

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-148355
(P2010-148355A)

(43) 公開日 平成22年7月8日(2010.7.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C12M 1/34 (2006.01)	C12M 1/34 A	4B029
G01N 33/53 (2006.01)	G01N 33/53 P	4C052
A61C 19/04 (2006.01)	A61C 19/04 Z	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 110 頁)

(21) 出願番号 特願2008-311674 (P2008-311674)
 (22) 出願日 平成20年12月7日 (2008.12.7)
 (31) 優先権主張番号 特願2008-209407 (P2008-209407)
 (32) 優先日 平成20年8月18日 (2008.8.18)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2008-298876 (P2008-298876)
 (32) 優先日 平成20年11月23日 (2008.11.23)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 302008858
 有限会社 ミクロデント
 愛知県名古屋市名東区西里町2丁目54番地
 (72) 発明者 野々村友佑
 名古屋市名東区西里町二丁目54番地
 Fターム(参考) 4B029 AA07 BB02 BB07 BB11 FA01
 FA09
 4C052 AA08 AA20 NN02 NN03 NN04
 NN05 NN06 NN11 NN15

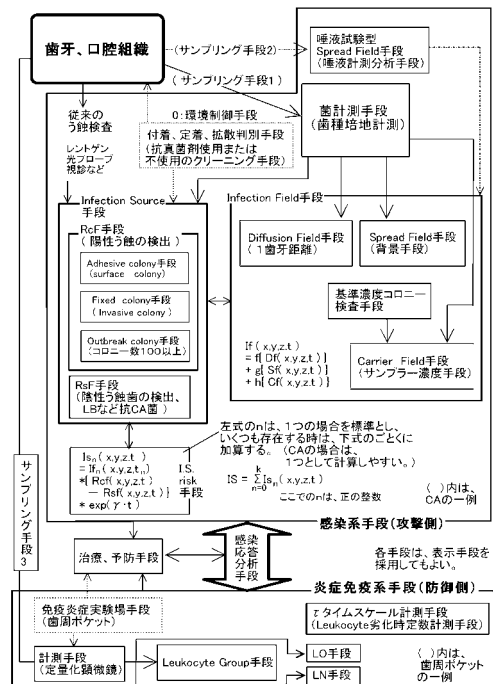
(54) 【発明の名称】 感染症免疫応答計測診断装置

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 感染症の計測、分析、診断できる、感染症免疫応答計測診断装置の提供。

【解決手段】 感染症と免疫炎症を計測、分析、診断のいずれか一つまたはその組み合わせができる、感染系手段を備える、感染症免疫応答計測診断装置。歯周病を計測、分析または診断のいずれか一つまたはその組み合わせにおける歯周病手段を備える、該装置。う蝕症を計測、分析または診断のいずれか一つまたはその組み合わせにおけるう蝕症手段を備える、該装置。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

感染炎症免疫応答計測診断装置は、

感染症と免疫炎症を計測、分析、診断のいずれか一つまたはその組み合わせができる

感染系手段を備える事を特徴とする感染炎症免疫応答計測診断装置。

【請求項 2】

感染炎症免疫応答計測診断装置は、

感染症または免疫炎症を計測、分析、診断のいずれか一つまたはその組み合わせができる

炎症免疫系手段を備える事を特徴とする感染炎症免疫応答計測診断装置。

【請求項 3】

請求項 1 または請求項 2 のいずれかにおける感染炎症免疫応答計測診断装置は、

歯周病を計測、分析または診断のいずれか一つまたはその組み合わせにおける歯周病手段を備える事を特徴とする感染炎症免疫応答計測診断装置。

【請求項 4】

請求項 1 または請求項 2 のいずれかにおける感染炎症免疫応答計測診断装置は、

う蝕症を計測、分析または診断のいずれか一つまたはその組み合わせにおけるう蝕症手段を備える事を特徴とする感染炎症免疫応答計測診断装置。

【請求項 5】

請求項 1 から請求項 4 におけるいずれかの感染炎症免疫応答計測診断装置は、

歯周ポケットが実験場手段である事を特徴とする感染炎症免疫応答計測診断装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、感染症の計測、分析、診断、治療、予防などに関する技術である。

YUUシステム

- | | | | | |
|---|---------------|--------|--------|----|
| 1 | Str.Mutans検査 | (IR検査) | (歯種検査) | 特願 |
| 2 | LB(ラクトバチラス)検査 | (歯種検査) | | 特願 |
| 3 | CA(カンジタ)検査 | (歯種検査) | | 特願 |
| 4 | 唾液検査 | | | 特願 |
| 5 | pH検査 | | | 特願 |
| 6 | 顕微鏡検査 | | | 特願 |

10

20

30

40

50

- 7 PG (ポルフィロモナス ジンジバリス) 検査 (P培養検査) 特願
- 8 PI (プレボテラ インターメディア) 検査 (P培養検査) 特願
- 9 TF (タネレラ フォーサイシンセシス) 検査 (P培養検査) 特願
- 10 微生物詳細検査 (生化学検査、PCR検査、物理検査) 特願

の一部の検査でもある。

【背景技術】

10

【0002】

従来においてこのような技術は、なかった。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

従来には、感染の計測、分析、診断を科学的にできなかった。

さらに病気を科学的に定義できなかったのも上記困難性を証明している。

そしてさらに炎症免疫応答の診断情報の検査、計測のみで(感染症側の計測を行わない)、攻撃側の感染症(抗原)情報も判明するという利点も有している。

20

【課題を解決するための手段】

【0004】

1〔請求項1の手段〕

請求項1の感染炎症免疫応答計測診断装置は、

感染症と免疫炎症をを計測、分析、診断する事のできる

感染系手段を備える事を特徴とする。

2〔請求項2の手段〕

30

請求項2の感染炎症免疫応答計測診断装置は、

感染症または免疫炎症をを計測、分析、診断する事のできる

炎症免疫系手段を備える事を特徴とする。

3〔請求項3の手段〕

請求項3の感染炎症免疫応答計測診断装置は、

歯周病を計測、分析または診断のいずれか一つまたはその組み合わせにおける歯周病手段を備える事を特徴とする。

40

4〔請求項4の手段〕

請求項4の感染炎症免疫応答計測診断装置は、

う蝕症を計測、分析または診断のいずれか一つまたはその組み合わせにおけるう蝕症手段を備える事を特徴とする。

5〔請求項5の手段〕

50

請求項 5 の感染炎症免疫応答計測診断装置は、
歯周ポケットが実験場手段である事を特徴とする。

【発明の効果】

【0005】

1〔請求項 1 の作用および効果〕

請求項 1 の感染炎症免疫応答計測診断装置は、
感染症と免疫炎症をを計測、分析、診断する事のできる
感染系手段を備える事を特徴とするので、
感染症を計測、分析、診断する事ができ、それにより
的確な感染症の予防、治療が可能となる。

10

2〔請求項 2 の作用および効果〕

請求項 2 の感染炎症免疫応答計測診断装置は、
感染症または免疫炎症をを計測、分析、診断する事のできる
炎症免疫系手段を備える事を特徴とするので、
炎症免疫応答を計測、分析、診断する事ができ、それにより
的確な炎症免疫治療、予防ができる。

20

30

3〔請求項 3 の作用および効果〕

請求項 3 の感染炎症免疫応答計測診断装置は、

歯周病を計測、分析または診断のいずれか一つまたはその組み合わせにおける歯周病手段
を備える事を特徴とするので、

歯周病を計測、分析または診断でき、それにより

歯周病を的確に治療、予防できる。

40

4〔請求項 4 の作用および効果〕

請求項 4 の感染炎症免疫応答計測診断装置は、

う蝕症を計測、分析または診断のいずれか一つまたはその組み合わせにおけるう蝕症手段
を備える事を特徴とするので、

う蝕症を計測、分析または診断でき、それにより

50

う蝕を的確に治療、予防できる。

5〔請求項5の作用および効果〕

請求項5の感染炎症免疫応答計測診断装置は、

歯周ポケットが実験場手段である事を特徴とするので、

従来、腹腔内などでの体内での実験場と違い、無侵襲で炎症免疫応答の実験ができる。

具体的には、炎症免疫応答物質のサンプリングが無侵襲ででき、各種薬物、抗原物質の投与も無侵襲でできる。それらの応答、解析、診断を請求項1, 2, 3などにて行える。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

本発明の感染炎症免疫応答計測診断装置を、図1から図68に示す実施例または変形例に基づき説明する。(感染炎症免疫応答計測診断装置は、感染系手段、炎症免疫系手段のいづれかまたは、その両方を備える)

20

【0007】

感染系手段の主要用語、略語などは、

Infection Source (I.S.と略す) : 菌の繁殖場(源)、増殖係数 0 の場所。

$Infection\ Field = f(Diffusion\ Field) + g(Spread\ Field) + h(Carrier\ Field)$ ある時刻、ある位置での菌濃度または菌の数。{ I.F.の次元は、菌濃度/位置または菌濃度/(位置・時間) } (ここで菌濃度または菌の数は、菌体からのなんらかの物質濃度または物質の数でも良い。)

30

Diffusion Field (D.F.と略す) : I.S.の周囲において、気体、液体、流動体などで形成される場における菌の一次拡散場。I.S.の濃度に依存する。{ 次元は、菌濃度/位置または菌濃度/(位置・時間) }

40

Spread Field (S.F.と略す) : I.S.の周囲の外周において、気体、液体、流動体などで形成される場における菌の浮遊場。I.S.の濃度に依存しない。(CAの場合は、主には唾液との混合液体がS.F.である。){ 次元は、菌濃度/位置または菌濃度/(位置・時間) }

Carrier Field (C.F.と略す) : 個体、流動体(半固体)、液体、などの物質を担体とした菌の移動場。場合によっては、Spread Fieldの媒体が移動する事により形成されるこ

50

ともある。一例として唾液がくしゃみで飛び散ったりする時。(CAの場合は、歯ブラシや食品などである。) { 次元は、菌濃度 / 位置または菌濃度 / (位置・時間) }

関数 f : D.F. を I.F. の座標位置 (または座標位置時間軸) における数または濃度 (分布) に変換する関数。

関数 g : S.F. を I.F. の座標位置 (または座標位置時間軸) における数または濃度 (分布) に変換する関数。

10

関数 h : C.F. を I.F. の座標位置 (または座標位置時間軸) における数または濃度 (分布) に変換する関数。

I.S. は、菌を付着、定着、など結合させる Receptor Field や付着、定着、などの結合を阻害する Resistance Field に分けられることが多い。基本的には、少なくとも I.S. 手段により同定された増殖場として、その位置と菌数や菌濃度によって表現される。一例として菌計測手段が培地のみの場合、20個 / 上顎第1大臼歯 などである。他の一例としてもちろ

20

ある時点からの Infection Source

= ある時点での Infection Field \times (RcField - RsField) \times exp($\cdot t$) におけるある時刻、ある位置での菌濃度 (菌由来の物質である時もある。)。この演算 (図1参照) を行う手段が I.S. risk 手段である。

30

RcField は、1 または 0 の 2 値でもよいし、多値でもよい対象菌の結合定数である。1 なら結合可、0 なら結合不可である。多値をとるなら、一例として $0 < RcField < 1$ とする。1 が 100% 結合可能とするなどである。0 は、もちろん結合不可である。

この時 RsField は、前記 RcField に含まれてもよい (RcField = 0 の時) が、一例として、別々とする必要があれば設定する、一例として象牙質う蝕の発生を RcField の形成として、その値を 1 などと設定する。そしてそのう窩の菌叢において、LB が高濃度に存在した場合を RsField = 1 とするなどである。するとこの (RcField - RsField) により菌の付着、定着、未来への増殖、減少、フローラコントロールなどの臨床的に非常に価値のある情報が得られる。

40

ここで (RcField - RsField) は、マイナスの値をとる場合もある。その場合は、うれしいことに病原菌の繁殖を妨げるということである。

【0008】

〔実施例の構成〕

図1において感染炎症免疫応答計測診断装置は、

感染系手段、炎症免疫系手段のいずれかまたは、その両方を備える。

50

ここで、発明者が野々村友佑の各出願などに記載の各手段を、くどくど記載するのは不合理であるので内容など明記しない手段は、特許庁初心者検索、PubMedなどにて、発明者野々村友佑で検索し、確認してください。

【 0 0 0 9 】

感染系手段は、少なくとも、

菌の繁殖源である場所（位置）における菌濃度（菌由来の物質の時もある。）を表す

Infection Source手段（I.S.手段）

10

を備える。

ここで、位置情報は、3次元座標値でも良いし、また位置情報に組織情報を付加したものをI.S.としても良いし、時間情報を備えても良い。一例として右上第1大臼歯において、綿棒にてサンプリングして、培養計測手段にて計測した結果、コロニー濃度50とするなどである。（計測時刻を付記してもよい。）

（口腔内CAの場合は、主に菌種が示す位置におけるCA濃度である。）

20

ここで、CAとは、Candidaの略であり、口腔内においては、Candida albicansが主体である。

----- 感染系手段 -----

【 0 0 1 0 】

感染系手段は、さらに必要に応じて菌計測手段、環境制御手段、従来の疾病検査手段（う蝕の場合は、従来のう蝕検査手段）、Infection Field手段や、I.S.risk手段を備える。

30

【 0 0 1 1 】

Infection Source手段は、

感染症を治療、予防するための最も重要な増幅係数 0コロニーを検査する手段でもある

【 0 0 1 2 】

具体的には、

40

Infection Source手段は、菌の繁殖位置と菌の数（濃度）を表すInfection Source（I.S.）を同定するための手段である。CAでの具体例では、菌種培地での計測値をもとに、Infection Sourceを求める。さらに具体的には、

図2において

1 サンプリング手段にて指標の組織から試料をサンプリングし、

その試料を菌計測手段にて計測し、その値をI.S.手段にて検査し、その結果値をI.Sとする Infection Source手段。

50

2 上記1の手段の操作を2回行い、その2回の値を比較手段にて比較し、その値をI.S.値とする Infection Source手段。。

3 環境制御手段を使用し、

3 - 1 1と同様に1回検査する Infection Source手段。

3 - 2 2と同様に2回以上検査する Infection Source手段。。

4 従来の検査手段（歯牙が指標なら一例として従来のう蝕検査手段）を使用し、その情報の指標組織をI.S.とする Infection Source手段。

5 I.S.risk手段にてIsnを計算し、ある時刻のISをI.S.の値とする Infection Source手段。

【0013】

サンプリングや計測手段に関しては、下記実施例、特願2007-138463の各手段を使用しても良い。

【0014】

1 サンプリング手段にて指標の組織から試料をサンプリングし、

その試料を菌計測手段にて計測し、その値をI.S.手段にて検査する。

具体的な一例として菌計測手段が計測した（コロニー）菌濃度、コロニー数で判断する。A菌計測手段としての、歯種培地計測手段を使用し、その歯種培地上での各歯種エリアでのコロニー数をコロニーカウント手段にて数を計測する。その結果、空間的位置情報のひとつである歯種が指し示す位置における菌濃度や菌数が得られる。

B計測されたコロニー数を

レベル1：1個から4個まで

レベル1以下は、仮性コロニー（約 = 0コロニー）

レベル2以上は、真性コロニー（約 > 0コロニー）

レベル2：5以上15未満 Adhesive colonyとし、記憶、表示、印刷などする。

レベル3：15以上、99未満 Fixed colonyとし、記憶、表示、印刷などする。

レベル4：100以上 Outbreak colonyとし、記憶、表示、印刷などする。

としてコロニーレベル分析手段が分析し分類する。コロニーレベル分析手段は、一例として既知の数値分類手段を使用しても良い。

一例としてこの時、Infection Source手段が、レベル2以上を（真性）Infection Sourceとして選択する。この時レベル1を仮性I.S.としても良いし、また切り捨ててもよい。

その結果、I.S.の値が空間的位置情報のひとつである歯種が指し示す位置における菌濃度や菌数としても得られる。

【0015】

2 上記1の手段の操作を2回行い、その2回の値を比較手段にて比較する。

この時一例として比較手段は、 $|A-B| / |A+B|$ を行う。Aは、1回目のある位置における菌濃度、Bは、2回目の同じ位置での菌濃度である。この値が小さいほどI.S.とする。一例として5未満をI.S.とするなどである。

10

20

30

40

50

さらに $(|A-B| / |A+B|) \cdot a \cdot b$ のごとくの演算を採用してもよい。

このとき

aは、1または0の2つの値のみをとり、 $A > 0$ の時 $a=1$ であり、 $A=0$ の時 $a=0$ となる数である。

10

bは、1または0の2つの値のみをとり、 $B > 0$ の時 $b=1$ であり、 $B=0$ の時 $b=0$ となる数である。

2回の計測のうち1回でも0なら0となるので、上記よりI.S.の検出精度が良い。

その結果、I.S.の値が空間的位置情報のひとつである歯種が指し示す位置における菌濃度や菌数としても得られる。

【0016】

20

3 環境制御手段を使用し、

A環境手段として口腔内を抗真菌剤使用または不使用のクリーニングを行う。

B菌計測手段としての、歯種培地計測手段を使用し、その歯種培地上での各歯種エリアでのコロニー数をコロニーカウント手段にて数を計測する。

各歯種エリアにて出現したコロニーの歯種をInfection Source手段が、Infection Sourceとして検出する。

その結果、I.S.の値が空間的位置情報のひとつである歯種が指し示す位置における菌濃度や菌数としても得られる。

30

さらに

前記1と同様に1回検査する。に加えて前記2と同様に2回以上検査する。などして精度を上げてよい。

【0017】

4 従来の検査手段(歯牙が指標なら一例として従来のう蝕検査手段)を使用し、その情報と菌検出された指標組織をI.S.とする。

40

う蝕検査手段がう蝕歯を検出し、菌計測手段としての歯種培地計測手段の歯種に対応させる。対応させた部分において、コロニー検出されている歯種のみをInfection Source手段が、Infection Sourceとして検出する。

その結果、I.S.の値が空間的位置情報のひとつである歯種が指し示す位置における菌濃度や菌数としても得られる。

【0018】

ここで、

50

1 から 4 までのいずれかの組み合わせにてその結果値の論理積を既知の理論積手段がとり、Infection Source手段が、その結果をもちInfection Sourceとして記憶、印刷、表示などとしても良い。

【 0 0 1 9 】

そしてさらに必要に応じてInfection Field手段を使用しても良い。

Infection Field手段は、

Diffusion Field手段と

Spread Field手段と

Carrier Field手段と

のいずれかひとつまたはその組み合わせをさらに備える。

ここで、

【 0 0 2 0 】

Diffusion Field手段は、菌計測手段（CAでは歯種培地計測手段）の各位置情報に対応する菌濃度の値（CAでは歯種の各位置における菌濃度）から、各位置情報に対応する上記 I.S.の値（CAでは、歯種の各位置における I.S.の菌濃度）と、Spread Fieldの値、

とを差し引いた各菌濃度の値を算出す手段である。

Spread Field手段とは、

1 I.S.の存在がない位置において、菌計測手段（CAの場合歯種培地計測手段）における位置情報を伴う菌濃度の値を計測する手段である。

2 唾液試験型Spread Field手段は、採取した唾液 1 m m 3 中の菌濃度を計測する手段である。

Carrier Field手段とは、担体が指標器官に接触する単位面積あたりの菌濃度を計測する手段である。

【 0 0 2 1 】

Infection Source手段は、

RcField手段（Receptor FieldまたはRecept Field）と

RsField手段（Resistant Field、Resistance Field またはRersist Field）と

のいずれかひとつまたはその組み合わせを必要に応じて備えてもよい。

RcField手段とは、指標感染菌を結合させる組織、人工物、有機物、無機物などを検査する手段である。RcFieldは、CAではCA感染う蝕歯である。CAでの具体的な一例では、CAが検出されたいう蝕歯である。CAの場合は、上記（真性）I.S.である。

RsField手段とは、指標感染菌の結合阻止が生じている組織、人工物、有機物、無機物などResistance Fieldを検査する手段である。RsFieldは、CAではCAの被爆があるが感染しないCA非感染う蝕歯である。CAでの具体的な一例では、同一口腔内にCA感染歯が検出され、CAが検出されないう蝕歯である。

【 0 0 2 2 】

具体的には、各手段の出力値を合成し、記憶したり、表示したりする。

10

20

30

40

50

さらに具体的には、

図 における表示様式にその範囲と振幅の大きさを表示するなどである。

さらに特願2007-138463の各手段のいずれかまたはその組み合わせを組み合わせてもよい。

10

----- 炎症免疫系手段 -----
【 0 0 2 3 】

炎症免疫系手段は、

新白血球検索手段

を少なくとも備える。

この時、

20

特願 2 0 0 8 - 8 5 7 0 の各手段のいずれかまたはその組み合わせを採用する。

そして歯周ポケットの場合は、好中球についてであり、さらなる時系列としてリンパ球、マクロファージ、形質細胞などがある。

【 0 0 2 4 】

そしてさらに必要に応じて、図 5 0 記載のLG,LGO、LN,LOなどの状態を計測しても良い。

ここで、

30

LG : LeukocyteGroup時系列ストリーム特性を有する好中球 (白血球) (近似的には新旧好中球群) (タイムスケールとストリームを有する白血球) ただしそれが劣化したLGOを計測する時もある。

LN : ストリーム特性のない新好中球 (白血球)

LO : ストリーム特性のない旧好中球 (白血球)

LNとLOのいずれかまたはその組み合わせは、時系列特性を有している。炎症免疫系手段がこれを計測し、炎症免疫検査を行っても良い。

40

新と旧は、下記実施例または、特願 2 0 0 8 - 8 5 7 0 など発明者が野々村友佑の各出願や論文に記載されている定義である。一例として好中球の顆粒の運動があるものを新好中球とし、ないものを旧好中球とするなど、どのような劣化時定数を使用しても良い。

これらの劣化時定数は、タイムスケール計測手段にて計測される。一例は、顆粒の運動の有無の計測である。一例として顕微鏡にて計測された顆粒の運動の有無は、仮想空間に

50

て記憶保持されて、その値により新好中球検索手段が好中球の新、旧を判断するなどである。

LG計測手段（LGは、Leukocyte Groupの略、LGO計測を含む。LGOは、Leukocyte Group Oldの略）

LN計測手段（LNは、ストリーム特性なしのLeukocyte Newである新白血球の略）

10

LO計測手段（LOは、ストリーム特性なしのLeukocyte Oldである旧白血球の略）

のいずれかまたはその組み合わせを備えても良い。

これらの計測手段もまた、特願2008-8570の各手段または野々村友佑の各出願や論文における手段のいずれかまたはその組み合わせを採用する。

【0025】

そして

20

LG計測手段は、特願2008-8570の各手段または野々村友佑の各出願や論文における手段のいずれかまたはその組み合わせを採用する。

LGO計測は、上記LGが劣化しすべてOldLeukocyteとなった状態を計測する。LG計測手段やLO計測手段にて計測できる。特願2008-8570の図9のむかって右側の状態を計測する。

LN計測手段は、特願2008-8570の各手段または野々村友佑の各出願や論文における手段のいずれかまたはその組み合わせを採用し、さらにストリーム特性のない新白血球（歯周ポケットでは新好中球が主体）を選択する計測手段である。具体的には、顕微鏡画像データにおいて歯垢付着の有する好中球（白血球）を選別する。具体的には、白血球を検出する特願2008-8570の各手段または野々村友佑の各出願や論文における手段のいずれかまたはその組み合わせ手段または既知の白血球検出手段を使用し、その画像から白血球画像を差し引く白血球差分手段を使用し、その背景画像の空間周波数を検出し、 $1/5\mu\text{m}$ 以下の高域スペクトラムの検出により歯垢付着を検出するLN計測手段を採用するなどである。

30

ここで、この閾値の空間周波数は、歯垢が検出されれば、どのようでもよいし、また運動性細菌の動きを止めてから測定しても良い。

40

ここで、LN計測とLO計測の違いは、特願2008-8570の各手段または野々村友佑の各出願や論文における手段のいずれかまたはその組み合わせなどを使用しても良い。

NO計測手段は、特願2008-8570の各手段または野々村友佑の各出願や論文におけ

50

る手段のいずれかまたはその組み合わせを採用し、ストリーム特性のない旧白血球（歯周ポケットでは新好中球が主体）の計測手段である。

【 0 0 2 6 】

上記、下記の各手段は、コンピュータ上の仮想空間により作成された手段を使用する。

ここで、全ての手段あるいは、その一部手段ををハードウェアにて作成しても良いことは、言うまでもない。

10

【 0 0 2 7 】

[動作]

図1のごとくに動作する。この時各手段のいずれかを選択するのは、製造者や使用者の自由である。一例として口腔内より綿棒、計量探針、探針、ペーパーポイント、背直探針、ベクトルサンプラー、などにて採取された試料を培地、顕微鏡、光学分析手段などの（菌）計測手段にて計測され、その値が上記、下記のいずれかの手段にて処理される。そしてその値が適時表示手段などにて表示される。

さらに具体的な前記いずれかの手段は、I.S.手段が採用されれば、I.S.が判明し、その情報をもとにI.S.を消滅できる。I.S.の消滅は、感染症の治療や予防、そしてI.C.感染連鎖の切断となる。

20

他の具体例として、前記いずれかの手段は、LeukocyteGroup手段が選択されれば、時系列ストリームとしての好中球をはじめとする白血球の分泌状況が計測できるので、感染症などの侵襲に対応する生体の炎症免疫反応が計測でき、感染症などの生体への侵襲程度、将来へのリスク程度がわかり、的確な診断、治療、予防ができる。

