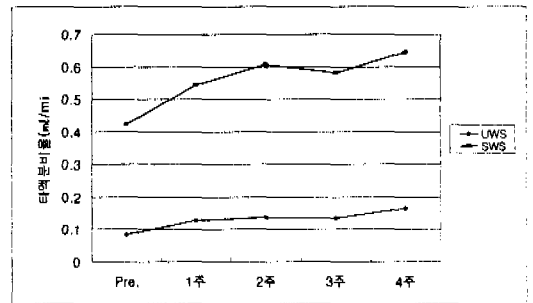


Fig. 1. 필로카핀 함유 껌 사용 후 안정시와 자극시 전타액의 분비율 변화(ml/min)

UWS : Unstimulated Whole Saliva

SWS : Stimulated Whole Saliva

Pre : 필로카핀 함유 껌 사용 전

1주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 1주

2주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 2주

3주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 3주

4주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 4주

Table 2. 필로카핀 함유 껌 사용 후 안정시와 자극시 전타액의 분비율 변화(μl/min)

	Pre-treatment	1 week	2 weeks	3 weeks	4 weeks
Unstimulated whole saliva flow rate(n=8)	0.083±0.057	0.128±0.063*	0.136±0.096*	0.135±0.084*	0.164±0.081*
Stimulated whole saliva flow rate(n=8)	0.421±0.230	0.544±0.236*	0.606±0.260*	0.581±0.298*	0.644±0.352*

\* : Statistically significant(p<0.05)

Pre-treatment : 필로카핀 함유 껌 사용 전

1 week : 필로카핀 함유 껌 사용 후 1주

2 weeks : 필로카핀 함유 껌 사용 후 2주

3 weeks : 필로카핀 함유 껌 사용 후 3주

4 weeks : 필로카핀 함유 껌 사용 후 4주

Table 3. 필로카핀 함유 껌 사용 후 안정시와 자극시 전타액내 IgA의 농도(μg/ml)와 분비율(μg/min)의 변화

		Pre-treatment	1 week	2 weeks	3 weeks	4 weeks
Unstimulated whole saliva(n=8)	Concentration	42.498 ±37.616	59.326 ±32.475	70.245 ±45.553	71.420 ±43.882	66.203 ±39.256
	Secretion rate	3.800 ±5.277	7.296 ±5.797*	10.538 ±9.569*	11.759 ±12.196*	11.889 ±10.818*
Stimulated whole saliva(n=8)	Concentration	59.417 ±17.813	64.948 ±23.866	93.675 ±30.918*	82.503 ±34.047	103.037 ±47.200
	Secretion rate	25.345 ±14.857	33.771 ±13.515*	53.949 ±18.798*	51.496 ±33.149*	67.661 ±43.418*

\* : Statistically significant(p<0.05)

Pre-treatment : 필로카핀 함유 껌 사용 전

1 week : 필로카핀 함유 껌 사용 후 1주

2 weeks : 필로카핀 함유 껌 사용 후 2주

3 weeks : 필로카핀 함유 껌 사용 후 3주

4 weeks : 필로카핀 함유 껌 사용 후 4주

4. 필로카핀 함유 껌 사용 후 안정시 및 자극시 전타액내 lactoferrin 농도와 분비율의 변화 (Table 5, Fig. 4)

안정시 및 자극시 전타액내 lactoferrin의 농도는 치료 전후 유의한 변화가 관찰되지 않았으나, lactoferrin의 분비율은 치료후에 증가하는 경향이 관찰되었고 치료 후 1주의 안정시 전타액을

제외하고는 통계학적으로 유의성 있는 차이가 있었다.

5. 필로카핀 함유 껌 사용 후 안정시 및 자극시 전타액내 lysozyme 농도와 분비율의 변화 (Table 6, Fig. 5)

안정시 및 자극시 전타액내 lysozyme의 농도

Table 4. 필로카핀 함유 껌 사용 후 안정시와 자극시 전타액내 IgM의 농도( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )와 분비율( $\mu\text{g}/\text{min}$ )의 변화

		Pre-treatment	1 week	2 weeks	3 weeks	4 weeks
Unstimulated whole saliva(n=8)	Concentration	0.863 $\pm 0.407$	1.434 $\pm 0.650^*$	1.089 $\pm 0.685$	1.475 $\pm 1.275$	0.974 $\pm 0.394$
	Secretion rate	0.069 $\pm 0.051$	0.161 $\pm 0.086^*$	0.125 $\pm 0.089$	0.199 $\pm 0.249^*$	0.166 $\pm 0.110^*$
Stimulated whole saliva(n=8)	Concentration	1.589 $\pm 0.961$	1.606 $\pm 1.035$	2.002 $\pm 1.384$	1.971 $\pm 1.379$	2.187 $\pm 1.442$
	Secretion rate	0.649 $\pm 0.516$	0.878 $\pm 0.674$	1.078 $\pm 0.718^*$	1.303 $\pm 1.247^*$	1.348 $\pm 1.016^*$

