

201313050A

厚生労働科学研究費補助金  
(第3次対がん総合戦略研究事業)

医科歯科連携のチーム医療における  
オーラルケア法の開発  
平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 別所 和久

平成26年(2014年)5月



# 目 次

I. 総括研究報告.....	3
医科歯科連携のチーム医療におけるオーラルケア法の開発 別所和久（京都大学医学研究科） .....	4
II. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	15
III. 研究成果の刊行物・別刷.....	19

# I. 総括研究報告

## 医科歯科連携のチーム医療におけるオーラルケア法の開発

研究代表者 別所 和久 京都大学・医学研究科・教授

### 研究要旨

平成24年度診療報酬改定において、がん患者等の周術期の口腔機能を管理する観点から、「周術期口腔機能管理料」が新設された。がん患者にとって、現在のシステムでは口腔を清潔に保つことは困難であり、いわゆる「要介護性歯科疾患」を発症する可能性が高い。つまり、歯の寿命の延伸が歯周病やう蝕の多発、疼痛・咀嚼機能の低下、さらには、病巣感染による全身疾患の起炎菌としての危険性が一層増大し、口腔の機能と清潔度ががん患者の生命予後をも左右すると考えられる。このような背景から、がん患者のQOLの飛躍的向上に寄与するための施策が重要となってきた。オーラルケアと肺炎予防に関する先行研究では、「週1回の歯科衛生士のオーラルケアの介入により肺炎が予防できること(米山ら,Lancet354,1999)」は報告されているが、医科・歯科・介護スタッフが連携してオーラルケアを行ない全身への影響を評価した研究はない。また、客観的(普遍的)な口腔細菌の検査法も確立されていない。さらに、病院や施設においてオーラルケアを毎日提供するためのマネジメント法も確立されていない。本研究では、(1)オーラルケアを通して肺炎を予防した施設をモデルに「オーラルケア・マネジメント・マニュアル」を作成する。(2)普遍的な口腔細菌の検査法を確立し、近隣のオーラルケアを行っていない施設において口腔・全身の状態を調査・比較する。(3)近隣のオーラルケアを行っていない施設にオーラルケア・マネジメントを導入し、有効性を確認する。(4)介護力に違いのある病院や施設を全国的に選択して、オーラルケア・マネジメントの実践が有病者や高齢者の口腔と全身に与える影響を検討する。(5)有効なオーラルケア・マネジメント法を確立して啓発する。研究の最終ゴールは、がん患者の有効なオーラルケア・マネジメント法を確立し、がん患者のQOLの飛躍的向上に寄与することである。

### 研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

- |       |                   |        |       |           |       |
|-------|-------------------|--------|-------|-----------|-------|
| ●別所和久 | 京都大学医学研究科         | 教授     | ●中山健夫 | 京都大学医学研究科 | 教授    |
| ●石井孝典 | 公益財団法人ライオン歯科衛生研究所 | 理事     | ●堀 信介 | 京都大学医学研究科 | 非常勤講師 |
| ●武井典子 | 公益財団法人ライオン歯科衛生研究所 | 副主席研究員 | ●高橋 克 | 京都大学医学研究科 | 准教授   |
| ●石川正夫 | 公益財団法人ライオン歯科衛生研究所 | 研究員    | ●家森正志 | 京都大学医学研究科 | 助教    |

## A. 研究目的

平成 24 年度診療報酬改定において、がん患者等の周術期の口腔機能を管理する観点から、歯科衛生士が月に数回の専門的口腔清掃を行うよりもオーラルケア・マネジメントを行った方が、施設全体の口腔環境が改善するという報告(菊谷ら,2008.)等により、「周術期口腔機能管理料」が新設された。一方、申請者らは、某病院の関連施設において歯科医師・歯科衛生士が摂食・嚥下機能訓練を含むオーラルケアを多職種と連携・実践することで、肺炎による入院患者数・在院日数が半減し、医療費を 73% 削減できることを確認した。

そこで、肺炎予防の効果が認められた「オーラルケア・マネジメント法」を基に、それぞれの職種の専門性を考慮した具体的な方法をマニュアル化して、近隣の施設でその普遍性を実証することが急務である。また、有効なオーラルケア法を確立するためには、細菌学的な評価も重要となるが、含嗽ができない場合に行われる従来のスワブによる採取法は、採取者や圧によりバラツキが生じ、客観的な指標とするには課題がある。これを解決するための新たな採取法を含む検査法を開発する必要がある。

申請者らは、2000 年より、オーラルケア・マネジメントの重要性に気づき「高齢者オーラルケア分類表(武井ら,2003.)」を開発した。オーラルケアを介護度と口腔状態から 9 つの categories に分類してオーダーメイドのオーラルケア法を身近な介護者に理解しやすく提案・実践・細菌学的な評価を繰り返してきた。さらに、近年では、機能的ケアを付加した「高齢者の総合的な口腔機能評価と管理のシステム(武井ら,2009.)」を開発して評価を継続している。これらをベースに、摂食・嚥下機能訓練法および多職種連携の具体的方法を追加することにある。

以上の特色を生かして、本研究の目的は、

がん患者等の有効なオーラルケア・マネジメント法を確立し、がん患者等の QOL の飛躍的向上に寄与することである。

## B. 研究方法

有効なオーラルケア・マネジメント・マニュアルの開発と評価法の検討

(1) オーラルケア・マネジメントの有効性を確認するための口腔内微生物・機能の客観的検査法の開発

過去の研究から、申請者らは以下の客観的な検査法を開発して評価を行なっている。

①唾液湿潤度の測定 ②総菌数の測定 ③唾液吐出液から濁度とアンモニアの測定 ④カンジダ菌の測定 ⑤口腔機能の嚥下機能に関する検査 ⑥咀嚼能力に関する検査

(3) 近隣のオーラルケアを行っていない施設における口腔および全身の状態の調査・比較

某病院の関連施設(特別養護老人ホーム A、50 床)において摂食・嚥下訓練を含むオーラルケアを医科・歯科・介護スタッフと連携して実践し、肺炎による入院患者数・在院日数が半減し、医療費を 73% 削減できることを確認してきた。さらに、近隣にも特別養護老人ホーム B(80 床)があり、現在はオーラルケアを積極的に実践していない。そこで、特別養護老人ホーム A および B の (2) の客観的な検査結果と肺炎による入院患者数・在院日数・医療費を比較検討する。

未実施施設でオーラルケア・マネジメント介入・有効性の確認

(1) 未実施の施設にオーラルケア・マネジメントを導入・有効性の再確認

特別養護老人ホーム B に「オーラルケア・マネジメント」を (1) のマニュアルに基づき、介入してその有効性を確認する。

オーラルケア・マネジメントによる要介護度・医療費の低減の実証

(1) オーラルケア・マネジメントの有効性の検証とマニュアルの強化

介護力に違いのある病院や施設を全国的に選択して、オーラルケア・マネジメントの実践が有病者や高齢者の口腔と全身にどのような影響を与えるかを検討する。具体的には、研究分担者らの京都大学関連病院(26施設)および関連施設(特別養護老人ホーム等)に幅広く実施を呼びかけ、個人および家族の同意を得て、長期的に実施・評価する。