【 0 0 2 8 】

[効果]

感染系手段は、感染症を検査する事ができる。

炎症免疫系手段は、炎症免疫応答を検査する事ができる。

さらに炎症免疫系手段は、図2に示したごとく感染した抗原の情報も含んだ評価が可能となる。

30

さらにまた、

感染系手段、炎症免疫系手段は、両方使用すれば、攻撃側と防御側の2面からの計測、分析、診断がより精度よくできひとつひとつを使用するより、さらにより効果的に病気を計測、分析、診断、そして、治療、予防できる。

【 0 0 2 9 】

[変形例]

上記実施例において、感染系手段の一例は、CAを取り上げたが、下記実施例にあげるようにLB (Lactobacillus) を指標としたり、Str.Mutansを指標にするなど、どのような菌を指標にしても良い。また指標組織を口腔内でなく、消化器、眼、呼吸器など他の組織でも良い。

40

上記手段を、歯周病、う蝕、炎症免疫の実験手段（場）として使用しても良い。

上記下記の各手段には、適時表示手段を併用し、結果を表示してもよい。また印刷手段にて結果を印刷してもよい。

【 実施例 1 】

【 0 0 3 0 】

第1実施例の感染炎症免疫応答計測診断装置は、少なくとも感染系手段を備える。

【 0 0 3 1 】

50

[第 1 実施例の形態]

第 1 実施例は、
CAの感染連鎖の切断、CAのI.F.などの特異的感染性質の解析、診断、処置について
新しい感染分析

Summary

有史以来人類が、常在菌と認めた病原性微生物の生体からの撲滅に勝利した例はない。しかし以下の努力により人類が常在菌としてきたCandida（以後CA）の病原性から解き放たれる可能性が非常に強い事を示しており、生体からの撲滅宣言ができるであろう初の病原性微生物となる可能性が強くてきた。CAは、生命に危機をもたらす重篤な感染症を形成するなどの問題を起こす最もメジャーな病原真菌である。しかし、今回、患者353人による全歯牙CA検査（口腔単位）でのCA検査結果からCAが常在菌でない可能性が浮かび上がり、そして時間、空間、位相などの様々な新しい計測分析からoutbreakした根尖性歯周組織炎歯を含めて特定のう蝕歯牙に特異的に定着（fixed colonization）しているなどのInfection Field (IF)における諸性質を始めとするDF、CF、RsF、RcF、う蝕時間、ICなど感染性質が判明してきた。その結果を受けて、時間、空間的に過不足の無い抗真菌剤併用によるう蝕処置とクリーニングにおいてInfection Chain(IC)の一部としての口腔内除菌率100%を達成でき、そしてこの検査診断ゆえにその後に抗真菌剤の使用に頼らずに永続的にCAフリー状態を得ることができた。これらの診断、処置は、生体の入り口である口腔において、ある状況にあるう蝕歯牙が、外部拡散以上の増幅拡散を行う感染場（IF）であることを意味し、そしてこのことは、CAの生体内への内部拡散、他の生体や食物を始めとする自然環境への外部拡散を始めとする感染連鎖(IC)を断ち切れる事を強く示唆しており、また歯牙への付着、抵抗の明確化を始めとするCA感染の諸性質の明確化により感染経路の明確化、感染連鎖の切断をさらに強く示唆する。このことは微生物の新しい診断検査態勢の見本となり次々と病原微生物の生体への脅威をぬぐい去る事であろう。

10

20

Text intro

歯科や医科においてCandida（以下CA）は主に終末期的（final phase）な感染菌であり、様々なトラブル、すなわち口腔咽頭を含めた消化器、呼吸器、心臓、肝臓、脾臓、中枢神経、泌尿器、眼、皮膚、膣、内分泌系などを初めとした感染症 特に末期重症感染症、悪性腫瘍に併発する感染、臓器移植の定着不全、眼部混濁などなど、さまざまな問題をひき起こしてきた。さらに従来CAは、常在菌といわれてきたこともあり、生体からの除菌、生体への感染予防に関してほとんど無策であった。1) 2) また従来抗真菌剤の使用時において口腔内除菌ができたとする文献は存在するが、明確なCAの感染諸性質の分析がなく、抗真菌剤の使用解除時の再感染対策、根尖性歯周組織炎を伴う歯根管への不適用や適用基準、除菌後の抗真菌剤の適用の基準、可否などの（基準）不備など、CA感染の基本的な性質の不明確性により永続的な感染予防、完全除菌などに達成せず感染解除には至っていない。よって全世界的な使用には至っていない。3) しかしながら歯種培地による口腔内歯牙（歯周組織などの背景組織も含む）における空間分析、位相分析、時間分析などにより、おそらく、この菌の最も大きな感染場（I.F.）は、ある特定のう蝕歯牙である事が非常に鮮明に明確になってきた。その結果口腔内のCA除菌率がほぼ100%となり、さらに本検査態勢により再感染に関するレベル以下の軽い付着（adhesive colony）程度がいくつかの症例にみられるのみになり、かつそれら付着（adhesive colonization）症例は、容易に付着（adhesive colony）を解除できた。このことは感染経路の判明と遮断に極めて有用な所見（現象）となり、それゆえCAにおける感染連鎖（I.C.）のcut offが可能である事を強く示唆する。このように歯種培地による時間、空間、位相的な検査、診断、処置は、従来、常在菌としてあきらめてきたCA菌感染に対しての多くの難症例に解決の光をもたらすであろう。

30

40

50

まず微生物は、Colonizationしている場所をLocal Infection Sourceとし、そこを中心に濃度勾配をpotential energyとし一次拡散diffusionがすすみdiffusion fieldを形成する。さらにその外側にて濃度勾配によらない2次拡散(ランダムな場合が多い)によるSpread Field(S.F.)を形成するが、CAの場合は極小である。そしてさらにブラシなどの清掃器具などの付着性のCarrier(担体)、または食物などの付着、定着性のCarrier(担体)などの種々なCarrier(担体)に付着または/と定着して近接または遠隔地へも転移してゆく。これをCarrier Field(C.F.)とする。そのInfection field(I.F.)内において、様々な組織や物体に対して微生物が遭遇encounterする。その遭遇encounterした組織、物体に付着または定着などの受容可能な組織、物体が存在する(阻害物質による場Resist Field)と、その組織に付着adhesive colonizarion、そして条件が合えば定着増殖fixed colonizationし、感染が成立、進行してゆく。う蝕歯牙での顕微鏡画像では菌糸体や孢子などの多形成画像が見られる。(Supplementary Fig1)そしてこのD.F.、S.F.そしてC.F.の3つの場を合わせてinfection fieldとして定義する。そしてこのinfection fieldからの連鎖がinfection chainとする。(Fig1、Fig2;Supplementary Notes S1-S11)

そして前記の系を証明するために口腔内へ眼を向けてみると、一本のみのCA感染う蝕歯というシンプルな系もあれば、多数のCA感染う蝕歯も存在する。後者のCA感染多数歯の場合は、infection fieldすなわちD.F.とS.F.とC.F.とが多数口腔内という限定された空間に存在し干渉し、さらに Resist Fieldが抵抗しあって混在しているわけであり、これらの現象特にI.F.による現象は、従来常在菌といわれた所見(原因)をつくりだしていると考えられる。ここでさらに重要な事は、このResist Fieldが非常に強力である可能性が示されている事である。(後述の空間分析中の一結果)さらにまた、当医院での全歯牙CA検査(口腔単位)は、(Table1)のとおり有意に陰性が多い現象は、この地域のみかもしれないが外部拡散が非常に少ない証拠であり、別の見方をすると外部拡散のinfection fieldより口腔内のinfection fieldが非常に影響力を有していることを示唆している。これは、日本の食、土壌、水圏などのCAによる染度が非常に低い事を示唆しているとも考えられる。(Table 1)

そしてDMFT指数にもCA感染者とCA非感染者では、有意に差がでているのも、う蝕との関連を示唆している。(Table2; Supplementary Tables S1-S4) ここまでのレベルにおいても、従来計測法においては、サンプリングの方法により曖昧な結果が生じている可能性が大きい。3)4)(後述のMaterial Method Fig3a, Fig3b参照) 他 文献Check さらに下記の時間、空間分析を行うと正確な計測ができ、菌の動態が非常に明確となり、正しい診断、そして正しい処置ができ除菌、感染予防が可能となる。こうした背景から、これらう蝕歯をLocal Infection Sourceとして特に空間的(D.F.、S.F.やC.F.)、位相的(LBなどのphaseの違う菌とのRsF関係)、時間的(C1, C2, C3pul, C3perなどう蝕時間、感染してからoutbrekまでの実時間)に独特なInfection FieldやInfection ChainをCAが形成している事を証明するために(Fig3c)の菌種培地を培養手段とした時間空間位相検出手段を用意し、その結果について空間分析を行い(Tables 3-5)における分析結果を得た。そして(Supplementary Notes S1-S20, Supplementary Figs 2-7)などの時間、位相分析も考慮し、その結果を道標としてう蝕歯を治療処置し、Infection Chainの一部としての口腔内において、ほぼ100%の除菌率を得ることに成功した。(Table 6, Fig4, Fig5) そしてInfection Chainの一部として口腔内を、CA無菌状態にて維持、持続でき、本検査により、ICの一部として、再感染の監視および再感染時の追跡起点となるのである。このような時間的、空間的、および位相的な分析すなわちIFやICの諸性質などは、これからの微生物の除菌、感染予防、常在菌の定義などに極めて有用と考えられる。今後、他の菌にも同様な分析が必要である事を示唆している。(Supplementary Notes S1-S28, Supplementary Figs 2-6 and Supplementary Tables S1-S33)

以上をさらに具体的に詳細に以下に述べる。

Material Method (Fig3a, 3b, 3c, 3d, 3e; Supplementary Notes S11-S13)

歯牙全体を滅菌綿棒でなぞり(Fig3a)、その滅菌綿棒を対応する培地上の菌種領域に塗布する。(Fig3c)ここで、歯牙の歯頸部をなぞる時は、歯周ポケットの入り口をなぞる事

でもあり、さらに採取歯牙周囲における辺縁歯肉、歯間乳頭などの軟組織もサンプリングしている事を意味している。また、歯牙は、唾液で湿潤状態にて綿棒で拭うので、唾液中にCAが存在する場合は、検査結果は陽性となり唾液含有CAも検査している事となる。すなわちこのサンプリングは、歯牙、歯周組織、唾液、空気、の4つの部分の重み付き加算結果である事を認識する事が重要な点である。そして歯牙からのサンプリングにおいては、歯牙に接触する舌や粘膜などの軟組織からの内部拡散の影響を受けているサンプリングとなっている。

とくに象牙質う蝕に大きな影響を有するLBとの比較においても非常に重要な条件である。つまり、このサンプリング条件によれば、培地上のコロニー濃度は、以下の式で表される。

培地上における個々の歯種領域におけるコロニー濃度

$$\begin{aligned} & \text{滅菌綿棒に接触した歯牙部分のCA濃度} \\ & + \text{滅菌綿棒に接触した歯牙に付着した唾液中のCA濃度} \\ & + \text{滅菌綿棒に接触した周囲に存在する唾液中のCA濃度} \\ & + \text{滅菌綿棒に接触した(辺縁部)歯周組織のCA濃度} \\ & + \text{滅菌綿棒に接触した空気中のCA濃度} \end{aligned}$$

となる。ここで、前述の滅菌綿棒に接触した歯牙部分のCA濃度は、Colonizationしている自立的なCA濃度と、他のう蝕歯牙などのLocal Infection Sourceからの内部拡散の結果にて付着が生じている濃度とに分類される。もし舌や頬粘膜にLocal Infection Sourceが存在すれば、これも内部拡散して歯牙上に反映される。(特に隣在歯を触れないように注意する。)

ここで、CAの多形性によるコロニー濃度への不安定性因子としての影響は、後記の検査結果から判断すると考慮しなくても良いと判断した。これらの結果、多形性でも、いや多形成だからこそ環境因子またはCA自体の繁殖性などにより恒常的に増殖を営む仕組みがあるように見える。(Tables 7-14; Supplementary Notes S14-S22 and Supplementary Tables S9-S22)

このサンプリング条件にて、全歯牙をなぞれば、全歯牙CA検査(口腔単位)での検査になる。(Fig3b)また後述の歯種培地に個々の歯牙に対応し塗布すれば、前述の条件による個々の歯牙に対応したサンプリングとなる。(Fig3c)ここでこの条件にてう蝕歯を治療、除菌し一時的にでも陰性になれば、infection fieldは、う蝕歯であることが判る。(Fig 4症例など)

歯種培地

前記歯種培地は、(Fig3c)に示す培地である。これは、歯種に対応して採取を可能とするために培地容器に歯の種類に応じて領域を設けた。そしてその領域に対応した前述のごとく唾液で湿潤状態の歯牙歯周組織からサンプリングするのである。そして、この歯種培地の歯種情報に対して空間分析、位相分析または時間分析を行うのである。そして下記に示す歯種培地での検査結果をみるとさらに、明確にCAの性質(特に住处など)が鮮明に浮かび上がる。(Fig3d) すなわち空間分析からDFやSF、CFやRcFの性質などが判明し、位相分析からLBとの位相差、SFやRsFなどの性質が判明し、時間分析から実時間による感染傾向、う蝕時間による増殖傾向などが判明するのである。これらは、微生物感染に対して非常に明確な値を得ることができたので、感染予防、除菌などの感染対策に極めて有用な情報を与える。

Medium 使用した培地は、殆どがクロモアガーである。古い検査は、一部WVGカンジダ培地を使用した。カンジダが選択発育すれば、どのような培地でもよい。ただ同じ発育支持を有する培地の方がより豊富な情報、低い誤差を導くことは言うまでもない。ここで簡易同定を行いたいのであれば、クロモアガーが良いが、CAによる検出真菌は、殆どがC. albicansであった。(参考文献)

result1

歯種培地による[空間分析] (Supplementary Notes S18-S24)

以上のMethods&Mediumを使用した結果からCAのfixed colonization部位であるLocal Infection Sourceがう蝕歯である事が証明される。

すなわち、CAが検出された歯牙356本中のC1からC3までの全う蝕歯は、243本(68.3%)にのぼる。そして隣在健全歯(真健全歯+処置健全歯)が46本(12.9%)、隣在歯でない健全歯(真健全歯+処置健全歯)が57本(16.0%)となっている。これは、主にFig3eなどのごとく多数歯感染では、う蝕歯でない歯牙からも検出されあ

たかも常在菌のごとくみえる場合もある。一方Fig3dのごとく少数歯では、う蝕歯に定着している事が明確に観察できる。ここで同一口腔内においてCA陽性う蝕歯が存在するにもかかわらず、CA陰性う蝕歯が存在する。(Supplementary Tables S18)これらは、Resist Field (RsF)の存在を示している。なぜならCFの影響、すなわち毎晩歯ブラシでこすりあ

っていても感染が成立していないからである。そしてこのRsFとLBとの深い関係を示す。(Supplementary Figs4-6)

discussion1

そしてそれらの非う蝕CA陽性歯の顛末を、空間分析すると、

隣在健全歯における陽性歯牙46本のうち顛末の判明した32本がう蝕治療後のクリーニング(プロフェッショナルクリーニング)またはホームケアのブラッシングなどにて除去されている。14本が経過不明歯であった。(Table 5a)

隣在歯でない健全歯における陽性歯牙57本のうち顛末の判明した36本がう蝕治療後のクリーニングまたはホームケアのブラッシングなどにて除去されている。経過不明歯は現21本であった。(Table 5b)これらは、I.F.による内部拡散(う蝕歯牙から)によるもの、またはI.F.による外部拡散(食事、塵飛沫、院内感染など)によるものからの軽い感染、すなわち後述の付着(adhesive colonization)によるものと考えられる。

内部拡散に関して、Fig3のごとく、D.F.は、実効D.F.は、約1本程度と考えられる。(Supplementary Fig13-15)

以上の結果はCAの感染を前述のごとく4つの段階に分類して考察するのが合理的で必要である事を示唆しているとも解釈できる。

1 組織との遭遇 encounter (場合により進入 または侵入)

2 組織への付着 adhesive colonization (surface colonization) (Supplementary Note S14)

クリーニングなどで除去できる段階。定着がない状態、

一つの基準としてTable 11の単独健全CA陽性歯牙の平均レベルであるコロニーレベル(以下“レベル”)1.4(真健全歯)、1.8(処置健全歯)とする。そしてコロニーレベル判定では、1個から4個までを付着レベルとしてコロニーレベルをレベル1と規程するのが良いと思われる。クロモアガの発育能で付着レベルが観察できるので、多くの症例よりCAのS.F.は、極めて小さいと思われる。なお、S.F.は、感染確立分布での評価が必要かもしれない。

3 組織での定着 fixed colonization (invasive colonization)

病巣に定着し増殖している段階。(Supplementary Note S15)

4 組織での爆発的増殖 outbreak (of colonization) (Supplementary Note S16)

である。Table7における真健全歯、処置健全歯からのCA検出は、クリーニングなどで除菌できているものが殆どである事に対してう蝕病変からの除去は、う蝕処置を行わないと除菌でない事が、この最初の3段階分類の根拠であり必要性である。また第4の段階は、Table7などのコロニー濃度100以上の部分であり、グラフからも特異的な爆発的増殖が見られる。

以上の所見から付着レベルは、クロモアガでは、コロニー1個から4個までをレベル1とし、コロニー5個以上から100個未満を増殖レベルとしてレベル2、レベル3とした。ここでレベル2とレベル3の閾値は、15とし、レベル2は、5以上15未満、レベル3は、15以上、99未満とした。これはtable9のう蝕歯のコロニー数より決めた。そして100個以上をレベル4とした。(Table7, table9; Supplementary Figs10-12 and Supplementary Table S17)

10

20

30

40

50

ここで、増幅係数 と上記レベルをFig 6のごとく対応させた。Table9におけるう蝕菌コロニーにおいてレベル2合計が38個、レベル3が47個であった。(table9)

result2

CA附着健全歯頰末 (Table5)

ここで、う蝕菌以外のCA検出歯はCA定着でなく附着である事を段階的に検証した。

discussion2

すなわち、う蝕菌でCA陽性歯の243本からの内部拡散歯として強く示唆される(サンプリングエラーも含むであろう)う蝕CA陽性隣在健全歯でクリーニングなどで附着(adhesive colonization)を除去できた32本と、内部拡散と外部拡散のいずれかまたはその組み合わせである可能性が非常に強い非隣在健全歯でクリーニングなどで附着(adhesive colonization)を除去できた36本を合計すると311本となり、311/356にて87.4%となる。さらにダミーは、外部または内部拡散による結果であるので、10本をくわえて、321/356にて90.2%となる。

さらに、経過不明歯35本をのぞけば、321/321にて100%となる。

よってう蝕菌がCAの定着場所であると考えられる。

そして前述のごとくう蝕菌を治療するとCAが検出されない事は、決定的な事実としてCAの定着場所、すなわちLocal Infection Sourceは、う蝕菌に形成されるという事であり、CA撲滅への本質的な処置の一つとなる。(Supplementary Note S24)

これは、以下のごとく証明された。

う蝕菌が(Local) Infection Sourceである事を仮定とし、う蝕菌を治療すれば、CAが除菌されると仮定する。もし他に感染源があれば、上記のサンプリングからう蝕治療後でもCAの検出がされるはずである。しかし、抗真菌剤を使用したう蝕治療後には、CA検出がなされず、この仮説は正しいと結論される。個々の歯種領域におけるコロニー濃度を0にできた事実からは、少なくとも検査時点において上記における唾液中のCA、歯周組織のCA、空気中のCAも0である事もいえるのである。

result 3

Table6 除菌率100%とCA infection chainの切断

以上の結果にもとづきSupplementary informationに記載の治療方法にて治療を行い、全歯牙CA検査(口腔単位)での検査にて除菌率100%を得た。(Table6; Supplementary Note S25 and Supplementary Fig 16)

さらに本検査診断により監視をつづけ定着前に再感染をクリーニングにより予防した。これは、抗菌剤の基本的にして重要な使用に基づき、真の感染解除である事を示している。

Discussion3 このことは、生体の入り口である口腔が永続的にCAフリーとなることから、口腔から感染してゆくであろう組織への感染連鎖を断ち切る事を意味していることに他ならない。言い換えれば、呼吸器、消化器、性器などをはじめとした全身のCAによる感染症予防には、歯牙が最初のCAの巣窟となっている可能性が非常に強い事実において、歯牙のCA除菌が非常に有効である事が容易に推測される。(Supplementary Notes S26-S27)

Result 総括

主たるRcFは、う蝕病巣である事を示唆している。

強力なRsFを有しており、それはLBと強く関係している。

DFは、1歯程度である。

SFは、培地法での感度にてCAでは観測できず、LBでは観測可能であった。

CFは、綿棒によるサンプリングにより証明され、さらに歯ブラシ、そして食品が重要なCFと考えられる。

以上のIFを口腔内にて消滅させる事ができる。

除菌後の稀な再感染においては、続報で紹介したい、この段階では他科や食品業界の協力、情報提供が特に重要であると感じている。

Conclusion

感染症の治療、予防においては、微生物の(特に生体での)I.F.などの諸感染性質の特定が最優先事項であり、以上のごとく歯種培地を始めとする検査診断手法は、CAなど微生物

10

20

30

40

50

物のD.F.、C.F.、Rs.F.、Rc.F.、う蝕時間およびI.C.など感染性質を的確に教えてくれる。さらにまた感染ルートや感染媒体が作り出す感染性質をも予測する。(Supplementary Note S28)

呼吸器、消化器、性器などをはじめとした全身のCAによる感染症予防には、特定の歯牙のCA除菌と菌種培地による監視が非常に有効である事を示唆している。もちろんCandida症の検査の迅速化にも貢献するであろう。そしてResist Fieldのさらなる解析から新しい強力な抗真菌剤が誕生する可能性は高い。もちろん歯科領域において、このように菌種培地は、う蝕、歯周病の診断、治療、予防に必要な不可欠な情報を提供する。

この非常に簡単な検査、分析、診断こそが、歯牙におけるう蝕治療をはじめとし全身のCAに伴う感染症予防において最も基本的にして最も重要な検査であると考えられる。緊急に全世界レベルで3 phase(MutansはI R法)に対応するう蝕菌の菌種(培養)検査とくにCAの菌種培養検査を行う必要がある。

これにより非常に精度の高いfinal phaseの感染症予防ができ他臓器における種々な疾患の予防などになるとともに、非常に精度の高いう蝕治療ができ無駄に歯牙を喪失せずにもすむ。もちろん院内感染や予防といったレベルでも非常に有効である。(ここで、特に内部拡散は、歯科医の治療による能動的内部拡散と、未処置の定着歯牙からの受動的な内部拡散とに分類し、検証する必要がある。) また感染経路の確定も進めていきたい問題である。まず口から呼吸器、または消化器、鼻腔、副鼻腔などへの感染である。さらに口から膈、そして出産時に胎児の目に感染し、そして眼部混濁、内視現象などを生じている可能性の検討などである。特に眼部のオペ時、刺針時に採取された組織液はクロモアガー培地により検査されるべきである。

【 0 0 3 2 】

[構成]

【 0 0 3 3 】

菌種培地手段：上下記論文中や、特願2007-138463など、または発明者が野々村友佑の各出願または論文に記載の各手段の手段を使用する。

I.S.手段：上下記論文中の病気を検査する手段で仮想空間上にて作成されている。

[動作]

口腔内より綿棒などのサンプリング手段にて採取された試料を菌計測手段としての菌種培地手段に塗布し、2日間培養する。そしてその培地をCCDカメラなどにてコンピュータに読み込ませる。そしてそのDataをもとにI.S.手段にてI.S.をもとめ、CRTなどの表示手段にて表示する。

【 0 0 3 4 】

[効果]

【 0 0 3 5 】

I.S.が判明するので、容易にかつ的確に感染減が判明する。それによりの確な治療、予防ができるのはいうまでもない。

[変形例]

上記実施例では、記録されたDataを使用したか、リアルタイムに使用しても良い。

I.S.などをはじめとした各手段のいずれかまたはその組み合わせをう蝕症に適用したものが、う蝕手段である。

【実施例 2】

【0036】

第2実施例の感染炎症免疫応答計測診断装置は、少なくとも感染系手段を備える。

[第2実施例の形態]

【0037】

第2実施例の形態は、

感染症撲滅のための連携医療モデルとその応用症例。

特に 0 コロニー消去 と 他科へのInterfaceについて

増幅Segment Generation Segment Colonizationコロニー形成 増幅Segment 0のSegment

10

Summary

自科の領域におけるSegment内のInfection Fieldに対して計測、分析、診断可能であり、I.CのLoopGainとphaseを計測し、感染リスクを予見するとともにGainの低下、消失およびphaseの同期化防止を科や産業を超えて連携し行うことがこれからの感染対策として非常に急務であると考えられる。ここで重要な事は、担当医において、治療として感染菌の増幅を行うsegment、即ちColonization Segment (0)の消去、Receptor Fieldの形成阻止、Resistans Fieldの形成といった感染時空間位相の同期化の抑制、防止を行い、そしてその状態から他科への情報伝達および他科からの情報収集を本モデルにより行い、自科への再感染や他科への転移感染の防止を行う事が重要な責務となる。

