

구강건조증

부산대학교 의과대학 이비인후과학교실 및 부산대학교병원 의생명연구원,¹
부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 이비인후과학교실²

권현근¹ · 이진춘² · 이병주¹

Xerostomia

Hyun-Keun Kwon, MD¹, Jin-Choon Lee, MD, PhD², and Byung-Joo Lee, MD, PhD¹

¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, Pusan National University and Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan; and

²Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Pusan National University College of Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

서 론

구강건조증은 입이 마른다고 느끼는 주관적인 불편함으로 정의된다.¹⁾ 구강건조증은 인구의 5.5~46%까지 발생하며, 65세 이상의 고령에서 흔하게 발생한다.²⁾ 또한 구강건조증은 남성 보다는 여성에서 흔하게 발생하며, 폐경 이후에 흔한 것으로 알려져 있다.^{3,4)} 구강건조증은 타액선의 기능이상으로 타액 분비가 줄어들어 발생하는 “진성” 구강건조증과, 정상적인 타액선 기능에도 불구하고 환자가 구강건조감을 느끼는 “가성” 구강건조증으로 구분할 수 있다.^{5,6)} 이러한 “가성” 구강건조증은 타액의 성분에 변화가 있을 때 그 증상이 유발된다고 알려져 있다.⁷⁾

타액은 저작, 연하 및 발성에 도움을 줄 뿐만 아니라 세균과 곰팡이로부터의 보호, 영양분과 소화 효소의 수송, 구강내 윤활, 치아의 재석회화를 도와서 구강 건강

에 중요한 역할을 한다. 따라서 구강건조증을 가진 환자들은 저작, 연하 및 발성에 어려움을 호소할 수 있으며 구강작열감, 구취, 미각 변화, 건조한 구강 점막, 설염, 입술 갈라짐, 구강 칸디다증 및 충치가 발생할 수 있다.^{1,8,9)} 결과적으로, 구강건조증은 이환된 환자의 삶의 질을 떨어뜨릴 수 있다.

본 논문은 평균 수명이 연장되고 고령인구가 증가함에 따라 최근 사회적으로 문제가 되고 있는 구강건조증에 대한 최신 지견을 정리하여 소개하고자 한다.

본 론

구강건조증의 원인

구강건조증의 원인은 매우 다양한 인자가 알려져 있으며, 크게 전신 질환과 연관된 것과 국소적 인자로 구분할 수 있다. 구강건조증을 유발하는 전신 질환은 자가면역, 내분비, 감염성 및 육아종성 질환 등이 포함된다. 국소적 인자에는 약물, 두경부 영역의 방사선 치료, 타액선염이나 타석증과 같은 타액선 질환, 구강 및 인두의 염증, 생활 양식 요인 등이 포함된다(Table 1). 따라서 구강건조증의 원인을 확인하기 위해 환자의 두경부 영역 방사선 치료와 같은 병력, 약물 복용, 사회력을 모두 조사해야 한다.

논문접수일: 2020년 3월 12일

논문수정일: 2020년 4월 13일

심사완료일: 2020년 5월 26일

교신저자: 이병주, 49241 부산광역시 서구 구덕로 179

부산대학교 의과대학 이비인후과학교실 및 부산대학교병원 의생명연구원

전화: (051) 240-7675 · 전송: (051) 246-8668

E-mail: voiceleebj@gmail.com

Table 1. Differential diagnosis for the underlying etiology of xerostomia

전신 질환	국소적 인자
자가면역성 질환 쇼그렌 증후군, 류마티스 관절염, 전신홍반루프스, 전신경화증	약물 항콜린제, 항파킨슨제, 항우울제, 항히스타민제, 기관지확장제, 고혈압약, 이뇨제, 진정제, 항암제
내분비 질환 당뇨, 자가면역성 갑상선 질환	두경부 영역의 방사선 치료
감염성 질환 방선균증, 에이즈, C형 간염	국소 질환 타액선염, 타석증, 구강 및 인두 염증(수족구, 수두, 헤르페스)
육아종성 질환 결핵, 사르코이드증	생활 양식 인자 흡연, 음주, 카페인 음료, 탈수, 심한 코골이, 구강 호흡, 상기도 감염
기타 전신 질환 말기 신장 질환, 혈액소중, 아밀로이드증, 파킨슨병, 노화	

약물에 의해 발생한 구강건조증은 임상적으로 자주 발생하는 중요한 부작용이다. 약물에 의해 발생한 구강건조증은 약물 치료 직후부터 구강건조증이 발생하거나, 장기간 약물 치료 이후에 점점 증상이 심해졌을 경우 진단할 수 있다. 기존 연구에 따르면, 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants), oxybutynin, tramadol, clozapine, olanzapine, benzotropine, 고혈압 치료제 등에 의해 구강건조증이 발생할 수 있다고 보고되었다.¹⁰⁻¹⁴ 따라서 구강건조증 환자를 진료할 때 이러한 약제 복용에 대해 주의 깊게 확인하는 것이 중요하다.