(2) 有効なオーラルケア・マネジメント・マニュアルをテキストとした実務研修の全国展開

① オーラルケア・マネジメント・マニュアルのテキストを作成する。

② 京都大学関連病院を核に全国的に展開する。

今回の有効なマニュアルを全国に広げるために、執筆・講演活動を積極的に行なう。

(倫理面への配慮)

1. インフォームド・コンセント

本研究は、疫学に関する倫理指針(平成19年8月16日)に準拠して実施され、調査の趣旨に

賛同した者のみが対象となる。調査への賛同は、同意書を書面にて入手する。なお、各々の研究施設毎に医の倫理委員会の承認を得た後に、当該施設における研究は開始するものとする。

2. 個人情報の保護

1) 氏名など個人が同定できる調査項目は集計ファイルとは別の独立したファイルとし厳重に保管管理する。

2) データ解析等では、被検者識別コードを用いて個人が特定されないようにする。

3) 結果の公表は、個人を同定できない統計

解析結果の形で行う。

4) データは研究終了時点で廃棄する。

具体的には、オーラルケア・マネジメントを行う病院および施設の対象者については、本人および家族に十分な説明を行い、書面にて了解が得られた施設入所者および病院入院患者のみに行なう。事前に健診、検査、調査を行い、その後、その結果に基づくオーラルケアプランおよびマネジメントにおいて、本人または身近な介護者が毎日、オーラルケアを行い、口腔環境(口腔内微生物、唾液湿潤度)および口腔機能の検査を行うこと、それらは苦痛を伴うことなく、安全で、全身のためにも大切なことを十分に説明する。

## C. 研究結果

平成24年度作成した周術期口腔機能管理マニュアルに基づいて、1000床を超えるがん拠点病院の大学病院のひとつである京都大学医学部附属病院において、医科歯科連携のチーム医療におけるオーラルケアに取り組んだ。平成24年度診療報酬改定において、がん患者等の周術期の口腔機能を管理する観点から、「周術期口腔機能管理料」が新設された。H24年4月から当院でも口腔機能管理のためのスタッフ増員が認められたことから従前の体制以上に、がん患者を中心としたオーラルケアを積極的に開始した。平成25年10月までに、がん等の手術患者に対して、消化管外科254例、呼吸器外科161例、肝胆膵移植外科123例など、複数の診療科で合計1061例のオーラルケアを実施した。また、化学療法施行患者に対しては、乳腺外科106例、血液腫瘍科102例、がん診療部106例など合計559例、放射線療法施行患者に対しては、耳鼻咽喉科32例、放射線治療科29例など106例のオーラルケアを実施した(図1)。平成25年度は、当初の研究計画に沿い、口腔機能管理の有効性を正當に評価し得る口腔環境に関

るアセスメントとして、口腔清掃状態・口腔機能の客観的検査法の確立に取り組んだ。口腔清掃状態の指標としての客観的な評価法のひとつである口腔内総菌数は、微生物数測定装置を用いて測定した。口腔内微生物の採取法は、種々の方法が報告されているが、今回は、比較的安定しているとされている舌背部から圧を一定にしてスワブする方法を用いた。複数の担当歯科医師・歯科衛生士が上記のオーラルケアを実施した患者のうち61名に対し、初回オーラルケア介入前後で測定したところ、口腔内総菌数は介入前  $1.84 \pm 2.03 \times 10^7$  cfu/ml であったものが、介入後には  $1.80 \pm 1.52 \times 10^6$  cfu/ml となり、個々の症例間でのばらつきは大きいものの、統計学的には有意に総菌数は減少していた(図3)。また、オーラルケアを実施した患者のうち33名に対し、オーラルケア介入前と介入後の手術、化学療法、放射線治療後を比較したところ、それぞれ  $2.26 \pm 2.70 \times 10^7$  cfu/ml、 $9.76 \pm 9.08 \times 10^6$  cfu/ml と同様に個々の症例のばらつきは大きいものの、統計学的には有意に総菌数は減少しており(図4)、いずれも個々の症例における口腔清掃状態の客観的な指標となりうる可能性を示唆した。また口腔機能の指標としての客観的な評価法のひとつとして口腔乾燥状態は、口腔水分計を用いて測定した。上記のオーラルケアを実施した患者のうち28名に対し、初回オーラルケア介入前後で測定したところ、介入前は  $27.3 \pm 1.96$  であったものが、介入後には  $27.7 \pm 1.89$  となり、機能的オーラルケアの導入段階であったため、統計学的には有意差は認めなかったが、口腔乾燥状態の改善傾向を示した(図5)。続いて、積極的な医科歯科連携のチーム医療におけるオーラルケアを開始したH24年4月前2年間と開始後から現在までの在院日数、術後合併症(CD分類)を比較検討した。従来より口腔清掃との因果関係が指

摘されている食道がんに関して検討したところ、症例数が未だ十分でないため統計学的には有意差は認めなかったが、介入前  $30.5 \pm 21.6$  日であったものが、介入後  $25.8 \pm 15.0$  日と短縮を認め(図7)、またCD分類3以上の合併症も介入前53例中6例(11.3%)であったものが、介入後36例中2例(5.6%)と減少していた(図6)。電子カルテより抽出した消化管外科手術患者を対象とした調査では、在院日数については、介入前  $21.9 \pm 0.7$  日であったものが、介入後  $20.8 \pm 1.1$  日と短縮を認めた(図9)。また肺炎病名を有する患者の割合も588例中93例(15.8%)が、594名中64例(10.8%)と減少していた(図8)。以上より、周術期口腔機能管理マニュアルに基づいた医科歯科連携のチーム医療におけるオーラルケア法の有効性が確認された。

#### D. 健康危険情報

なし

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

(別所和久)

1. Huang B, Takahashi K, Ernest A, Jennings E, Pumtang P, Kiso H, Togo Y, Saito K, Sugai M, Akira A, Shimizu A, Bessho K. Prospective signs of cleidocranial dysplasia in Cebpb deficiency, J Biomed Sci, 2014 in press
2. Yamazaki, T., Takahashi, K., Bessho, K. Recent clinical evidence of bisphosphonate-related osteomyelitis of the jaw for the risk, prevention and treatment. Reviews on Recent Clinical Trials 2014, in press
3. Huang B, Takahashi K, Sakata T, Kiso H, Sugai M, Shimizu A, Kosugi S, Bessho K. ANKH polymorphisms and clicking of the