20

このため、他科あるいは他産業への/からの感染伝播のInterfaceを表現できるInfection Field (=Diffusion Field + Spread Field+ Carrier Field)を定義し、その連結体、すなわち感染連鎖をInfection Chainと定義する。そしてInfection Field (I.F.)は、Infection Chainの1 segment (Parent)とする。

そのP.S.であるI.F.の源をInfection Sourceとして、そのChild Segmentとしてその状態phaseとして、encounter phase Segment、adhesive colonization phase Segment、fixed colonization phase Segment、outbreak phase (of colonization) Segmentが観察される。そして今回このモデルを検証、診断するために菌種培地を作成し、歯科医師として扱う病原性微生物の中からこのモデルの適用症例としてColonizationコロニー形成がう蝕菌に見られるCAをtarget微生物として選び、このモデルに適用した治療、予防を行い。I.C.の一部である口腔内Segmentを完全除菌した。(Suppl.Note 完全除菌とは、最小限の抗菌剤使用にて、持続的抗菌剤を使用せずに達成できる自然状態を意味する。)

30

その後、再感染、再付着などのphaseに対して聞き取り調査による限界を感じたこともあり、今回のモデルに情報伝達収集機能を付加し、全世界に呼びかける。感染医療の最前線である個人開業医でも可能で効果的な感染対策チームワーク医療となる事を願う。

40

1 各Fieldの定義 Fig 1とFig 2と、その求め方 Fig 3とCA, LBでの数値

Fig 3のごとくである。

各Fieldは、

Infection Field = f (Diffusion Field) + g(Spread Field) + h(Carrier Field)

Infection Source = InfectionField n · (RcField - RsField) · exp(· t)

という関係であり、これが連続してInfection Chainとなる。

そして口腔内での感染の要点は、

phaseの同期化 による感染の成立

50

Receptor Fieldの形成時空間位相：CAの場合、う蝕ができる時間位相と、CAである汚染食品の摂取との時間位相の一致が感染時間位相にとって非常に重要なphaseの同期化となる。

すなわちphaseの同期化の阻止が予防手段の要点のひとつとなる。

さらに

阻止時空間位相

Recistans Field CAの場合、CAをブロックする細菌などのFieldの存在する時間位相が重要。

である。

10

2 以上による診断と処置結果

Fig 4 ~ Fig 5 に診断例をしめす。

3 Material Method (Fig4a,4b,4c,4d,4e; Supplementary Note s S11-S13)

歯牙全体を滅菌綿棒でなぞり(Fig4a)、その滅菌綿棒を対応する培地上の歯種領域に塗布する。(Fig4c)ここで、歯牙の歯頸部をなぞる時は、歯周ポケットの入り口をなぞる事でもあり、さらに採取歯牙周囲における辺縁歯肉、歯間乳頭などの軟組織もサンプリングしている事を意味している。また、歯牙は、唾液で湿潤状態にて綿棒で拭うので、唾液中にCAが存在する場合は、検査結果は陽性となり唾液含有CAも検査している事となる。すなわちこのサンプリングは、歯牙、歯周組織、唾液、空気、の4つの部分の重み付き加算結果である事を認識する事が重要な点である。そして歯牙からのサンプリングにおいては、歯牙に接触する舌や粘膜などの軟組織からの内部拡散の影響を受けているサンプリングとなっている。

20

とくに象牙質う蝕に大きな影響を有するLBとの比較においても非常に重要な条件である。つまり、このサンプリング条件によれば、培地上のコロニー濃度は、以下の式で表される。

培地上における個々の歯種領域におけるコロニー濃度

$$\begin{aligned} & \text{滅菌綿棒に接触した歯牙部分のCA濃度} \\ & + \text{滅菌綿棒に接触した歯牙に付着した唾液中のCA濃度} \\ & + \text{滅菌綿棒に接触した周囲に存在する唾液中のCA濃度} \\ & + \text{滅菌綿棒に接触した(辺縁部)歯周組織のCA濃度} \\ & + \text{滅菌綿棒に接触した空気中のCA濃度} \end{aligned}$$

30

となる。

ここで、前述の滅菌綿棒に接触した歯牙部分のCA濃度は、Colonizationしている自立的なCA濃度と、他のう蝕歯牙などのLocal Infection Sourceからの内部拡散の結果にて付着が生じている濃度とに分類される。もし舌や頬粘膜にLocal Infection Sourceが存在すれば、これも内部拡散して歯牙上に反映される。ここで、CAの多形性によるコロニー濃度への不安定性因子としての影響は、後記の検査結果から判断すると考慮しなくても良いのである。これらの結果、多形性でも環境因子またはCA自体の繁殖性などにより恒常的に増殖を営む仕組みがあるように見える。(Tables 7-14; Supplementary Notes S14-S22 and Supplementary Tables 9-22)

40

このサンプリング条件にて、全歯牙をなぞれば、全歯牙CA検査(口腔単位)での検査になる。(Fig4b)また後述の歯種培地に個々の歯牙に対応し塗布すれば、前述の条件による個々の歯牙に対応したサンプリングとなる。(Fig4c)ここでこの条件にてう蝕歯を治療、除菌し一時的にでも陰性になれば、infection fieldは、う蝕歯であることが判る。

歯種培地

前記歯種培地は、(Fig4c)に示す培地である。これは、歯種に対応して採取を可能とするために培地容器に歯の種類に応じて領域を設けた。そしてその領域に対応した前述のごとく唾液で湿潤状態の歯牙歯周組織からサンプリングするのである。そして、この歯種培地の歯種情報に対して空間分析、位相分析または時間分析を行うのである。そして下記に

50

示す歯種培地での検査結果をみるとさらに、明確にCAの性質（特に住処など）が鮮明に浮かび上がる。(Fig4d) すなわち空間分析からDFやSF、CFやRcFの性質などが判明し、位相分析からLBとの位相差、SFやRsFなどの性質が判明し、時間分析から実時間による感染傾向、う蝕時間による増殖傾向などが判明するのである。これらは、微生物感染に対して非常に明確な値を得ることができたので、感染予防、除菌などの感染対策に極めて有用な情報を与える。

Medium 使用した培地は、殆どがクロモアガーである。古い検査は、一部WVGカンジダ培地を使用した。カンジダが選択発育すれば、どのような培地でもよい。ただ同じ発育支持を有する培地の方がより豊富な情報、低い誤差を導くことは言うまでもない。ここで簡易同定を行いたいのであれば、クロモアガーが良いが、CAによる検出真菌は、殆どがC. albicansである。(参考文献)

10

result1

歯種培地による [空間分析] (Supplementary Notes S18- S24)

以上のMethods&Mediumを使用した結果からCAの定着場所であるLocal Infection Sourceがう蝕歯である事が証明される。

すなわち、CAが検出された歯牙356本中のC1からC3までの全う蝕歯は、243本(68.3%)にのぼる。そして隣在健全歯(真健全歯+処置健全歯)が46本(12.9%)、隣在歯でない健全歯(真健全歯+処置健全歯)が57本(16.0%)となっている。これは、主にFig4eなどのごとく多数歯感染では、う蝕歯でない歯牙からも検出されあ

20

discussion1

そしてそれらの非う蝕CA陽性歯の顛末を、空間分析すると、

隣在健全歯における陽性歯牙46本のうち顛末の判明した32本がう蝕治療後のクリーニング(プロフェッショナルクリーニング)またはホームケアのブラッシングなどにて除去されている。14本が経過不明歯であった。(Table5a)

隣在歯でない健全歯における陽性歯牙57本のうち顛末の判明した36本がう蝕治療後のクリーニングまたはホームケアのブラッシングなどにて除去されている。経過不明歯は現20本であった。これらは、

30

1.F.による内部拡散(う蝕歯牙から)によるもの、

1.F.による外部拡散(食事、塵飛沫、院内感染など)によるもの

などの軽い感染、すなわち後述の付着(adhesive colonization)によるものと考えられる。

内部拡散に関して、Fig3のごとく、D.F.は、実効D.F.は、約1本程度と考えられる。(Supplementary Fig13-15)

以上の結果はCAの感染を前述のごとく4つの段階に分類して考察するのが合理的で必要である事を示唆しているとも解釈できる。

1 組織との遭遇 encounter (場合により進入 または侵入)

2 組織への付着 adhesive colonization (surface colonization) (Supplementary Note S14)

40

クリーニングなどで除去できる段階。定着がない状態、

一つの基準としてTable 11の単独健全CA陽性歯牙の平均レベルであるコロニーレベル(以下Cレベル)1.4(真健全歯)、1.8(処置健全歯)とする。そしてコロニーレベル判定では、1個から4個までを付着レベルとしてコロニーレベルをレベル1と規程するのが良いと思われる。クロモアガーの発育能で付着レベルが観察できるので、多くの症例よりCAのS.F.は、極めて小さいと思われる。なお、S.F.は、感染確立分布での評価が必要かもしれない。

3 組織での定着 fixed colonization (invasive colonization)

病巣に定着し増殖している段階。(Supplementary Note S15)

50

4 組織での爆発的増殖 outbreak (of colonization) (Supplementary Note S16)

である。Table7における真健全歯、処置健全歯からのCA検出は、クリーニングなどで除菌できているものが殆どである事に対してう蝕病変からの除去は、う蝕処置を行わないと除菌でない事が、この最初の3段階分類の根拠であり必要性である。また第4の段階は、Table7などのコロニー濃度100以上の部分であり、グラフからも特異的なその爆発的な増殖が見られる。

以上の所見から付着レベルは、クロモアガーでは、コロニー1個から4個までをレベル1とし、コロニー5個以上から100個未満を増殖レベルとしてレベル2、レベル3とした。ここでレベル2とレベル3の閾値は、15とし、レベル2は、5以上15未満、レベル

3は、15以上、99未満とした。これはtable9のう蝕歯のコロニー数より決めた。そして100個以上をレベル4とする。ここで、増幅係数と上記レベルをFig6ごとく対応させた。

(Table7; Supplementary and Supplementary Table)

result2

CA付着健全歯顛末 (Table5)

ここで、う蝕歯以外のCA検出歯はCA定着でなく付着である事を段階的に検証した。

discussion2

すなわち、う蝕歯でCA陽性歯の243本からの内部拡散歯として強く示唆される(サンプリングエラーも含むであろう)う蝕CA陽性隣在健全歯でクリーニングなどで付着(adhesive colony)を除去できた32本と、内部拡散と外部拡散のいずれかまたはその組み合わせである可能性が非常に強い非隣在健全歯でクリーニングなどで付着(adhesive colony)を除去できた36本を合計すると311本となり、311/356にて87.4%となる。

さらにダミーは、外部または内部拡散による結果であるので、10本をくわえて、321/356にて90.2%となる。

さらに、経過不明歯35本をのぞけば、321/321にて100%となる。

よってう蝕歯がCAの定着場所であると考えられる。

そして前述のごとくう蝕歯を治療するとCAが検出されない事は、決定的な事実としてCAの定着場所、すなわちLocal Infection Sourceは、う蝕歯に形成されるという事であり、CA撲滅への本質的な処置の一つとなる。(Supplementary Note S24)

これは、以下のごとく証明された。

う蝕歯が(Local) Infection Sourceである事を仮定とし、う蝕歯を治療すれば、CAが除菌されると仮定する。もし他に感染源があれば、上記のサンプリングからう蝕治療後でもCAの検出がされるはずである。しかし、抗真菌剤を使用したう蝕治療後には、CA検出がなされず、この仮説は正しいと結論される。個々の歯種領域におけるコロニー濃度を0にできた事実からは、少なくとも検査時点において上記における唾液中のCA、歯周組織のCA、空気中のCAも0である事もいえるのである。

4 結果

Table6のごとく100%除菌結果を得た。

再感染について Figのごとくであった。

これららが、I.C.を他科や食品業界と連携する必要がある事を証明しており、まずは最も大きな増幅segmentと思われる口腔内をCandida Freeにし、この情報を上記システムとともに、パトン他科に渡す。受け取ってくれる方が全世界で多数いることを切に希望する。

result 3

Table6 除菌率100%とCA infection chainの切断

以上の結果にもとづきSupplementary informationに記載の治療方法にて治療を行い、

口腔単位での検査にて除菌率100%を得た。(Table6; Supplementary Note S25 and Su

pplementary Fig 16)

さらに本検査診断により監視をつづけ定着前に再感染をクリーニングにより予防した。これは、抗菌剤の基本的にして重要な使用に基づき、真の感染解除である事を示している。Discussion3 このことは、生体の入り口である口腔が永続的にCAフリーとなることから、口腔から感染してゆくであろう組織への感染連鎖を断ち切る事を意味していることに他ならない。言い換えれば、呼吸器、消化器、性器などをはじめとした全身のCAによる感染症予防には、歯牙が最初のCAの巣窟となっている事実において、歯牙のCA除菌が非常に有効である事が容易に推測される。(Supplementary Notes S26-S27)

Discussion 総括

10

常在菌でない理由

- 0 陰性患者が陽性患者に比べて有意に多い。
- 1 完全除菌できる。
- 2 adhesive colony, (surface colony) (機械的清掃にて除去できる弱い結合)
fixed colony (invasive colony) (機械的清掃にて除去できない強い結合)は、う蝕歯すなわち病的状態に限定される。
- 3 歯種培地での口腔単位(全歯牙検査)にて、背景にコロニーが散在しない。
逆にLBは、散在する。これは、常在性を強く示す根拠のひとつである。

Conclusion

20

感染症の治療、予防においては、微生物の(特に生体での)I.F.などの諸感染性質の特定が最優先事項であり、以上のごとく歯種培地を始めとする検査診断手法は、CAなど微生物のD.F.、C.F.、Rs.F.、Rc.F.、う蝕時間およびI.C.など感染性質を的確に教えてくれる。さらにまた感染ルートや感染媒体が作り出す感染性質をも予測する。(Supplementary Note S28)

呼吸器、消化器、性器などをはじめとした全身のCAによる感染症予防には、特定の歯牙のCA除菌と歯種培地による監視が非常に有効である事を示唆している。もちろんCandida症の検査の迅速化にも貢献するであろう。そしてResist Fieldのさらなる解析から新しい強力な抗真菌剤が誕生する可能性は高い。もちろん歯科領域において、このように歯種培地は、う蝕、歯周病の診断、治療、予防に必要な情報を提供する。

30

この非常に簡単な検査、分析、診断こそが、歯牙におけるう蝕治療をはじめとし全身のCAに伴う感染症予防において最も基本的にして最も重要な検査であると考えられる。緊急に全世界レベルで3 phase(MutansはIR法)に対応するう蝕菌の歯種(培養)検査とくにCAの歯種培養検査を行う必要がある。

これにより非常に精度の高いfinal phaseの感染症予防ができ他臓器における種々な疾患の予防などになるとともに、非常に精度の高いう蝕治療ができ無駄に歯牙を喪失せずにもすむ。もちろん院内感染や予防といったレベルでも非常に有効である。また感染経路の確定も進めていきたい問題である。まず口から呼吸器、または消化器、鼻腔、副鼻腔などへの感染である。さらに口から膣、そして出産時に胎児の目に感染し、そして眼部混濁、内視現象などを生じている可能性の検討などである。特に眼部のオペ時、刺針時に採取された組織液はクロモアガー培地により検査されるべきである。

40

[構成]

【0038】

歯種培地手段：上下記論文中や、特願2007-138463などに記載の手段を使用する。

I.S.手段：上下記論文中のI.S.を検査する手段で仮想空間上にて作成されている。

I.F.手段：上下記論文中のI.F.を検査する手段で仮想空間上にて作成されている。

50

[動作]

【 0 0 3 9 】

口腔内より綿棒などのサンプリング手段にて採取された試料を菌計測手段としての菌種培地手段に塗布し、2日間培養する。そしてその培地をCCDカメラなどにてコンピュータに読み込ませる。そしてそのDataをもとにI.S.手段にてI.S.をもとめ、CRTなどの表示手段にて表示する。またさらにそのDataをもとにしてI.F.をもとめて、CRTなどの表示手段にて表示する。

[効果]

【 0 0 4 0 】

I.S.が判明するので、容易にかつ的確に感染減が判明する。それによりの確な治療、予防ができるのはいうまでもない。

またI.F.が判明するので、I.C.を各科にて断ち切れ、さらに各科連携における治療、予防ができる。

[変形例]

【 0 0 4 1 】

上記実施例では、記録されたDataを使用したか、リアルタイムに使用しても良い。

10

20

【 実施例 3 】

【 0 0 4 2 】

第3実施例の感染炎症免疫応答計測診断装置は、少なくとも炎症免疫系手段を備える。

[第3実施例の形態]

【 0 0 4 3 】

第3実施例の形態は、

歯周病の診断基準とそれを利用した炎症性細胞実験場の提案 第1報

30

Summary

歯周病の診断、特に歯周ポケット内内容物による歯周炎診断は、炎症性細胞やサイトカインなどの物質を計測する試みが数多く存在するが、何が指標となるのかも曖昧、不明のまま、さらにそれら種々な物質の定量化さえできずにいるのが現状であった。しかし、時系列ストリームであるLeukocyte groupの発見により炎症の指標物質として好中球が使用可能となり、さらに好中球を始めとした白血球全般の定量化が可能となった。さらにこの事は、Leukocyte groupに由来する化学物質などの指標物質も定量化が可能ということ強く示唆している。これにより歯周病学始まって以来の歯周病における確定診断が定量

40

できる事を意味するばかりでなく、生体の炎症、免疫診断への応用が可能となる。さらに従来、切開などの侵襲化でしか検討ができなかった白血球の応答、サイトカインネットの調査、それらの系への無侵襲薬物投与など、炎症や免疫の実験を無侵襲で入出力できる実験系として実施できる環境を、歯周ポケットが提供できうる事を示唆しているのである。

即ちこれらの診査反応系は、in vivoでありながらin vitroのシステムテックな実験系を提供する事を意味している。また観察系から見ると顕微鏡などの新たな定量計測と

Text

歯と歯周組織の間に存在する歯周ポケットは、結合組織内(歯肉内)での炎症と相関を

50

有する炎症、免疫応答を有している。しかしながら従来は、この歯周ポケットにおけるポケット浸出液（GCF）の成分に関して何が歯周炎の指標となるかも曖昧不明であり、さらにポケット内容物に関して空間誤差や濃度誤差などの解消ができず、定量計測をも再現良くできなかつたため歯周病の確定診断もできず、さらにこの無侵襲でモニターできる素晴らしい実験場を活用できずにいた。

ところが、劣化時定数を計測できる物質の2つ以上の劣化状態によるタイムスケール n を使用することと、それらが意味する時系列ストリーム グループの観察、計測によりこれが解決できた。これにより歯周病の確定診断は、もとより歯周ポケット内での免疫、炎症実験が可能となりつつある。さらに付記するなら従来の計測においてどのような計測が指標物質の同定に至るかも明確となった。すなわち従来計測では、後述の $f(t_1)$ の空間再現サンプリングによってのみ、その指標意味と定量ができたであろう事が判明した。

さらに具体的に述べると、GCF内には歯周炎と正の相関のある物質、炎症性もしくは免疫系細胞などが炎症、免疫応答に比例して含まれている事が知られている¹⁻¹⁵が、しかしながらどの成分においても前記理由により定量化が非常に困難または不可能であった。そのため臨床的な分類が提示されているにすぎなかつた。¹⁶

それらがうまく計測できなかつたのは、

1 時系列誤差：生体での炎症、免疫応答は、ほとんどが容量性場で行われているので、異なる時間での応答が混在している。一例として新旧好中球の混在が位相差顕微鏡などで観察できるが、これらを同じ時間での計測とすると生じる誤差が時系列誤差の一例である。特にペーパーポイントでの試料採取や、試料のプレパレートを作成してカウントする従来の計測では、指標物質の新旧などを混在させたり、細胞を死滅させたりするなどの時系列上の大きな誤差を生み出す。すなわち時間軸に対して積分するために生じる誤差である。さらに重要なのは、この時系列積分（誤差）は、単純に時間軸の分解能における精度上の誤差といった意味以上の重要な意味を有していたのである。すなわち感染などによる損傷部位（歯周ではアタッチメントロス部位など）からの湧き出る炎症性、免疫性細胞などが形成する時系列ストリームの流れにより形成されるベクトル場の存在である。（シンのミクロ診断は、続報にて述べるとする。）この時系列ストリームは、それ自体が損傷部位からの炎症および免疫の指標物質における母集団であり、この一部または全部を極力ベクトル場保存サンプリングして検査を行うべきものである。しかしながら従来は、この母集団の時系列ストリームというベクトル場の性質に気づかず、また別別のストリームを混在して計測をしていたりして歯周病などの病態と白血球などの指標に曖昧性が生じるなどして確定診断ができなかつたのである。この時系列ストリーム（母集団）の観察により個々のタイムスケール要素（自身）が表現する絶対値、要素同士が表現する相対値を覆い隠してしまっていたという重大な誤差を含んでいたのである。この誤差は、従来発見されておらず、これが元で歯周炎の指標物質の確定ができなかつた最大の原因と考えられる。さらに、実世界で観察できるのは、数学的には速度であるという議論がある。これはマルサスの法則、ロジステック式などからも言われているものである。（この速度論、この型の微分方程式、そして歯周病におけるカオスの有無に関する議論があるところではあるが、）歯周病を始めとした炎症、免疫応答の診断においては、これらの時系列の種々な解析（一例として、スペクトル解析、回帰分析、相関など）、そして計測における速度議論すらなしに進んでしまっているのもこの時系列誤差の放置の根拠のひとつである。すなわち医師が診断する時刻 t_1 などにおける炎症の程度（ひどさ）を、 $f(t_1)$ とするならばこれは、一例として好中球などの炎症性細胞などの個数などの量である。これは速度ではない。この場合の速度は、 $\{f(t_2) - f(t_1)\} / \{t_2 - t_1\}$ などとなる。さらにここでは、時間項を規格化して説明をしてゆく。これはさらにある種の誤差を除去する関係でもあり、実世界の現象を観察、計測する基本的な概念である速度論とも相通じるのである。ここで、従来求めてきた歯周炎の炎症の程度は、まさにこの $f(t_1)$ であったのではあるが、これも（ベクトル場）保存サンプリングでしか得られないのであつた。

10

20

30

40

50

2 濃度誤差：主に溶媒の量が正確に計測できなかつたりまたは一定にできなかつた事による誤差。さらにサンプリングによる溶質の計測誤差も原因の一つである。すなわちこれらは、絶対値計測で生じる通常のシステマテックまたはランダムイズ誤差である。

3 空間誤差：

サンプリング空間分解能：主に破壊部位（BurstPoint）と非破壊部位とを分離して計測できないなどの誤差。大きくは、唾液での検査、小さくは、ペーパーポイントやスポイトなどによる空間積分誤差である。この空間積分（誤差）は、前述の時系列ストリームの流れにより形成されるベクトル場を破壊してしまい、母集団を観察不可能としてしまう。

サンプリング位置誤差：採取毎における試料を得る場所の位置ズレによる誤差である。

など、「以上の誤差、特に時系列ストリームの破壊と状態、程度計測（絶対計測）への固執のため正確な測定ができなかつた。」という極めてシンプルな数理的問題であった。このように従来計測は、殆どが、このような時空間積分__計測または/とある時刻 t における状態、程度計測（絶対計測）であった。これは、見方を変えれば、空間積分での計測（論）または/と t を含めて主に微小時刻での状態、程度への計測（論）（絶対計測）が問題を提起している事を意味している。すなわち、時間の流れの中で生活している我々人間の宿命である事を意味しており、それは一方では前述の速度問題へとなっていくのである。

そして重要な点は、時系列ストリーム中の時間依存物質をある時刻に2つ以上観察できれば、ここから速度も判明し、さらに多数の抽出ができれば、速度式を多数輩出でき精度の高い状態、程度、診断を得ることが可能となる。

さらに最も重要な点は、時系列ストリームとは、2つ以上の別の時刻を特定できる物理量（状態、程度）を有する要素からなる集まり、すなわち群（集合体）にはほかになく、この個々の時間要素での差は過去の時間など、ある一時刻におけるある物理量を反映する物質と、現在の、ある一時刻での物理量を反映する物質の2つ以上の物質を同時に観測するのと同義である場合がある。すなわちそのような条件を満たす物質が同時刻に観測でき、そして、それらにより形成された群を見つけられれば、またはその群の境界を見つけられれば、時系列ストリームの発見、観測となり一気に従来からの上記諸問題は解決されることになる。すなわち個々の時刻 t n での状態、程度計測（絶対計測）を、t n と等価なタイムスケール n により計測可能とする。

すなわち時系列ストリームをスペクトル解析、回帰解析、相関解析などする事も可能であり、さらに多数の結果より精度の高い補間、予測も可能とするのである。もっとも日常臨床レベルにおいては、この操作までを必要とした事はない。そして第2段階として、母集団としての性質を持つ時系列ストリームの抽出観察から個々の時刻での状態、程度が計測できるのである。これは、人間が瞬間に判断（病態の診断）を下せる利点を有している。すなわち『速度』と『解である状態』（それらによる『未来の予測』）『差分による誤差除去』が容易に行えることを意味している。

