

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24～25年度 総合研究報告書

研究代表者 別所和久
平成26年(2014年)5月

目次

I. 総合研究報告

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
別所和久（京都大学医学研究科）

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

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 回の歯科衛生士の口腔ケアの介入により肺炎が予防できること(米山ら, Lancet 354, 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

石井孝典・公益財団法人ライオン歯科衛生研究所・理事

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

石川正夫・公益財団法人ライオン歯科衛生研究所・研究員

中山健夫・京都大学医学研究科・教授

堀 信介・京都大学医学研究科・非常勤講師

高橋 克・京都大学医学研究科・准教授

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口腔ケア・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.)が根拠となり、「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つのカテゴリー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な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) 摂食・嚥下訓練を含むオーラルケア・マネジメント・マニュアルの開発

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」を参考に、医師・歯科医師・看護師・歯科衛生士・栄養士・介護スタッフ等に分け、その役割と具体的な方法をマニュアル化する。

口腔清掃法は、「高齢者オーラケア分類表」の介護度(自立・部分介助・要介護)と口腔状態(多数歯・中・少数歯・無歯顎)から9つのカテゴリーに分類してオーラルケア用具と具体的な方法をマニュアル化する。

機能的なオーラルケア法は、口腔機能を口のまわり(口唇・頬)、入口(咀嚼機能)、奥(嚥下機能)、口腔全体の環境(唾液湿潤度等)の4つのカテゴリーに分類して客観的な検査を実施して、摂食・嚥下機能訓練も含めて口腔機能向上方法をマニュアル化する。

(2) 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。

唾液湿潤度の測定 総菌数の測定 唾液吐出液から濁度とアンモニアの測定

カンジダ菌の測定 口腔機能の嚥下機能に関する検査 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・マネジメントを介入・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、個々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

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。

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

当初の研究計画に沿い、有効なオーラルケア・マネジメントの開発とその応用による周術期口腔機能管理マニュアルの作成に取り組んだ。オーラルケア・マネジメントの実質的手法に関しては、歯科系医療従事者単独、病院看護師単独で作成した出版物は存在するものの、最も必要とされる多職種がそれぞれの立場から、協働する全医療関係者を対象として作成したマニュアルは、未だ存在しない。周術期には、主治医、麻酔科医、看護師、理学療法士、管理栄養士、薬剤師、歯科医師、歯科衛生士、歯科技工士、医療事務職員など、さまざまな職種が患者に関与する。これらの全医療従事者によるチーム医療、多職種協働で口腔機能管理を行うためには、それぞれの専門性を十分に発揮し、継続的で有効な口腔機能管理ができるように連携することが大切である。周術期に質の高い口腔機能管理を行うためには、現存する口腔内疾患やその時点で行われている器質的・機能的オーラルケアについての的確な評価および今後起こりうるリスク評価を行い、その結果に基づいた口腔機能管理計画を策定し、策定した計画を実施、当初の計画に基づき実施した効果の再評価、再評価結果に基づく計画修正というPDCAサイクル(Plan:計画 Do:実行 Check:確認 Act:改善)を回す必要がある。

そこで、今回の周術期口腔機能管理マニュアル作成には、当科が介入して開発した当科関連病院で先行実施しているオーラルケア・マネジメント法(既に出版済)を基本とした。マニュアル作成に際しては、京大病院歯科口腔外科スタッフに加え、化学療法部、放射線治療科、呼吸器内科、薬剤部、看護部、医療事務職員など、さまざまな職種の協力を得、特に全身麻酔下での手術患者、化学療法・放射線治療・緩和治療を受ける患者を対象の中心とした。このマニュアルに関しては、既に出版準備を終えており、本年2月中旬には出版予定である。今回、口腔機能管理分野において、現時点で一番後れを取っている評価法についても合わせて検討を加えた。種々の評価手法について検討し、様々な患者にも対応出来る評価法を目標として、当院内で臨床研究を既に開始している。マニュアルには、各がん治療種別に項目を設け、評価後に行う口腔疾患の治療、器質的オーラルケア(口腔清掃、口腔疾患の症状緩和・予防など)、機能的オーラルケア(摂食機能訓練、構音機能訓練、開口訓練など)に関し、それらの必要性、手法、効果の評価法などに至るまで盛り込んでいる。そのため、口腔内のことに今まで注目していなかった歯科系以外の医療従事者が、初めて口腔機能管理に取り組む際にも活用できるよう、視覚に訴える平易なマニュアルとした。また、歯科口腔外科のない病院も含めた種々の環境の病院においても活用してもらえるように、参考資料として、診療情報提供書、周術期口腔機能管理計画書、周術