- temporomandibular joint in dental residents. *J Maxillofac Oral Surg*, 2014 in press
4. Kiso, H., Takahashi, K., Kang, Y., Sakata-Goto, T., Huang, B., Tsukamoto, H. and Bessho, K. Application of anti-BMP antibodies to immunohistochemical examination of fibrous dysplasia. *J Oral Maxillofac Surg Med Path*, 2014 in press
  5. Tamura, K., Togo, Y., Kaihara, S., Hussain, A., Sendo, T., Takahashi, K., and Bessho, K. The effect of smoking on osteoinduction by recombinant human bone morphogenetic protein-2. *J Maxillofac Oral Surg*, 2014 in press
  6. Hussain, A., Bessho, K. Takahashi, K., and Tabata, Y. Magnesium calcium phosphate /  $\beta$  -tricalcium phosphate incorporation into gelatin scaffold, in vitro comparative study. *J Tissue Eng Regen M.* 2014 in press
  7. Kiso, H., Takahashi, K., Saito, K., Togo, Y., Tsukamoto, H., Huang, B., Sugai, M., Shimizu, A., Tabata, Y., Economides, AN., Slavkin, HC., Bessho, K.. Interactions between BMP-7 and USAG-1 (uterine sensitization-associated gene-1) regulate supernumerary organ formations. *PLoS ONE.* 9, e96938, 2014
  8. Hussain, A., Takahashi, K., Sonobe, J., Bamba, M., Tabata, Y and Bessho, K. Bone regeneration of rat calvarial defect by magnesium calcium phosphate gelatin scaffolds with or without bone morphogenetic protein-2. *J Maxillofac Oral Surg.* 13, 75-77, 2014
  9. Togo Y, Takahashi K, Saito K, Kiso H, Huang B, Tsukamoto H, Hyon SH, Bessho K. Aldehyded dextran and  $\epsilon$  -poly(l-lysine) hydrogel as non-viral gene carrier. *Stem Cell Int*, 2013:634379
  10. Yamazaki, T., Yamori, M., Tanaka, S., Yamamoto, K., Sumi, E., Nishimoto, M., Asai, K., Takahashi, K., Nakayama, T. and Bessho, K. Risk factors and indices of osteomyelitis of the jaw in osteoporosis patients: Results from a hospital-based cohort study in Japan. *PLoS ONE*, 8, e79376, 2013
  11. Inuzuka K, Endo Y, Kato M, Fujisawa A, Tanioka M, Kabashima K, Tsukamoto H, Sonobe J, Bessho K, Miyachi Y. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder mimicking pyocyanic ecthyma gangrenosum in a patient with rheumatoid arthritis. *Eur J Dermatol.* 23, 1-2, 2013
  12. Yamazaki, T., Yamori, M., Asai, K., Nakano-Araki, I., Yamaguchi, A., Takahashi, K., Sekine, A., Matsuda, F., Kosugi, S., Nakayama, T. and Bessho, K. Mastication and risk for diabetes in a Japanese population: a cross-sectional study. *PLoS ONE*, 8, e64113, 2013
  13. Huang B, Takahashi K, Sakata-Goto,T, Kiso,H, Togo,Y, Saito,K, Tsukamoto,H, Sugai,M, Akira S, Shimizu A, Bessho,K, “Phenotypes of CCAAT/enhancer-binding protein beta deficiency: hyperdontia and elongated coronoid process” , *Oral Dis.*, 19, 144-150, 2013
  14. Huang B, Takahashi K, Yamazaki T, Saito K, Yamori M, Asai K, Yoshikawa Y, Kamioka H, Yamashiro T, Bessho K., “Assessing anteroposterior basal bone discrepancy with the Dental Aesthetic Index” . *Angle Orthod*, 83, 527-532, 2013
  15. Takahashi K, Kiso H, Saito K, Togo Y, Tsukamoto H, Huang B, Bessho K. “Feasibility of gene therapy for tooth regeneration by stimulation of a third



dentition” , Gene Therapy-Tools and Potential Applications, In Tech, Rijeka, Croatia, 30, 727-744 , 2013

16. Nakao K, Okubo Y, Yasoda A, Koyama N, Osawa K, Isobe Y, Kondo E, Fujii T, Miura M, Nakao K, Bessho K. The Effects of C-type Natriuretic Peptide on Craniofacial Skeletogenesis. J Dent Res, 92, 58-64, 2013

17. Koyama N, Miura M, Nakao K, Kondo E, Fujii T, Taura D, Kanamoto N, Sone M, Yasoda A, Arai H, Bessho K, Nakao K. “Human Induced Pluripotent Stem Cells Differentiated into Chondrogenic Lineage Via Generation of Mesenchymal Progenitor Cells” . Stem Cells Dev. 22, 102-113, 2013

18. 別所和久, 中尾一祐 : 第3章副甲状腺とカルシウム代謝, 歯科・口腔外科の内分泌代謝. 中尾一和編集主幹; 最新内分泌学. 診断と治療社, 2013, 東京, 262-264頁

19. 別所和久, 家森正志 : 第8章副糖代謝, 糖尿病と歯周病. 中尾一和編集主幹; 最新内分泌学. 診断と治療社, 2013, 東京, 568-569頁

20. 別所和久監修 : これからはじめる周術期口腔機能管理マニュアル. 永末書店, 京都, 2013, 総頁数136頁

(中山健夫)

21. Mori H, Nakayama T. Academic impact of qualitative studies in healthcare: bibliometric analysis. PLoS One. 2013;8(3):e57371.

22. Tabara Y, Takahashi Y, Setoh K, Muro S, Kawaguchi T, Terao C, Kosugi S, Sekine A, Yamada R, Mishima M, Nakayama T, Matsuda F; on behalf of the Nagahama Study Group. Increased aortic wave reflection and smaller pulse pressure amplification in smokers and passive

smokers confirmed by urinary cotinine levels: The Nagahama Study. International Journal of Cardiology 168, 2673-2677, 2013

(高橋克)

23. Nagata M, Hoshina H, Li M, Arasawa M, Uematsu K, Ogawa S, Yamada K, Kawase T, Suzuki K, Ogose A, Fuse I, Okuda K, Takahashi, K., Nakata K, Yoshie H, Takagi R. ITGA3 and ITGB4 expression biomarkers estimate the risks of locoregional and hematogenous dissemination of oral squamous cell carcinoma. BMC Cancer, 13, 419, 2013

## 2. 学会発表

1. 東郷由弥子、高橋克、喜早ほのか、斉藤和幸、塚本容子、別所和久: 遺伝性歯牙欠損症における歯牙再生に関する研究 -Runx2・USAG1 ダブル欠損マウスの形態学的解析 -, 第12回 日本再生医療学会総会、横浜、2013/3/21-23

2. 斎藤和幸、高橋克、喜早ほのか、東郷由弥子、塚本容子、別所和久: BMP7 ヘテロマウス、USAG-1 ヘテロあるいは KO マウスは歯の大きさが変化する、第67回 日本口腔科学会、宇都宮、2013/5/22-23

