

原 著

橈骨の骨塩密度とヒト固有唾液の pH および [K⁺] との相関に対する加齢因子の影響

佐藤 匡

岩手医科大学歯学部口腔生理学講座

(主任代理 : 佐藤匡 助教授)

(受付 : 1996年8月21日)

(受理 : 1996年11月14日)

Abstract : An effect of aging factor was investigated on correlations between electrolyte concentrations of the human resting saliva and radial bone mineral density (BMD). The following results were obtained. Subjects, who consented to these measurements, were 164 nontreated plus control patients and 148 osteoporotic patients treated with the drug for improving bone metabolism. The BMD was measured by dual-energy X-ray absorptiometry at the distal 1/3 of the radius. Salivary electrolyte and the related indices were measured by means of thin layer sampling.

1. A significant negative correlation between the radial BMD and age was confirmed in both female groups of the medicated- and nonmedicated-ones even after removal of the salivary electrolyte factors.

2. Nonsignificant correlations were found between the age vs. salivary pH_i and ΔpH_i in both female groups of the medicated- and nonmedicated-groups.

3. Although nonsignificant in the medicated female group, positive correlations between the radial BMD vs. the salivary pH_i and ΔpH_i were significant in the nonmedicated female group. Significance for these coefficients remained even after removal of the aging factor.

4. In the nonmedicated female group, there was a significant negative correlation between the radial BMD and the salivary [K⁺] even after removal of the aging factor.

5. In male groups, a significant negative correlation was found between the radial BMD and the salivary [K⁺] only in the medicated one, and this remained even after removal of aging component.

Key words : bone mineral density, osteoporosis, resting saliva, pH, electrolyte

は じ め に

人の骨塩密度 (bone mineral density, BMD) が異常に低下する骨粗鬆症の原因とし

て, 閉経に伴う女性ホルモンの分泌減少^{1~3)}やカルシウム代謝に関わるホルモンの分泌異常⁴⁾, 加齢に伴う運動量の減少⁵⁾, および Ca 吸収に関わる消化器系の疾患^{6, 7)}などが報告され

Effect of aging factor on the correlation between bone mineral density of the radius vs. pH and [K⁺] of the human resting saliva.

Tadasi P. Sato

(Department of Oral Physiology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka, 020 Japan)

岩手県盛岡市中央通 1 丁目 3 - 27 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 21 : 197 - 204, 1996

ている。その他に、著者は前報でCa吸収系との関わりにおいて橈骨BMDと固有唾液のpHおよび $[K^+]$ との間に有意な相関が認められることを報告した^{8,9)}。

一方、従来から橈骨BMDと年齢との間に関連のあることが報告されている^{10,11)}。そこで、もし固有唾液の分泌が加齢によって減少するならば、橈骨BMDと固有唾液の分泌に関連する各種の電解質パラメータ (pH_1 , ΔpH_1 , および $[K^+]$) との間に認められた相関⁹⁾は橈骨BMDと年齢との間の相関関係の投影である可能性が考えられる。しかし、唾液の分泌量は3年間の調査の範囲では有意な減少を示さないとの報告もある¹²⁾ので、橈骨BMDと固有唾液の電解質濃度に関するパラメータとの間の相関関係におよぼす年齢因子の影響について検討したので報告する。

研究対象および方法

研究対象と測定方法は著者の前報⁹⁾とほぼ同一であるのでその概略について述べる。

1. 研究対象

対象は秋田県大森町の町立病院で1989年12月から1994年5月までの4年6カ月の期間に整形外科と泌尿器科外来を受診あるいは同院に入院した患者の中で、橈骨BMDと唾液電解質濃度の測定に同意の得られた患者である¹³⁾。解析したデータは、約300KBのデータ(延べ1,152人分)より抽出した女性206人(70.0 \pm 8.5才, 以下平均年齢 \pm 1SD)と男性106人(71.0 \pm 9.9才)の約100KBのデータである。それらのデータを骨粗鬆症患者の投薬群(女性122名, 72.5 \pm 7.3才; 男性26名, 74.6 \pm 6.0才)と骨粗鬆症患者で未治療の患者に非骨粗鬆症患者を加えた非投薬群(女性18+66名, 68.6 \pm 9.7才; 男性8+72名, 71.5 \pm 8.0才)の2群に分けて解析した。