\* : Statistically significant( $p < 0.05$ )

Pre-treatment : 필로카핀 함유 껌 사용 전

1 week : 필로카핀 함유 껌 사용 후 1주

2 weeks : 필로카핀 함유 껌 사용 후 2주

3 weeks : 필로카핀 함유 껌 사용 후 3주

4 weeks : 필로카핀 함유 껌 사용 후 4주

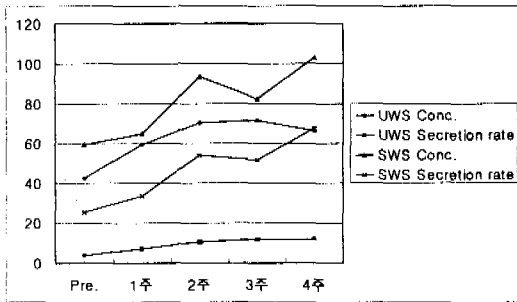


Fig. 2. 필로카핀 함유 껌 사용 후 안정시와 자극시 전 타액내 IgA의 농도( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )와 분비율( $\mu\text{g}/\text{min}$ )의 변화

UWS : Unstimulated Whole Saliva

SWS : Stimulated Whole Saliva

Pre. : 필로카핀 함유 껌 사용 전

1주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 1주

2주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 2주

3주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 3주

4주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 4주

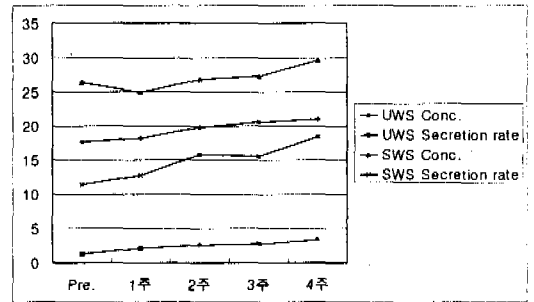


Fig. 4. 필로카핀 함유 껌 사용 후 안정시와 자극시 전 타액내 Lactoferrin의 농도( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )와 분비율( $\mu\text{g}/\text{min}$ )의 변화

UWS : Unstimulated Whole Saliva

SWS : Stimulated Whole Saliva

Pre. : 필로카핀 함유 껌 사용 전

1주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 1주

2주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 2주

3주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 3주

4주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 4주

는 치료 전후 유의한 변화가 관찰되지 않았으나, lysozyme의 분비율은 안정시 전타액에서 증가하는 경향이 있었고 치료 후 2주와 4주에서 유의

한 차이가 있었으며 자극시 전타액에서는 유의한 차이가 없었다.

Table 5. 필로카핀 함유 껌 사용 후 안정시와 자극시 전타액내 Lactoferrin의 농도( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )와 분비율( $\mu\text{g}/\text{min}$ )의 변화

		Pre-treatment	1 week	2 weeks	3 weeks	4 weeks
Unstimulated whole saliva(n=8)	Concentration	17.691 $\pm 10.430$	18.244 $\pm 9.963$	19.821 $\pm 9.262$	20.581 $\pm 7.322$	21.038 $\pm 7.819$
	Secretion rate	1.325 $\pm 1.153$	2.105 $\pm 1.303$	2.581 $\pm 1.732^*$	2.731 $\pm 1.960^*$	3.385 $\pm 2.205^*$
Stimulated whole saliva(n=8)	Concentration	26.450 $\pm 7.998$	24.894 $\pm 6.355$	26.866 $\pm 5.060$	27.345 $\pm 4.359$	29.573 $\pm 3.815$
	Secretion rate	11.426 $\pm 7.583$	12.753 $\pm 4.004^*$	15.781 $\pm 6.110^*$	15.512 $\pm 6.871^*$	18.501 $\pm 7.807^*$

\* : Statistically significant( $p < 0.05$ )

Pre-treatment : 필로카핀 함유 껌 사용 전

1 week : 필로카핀 함유 껌 사용 후 1주

2 weeks : 필로카핀 함유 껌 사용 후 2주

3 weeks : 필로카핀 함유 껌 사용 후 3주

4 weeks : 필로카핀 함유 껌 사용 후 4주

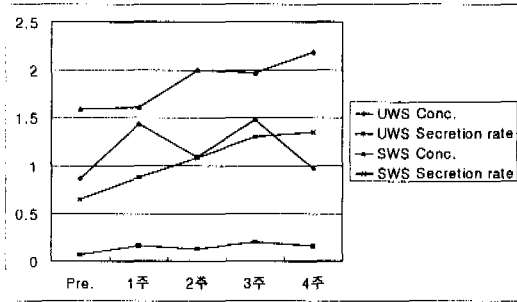


Fig. 3. 필로카핀 함유 껌 사용 후 안정시와 자극시 전 타액내 IgM의 농도( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )와 분비율( $\mu\text{g}/\text{min}$ )의 변화