두경부 영역에 방사선 치료를 받을 경우 약 80%의 환자에서 구강건조증이 발생한다.¹⁵ 초기에 10~16 Gy까지는 방사선 치료 이전에 비해 타액 분비량이 50~70% 감소하지만 방사선 치료를 중단하면 회복 가능성이 있다.^{16,17} 그러나 40~42 Gy의 방사선 조사 이후에는 타액 분비가 관찰되지 않으며, 50~60 Gy의 방사선 조사 이후에는 타액선의 변화가 비가역적으로 발생한다.^{6,18,19}

구강건조증의 진단

구강건조증의 진단은 자세한 병력조사에서 시작한다. 환자에게 연하, 저작, 발성의 어려움 및 미각 변화가 있는지 질문해야 한다. 타액선 기능 이상이 있는 환자는 딱딱하거나 신 음식, 매운 음식을 먹는데 어려움을 호소하며 의치 착용에 어려움을 느낄 수 있다.²⁰

구강 건조증의 심각성을 확인하고 평가하기 위해 많은 설문지가 개발되었다. Xerostomia Inventory, Summated Xerostomia Inventory 등이 주로 사용되고 있

며, 구강건조증의 진단보다는 증상의 심각성 확인 및 치료 반응 평가를 위해 사용되고 있다.^{7,21}

병력 조사 이후에는 철저한 구강 검사를 실시해야 한다. 유리같은 구강 점막, 위축된 잇몸, 혀의 유두 상실, 균열설, 거품이 많은 타액, 타액 저류가 관찰되지 않는 구강저, 2개 이상의 충치 등의 징후가 관찰되면 구강건조증이나 타액선 기능저하를 진단하는데 도움이 된다 (Fig. 1).²²

타액선 기능저하의 객관적인 진단을 위해 타액 분비량을 계산할 수도 있다. 타액 분비량은 하룻밤 금식 또는 2시간 이상의 금식 후에 앉은 자세에서 최소 5분 이상 측정한다.²² 타액량 측정은 아래 입술을 통해 흐르는 타액을 눈금 실린더에 15분간 모으거나, 무게를 잰 솜을 구강저에 넣어 타액을 모아서 3분 후 무게를 측정하는 방법이 있다.^{23,24} 저작 및 비타민 C 등의 자극을 준 후에 타액의 분비량(stimulated salivary flow rate)을 측정하는 방법과 자극이 없는 상황에서 타액의 분비량(unstimulated salivary flow rate)을 측정하는 방법이 있으며 두가지 방법을 같이 측정한다. 일반적으로 성인은 자극이 없는 상황에서는 분당 0.3~0.4 mL, 자극이 있는 상황에서는 분당 1.5~2.0 mL가 분비되며 하루에 총 1~1.5 L의 타액이 분비된다.⁸ 일반적으로 자극이 없을 때 타액 분비량이 분당 0.1~0.2 mL 미만이거나 자극이 있을 때 타액 분비량이 분당 0.7 mL 미만이면 타액선 기능저하(salivary gland hypofunction)로 정의한다.^{8,25}