期口腔機能管理報告書、同意書、患者への報告書、看護師用評価表、患者説明用リーフレット、周術期患者への説明用パンフレット、化学療法・放射線治療患者への説明用パンフレット、各科外来掲示用ポスターを付した。

この周術期口腔機能管理マニュアルの各がん治療種別に設けた項目内には、それぞれ入院前から退院後に至るまでの口腔機能管理の流れを、1)入院前または入院時のオリエンテーション、2)治療前・術前の口腔機能管理、3)治療中・術後入院中の口腔機能管理、4)治療後、退院後の口腔機能管理の4期に分類し、各々の段階についての要点を詳細に記載した。

昨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。H25年7月までに、がん等の手術患者に対して、消化管外科240例、呼吸器外科157例、肝胆膵移植外科110例など、複数の診療科で合計921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99例、血液腫瘍科95例、がん診療部95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27例、放射線治療科20例など90例のオーラルケアを実施した。本年度は、当初の研究計画に沿い、口腔機能管理の有効性を正当に評価し得る口腔環境に関す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。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、いずれも個々の症例においての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 ± 1.96 であったものが、介入後には 27.7 ± 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。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 ± 21.6 日であったものが、介入後 25.8 ± 15.0 日と短縮を認め、またCD分類3以上の合併症も介入前53例中6例であったものが、介入後36例中2例と減少していた。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. 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
2. 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
3. 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*. 2014 in press
4. Togo Y, Takahashi K, Saito K, Kiso H, Huang B, Tsukamoto H, Hyon SH, Bessho K. Aldehyded dextran and ϵ -poly(l-lysine) hydrogel as non-viral gene carrier. *Stem Cell Int*, 2013:634379
5. 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
6. 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
7. Yamamoto K, Sumi E, Yamazaki T, Asai K, Yamori M, Teramukai S, Bessho K, Yokode M, Fukushima M. A pragmatic method for electronic medical record-based observational studies: developing an electronic medical records retrieval system for clinical research. *BMJ Open*, 2, e00162, 2012
8. 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
9. 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
10. 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
 11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. 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, 2012,
 18. Sakata-Goto T, Takahashi K, Kiso H, Huang B, Tsukamoto H, Takemoto M, Hayashi T, Sugai M, Nakamura T, Yokota Y, Shimizu A, Slavkin H, Bessho K. “Id2 controls chondrogenesis acting downstream of BMP signaling during maxillary morphogenesis”, *Bone.* **50**, 69-78, 2012
 19. Hussain A., Bessho K. Takahashi K., Tabata Y. “Magnesium calcium phosphate as a novel component enhances mechanical/physical properties of gelatin scaffold and osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells”. *Tissue Eng Part A.* **18**, 768-774, 2012
 20. Yamazaki T, Yamori M, Yamamoto K, Saito K, Asai K, Sumi E, Goto K., Takahashi K, Nakayama T, Bessho K. “Risk of osteomyelitis of jaw induced by oral bisphosphonates in patients taking medications for osteoporosis: a hospital-based cohort study in Japan”. *Bone.* **51**, 882-887, 2012
 21. Curtin CM, Cunniffe GM, Lyons FG, Bessho K, Dickson GR, Duffy GP, O'Brien FJ. “Innovative collagen nano-hydroxyapatite scaffolds offer a highly efficient non-viral gene delivery platform for stem cell-mediated bone formation”. *Adv Mater.* **24**, 749-54, 2012
 22. Yamamoto H, Kawai M, Shiotsu N, Watanabe M, Yoshida Y, Suzuki K, Maruyama H, Miyazaki J, Ikegame M, Bessho K, Yamamoto T: BMP-2 Gene Transfer under Various Conditions with in Vivo Electroporation and Bone Induction. *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **24**: 49-53, 2012
 23. 別所和久: 顎下リンパ節炎. 朝波惣一郎, 王 宝禮, 矢郷 香編; 薬'12/'13 歯科 疾患名から治療薬と疾患名がすぐわかる本. クインテッセンス出版, 東京, 2012, 46-47 頁
 24. 別所和久, 高橋 克, 園部純也: 口腔粘膜疾患. 北 徹監修, 横出正之, 荒井秀典編; 健康長寿大辞典, QOL から EBM まで. 西村書店, 東京, 2012, 664-678 頁
 25. Fujimura K, Bessho K. “Rigid Fixation of Intraoral Vertico-Sagittal Ramus