3. 塚本容子、高橋克、安井大樹、別所和久: ビスフォスフォネート製剤誘発性顎骨骨髓炎に併発したガス壊疽の1例、第67回 日本口腔科学会、宇都宮、2013/5/22-23

4. 山崎亨、家森正志、浅井啓太、高橋克、別所和久: 咀嚼能率と肥満、糖尿病の関連 ? インスリン抵抗性の観点から -, 第67回 日本口腔科学会、宇都宮、2013/5/22-23

5. 浅井啓太、家森正志、山崎亨、西元めぐみ、高橋克、別所和久: 口腔関連 Quality Of Life(QOL) と口腔及び全身状態の関係に関する

る疫学研究、第67回 日本口腔科学会、宇都宮、2013/5/22-23

6. 塚本容子、高橋克、後藤朋子、喜早ほのか、別所和久：Id2 遺伝子は上顎骨形成時に BMP シグナリングの下流で軟骨形成を制御する、第31回日本骨代謝学会学術集会、神戸、2013/5/28-6/1

7. 米田恵理子、福本幸恵、田村佳代、家森正志、高橋克、別所和久：唇顎口蓋裂患者に対して The Maxillary Distracter System を使用した上顎骨延長を行った1例、第23回日本顎変形症学会総会、大阪、2013/6/22-23

8. 高橋克、後藤朋子、塚本容子、喜早ほのか、東郷由弥子、斎藤和幸、別所和久：顎変形症モデルマウス (Id2 遺伝子欠損マウス) を用いた顎変形に関する形態学的、機能的解析、第23回日本顎変形症学会総会、大阪、2013/6/22-23

9. 川畑知広、西元めぐみ、浅井啓太、高橋克、別所和久：生体肝移植後患者の抜歯窩摘出組織より悪性リンパ腫が確認された1例、第44回 日本口腔外科学会近畿地方会、神戸、2013/6/29

10. 喜早ほのか、高橋克、坂田朋子、Huang Boyen、塚本容子、柳田素子、別所和久：新規 BMP 拮抗分子 USAG-1 と BMP-7 の歯数制御に関する機能解析、第34回日本炎症・再生医学会B、京都、2013/7/2-3

11. 浅井啓太、家森正志、佐野めぐみ、山崎亨、園部純也、高橋克、別所和久：根尖性歯周炎ラットモデルによるビスフォスフォネート顎骨骨髓炎に関する検討、第58回 日本口腔外科学会総会、福岡、2013/10/11-13

12. 磯部悠、小山典昭、池野正幸、中尾一祐、高橋克、別所和久：ヒト iPS 細胞を用いて間葉系前駆細胞を介した骨芽細胞への分化誘導、第58回 日本口腔外科学会総会、福岡、2013/10/11-13

13. 北本幸恵、家森正志、原山直太、高橋 克、

別所和久：凝固因子欠乏症患者の抜歯の2症例、第58回 日本口腔外科学会総会、福岡、2013/10/11-13

14. 佐々木結梨、高橋克、堀まりか、神奈木健児、別所和久：1か月男児の下顎骨に発生した顎骨中心性血管腫の1例、第25回 日本小児口腔外科学会総会、東京、2013/11/2-3

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許出願

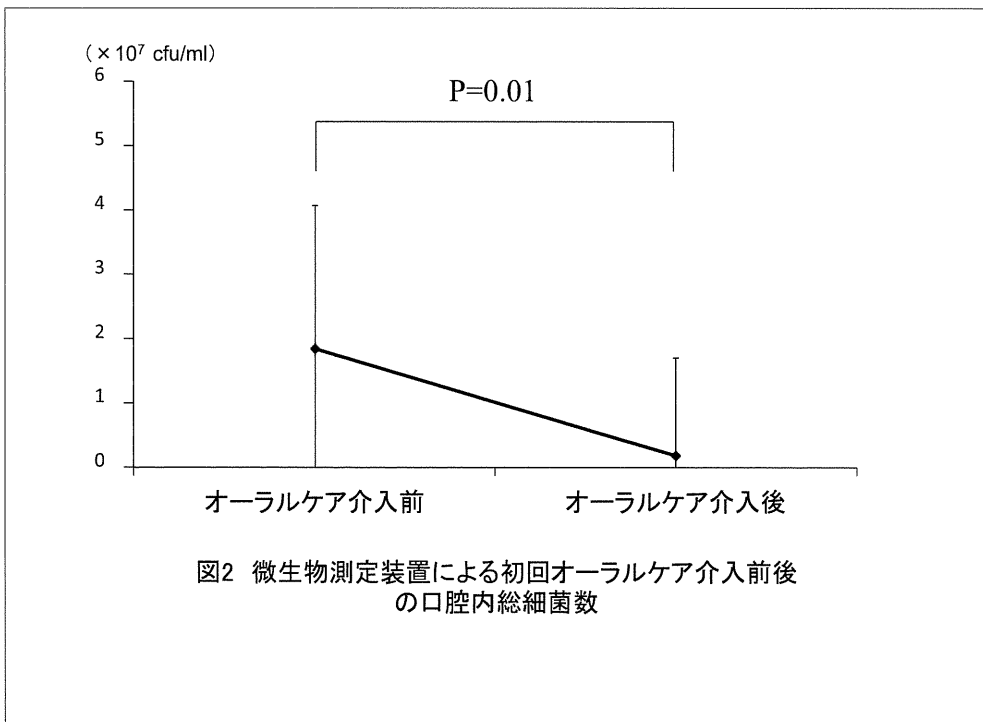
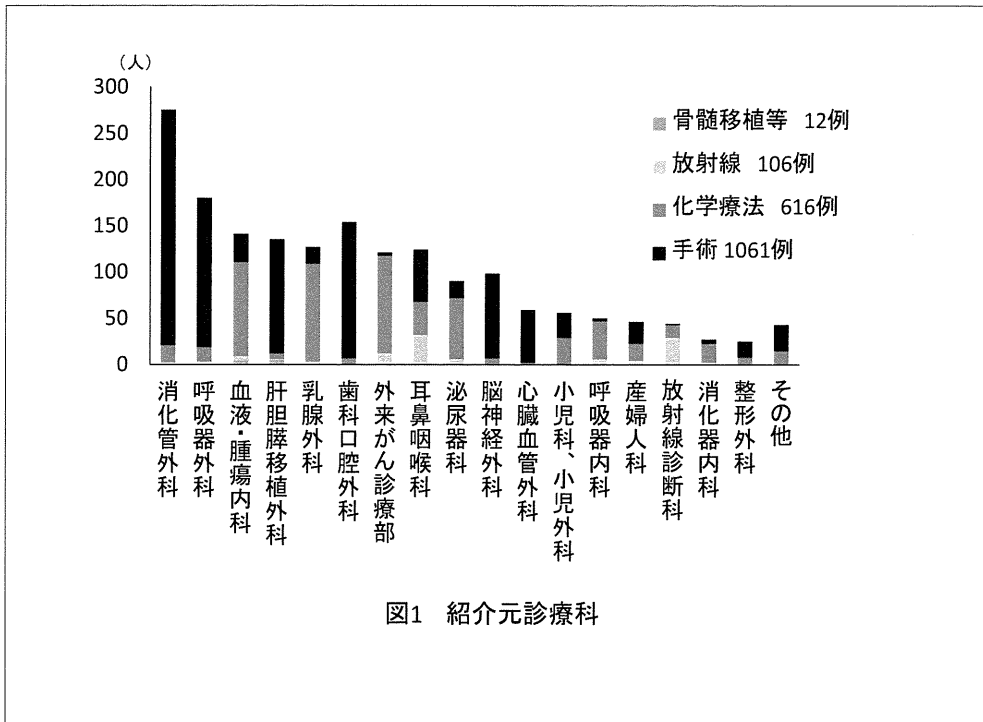
なし