骨粗鬆症患者は橈骨BMDが最大値-2SDあるいは年代平均値-1SD以下である。骨粗鬆症で投薬群の患者は、骨代謝を改善する目的でビタミンD₃アナログ、鯉カルシトニンと破

骨細胞抑制剤(ipriflavone)の単剤あるいは複数投与を受けている。未治療患者は、投薬を開始する以前の患者あるいは高齢のため投与を控えている患者である。また、非骨粗鬆症患者は橈骨BMDが前記の骨粗鬆症判定規準以上の値であり、前立腺肥大、神経因性膀胱、尿路結石症、等で泌尿器科外来を受診した患者である。

2. 唾液のイオン濃度測定

唾液は二枚の中性紙片(15 \times 10mm, YO-11, 堀場)を用いて安静時における舌背・口蓋間の混合唾液あるいは舌下部の混合唾液(以下唾液と略する)を各々約50 μ l採取した。その内の一枚の試料では薄層試料用pHメータ(C-1, 堀場; 測定部に試料と空気の接触をON-OFFさせ得る蓋膜を付加した装置¹⁴⁾)を用いて蓋膜閉鎖下1分間で定常状態のpH値(pH_1)を求め、次いで蓋膜解放後にCO₂の逃散に伴うpHの初期変化量($\Delta pH_1 = pH_5 - pH_1$)を5分間で測定した。pHの変化量が+0.3の場合には、その測定時間内にCO₂の逃散に伴って水素イオン濃度が $\frac{1}{2}$ に減少したことを意味し、この値の大小は唾液試料中の初期重炭酸イオン濃度の高低を定性的に示している。

他の一枚の試料では薄層試料用イオンメータ(C-131, 堀場)を用い、蓋膜閉鎖下でCO₂の逃散に伴うpH変化が起こらない状況下でK⁺の濃度を測定した。

3. 骨塩密度の測定

橈骨BMDの測定は二重エネルギーX線吸収測定装置(DCS-600, Aloka社)で行い、測定部位は通法により非利手側の橈骨遠位端 $\frac{1}{3}$ とした。

4. データ解析とグラフ表示

測定データの解析にはコンピュータ9801NS/T(NEC)と統合ソフトウェアALL IN ONE(TES INTERNATIONAL)を用いた。前の論文⁹⁾で橈骨BMDとの間に有意な相関が認められた唾液電解質パラメータ(pH_1 , ΔpH_1 , および $[K^+]$)について年齢因子の影響の有無を検討する前処理として、関連する全データについて年齢との間の相関係数を求めた。次いで年

Table 1. Partial correlation coefficients (r) among the three parameters of salivary electrolytes, x, the radial BMD, y, and the age, w, in both nontreated- and treated-groups of females and males.

Parameters				Partial Correlations			n	v
x	y	w	$r_{x,y \cdot w}$	$r_{y,w \cdot x}$	$r_{w,x \cdot y}$			
Females								
Nontreated								
pH ₁	BMD	age	0.352**	-0.519***	0.028	68	65	
HΔpH ₁	BMD	age	0.575**	-0.599**	0.214	22	19	
LΔpH ₁	BMD	age	0.016	-0.666***	-0.119	47	44	
ΔpH ₁	BMD	age	-0.068	-0.542***	-0.252	47	44	
[K ⁺]	BMD	age	-0.348**	-0.478***	0.088	57	54	
Treated								
pH ₁	BMD	age	0.046	-0.368**	0.022	75	72	
ΔpH ₁	BMD	age	-0.095	-0.366**	-0.005	66	63	
[K ⁺]	BMD	age	0.250	-0.402**	0.222	50	47	
Males								
Nontreated								
pH ₁	BMD	age	0.145	0.008	0.115	43	40	
[K ⁺]	BMD	age	-0.036	0.033	0.235	45	42	
Treated								
pH ₁	BMD	age	0.184	0.011	-0.382	15	12	
[K ⁺]	BMD	age	-0.702**	0.234	0.394	14	11	

n : the minimum number from the data in each line, which was accepted from a method of the critical region. v : degree of freedom, pH₁ : pH of the saliva measured at 1 min, ΔpH₁ : difference in pH during 4 min (= pH₅-pH₁), HΔpH₁ and LΔpH₁ : subgroups of high ΔpH₁ and low ΔpH₁, [K⁺] : K⁺ concentration of the saliva.