- Osteotomy for Mandibular Prognathism”. *J Oral Maxillofac Surg.* **70**, 1170-32011, 2012
26. Huang B, Takahashi K, Sakata T, Kiso H, Sugai M, Fujimura K, Shimizu A, Kosugi S, Sato T, Bessho K. “Increased risk of TMJ closed lock: a study of ANKH polymorphisms”, *PLoS ONE*, **6**, e25503, 2011
 27. Abdelraham T, Takahashi K, Nakao K, Tamura K, Bessho K, “The impact of Different modalities of Surgery to correct class III Jaw Deformities upon the Pharyngeal Airway”. *J Craniofac Surg*, **22**, 1598-1601, 2011
 28. Huang B, Inagaki K, Yoshii C, Kano M, Abbot P, Noguchi T, Takahashi K, Bessho K. “Social nicotine dependence in Australian dental undergraduates”, *Int Dent J*, **61**, 152-156, 2011
 29. Koyama N, Okubo Y, Nakao K, Osawa K, Fujimura K, Bessho K. “Pluripotency of mesenchymal cells derived from synovial fluid in patients with temporomandibular joint disorder”. *Life Sci.* **89**, 741-747, 2011
 30. Maezawa H, Yoshida K, Matsushashi M, Yokoyama Y, Mima T, Bessho K, Fujita S, Nagamine T, Fukuyama H. “Evaluation of tongue sensory disturbance by somatosensory evoked magnetic fields following tongue stimulation”. *Neurosci Res.* **71**, 244-250, 2011
 31. Yamori M, Njelekela M, Mtabaji J, Yamori Y, Bessho K. “Hypertension, periodontal disease, and potassium intake in nonsmoking, nondrinker African women on no medication”. *Int J Hypertens.* 2011:695719, 2011
 32. Koyama N, Okubo Y, Nakao K, Osawa K, Bessho K. “Experimental study of osteoinduction using a new material as a carrier for bone morphogenetic protein-2”. *Br J Oral Maxillofac Surg.* **49**, 314-318, 2011
 33. Osawa K, Okubo Y, Nakao K, Koyama N, Bessho K. “Feasibility of BMP-2 Gene Therapy Using an Ultra-Fine Needle”, *Targets in Gene Therapy*, Rijeka: InTech, 2011, p159-166
 34. 別所和久監修：口腔機能の維持・向上による全身状態改善のためのオーラルケア・マネジメント実践マニュアル．医歯薬出版，東京，2010，総頁数 102 頁

(武井典子)

35. 山崎洋治，湯之上志保，山口敏子，細久保和美，武儀山みさき，武井典子，高田康二，中安美枝子，石川 昭，中村宗達，玉置 洋，野村義明，花田信弘：地域住民を対象とした歯間ブラシの使用に重点をおいた歯周病予防のための健康教育プログラムの効果，*口腔衛生会誌* 61(1)，13-21，2011．

(中山健夫)

36. Takahashi G, Nakayama T. A randomized control trail of stepwise treatment with fluticasone propionate nasal spray and fexofenadine hydrochloride tablet for seasonal allergic rhinitis. *Allergology International.* **61**, 155-62, 2012
37. Chiba Y, Oggutu M, Nakayama T. Quantitative and qualitative verification of data quality in the delivery register of two rural district hospitals in Western Kenya. *Midwifery.* **28**, 329-39, 2012
38. Takahashi Y, Ohura T, Ishizaki T, Okamoto S, Miki K, Naito M, Akamatsu R, Sugimori H, Yoshiike N, Miyaki M, Shimbo T, Nakayama T. Internet use for health-related information via personal computers and cell phones in Japan: a cross-sectional population-based survey. *Journal of Medical Internet Research.* **13**:e110, 2011
39. Miyazaki K, Suzukamo Y, Shimozuma K, Nakayama T. Verification of the psychometric properties of the Japanese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core15 palliative (EORTCQLQ-C15-PAL). *Quality of Life Research.* **21**, 335-40, 2011,

(高橋克)