つまり、この計測、観察を行えば、歯周病を始めとした免疫、炎症の実態である炎症、免疫の状態、程度が把握できる事を意味している。

この群論は、従来での絶対計測論と比較すると相対計測論ということがいえるであろう。

A - - - - - 時系列ストリーム群とは、群の性質 の提示 - - - - -
- - - - - 誤差の解消 理論編 - - - - -

誤差の解消 理論編

つまり、f(t)をある時間 t における炎症や免疫を示す数量、容積などの物理量（一例として f(t) > 0：炎症あり、f(t) = 0 で炎症なしなどで、この段階においては、厳密には t - t から t の時区間において、というべきであろう。）（ スカラー量の場合は、任意の時区間 t n - 1 から t n における積分値などを f(t n) のパラメータとする。）またここでは、実際に生じる t 内での誤差は、まずは論じない。解法は大まかに本論文にて開示し、詳細は第2報以降にて開示する。）そして誤差成分を (t) とする。（ (t) の t も前記同様に時区間の場合もある。）（ ここで、f(t) は溶質を、そして (t) は、溶媒を指して

いる場合が多い。)

と、2つの時刻 t_1 、 t_2 ($t_1 < t_2$)、誤差成分 $\epsilon(t)$ において

$$f(t_1) + \epsilon(t_1) \quad \text{と} \quad f(t_2) + \epsilon(t_2)$$

であり、ここで炎症や免疫の変動成分(または速度、酷さ)である $f(t_2) - f(t_1)$ を求めるために、その誤差成分 $\epsilon(t)$ をキャンセルする事が必要であり、その一つの答えが同一時刻に計測すればよいことがわかる。しかし同一時刻では、 $f(t_n) - f(t_n) = 0$ となってしまう。

これを解決するには、

$f(t_2) - f(t_1)$ と同じかまたは、それ以上の情報を有する関係を見つければ良いのである。 10

ここで、少なくとも知りたい物理量において $f(t_1)$ および $f(t_2)$ と同じ物理量を有するであろう $f(t - \Delta t_2)$ および $f(t - \Delta t_1)$ を考える。そして $f(t_2)$ と $f(t - \Delta t_1)$ との違いは、ここでは、ベクトル場における空間的な位置の違いがあるのみで、その大きさ、数、量といったすなわちスカラーに違いがない物理量である事である。それゆえ両者の存在する場所を特定し、両者の大きさ(スカラー)の違いを計算すれば良い事になる。もちろんベクトル情報を計測対象としてもよい。またこれは、時間に対しての区分、すなわち時間依存性集合体(時系列ストリーム)が必要であることを意味している。これは従来の計測が時定数(積分)エラーを生じている事をも意味している。さらに前記空間誤差も生じていない事が判る。

すなわち、これは(相対)速度が存在する物質間でのスカラー、すなわち数、質量、色などの差や比率の計測であり、この複数の群は、ベクトル場を形成しているのである。これが前記の計測と後記の計測の違いとなる。前記の従来計測は、繰り返しにおける同じ位置(同じ位置で計測できる保証は無い。)でのスカラー変換量の差や比率などである。後者の本計測は、ベクトル場での空間的位置検索の後のスカラー量の差や比率などである。(もちろんベクトル情報も計測対象としてもよい。) 20

別の言い方をすれば、前記の計測は、同じ位置での時間を隔てての計測であるが、後記の計測は、同じ時間での違う位置での計測となる場合が多い。前記は、スカラー場でも良く、また実際にはスカラー場の場合が多い。

さらに具体的には、これを観測位置(x 、 y 、 z)や(X 、 Y 、 Z)など、またはその組み合わせの座標系にて表現し、群(複数の固体)を検索し、そのスカラーの差や比率を求めれば良いのである。 30

具体的には、白血球の劣化時定数を使用し以下の関係を導き前述のごとく同一時間での観察におて2つの時間での計測と同等の計測を実現した。

すなわち、ある時間 t に計測する事を考える。まず使用する時系列を提示する。

時系列 T_1 と時系列 T_2

ここで $t_2 = \Delta t_2$ 、 $t_1 = \Delta t_1$ である何らかのタイムスケール Δt_2 と Δt_1 を定義する。

すると観測時系列 $T_2 - T_1$ に対して $t_2 - t_1 = \Delta t_2 - \Delta t_1$ という時間関係が成立する。

ここで、この時間関係である $t_2 - t_1 = \Delta t_2 - \Delta t_1$ とすると

$$t_2 + \Delta t_1 = t_1 + \Delta t_2 \quad \text{という関係が成立し、}$$

$$t_2 + \Delta t_1 = t_1 + \Delta t_2 = t \quad \text{となる時間 } t \text{ を設定する。} \quad 40$$

ここから

$$t = t_1 + \Delta t_2 \quad (t_1 = t - \Delta t_2)$$

$$t = t_2 + \Delta t_1 \quad (t_2 = t - \Delta t_1)$$

という時間関係が得られ、

$$t_1 = t - \Delta t_2 \quad \text{と} \quad t_2 = t - \Delta t_1 \quad \text{の時系列} \quad \text{となる。}$$

ここで、 $t_2 - t_1$ の相対的時間関係は、 $(t - \Delta t_1) - (t - \Delta t_2)$ で、

$$t \text{ には無関係な } \Delta t_2 - \Delta t_1 \text{ となる。}$$

一方

$$t_1 - \Delta t_1 = t_2 - \Delta t_2 \quad \text{という関係も成立し、}$$

$$t_1 - \Delta t_1 = t_2 - \Delta t_2 = t \quad \text{という時間 } t \text{ を設定する。} \quad \text{この式において } t = 0 \text{ である。} \quad 50$$

$$t = t_1 - \Delta t_1 \quad (t_1 = t + \Delta t_1)$$

$$t = t_2 - \Delta t_2 \quad (t_2 = t + \Delta t_2)$$

という時間関係が得られ、

$t_1 = t + \Delta t_1$ と $t_2 = t + \Delta t_2$ の時系列 t_1 と t_2 を導き出せる。

ここでも、 $t_2 - t_1$ の相対的時間関係は、 $(t + \Delta t_2) - (t + \Delta t_1)$ で、 t には無関係な $\Delta t_2 - \Delta t_1$ となる。

そして、

時系列 t_1 と時系列 t_2 における2つの時系列は、数学的には等価であるが、生物学的には相違がある。すなわち、前記の時系列 t_1 は、観測時刻 t が現在なら、過去のできごとを表現しており、 t_2 は、未来の出来事を表現しているからである。よって本研究においては、 t_1 の時系列を使用する。さらに時系列 t_1 は、マクロモデル2 (| |)の旧好中球数式との整合も良い。

そして時系列 t_1 において、

$$f(t - \Delta t_1) + \Delta t_1 \cdot f'(t) \text{ において、時間項 } t_2 = t - \Delta t_1$$

$$f(t - \Delta t_2) + \Delta t_2 \cdot f'(t) \text{ において、時間項 } t_1 = t - \Delta t_2$$

となるタイムスケール Δt_2 と Δt_1 を計測できれば良いことになる。

これは、同じ時刻に違う時間での物理量を計測するのに等価であることがわかる。

そして、 Δt_1 と Δt_2 という時間の変化すなわちタイムスケールがその物体に刻まれていれば良いことになる。この刻まれたタイムスケールを観測し、それを Δt_1 と Δt_2 に代入すればよいことになる。

$$f(t - \Delta t_1) + \Delta t_1 \cdot f'(t) - (f(t - \Delta t_2) + \Delta t_2 \cdot f'(t)) =$$

$$f(t - \Delta t_1) - f(t - \Delta t_2) =$$

$$f(t_2) - f(t_1)$$

ここで、2回の計測が1回にて終了するのと、溶媒などに起因する誤差 Δt の影響を受けない事がわかる。すなわち前記計測誤差 Δt_1 、 Δt_2 をキャンセルする。

ちなみに時系列 t_1 では、

$$f(t + \Delta t_2) + \Delta t_2 \cdot f'(t) - (f(t + \Delta t_1) + \Delta t_1 \cdot f'(t)) =$$

$$f(t_2) - f(t_1)$$

ここで $t = 0$ の時、時間が無い空間、時間に制約されない空間では、

$$f(\Delta t_2) - f(\Delta t_1) =$$

$$f(t_2) - f(t_1)$$

となる。

これは、時系列 t_1 における $t = 0$ の時、または、 t をフリーズした、消去したともいえる。時系列への同期には、前述の変換式を挿入し使用する。

そして前述の時系列 t_1 における

$$f(t - \Delta t_1) + \Delta t_1 \cdot f'(t) \text{ において、時間項 } t_2 = t - \Delta t_1$$

$$f(t - \Delta t_2) + \Delta t_2 \cdot f'(t) \text{ において、時間項 } t_1 = t - \Delta t_2$$

について、ここで実際の現象に当てはめると

歯周炎への応用 (歯周ポケット内での炎症、免疫応答の計測への応用)

歯周炎の程度、速度、開始、治癒、活動期、休止期などを好中球の数で定量する事を課題として取り上げる。そして歯周炎のパーセントポイント直下における好中球の数を前記の $f(0)$ とし、そしてこの $f(t)$ を、あるBurstPointからの時間 t における好中球の数を数える関数として定義する。(パラメータは、後述する。)(Fig 1) $f(1)$ は、BP直上)

そして $f(1)$ を好中球の劣化時定数として計測しておく。ここでは $\Delta t_1 = 0$ すなわちポケット内へ浸潤したての新好中球の劣化時定数、 Δt_2 が好中球の寿命の劣化時定数となど設定する。さらに細かに時定数を設定したり、他のタイムスケールを利用してもよい。

そしてBPから浸潤、分泌したての好中球を観測する。その最も新しい好中球数が $f(t - \Delta t_1)$ となる。一方劣化した好中球を検索し、その数 $f(t - \Delta t_2)$ を計測する。この数の差が炎症の推移、速度、酷さといった量となる、またこの値が + なら炎症が上り調子であり

10

20

30

40

50

、 - なら下り調子といえる。さらに 0 なら持続的感染となる。そしてこれら新好中球を有している集団は、活動期を示唆している。ここでは、NewLeukocyte 1 個とOldLeukocyte 0 個を含む新好中球 1 つ以上の白血球集団をLeukocyto groupとして定義した。ここで炎症の程度でn数を増加させたLGx番号を付与して使用すると便利である。(x = 1 正の整数) すなわち現在最も炎症のひどい状態を表現するLGxは、LG1となる。(Supplementary Fig1)

ここで本方法は、n 回分の計測を一回で終了させている事に気がつく、これは、前記のごとく計測誤差 1 のキャンセルが可能という事である。言い換えるとフリーズした時での計測と言え、速度における t が実空間での観測系と数式上の理論とが完全に実現された事になる。さらに時系列ストリームは、母集団として捉えることが可能という事も示唆している。これらは、解析学的、数学的および統計学的に完全なモデルを指ししめしている

10

と考えられる。そしてLG法では、溶媒の影響を受けないので前記計測誤差 2 をキャンセルする。

さらに溶媒の影響を受ける従来の計測法よりGainが非常に大きい事がわかる。

さらにまた本方法は、前記 2 回以上の計測問題における計測位置 (サンプリング位置) における各計測毎の計測位置のズレを完全に消し去ることをも意味している。前記計測誤差 3 のキャンセルである。

そして重要な点は、LGの性質に属する好中球などのある時間 (劣化時間 など) における被計測物の量は、tnなど個々の時系列に対応する絶対値として採用できるという事である。さらにこの値f (n)などは、f (tn)単体の絶対的な値の提供だけでなく、前記誤差に影響されない値を提供してくれるのである。すなわち一例として、LGにおける新好中球数 (存在) は、現在の炎症 (量)、免疫応答 (量) を精度よく示しているのである。なぜならf (tn)は、個々に独立した計測行為で誤差 (t) などが付随し誤差分離が非常に困難または不可能な計測を意味するが、f (n)の場合は、母集団に相当する時系列ストリームの 1 要素として計測できるからそれら誤差の影響を殆ど受けないのである。ただ注意しないといけないのは、ベクトル場をなるべく保存した状態でのサンプリングを心がけなければならないということである。(Fig1)(Supplementary Fig1) (Supplementary NoteS1,S2&S3、Supplementary table S2 and Supplementary Fig1, Fig2&Fig3)

20

さらに新旧好中球数が 0 なら治癒であるし、またOld Leukocyteのみの観察では、休止期を示唆している。ここで、Old LeukocyteのみをLeukocyto group 0 としてもよい。

つまりベクトル場での観測では、 1 と 2 の時間の差分だけ、相対速度が 0 でないので、迷走してまた元の位置に戻る場合もあるだろうが観測位置がずれるのである。

30

そしてこの前記Leukocytoの分布群の各群をLeukocyto groupと定義する。すなわち、浸潤、分泌された最も新しい好中球を顕微鏡下で検索する。そしてこれを中心 (核) として座標系を与え、その周囲に分布する劣化した旧好中球を観察、計測することにより上記定量化計測が達成されるのである。これは、BurstPointの証拠でもある。ここで、程度の大きなLeukocyto groupは、核にクラスター化した白血球 (主に好中球) を観察する。

話を元にもどし今、好中球に着目してみると、(ここではスカラーを取り出し説明する。)

ポケット内に浸潤した好中球は、時間とともに劣化してゆきついには、残骸化してゆく。

この劣化時定数 n による好中球の時間スケールは、前述の

40

$$f(t - 1) + (t) \text{において、時間項 } t_2 = t - 1$$

$$f(t - 2) + (t) \text{において、時間項 } t_1 = t - 2$$

の一例となるのである。

さらに具体的には、

f(t)は、ある時間に浸潤、分泌したての好中球数。(Burst Point)

さらに具体的にはf(t)のパラメータは (グループの時系列G1を使用して) (Supplementary TableS1)

f(t) = $\int v dt$ 区間は、tn-1 から tn または、f(t) = g(t) - g(t - t) などである。

nは、 n時間だけ劣化した好中球の劣化時定数を採用する。(n=1,2,3,... m mは

50

、正の整数。)

t1は、t1時間にバーストポイントから浸潤、分泌したての好中球に対応。

t2は、t2時間にバーストポイントから浸潤、分泌したて好中球に対応。

f(t - 1)は、ポケット内に浸潤し、1時間劣化した好中球(数)に対応。NewLeukocyte

f(t - 2)は、ポケット内に浸潤し、2時間劣化した好中球(数)に対応。OldLeukocyte

そしてスカラー演算において、

$$f(t - 1) + (t) - f(t - 2) + (t) =$$

$$f(t - 1) - f(t - 2) =$$

$$f(t2) - f(t1)$$

となりt2 - t1時間における浸潤、分泌された好中球の数となる。そして誤差項 (t) にも影響されないことがわかる。これは、従来法では未解決の濃度誤差の解消を含んでいる。(Supplementary NoteS1)

いっぽう、ベクトル場での空間的な数と位置とを予測してみると

f(t - 1)は、ある時刻tにおける劣化度合い 1の好中球数(1群, 1 group)である。そして

f(t - 2)は、ある時刻tにおける劣化度合い 2の好中球数(2群, 2 group)である。(Fig1 and Supplementary Fig3)

そして各々(の群)の位置は、好中球の浸潤速度において計算予測するか、または、浸潤個数速さまたは浸潤体積速さと拘束条件であるポケット形態にて計算予測される位置だけ程度離れている。(Fig1, Supplementary NoteS3 and Supplementary Fig2, Fig3) group、拘束条件へ

この2つ以上のグループの好中球の数(スカラー)の差が、t2 - t1 時間における浸潤、分泌された好中球の数となる。さらに重要な事は、このような時系列ストリームからなる性質の群における個々の要素f(n)、nなどは、その絶対値f(n)にも有用な意味を持つと言うことである。すなわち母集団が明確な集団の1個とみなせるので、LGのLeukocyte数f(n)などは、炎症の程度を精度良く表現できる絶対値をなすのである。

さらにこの結果は、顕微鏡を使用した観察手段を採用した場合、溶媒が0であるので試料の厚みの影響を受けないことがわかる。すなわち毎回の顕微鏡検査において試料厚みを計測しなくても定量計測が可能という事をも示している。など数多くの利点を有している事が理解できる。

劣化時定数について

前述のごとく、この計測のシステムにおいては、必ず劣化時定数もしくはタイムスケールを計測する必要がある事が理解できる。このタイムスケールは、

- 1 形態的特徴(1顆粒の運動、2核の変性やバースト、3細胞質のバーストなど)
- 2 活性酸素などの蛍光
- 3 ファゴサイト時定数(ジスロマックを始めとしたマクロライド系抗生剤の白血球内外における化学構造の変化による時定数 構造確認)
- 4 生物時計
- 5 DNA、RNA
- 6 タンパク質
- 7 糖
- 8 脂質、リン脂質

などやそれらの代謝、反応、劣化などから計測、算出できるであろう事が予測されるが、

ここでは、前述1の形態的特徴において、顆粒の運動が見られる好中球(新好中球)の劣化時定数を 1、見られない物(寿命のつきた好中球、すなわち旧好中球)の劣化時定数を 2とした。さらに細胞膜などの破壊程度などの別のタイムスケールにて 3を挿入して、さらに精度を上げて良い。一例として、計測例を開示すると、(時系列) Material & Method(Supplementary Note S4 and Supplementary Data)

B - - - - - 群の性質を有する画像の提示、すなわち群の発見、証明 - - - - -

- - - - - 誤差の解消 理論編 - - - - -

10

20

30

40

50

Fig 2において、上記群の性質を有する好中球を例とした好中球群LeukocyteGroupを提示する。

すなわち Fig 2において、 $f(t-1)$ は、NewLeukocyte数、 $f(t-2)$ は、OldLeukocyte数で、

	現在の炎症量 $f(t-2)$	過去の炎症量 $f(t-1)$	炎症の推移、速度、酷さ	
	$f(t-1)$	$f(t-2)$	$f(t2) - f(t1) = f(t-1) - f(t-2)$	
LG1	1	0	1	個
LG2左	1	6	-5	個
LG2右	3	3	0	個
LG3	5	20	-15	個
LG4	62	4	58	個

10

となり、時刻 $t2$ における炎症の量を $f(t-2)$ によりミクロ診断として定量計測でき、 $t2$ と $t1$ 時間での差と等価なスカラー量である $f(t-2) - f(t-1)$ 、すなわち炎症の推移、速度、リスクをミクロ診断として定量計測できる。この量だけでも歯周病という、その病態の多くがロングスパンの病気に対する診断精度レベルには、到達していると思われる。もちろんさらに精度を上げて行く事は、炎症や免疫の実験場としての活用頻度を拡大するのに大きく寄与するのは言うまでもない。またLGを4段階に分析分類したが、この分析分類とそして個々の画像の分析の2つの分析は、さらなる展開があり次報以降で是非紹介したい。話を元に戻すと、LG2の左の画像では、劣化時定数を3段階にて評価できる。即ちOld1 1個 Old2 2個 Old3 3個となり劣化時定数大の好中球ほど数が多い。さらに旧好中球の数が新好中球の数より非常に多いLG3においては、旧好中球をさらにもう一つ以上時分割しないといけないのがわかるなど、精度を上げるのには前述のごとく大きな理論的価値があるが、臨床上の歯周病診断において、Fig3のLeukocyte Chartとして移行分類し十分に診断できる精度は有していると考えられ、さしあたりこのChartにて歯周病の発症、治癒、休止期、活動期を確定診断できる。そして、これらのChartの各段階での対応症例がFig2である。そして第3, 第4実施例で明らかになってゆくLO(ストリーム特性はないが、時系列特性を有する新白血球)やノとLN(ストリーム特性はないが、時系列特性を有する旧白血球)によりさらに診断精度が上昇してゆく。(Supplementary Fig4)

20

30

そしてさらに将来的には の精度化または、別のタイムスケールの発見により、より精度が上昇するとともに、歯周ポケットという無侵襲での免疫、炎症実験場が与えられた事に意義があると考えられる。すなわちこの様に新好中球を基準核としたLeukocyto group内において、各劣化時定数 により分類された好中球の分布から前記定量が行える。(ここで位相差顕微鏡は、SI記載の規格化顕微鏡を使用する事を強く推薦する。なぜなら全世界的に共通の値で論じたいからであり、何年もの臨床の積み重ねにおいて、Sビデオという広く世界に広まっているアナログ伝送系における最良の視野分解能比を確保していると考えからである。)

また計測された最も密度の大きなLeukocyto group内のNew Leukocyte中心核をLocalなBPとして、これを基準として得られた座標系におけるLeukocyto group内分布において好中球の変動を読みとる。(この最も密度の大きなLeukocyto groupを代表値として取り扱うこの操作は、毎回の計測における測定位置のズレや、測定物の攪乱などのベクトル場のサンプリング時における場の乱れ、等に対するの誤差をキャンセルする効果がある。)

40

そしてこの計測は、最低2個の好中球があれば可能である。数多く存在すれば、同一時刻に、さらに多くの時間軸での変動を予測できるわけである。そして好中球に相関のある酵素、炎症程度、組織破壊などの量は、同様に予測したり、算出することができることを表現している。すなわちタイムスケールを計測できる物質または、タイムスケールを有する物質であれば、どのような物質でもよい。さらにタイムスケールを有する物質、細胞に起因する物質も応用が可能である。ただ細胞レベルよりさらに小さな分子レベルの計測は、ベクトル場保存サンプリングの困難性や、易拡散性により困難となる可能性は高いが

50

同様な計測指針が必要であることは確かである。これは見方を換えると、タイムスケールを計測しないか、またはできない物質（計測時定数より遅すぎる物質を含む。）の計測は、大きな誤差を含んだ計測になることを意味している。とくに歯周ポケットのような容量性場の場合は、顕著である。いったい我々は何を計測していたのだろうかと思えるほどである。

まとめ

以上の結果歯周ポケットは、歯周病の確定診断はもとよりinflammation & immune response experimental fieldを提供する事が可能である事を強く示唆するものである。これは、ある無菌動物の歯周ポケットを利用すれば、容易に実現できるであろう。一例をあげれば、好中球浸潤に及ぼすサイトカインの量を証明する手段として使用できると予測される。一般にin vivoにおける好中球の浸潤証明方法^{1 7 - 2 3}においては、注射や手術による侵襲を与えており、その侵襲により炎症を生じ好中球の分泌促進、サイトカインの分泌促進などを生じるなどの誤差を生じる。歯周ポケットでの実験は、この侵襲による誤差を伴うことがなくin vitro実験^{2 4 - 2 8}に匹敵する精度を発揮すると考えられる。またさらに浸潤の過度現象を連続的に見たいときは、歯周ポケットでの実験がうってつけである。そしてその定量方法の一つが、前記のLeukocyto groupの検索とLeukocyto group内の各劣化時定数による分布計測なのである。これは、一例としてCD4にたいするHIVウイルスの実験にも使用ができると思われる。また他の一例としてガンと炎症との関わり合いを調査するのに使用できそうである。

10

20

[構成]

【 0 0 4 4 】

サンプリング手段の一例：単円探針または連円探針

計測手段の一例：位相差顕微鏡（ペリオスコープ、定量化顕微鏡（特願 2 0 0 7 - 5 4 9 5 0 など））

歯周病の検査手段の一例：前記論文の病気を検査する手段で仮想空間上にて作成されている。

[動作]

【 0 0 4 5 】

サンプリング手段としての一例として、単円探針または連円探針を使用し、口腔内、特に歯肉溝より歯肉溝浸出液や、必要に応じて歯垢を採取する。採取した試料を顕微鏡にて撮影し、撮影したDataが前記の選択された手段で分析される。その分析結果として、表示手段において、選択されたLGのレベルやLN,LO,LGOのレベルが表示される。また歯周病の検査手段が選択されていたなら、歯周病の状態として、休止期、活動期が表示される。さらに前記歯周病の診断手段が選択されていたなら歯周病が確定しているか否かが表示される。

30

[効果]

【 0 0 4 6 】

歯周病の確定診断ができる。歯周病のリスク、速度が判る。歯周病の治療、予防が的確に行える。無侵襲にて炎症免疫診断、炎症免疫実験、ができる。ここで歯種病の情報のいづれかまたはその組み合わせを得る手段が歯周病手段である。

40

[変形例]

【 0 0 4 7 】

上記実施例では、記録された映像を使用したか、リアルタイムに分析を行っても良い。

【 実施例 4 】

50

【 0 0 4 8 】

第 4 実施例の感染炎症免疫応答計測診断装置は、少なくとも炎症免疫系手段を備える。

[第 4 実施例の形態]

【 0 0 4 9 】

第 4 実施例の形態は、
時系列ストリーム 一例としてのLeukocyte Group

Summary

従来歯周炎、歯周膿瘍などを始めとして、炎症性細胞浸潤の解析は、なぜ解析ができないかなどの根本的理由を含めてうまくいっていない。

しかしながら、Leukocyte Groupを始めとした時系列ストリームの発見と解析により、その理由の解明と、炎症免疫応答の定量化、および確定診断が可能となった。

具体例（実証モデル）の一つとしての歯周炎においては、

バーストポイントからの炎症性細胞浸潤が形成しているベクトル場のひとつがLeukocyte Groupとしての時系列ストリームであり、このベクトル場の観察は、計算されたベクトル図以上の効果を有しており、一例として解の符号が瞬時に判断できるので、歯周炎がひどくなる。軽快してゆく。小康状態の3つの状態（病態）と、その各々の速度とが顕微鏡画像から簡単に予測できる。

つまり本画像は、『速度』と『解である状態』が瞬時に判読でき、さらに『差分による誤差除去』が容易に実施できるので、病気、病態、リスクの判定が瞬時、容易にでき、リアルタイムに歯周病などの炎症、免疫疾患の確定診断、リスク診断が可能とる。