UWS : Unstimulated Whole Saliva

SWS : Stimulated Whole Saliva

Pre. : 필로카핀 함유 껌 사용 전

1주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 1주

2주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 2주

3주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 3주

4주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 4주

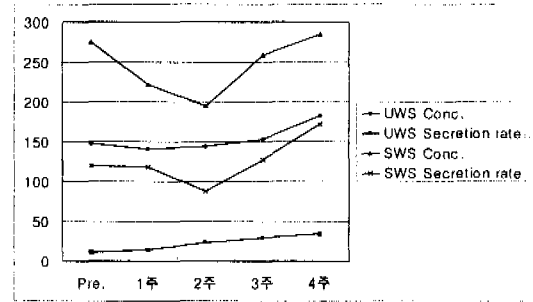


Fig. 5. 필로카핀 함유 껌 사용 후 안정시와 자극시 전 타액내 Lysozyme의 농도( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )와 분비율( $\mu\text{g}/\text{min}$ )의 변화

UWS : Unstimulated Whole Saliva

SWS : Stimulated Whole Saliva

Pre. : 필로카핀 함유 껌 사용 전

1주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 1주

2주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 2주

3주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 3주

4주 : 필로카핀 함유 껌 사용 후 4주

#### IV. 고 찰

구강건조증은 타액선의 기질적(organic) 또는

기능적(functional) 기능 이상에 따른 주관적 증상으로 객관적인 평가를 위해서는 일정 시간동안 타액 채취를 통해서 타액 분비율을 측정하거

Table 6. 필로카핀 함유 껌 사용 후 안정시와 자극시 전타액내 Lysozyme의 농도( $\mu\text{g/ml}$ )와 분비율( $\mu\text{g/min}$ )의 변화

		Pre-treatment	1 week	2 weeks	3 weeks	4 weeks
Unstimulated whole saliva(n=8)	Concentration	147.960 $\pm 182.403$	141.121 $\pm 138.469$	144.171 $\pm 140.256$	152.689 $\pm 174.123$	182.873 $\pm 162.114$
	Secretion rate	11.371 $\pm 21.025$	14.726 $\pm 19.393$	23.712 $\pm 26.962^*$	29.572 $\pm 44.903$	34.476 $\pm 43.891^*$
Stimulated whole saliva(n=8)	Concentration	274.679 $\pm 175.878$	222.081 $\pm 184.365$	194.777 $\pm 142.495$	259.184 $\pm 137.134$	284.951 $\pm 195.518$
	Secretion rate	128.924 $\pm 119.539$	120.557 $\pm 118.288$	116.247 $\pm 87.878$	157.862 $\pm 126.931$	193.397 $\pm 171.674$

\* : Statistically significant( $p < 0.05$ )

Pre-treatment : 필로카핀 함유 껌 사용 전

1 week : 필로카핀 함유 껌 사용 후 1주

2 weeks : 필로카핀 함유 껌 사용 후 2주

3 weeks : 필로카핀 함유 껌 사용 후 3주

4 weeks : 필로카핀 함유 껌 사용 후 4주

나, 타액선 영상 검사로서 타액선 스캔, 자기 공명 영상(MRI), 타액선 조영술(sialography) 등의 방법들이 사용된다.<sup>3,4)</sup> 검사를 통해 객관적으로 타액선 기능 이상이 인정되는 환자의 치료에 있어서 가장 중요한 기준은 기능할 수 있는 타액선 실질조직의 존재 유무이다.<sup>10,19)</sup> 즉, 여러 가지 자극에 반응하지 않는 비반응자(non-responder)의 경우는 어쩔 수 없이 인공타액과 같은 인공대체물을 사용할 수 밖에 없으며, 자극에 반응하는 반응자(responder)의 경우는 껌의 저작, 무설탕 캔디 사용, 또는 타액 분비를 촉진시키는 여러 약제들을 사용하는 방법 등이 사용되고 있다.<sup>2,3,6)</sup> 이번 연구의 대상으로 설정된 8명의 환자를 안정시 및 자극시 전타액 분비율의 측정과 타액선 스캔을 통하여 객관적으로 구강건조증이 인정되는 환자들이었으며, 자극시 전타액의 분비율이 증가하는 반응자들이었다. 8명의 환자의 평균 연령은 58.9세였으며, 그 중 4명은 여러 종류의 약제 사용에 의한 구강건조증환자였으며, 1명이 헤그렌 증후군 환자, 나머지 3명은 원인불명의 구강건조증 환자였다. 8명 중 3명의 환자는 안정시 전타액의 분비율 측정이 곤란할 정도( $< 0.01\text{ml}$

/min)로 심한 구강건조증 환자였다. 일반적으로 환자가 구강건조감을 느끼는데 기여하는 것이 안정시의 전타액 분비율과 구강내 잔존타액이라고 할 때<sup>24)</sup> 이들 환자들이 생활중에 느끼는 불편감은 일반인의 상상을 훨씬 상회하는 문제이었다.