40. 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*, 2013 in press
41. Nambu Y, Hayashi T, Jang KJ, Mano H, Nakano K, Osato M, Takahashi K, Ito K, Teramukai S, Komori T, Fujita J, Ito Y, Shimizu A, Sugai M. In situ differentiation of CD8 α T cells in peripheral lymphoid tissue. *Sci Rep*, 2012;2:642
42. Nagata M, Nuckolls G.H, Seki Y, Wang X, Kawase T, Suzuki K., Noman A, Takahashi K, Nonaka K, Takahashi I, Shum L, Slavkin HC. “The primary site of the acrocephalic feature in Apert syndrome is a dwarf cranial base with accelerated chondrocytic differentiation due to aberrant activation of the FGFR2 signaling”, *Bone*, **48**, 847-856, 2011

2 . 学会発表

山崎亨、家森正志、浅井啓太、高橋克、別所和久:歯周病および食習慣がメタボリックシンドロームに与える影響について、第 66 回 日本口腔科学会、広島、2012/5/17-18

山崎亨、家森正志、浅井啓太、高橋克、別所和久:咀嚼能率とメタボリックシンドロームの関連について、第 66 回 日本口腔科学会、広島、2012/5/17-18

浅井啓太、家森正志、山崎亨、高橋克、別所和久:ながはま 0 次予防コホート事業における喪失歯数と動脈硬化に関する検討、第 66 回 日本口腔科学会、広島、2012/5/17-18

東郷由弥子、高橋克、喜早ほのか、Boyen Haung、斎藤和幸、喜早ほのか、塚本容子、別所和久: CEBP/β 遺伝子欠損マウスを用いた筋突起過長に関する形態学的解析、第 66 回 日本口腔科学会、広島、2012/5/17-18

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: 歯牙再生に向けた BMP7 を用いた歯の大きさの制御、第 11 回 日本再生医療学会総会、横浜、2012/6/12-14

磯部悠、家森正志、喜早ほのか、田村佳代、高橋克、別所和久: 顎変形症患者におけるセファロメトリーによる形態学的評価と中枢気道抵抗の関係についての横断的研究、第 22 回日本顎変形症学会総会、福岡、2012/6/18-19

喜早ほのか、家森正志、小林友里恵、磯部悠、田村佳代、高橋克、別所和久: 顎変形症患者における術前の顎顔面形態と中枢気道抵抗に関する検討、第 43 回 日本口腔外科学会近畿地方会、大阪、2012/6/23

山崎亨、家森正志、浅井啓太、斎藤和幸、後藤和久、高橋克、別所和久:骨粗鬆症治療薬内服患者における経口ビスフォスフォネート製剤による顎骨骨髓炎の発生リスクに関して: コホート研究、第 30 回日本骨代謝学会学術集会、東京、2011/7/19-21

齋藤和幸、高橋克、喜早ほのか、東郷由弥子、塚本容子、別所和久：BMP7、USAG-1 の発現量減少は下顎切歯体積を増大させる、第 19 回 BMP 研究会、東京、2012/7/22

Asai, K., Yamori, M., Yamazaki, T., Hamada, A., Taguchi, T., Mori, M., Takahashi, K., Sekine, A., Kosugi, S., Matsuda, F., Nakayama, T., Jayattisa, R., Yamori, Y. and Bessho, K. The relationship between oral health and risk factors of hypertension ; Comparison with Australian Aboriginalls, Sri-lankan and Japanese. ISH2012, Sydney 2012/10/1-4

浅井啓太、家森正志、山崎亨、後藤和久、高橋克、別所和久：根尖性歯周炎モデルにおけるビスフォスフォネート関連顎骨骨髄炎発症に関する検討、第 57 回 日本口腔外科学会総会、横浜、2012/10/19-21

塚本容子、高橋克、東郷由弥子、喜早ほのか、齋藤和幸、Boyen Haung、別所和久：CEBP/B 遺伝子欠損マウスを用いた過剰歯に関する形態学的解析、第 57 回 日本口腔外科学会総会、横浜、2012/10/19-21

福本幸恵、高橋克、別所和久：線維性異形成症部に生じた下顎骨骨折の治療経験、第 57 回 日本口腔外科学会総会、横浜、2012/10/19-21

東郷由弥子、高橋克、喜早ほのか、齋藤和幸、塚本容子、高藤洋之、藤村和磨、別所和久：非症候群性の多発性過剰歯を認めた 2 症例、第 24 回 日本口腔科学会近畿地方会、大津、2012/11/17