年齢が一定の条件の偏相関係数を計算で求め、その値の有意性の検定を行った。

これらの処理は、全データについて正規性の検定と棄却限界法を用いて異常データを除去した後に行った。また、橈骨 BMD、唾液電解質濃度に関する各パラメータ、および年齢間の第一次偏相関分析は、骨代謝改善剤を服用していない非投薬群と同剤を服用している投薬群の 2 群についてそれぞれ行った。

各データ間の相関関係は 11 から 19 階級の相関図表を作成して解析した。散布図の各点の大きさはデータ数 1 から 9 を 3 段階に圧縮して表示した。回帰直線と二等分線の適合度は $X^2 -$

検定で判定し、有意に適合する直線を実線で、適合度の低いものを破線でそれぞれ表示した。

結 果

前報⁹⁾で橈骨 BMD との間に有意ないしは否定し難い相関が認められた唾液の電解質パラメータ、pH₁、ΔpH₁、および [K⁺] について年齢因子の影響を検索するため、全変数間の相関係数を求めた後に第一次偏相関係数を計算によって求めた。また、女性の骨代謝改善剤非投薬群の ΔpH₁ データは 2 峰性分布となるため、高 ΔpH₁ (HΔpH₁) および低 ΔpH₁ (LΔpH₁) の 2 群に分けて偏相関係数を求めた (Table

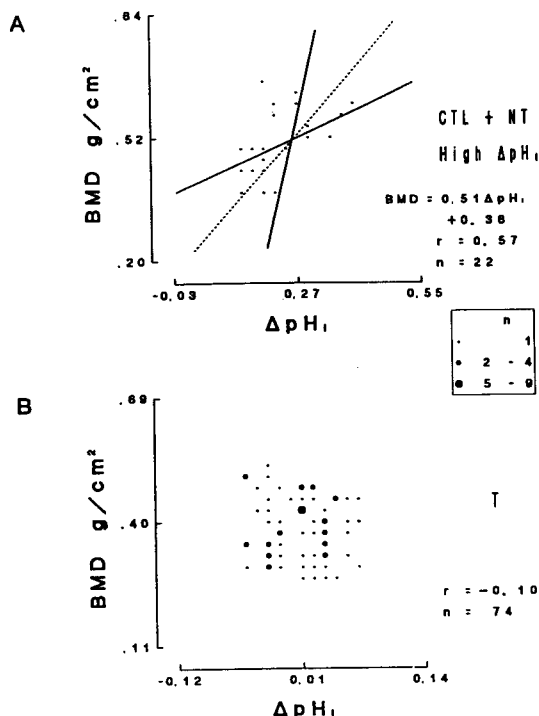


Fig.1. Correlation diagram between the radial BMD and ΔpH_i of the resting-saliva in high ΔpH_i group of the nonmedicated females (A) and medicated females (B).

Suitable regression lines (solid lines in the panel A) and a less suitable bisector (dotted lines in the panel A) were obtained only for the nonmedicated females. CTL: control, NT: nontreated, T: treated.

1).

1. 橈骨の骨塩密度と唾液電解質パラメータとの関連

橈骨 BMD と各唾液電解質パラメータとの関係で、骨代謝改善剤非投薬女性群では唾液の pH_i と $H\Delta pH_i$ には有意な正の相関が、 $[K^+]$ には負の相関がそれぞれ認められることは前報⁹⁾で述べた。それらの内の 1 例を図示すると、女性の非投薬 $H\Delta pH_i$ 群では橈骨 BMD と唾液の ΔpH_i 間に有意な相関が認められたが (Fig.1A), 骨代謝改善剤投薬群では両変数間は無相関であった (Fig.1B)。また、図には示していないが、非投薬低 ΔpH_i 群も投薬群と同様

に無相関であった。

この橈骨 BMD と各唾液電解質パラメータとの間の相関関係は、年齢因子を一定とした場合でも非投薬女性群では唾液の pH_i と $H\Delta pH_i$ には有意な正の相関が、 $[K^+]$ には負の相関がそれぞれ認められた (Table 1, $r_{xy \cdot w}$ 列)。また、投薬女性群では前報⁹⁾と同様に両者間に有意な相関は認められなかった。

一方男性では、年齢因子を一定とした場合に投薬群の唾液 $[K^+]$ のみに有意な負の相関が認められた (Table 1 の $[K^+]$ 行, $r_{xy \cdot w}$ 列)。

