

青色レーザーを応用した歯周病治療器「ブルーラジカル P-01」

“Blue Radical P-01” : a periodontal therapeutic device utilizing a blue laser

東北大学大学院歯学研究科先端フリーラジカル制御学共同研究講座

中 村 圭 祐

Keisuke NAKAMURA

1 はじめに

東北大学大学院歯学研究科では産学連携プロジェクトにおいて新しいコンセプトの歯周病治療器「ブルーラジカル P-01」の研究開発を行ってきた。ブルーラジカル P-01 は、超音波スケーラーに波長 405 nm の連続波青色半導体レーザー光源を搭載した治療器である（図 1）。超音波スケーリング中に、スケーラー先端部からレーザー光と 3% 過酸化水素を放出することで、歯周ポケット内部で過酸化水素の光分解反応を引き起こす。この反応によって活性酸素の一種であるヒドロキシルラジカルを生成してデンタルプラーク中の細菌を殺菌し、歯周病治療の効果を高める。本稿では、ブルーラジカル P-01 に関するこれまでの研究開発を概説する。

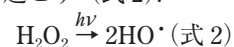
2 ブルーラジカル P-01 が引き起こす光化学反応

光は電磁波の一種であり、波長に応じた光子（フォトン）エネルギーを有している。光子エネルギーは、式 1 で表されるように、光の波長に反比例する。

$$E = h\nu = hc/\lambda \quad (\text{式 1})$$

ここで E は光子エネルギー（eV）、 h はプランク定数（ $4.135667697 \times 10^{-15} \text{ eV} \cdot \text{s}$ ）、 ν は光の振動数（ s^{-1} ）、 c は光の速さ（ $2.99792458 \times 10^8 \text{ m/s}$ ）、 λ は光の波長（m）を表す。したがって、波長が短いほど光子エネルギーが高くなるため、波長が 400 nm～800 nm の可視光領域においては、400 nm の青色（紫色）の光が最も高い光子エネルギーを有する。光子エネルギーの強弱によって、光が照射された物質中の電子の励起、あるいは分子の振動・回転といった種々の光化学反応が引き起こされる。

ブルーラジカル P-01 では、波長 405 nm の青色レーザーの光子エネルギー（3.06 eV）で過酸化水素の光分解反応を引き起こす（式 2）。



過酸化水素（ H_2O_2 ）の光分解反応によって活性酸素の一種であるヒドロキシルラジカル（ $\text{HO}^\bullet$ ）が生成される。紫外線照射によって、過酸化水素が分解されることは広く知られているが、可視光であっても波長

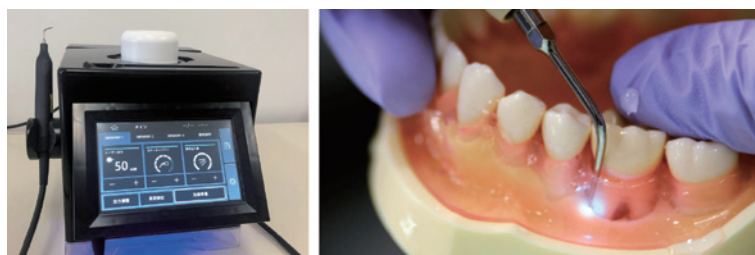


図 1 ブルーラジカル P-01

超音波スケーリングを行いながら、歯周ポケット底部で過酸化水素光分解反応を引き起こし、生成されるヒドロキシルラジカルでデンタルプラークの殺菌を行う。スケーラーチップが届きにくい部位の殺菌を行うことで非外科的歯周治療の効果を向上させる。

が短い青色光は過酸化水素の光分解反応を引き起こす。ブルーラジカル P-01 では光照射自体が生体為害作用を示さないように、紫外光ではなく可視光レーザーを採用しており、さらに 50 mW といった比較的低出力での照射を行う仕様となっている。

ヒドロキシルラジカルは他の分子と反応して瞬時に消滅するため、殺菌対象部位でヒドロキシルラジカルの生成反応を引き起こす必要がある。そのため、ブルーラジカル P-01 では歯周ポケット内部で過酸化水素光分解反応が引き起こされるように、スケーラチップ先端から波長 405 nm の青色レーザー光と 3% 過酸化水素が放出されるシステムとなっている。また、過酸化水素は、超音波スケーラーのクーラントとしての役割も果たす。

3 過酸化水素光分解反応におけるラジカル生成

過酸化水素の光分解反応で生成するヒドロキシルラジカルは電子スピン共鳴 (ESR) 法で計測することができる。フリーラジカル (不対電子を有する原子や分子) は、電子の自転 (スピン) により微小磁石としての性質を示す。不対電子を静磁場下に置くと、磁場の向きに対して平行 (α スピン) と反平行 (β スピン) の向きに揃い、2つのエネルギー準位に分裂する (これをゼーマン分裂と呼ぶ)。 α スピンはマイクロ波のエネルギーを吸収すると、反転してエネルギー準位の高い β スピンとなる。ESR では、静磁場中においてこのマイクロ波の吸収を測定することで不対電子の分析を行う。