구강건조증 환자에 대한 필로카핀의 타액분비효과는 1890년대에 처음으로 발견되었다.<sup>12)</sup> 이후 1960대 이후 행해진 정상인과 구강건조증 환자들을 대상으로한 많은 실험에서 필로카핀의 타액분비촉진효과와 구강건조증의 증상 개선효과가 입증되었다.<sup>10-21)</sup> 최근의 연구에서는 헤그렌 증후군 환자와 방사선 치료에 의한 구강건조증 환자에서 필로카핀의 투약이 다른 치료법에 비해 우월함이 입증되었으나, 필로카핀의 투약이 효과적이기 위해서는 기능하고 있는 타액선 실질조직의 존재하고, 이에 대한 평가를 위해서는 안정시와 자극시 전타액의 분비량과 타액선 스캔과 같은 타액선 기능의 평가가 필수적이라는 사실이 많은 연구에서 확인되고 있다.<sup>10,19)</sup>

필로카핀에 의한 타액분비촉진 효과는 대개의 경우 15분이내에 나타나는 것이 보통이며, 최대



타액분비율은 필로카핀 복용후 약 30분에서 45분 사이에 나타나고 3시간이 지나면 투약전 상태로 되돌아 오는 것으로 알려져 있으며, 필로카핀 복용 후 평균 최대 타액분비율은 위약을 복용한 대조군에 비해 약 2배에서 10배에 이르고, 2% citric acid에 의한 효과보다도 우월한 것으로 밝혀졌다.<sup>17)</sup>

5개월간 필로카핀을 장기복용한 연구에서도 필로카핀의 타액분비촉진 효과에 대한 내성 발현은 나타나지 않았으며, 필로카핀 복용시 경도에서 중등도의 부작용이 보고된 바가 있는데, 부작용의 발생율은 필로카핀의 복용량과 관계가 있다.<sup>21)</sup> 다한은 임상적으로 가장 흔한 부작용으로 알려져있으며, 이외의 대부분의 다른 부작용들은 필로카핀의 cholinergic activity와 관련이 있다. 즉, 오한, 오심, 비염, 어지러움, 빈뇨, 눈물의 증가, 심계항진, 무력감, 소화기 장애 등이 있을 수 있다.<sup>17,21)</sup> 아직까지 천식 환자나  $\beta$ -adrenergic antagonist를 복용하고 있는 환자에서의 부작용에 대한 연구결과는 없으며, 다른 약물과의 상호작용에 대한 연구도 아직까지는 부족한 실정이다.

현재 구강건조증의 치료를 위해 사용되는 필로카핀은 주로 정제(tablet) 또는 캡슐(capsule)의 형태로 복용되는 것이 보통이며, 2%의 solution은 불안정성 때문에 많이 사용되지는 않는다. 보통 초기에는 1회에 5mg씩 하루에 3회 복용하게 되며, 이 정도의 양에 효과가 없을 경우 1일 3회, 1회 10mg 복용으로 늘리게 된다.<sup>12)</sup> 이번 연구에서 5mg의 필로카핀이 함유된 껌의 사용후 1주, 2주, 3주, 4주 후 모두 사용이전에 비하여 안정시 및 자극시 전타액의 분비율이 모두 유의하게 증가하였는데, 이는 이전의 많은 연구결과와 일치하며, 필로카핀의 투여 방법에 따른 구강건조증 치료 효과를 비교한 이<sup>5)</sup> 등의 연구결과와도 일치하는 것이다.

안정시 전타액이 자극시 전타액에 비해서 분비율의 증가폭이 컸는데, 안정시의 전타액의 분비율이 주관적인 구강건조감에 많은 영향을 미친다는 보고<sup>24)</sup>를 고려할 때, 필로카핀 함유 껌의 사용이 구강건조증 환자들의 증상개선에 상당히

유효함을 증명하는 것이다.