타액선 기능 이상의 진단은 타액선 조영술(sialography), 테크네슘(^{99m}mtechnetium)을 이용한 침샘 스캔 검

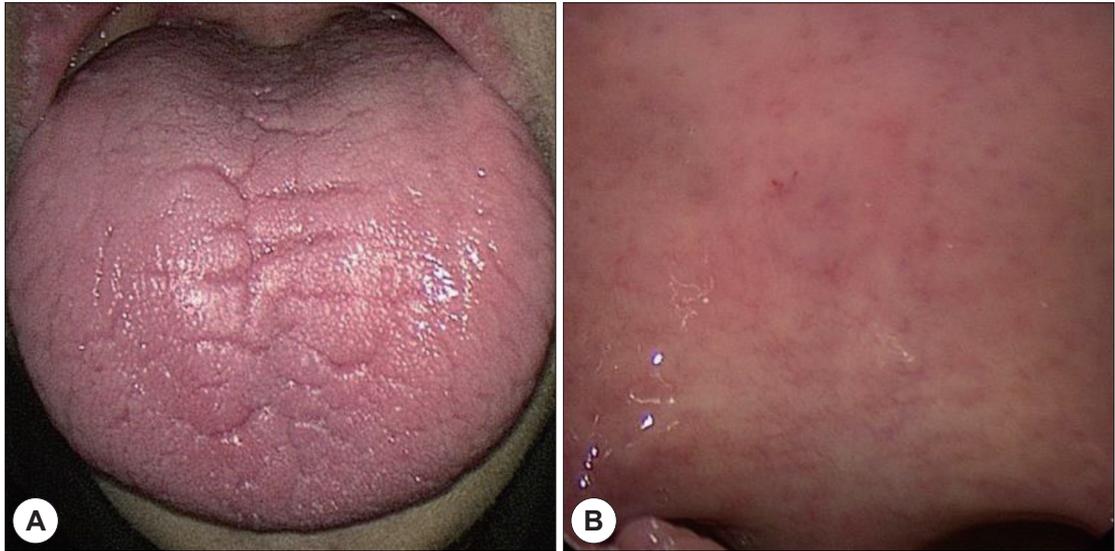


Fig. 1. Clinical findings of patient with xerostomia. Fissured tongue (A) and glassy appearance of oral mucosa (B).

사(salivary gland scan), 타액선의 컴퓨터단층촬영(computed tomography) 또는 자기공명영상(magnetic resonance imaging)의 T2 영상을 변형시킨 자기공명 타액선조영술(MR sialography)로도 가능하다.⁶⁾ 류마티스 관절염, 쇼아 특발성 관절염, 사르코이드증, 전신경화증과 같은 만성적인 자가면역 질환에서도 이러한 구강건조증이 발생할 수 있으며, 그 중 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome)이 가장 흔히 발견된다.⁶⁾ 쇼그렌 증후군의 경우 혈액검사를 통한 anti-Ro/SS-A & anti-La/SS-B 항체 유무를 혈액검사로 확인하거나, 아래 입술의 소타액선 조직검사에서 단핵세포 침착을 확인하여 진단할 수 있다.²⁶⁾

구강건조증의 치료

예방 조치가 구강 건조증 관리의 핵심이며 환자에게 충분한 물 섭취로 체내 수분을 유지하도록 교육해야 한다. 구강 건조증의 징후를 식별하고 충치를 예방하기 위해서는 정기적인 치과 방문 및 국소 불소치료를 통한 구강 위생 관리가 필요하다. 저녁에 습도를 높이고 맵거나 신 음식 또는 딱딱한 음식을 피하는 것도 도움이 될 수 있다.²⁾ 기저 질환의 관리는 생활 양식 교정과 마찬가지로 임상 증상을 개선할 수 있다.

환자에게 안전하고 필요한 경우 구강 건조를 유발하

는 약물 치료를 중단하거나 약물의 용량이나 복용 횟수의 감소, 구강건조증 발생을 일으키지 않는 대체 약제로 전환하는 것이 좋다.²⁷⁾ 두경부 방사선 치료 후 발생하는 구강건조증에 대한 예방 조치에는 보툴리눔 독소(botulinum toxin) 또는 전신 성장 인자(growth factor)의 투여, 이식 또는 유전자 요법을 통한 타액선 조직 재생, 방사선 보호 물질인 tempol의 사용이 포함되지만 모두 추가 연구가 필요하다.²⁸⁻³²⁾

전신적 약제(Systemic agents)

구강건조증 치료방법의 선택은 남아있는 타액분비기능의 유무에 따라 달라지게 된다. 타액분비가 남아있다면 물리적 또는 미각적 자극을 주거나 타액 분비를 촉진하는 약물을 사용할 수 있다. 잔여 타액분비기능이 없다면 타액 대체제를 보조적으로 사용할 수 있다.¹⁵⁾