これまでの研究で実施した ESR 分析によって、過酸化水素光分解反応におけるヒドロキシルラジカルの生成量は、レーザー照射時間、レーザー放射照度、過酸化水素濃度に比例して増加することが実証されている。例えば、1 mol/L (3.4%) の過酸化水素に、405 nm レーザー光を放射照度 940 mW/cm² で 1 分間照射した場合、ヒドロキシルラジカル生成量は約 100 μ mol/L であった¹⁾。したがって、式 2 より分解された過酸化水素は約 50 μ mol/L と考えられる。この結果より、過酸化水素全体 (1 mol/L) の約 0.005% だけが光分解される反応であることが分かる。

4 過酸化水素光分解殺菌法

ESR 分析と同様の条件 (1 mol/L の過酸化水素に 405 nm レーザー光を放射照度 940 mW/cm² で照射)

で歯科疾患に関連する各種細菌 (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Enterococcus faecalis*) の浮遊細菌 (細菌懸濁液) を対象とした殺菌試験を行った¹⁾。3 分間処理した結果、いずれの細菌においても 4-log (99.99%) 以上の生菌数の減少が認められた (図 2a-c)。一方、過酸化水素のみによる処理、あるいはレーザー照射のみによる処理では、殺菌効果は限定的であった。したがって、過酸化水素にレーザーを照射した場合のみ、すなわちヒドロキシルラジカルが生成する場合のみ強力な殺菌効果が得られることが分かった。

上記の細菌に加えて歯周病に関連する *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* などに対する殺菌効果も確認している (図 2d-f)。歯周病に関連する細菌の多くは偏性嫌気性菌であり、酸化ストレスに対して非常に弱い。ため、短時間処理 (30~90 秒) で 4-log (99.99%) 以上の生菌数減少が認められた。

さらに浮遊菌のみならず、バイオフィルムを形成した細菌に対する過酸化水素光分解法の殺菌効果も検証した²⁾。実験には、*S. mutans* のバイオフィルムを用い、バイオフィルムに対して 3% 過酸化水素と波長 400 nm の高輝度 LED 照射 (放射照度 1000 mW/cm²) により過酸化水素光分解殺菌処理を行った。その結果、1 分間の処理で 3-log (99.9%) 以上の生菌数の減少を認めた。一方、口腔内で用いられている一般的な殺菌消毒剤 (0.2% クロルヘキシジンや 0.5% ポビドンヨード等) で *S. mutans* のバイオフィルムを 1 分間処理した場合には、ほとんど殺菌効果は認められないことを併せて確認した。

上述の殺菌試験では、レーザーあるいは LED を光源として用いた。過酸化水素光分解反応は、光の波長、放射照度、照射時間に依存する反応であるため、それらの条件が同じであれば、レーザーであっても LED であっても、同程度の殺菌効果が得られる。ブルーラジカル P-01 では、光ファイバーで超音波スケーラー先端まで十分な強度の光を導光するために収束性に優れるレーザーを用いている。

5 医師主導治験 (検証的試験)