Text

歯周ポケットの内容物を極力場（ベクトル場）を乱さずにサンプリングし、顕微鏡とくに位相差顕微鏡により白血球、とくに好中球を観察、計測する。すると『速度』と2『解である状態』と3『差分による誤差除去』などが見えてくる。それらは、炎症免疫応答の重要な意味を有しており、歯周病の定量計測、診断を始めとして歯周ポケットを炎症免疫の場として使用できる有用な情報を我々に与えてくれる。これらの現象は、Leukocyte Groupとしての時系列ストリームという過渡モデルとして、差分方程式そしてその微分型である微分方程式として表現でき、そして得られた画像群は、そのモデルあるいは式の解の状態（現象の結果画像であり、ベクトル図としても見ることが可能。）として説明することができる。つまりストリームとは、数学的に微分における一様連続の一様、差分における一様断続以上（一様連続も含む）の一様と同義なのであり、さらに時系列ストリームは、一様連続または一様断続と同義なのである。

そこで、

1『速度』と2『解である状態』と3『差分による誤差除去』を順々に解説してゆく。

1『速度』

画像 Fig 1 に示されるように速度が判明する。

さらに

炎症のタイムスケール上に速度、位相が出現する。

炎症のphase1がLG、 (Fig 2)

上記LGをモデル化した図 (Fig3, Fig4 & Fig5)

モデルの解析式 (Supplementary Fig3, Fig4 & Fig5) を提示する。

その解析式の解を図示したベクトル図に相当するのが、Fig1、Fig2の画像である。とくにSupplementary Fig4がストリーム特性のモデル範囲を表現したものである。

ここで

LG1 ~ LG4、LG01 ~ LG04 時系列属性とストリーム属性を有している。

位相差顕微鏡では、とくにLGが強い時系列特性を有している。この時系列特性は、他の時定数を採用してもよく、その時定数の振幅と時間規程具合により時系列特性の優劣は

決まる。

LN1 ~ LN4またはL01 ~ L04は、ストリーム属性を失っている。

の一例を開示する。(Fig6)

L Gは、顆粒の運動の有無、核または細胞質のバーストなどの形状崩壊度によるタイムスケールがあり、以上のphase 1 からphase 4 までのタイムスケールとあわせて、多くのタイムスケールを有する。(種々な位相、時系列、ストリームが組み合わさっている)また様々なタイムスケールが予測される。

2 『解である状態』

前記1 『速度』の解がベクトル図と同様に観察できる。

Fig 2 のL G 4において、歯周炎がひどくなる。

Fig 2 のL G 3において、軽快してゆく。

Fig 2 のL G 2右において、小康状態である。

ことが推測される。

これらの診断は、今回の数理的なモデル、従来からの病理組織知見より鑑みて、十分な正当性を有していると思われる。

一方、臨床的にこの診断の正当性は、この診断を取り入れた当医院での予防患者の低抜歯率という知見にて間接的に証明されていると言える。

しかし、将来的にさらに精度の高い検証を行ってゆく必要があるが、臨床的な経験でも開業医レベルでは十分と思われる。

3 『差分による誤差除去』

1 時系列誤差 (Supplementary NoteS1,Supplementary Fig1~Fig8) などにより解消。

2 濃度誤差 (Supplementary NoteS2,Supplementary Fig1~Fig6) などにより解消

3 空間誤差 (Fig1, Fig2, Supplementary Fig3~Fig8, Supplementary Note S3 & S4) などにより解消

があり、これらの内容が不明であることが前記曖昧性を生んでおり、病理組織学的診断を不可能にしていたのである。そして、時系列ストリームにより解決した。

そして、以下に各誤差の特徴を記す。

1 時系列誤差：生体での炎症、免疫応答は、ほとんどが容量性場で行われているので、異なる時間での応答が混在している。一例として新旧好中球の混在が位相差顕微鏡にて観察できるが、これらを同じ時間での計測とすると、生じる誤差は時系列誤差の一例である。特にペーパーポイントでの試料採取や、試料のプレパレートを作成してカウントする従来の計測では、指標物質の新旧などを混在させたり、細胞を死滅させたりするなどの時系列上の大きな誤差を生み出す。すなわち時間軸に対して積分するために生じる誤差である。さらに重要なのは、この時系列積分(誤差)は、単純に時間軸の分解能における精度上の誤差といった意味以上の重要な意味を有していたのである。すなわち感染などによる損傷部位(歯周ではアタッチメントロス部位など)からの湧き出る炎症性、免疫性細胞などが形成する時系列ストリームの流れにより形成されるベクトル場の存在である。(シンクのミクロ診断は、続報にて述べるとする。)この時系列ストリームは、それ自体が損傷部位からの炎症および免疫の指標物質における母集団であり、この一部または全部を極力ベクトル場保存サンプリングして検査を行うべきものである。しかしながら従来は、この母集団の時系列ストリームというベクトル場の性質に気づかず、また別々のストリームを混在して計測をしていたりして歯周病の病態と白血球の指標に曖昧性が生じるなどして確定診断ができなかったのである。この時系列ストリーム(母集団)の観察により個々のタイムスケール要素(自身)が表現する絶対値、要素同士が表現する相対値を覆い隠してしまっていたという重大な誤差を含んでいたのである。この誤差は、従来発見されておらず、歯周炎の指標物質の確定ができなかった最大の原因と考えられる。さらに、実世界で

10

20

30

40

50

観察できるのは、数学的には速度であるという議論がある。これはマルサスの法則、ロジスティック式などからも言われているものである。(この速度論、この型の微分方程式、そして歯周病におけるカオスの有無に関しても議論があるところではあるが、)歯周病を始めとした炎症、免疫応答の診断においては、これらの時系列の種々な解析(一例として、スペクトル解析、回帰分析、相関など)、そして計測における速度議論すらなしに進んできてしまっているのもこの時系列誤差の放置の根拠のひとつである。すなわち医師が診断する時刻 t_1 における炎症の程度(ひどさ)を、 $f(t_1)$ とするならばこれは、一例として好中球などの炎症性細胞などの個数などの量である。これは速度ではない。この場合の速度は、 $\{f(t_2) - f(t_1)\} / \{t_2 - t_1\}$ となる。さらにここでは、時間項を規格化して説明をしてゆく。これはある種の誤差を除去する関係でもあり、実世界の現象を観察、計測する基本的な概念である速度論とも相通じるのである。ここで、従来求めてきた歯周炎の炎症の程度は、まさにこの $f(t_1)$ であったのではあるが、これも(ベクトル場)保存サンプリングでしかえられないのであった。

10

2 濃度誤差：主に溶媒の量が正確に計測できなかつたりまたは一定にできなかった事による誤差。さらにサンプリングによる溶質の計測誤差も原因の一つである。すなわちこれらは、絶対値計測で生じる通常のシステムテックまたはランダムイズ誤差である。

3 空間誤差：

サンプリング空間分解能：主に破壊部位(BurstPoint)と非破壊部位とを分離して計測できないなどの誤差。大きくは、唾液での検査、小さくは、ペーパーポイントやスポイトなどによる空間積分誤差である。この空間積分(誤差)は、前述の時系列ストリームの流れにより形成されるベクトル場を破壊してしまい、母集団を観察不可能としてしまう。

20

サンプリング位置誤差：採取毎における試料を得る場所の位置ズレによる誤差である。

など、「以上の誤差、特に時系列ストリームの破壊と状態、程度計測(絶対計測)への固執のため正確な測定ができなかった。」という極めてシンプルな数理的問題であった。

このように従来計測は、殆どが全てこのような時空間積分__計測または/とある時刻 t における状態、程度計測(絶対計測)であった。これは、見方を変えれば、空間積分での計測(論)または/と t を含めて主に微小時刻での状態、程度への計測(論)(絶対計測)が問題を提起している事を意味している。すなわち時間の流れの中で生活している我々人間の宿命である事を意味しており、一方では前述の速度問題へとなっていくのである。

30

そして重要な点は、時系列ストリーム中の時間依存物質をある時刻に2つ以上観察できれば、ここから速度も判明し、さらに多数の抽出ができれば、速度式を多数輩出でき精度の高い状態、程度、診断を得ることが可能となる。

さらに最も重要な点は、時系列ストリームとは、2つ以上の別の時刻を特定できる物理量(状態、程度)を有する要素からなる集まり、すなわち群(集合体)にほかならず、この個々の時間要素での差は過去の時間などある一時刻におけるある物理量を反映する物質と、現在のある一時刻での物理量を反映する物質の2つ以上の物質を同時に観測するのと同義の場合がある。すなわちそのような条件を満たす物質が同時刻に観測でき、そして、それらにより形成された群を見つけられれば、またはその群の境界を見つけられれば、時系列ストリームの発見、観測となり一気に従来からの上記諸問題は解決されることになる。これは個々の時刻 t_n での状態、程度計測(絶対計測)を、 t_n と等価なタイムスケール n により計測可能とする。

40

すなわち時系列ストリームをスペクトル解析、回帰解析、相関解析などする事も可能であり、さらに多数の結果より精度の高い補間、予測も可能とするのである。もっとも日常臨床レベルにおいては、この操作までを必要とした事はない。そして第2段階として、母集団としての性質を持つ時系列ストリームの抽出観察から個々の時刻での状態、程度が計測できるのである。これは、人間が瞬間に判断(病態の診断)を下せる利点を有している。すなわち『速度』と『解である状態』(それらによる『未来の予測』)『差分による誤差除去』が容易に行えることを意味している。(Supplementary Fig3, Fig4, Fig5, Fig6&Fi

50

g7)

つまり、この計測、観察を行えば、歯周病を始めとした免疫、炎症の実態である炎症、免疫の状態、程度が把握できる事を意味している。

material & method

単円探針、連円探針にて歯周ポケット底などから試料をサンプリングし、ピンセットにて水を1滴あたえ、カバーガラスで圧接し、規格化位相差顕微鏡にて検鏡した。

(Supplementary NoteS4)

10

[構成]

【 0 0 5 0 】

サンプリング手段の一例：単円探針または連円探針

時系列ストリーム手段の一例：前記論文時の時系列ストリームを検査する手段で仮想空間上にて作成されている。

[動作]

【 0 0 5 1 】

サンプリング手段としての一例として、単円探針または連円探針を使用する。そして計測手段として下記の位相差顕微鏡ペリオスコープを使用しコンピュータにて映像を記録する。そして記録された映像を元にLG手段、LGO手段、LO手段、LN手段のいずれかまたは、その組み合わせにて映像を分析し、免疫炎症を検査する。

20

[効果]

【 0 0 5 2 】

時系列、ストリーム、または時系列ストリーム分析ができる。これにより免疫炎症検査における組織診断が高い精度にて行える。

[変形例]

【 0 0 5 3 】

歯周病のみならず、時系列ストリーム特性を有する生体现象すべてに使用できる。

30

【 実施例 5 】

【 0 0 5 4 】

第5実施例の感染炎症免疫応答計測診断装置は、少なくとも炎症免疫系手段を備える。

[第5実施例の形態]

【 0 0 5 5 】

第5実施例の形態は、Disease is Veracity.

40

Summary

従来、病気の定義は曖昧であり、医師は経験的な分類を強いられてきた。特に病気の時区間において休止期を有する病気においては、病気なのか、そうでないのかなどの診断の困難性など、慢性的な疾患における確定診断の困難性または不可能性に頭を悩ませてきた。

しかし病気の数理的定義を見つけ、さらに時系列の遅い慢性疾患に対しての組織診断などのミクロ診断の有用性と定量化指針を数理的に定義することにより上記問題は、解決した。このモデル疾患として歯周炎を取り上げ実際に数年にわたり検証し抜歯率0に近い結果を得、この数理モデルの有用性を実証した。すなわち病気とは、マクロレベルでの速度である事を証明し、特にその速度が遅い慢性疾患における確定診断の困難性または不可能

50

性を提示し、それに変わる組織診断などのミクロ診断の有用性と定量化手法を提示する。これらの数理モデルにより人類は、初めて病気とその診断を客観的に共有進化でき、医療は加速度的に進化するであろう。

Text

1 まず病気とは、

我々に認知できるレベルの傷害などの臨床所見である病気の状態にもとづき分類され、診断されてきた。この病気の状態である病態は、人間が認知できる状態、すなわちマクロレベルでの病態により表現されてきたのである。この基本的な方法論が正しいのか否かは別として、少なくとも慢性疾患における診断では、ある時刻 t_1 において病気を有する状態なのか、または休止期を含めて病気を有しない状態なのか、の診断が不可能であるという事を始めとして種々な不都合を抱えている。これは、歯周ポケット内での時系列ストリームであるLGのストリーム特性から始まり、マルサスそしてロジスティック方程式などの状態を速度から求める一連の法則（速度論）に適合し明らかとなつてゆく。（Fig1）

すなわち病態の殆どが慢性的に進行し、視覚で認知するポケット深さ、それより求められるアタッチメントロスにより表現されうるのである歯周炎（病）の臨床所見における歯周炎（病）の速度 dP/dt は、一般に数年以上にてようやく検出できる程度に非常にゆっくりであるので、ある時刻 t_1 における歯周組織の肉眼的臨床所見 P （ここではポケット深さ）として診断される歯周炎（病）の状態は、前記のごとくに現状の科学では計測不可能である。

これは、前記速度論で言えば、（マクロレベル）

P ：計測時点での歯周ポケット深さ（pocket depth）

p ：悪化率（速度）であり、単位時間あたりの割合で示される悪化力である。（次元は $1/S$ ）

ρ ：治癒率（速度）であり、単位時間あたりの割合で示される治癒力である。（次元は $1/S$ ）

$\rho \cdot P$ は、歯周ポケットの負の増加速度（治癒速度）、 $p \cdot P$ は、歯周ポケットの正の増加速度（悪化速度）

$\rho \cdot P - p \cdot P$ ：歯周ポケット深さの変動速度すなわち、アタッチメントロス（の速度）

であり完全に歯周病（の速度としてのアタッチメントロスの速度）を表現しており、そして、これは、

$$dP/dt = \rho \cdot P - p \cdot P \quad \text{とすることに他ならず、}$$

この微分方程式により歯周病（歯周組織）の状態 P （病ポケット深さ）が求まることになる。

これはまさにマルサス以来の状態の計測における速度論にも適合するのである。

よって病気の状態、ここにおいては病気の一例として歯周病を上げ、

歯周病は、速度で表現されている事が明確に理解ができる。

そしてこの方程式を解く時点にて生じる誤差として、

1 いずれかの時区間に休止期が存在する場合などの数理的誤差（これは単にカオスかもしれない。）

2 サンプリングなどによる ρ と p の算出誤差などの統計的誤差

3 計測システムのS/Nおよび分解能による計測限界の存在などの物理的誤差

などがあり、それらによりある時刻において前記病気としての歯周病を計測することが現状のポケット深さ計測機器においては不可能である事が判る。

2 組織レベルからの知見

一方組織レベルでから述べれば、白血球は、自己増殖しないが、抗原、サイトカインにより（観察）場（炎症巣）に出現する。これを出生率に置き換える。生物を自己分裂型と雌雄生殖型に分類するなら、この両者ともマルサス（ロジスティック）の法則に適合するなら、自己増殖に相当するサイトカインによる $PF B$ と、雌雄生殖型に相当する抗原と

10

20

30

40

50

いう他己による出現の両者を併せ持つ c として考える。また対数増殖する菌に対応して出現する好中球が対数対応しているのはごく自然な考えである。ここで話が複雑なのは、サイトカインネットもさることながら、抗原により白血球は増加してゆくとともに、その対応している抗原を減少させるのが白血球自身でもある事である。がしかしこれら c を左右する事象が多くあろうとも、すくなくとも菌の増殖と近似しているであろうことは、容易に予測できる。さらに抗原が存在しなくなるか、もしくは影響が無くなれば、出生率は、サイトカインによるもののみとなり、 $c < c$ となれば、炎症はおさまるのである。もちろん白血球もまた崩壊、死滅してゆくのは周知の事実であるので係数 c の方の証明は不要であろう。

以上からマクロレベルの病気とマイクロレベルの病理組織とは、マイクロレベルの積み重ね（重畳）になっていると考えられる。

ここで、 λ は、それぞれ速度無しの状態が 1 とし、 λ / S すなわち次元は、 $1 / S$ となる比率速度とする。そして、 $\lambda < 1$ の状態は、老化、免疫低下などと考えられ、死亡すれば $\lambda = 0$ となる。このことから生命 = λ とも言える。また $\lambda = 0$ なら病状の進行はなしである。すなわち、 $\lambda > 1$ の時、病気であるとしても良いと考えられる。ここで非常に重要な点は、 λ が 1 より大きく、その大きな分だけ λ が大きい時、この状態で $\lambda =$ ($\lambda < 1$ も考慮) の時が当然存在するのが予測される。この場合は、マイクロ診断での λ の判断が病気の診断として本質的であり従来のマクロ診断での病気の体系論に異議をとえないものとなる。

3 ミクロ診断での病理組織診断と前記病気（マクロレベル診断）との関係は、

前記 1、2 は、まったく同じ式にて表現される。さらにアタッチメント（組織）が破壊されれば、当然のごとく炎症、免疫応答が生じるという基本的な医学的知見より p Leukocyte の浸潤量（速度）となる。もちろん現在歯周病の有無、程度と白血球の計測値は、一致する報告はないが、その点においては、後述、同時投稿の論文にて解決し、前記マイクロ診断とマクロ診断とがマイクロレベルの積み重ねである事が証明される。いいかえれば、アタッチメントロスを生じている B . P . からのストリームの重畳であることを意味している。

そして p が観察されるのは、病的ポケットを処置した後に有意に観察される。また健全な歯肉溝としての深さおおよそ 2 ~ 3 mm 程度の溝は、埋まる事がないので、 p は、病的な悪化速度 p に対抗して出現するものであるのが通常の歯周病（炎症）である。このように p は、病気の原因により影響もあると考えられるので、マクロレベルでの p の算出は困難である。またマイクロレベルでの p は、剝離上皮細胞や線維芽細胞の計測により表現される可能性はあるが将来の研究である。よって現状においてはマクロレベルでの診断は、悪化速度係数 p をもって歯周病の病気を最悪値として計測するのが現状では妥当と考えられる。

4 ここに炎症の病理組織定義と従来でのマクロ的病気の診断論がここに対応できたと考える。そして、歯周病（歯周組織）の状態 P を、 c 悪化速度、すなわち Leukocyte の浸潤量（速度）として表現することには一見問題がないと思われるが、従来以下のごとくの誤差が生じておりその証明がなされていなかった。

5 病理組織診断の計測の方法は、

ここで従来、炎症性細胞浸潤、特に好中球の浸潤の計測で、歯周炎（病）を診断する試みが多数存在しているが、なぜうまくいかないか定かでなく、曖昧なままになっている。

この曖昧性は従来での計測において、

- 1 時系列誤差 (Supplementary NoteS1, Supplementary Fig1 ~ Fig9) などにより解消。
- 2 濃度誤差 (Supplementary NoteS2, Supplementary Fig1 ~ Fig7) などにより解消
- 3 空間誤差 (Fig2, Fig3, Supplementary Fig1 ~ Fig9, Supplementary Note S3 & S4) などにより解消

10

20

30

40

50

があり、これらの内容が不明であることが前記曖昧性を生んでおり、病理組織学的診断を不可能にしていたのである。そして、時系列ストリームにより解決した。

そして、以下に各誤差の特徴を記す。

1 時系列誤差：生体での炎症、免疫応答は、ほとんどが容量性場で行われているので、異なる時間での応答が混在している。一例として新旧好中球の混在が位相差顕微鏡にて観察できるが、これらを同じ時間での計測とすると、生じる誤差は時系列誤差の一例である。特にペーパーポイントでの試料採取や、試料のプレパレートを作成してカウントする従来の計測では、指標物質の新旧などを混在させたり、細胞を死滅させたりするなどの時系列上の大きな誤差を生み出す。すなわち時間軸に対して積分するために生じる誤差である。さらに重要なのは、この時系列積分（誤差）は、単純に時間軸の分解能における精度上の誤差といった意味以上の重要な意味を有していたのである。すなわち感染などによる損傷部位（歯周ではアタッチメントロス部位など）からの湧き出る炎症性、免疫性細胞などが形成する時系列ストリームの流れにより形成されるベクトル場の存在である。（シンクのミクロ診断は、続報にて述べるとする。）この時系列ストリームは、それ自体が損傷部位からの炎症および免疫の指標物質における母集団であり、この一部または全部を極力ベクトル場保存サンプリングして検査を行うべきものである。しかしながら従来は、この母集団の時系列ストリームというベクトル場の性質に気づかず、また別々のストリームを混在して計測をしていたりして歯周病などの病態と白血球の指標に曖昧性が生じるなどして確定診断ができなかったのである。この時系列ストリーム（母集団）の観察により個々のタイムスケール要素（自身）が表現する絶対値、要素同士が表現する相対値を覆い隠してしまっていたという重大な誤差を含んでいたのである。この誤差は、従来発見されておらず、これが元で歯周炎の指標物質の確定ができなかった最大の原因と考えられる。さらに、実世界で観察できるのは、数学的には速度であるという議論がある。これはマルサスの法則、ロジステック式などからも言われているものである。（この速度論、この型の微分方程式、そして歯周病におけるカオスの有無に関しても議論があるところではあるが、）歯周病を始めとした炎症、免疫応答の診断においては、これらの時系列の種々な解析（一例として、スペクトル解析、回帰分析、相関など）、そして計測における速度議論すらなしに進んでしまっているのもこの時系列誤差の放置の根拠のひとつである。すなわち医師が診断する時刻 t_1 における炎症の程度（ひどさ）を、 $f(t_1)$ とするならばこれは、一例として好中球などの炎症性細胞などの個数などの量である。これは速度ではない。この場合の速度は、 $\{f(t_2) - f(t_1)\} / \{t_2 - t_1\}$ となる。さらにここでは、時間項を規格化して説明をしてゆく。これはある種の誤差を除去する関係でもあり、実世界の現象を観察、計測する基本的な概念である速度論とも相通じるのである。ここで、従来求めてきた歯周炎の炎症の程度は、まさにこの $f(t_1)$ であったのではあるが、これも（ベクトル場）保存サンプリングでしかえられないのであった。

2 濃度誤差：主に溶媒の量が正確に計測できなかったりまたは一定にできなかった事による誤差。さらにサンプリングによる溶質の計測誤差も原因の一つである。すなわちこれらは、絶対値計測で生じる通常のシステムテックまたはランダムイズ誤差である。

3 空間誤差：

サンプリング空間分解能：主に破壊部位（BurstPoint）と非破壊部位とを分離して計測できないなどの誤差。大きくは、唾液での検査、小さくは、ペーパーポイントやスポイトなどによる空間積分誤差である。この空間積分（誤差）は、前述の時系列ストリームの流れにより形成されるベクトル場を破壊してしまい、母集団を観察不可能としてしまう。

サンプリング位置誤差：採取毎における試料を得る場所の位置ズレによる誤差である。

など、「以上の誤差、特に時系列ストリームの破壊と状態、程度計測（絶対計測）への固執のため正確な測定ができなかった。」という極めてシンプルな数理的問題であった。このように従来の計測は、殆どが全てこのような時空間積分__計測または/とある時刻 t における状態、程度計測（絶対計測）であった。これは、見方を変えれば、空間積分での計測（論）または/と t を含めて主に微小時刻での状態、程度への計測（論）（絶対計測）が問題を提起している事を意味している。これはすなわち時間の流れの中で生活してい

10

20

30

40

50

る我々人間の宿命である事を意味しており、それはまた一方では前述の速度問題へと
なっていくのである。

そして重要な点は、時系列ストリーム中の時間依存物質をある時刻に2つ以上観察でき
れば、ここから速度も判明し、さらに多数の抽出ができれば、速度式を多数輩出でき精度
の高い状態、程度、診断を得ることが可能となる。

さらに最も重要な点は、時系列ストリームとは、2つ以上の別の時刻を特定できる物理
量(状態、程度)を有する要素からなる集まり、すなわち群(集合体)にほかならず、
この個々の時間要素での差は過去の時間などある一時刻におけるある物理量を反映する物
質と、現在などのある一時刻での物理量を反映する物質の2つ以上の物質を同時に観測
するのと同義である場合がある。すなわちそのような条件を満たす物質が同時刻に観測
でき、それらにより形成された群を見つけられれば、またはその群の境界を見つけられ
ば、時系列ストリームの発見、観測となり一気に従来からの上記諸問題は解決されること
になる。個々の時刻 t_n での状態、程度計測(絶対計測)を、 t_n と等価なタイムスケール
 n により計測可能とする。

すなわち時系列ストリームをスペクトル解析、回帰解析、相関解析などする事も可能で
あり、さらに多数の結果より精度の高い補間、予測も可能とするのである。もっとも日常
臨床レベルにおいては、この操作までを必要とした事はない。そして第2段階として、母
集団としての性質を持つ時系列ストリームの抽出観察から個々の時刻での状態、程度が計
測できるのである。これは、人間が瞬間に判断(病態の診断)を下せる利点を有している
。すなわち『速度』と『解である状態』(それらによる『未来の予測』)『差分による誤
差除去』が容易に行えることを意味している。(Fig2, Fig3)