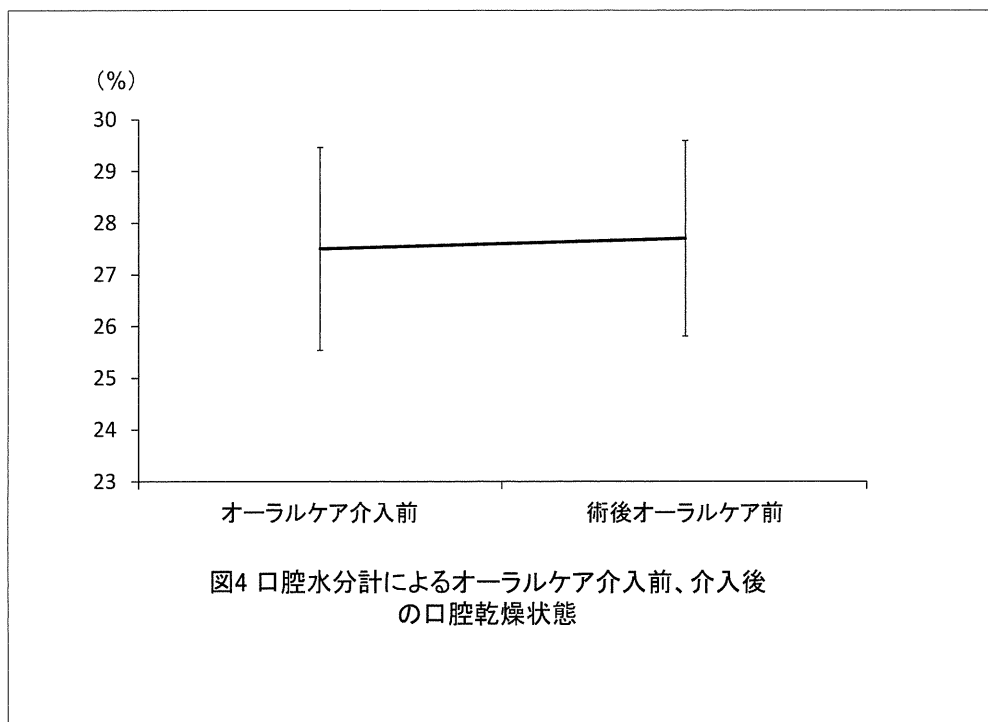
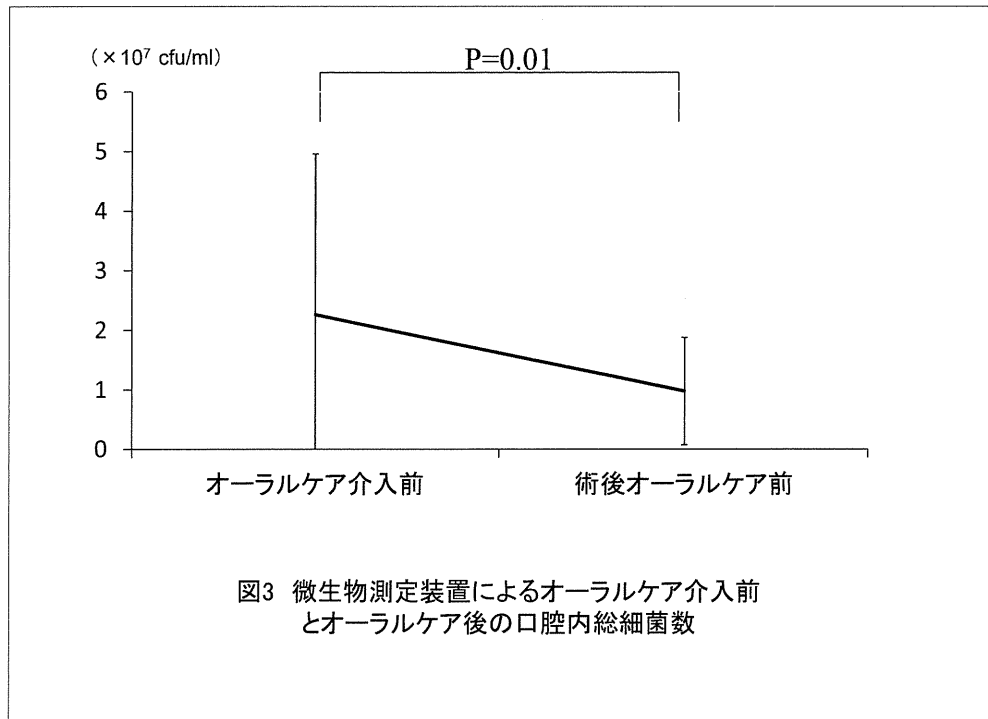
2. 実用新案登録