구강건조증의 치료는 전신적으로 작용하는 타액 분비촉진제 및 국소 제제의 두 가지 범주로 나눌 수 있다(Table 2). 미국 식품 의약국(FDA)에 의해 구강 건조증 치료제로 승인된 2가지 전신 약제는 경구 필로카르핀(Pilocarpine)과 세비멜린(Cevimeline)이다. 필로카르핀은 비선택적 무스카린 작용제(nonspecific muscarinic agonist) 및 부교감항진제(parasympathetic agent)이다. 권장되는 초기 복용량은 매일 5 mg이며 최대 30

Table 2. Therapeutic options for xerostomia

약제	용량	부작용 및 금기사항
Pilocarpine	초기 용량: 하루 5 mg 최대 용량: 하루 30 mg 추천 용량: 5 mg 하루 세번 복용, 최소 3개월 유지	부작용 시력 변화, 팔콕질, 서맥, 저혈압, 기관지수축, 다한증, 오심, 구토, 설사, 빈뇨 금기사항 홍채염, 협각 녹내장(narrow-angle glaucoma), 심혈관 질환, 만성폐질환, 조절되지 않는 천식, 위궤양
Cevimeline	30 mg 하루 세번 복용, 최소 3개월 유지	부작용 속쓰림 금기사항 만성폐질환, 조절되지 않는 천식, 조절되지 않는 고혈압, 위궤양
기타 전신 타액분비촉진제	구강내 국소적 약제	새로운 형태의 치료방법
Bethanechol, anethole trithione, Yohimbine	껌, 사탕, 타액 분비촉진제, 타액 대체제	침술, 전기자극, 방사선 보호제[아미포스틴(amifostine), 고압 산소 치료, 세기조절 방사선 치료]

mg까지 가능하다.³³⁾ 환자는 최소 3개월 동안 5 mg씩 하루 3회 복용하도록 처방받는다.³⁴⁾ 필로카르핀은 특히 두경부 영역의 방사선 치료를 받은 환자의 구강 건조를 감소시킬 수 있다. 두경부 영역의 방사선 치료 환자에서 최적의 효과는 약물 투여 후 2~3개월 사이에 발생한다.³⁵⁾ 부작용으로는 시력 변화, 팔콕질, 서맥, 저혈압, 기관지 수축, 다한증, 메스꺼움, 구토, 설사, 피부 혈관 확장 및 빈뇨가 있다.²⁾ 필로카르핀은 심혈관 및 폐질환 환자에서 주의해서 사용해야 하며 홍채염 및 협각 녹내장 환자에게는 금기이다.²⁾

세비멜린은 눈물샘과 타액선에 위치한 M1과 M3 수용체에 대해 선택적인 무스카린 작용제(muscarinic agonist)이며, M2 수용체에 영향을 미치지 않기 때문에 필로카르핀보다 부작용이 적다.³⁶⁾ 환자는 최소 3개월 동안 30 mg씩 하루 3회 복용하도록 처방 받는다.²⁾ 필로카르핀보다 체내에서 더 오래 작용하는 것으로 알려져 있으며, 가장 흔한 부작용은 소화 불량이다.³⁶⁾ 세비멜린과 필로카르핀은 모두 만성 폐질환 및 조절되지 않는 천식 환자 뿐만 아니라 베타차단제(β -blocker)를 복용하는 환자에게는 금기이며, 조절되지 않는 고혈압과 활동성 위궤양 환자에서 주의해서 사용해야 한다.²⁾

그 외 전신적인 타액분비 촉진제에는 bethanechol, anethole trithione 및 yohimbine이 포함된다. Bethanechol은 M3 수용체에 작용하며, 두경부 방사선 치료 후 발생한 구강건조증 환자에서 타액 분비량을 증가시킨다고 보고

되었다.^{36,37)} 권장 복용량은 25 mg씩 하루 세번 복용이며 부작용으로는 설사와 메스꺼움이 있다.³⁶⁾ 담즙배출 촉진제인 anethole trithione의 임상 시험에 따르면 구강건조감이 개선되고 타액 분비량이 증가했다.³⁸⁾ 연구에 따르면 α_2 -아드레날린 수용체 길항제 (α_2 -adrenoceptor antagonist)인 yohimbine은 정신과 약물을 복용하는 환자의 구강 건조증에 효과적일 수 있다.¹⁰⁾

구강내 국소적 약제(Intraoral topical agents)