非臨床における有効性および安全性の検討を経て、産学連携プロジェクトでブルーラジカル P-01 のプロトタイプ治療器を開発し、治験機器として完成させ

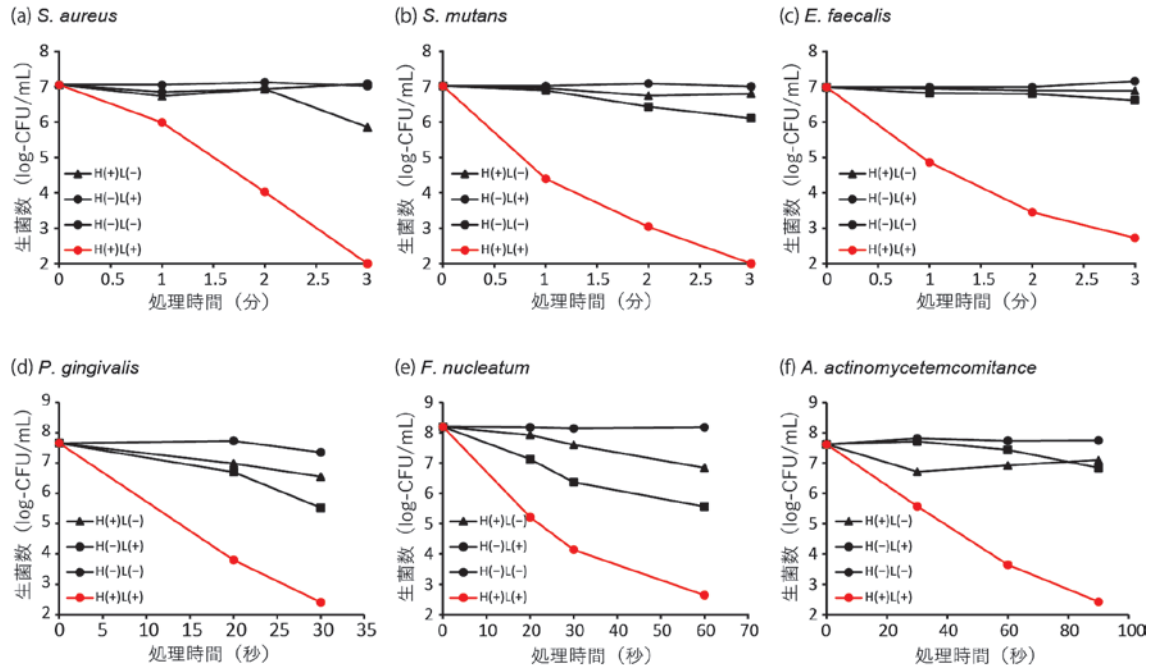


図2 過酸化水素光分解殺菌法による処理後の各種細菌の生存曲線

図中の H (+) は過酸化水素による処理, L (+) は 405 nm レーザー照射を表す。また, H (-) は水による処理, L (-) は遮光状態での処理を表す。(a~c) は文献 1 より, (d~f) は Shirato et al. J Photochem Photobiol B 2019; 201: 111633 よりデータを引用した。

た。この治験機器を用いた非外科的歯周病治療の臨床的有効性・安全性を検証するために、東北大学病院歯科と一般歯科医院において、医師主導治験を実施した³⁾。試験デザインは、多施設共同、スプリットマウスデザイン、ランダム化比較試験とした。治験の被検者は中等度および重度の慢性歯周炎患者とし、主要評価項目は治療後 12 週の PPD (probing pocket depth) とした。副次評価項目として、治療後 4 週と 8 週の PPD、治療後 4 週、8 週、12 週の BoP (bleeding on probing)、治療後 1 週と 4 週の歯周ポケット内の歯周病原菌 (*P. gingivalis*) の定量評価を行った。53 名の被験者から治験治療の対象となる PPD $\geq$ 6 mm の被験菌 (合計 142 菌) を選択し、無作為に以下に示す 3 つの治療群のいずれかに割り付けた。

Group 1: 超音波スケーリングに過酸化水素光分解殺菌を併用 (治験機器を使用した治療)。

Group 2: 超音波スケーリング実施後に、歯周ポケット内に抗生剤ジェル (ミノサイクリン塩酸塩; ペリオクリン歯科用軟膏) を 1 回/週 $\times$ 4 回投与。

Group 3: 超音波スケーリングのみ。

上記の群分けにより、Group 2 に対する Group 1 の非劣性仮説の検証、および Group 3 に対する Group 1 の優越性仮説の検証を行った。

いずれのグループにおいても、4 週間の治療期間中に 4 回の来院を設定して、被検菌の治療および全顎の非外科的歯周治療を局所麻酔下で実施した。治療開始前 (ベースライン) および治療の 1, 4, 8, 12 週後の主要評価項目および副次評価項目に関する診査は、治療群の割付結果を知らされていない評価者が実施した。

53 症例の内の 2 症例は、治験期間中に抗生剤の投与の必要性が生じた等の理由のため、解析対照から除外した。残りの 51 症例についての主な結果を図 3 に示す。Group 1 は、治療後 4 週および 12 週において、Group 2 と 3 よりも有意に低い PPD を示した (図 3d)。したがって、主要評価項目に関して Group 2 と 3 に対する Group 1 の優越性が示された。また、Group 1 は治療後 1 週および 4 週において、Group 3 よりも有意に低い *P. gingivalis* の菌数を示した (図 3e)。被検菌の BoP については、いずれの治療群においても減少は認められたが、治療後 12 週において治療群間で統計学的有意差は認められなかった。

以上の結果より、過酸化水素光分解殺菌併用超音波スケーリングは既存の非外科的歯周病治療よりも、効果が高く臨床的有用性があると結論づけた。安全性については、治療群に関係なく術後疼痛などの有害事象