なし

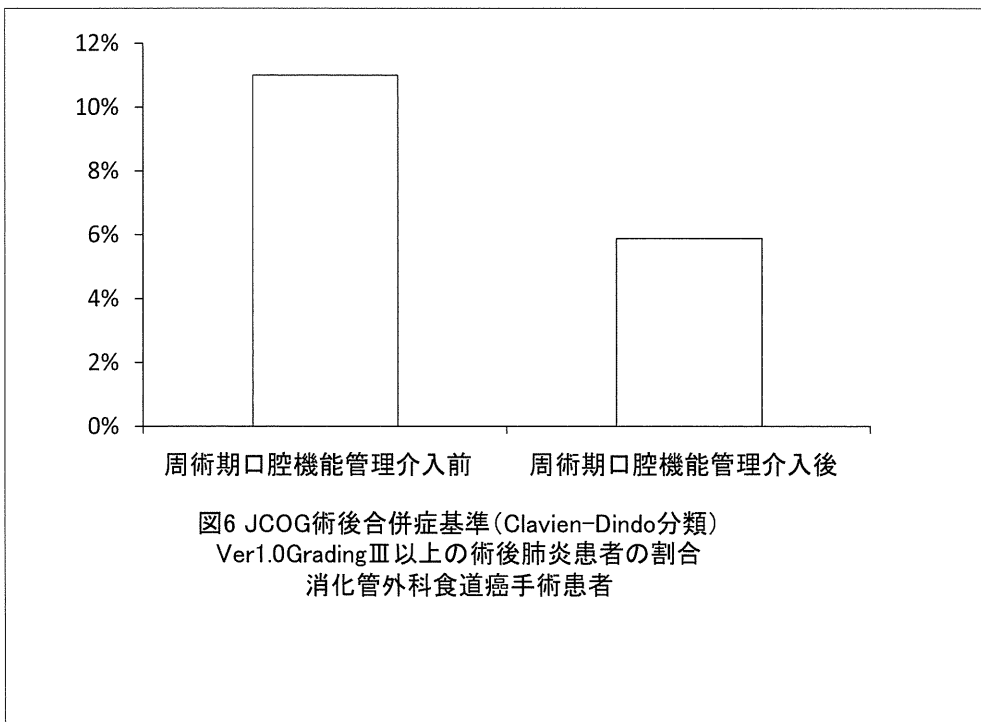
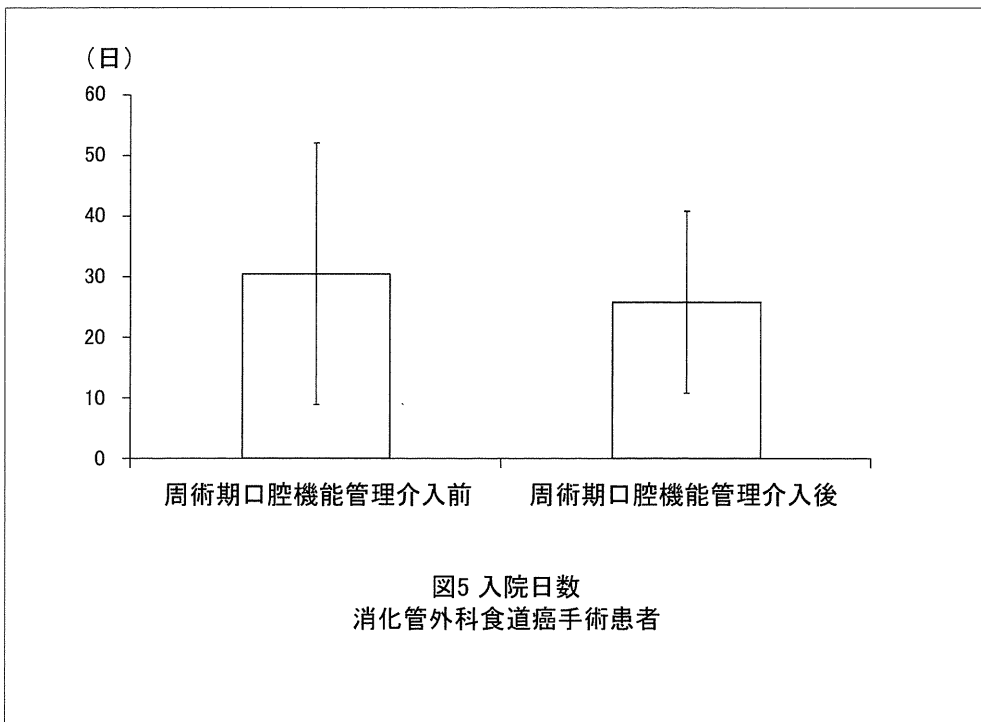
3. その他

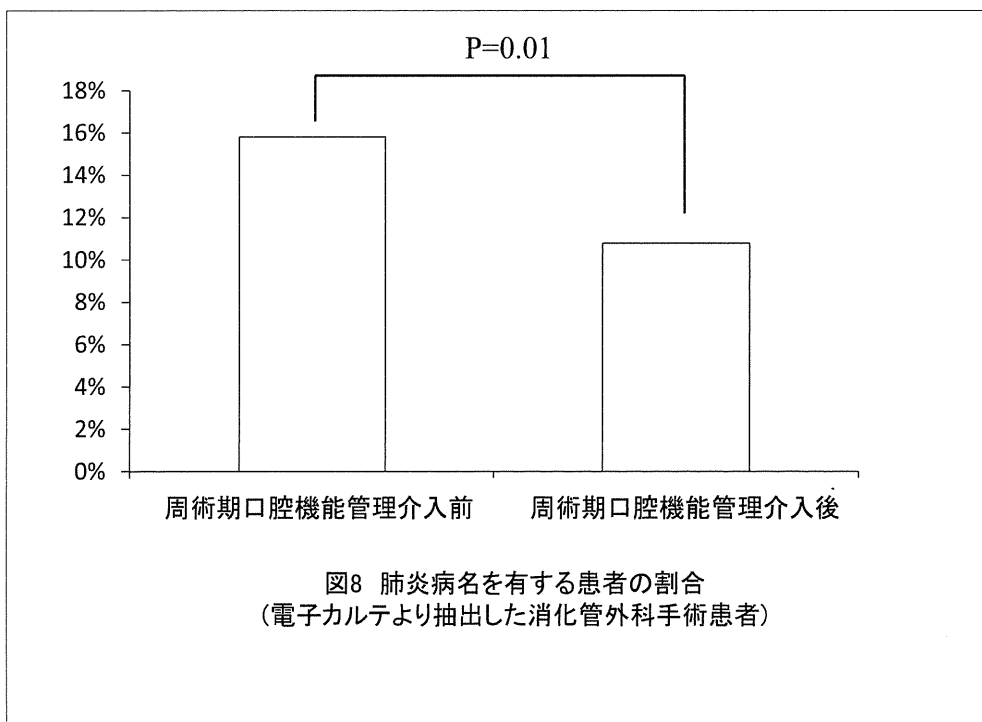
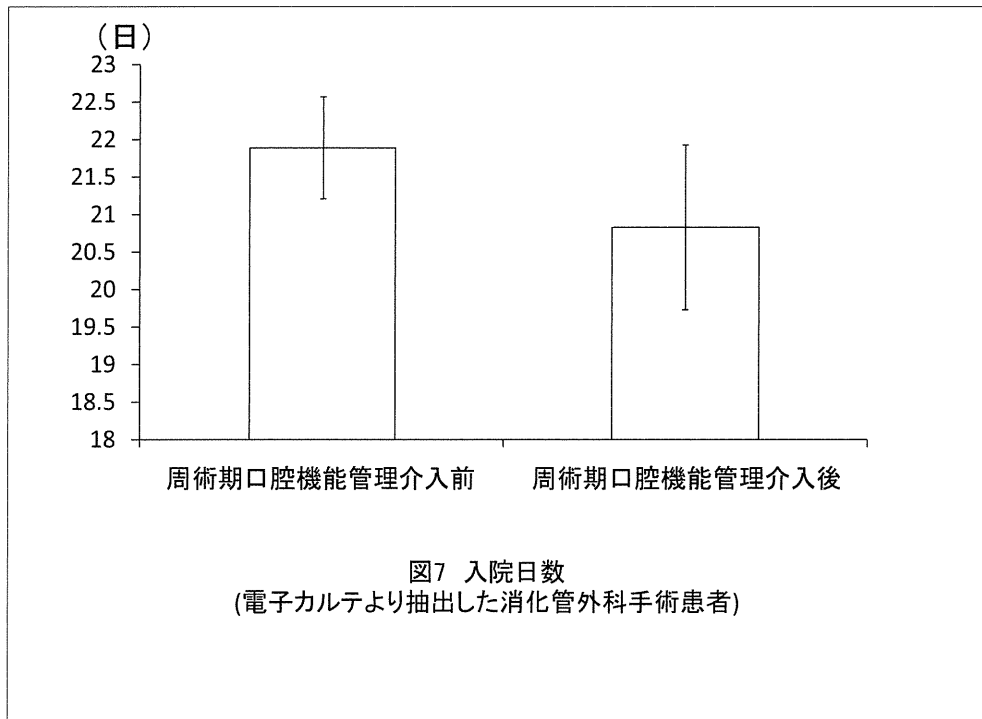
なし











## Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
別所和久, 中尾一祐	副甲状腺とカルシウム代謝, 歯科・口腔外科の内分泌代謝	中尾一和	最新内分泌学	診断と治療社	東京	2013	262-264 頁
別所和久, 家森正志	糖代謝, 糖尿病と歯周病	中尾一和	最新内分泌学	診断と治療社	東京	2013	568-569 頁
別所和久	これからはじめる周術期口腔機能管理マニュアル	別所和久	これからはじめる周術期口腔機能管理マニュアル	永末書店	京都	2013	総頁数 136 頁
別所和久	顎下リンパ節炎	朝波惣一郎, 王 宝禮, 矢郷 香	疾患名から治療薬と疾患名がすぐわかる本	永末書店	京都	2012	46-47 頁
Takahashi, K., Kiso, H., Saito, K., Togo, Y., Tsukamoto, H., Huang, B. Bessho K	Feasibility of gene therapy for tooth regeneration by stimulation of a third dentition	FM Marina	GeneTherapy-Tools and Potential Applications	In Tech	Croatia	2013	727-744

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Huang B, Takahashi K, Ernest A, Jennings E., Puntang P, Kiso H., Togo Y., Saito K., Sugai M, Akira A, Shimizu A, Bessho K.	Prospective signs of cleidocranial dysplasia in Cebpb deficiency	J Biomed Sci	in press		2014
Yamazaki, T., Takahashi, K., Bessho, K	Recent clinical evidence of bisphosphonate-related osteomyelitis of the jaw for the risk, prevention and treatment	Reviews on Recent Clinical Trials	in press		2014
Huang B, Takahashi K, Sakata T, Kiso H, Sugai M, Shimizu A, Kosugi S, Bessho K	ANKH polymorphisms and clicking of the temporomandibular joint in dental residents.	J Maxillofac Oral Surg	in press		2014
Kiso, H., Takahashi, K., Kang, Y., Sakata-Goto, T., Huang, B., Tsukamoto, H. and Bessho, K	Application of anti-BMP antibodies to immunohistochemical examination of fibrous dysplasia	J Oral Maxillofac Surg Med Path	in press		2014
Tamura, K., Togo, Y., Kaihara, S., Hussain, A., Sendo, T., Takahashi, K., and Bessho, K.	The effect of smoking on osteoinduction by recombinant human bone morphogenetic protein-2.	J Maxillofac Oral Surg	in press		2014



Hussain, A., Bessho, K., Takahashi, K., and Tabata, Y	Magnesium calcium phosphate / $\beta$ -tricalcium phosphate incorporation into gelatin scaffold, in vitro comparative study	J Tissue Eng Regen M	in press		2014
Kiso, H., Takahashi, K., Saito, K., Togo, Y., Tsukamoto, H., Huang, B., Sugai, M., Shimizu, A., Tabata, Y., Economides, AN., Slavkin, HC., Bessho, K	Interactions between BMP-7 and USAG-1 (uterine sensitization-associated gene-1) regulate supernumerary organ formations	PLoS ONE	9	e96938	2014
Hussain, A., Takahashi, K., Sonobe, J., Bamba, M., Tabata, Y and Bessho, K	Bone regeneration of rat calvarial defect by magnesium calcium phosphate gelatin scaffolds with or without bone morphogenetic protein-2	J Maxillofac Oral Surg	13	75-77	2014
Togo Y, Takahashi K, Saito K, Kiso H, Huang B, Tsukamoto H, Hyon SH, Bessho K.	Aldehyded dextran and $\epsilon$ -poly(l-lysine) hydrogel as non-viral gene carrier.	Stem Cell Int	634379	634379	2013
Yamazaki, T., Yamori, M., Tanaka, S., Yamamoto, K., Sumi, E., Nishimoto, M., Asai, K., Takahashi, K., Nakayama, T. and Bessho, K.	Risk factors and indices of osteomyelitis of the jaw in osteoporosis patients: Results from a hospital-based cohort study in Japan	PLoS ONE	8	e79376	2013
Inuzuka K, Endo Y, Kato M, Fujisawa A, Tanioka M, Kabashima K, Tsukamoto H, Sonobe J, Bessho K, Miyachi Y	Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder mimicking pyocyanic ecthyma gangrenosum in a patient with rheumatoid arthritis.	Eur J Dermatol.	23	1-2	2013
Yamazaki, T., Yamori, M., Asai, K., Nakano-Araki, I., Yamaguchi, A., Takahashi, K., Sekine, A., Matsuda, F., Kosugi, S., Nakayama, T. and Bessho, K.	Mastication and risk for diabetes in a Japanese population: a cross-sectional study	PLoS ONE	8	e64113	2013
Huang B, Takahashi K, Sakata-Goto, T, Kiso, H, Togo, Y, Saito, K, Tsukamoto, H, Sugai, M, Akira S, Shimizu A, Bessho, K	Phenotypes of CCAAT/enhancer-binding protein beta deficiency: hyperdontia and elongated coronoid process	Oral Dis.	19	144-150	2013
Huang B, Takahashi K, Yamazaki T, Saito K, Yamori M, Asai K, Yoshikawa Y, Kamioka H, Yamashiro T, Bessho K,	Assessing anteroposterior basal bone discrepancy with the Dental Aesthetic Index	Angle Orthod,	83	527-532	2013