국소 약물치료는 구강건조증에 권장되는 최우선 치료법이다. 보다 일반적으로 사용되는 약제는 껌 또는 사탕 및 타액 분비자극제와 타액 대체제로 분류 될 수 있다. 껌과 사탕은 타액 분비를 자극하고 구강 점막의 마찰을 줄일 수 있으나 치아우식증 예방을 위해 무설탕 이어야 한다.³⁹⁾ 치약, 구강 세척제 및 젤을 포함한 타액 분비자극제 및 대체제는 침샘 기능을 향상시킬 수 있다. 타액 대체제는 사람의 타액과 유사하며 타액 점도를 증가시킨다.⁴⁰⁾

스프레이 제제도 구강건조증의 치료에 사용되어왔다. 1% 말산(malic acid)으로 구성된 타액 분지촉진제 스프레이는 항고혈압제 및 항우울제 복용으로 유발된 구강건조증에 효과가 있지만 치아의 에나멜을 부식시킬 수 있어 주의해야 한다.^{14,41)} Glycerol triester를 포함한 스프레이는 구강 윤활제 역할을 하여 기존의 타액 대체제와 비교하여 구강건조증에 대한 효과가 우수했다.⁴²⁾ 무신

(mucin)을 포함한 스프레이 및 정제(tablet)는 구강건조증을 감소시키는 데 사용할 수 있으며, 자일리톨(xylitol), 베타인(betaine) 및 올리브 오일을 함유 한 다른 국소 제들도 약물로 인한 구강건조증에 효과적이다.^{43,44)}

새로운 형태의 치료방법(Emerging forms of treatment)

기존 치료방법 외에 구강건조증에 대한 다른 치료법에는 침술(acupuncture) 및 구강 내 전기 자극이 포함된다.^{45,46)} 방사선 치료를 받은 환자에서 고압 산소 치료가 타액 분비를 증가시킨다는 연구결과도 보고되었다.⁴⁷⁾ 두경부 영역에 방사선 치료를 받는 환자는 방사선 조사 전에 세포 보호제인 아미포스틴(amifostine)을 사용하거나 세기조절 방사선 치료(intensity-modified radiation therapy)로 방사선 치료로 인한 타액선 손상을 보호할 수 있다.⁴⁸⁾ 최근에는 줄기세포(stem cell), 성장인자(growth factor), 항산화제(antioxidant) 등을 이용해 구강건조증을 치료하고자 하는 시도가 있다.⁴⁹⁻⁵¹⁾

결론

구강건조증은 전신 질환, 약물 복용, 두경부 영역의 방사선 치료 및 생활 양식 때문에 발생할 수 있으며 많은 환자에게 불편감을 준다. 구강건조증 진단에는 환자가 복용중인 약물 종류를 포함한 철저한 병력 및 사회력을 조사하는 것이 가장 중요하다. 신체 검사 중에 확인 가능한 구강건조증의 임상 증상에는 유리같은 구강 점막, 위축된 잇몸, 균열설 또는 혀 유두 상실 및 거품이 많은 타액 등이 포함된다. 진단이 내려지고 근본적인 병인이 확인되면 구강건조증의 임상 증상을 완화시키는데 도움이 되는 많은 치료 방법들을 환자별로 상황에 맞게 사용하는 것이 필요하다.

중심 단어: 구강건조증 · 타액 · 침샘기능저하 · 입마름.

본 연구는 2020년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어졌음.

REFERENCES

1) Mortazavi H, Baharvand M, Movahhedian A, Mohammadi M, Khodadoust A. Xerostomia due to systemic dis-

ease: a review of 20 conditions and mechanisms. *Ann Med Health Sci Res* 2014;4(4):503-10.