타액내 면역글로불린 정량에 있어서의 어려운 점은 샘플의 채취와 처리, 그리고 저장에 있어 많은 변수가 존재한다는 점이다. 전타액내에서의 표준화된 Ig의 정량은 이하선 타액에 비해 더 어려운 문제인데, 그 이유는 첫째, 전타액내에서의 각각의 소타액선, 악하선, 이하선의 기여도는 타액분비율에 따라 변화하며, 둘째, 전타액의 분비율은 이하선 타액의 분비율에 비해 정확한 측정이 어렵고, 셋째, 전타액의 경우 원심분리과정에서 세균과 결합된 Ig의 손실을 피할 수가 없다. 이러한 여러 단점에도 불구하고 전타액이 실험에서 선호되는 이유는 우선 타액채취가 용이하다는 점 때문이며, 자극시 전타액의 채취시는 paraffin wax 등을 저장하는 등의 자극을 이용한다.<sup>23)</sup>

저작은 생리학적인 기전을 통해서 구강건조증 환자에서 타액의 분비를 촉진시키며,<sup>25,26)</sup> 동물 실험에서는 타액의 분비량과 타액내의 단백질 함량이 음식의 texture와 관련이 있다는 충분한 근거가 있다. Hall과 Schneyer<sup>27)</sup>는 1964년에, Johnson<sup>28)</sup>은 1984년에 유동식을 섭취한 rat에서 이하선의 위축과 acidic and basic proline-rich proteins(PRP)의 농도가 감소함을 발견하였고, Johnson과 Sreebny<sup>29,30)</sup>는 1973년 많은 저작을 요하는 음식을 섭취한 실험동물군에서 이하선의 기능적인 비대와 타액분비량의 증가, 타액내 단백질 증가가 관찰되었으나, 전반적인 타액내 단백질 조성의 변화는 없는 것으로 확인되었다. 사람을 대상으로 한 실험은 아직까지는 충분치는 않지만, 지금까지의 결과는 대체로 동물실험의 결과와 일치하는 편이다. Hall 등<sup>31)</sup>은 1967년 일주일 동안 유동식을 섭취한 8명의 실험군에서 이하선의 타액분비량이 약 34%정도 감소하는 것을 관찰하였다. 또한, 총단백질과 amylase의 농도는 각각 30%와 29%정도 감소하는 것으로 확인되었다. 1989년 Jenkins 등<sup>32)</sup>은 설탕이 함유되어 있지 않은 껌을 피검자들에게 저작하게 한 결과 타액분비율과 pH, 자극성 이하선 타액의 buffer capacity의 증가가 있었으며, 반면에 단백질의 농도와 조성에는 변화가 없었음을 보고하

였다.

타액내의 면역글로불린의 농도는 혈액을 비롯한 다른 체액에 비해 상대적으로 낮은 편이다. 일반적으로 타액의 분비율과 원형질세포(plasma cell)에서 형성되는 IgA와 IgM의 농도 간에는 반비례관계가 성립하며, 주로 치은 열구액으로 기인하는 IgG의 농도는 타액 분비율의 영향을 받지 않는 것으로 알려져 있다.<sup>23,33)</sup> 그러나, 일시적인 자극이 아닌 동일한 개체내에서 약제 등으로 장기간의 자극이 가해진 경우는 타액 분비율이 증가하더라도 타액내의 단백질의 농도와 조성은 자극 이전과 유의한 차이가 없는 것으로 알려져 있다.<sup>33)</sup>

이하선과 악하선 타액내의 IgA의 농도는 서로 유사한 것으로 알려져 있으며, 입술의 소타액선 타액의 IgA의 농도는 이하선 타액에 비해 약 3배 정도 높은 것으로 알려져 있다. 전타액내의 IgA 중 약 30-35%가 소타액선으로부터 유래하는 것으로 Crawford 등에 의해 1975년 처음으로 보고된 이래<sup>34)</sup>, 많은 연구에서 소타액선 타액의 IgA의 농도가 주타액선 타액의 IgA의 농도보다 높다고 보고 하였으며, 소타액선 중에서 하순의 소타액선이 상순과 연구개의 소타액선보다 많은 IgA를 분비한다고 보고하였다.<sup>35)</sup> 1998년 Rhodus 등의 연구에 의하면 쉐그렌 증후군 환자를 대상으로 한 연구에서 필로카핀 투여 전후의 전타액내 IgA의 농도를 비교시 유의한 차이가 없다고 보고한 바 있는데,<sup>36)</sup> 이는 이번 연구 결과에서 안정시 및 자극시 전타액내의 IgA와 IgM의 농도와 분비율이 모두 필로카핀 함유 껌의 사용 후 증가하는 경향을 보인 것과는 다소 다른 결과이다.