このように橈骨 BMD と唾液電解質パラメータ間の相関関係が年齢因子とどの程度に独立しているかを検討するために、データを 46 歳から 60 歳, 61 歳から 75 歳, および 76 歳から 90 歳までの 3 年代に細分して各パラメータ間の相関係数を求めた (Table 2)。その結果、橈骨 BMD との間に有意な偏相関関係が認められた非投薬女性の唾液 pH_i , ΔpH_i , $[K^+]$ および投薬男性の $[K^+]$ では、各年代区分毎に無相関であることを否定することはできないが、各年代区分の相関係数間で正あるいは負の極性が共通している点やデータ数の多い年代群で 0.3 以上の値であることが認められた。また、偏相関係数が有意ではないパラメータ群では、各年代の相関係数間で極性の反転やデータ数の多い群で 0.3 以下の値であることが認められた。

2. 橈骨の骨塩密度と年齢との関連

全唾液パラメータについて橈骨 BMD と年齢との間の偏相関係数を求めたところ、女性では骨代謝改善剤の投薬の有無および唾液の電解質パラメータとは無関係に両者間に有意な負の相関の有ることが認められた (Table 1, $r_{yw \cdot x}$ 列)。その例として Fig.2A に非投薬群の橈骨 BMD と年齢との間の相関図を、Fig.2B に投薬群の相関図をそれぞれ示した。

一方、調査対象の男性群においては橈骨 BMD と年齢との間の相関および偏相関は、骨代謝改善剤非投薬群 (Fig.3A) および投薬群 (Fig.3B) 共に有意ではなかった (Table 1, $r_{yw \cdot x}$ 列)。

Table 2. Correlation coefficients (r_{xy}) between the salivary electrolytes (x) and the radial BMD (y) in the three generations of age (w).

age (w)		Generations			Range 46 - 90
		46 - 60	61 - 75	76 - 90	
Parameters (x) (y)		Correlation r_{xy}	Coefficients r_{xy}	r_{xy}	(Partial) $r_{xy \cdot w}$
Females					
Nontreated					
pH ₁	BMD	0.142	0.324*	0.044	0.352**
n		14	44	21	68
ΔpH ₁	BMD	0.331	0.470	0.784	0.575**
n		7	13	4	22
[K ⁺]	BMD	-0.057	-0.235	-0.315	-0.348**
n		14	34	18	57
Treated					
pH ₁	BMD	-0.287	0.064	0.025	0.046
n		8	45	30	75
ΔpH ₁	BMD	0.035	-0.085	-0.161	-0.095
n		8	45	30	66
[K ⁺]	BMD	-0.487	0.234	-0.012	0.250
n		6	31	21	50
Males					
Nontreated					
pH ₁	BMD	0.778	0.145	0.282	0.145
n		6	36	20	43
[K ⁺]	BMD	-0.379	-0.152	-0.417	-0.036
n		5	34	14	45
Treated					
pH ₁	BMD		0.476	-0.197	0.184
n			12	10	15
[K ⁺]	BMD		-0.406	-0.128	-0.702**
n			8	7	14

3. 各唾液電解質パラメータと年齢との相関

Table 1 の $r_{wx \cdot y}$ 列に示されるように、橈骨 BMD が一定の場合に、唾液の電解質パラメータと年齢との間には有意な偏相関が認められなかった。唾液の電解質パラメータの pH₁、ΔpH₁、そして [K⁺] の内で、骨代謝改善剤非投薬女性群の [K⁺] のみに年齢との間に有意な正の相関を示唆する値が認められたが、橈骨 BMD が一定である偏相関係数では有意ではなかった (Table 1 の [K⁺] 行, $r_{wx \cdot y}$ 列)。

考 察

前報⁹⁾で、橈骨 BMD と胃液分泌機能ならびに唾液分泌機能との間には相関が認められることを実測データおよび文献的な考察を交えて報告した。しかし、橈骨 BMD と唾液電解質パラメータとの相関が加齢に伴う唾液腺の機能低下

に起因しているかどうかは明かではなかったもので、この点に関して検討した。

1. 加齢に伴う橈骨骨塩密度の減少

加齢に伴って BMD の減少することは、これまでに多くの先人によって多方面から検討されており、橈骨 BMD と年齢との間に有意な相関のあることは明白である^{10,11)}。本論文においても、女性群において骨代謝改善剤の服用の有無および唾液電解質パラメータの関与を除いても、加齢に伴って橈骨 BMD が有意に減少することが確認された。しかし、男性群においては橈骨 BMD と年齢との間に有意な相関が認められなかった。このことは、一般的に男性の BMD の減少勾配が女性に比べて緩やかであること¹⁵⁾と本論文の解析対象の年齢幅が狭かった結果であると推定される。