- 2) Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:45-51.
- 3) Han P, Suarez-Durall P, Mulligan R. Dry mouth: a critical topic for older adult patients. *J Prosthodont Res* 2015;59 (1):6-19.
- 4) Mirzaii-Dizgah I, Agha-Hosseini F. Unstimulated whole saliva parathyroid hormone in postmenopausal women with xerostomia. *J Contemp Dent Pract* 2011;12(3):196-9.
- 5) Millsop JW, Wang EA, Fazel N. Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clin Dermatol* 2017;35 (5):468-76.
- 6) Tanasiewicz M, Hildebrandt T, Obersztyń I. Xerostomia of various etiologies: a review of the literature. *Adv Clin Exp Med* 2016;25(1):199-206.
- 7) van der Putten GJ, Brand HS, Schols JM, de Baat C. The diagnostic suitability of a xerostomia questionnaire and the association between xerostomia, hyposalivation and medication use in a group of nursing home residents. *Clin Oral Investig* 2011;15(2):185-92.
- 8) Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB, Nauntofte B. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Dis* 2002;8(3):117-29.
- 9) Villa A, Polimeni A, Strohmenger L, Cicciu D, Gherlone E, Abati S. Dental patients' self-reports of xerostomia and associated risk factors. *J Am Dent Assoc* 2011;142(7): 811-6.
- 10) Bagheri H, Schmitt L, Berlan M, Montastruc JL. A comparative study of the effects of yohimbine and anetholtrithione on salivary secretion in depressed patients treated with psychotropic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52 (5):339-42.
- 11) Hooper P, Tincello DG, Richmond DH. The use of salivary stimulant pastilles to improve compliance in women taking oxybutynin hydrochloride for detrusor instability: a pilot study. *Br J Urol* 1997;80(3):414-6.
- 12) Gotrick B, Akerman S, Ericson D, Torstenson R, Tobin G. Oral pilocarpine for treatment of opioid-induced oral dryness in healthy adults. *J Dent Res* 2004;83(5):393-7.
- 13) Masters KJ. Pilocarpine treatment of xerostomia induced by psychoactive medications. *Am J Psychiatry* 2005;162 (5):1023.
- 14) Gomez-Moreno G, Guardia J, Aguilar-Salvatierra A, Cabrera-Ayala M, Mate-Sanchez de-Val JE, Calvo-Guirado JL. Effectiveness of malic acid 1% in patients with xerostomia induced by antihypertensive drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013;18(1):e49-55.
- 15) Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the pathophysiology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:171-88.
- 16) Mossman KL. Quantitative radiation dose-response relationships for normal tissues in man. II. Response of the salivary glands during radiotherapy. *Radiat Res* 1983;95