1994년 이 등<sup>5)</sup>에 의하면, 필로카핀 함유 껌을 사용시 저작에 의한 직접적 자극 효과, 소타액선 내로의 확산된 필로카핀에 의한 약리 효과, 껌 저작에 의해 유리된 필로카핀의 전신 투여 효과에 의한 약물 고유의 타액선 자극작용이 있다는 주장에 근거할 때, 이러한 필로카핀 함유 껌의 저작시 소타액선내로의 확산에 의한 약리 효과에 의해 면역 글로불린의 농도가 높은 소타액선의 분비율이 주타액선보다 더 증가하게 되어 이상의 결과가 나타났다고 보여진다. Lactoferrin

과 lysozyme의 농도는 필로카핀 함유 껌의 사용 전후에 유의한 차이를 보이지 않았는데, 타액내의 단백질의 농도가 장기간의 지속적인 자극이 가해진 경우 증가된 타액분비율의 영향을 받지 않는다는 보고<sup>32)</sup>와 일치하는 것이다.

모든 주요 항균성분의 분비율은 필로카핀 함유 껌 사용 후 증가하는 경향을 보였는데, 이는 안정시 및 자극시 전타액의 분비율 증가에 따른 것이다.

연구를 진행하면서, 8명의 환자 중 2명만이 각각 땀의 분비 증가와 미약한 위장관 장애로 인한 불편감을 호소하였으나, 이로 인해 필로카핀 함유 껌의 사용을 중단할 정도는 아니었다. 이는 동량의 필로카핀을 경구 복용시 약 60% 정도의 부작용 발생빈도를 보고한 이전의 연구<sup>17,24)</sup>들에 의하면 유의하게 적은 수준이었으며, 증상의 정도도 미약한 편이었다. 이는 1994년 이<sup>5)</sup> 등이 필로카핀 투여 방법에 따른 구강건조증의 치료효과에 관한 연구에서 보고한 부작용 발생빈도 비교 결과와도 일치하여, 필로카핀 함유 껌의 사용이 다른 투여방법에 비해 안전한 투여방법임을 확인할 수 있었다.

본 연구를 통하여 타액분비 촉진제로 사용되는 필로카핀을 껌에 함유시켜 복용할 경우 면역글로불린의 농도와 분비율이 증가하고 다른 주요 항균성분들의 분비율도 증가함을 확인할 수 있었으며, 이는 구강건조증 환자에서의 감염 방지라는 측면에서 단순한 타액 분비율 증가 이상의 중요한 의미를 가진다 할 수 있겠다.

앞으로 필로카핀 함유 껌의 사용이 소타액선의 분비율과 소타액선 타액내의 주요 항균성분에 미치는 영향에 대한 가설을 뒷받침하기 위하여 대조군을 포함하여 보다 많은 구강건조증 환자를 대상으로 한 연구와 체계적으로 고안된 동물 실험을 통한 필로카핀 함유 껌의 보다 명확한 작용 기전의 규명이 필요할 것이다.

아울러 초기 쉐그렌 증후군 환자나 두경부 방사선 치료가 예정된 환자와 같이 구강건조증 발생이 예상되는 환자에 대한 예방적인 치료의 중요성을 인식하고 보다 체계적인 치료계획의 수립이 절실하다고 사료된다.

## V. 결 론

본 저자는 필로카핀을 함유한 껌의 사용이 구강건조증 환자의 타액 분비율과 전타액내 주요 항균성분에 미치는 영향을 조사하고자 구강건조증 환자들에게 하루 세 번 식간에 5mg의 필로카핀이 함유된 껌을 20분간 저작하도록 지시한 후 치료 전, 치료 후 1, 2, 3, 4주 후의 안정시 및 자극시 전타액의 분비율을 측정하고 이들 타액내에 존재하는 주요 항균성분들을 enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) 방법으로 정량분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 구강건조증 환자에서 필로카핀 함유 껌 사용 후 안정시와 자극시 전타액의 분비율은 유의하게 증가하였다.
2. 구강건조증 환자에서 필로카핀 함유 껌 사용 후 IgA 농도는 안정시와 자극시의 전타액내에서 증가하였으나 통계학적 유의성은 없었고, IgA 분비율은 안정시와 자극시 모두 유의하게 증가하였다.
3. 구강건조증 환자에서 필로카핀 함유 껌 사용 후 IgM 농도는 안정시와 자극시의 전타액내에서 증가하였으나 통계학적 유의성은 없었고, IgM 분비율은 안정시와 자극시 모두 유의하게 증가하였다.
4. 구강건조증 환자에서 필로카핀 함유 껌 사용 후 lactoferrin 농도는 안정시와 자극시의 전타액내에서 유의한 차이가 없었고, lactoferrin 분비율은 안정시와 자극시 모두 유의하게 증가하였다.
5. 구강건조증 환자에서 필로카핀 함유 껌 사용 후 lysozyme의 농도는 안정시와 자극시의 전타액내에서 유의한 차이가 없었고, lysozyme의 분비율은 안정시에는 유의하게 증가하였으나 자극시에는 유의한 차이가 없었다.