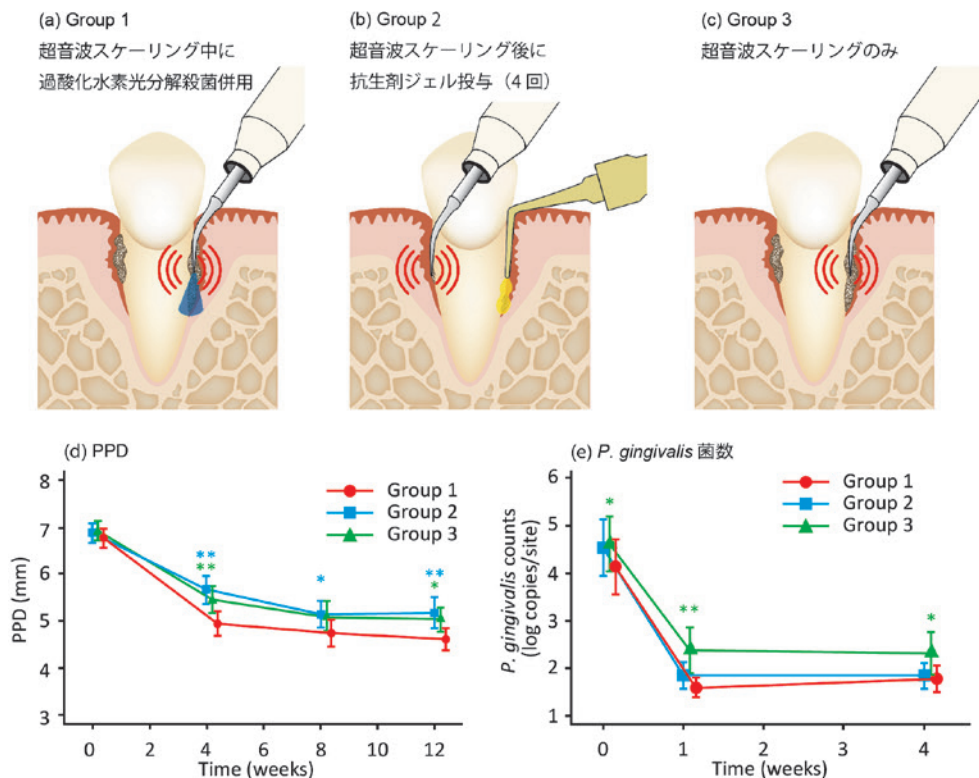


図3 ブルーラジカル P-01 プロトタイプ (治験機器) を用いた医師主導治験

主要評価項目である治療後12週におけるPPDについては、Group 1がGroup 2およびGroup 3よりも有意に低い値を示した。また、歯周ポケット内の *P. gingivalis* 菌数に関して、Group 1はGroup 3よりも有意に低い値を示した。図中の*および** (青色) は、Group 1とGroup 2の統計学的有意差、*および** (緑色) はGroup 1とGroup 3の統計学的有意差を示しており、* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$ を表す。文献3よりデータを引用した。

を認めたが、過酸化水素光分解殺菌処理に起因するのではなく、超音波スケーリングに起因するものであると考えられた。いずれの有害事象も発生後早期に回復し、重篤な有害事象は認められなかった。これらの結果より、過酸化水素光分解殺菌併用超音波スケーリングの安全性および忍容性は良好であることを確認した。

6 おわりに

治験実施後、治療器の操作性やデザインの改良を経て、2023年7月に歯周病治療器「ブルーラジカル P-01」の医療機器製造販売の承認が得られた。そして、2024年3月からブルーラジカル P-01 の販売が開始されている (Luke 社)。治験終了後は、未承認医療機器である治験機器あるいはブルーラジカル P-01 を臨床で使用することができなかったため、現状としての臨床データは治験結果のみであり十分とは言えない。今後、歯周病治療における本治療器の有効性に関して、大規模かつ長期的な臨床研究を進めることが必

要である。

過酸化水素光分解殺菌法は、歯周病治療のみならず、細菌が原因となる他の歯科疾患の治療にも応用できると考えられる。これまでの基礎研究では過酸化水素光分解殺菌技術をインプラント周囲炎治療や齲蝕治療にも応用できる可能性を示唆するデータが得られている。今後、基礎研究および臨床研究を通して、過酸化水素光分解殺菌法の歯科臨床における適応拡大を進めたいと考えている。

もっと知りたい読者のために

- 1) Ikai H, et al. Photolysis of hydrogen peroxide, an effective disinfection system via hydroxyl radical formation. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 ; 54 : 5086-5091.
- 2) Nakamura K, et al. Antimicrobial activity of hydroxyl radicals generated by hydrogen peroxide photolysis against *Streptococcus mutans* biofilm. *Int J Antimicrob Agents* 2016 ; 48 : 373-380.
- 3) Kanno T, et al. Adjunctive antimicrobial chemotherapy based on hydrogen peroxide photolysis for non-surgical treatment of moderate to severe periodontitis : a randomized controlled trial. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 12247.