2. 加齢と唾液分泌

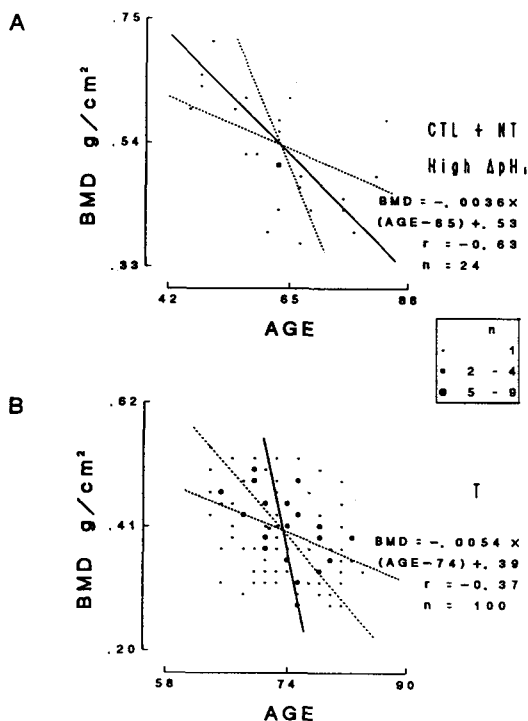


Fig.2. Correlation diagram between the radial BMD and age in the data of the high ΔpH_1 group in the nonmedicated females (A) and in group of the medicated females (B).

Each solid line expresses suitable bisector or regression lines and the dotted line expresses a less suitable one.

加齢に伴って、耳下腺および顎下腺細胞の開口分泌に関わる adenylate cyclase 応答の低下することがラットで報告されているが¹⁶⁾、ヒトでは開口分泌の様式で唾液腺から分泌されるムチン量が加齢に伴って低下することが報告されている¹⁷⁾。しかし、これに反して唾液中の IgA 濃度は7歳までは加齢に伴って上昇するが、それ以降は有意な減少を示さないことも報告されている¹⁸⁾。

加齢に伴う安静時唾液および反射唾液の分泌速度については、女性の安静時唾液の分泌速度と年齢との間には負の相関があることや¹⁹⁾老年群では安静時および刺激後唾液の分泌速度が有意に低下していることが報告されている²⁰⁾。し

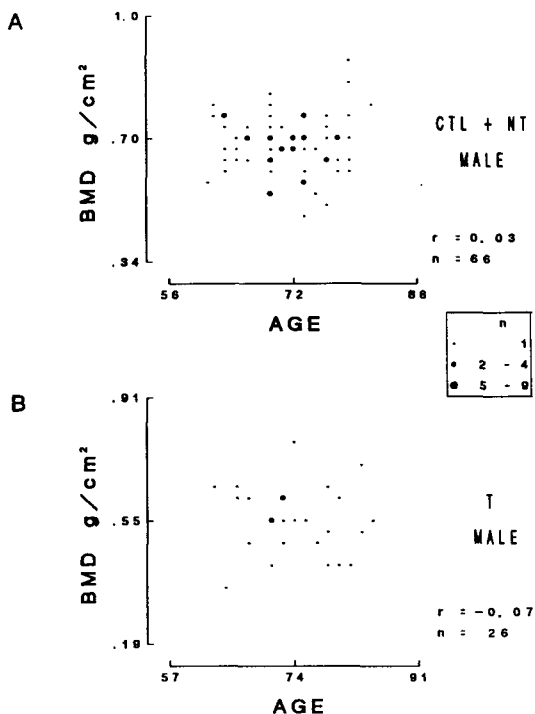


Fig.3. Correlation diagram between the radial BMD and age in the nonmedicated males (A) and the medicated males (B).