## 참 고 문 헌

1. Mandel, I.D. : The role of saliva in maintaining oral homeostasis. J. Am. Dent. Ass. 119 :

298-304, 1989.

2. Spielman, A., Ben-Aryeh, H., Gutman, D., Szargel, R. and Deutsch, E. : Xerostomia-diagnosis and treatment. Oral Surg. 61 : 144-147, 1981.
3. Navazesh, M. and Ship, I.I. : Xerostomia-Diagnosis and treatment. Am. J. Otolaryngol. 4 : 283-292, 1983.
4. Grisius, M.M. and Fox, P.C. : Salivary gland dysfunction and xerostomia. Front. Oral Biol. 9 : 156-167, 1998.
5. 이선경, 현기용, 이승우 : 필로카핀 투여 방법에 따른 구강건조증 환자의 치료 효과에 관한 연구. 대한구강내과학회지. 19(2) : 25-44, 1994.
6. Kathleen, D.V. : The biology of the salivary glands. CRC Press, 201-227, 1993.
7. Sreebny, L.M. and Schwartz, S.S. : A reference guide to drugs and dry mouth. Gerodontology. 5 : 75-102, 1986.
8. Fox, P.C. : Management of dry mouth. Dental Clinics of North America. 41 : 863-875, 1997.
9. Sreebny, L.M., Valadini, A. and Yu, A. : Xerostomia. Part II-relationship to nonoral symptoms, drugs, and diseases. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 68 : 419-427, 1989.
10. Wiseman, L.R. and Faulds, D. : Oral pilocarpine: A review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. Drugs. 49 : 143-155, 1995.
11. LeVeque, F.G., Montgomery, M., Potter, D., Zimmer, M.B., Rieke, J.W., Steiger, B.W., Gallagher, S.C. and Muscoplat, C.C. : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. J. Clin. Oncology. 11 : 1124-1131, 1993.
12. Ferguson, M.M. : Pilocarpine and other cholinergic drugs in the management of salivary gland dysfunction. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 75 : 186-191, 1993.
13. Rhodus, N.L. and Schuh, M.J. : Effects of pilocarpine on salivary flow in patients with Sjögren's syndrome. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 72 : 545-549, 1991.
14. Greenspan, D. and Daniels, T.E. : Effectiveness

- of pilocarpine in postradiation xerostomia. *Cancer*. 59 : 1123-1125, 1987.
15. Schuller, D.E., Stevens, P., Clausen, K.P., Olsen, J., Gahbauer, R. and Martin, M. : Treatment of radiation side effects with oral pilocarpine. *J. Surgical Oncology*. 42 : 272-276, 1989.
  16. Valdez, I.H., Wolff, A., Atkinson, J.C., Makynski, R.N., and Fox, P.C. : Use of pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction. *Cancer*. 71 : 1848-1851, 1993.
  17. Fox, P.C., Van der Ven, P.F., Baum, B.J., and Mandel, I.D. : Pilocarpine for the treatment of xerostomia associated with salivary gland dysfunction. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol*. 61 : 243-248, 1986.
  18. Loe, H. : Pilocarpine used to stimulate normal saliva production. *J. Am. Dent. Ass.* 111 : 310, 1985.
  19. O'Connell, A.C., Pearson, S.K. and Bowen, W.H. : Pilocarpine alters caries development in partially-desalivated rats. *J. Dent. Res.* 73 : 637-643, 1994.
  20. Davies, A.N. and Singer, J. : A comparison of artificial saliva and pilocarpine in radiation-induced xerostomia. *J. Laryngology and Otology*. 108 : 663-665, 1994.
  21. Johnson, J.T., Ferretti, G.A., Nethery, W.J., Valdez, I.H., Fox, P.C., Muscoplat, C.C. and Gallagher, S.C. : Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *New Eng. J. Medicine*. 329 : 390-395, 1993.
  22. Veerman, E.C.I., Van der Keybus, P.A.M., Vissink, A., Nieuw, Amerongen, A.V. : Human glandular salivas-their separate collection and analysis. *Eur. J. Oral Sci.* 104 : 346-352, 1996.
  23. Tenovuo, J.O. : Human saliva-Clinical chemistry and microbiology. CRC Press. Vol.II : 2-75, 1989.
  24. Ferguson, D.B. : The flow rate and composition of human labial gland saliva. *Arch. Oral Biol.* 44 : Suppl 1:S11-14, 1999.
  25. Dodd, M.W.J., Hsieh, S.C. and Johnson, D.A. : The effect of increased mastication by daily gum-chewing on salivary gland output and dental plaque acidogenecity. *J. Dent. Res.* 70 : 1474-1478, 1991.
  26. Jensen, J.L., Karatsaidis, A. and Brodin, P. : Salivary secretion-stimulatory effects of chewing-gum versus paraffin tablet. *Eur. J. Oral Sci.* 106 : 892-896, 1998.
  27. Hall, H.D. and Schneyer, C.A. : Salivary gland atrophy in rat induced by liquid diet, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 117 : 789-793, 1964.
  28. Johnson, D.A. : Changes in rat parotid salivary proteins associated with liquid diet-induced gland atrophy and isoproterenol-induced gland enlargement. *Arch. Oral Biol.* 29 : 215-221, 1984.
  29. Johnson, D.A. and Sreebny, L.M. : Effects of increased mastication on the secretory process of the rat parotid gland. *Arch Oral Biol.* 18 : 1555-1557, 1973.
  30. Johnson, D.A. and Sreebny, L.M. : Effects of increased the bulk content of the diet on the rat parotid gland and saliva. *J. Dent. Res.* 61 : 691-696, 1982.
  31. Hall, H.D., Merig, J.J. and Schneyer, C.A. : Metrecal-induced changes in human saliva. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 124 : 532-536, 1967.
  32. Jenkins, G.N. and Edgar, W.M. : Effect of daily gum-chewing on salivary flow rates in man. *J. Dent. Res.* 68 : 786-790, 1989.
  33. Brandtzaeg, P. : Human secretory immunoglobulins.-VII. Concentrations of parotid IgA and other secretory proteins in relation to the rate of flow and duration of secretory stimulus. *Arch. Oral Biol.* 16 : 1295-1310, 1971.
  34. Crawford, J.M. : Minor salivary glands as a major source of secretory immunoglobulin A in the human oral cavity. *Science*. 190 : 1206-1209, 1975.
  35. Ferguson, D.B. : The flow rate and composition of human labial gland saliva. *Arch. Oral Biol.* 44 : Suppl 1:S11-14, 1999.
  36. Rhodus, N., Dahmer, L., Lindemann, K., Rudney, J., Mathur, A. and Bereuter, J. : sIgA and cytokine levels in whole saliva of Sjögren's syndrome patients before and after oral pilocarpine hydrochloride administration-a pilot study. *Clin. Oral Investig.* 2:191-196, 1998.