つまり、この計測、観察を行えば、歯周病を始めとした免疫、炎症の実態である炎症、免
疫の状態、程度が把握できる事を意味している。

この群論は、従来での絶対計測論と比較すると相対計測論ということができるとであらう
。

そして最後に、病気の原因病巣は、あたりまえであるがストリーム特性を有している。そ
して、そのミク口部位での病理組織診断では、ストリーム特性を有している細胞などの要
素にて病理診断が可能となる。これらは、LGのごとく差分そして微分方程式にて表現さ
れる。このことは、数学的に微分における一様連続、差分における一様断続以上(一様連
続も含む)と同義なのである。

[構成]

【0056】

サンプリング手段の一例：単円探針または連円探針

病気速度手段の一例：前記論文での病気を検査する手段で仮想空間上にて作成されている
。

[動作]

【0057】

サンプリング手段としての一例として、単円探針または連円探針を使用する。そして計測
手段として下記の位相差顕微鏡ペリオスコプを使用しコンピュータにて映像を記録する
。そして記録された映像を元にLG手段、LGO手段、LO手段、LN手段のいずれかまたは、そ
の組み合わせにて映像を分析し、免疫炎症を検査する。

そして、病気の速度を検出する病気速度手段により病気が検査される。

[効果]

【0058】

歯周病などの病気が数値化されるので、いままでより格段に精度の高い病気の検査、診断
などが可能となる。

[変形例]

【0059】

10

20

30

40

50

歯周病のみならず、すべての病気に適用できる。

【実施例 6】

【0060】

第 6 実施例の感染炎症免疫応答計測診断装置は、少なくとも感染系手段を備える。

[第 6 実施例の形態]

【0061】

第 6 実施例の形態は、

ヒト口腔内におけるCandida属病原菌の感染連鎖切断のための新しい分析法および診断処置法である。

【0062】

以下のSupplementlyの内容は、第 1、第 2 実施例に準拠する。

Summary

Summary

感染LoopであるInfection Chain (IC)の要素をSegment単位で表現し、かつどのSegmentでも、下記の3つのloop型モデル関数にて感染を表現する。すなわち感染源Infection Source (IS)からの一次拡散場Diffusion Field (DF)、2次拡散場Spread Field (SF)、担体拡散場Carrier Field (CF)からなる感染場Infection Field (IF)をモデル化し、感染応答としてのIFと指標組織における感受性と抵抗性をそれぞれ感受性場Receptor Field (RcF)と抵抗性場Resistant Field (RsF)で表現し、それに対して対数増幅関数(増幅係数)を挿入し、増幅segmentを定義する。そしてその各segment内での繰り返しであるsegment内での感染連鎖ICの他に、さらに他segmentからのIFの波及(import)、そしてsegment外へのIFの波及(export)のsegment同士(segment外)に対しても、segment内部と同じモデルを使用して感染を表現できるように前記3つのloop型モデル関数を定義する。これは簡単にかつ高精度にInfection Chainを記述でき、このモデルを使用することにより簡単かつ高精度に感染処置、予防が可能となる。そして、今回このモデルを口腔segment(Oral Cavity Segment)にて適用し指標微生物としてCAを選択し、感染解除を試みた。その結果、有史以来人類が、常在菌と認められた病原性微生物であるCAにおいてInfection Chainの切断、再感染対策も含め生体からの撲滅宣言ができるであろう初の病原性微生物となる可能性を示す。

すなわち、有史以来人類が、常在菌と認められた病原性微生物の生体からの撲滅に勝利した例はないが、再感染対策も含め生体からの撲滅宣言ができるであろう初の病原性微生物となる可能性を示す。ここでCAは、生命に危機をもたらす重篤な感染症を形成するなどの問題を起こす最もメジャーな病原真菌である。しかし、今回、患者353人による全歯牙CA検査(口腔単位)でのCA検査結果は、CAが常在菌でない可能性を強く示唆した。そして前記モデル関数を求めるために開発した時間・空間・位相を含めた新しい歯種培地計測分析は、前記ISとそれに対するRcFとRsF、そして定着、付着も推定できうる増幅segmentを特定する増幅係数値を初めとして、DF、SF、CF、の集合場であるIF、などの感染性質を明らかにした。その結果を基にした時間的・空間的に過不足の無い抗真菌剤併用によるう蝕処置とクリーニングは、感染連鎖ICの一部としての口腔segmentにおけるCAの除菌率を約100%にした。さらに今回の検査診断を用いることで、ICの感染経路におけるIFの検査もでき、再感染予防も行うことができ、処置後に抗真菌剤を使用せず、持続的に患者の口腔segmentをCAフリーに維持することができた。そして、これらの診断・処置は、生体の入り口である口腔において、ある特定のう蝕歯牙が、外部拡散の最も大きな感染場である食品と並び、またはそれ以上の増幅拡散を行う感染場(Infection Field)であることを意味する大きなISをとまなう感染場(Infection Field)であることを示し、そしてこれ

10

20

30

40

50

らICの詳細な計測分析を基にした処置は、CAの生体内への内部拡散、他の生体や食物を始めとする自然環境への外部拡散を始めとするICを断ち切れることを示している。

以上これらの検査診断（および消毒処置・クリーニングなどの処置）は、歯牙など組織に対する微生物の付着、定着、歯牙など指標組織が有する感受性RcF、抵抗性RsFといった微生物の感染に関わる特性の可視化、感染源ISの特定（空間位置）、濃度、増幅度（増幅係数）、そして感染経路（場としてのIF）の特定ができ、それを基にした感染連鎖ICの切断を可能とすることを示唆している。その結果において、これら口腔をはじめとする種々なsegmentでのこれら検査診断による感染源ISの消滅や感染経路ICの切断は、自然界における微生物の新しい診断検査態勢の見本となり、病原微生物の生体への脅威を著しく低減するであろう。

Text intro

歯科や医科においてCandida (CA) は主に終末期的 (final phase) な感染菌であり (Refs. 1,2)、さらに末期重症感染症、悪性腫瘍に併発する感染、臓器移植の定着不全、眼部混濁のような口腔咽頭を含めた消化器、呼吸器、心臓、肝臓、脾臓、中枢神経、泌尿器、眼、皮膚、膈、内分泌系に対する感染症をひき起こしてきた (Refs. 1,2)。従来CAは、常在菌といわれてきたこともあり、生体からの除菌、生体への感染予防に関してほとんど無策であった (Refs. 1,2)。

また、ISの特定を行わず、闇雲に抗真菌剤を使用したら、口腔内完全除菌が、再感染のIFにさらされているのにも関わらず、（一時的に）できたとする報告は存在するが (Refs. 3)、ISの特定などIFやICの検討をおこなわずの除菌であること、ICの一部としてRcFやRsFである組織が存在していること、などを検査、診断せずに行っているため、自然界や生体の一部としてのOral SegmentにおけるICの切断には、ほど遠くこのような処置は、実験的には興味深い、臨床的には危険である。なぜなら、当然のことであるが感染症対策には、必ずICの一部である感染経路など再感染、感染原因などへの考慮が必須であるからである。特に抗菌剤のような耐性菌の生じる療法においてはなおさらである。

すなわち、

1 ISが消滅しているか？

本研究では、ISが特定できるので、消滅の確認ができる。

根管内への抗真菌剤の適用

2 RcFが消滅しているか？

本研究では、RcFの特定ができるので、消滅も確認できる。

3 濃度の高いISから除菌を行っているか？

本研究では、濃度の高低がISの位置とともに特定できる。

4 除菌中拡散、被爆防止がなされているか？ この時CFやSFを考慮する。

本研究においてCAの場合は、陽性歯牙治療時には、アモフォテリシンBの全歯牙への局所適用を術前、術中、術後、Homeケアにて行った。メンテナンス時には、使用せず。

5 除菌後の検査による再感染の有無と、感染経路の調査を行っているか？

外部IF、内部IFの存在確認を行う。除菌後の全歯牙検査（口腔単位）、部分歯牙検査（歯牙単位検査）の実行。

以上の項目などに対して本研究においてCAの場合、後述での再感染の分析により、感染経路の推定が容易となること、本計測、分析、診断法にて理解できる。さらに感染解除の研究は、食品などの外部CFを初めとした外部IFによる再感染調査が行われるべきであり、IFなどの検査がなされないならば、感染の脅威にさらされたままとなる事を意味するものでもある。実際、本計測により明確になった後述のレジン歯（充填や人工歯）や処置および真健全歯にも付着があり、さらにリークも含め2次カリエス歯を厳密に口腔Segmentから除去する事は、不可能であるなどを含めて、指標菌のIFの分析と、それにもとづく感染経路消滅などを行わなければ、永久的にアモフォテリシンBなどの抗菌剤を使用しなければならなくなる。すなわち、やみくもな増幅Segmentの除去は、ICの存在など感染の問題がなくならずに、感染連鎖ICをさらに混沌とした状況へと進めてしまう事が懸念される。

10

20

30

40

50

このようなIFの特定などの空間、位相、時間などにもとづく検査、診断を行っていない報告例は多々あり、検査、診断が混沌としている例は多い。すなわち、う蝕に関係あるという文献 (Refs. 4-7)、う蝕に関係ないという文献 (Refs. 8,9) など、正反対の結論を有する文献があることが良い例である。

以上のこれらの研究では、前記のごとくの明確なCAの感染諸性質の分析がなく、抗真菌剤の使用解除時の再感染対策、根尖性歯周組織炎を伴う歯根管への不適用や適用基準、除菌後の抗真菌剤の適用の基準、可否などの(基準)不備、メンテナンスの手法、程度など、CA感染の基本的な性質の不明確性により永続的な感染予防、完全除菌などに達成せず感染解除には至っていない。

そこで図4 Fig1のごとくI.S.を源としてD.F., S.F., C.F.の3様式にてそれぞれ拡散する場であるI.F.(式1)、そしてI.F.により被爆した組織において生じる感染源I.S.(式2)を定義し、式2から式1の各3要素への対応式である(式3)により生じるLoopである感染連鎖(I.C.)を定義した。この基本原理にもとづき具体的な感染対策、すなわちI.C.の切断、(I.S.の除去、C.F.の汚染対策、RsFの究明、組織のRcF化阻止など)、そのためのI.S., D.F., S.F., C.F., RsF, RcFの計測、分析を明示した。この時、このモデル微生物として前記CAに、この計測、分析を適用し、その感染の基本原則を明確にすることにより、本研究の目的である普遍的なCA感染解除を試みた。

すなわち微生物は、Colonizationしている場所をFixed Local Infection Sourceとし、そこを中心potential energyとして一次拡散primary diffusionがすすみ、一次拡散場diffusion field (DF)を形成する(図5 Fig. 2)。さらにその外側にて濃度勾配によらないランダムな二次拡散secondary diffusionによる二次拡散場Spread Field (SF)を形成する。また、ブラシのような清掃器具や食物などさまざまなCarrier(担体)に付着して、近接地や遠隔地へと転移してゆく担体場Carrier Field (CF)がある。本研究では、DF、SFそしてCFの3つの場を合わせてinfection field (IF)として定義する。このIFからの連鎖を感染連鎖infection chain (IC)とする(図6 Figs 3 and Supplementary Note S1-S10)。

それらIF内において、(感染対象)組織に対して微生物が遭遇encounterする。微生物が、阻害物質による場Resistant Fieldではなく、遭遇した物質に付着可能だと、その物質に付着adhesive colonizarionし、好条件下であれば定着増殖fixed colonizationし、感染が進行してゆく。う蝕歯牙での顕微鏡画像では菌糸体や孢子などの多形成画像が見られる(図32 Supplementary Fig.1)。

しかしながら、我々が開発したCA検査診断は、歯種培地による口腔内歯牙(歯周組織などの背景組織も含む)における空間分析、位相分析、時間分析により、この菌の最も大きな感染場(Infection Field; IF)は、ある特定のう蝕歯牙であることを示した(図8 Figs 5; 図14-16, 19 Table 3-6, 11 and 図31 Supplementary Table S21)。う蝕処置とクリーニングの結果、口腔内のCA除菌率がほぼ100%となり(図8, 9 Fig. 5, 6 and 図16 Table 6)、さらに再感染に関してもあるレベル以下の軽い付着(adhesive colony)がいくつかの症例にみられるのみとなり、それら付着(adhesive colonization)症例は、容易に付着(adhesive colony)を解除できた。これらの結果は、CA検査診断が感染経路の判明と遮断に極めて有用な方法であり、CAにおける感染連鎖(Infection Chain; IC)のcut offが可能であることを示唆している。このように歯種培地による時間的・空間的・位相的なCA検査診断およびう蝕処置は、従来、常在菌とされてきたCA菌感染に対しての多くの難症例に解決の光をもたらすであろう。

ここで口腔内には、1本のみCA感染う蝕歯を持つ場合と、複数のCA感染う蝕歯が存在する場合がある。後者の場合、IF(すなわちDF、SF、CF)が口腔内という限定された空間に複数存在し干渉しており、さらにResistant Fieldが抵抗しあって混在している。これらのIFによる現象が、CAは常在菌といわれる原因をつくりだしていると考えられる。ここで重要なことは、このResistant Fieldが口腔内では非常に強力である可能性が示されていることである(後述の空間分析の結果)。また、当医院における(口腔単位での)全歯牙CA検査で有意に陰性が多いという結果は(P < 0.05; Table1)、この地域のみ結果で

10

20

30

40

50

あるという可能性もあるけれども、外部拡散が非常に少ない証拠であり、外部拡散からの感染よりも口腔内のIFが非常に影響力を有していることを示唆している。これは、日本の食、土壌、水圏などのCAによる染度が非常に低いという地域性を示しているかもしれない(図14 Table 1)。

そしてDMFT指数(WHO)にもCA感染者とCA非感染者では、有意に差がでているのも($P < 0.05$)、う蝕との関連を示唆している(図14 Table1,2 and 図22-23 Supplementary Table S1-S8)。(後述のMaterial Methodと、図8 Fig.5 参照) さらに下記の時間、空間分析を行うと正確な計測ができ、菌の動態が非常に明確となり、正しい診断、そして正しい処置ができ除菌、感染予防が可能となる。こうした背景から、これらう蝕菌をLocal Infection Sourceとして特に空間的(DF、SFやCF)、位相的(LBなどのphaseの違う菌とのRsF関係)、時間的(C1,C2,C3pul,C3perなどう蝕時間、感染してからoutbrekまでの実時間)に独特なInfection FieldやInfection ChainをCAが形成している事を証明するために(図7 Fig. 4c)の歯種培地を培養手段とした時間空間位相検出手段を用意し、その結果について空間分析を行い(図14-15 Table 3-5)における分析結果を得た。そして(Supplementary Notes S1-S20 and 図35-39 Supplementary Fig. 2-7)などの時間、位相分析も考慮し、その結果に基づいてう蝕菌を治療処置し、Infection Chainの一部としての口腔内において、ほぼ100%の除菌率を得ることに成功した(図8, 9 Fig.5,6 and 図16 Table 6)。そして本検査により、感染連鎖I.C.の一部として口腔内を、CA無菌状態に維持でき、この時口腔内組織、特に歯牙は、I.C.の一部として、再感染の監視および再感染時の追跡起点となるのである。このような時間的・空間的・位相的な分析から得られるIFやICの特性は、これからの微生物の除菌、感染予防、常在菌の定義などに極めて有用と考えられる。今後、他の菌にも同様な分析が必要であることを示唆している(Supplementary Notes S1-S28 ;図35-39 Supplementary Fig. 2-6 and 図22-33 Supplementary Table S1-S23)。

Result

1 このように図5, 6 Fig2,3のモデルと、それに対応した図4 Fig1の式1~3に従い、感染症を計測、分析すれば、たちどころに感染解除できる。またその感染情報を他科に伝達できる。

すなわち

2 定着コロニーと付着コロニー(約 $=0$ 、 >0)がわかるので、除菌処置が的確にできる。

3 感染源であるI.S.がわかる。ゆえに感染源撲滅が的確にできる。

4 Rcfがわかるので、感染源の調査が容易である。また感染のリスク場を消去でき、感染を予防できる。

5 RsFがわかるので、予防物質などがわかり、感染予防ができる。

6 I.F.がわかるので、他科へのインターフェイスが容易である。感染予防に役立つ。

Material Method (図7 Fig.4a-e and Supplementary Notes S11-S13)

口腔内において、隣在歯を触れないように注意しながら歯牙全体を滅菌綿棒でなぞり(tracing)(図7 Fig.4a)、その滅菌綿棒を対応する培地上の歯種領域に塗布する(図7 Fig.4c)。歯牙の歯頸部をなぞることは、歯周ポケットの入り口をなぞることであり、さらに採取歯牙周囲における辺縁歯肉、歯間乳頭などの軟組織もサンプリングしている事を意味する。また、歯牙は、唾液で湿潤状態にて綿棒で拭うので、唾液中にCAが存在する場合は、検査結果は陽性となり唾液含有CAも検査している事となる。すなわちこのサンプリングは、歯牙、歯周組織、唾液、空気、の4つの部分の重み付き加算結果である。そして歯牙からのサンプリングは、歯牙に接触する舌や粘膜などの軟組織からの内部拡散の影響を受けている。このことは、とくに象牙質う蝕に大きな影響を有するラクトバチラス(以下LB)との比較においても非常に重要な条件である。

このサンプリングにおける培地上のコロニー濃度は、以下の式で表される。

培地上における個々の歯種領域におけるコロニー濃度

- 滅菌綿棒に接触した歯牙部分のCA濃度
- + 滅菌綿棒に接触した歯牙に付着した唾液中のCA濃度
- + 滅菌綿棒に接触した周囲に存在する唾液中のCA濃度
- + 滅菌綿棒に接触した（辺縁部）歯周組織のCA濃度
- + 滅菌綿棒に接触した空気中のCA濃度

となる。滅菌綿棒に接触した歯牙部分のCA濃度は、Colonizationしている内部のCA濃度と、他のう蝕歯牙などのLocal Infection Sourceからの拡散によって付着が生じている濃度に分類される。もし舌や頬粘膜にLocal Infection Sourceが存在すれば、これも内部拡散して歯牙上に反映される。

全歯牙をなぞることは、全歯牙検査（口腔単位）での検査になる（図7 Fig. 4b）。歯種培地に個々の歯牙に対応し塗布すれば、個々の歯牙に対応したサンプリングである部分歯牙検査（歯牙単位検査）となる（図7 Fig. 4c）。ここでこの条件にてう蝕歯を治療、除菌し一時的にでも陰性になれば、infection fieldは、う蝕歯であることが判る（図8 Fig. 5）。

歯種培地

歯種培地は、歯種に対応して採取を可能とするために培地容器に歯の種類に応じて領域を設けた培地である（図7 Fig. 4c）。その領域に対応した唾液で湿潤状態の歯牙歯周組織から、綿棒にて接触付着した微生物組織をサンプリングし培養する。この歯種培地の歯種情報を用いて空間分析、位相分析または時間分析を行う。そして歯種培地での検査結果は、CAの性質（特に住处など）を明らかにする（図7 Fig. 4d,e）。すなわち空間分析から前記DFやSF、CFや指標微生物が特異的に付着する場であるRcFの性質（CAの場合は、陽性う蝕）などが判明し、位相分析からLBとの位相差、S.F.やResistant Fieldなどの性質（CAの場合は、陰性う蝕、そして陰性う蝕に多量に存在するLBなど）が判明し、時間分析から実時間による感染傾向、う蝕時間による増殖傾向が判明する。これらは、微生物感染に対して非常に明瞭な値を示したので、感染予防、除菌などの感染対策に極めて有用な情報を与えるといえる。

Medium 使用した培地は、殆どがクロモアガーである。Candidaが選択発育すれば、どのような培地でもよいが、同じ発育支持を有する培地の方がより豊富な情報、低い誤差を導く。（クロモアガーを用いた）CA検査による検出真菌は、ほとんどがCandida albicansであることが報告されている（Ref. 10）。

result1

歯種培地による [空間分析] (Supplementary Notes S18-S24)

本研究の結果は、CAのfixed colonization部位であるLocal Infection Sourceがう蝕歯であることを示した（図8 Figs 5 ; 図14-16, 19 Table. 3-6, 11 and 図31 Supplementary Table S21）。CAが検出された歯牙356本中のC1からC3までの全う蝕歯は、243本（68.3%）にのぼる。そして隣在健全歯（真健全歯+処置健全歯）が46本（12.9%）、隣在歯でない健全歯（真健全歯+処置健全歯）が57本（16.0%）となっている。CAが多数歯感染した口腔（図7 Fig. 4e）では、う蝕歯でない歯牙からも検出され、常在菌のごとくみえる場合もある。一方、CAが少数歯である口腔（図7 Fig. 4d）では、う蝕歯に定着していることが明確に観察できる。ここで同一口腔内においてCA陽性う蝕歯が存在するにもかかわらず、CA陰性う蝕歯が存在する（図28 Supplementary Table S18）。これらは、Resistant Fieldの存在を示している。なぜならCFの影響、すなわち毎晩歯ブラシでこすっていても感染が成立していないからである。そしてこのRsFとLBとの深い関係を示す。（図37,38Supplementary Fig. 4,5）。

discussion1

CA検査後の非う蝕CA陽性歯の顛末を、空間分析すると、隣在健全歯における陽性歯牙46本のうち顛末の判明した32本がう蝕治療後のクリーニング（プロフェッショナルクリーニング）またはホームケアのブラッシングなどにて除去されており、14本が経過不明歯であった（図15 Table 5a）。隣在歯でない健全歯における陽性歯牙57本のうち顛末の

10

20

30

40

50

判明した36本がう蝕治療後のクリーニングまたはホームケアのブラッシングなどにて除去された。経過不明歯は現21本であった(図15 Table 5b)。これらは、I.F.による内部拡散(う蝕歯牙から)によるもの、またはI.F.による外部拡散(食事、塵飛沫、院内感染など)によるものからの軽い感染、付着(adhesive colonization)によるものと考えられる。内部拡散に関して、図6 Fig 3のごとく、(実効)D.F.は、1本にもみたくないと考えられる(図42 Supplementary Fig. 11-13)。

以上の結果はCAの感染を以下の4つの段階に分類するのが合理的である。

- 1 組織との遭遇 encounter (場合により進入 または侵入)
- 2 組織への付着 adhesive colonization (surface colonization) (Supplementary Note S14)

10

クリーニングなどで除去できる段階。定着がない状態、

一つの基準として図19 Table 1 1の単独健全CA陽性歯牙の平均レベルであるコロニーレベル(以下“レベル”)1.4(真健全歯)、1.8(処置健全歯)とする。又、図14 Table 2のCA(-)患者とCA(+1)の患者におけるDMFTに有意差がない事でも、付着レベルの妥当性がわかる。そしてコロニーレベル判定では、1個から4個までを付着レベルとしてコロニーレベルをレベル1と規程するのが良いと思われる。クロモアガールの発育能で付着レベルが観察できるので、多くの症例よりCAのS.F.は、極めて小さいと思われる。なお、S.F.は、感染確立分布での評価が必要かもしれない。

- 3 組織での定着 fixed colonization (invasive colonization)

病巣に定着し増殖している段階 (Supplementary Note S15)。

20

- 4 組織での爆発的増殖 outbreak (of colonization) (Supplementary Note S16)

である。図16 Table 7における真健全歯、処置健全歯からのCA検出は、クリーニングなどで除菌できているものが殆どであることに対して、う蝕病変からの除去は、う蝕処置を行わないと除菌でないことが、この最初の3段階分類の根拠である。また第4段階は、コロニー濃度100以上の部分であり、グラフからも特異的な爆発的増殖がみられる(図16 Table 7)。

以上の結果から、付着レベルは、クロモアガーでは、コロニー1個から4個までをレベル1とした。(図19 Table 11)

ここで、図19 Table 11の非隣在処置健全歯コロニー濃度5-9の2本は濃度7であり、その値がかけ離れている事と、図17 Table 8においてコロニー濃度7が端の値でない事などから除外した。

30

また、コロニー濃度100個以上は、Table 7などより明白に孤立かつ濃度レベルにてoutbreakしており、100個以上をレベル4とした。(図42 Supplementary Fig 10 and, 図26 Supplementary Table S15)

よってコロニー5個以上から100個未満を増殖レベルとしてレベル2、レベル3とした。ここでレベル2とレベル3の閾値は、15とし、レベル2は、5以上15未満、レベル3は、15以上、100未満(99以下)とした。これは図17 table 8aのう蝕歯のコロニー数より決めた。すなわちコロニー濃度5以上15未満(5個以上14個以下)が11本、15以上100個未満(15以上99個以下)が11本であり、ここでは同じ本数わりとした。

以上のレベル分割は、将来変更があるかもしれない所ではあろう。臨床的には、レベル3をさらに2分割したい感がある。

40

result 2

CA付着健全歯顛末 (図15 Table 5)

ここで、う蝕歯以外のCA検出歯はCA定着でなく付着である事を段階的に検証した。

discussion 2

う蝕歯でCA陽性歯の243本からの内部拡散歯として強く示唆される(サンプリングエラーも含むであろう)う蝕CA陽性隣在健全歯の内、クリーニングなどで付着(adhesive colonization)を除去できた32本と、内部拡散と外部拡散のいずれか又はその組み合わせである可能性が非常に強い非隣在健全歯の内、クリーニングなどで付着(adhesive colonization)を除去できた36本を合計すると311本となり、311/356にて87.4%