Nakao K, Okubo Y, Yasoda A, Koyama N, Osawa K, Isobe Y, Kondo E, Fujii T, Miura M, Nakao K, Bessho K	The Effects of C-type Natriuretic Peptide on Craniofacial Skeletogenesis.	J Dent Res,	92	58-64	2013
Koyama N, Miura M, Nakao K, Kondo E, Fujii T, Taura D, Kanamoto N, Sone M, Yasoda A, Arai H, Bessho K, Nakao K	Human Induced Pluripotent Stem Cells Differentiated into Chondrogenic Lineage Via Generation of Mesenchymal Progenitor Cells	Stem Cells Dev	22	102-113	2013
Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, Nakayama T, Bessho K	Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: A cohort study	Int J Oral Maxillofac Surg	41	1397-1403	2013
Mori H, Nakayama T.	Academic impact of qualitative studies in healthcare: bibliometric analysis	PLoS One	8	e57371	2013
Tabara Y, Takahashi Y, Setoh K, Muro S, Kawaguchi T, Terao C, Kosugi S, Sekine A, Yamada R, Mishima M, Nakayama T, Matsuda	Increased aortic wave reflection and smaller pulse pressure amplification in smokers and passive smokers confirmed by urinary cotinine levels: The Nagahama Study	Int J Card	168	2673-2677	2013
Nagata M, Hoshina H, Li M, Arasawa M, Uematsu K, Ogawa S, Yamada K, Kawase T, Suzuki K, Ogose A, Fuse I, Okuda K, Takahashi, K., Nakata K, Yoshie H, Takagi R	ITGA3 and ITGB4 expression biomarkers estimate the risks of locoregional and hematogenous dissemination of oral squamous cell carcinoma	BMC Cancer	in press		2014

### Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

# Mastication and Risk for Diabetes in a Japanese Population: A Cross-Sectional Study

Toru Yamazaki<sup>1</sup>, Masashi Yamori<sup>1\*</sup>, Keita Asai<sup>1</sup>, Ikuko Nakano-Araki<sup>2</sup>, Akihiko Yamaguchi<sup>2</sup>, Katsu Takahashi<sup>1</sup>, Akihiro Sekine<sup>3</sup>, Fumihiko Matsuda<sup>4</sup>, Shinji Kosugi<sup>5</sup>, Takeo Nakayama<sup>6</sup>, Nobuya Inagaki<sup>7</sup>, Kazuhisa Bessho<sup>1</sup> for the Nagahama Study Collaboration Group<sup>¶</sup>

**1** Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, **2** Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagahama City Hospital, Nagahama, Japan, **3** EBM Research Center, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, **4** Unit of Human Disease Genomics, Center for Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, **5** Department of Medical Ethics, School of Public Health, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, **6** Department of Health Informatics, School of Public Health, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, **7** Department of Diabetes and Clinical Nutrition, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

## Abstract

**Background:** Associations between mastication and insufficient nutrient intake, obesity, and glucose metabolism have been shown in previous studies. However, the association between mastication and diabetes has not been clarified. Our objective was to examine the association between mastication, namely masticatory performance or rate of eating, and diabetes in a population-based cohort.

**Methods:** We conducted a cross-sectional study of the association between mastication and diabetes in the Nagahama Prospective Cohort Study, an ongoing study which recruits citizens of Nagahama City in Shiga Prefecture, central Japan. 2,283 male and 4,544 female residents aged 40–74 years were enrolled from July 2009 to November 2010. Masticatory performance was evaluated by spectrophotometric measurement of color changes after masticating color-changeable chewing gum. Categorical rate of eating (fast, intermediate or slow) was self-assessed using a questionnaire.

**Results:** 177 males (7.7%) and 112 (2.4%) females were diagnosed with diabetes. We divided participants into four groups by quartile of masticatory performance, namely Q1 (lowest), 2, and 3 and 4 (highest). Compared to the lowest performance group, the multivariable adjusted odds ratio (OR) of diabetes was 0.91 (95% confidence interval (CI), 0.58–1.4) in Q2, 0.77 (95% CI, 0.48–1.2) in Q3, and 0.53 (95% CI, 0.31–0.90) in the highest group in males, and 1.2 (95% CI, 0.73–2.0), 0.95 (95% CI, 0.54–1.6) and 0.56 (95% CI, 0.30–1.0) in females. We also estimated ORs of diabetes by rate of eating. Compared to the fast eating group, ORs in males were 0.87 (95% CI, 0.61–1.2) in the intermediate group and 0.38 (95% CI, 0.16–0.91) in the slow group, and ORs in females were 0.92 (95% CI, 0.59–1.4) and 1.5 (95% CI, 0.73–3.0).

**Conclusions:** These findings support the hypothesis that higher masticatory performance and slow eating prevent the occurrence of diabetes.

**Citation:** Yamazaki T, Yamori M, Asai K, Nakano-Araki I, Yamaguchi A, et al. (2013) Mastication and Risk for Diabetes in a Japanese Population: A Cross-Sectional Study. PLoS ONE 8(6): e64113. doi:10.1371/journal.pone.0064113

**Editor:** Kaberi Dasgupta, McGill University, Canada

**Received:** January 14, 2013; **Accepted:** April 8, 2013; **Published:** June 5, 2013

**Copyright:** © 2013 Yamazaki et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** This study was partially supported by the grants-in-aid from the following organizations: Kyoto University (2006), Takeda Science Foundation (2008), Mitsui Sumitomo Insurance Welfare Foundation (2010), and the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (2009–2013). The chewing gum was provided by the Lion Foundation for Dental Health and Lotte Co., Ltd. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing interests:** This study is partly supported by the grants-in-aid from the following organizations: Kyoto University (2006), Takeda Science Foundation (2008), Mitsui Sumitomo Insurance Welfare Foundation (2010), Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (2009–2013). The authors also declare the following interests: some of the chewing gum for this study was provided by Lotte Co., Ltd. There are no further patents, products in development or marketed products to declare. These do not alter the authors' adherence to the PLOS ONE requirements on sharing data and materials, as detailed online in the guide for authors.

\* E-mail: yamori@kuhp.kyoto-u.ac.jp

¶ Membership of the Nagahama Study Group is provided in the Acknowledgments.

## Introduction

Diabetes is a group of metabolic diseases which is characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin resistance, or both. The pathogenesis of diabetes involves lifestyles and environmental factors [1], which include physical inactivity, insufficient intake of nutrients, or obesity, which often arises due to excessive intake of food or fast eating [2–7]. Several

studies have shown that lifestyle and diet modifications may play an important role in its prevention [8,9].

A number of studies have identified associations between mastication and insufficient nutrient intake. People who were unable to fully masticate due to teeth loss or ill-fitting dentures had insufficient daily nutrient intake of dietary fiber, magnesium or calcium [10–12], nutrients which may be protective against type 2 diabetes [3,4]. These results suggest that higher masticatory performance may contribute to a lower risk of diabetes.