## The Effect of Pilocarpine-containing Chewing Gum on Anti-microbial Components in Whole Saliva of Xerostomic Patients

Moon-Soo Park<sup>1</sup>, D.D.S., Sung-Woo Lee<sup>1</sup>, D.D.S., M.S.D., Ph.D.,  
Sung-Chang Chung<sup>1</sup>, D.D.S., M.S.D., Ph.D.,  
Young-Ku Kim<sup>1</sup>, D.D.S., M.S.D., Ph.D., Kwang-Won Yum<sup>2</sup>, M.D., Ph.D.

*Dept. of Oral Medicine and Oral Diagnosis, College of Dentistry Seoul, National University<sup>1</sup>*  
*Dept. of Dental Anesthesiology, College of Dentistry, Seoul National University<sup>2</sup>*

The purpose of this study was to investigate the effect of pilocarpine containing chewing gum on anti-microbial components in whole saliva of xerostomic patients.

The objective xerostomic patients were instructed to use 5mg-pilocarpine containing chewing gum for 20minutes three times per day, and the author measured the flow rates of unstimulated whole saliva and stimulated whole saliva at the beginning the treatment, 1,2,3, and 4 weeks after. The concentration and flow rate of anti-microbial components in whole saliva were quantitated by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA).

The obtained results were as follows:

1. There were significant increase in the unstimulated and stimulated whole salivary flow rate after using pilocarpine-containing chewing gum in xerostomic patients.
2. The concentrations of IgA in the unstimulated and stimulated whole saliva showed increasing pattern but, no significant changes, and the flow rates of IgA in the unstimulated and stimulated whole saliva showed significant increase after using pilocarpine-containing chewing gum in xerostomic patients.
3. The concentrations of IgM in the unstimulated and stimulated whole saliva showed increasing pattern but, no significant changes, and the flow rates of IgM in the unstimulated and stimulated whole saliva showed significant increase after using pilocarpine-containing chewing gum in xerostomic patients.
4. The concentrations of lactoferrin in the unstimulated and stimulated whole saliva showed no significant changes, and the flow rates of lactoferrin in the unstimulated and stimulated whole saliva showed significant increase after using pilocarpine-containing chewing gum in xerostomic patients.
5. The concentrations of lysozyme in the unstimulated and stimulated whole saliva showed no significant changes, and the flow rates of lysozyme in the unstimulated whole saliva showed significant increase, but in stimulated whole saliva showed no significant changes after using pilocarpine-containing chewing gum in xerostomic patients.

**Key words** : xerostomia, pilocarpine-containing chewing gum, salivary flow rate, anti-microbial components