かし、その一方で安静時唾液および反射唾液の生成は加齢に伴って減少しないとの報告もある²¹⁾。

本研究の調査対象において、橈骨 BMD が一定の場合には唾液電解質パラメータの pH_1 、 ΔpH_1 、および $[K^+]$ が男女共に年齢との間に有意な相関を示さなかった。このことは、健康成人では加齢に伴う唾液腺の機能低下は有意ではないとの報告^{12, 18, 21)}を支持する結果であった。

3. 橈骨の骨塩密度と唾液の電解質パラメータとの相関

すでに著者はいくつかの唾液電解質パラメータと橈骨 BMD との間に有意な正あるいは負の相関が認められることを報告したが^{8, 9)}、この相関関係は年齢が一定の場合の第一次偏相関係数でも有意であることが本研究で明かとなった。このことは、加齢に伴う BMD の減少とは独立して、固有唾液分泌量が元来少ない人は橈

骨 BMD も低値に留まることを示唆している。

この橈骨 BMD と唾液電解質パラメータとの間の因果関係は、胃液分泌と唾液分泌との相関性および Ca 吸収に関する胃酸の役割で説明されることを前報⁹⁾で文献的な考察を交えながら論じたが、本研究においてもそれと同様に説明できる。すなわち、胃酸分泌が欠如ないしは極端に多い場合を除いて唾液の pH と胃液の pH との間には、相反関係があること²²⁾および胃切除後に Ca 吸収が阻害されて骨障害の起こる頻度の高まることから^{6, 7, 23, 24)}、唾液分泌量の多寡は胃液分泌量の多寡および Ca 吸収能率の高低との関連において二次的に橈骨 BMD の高低と相関すると考えられる。

また、年齢が一定の場合には数種の唾液電解質パラメータと橈骨 BMD との相関が有意ではあったが、これについては年代別に資料を細分して相関係数を求めて検討した (Table 2)。その結果、両者の相関が年齢因子と完全に独立であるとは言えないが、その傾向の有ることは確認できた。しかし、これらの有意な第一次偏相関関係は、骨代謝改善剤の非投薬女性群と投薬男性群では認められ、女性と男性とでその対応関係に矛盾が認められた。この矛盾が、estrogen 依存性の唾液分泌亢進³⁾や骨代謝の改善を目的として使用した薬剤の唾液分泌に対する影響が女性でのみ顕著である⁹⁾こと等で説明できるのかどうかは現時点で明確ではないが、興味の持たれる点である。

結 語

ヒト固有唾液の電解質濃度と橈骨の骨塩密度 (BMD) との相関関係におよぼす年齢因子の影響について調査し以下の成績を得た。

1. 唾液の電解質パラメータの因子を除いた場合でも、女性の骨代謝改善剤の非投薬群と投薬群で橈骨 BMD と年齢との間の有意な負の相関関係が確認された。
2. 唾液の pH および ΔpH_i と年齢との間は女性の骨代謝改善剤の非投薬群および投薬群共に無相関であった。

3. 骨代謝改善剤の投薬女性群では無相関であるのに対して、非投薬女性群では橈骨 BMD と唾液 pH_i およびその初期変化量 (ΔpH_i) との間の正の相関関係は有意であった。また、年齢因子を除いた場合においてもこれらの相関はそれぞれ有意であった。

4. 骨代謝改善剤の非投薬女性群に認められた橈骨 BMD と唾液 [K⁺] との間の有意な負の相関関係は、年齢因子を除いた場合においても有意であった。

5. 男性のデータ中では骨代謝改善剤投薬群の唾液 [K⁺] と橈骨 BMD との間にのみ有意な負の相関関係が認められた。この相関関係は、年齢因子とは無関係に成立するものであった。

謝 辞

稿を終えるにあたり、在職中に終始本研究にお力添えを頂いた本学名誉教授の鈴木隆先生と長期間に渡って唾液の電解質濃度の測定と橈骨 BMD データの使用にご理解を頂いた前大森病院長の松井繁和先生に深く感謝致します。また、統計解析について種々ご教授を頂いた本学教養部の一戸孝七教授に心より感謝致します。

文 献

- 1) Wallach, S., and Honneman, P. H.: Prolonged estrogen therapy in postmenopausal women. *J. A. M. A.* 171 : 1637-1642, 1959.
- 2) Ettinger, B., Genant, H. K., and Cann, C. E.: Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann. Int. Med.* 102 : 319-324, 1985.
- 3) Laine, M., and Leimola-Virtanen, R.: Effect of hormone replacement therapy on salivary flow rate, buffer effect and pH in perimenopausal and postmenopausal women. *Archs oral Biol.* 41 : 91-96, 1996.
- 4) 堀本誠二, 松本俊夫: 骨リモデリングの調節機構, ホルモンと臨床, 43 : 747-754, 1995.
- 5) 中野正春, 乗松尋道: 日常生活における骨粗鬆症の治療・予防 - 運動療法, 食事療法など -, 臨床成人病, 21 : 1827-1833, 1991.
- 6) 杉山 貢, 徐張嘉源, 森脇義弘, 石川孝, 土屋周二: 胃切除後骨粗鬆症, 診断と治療, 78 : 2133-2138, 1990.
- 7) 杉山 貢, 徐張嘉源, 佐藤芳樹, 片村宏, 土屋周二: 胃全摘後遠隔時における骨障害の病態と生理, 日