50

となる(文章長すぎる)。さらにダミーは、外部または内部拡散による結果であるので、10本をくわえて、321/356にて90.2%となる。

さらに、経過不明歯35本をのぞけば、321/321にて100%となる。

よって、う蝕菌がCAの定着場所であると考えられる。

そして前述のごとくう蝕菌を治療するとCAが検出されない事は、決定的な事実としてCAの定着場所、すなわちLocal Infection Sourceは、う蝕菌に形成されるという事であり、CA撲滅への本質的な処置の一つとなる(Supplementary Note S24)。

う蝕菌が(Local) Infection Sourceであれば、う蝕菌を治療すれば、CAが除菌される。もし他に感染源があれば、う蝕治療後でもCAの検出がされるはずである。しかし、抗真菌剤を使用したう蝕治療後には、CA検出がなされなかった。個々の歯種領域におけるコロニー濃度を0にできた事実は、少なくとも検査時点において唾液中のCA、歯周組織のCA、空気中のCAも0であることを示している。

10

result 3

除菌率100%とCA infection chainの切断

以上の結果にもとづきSupplementary informationに記載の治療方法にて治療を行い、全歯牙CA検査(口腔単位)での検査にて除菌率100%を得た(図16 Tables6; Supplementary Note S25 and図43 Supplementary Fig. 14)。

さらに本検査診断により監視をつづけ定着前に再感染をクリーニングにより予防した。これは、抗菌剤の基本的にして重要な使用に基づき、真の感染解除である事を示している。

Discussion3 このことは、生体の入り口である口腔が永続的にCAフリーとなることから、口腔から感染してゆくであろう組織への感染連鎖を断ち切る事を意味していることに他ならない。言い換えれば、呼吸器、消化器、性器などをはじめとした全身のCAによる感染症予防には、歯牙が最初のCAの巣窟となっている可能性が非常に強い事実において、歯牙のCA除菌が非常に有効である事が容易に推測される(Supplementary Note S26-S27)。

20

Result 総括

主たるRcFは、う蝕病巣である事を示唆している。

強力なRsFを有しており、それはLBと強く関係している。

DFは、1歯程度である。

SFは、培地法での感度にてCAでは観測できず、LBでは観測可能であった。

30

CFは、綿棒によるサンプリングにより証明され、さらに歯ブラシ、そして食品が重要なCFと考えられる。

以上のIFを口腔内にて消滅させる事ができる。

除菌後の稀な再感染においては、続報で紹介したい、この段階では他科や食品業界の協力、情報提供が特に重要であると感じている。

Conclusion

感染症の治療、予防においては、微生物の(特に生体での)I.F.などの諸感染性質の特定が最優先事項であり、本研究で実施した歯種培地を始めとする検査診断手法は、CAなど微生物のDF、CF、Rs.F.、Rc.F.、う蝕時間およびICなど感染性質を的確に示す。さらにまた感染ルートや感染媒体が作り出す感染性質をも予測することが可能である(Supplementary Note S28)。

40

呼吸器、消化器、性器などをはじめとした全身のCAによる感染症予防には、特定の歯牙のCA除菌と歯種培地による監視が非常に有効であり、Candida症の検査の迅速化にも貢献するであろう。そしてResistant Fieldのさらなる解析から新しい強力な抗真菌剤が作成される可能性は高い。もちろん歯科領域において、このように歯種培地は、う蝕、歯周病の診断、治療、予防に必要な不可欠な情報を提供する。

この非常に簡単な検査、分析、診断こそが、歯牙におけるう蝕治療を含めた生体全身のCAに伴う感染症予防において最も基本的かつ重要な検査であると考えられる。緊急に全世界レベルで3 phase(MutansはIR法)に対応するう蝕菌の歯種(培養)検査とくにCAの歯種培養検査を行う必要がある。これにより非常に精度の高いfinal phaseの感染症予防が

50

でき、他臓器における種々な疾患の予防になるとともに、非常に精度の高いう蝕治療ができ無駄に歯牙を喪失せずにもすむ。もちろん院内感染や予防といったレベルでも非常に有効である。(ここで、特に内部拡散は、歯科医の治療による能動的内部拡散と、未処置の定着歯牙からの受動的な内部拡散とに分類し、検証する必要がある。)また感染経路の確定も進めていきたい問題である。まず口から呼吸器、または消化器、鼻腔、副鼻腔などへの感染である。さらに口から膈、そして出産時に胎児の目に感染し、そして眼部混濁、内視現象などを生じている可能性の検討などである。特に眼部のオペ時、刺針時に採取された組織液はクロモアガー培地により検査されるべきである。

10

【実施例7】

【0063】

第7実施例の感染炎症免疫応答計測診断装置は、少なくとも炎症免疫系手段を備える。

[第7実施例の形態]

【0064】

第7実施例の形態は、
歯周病の診断基準とそれを利用した炎症性細胞実験場の提案

炎症の一計測手段

歯周病(本態)は、歯周炎であろうか???

である。

20

【0065】

Summary

“炎症”とは、とりもなおさず炎症性細胞浸潤の有無(さらに量、質)で診断される病気である事は、誰もが認める周知の事実である。しかし、従来 of 炎症の計測には、非常に大きな誤差を生じているのにもかかわらず、これら誤差を指し示す用語すらないほど全く言及されていなかった。それはなぜならば、まず具体的に歯周炎を例にとり言及してみると、従来 of 計測においては、健康な患者でも好中球などが観察されているとするなどの報告例があり、白血球(特に好中球)での炎症評価は、不可能であるがほとくの結論がでている。すなわち従来は、これらを誤差と見ていたのではなく、歯周炎の不思議な特性として解釈してしまっており、誤差との認識は全くなかったからである。

30

よって今回、炎症の計測において、以下に定義した各種誤差をここに提示して、その誤差をキャンセルした計測を提示する。そして、従来法と第1階層での本法(多階層ある最初の階層すなわち時系列誤差において)を比較してみると、初診時患者84人中45人、なんと54%の患者が、歯周炎でないにもかかわらず、歯周炎と診断されている事になってしまう事実が浮かび上がった。すなわち、従来 of 炎症計測には、時系列誤差、(それに続く空間誤差、濃度誤差)などがあり、その計測は、極めて精度の低いものであり、特に歯周ポケット(生体内も同様な場合が多い)のような容量性場では、何を計測しているのかわからないぐらいの致命的な値(値ですらなかった)でしかなかった。そこで、今回こられの誤差をキャンセルした炎症性細胞浸潤の一計測手段を開発した。そして、この計測手段を使用し歯周ポケット内における炎症の現在および過去の程度、速度、そして未来因子であるリスクなどを計測した。これにより、歯周炎の計測が可能となり、その計測結果が歯周病の病態をあからさまにしてゆくであろうことを、この炎症計測は強く示唆している。

40

さらにこの計測システムを利用すれば、歯周ポケットが無侵襲の炎症免疫応答場として利用できることがわかる。すなわちこれらの計測系により歯周病学始まって以来の歯周病における確定診断が定量できる事を意味するばかりでなく、生体の炎症、免疫診断への応用が可能となる。さらに従来、切開などの侵襲化でしか検討ができなかった白血球の応答、サイトカインネットの調査、それらの系への無侵襲薬物投与など、炎症や免疫の実験を無侵襲で入出力できる実験系として実施できる環境を、歯周ポケットが提供できうる事を示唆しているのである。

50

即ちこれらの診査反応系は、in vivoでありながらin vitroのシステマテックな実験系を提供する事を意味している。また観察系から見てみると顕微鏡などの新たな定量計測とすることができる。

Text

炎症の定義

“炎症”とは、とりもなおさず炎症性細胞浸潤の有無（さらに量、質）で診断される病気である事は、誰もが認める周知の事実である。

10

従来計測

従来計測法は、プレパレート法を代表として、細胞が死滅した状態、すなわち時系列の不明な状態での計測であった。さらにすすんで、浸潤後の時間経過を計測する計測手段もなかった。ただ臨床では使用できないが実験室内限定にてラベリングした白血球を使用した時系列調査は存在したが、この結果がさらにまた临床上での炎症性細胞浸潤の従来計測の不可思議さを増していたのである。(Ref.1)

なぜなら、この実験の結果、すなわち炎症が増加すれば、白血球浸潤も増加する事は、炎症は炎症性細胞浸潤の数、ひいては有無により計測できる証拠の一つになる訳であるが、それに反して临床上での好中球などの炎症性細胞浸潤の有無さらに、その数での評価は、健康歯周組織と思われる群と歯周炎と思われる群とでは、その数に前記2群での差はあるが、個々人個々の歯毎には、差がないばかりか、臨床的健康歯周組織の方が大きな値をとるという不可思議な結果を示していたのである。

20

結果的に、これらラベリングによる計測もまた、容量性場などの条件により検査時刻での炎症性細胞浸潤を特定することはできなかったのである。

ここで、ストリップスなどを使用しサンプリングし、染色し、白血球算定を行っていても、上記実験のように連続的に計測をすれば、増加傾向、減少傾向は、正しい値が得られる事が本研究から理解できる。しかし検査時刻での炎症となれば、その値は不正確なものとなる事も本研究から理解できる。

30

すなわち、これらのラベリング実験は、時系列ストリームの積分結果として有用であり、この結果と臨床での従来計測の曖昧性は、本研究で完全に氷解するのである。

以上を始めとして検査時刻での炎症性細胞浸潤、とくに検査時刻での好中球を計測、検査、診断する報告例をわたしは知らない。さらに過去、現在、未来にわたる計測は、さらに未知な研究となっていたのである。

現時刻での炎症判断

微生物などの抗原が上皮間隙などを破壊して、真皮結合組織へ侵入する。そして好中球などが血管より浸潤してこれを迎え撃つ。その結果破壊された上皮間隙など(Burst Point)から好中球などが歯周ポケットに浸潤する。この浸潤したての好中球を計測するのが現時刻での炎症の有無ということとなる。もちろんここで、外傷による炎症も存在するだろうが、それもやはり炎症であり、炎症の定義とおり炎症性細胞浸潤が現時刻で発見されれば、炎症である。(ここで懐疑的な生理的Migrationの議論は、時報以降での報告とする。)

40

本研究における新計測手段

2階層2特性(特性は、下層階層である。)

新計測手段において、A時系列にもとづく計測、B空間論にもとづく計測の大きく2つの階層と、

B空間論におけるストリーム特性論と媒体論との2特性階層とにもとづく計測が構築され

50

てゆく。

A最初の階層である時系列階層 (後述のLNやLO)

ここで特記すべきは、この最初の階層においても、従来数値は、大きな錯覚をもち、炎症を正確に捉えた計測はなかったため、この階層以降の本研究は、もちろん比較する事もできず、炎症の新しい基準というしかないのが現状である。

A時系列のみでの評価 ストリーム特性なし 時系列誤差の大きさ

初診時 84人

1 新白血球のみがみられる症例 2 新旧白血球がみられる症例 3 旧白血球のみがみられる症例

1人	38人	45人
1%	45%	54%

現時刻での感染は、 $38 + 1 = 39$ 人(46%) 過去の感染は、45人(54%)

となる。(図6-1 Table 1) (歯牙別は、Table 2)

ここで、従来法(プレパレート法)においては、1, 2, 3全て検査時刻での炎症と評価される。すなわち、今回の統計調査においては、新計測手段第1階層にては、105人中35人(33%)が現時刻での炎症であり、すなわちこの系の感度において炎症を有する患者は、全調査患者の33%となっている。しかしこれに対して従来法では、なんと患者84人(なんと80%)が検査時刻において炎症保持患者と診断された事になる。歯周炎をはじめとした生体における炎症の評価自体にこのような大きな時間的誤差、すなわち時系列誤差のひとつを含んでいたのは、この階層においても明白である。このように大きな誤差が生じているのに、この誤差が誤差として扱われず、炎症性細胞浸潤が健康歯周組織と病的歯周組織の指標にならないという結果となってしまうのである。この考えは、炎症の定義を病理組織基準として判断せずに、結果起こるであろう臨床所見から原因論的な炎症性細胞浸潤を評価したという本末転倒な逆転発想的な非科学的論述となってきたのである。歴史的な呪いといっても良いほどである。よって、この時系列誤差は、従来においてこの誤差を指し示す用語すらないほど全く言及されていないのである。

さらにここで、時定数は、好中球の顆粒運動のみだけでなく以下に将来使用できる可能性のある時定数を列記しておく。

- 1 形態的特徴(1顆粒の運動、2核の変性やバースト、3細胞質のバーストなど)
- 2 活性酸素などの蛍光
- 3 ファゴサイト時定数(ジスロマックを始めとしたマクロライド系抗生剤の白血球内外における化学構造の変化による時定数)
- 4 生物時計
- 5 DNA、RNA
- 6 タンパク質
- 7 糖
- 8 脂質、リン脂質
- 9 同位体元素、炭素などのラベリング素子

などやそれらの代謝、反応、劣化などから計測、算出できるであろう事が予測される。

B第2階層である空間階層

B空間論

従来 of 定量計測

まず直接的なサンプリングによる浸出液など歯周ポケット内試料における炎症性細胞浸潤の顕微鏡検査において炎症性細胞浸潤の像には、多くの場合偏りがみられる、これは歯周ポケット内にも偏りがあることを示しているのである。そのためこれらの偏りを無くすために、ペーパーポイントやピペットなどにて浸出液など歯周ポケット内試料を採取し一定

10

20

30

40

50

溶媒にて希釈などして定量化を目指していた。この手法は、生化学試験においても、顕微鏡検査（血球算定盤の使用など）においても採用されてきた。このように一定の溶媒に一定のサンプルを溶かして均一な試料を作成するというサンプル調整論は、一見定量化できているような錯覚におちいる。がしかし、前記時系列誤差が生じた試料をさらに混合して、時系列誤差を除去不可能にしていることで、定量化に大きな問題を生じているのがわかる。そして、後述するがごとく実は前記炎症性細胞浸潤の偏りは、定量計測に障壁を与えたのではなく、実は非常に有用な現象であったのである。これも従来と逆転の発想になる手段の採用であるので、従来においてこの誤差を指し示す用語は当然存在しなかった。

白血球の定量化に関して

血液サンプルなどの均一とみなせる液体中における密度は、容易に顕微鏡でも定量化が可能である。しかし結合組織を始めとしたポケット内のような偏りがある半流動体的な組織中での密度は、血液と同じようには定量的な計測ができない。言い換えれば従来法においては定量計測不可能であり、さらに誤差論でいけば100%誤差となる。これらは、空間誤差のひとつであり、従来空間誤差という用語がなかったのは、前記定量計測不可能であったからと思われる。さらにまた、もうひとつの空間誤差（物理的には前記の空間誤差とほぼ同じ意味を有する。）の要因であるポケット内のサンプリング位置を吟味した研究も無いのは、前記混合希釈によるサンプリング法から理解される。

白血球がおりなす群画像

歯肉溝から浸出液を円探針などにてスライドガラス上に採取し、その試料に水をピンセットにて1滴滴下してカバーガラスをのせると、偏りの無いトレポネーマなどの運動性細菌は、液層に均等分布している。それに対して歯垢などは、海に浮かぶ島のように集落を形成して散在する。そして、炎症性細胞である白血球の像もまた、偏りがあり集落をなして観察される。さらによく観察すると抗原を取り囲んで密集している群と、抗原らしき物体とは関係なく集まっている群とが観察される。（図62 Fig1a,b,c,d,e,f）

前記抗原への走化性そして付着は、良く説明されている現象である。（ただ添付抗原への付着画像の報告例は、いまだ見たことがない。）しかし後者は、研究例を見たことがない群である。これは前記水の滴下しカバーガラスを圧接した条件でも群となっているので、白血球同士の付着が群の原因と思われる。するとこの群は、上皮細胞層がバーストした部分、すなわちシンク部位からわき出た後の塊（クラスター）と考えるのが自然であろう。（図44 Fig2a,b,c,d,e,f,g,h,i）（図43 Fig3、図49 Fig4）これをLeukocyte Group (LG) と名付け、これ以降LGという名称を使用する。

すなわちこれら、白血球群LGは、時系列に形成された空間的ベクトル場、すなわち空間的ストリーム特性の情報を有する場であると考えられる。そしてそれらは、バーストポイントに対応して形成された群であることが前記観察画像から強く示唆されるのである。（数3 Fig5、図58 Fig6、図59 Fig7）すなわち炎症性細胞浸潤の時系列的浸潤パターンを表現しており、後述のごとくにこのベクトル場は、白血球浸潤、すなわち炎症の速度式の解をなしていると考えられる。そしてさらにLGの速度の解であることから、炎症の解であることが容易に理解される。

ここで、重要な事は、

- 1 白血球特に好中球の現時刻での炎症の程度が $f(\text{new})$ より解る。
- 2 将来の傾向（リスク）が dN/dt の符号から解る。
- 3 好中球の dN/dt の値は、抗原（ここでは感染している菌）の情報を含んだ状態での速度（差）の値を示している。
- 4 アレルギー（発振）が解る。
- 5 LGの時系列ストリームの観察は、 dN/dt の解を直接、観察している事である。（の算出は時報以降で述べたいが、が算出されなくても臨床上では十二分な効果を有している。）

10

20

30

40

50

(図 5 5 Fig 8 , 数 2 と 図 5 4 Fig9、図 2 Fig10、 図 5 7 Fig1 1、 図 5 8 Fig1 2)
以上歯周炎の診断は、このLG診断が基準となる。

これが、歯周病と等価であるか否かは、LGが観察されないか、またはあるLG以上の患者でのみアタッチメントロスが起こらない事を確認するのが合理的な判断と思われる。

現在長期症例観察に入っており、近い将来歯周炎 = 歯周病なのか、歯周病 = 歯周炎 + なのかが判明するであろう。

LGの計測 実践編

LGを観察するには、以下に示す方法にて、歯周ポケットから滲出液を採取して、その画像を観察する。この時、図 4 4 Fig2a,b,c,d,e,f,g,h,iのごとくの白血球の群が観察される。定量化顕微鏡試作機があれば、さらに正確に把握できる。

これをLG1 ~ LG4の4段階の群とし、この群に含まれる新、旧白血球（ほとんどが好中球）を前記または後記のごとくに解析するのである。この群は簡易的（精密には、LGの境界内すべてを計測、撮影する。）に規格画像一杯にひろがる新白血球（好中球）のみのLG4から、新好中球（他の白血球は症状の時間的程度においてLG3とかLG4程度に匹敵する）一個のみのLG1となっており、特にLG3は、新好中球の周囲に旧好中球が存在し、ストリームの一断面を示している。このストリームは、図 4 3 Fig3のごとくに歯周ポケットの感染部位であるBurstPointから湧き出た時系列による場と考えられる。つまりこの時系列を有するストリーム場は、前記のごとく「時系列誤差」「空間誤差」「濃度誤差」の影響を受けない正確な炎症計測が実現された事となる。

(Supplementary Notes S1、Fig6-9,17)

Methods

歯周ポケット内から、滲出液を単円探針または、連円探針にて採取して、その試料を極力攪拌せずにスライドグラス上におき、ピンセットで水をひとかたまり滴下し、カバーグラスにて圧接する。そして規格化位相差顕微鏡にて像を観察、計測する。この時、ここでは観察画像中における好中球の顆粒の動きが止まるまでが新好中球、動きが観察されない好中球は、旧好中球とした。さらに形態学的に劣化時定数を決めてもよい。(Supplementary Notes S2)

この時白血球の塊などが散在や点在、そして視野一杯に存在する事が確認できる。この状態にてLG、LGO、LN、LOと言った定義に従い観察を行う。

Result of time scale (time const.)

- LG1の劣化時定数 不明 LG2以下である。
- LG2の劣化時定数 希釈なしで約2時間程度 水希釈にて30分程度
- LG3の劣化時定数 不明 LG4以下で、LG2以上と予測される。
- LG4の劣化時定数 1日以上なので、原測定法にては不明

ここで、上記計測は、漿液性の歯肉溝浸出液の状態での採取の結果であるが、粘液性な膿汁と一緒に採取された場合、おそらく浸透圧の影響とおもわれるが、さらに劣化時間の延長が見られる。なおLG2において粘度高いGCF（歯肉溝滲出液）では、一例として12時間という値がある。これは、図 2 Fig10中の変数Sに対応している。またLGは大きくなればなるほどKcが大きくなり、結果 死滅率を小さくし延命を行う耐環境因子である。これらSやKcなどの因子を環境因子として 変数とする。

以上の結果は、当然のように白血球の密度が高ければ高いほど長時間活動を維持できる事を示唆していると思われる。そして、

従来好中球の平均寿命は、組織中において1 ~ 4日と言われているので、歯周ポケット内においては、それより短い事が予想されるので、以上の結果は妥当なところか、またはさらに短いと考えられる。(Ref2)

よってクラスター化の影響も加味して劣化時定数 λ は、数分程度から2日程度以内と予測される。この程度の大まかな時のスケールでも、相対計測ゆえにその誤差を打ち消して精度を上げている事が理解されよう。しかしながら、臨床においては、絶対計測であっても慢性炎症の場合は、この程度の時の時定数(時のスケール)誤差は、許容される。もちろん従来新旧好中球の混在計測とは、時系列を加味した本計測方法では、従来法に対して大きく精度の差を有している事に気がつくのである。

評価

A LGによる評価：

10

前記誤差をキャンセルしたLGによる評価を主として、副次的に得られた評価を参考にし、てゆく。

1 : LG 1 ~ LG 4 による評価。(図4.6 Leukocyte Chart Fig 1.3)

2 : LG 1 ~ LG 4 の各々の個数。すなわち簡易的バーストポイントの個数(重複する場合もある)

さらに図2 Fig10での評価(診断)として、

Kgb, Kbg, Mg, Mb, b , g , b , g , c , λ , μ , g , g などの変数。

Kgb, Kbgは、それぞれ抗原抗体比と抗体抗原比である。さらに歯周ポケットという場に出現できる飽和抗原量Mgと飽和抗体量Mbにより各 b は、制限されるであろう。

b は、抗体の増減に重要な意味をもち、アレルギー状態や感染、非感染に対しての変数となる。

20

g は、抗原の増減にいみをもち第6実施例での増幅セグメントを意味しており、感染と免疫炎症の対応がここにある。

b , g は、抗原と抗体の増減率を表現している。

c , λ は、抗体の誕生率をいみしている。 μ は、抗体の死滅率(劣化率)である。

g は、抗原の増殖率、 g は、死滅率を意味している。

λ は、環境変数でありクラスター係数と溶媒係数などの環境、対環境因子の総合により λ の値を変動させる事をしめしている。正なら λ 、負なら λ に寄与する。

Sは、溶媒すなわち歯肉溝浸出液の状態を反映している。おもに浸透圧がその変数の意味を示している。

30

Kcは、LGの数に比例し大きくなる。白血球はクラスター数であるLG数が増加するほど死滅が遅くなり延命する。

さらに

各変数に対応するLG手段が以下のごとく判断しても良い。

$c + \lambda > 0$ ならアレルギー状態を意味している。とLG手段が判断する。

$c + \lambda < 0$ なら通常の状態である。とLG手段が判断する。

$g < b \cdot Nb$ なら治癒方向 とLG手段が判断する。

$b + g < 0$ なら治癒方向、これは、LGのdN/dtである符号を意味しており、とLG手段が判断する。(顕微鏡画像でLG手段が図5.2 Fig 1.5の演算を行い判明する。)

40

$g > b \cdot Nb$ なら悪化方向 とLG手段が判断する。

$b + g > 0$ なら悪化方向、これは、LGのdN/dtである符号を意味しており、顕微鏡画像で容易に判明する。とLG手段が判断する。

$g = b \cdot Nb$ なら、ともに0なら治癒状態、その他は、小康状態 とLG手段が判断する。

$b + g = 0$ なら

$b = 0$, $g = 0$ なら治癒状態、その他は、小康状態 とLG手段が判断する。

B 時系列特性のみの評価：(ストリーム特性が破壊されていると思われる画像において)

50

グループ別による新白血球と旧白血球の比

L G O 1 ~ L G O 4 による評価 (LGの新白血球がすべて劣化してOldのみとなった群)

L O 1 ~ L O 3 による評価 (ストリーム特性のない新白血球、ここでは抗原付着白血球)

L N 1 ~ L N 4 による評価 (ストリーム特性のない旧白血球、ここでは抗原付着白血球)

(図 5 1 Fig 1 4)

C 現在の炎症量 (有無) { f(new)やf(t new)など} :

新白血球の存在を炎症の有無を現時点での炎症の有無として評価する。ここで生理的 M i g a r a t i o n の存在有無が検討されるべきであろうが、臨床的な検査レベルにおいてはそのような症例にであったことがない。L G , L N で評価する。なおFig10の式は生理的 M i g a r a t i o n をも表現している。 10

D 過去の炎症量 (有無) { f(old)やf(t old)など} :

旧白血球の有無にて評価する。L G 2 と L G 3、L O , L G O で評価する。

E 炎症の持続時間 (t n や n) : 劣化程度の大きな白血球から新白血球までにより評価する。

好中球のみにおいては劣化時定数がマルチに設定できれば、可能となる。

好中球の核の左方移動を補助的に使用する。

M 、リンパ球、形質細胞の順で評価する。 20

(歯肉アメーバなどでも炎症の持続時間の長さが間接的にわかる。)

F 炎症の強さ (振幅) { f () の値の大きさ } :

白血球の多さで評価する。

好中球の核の左方移動率で評価する。

G 速度 (差) f (new) - f (old) など :