- (2):392-8.
- 17) Shannon IL, Trodahl JN, Starcke EN. Radiosensitivity of the human parotid gland. *Proc Soc Exp Biol Med* 1978; 157(1):50-3.
 - 18) Leslie MD, Dische S. The early changes in salivary gland function during and after radiotherapy given for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1994;30(1):26-32.
 - 19) Chao KS, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):907-16.
 - 20) Valdez IH, Fox PC. Diagnosis and management of salivary dysfunction. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993;4(3-4): 271-7.
 - 21) Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Williams SM. The xerostomia inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dent Health* 1999;16(1): 12-7.
 - 22) Osailan S, Pramanik R, Shirodaria S, Challacombe SJ, Proctor GB. Investigating the relationship between hyposalivation and mucosal wetness. *Oral Diseases* 2011;17(1):109-14.
 - 23) Chen A, Wai Y, Lee L, Lake S, Woo SB. Using the modified Schirmer test to measure mouth dryness: a preliminary study. *J Am Dent Assoc* 2005;136(2):164-70; quiz 229-30.
 - 24) Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci* 1993;694:72-7.
 - 25) Navazesh M, Christensen C, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res* 1992;71(7):1363-9.
 - 26) Kruszka P, O'Brian RJ. Diagnosis and management of Sjogren syndrome. *Am Fam Physician* 2009;79(6):465-70.
 - 27) Sreebny LM, Valdini A. Xerostomia. A neglected symptom. *Arch Intern Med* 1987;147(7):1333-7.
 - 28) Teymoortash A, Muller F, Juricko J, Bieker M, Mandic R, Librizzi D, et al. Botulinum toxin prevents radiotherapy-induced salivary gland damage. *Oral Oncol* 2009;45(8): 737-9.
 - 29) Limesand KH, Avila JL, Victory K, Chang HH, Shin YJ, Grundmann O, et al. Insulin-like growth factor-1 preserves salivary gland function after fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(2):579-86.
 - 30) Lombaert IM, Brunsting JF, Wierenga PK, Kampinga HH, de Haan G, Coppes RP. Keratinocyte growth factor prevents radiation damage to salivary glands by expansion of the stem/progenitor pool. *Stem Cells* 2008;26(10):2595-601.
 - 31) Ogawa M, Oshima M, Imamura A, Sekine Y, Ishida K, Yamashita K, et al. Functional salivary gland regeneration by transplantation of a bioengineered organ germ. *Nat Commun* 2013;4:2498.
 - 32) Vitolo JM, Cotrim AP, Sowers AL, Russo A, Wellner RB, Pillemer SR, et al. The stable nitroxide tempol facilitates salivary gland protection during head and neck irradiation in a mouse model. *Clin Cancer Res* 2004;10(5): 1807-12.
 - 33) Radvansky LJ, Pace MB, Siddiqui A. Prevention and management of radiation-induced dermatitis, mucositis, and xerostomia. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70(12): 1025-32.
 - 34) Aframian DJ, Helcer M, Livni D, Robinson SD, Markitziu A, Nadler C. Pilocarpine treatment in a mixed cohort of xerostomic patients. *Oral Diseases* 2007;13(1):88-92.
 - 35) Nieuw Amerongen AV, Veerman EC. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer* 2003;11(4): 226-31.
 - 36) Saleh J, Figueiredo MA, Cherubini K, Salum FG. Salivary hypofunction: an update on aetiology, diagnosis and therapeutics. *Arch Oral Biol* 2015;60(2):242-55.
 - 37) Jham BC, Teixeira IV, Aboud CG, Carvalho AL, Coelho Mde M, Freire AR. A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent radiotherapy-induced salivary gland damage in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol* 2007;43(2):137-42.
 - 38) Hamada T, Nakane T, Kimura T, Arisawa K, Yoneda K, Yamamoto T, et al. Treatment of xerostomia with the bile secretion-stimulating drug anethole trithione: a clinical trial. *Am J Med Sci* 1999;318(3):146-51.
 - 39) Olsson H, Spak CJ, Axell T. The effect of a chewing gum on salivary secretion, oral mucosal friction, and the feeling of dry mouth in xerostomic patients. *Acta Odontol Scand* 1991;49(5):273-9.
 - 40) van der Reijden WA, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. Treatment of oral dryness related complaints (xerostomia) in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1999; 58(8):465-74.
 - 41) Gomez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Guardia J, Uribe-Marioni A, Cabrera-Ayala M, Delgado-Ruiz RA, et al. The efficacy of a topical sialogogue spray containing 1% malic acid in patients with antidepressant-induced dry mouth: a double-blind, randomized clinical trial. *Depress Anxiety* 2013;30(2):137-42.
 - 42) Mouly S, Salom M, Tillet Y, Coudert AC, Oberli F, Preshaw PM, et al. Management of xerostomia in older patients: a randomised controlled trial evaluating the efficacy of a new oral lubricant solution. *Drugs Aging* 2007;24(11): 957-65.
 - 43) Ship JA, McCutcheon JA, Spivakovsky S, Kerr AR. Safety and effectiveness of topical dry mouth products containing olive oil, betaine, and xylitol in reducing xerostomia for polypharmacy-induced dry mouth. *J Oral Rehabil* 2007;34(10):724-32.
 - 44) Sweeney MP, Bagg J, Baxter WP, Aitchison TC. Clinical trial of a mucin-containing oral spray for treatment of xerostomia in hospice patients. *Palliat Med* 1997;11(3): 225-32.
 - 45) Alajbeg I, Falcao DP, Tran SD, Martin-Granizo R, Lafaurie GI, Matraga D, et al. Intraoral electrostimulator

- for xerostomia relief: a long-term, multicenter, open-label, uncontrolled, clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113(6):773-81.
- 46) O'Sullivan EM, Higginson IJ. Clinical effectiveness and safety of acupuncture in the treatment of irradiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic review. *Acupunct Med* 2010;28(4):191-9.
- 47) Teguh DN, Levendag PC, Noever I, Voet P, van der Est H, van Rooij P, et al. Early hyperbaric oxygen therapy for reducing radiotherapy side effects: early results of a randomized trial in oropharyngeal and nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(3):711-6.
- 48) Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One* 2014;9(5):e95968.
- 49) An HY, Shin HS, Choi JS, Kim HJ, Lim JY, Kim YM. Adipose mesenchymal stem cell secretome modulated in hypoxia for remodeling of radiation-induced salivary gland damage. *PLoS One* 2015;10(11):e0141862.
- 50) Lim JY, Ra JC, Shin IS, Jang YH, An HY, Choi JS, et al. Systemic transplantation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the regeneration of irradiation-induced salivary gland damage. *PLoS One* 2013;8(8):e71167.
- 51) Noaparast Z, Hosseinimehr SJ. Radioprotective agents for the prevention of side effects induced by radioiodine-131 therapy. *Future Oncol* 2013;9(8):1145-59.