- 外会誌, 89 : 1410-1413, 1988.
- 8) 佐藤 匡, 鈴木 隆, 松井繁和 : 過渡現象 pH メータで得られた唾液の pH, その初期変化量と橈骨骨塩量との関連, 岩手医誌, 44 : 692, 1993.
- 9) 佐藤 匡 : 橈骨骨塩密度とヒト固有唾液の各種イオン濃度との関連, 岩手大歯誌, 21 : 41-50, 1996.
- 10) Aloia, J. F., Vaswani, A., Ross, P., and Cohn, S. H.: Aging bone loss from the femur, spine, radius, and total skeleton. *Metabolism* 39 : 1144-1150, 1990.
- 11) Nieves, J. W., Cosman, F., Mars, C., and Lindsay, R.: Comparative assessment of bone mineral density of the forearm using single photon and dual X-ray absorptiometry. *Calcif. Tissue Int.* 51 : 352-355, 1992.
- 12) Ship, J. A., Nolan, N. E., and Puckett, S. A.: Longitudinal analysis of parotid and submandibular salivary flow rates in healthy, different-aged adults. *J. Gerontol. Med. Sci.* 50A : M285-289, 1995.
- 13) 松井繁和, 佐藤 匡 : 骨粗鬆症患者と非骨粗鬆症患者の 4 年半における橈骨骨塩密度の変化と各種骨代謝改善剤の効果, 岩手医誌, 47 : 597-603, 1995.
- 14) 佐藤 匡 : 過渡現象 pH メータ, 公開実案, 12 月 12 日号 : 139, 1990.
- 15) Riggs, B. L., Wahner, W., Seeman, E., Offord, K. P., Dunn, W. L., Mazess, R. B., Johnson, K. A., and Melton III, L. J.: Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. *J. Clin. Invest.* 70 : 716-723, 1982.
- 16) Rajakumar, G., and Scarpase, P. J.: β -Adrenergic signal transduction in aging parotid and submandibular salivary glands. *J. Gerontol. Biol. Sci.* 46 : B249-251, 1991.
- 17) Denny, P. C., Denny, P. A., Klausner, D. K., Hong, S. H., Navazesh, M., and Tabak, L. A.: Age-related changes in mucins from human whole saliva. *J. Dent. Res.* 70 : 1320-1327, 1991.
- 18) Kugler, J., Hess, M., and Haake, D. : Secretion of salivary immunoglobulin A in relation to age, saliva flow, mood states, secretion of albumin, cortisol, and catecholamines in saliva. *J. Clin. Immunol.* 12 : 45-49, 1992.
- 19) Heintze, U., Birkhed, D., and Björn, H.: Secretion rate and buffer effect of resting and stimulated whole saliva as a function of age and sex. *Swed. Dent. J.* 7 : 227-238, 1983.
- 20) Pedersen, W., Schubert, M., Izutsu, K., Mersai, T., and Truelove, E.: Age-dependent decreases in human submandibular gland flow rates as measured under resting and post-stimulation conditions. *J. Dent. Res.* 64 : 822-825, 1985.
- 21) Tylenda, C. A., Ship, J. A., Fox, P. C., and Baum, B. J.: Evaluation of submandibular salivary flow rate in different age groups. *J. Dent. Res.* 67 : 1225-1228, 1988.
- 22) 真山周栄, 水沢利雄, 角掛晶司 : 胃液酸度と唾液 pH との関係, 岩手医誌, 4 : 163-165, 1953.
- 23) Sarasin, C.: Osteomalacie und hypochrome Anaemie nach Magenresektion. *Gastroenterologia* 66 : 182-197, 1941.
- 24) Tovey, F. I., Hall, M. L., Ell, P. J., and Hobsley, M.: Cyclical etidronate therapy and post-gastrectomy osteoporosis. *Brit. J. Surg.* 81 : 1168-1169, 1994.