喜早ほのか・高橋克・磯部 悠・齋藤和幸・東郷由弥子・池野正幸・小山典昭・別所和久：線維性異形成症のヒト疾患特異的 iPS 細胞樹立に向けた病変部における GNAS1 遺伝子変異の検討、第 24 回 日本口腔科学会近畿地方会、大津、2012/11/17

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

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
別所和久, 高橋 克, 園部純也	口腔粘膜疾患	北 徹	健康長寿大辞典, QOLからEBMまで	西村書店	東京	2012	664-678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, Kosugil 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 Maxillofac Oral 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 / β -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	<i>J Maxillofac Oral Surg</i>	13	75-77	2014
Togo Y, Takahashi K, Saito K, Kiso H, Huang B, Tsukamoto H, Hyon SH, Bessho K.	Aldehyded dextran and ε-poly(l-lysine) hydrogel as non-viral gene carrier.	<i>Stem Cell Int</i>	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	<i>PLoS ONE</i>	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.	<i>Eur J Dermatol.</i>	23	1-2	2013
Yamazaki, T., Yamori, M., Asai, K., Nakano-Araki, L., 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	<i>PLoS ONE</i>	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	<i>Oral Dis.</i>	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	<i>Angle Orthod,</i>	83	527-532	2013
Nakao K, Okubo Y, Yasoda A, Koyama N, Osawa K, Isebe Y, Kondo E, Fujii T, Miura M, Nakao K, Bessho K	The Effects of C-type Natriuretic Peptide on Craniofacial Skeletogenesis.	<i>J Dent Res,</i>	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	<i>Stem Cells Dev</i>	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	<i>Int J Oral Maxillofac Surg</i>	41	1397-1403	2013

Sakata-Goto T, Takahashi K, H, Huang B, Tsukamoto M, Takemoto M, Hayashi T, Sugai M, Nakamura T, Yokota Y, Shimizu A, Slavkin H, Bessho K.	Id2 controls chondrogenesis acting downstream of BMP signaling during maxillary morphogenesis	<i>Bone</i>	50	69-78	2012
Hussain A., Bessho K., Takahashi K., Tabata Y	Magnesium calcium phosphate as a novel component enhances mechanical/physical properties of gelatin scaffold and osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells	<i>Tissue Eng Part A</i>	18	768-774	2012
Yamazaki T, Yamori M, Yamamoto K, Saito K, Asai K, Sumi E, Goto K, Takahashi K, Nakayama T, Bessho K.	Risk of osteomyelitis of jaw induced by oral bisphosphonates in patients taking medications for osteoporosis: a hospital-based cohort study in Japan	<i>Bone</i>	51	882-887	2012
Curtin CM, Cuniffe GM, Lyons FG, Bessho K, Dickson GR, Duffy GP, O'Brien FJ.	Innovative collagen nano-hydroxyapatite scaffolds offer a highly efficient non-viral gene delivery platform for stem cell-mediated bone formation	<i>Adv Mater</i>	24	749-754	2012
Fujimura K, Bessho K	Rigid Fixation of Intraoral Vertico-Sagittal Ramus Osteotomy for Mandibular Prognathism	<i>J Maxillofac Surg.</i>	70	1170-32011	2012
Mori H, Nakayama T.	Academic impact of qualitative studies in healthcare: bibliometric analysis	<i>PLoS One</i>	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	<i>Int J Card</i>	168	2673-2677	2013
Takahashi G, Nakayama T	A randomized control trial of stepwise treatment with fluticasone propionate nasal spray and fexofenadine hydrochloride tablet for seasonal allergic rhinitis	<i>Allerg Int</i>	61	155-162	2012
Chiba Y, Oggutu M, Nakayama T.	Quantitative and qualitative verification of data quality in the delivery register of two rural district hospitals in Western Kenya	<i>Midwifery</i>	28	329-339	2012
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 and biomarkers estimate the risks of locoregional and hematogenous dissemination of oral squamous cell carcinoma	<i>BMC Cancer</i>	in press		2014

Nambu Y	In situ differentiation	<i>Sci Rep,</i>	2	642	2012
Hayashi T, Jang H	of CD8 $\alpha\alpha$ T cells in				
KJ, Mano H	peripheral lymphoid				
Nakano K	tissue				

特になし