新白血球と旧白血球との数の差は、すなわち速度 (差) である。これは、差分方程式でもあり、その微分型は、マルサスの方程式と同じ形をしており、抗原の情報などをも包含している。これは、LGの観察にて感染を起こしている菌の動態をも同時に検査できる有用性を意味している。(Fig10 図 2) (同時投稿論文である第 6 実施例参照) そして速度は、リスクとほぼ同義である。速度は、原則的に L G (時系列ストリーム) でのみ計測できる。 30
求め方は、図 5 2 Fig15 や、図 4 5 Fig2 など参照。LG手段が dN/dt を算出する。必要に応じて表示手段が表示する。

LG手段 dN/dt が - なら治癒方向、 + なら悪化方向、 0 なら治癒または小康状態と出力する。この時 Nb > 0 なら小康状態、Nb = 0 なら治癒とLG手段 dN/dt が出力する。これらの出力は、いずれかまたはその組み合わせでもよい。

H LGの画像 : 前記速度 (式) の解となる。

ここで F i g 2 において、上記群の性質を有する好中球を例とした好中球群 Leukocyte Group を提示する。 40

すなわち F i g 2 において、f(t- 1) は、NewLeukocyte数、f(t- 2) は、OldLeukocyte数で、

値 : 個 (単位時間当たりの個数。)

)

現在の炎症量 過去の炎症量 炎症の推移、リスク、(将来への) 酷さ、速度 (差)

$$\frac{f(t-1) - f(t-2)}{f(t-1) + f(t-2)} \quad f(t2) - f(t1) = f(t-1) - f(t-2)$$

2)

a LG1 1 0 1 1 50

b	LG2	10	10	0	0	
c	LG2	3	4	-0.14	-1	
d	LG2	1	6	-0.71	-5	
e	LG2	3	4	-0.14	-1	
f	LG3	5	10+8	-0.57	-13	(図 6 4 Fig 1 5)
h	LG4	5	11+15	-0.68	-21	
i	LG4	64	3(判別不明3)	0.91	61	(もしOldが0だと計算上は)

となる。(特に断りのない場合は、最も大きなLGを代表値として採用する。これは、リスク検査の基本概念のひとつである最悪値評価にもとづくものである。)上記のf(2)とf(1)ここでは・Nと・Nなどを始めとしてグループの個々の時区間にある程度の誤差があり将来は補正してゆく予定である。

ここでの炎症量の量とは、ある時区間(単位時間)における白血球の出現数または分泌量である。(好中球の単位時間あたりの浸潤個数または、体積量)さらにこの炎症の量とは、ここでの尺度であるタイムスケールにおける時区間での総分泌量であり速度(ここでは単位時間あたりの数)である。(Fig 8,9,10

Supplementary Notes S1) とくにf(2) - f(1)の値は、炎症の速度情報を与えてくれる。(Fig10)すなわち、符号が+なら炎症は増加傾向、-なら治癒傾向、0なら小康状態となる。さらに、この値が大きければ大きいほど炎症の程度に与える影響が大きい。

ここで、 $f(2) - f(1)$ すなわち $\{f(2) - f(1)\} / \{f(2) + f(1)\}$ を算出してみたが、この係数は、同一LGでさらにサンプリング時の歯肉溝浸出液の成分が近似していないと比較できないので注意されたい。

さらにまたLG画像は、 $f(2) - f(1)$ は、パーセントポイントからの白血球の分泌率(誕生率)と、分泌された白血球の単位時間あたりの死滅率(劣化率)により決まる速度(差)に対応する微分方程式の解であるベクトル場でもある。(Fig 1-Fig15)

ここで上記LG画像は、さらに改善の余地がある。(一例として図64 Fig15)すなわちそれは、ひとつには、ベクトル場をさらに保存的にサンプリングする事(特にLG1とLG2、LG3でも速度評価の場合は、非常に重要であることは言うまでもない。)、そして顕微鏡の視野を(分解能を落とさずに)広げる必要がある事である。(特にLG3とLG4、またLG2やLG1でも連続性や独立性などの見落としがないようにするためにも必要。)これらに関しては、近々にその成果を発表できると考えている。

LGから判明する持続感染と単発感染

持続感染と単発感染

炎症性細胞浸潤が起こっている期間が「炎症」という病気の期間である事は、周知の事実である。すなわち時系列的には、新好中球が観察されている時刻、時刻または、その期間が「炎症」という病気である。

すなわち、言い換えれば持続感染をもって炎症の発症とするのが合理的と考えられる。その前段階が、単発感染であると考え、予備的段階とする。また持続=有速度であり、速度論にも適合する。

具体的には、持続感染では、持続的に新白血球(new)が観察される事を意味している。

さらに具体的には、観察周期、たとえば、1日から1週間程度の2回以上の観察周期において、新白血球が観察されれば、発症ということである。(ここで、観察周期を1日から1週間程度としたのは、臨床的に通常の通院間隔から設定したからである。)

この周期にて観察期間2回以上、新白血球が観察されたなら持続的感染と定義する。(時系列のみのLNの場合。)もちろんLGでは、1回で良いのは、言うまでもない。

この定義において従来計測では、旧好中球も、新好中球もともに陽性+として観察されるわけなので、多くの単発症例が、持続感染(陽性+)となってしまう。言い換えれば、ポケット内に単発感染の残骸が残っているなら、健全者でも炎症陽性+(持続感染)となっ

てしまうのである。(ポケット内残骸の残留時間は、将来の研究。)
 休止期も含めて単発感染では、持続的に新白血球(主に好中球)が観察されない。好中球の劣化時定数時間(間隔)以上での感染がないという事である。{Result of time scale (time const.)項の劣化時定数参照}

その他の時系列因子の判定

M、リンパ球、形質細胞、肥満細胞、単球などは、すべて持続的新好中球の浸潤後の現象であるから、持続感染(発症)に入れる。(図 Fig16)

C 空間階層にさらにつづく媒体特性論

に示すように溶媒の影響を受けない。これも偏りが生んだ利益の一つである。
 (数1 Fig17)

10

Result 結果

前記 Fig 1 や Fig 2 において、様々な状態での白血球が観察される。

ここで、とくに LG 3, LG 4 における LG での計測は、1回の計測で複数回の計測と等価であるので、空間誤差、濃度誤差、時系列誤差が無いが、または非常に小さい事が画像計測の結果からわかる。現在のサンプリングにおいて LG 2 は、ややストリーム特性の維持が困難であるが、将来現在開発中のサンプラーの発表により LG 3 程度までに精度が向上する予定である。もちろんさらに LG 1 についても順次精度が上がってゆくであろう。

20

Conclusion

以上の結果、炎症性細胞浸潤が相対計測により精度よく定量化される。こらが、炎症のひとつの基準値となることは、まちがいになく、この値と実際の歯周病の病態がどのような対応をしているかが、課題となる。よってこの計測手段は、歯周ポケット内のみならず体腔内でも応用可能と考えられる。さらにまた動物のポケット内にて無侵襲の炎症免疫応答実験が可能となることも強く示唆している。

30

【0066】

[総合変形例]

【0067】

Supplementary Notes

40

S1 - Infection Field (= Diffusion Field + Spread Field+ Carrier Field)

感染場、感染圏

(Diffusion Field + Spread Field+ Carrier Field) = K・Infection Source (K: 任意の定数)

Infection Source = RcField RsField、RcF: Receptor Field、RsField: Resist Field

(Local) Infection Sourceを備え、その周囲にInfection Sourceを含む感染勢力圏をなす場である。Diffusion Field と Spread FieldとCarrier Fieldを備える。(Infectious)

S2 - Diffusion Field 濃度勾配による一次拡散圏、拡散場

50

- Infection Sourceからの濃度勾配による一次拡散圏。 近距離拡散圏
- S3 - Gradient Concentration (/ Infection Distance) 濃度勾配
隣在歯の濃度と(隣在歯間)距離 (Infection Distance)による濃度勾配
Infection Distance(I.D.)は、厳密にはInfection Sourceから被感染物質までの距離。
- S4 - Spread Field 濃度勾配によらない2次拡散圏、拡散場
Infection Sourceからの濃度勾配によらない2次拡散圏。 遠隔転移による遠距離拡散圏。
- S5 - Carrier Field 担体による感染場、感染圏
S.F.やD.F.を含んだり、それらをSourceとしたりする。
一例として食品による媒体付きtransporting (with medium) Carrier感染、歯ブラシなど清掃器具による媒体付きtransporting (with medium) Carrier感染などの媒体にたよる感染域、感染場。 10
- S6 - (Local) Infection Source 感染源(局所感染源)
あえてReservoirとしなかったのは、Reservoirという概念は、colonization部位、adhesion部位、infection Source、infection fieldなど微生物が存在している場所全てを示し、種々な概念を混在したあいまいな用語としてとらえ今回は、使用しなかった。
- S7 - Global Infection Sourceは、種の誕生する源を含む人以外での自然界での増殖場
Localは、数多く見つけることができ身近であるので省略する場合は、Localの方を優先的に省略するとした。 20
- S8 - 生体内を内部拡散、生体外からの生体内拡散を外部拡散とした。ここでは、口腔内を生体内としてとらえた。Table7cが外部拡散を示し、Table8とTable9の差が内部拡散を示唆している。
- S9 - Infection Chain (Chain of infection) 感染の輪 感染連鎖
- S10 - Fixed Local Infection field と Movable Local Infection field
1 Fixed Local Infection field
固定されたLocal Infection field 一例 う蝕歯牙など固定された場所に定着した場
固定または可動は、生体の感染指標器官に対して
2 Movable Local Infection field 30
動的なLocal Infection field 一例 食物など可動する場所に定着、付着した場で、C.F.など
- S11 - Material Method 1
MS PerioScope
- S12 - Material Method 2
使用培地
1 BD社製CHROMO AGAR に歯種培地シールを貼付したもの。
2 WVG培地 日研 に 歯種培地シールを採用したもの。
- S13 - Material Method 4
使用綿棒 社製綿棒 EOG滅菌綿棒 40
- S14 - 付着レベルadhesive levelと思われるTable11
健全歯でCA陽性歯のコロニー濃度 2 . 1 (処置健全歯)、 1 . 3 (真健全歯)、程度である。
付着と定着に分かれると考えられる現象 クリーニングにて除去できる健全歯のコロニー濃度を基準とした。
- S15 - 定着レベルfixed colonization levelと思われるTable7, 8, 9, - Table11
Table7, 8, 9から、Table11の付着レベルを差し引いた分がfixed colonizationを示唆していると考えられる。
- S16 - 爆発colonization level outbreak (of colonization)と思われるTable 7 などの100以上値 50

100以上値は、爆発的なcolonization levelと思われる。

S17 - S14 . S15 . S16 . は、CAの付着、定着、爆発を予測するに値するDataと思われる。

S18 - 1は、減衰拡散をする。 2は、 値の算出が必要、3, 4は、増幅拡散をする。

S19 - Diffusion FieldとSpread Fieldの範囲、性質

LBとの比較におけるCAのDiffusion FieldとSpread Field

A: LBでは、歯種培地における全歯牙(背景)にランダム様にコロニーが存在する。

これは、歯牙に付着した唾液中のLB濃度、周囲に存在する唾液中のLB濃度、(辺縁部)歯周組織のLB濃度、空気中のLB濃度のいづれかに起因する。さらにはう蝕歯に高濃度で検出され、かつ高濃度検出歯の隣在歯への濃度拡散による影響が見られない。(Supplementary Figure 6, 7)

これらのことは、

LBのInfection Fieldは、Spread Fieldが非常に広く、Diffusion Fieldが非常に狭い事を示している。Spread Field濃度から考察すると、ほとんど象牙質に限局あるいは吸着していると解釈するのが自然である。このことはまた、LBはCarrier(担体)が無くとも拡散可能である事を意味している。さらにランダムに全域に分布する場合は、LBは、口腔内に常在しているといえる。これは、常在菌の必要条件のひとつの根拠である。

B: CAでは、歯種培地における全歯牙(背景)にコロニーが存在しない。

CAでは、Spread Fieldが歯種培地上の感度においては見られない。(単体では極低濃度と思われる。)

CAのDiffusion Fieldは、Supplementary Table13, 14, 15より3, 4歯程度以内でしかも指数関数的に濃度が減少していると推測されるので実質1本程度と考えられる。しかしResist Fieldの存在により近距離拡散も防止されていると見るのが自然と思われる。(Table14; Supplementary Table S18; Supplementary Figure4-6など)

そしてSupplementary TableS18における陰性う蝕歯は、隣在歯など同一口腔内にCAが存在しているのかかわらずう蝕歯に感染転移していない例である。このことからさらにCAの十分な感染には、Carrier(担体)特に付着性の担体が必要である事が予測される。

S20 - 抵抗場 Resist Fieldの存在 と Receptor Field {Rc.F.} であるう蝕歯

う蝕がCAの主たるcolonizationの場(Receptor Field {Rc.F.})である事は疑いようがないが、しかし、I.F.にさらされても付着、定着しないう蝕歯が存在する事も事実である。とくにCAのう蝕歯は、CA+の歯牙から毎日歯ブラシでCAを擦り付けられていたり、食事をしてCFの被爆を受けているが、感染していないのである。(49人中46人で93.9%、う蝕歯牙数においては41.6%が陰性である。){Table4, Supplementary Table S18} これらは、なんらかのResist Field {Rs.F.}の存在を強く示唆しているのである。もちろん健全歯にも初期付着が認められるが、前記遭遇を受けても付着せずに全くコロニーを形成していない症例が多々存在する。これもまたResist Fieldの存在を強く示唆している。(Supplementary Table S18; Supplementary Fig2)これに強く関係のある菌としてLBがあげられる。(Supplementary Figure4,5,6)

S21 - 初診時陰性から定期健診で陽性になった歯牙群からは、初期感染と定着の進行がうかがいしれるTable 10。

感染経路の特定に有用な情報を提供する。

陰性から陽性になった時間因子を確認する必要がある。

修復途中で感染した例も確認する必要がある。どの程度の感染防止や検査をすべきかなども検討項目である。

S22 - う蝕段階とコロニー濃度

単独う蝕歯の各コロニー濃度Table8の平均濃度は、

$C2 < C3_{pul} < C3_{per}$ と増加傾向となっている。

$6.18 < 6.8 < 22.38$

このことから、う蝕の進行とともにゆっくり増殖してゆき、perになるとやや増殖

10

20

30

40

50

スピードが増す。そして末期のPerになると爆発的に増殖する。この増殖変異は、すなわち増殖スピードの変曲が2つあり、速度上昇の原因として最初の緩い増加は、歯髄喪失による免疫力の低下、そして爆発増殖は歯牙における宿主からの免疫の消失である可能性をこれらの現象が示唆していると思われる。そしてこれらの事実から、CAは少なくともfinal phaseの感染菌であることは確かであろう。また続報にて増幅係数の検討がなされるべき項目である。

これらのことは、他の臓器とも共通する特徴として歯牙において研究を進めるべき性質のひとつと言える。

S23 - 空間分析からみえてくる感染経路の性質

初めて感染した歯牙群の空間的分析 (CAP ; Partial CA検査) より、感染経路や感染の媒体を推測される。次報で述べる。

- 1 飛沫感染型 食品型、土、水、唾液、飛沫 (唾液と飛沫は内部でCAがクラスター化)、コロニー化した巨大クラスターのバイオフィームなどの担体、媒体が必要と考えられる。
- 2 咽頭鼻腔型 膿汁、コロニー化したバイオフィームなどの担体が必要と考えられる。
- 3 食道、気道型 膿汁、コロニー化したバイオフィームなどの担体が主体と思われる。
- 4 空気感染型 (pattern) これは本結果からは認められない。

S24 - う蝕菌がCAの定着場所である根拠

- 1 う蝕治療による除菌率がほぼ100%であること、Fig6
 - 2 健全歯、処置健全歯などの付着が、クリーニングにより除去できること
 - 3 う蝕治療が抜歯となる可能性が極めて高い症例などにて患者が治療を望まない症例や患者の都合によりう蝕が放置されているう蝕菌などから持続的に観察されている。(Supplementary Fig 2)
 - 4 少数歯検出症例は、きれいにう蝕菌のみからCAの検出がされること、またその部位のう蝕除去によりカンジダが陰性となった症例の存在。(Fig4)
 - 5 う蝕病態の進行すなわちC2,C3Pul,C3per,において、CA濃度が増加してゆく。(Supplementary table S19)
 - 6 特にC3perには、高濃度コロニー-Outbreakがみられる。(Table 7 ; Supplementary table S22)
 - 7 う蝕治療前における全歯牙CA検査 (口腔単位) でのCA検査において陰性患者の方が陽性患者より有意に少ない。Table1
 - 8 舌と歯のCA調査において、歯牙から圧倒的に検出され、舌から検出されても容易に除菌できる。
 - 9 Lactobacillusの空間分析においては、全ての歯牙に対してバックグラウンドにコロニーが散在するケースが多い。これは、前述のS.F. が大きいという結果が反映されていると思われるが、この現象は、CAには見られない。(Supplementary Fig 4 - 6)
- などなどCAの定着場所がう蝕である根拠が多数、存在している。これらは、歯種培地による空間分析などにより、初めてその姿を現したものであり、ともすれば常在菌として、その本当の姿を隠してしまう事が理解できると思う。

S25 - 治療方法

Supplementary Fig16 におけるフローチャートに従い治療を行う。

Supplementary Fig16 の3Mix + のは、抗真菌剤 (ファンギゾン、ジフルカン、フロリードゲルなど) である。

S26 - 推測されるInfection Chain

推測されるCAのinfection chainは、う蝕の口腔内Local Infection fieldから腔に感染し、そして腔から眼に感染し、その後眼部混濁 (飛蚊現象などを起こす)、中枢神経感染などが推測されるのである。

S27 - 以上の結果う蝕治療によりCAを陰性化し、さらに定期検査そしてクリーニングを実

施すれば、大きなinfection fieldのメンバーのひとつを無に帰すことができ、これによりinfection chainが断ち切れる事が示唆される。

S28 - 将来的に、

Infection Field (= Diffusion Field + Spread Field+ Carrier Field)、そしてその連鎖であるInfection Chainのさらなる高精度化、Receptor FieldのReceptorの解明、Resist Fieldの高精度な究明とそこからの抗真菌剤の開発などを含めたいう蝕病巣への適用の可否、そして生体内CAフリーの確立。

(ここで、Resist FieldとしてLBをう蝕病巣へ投与する事は、う蝕病巣の拡大を意味し不可能である。)

10

【 0 0 6 8 】

Supplementary Notes

第 4 実施例、第5実施例、第 7 実施例の

S1 - 時系列誤差の解消

A - - - - - 時系列誤差の解消 理論編 - - - - -

つまり、f(t)をある時間tにおける炎症や免疫を示す数量、容積などの物理量(一例としてf(t) > 0 : 炎症あり、f(t) = 0で炎症なしなどで、この段階においては、厳密にはt - tからtなどの時区間において、というべきであろう。)(スカラー量の場合は、任意の時区間tn-1からtnなどにおける積分値などをf(tn)のパラメータとする。)またここでは、実際に生じる t 内での誤差は、まずは論じない。解法は大まかに本論文にて開示し、詳細は第 2 報以降にて開示する。)、そして誤差成分を (t)とする。((t)のtも前記同様に時区間の場合もある。)(ここで、f(t)は溶質を、そして (t)は、溶媒を指している場合が多い。)

20

と、2つの時刻t1、t2 (t1 < t2)、誤差成分 (t)において

f(t1)+ (t1) と f(t2)+ (t2)

であり、ここで炎症や免疫の変動成分(または速度、酷さ)であるf(t2) - f(t1)を求めるために、その誤差成分 (t)をキャンセルする事が必要であり、その一つの答えが同一時刻に計測すればよいことがわかる。しかし同一時刻では、f(tn) - f(tn) = 0 となってしまう。

30

これを解決するには、

f(t2) - f(t1)と同じかまたは、それ以上の情報を有する関係を見つければ良いのである。

ここで、少なくとも知りたい物理量においてf(t1)およびf(t2)と同じ物理量を有するであろうf(t - 2)およびf(t - 1)を考える。そしてf(t2)とf(t - 1)との違いは、ここでは、ベクトル場における空間的な位置の違いがあるのみで、その大きさ、数、量といったすなわちスカラーに違いがない物理量である事である。それゆえ両者の存在する場所を特定し、両者の大きさ(スカラー)の違いを計算すれば良い事になる。もちろんベクトル情報を計測対象としてもよい。またこれは、時間に対しての区分、すなわち時間依存性集合体(時系列ストリーム)が必要であることを意味している。これは従来の計測が時定数(積分)エラーを生じている事をも意味している。さらに前記空間誤差も生じていない事が判る。

40

すなわち、これは(相対)速度が存在する物質間でのスカラー、すなわち数、質量、色などの差や比率の計測であり、この複数の群は、ベクトル場を形成しているのである。これが前記の計測と後記の計測の違いとなる。前記の従来計測は、繰り返しにおける同じ位置(同じ位置で計測できる保証は無い。)でのスカラー変換量の差や比率などである。後者の本計測は、ベクトル場での空間的位置検索の後のスカラー量の差や比率などである。(もちろんベクトル情報も計測対象としてもよい。)

別の言い方をすれば、前記の計測は、同じ位置での時間を隔てての計測であるが、後記の計測は、同じ時間での違う位置での計測となる場合が多い。前記は、スカラー場でも良く、また実際にはスカラー場の場合が多い。

50

さらに具体的には、これを観測位置 (x 、 y 、 z) や (X 、 Y 、 Z) など、またはその組み合わせの座標系にて表現し、群 (複数の固体) を検索し、そのスカラーの差や比率を求めれば良いのである。

具体的には、白血球の劣化時定数を使用し以下の関係を導き前述のごとく同一時間での観察におて2つの時間での計測と同等の計測を実現した。

すなわち、ある時間 t に計測する事を考える。 まず使用する時系列を提示する。

時系列 と時系列

ここで $t_2 = \tau_2$ 、 $t_1 = \tau_1$ である何らかのタイムスケール τ_2 と τ_1 を定義する。

すると観測時系列 $t_2 - t_1$ に対して $t_2 - t_1 = \tau_2 - \tau_1$ という時間関係が成立する。

ここで、この時間関係である $t_2 - t_1 = \tau_2 - \tau_1$ とすると

$t_2 + \tau_1 = t_1 + \tau_2$ という関係が成立し、

$t_2 + \tau_1 = t_1 + \tau_2 = t$ となる時間 t を設定する。

ここから

$$t = t_1 + \tau_2 \quad (t_1 = t - \tau_2)$$

$$t = t_2 + \tau_1 \quad (t_2 = t - \tau_1)$$

という時間関係が得られ、

$t_1 = t - \tau_2$ と $t_2 = t - \tau_1$ の時系列 となる。

ここで、 $t_2 - t_1$ の相対的時間関係は、 $(t - \tau_1) - (t - \tau_2)$ で、

t には無関係な $\tau_2 - \tau_1$ となる。

一方

$t_1 - \tau_1 = t_2 - \tau_2$ という関係も成立し、

$t_1 - \tau_1 = t_2 - \tau_2 = t$ という時間 t を設定する。 この式において $t = 0$ である。

$$t = t_1 - \tau_1 \quad (t_1 = t + \tau_1)$$

$$t = t_2 - \tau_2 \quad (t_2 = t + \tau_2)$$

という時間関係が得られ、

$t_1 = t + \tau_1$ と $t_2 = t + \tau_2$ の時系列 とを導き出せる。

ここでも、 $t_2 - t_1$ の相対的時間関係は、 $(t + \tau_2) - (t + \tau_1)$ で、

t には無関係な $\tau_2 - \tau_1$ となる。

そして、

時系列 と時系列 における2つの時系列は、数学的には等価であるが、生物学的には相違がある。すなわち、前記の時系列 は、観測時刻 t が現在なら、過去のできごとを表現しており、 は、未来の出来事を表現しているからである。よって本研究においては、の時系列を使用する。さらに時系列 は、マクロモデル || (2) の旧好中球数式との整合も良い。

そして時系列 において、

$$f(t - \tau_1) + \tau_1 \quad (t) \text{ において、時間項 } t_2 = t - \tau_1$$

$$f(t - \tau_2) + \tau_2 \quad (t) \text{ において、時間項 } t_1 = t - \tau_2$$

となるタイムスケール τ_2 と τ_1 を計測できれば良いことになる。

これは、同じ時刻に違う時間での物理量を計測するのに等価であることがわかる。

そして、 τ_1 と τ_2 という時間の変化すなわちタイムスケールがその物体に刻まれていれば良いことになる。この刻まれたタイムスケールを観測し、それを τ_1 と τ_2 に代入すればよいことになる。

$$f(t - \tau_1) + \tau_1 \quad (t) - (f(t - \tau_2) + \tau_2 \quad (t)) =$$

$$f(t - \tau_1) - f(t - \tau_2) =$$

$$f(t_2) - f(t_1)$$

ここで、2回の計測が1回にて終了するのと、溶媒などに起因する誤差 $\epsilon(t)$ の影響を受けない事がわかる。すなわち前記計測誤差 ϵ_1 、 ϵ_2 をキャンセルする。

ちなみに時系列 では、

$$f(t + \tau_2) + \tau_2 \quad (t) - (f(t + \tau_1) + \tau_1 \quad (t)) =$$

$$f(t_2) - f(t_1)$$

10

20

30

40

50

ここで $t = 0$ の時、時間が無い空間、時間に制約されない空間では、

$$f(t_2) - f(t_1) =$$

$$f(t_2) - f(t_1)$$

となる。

これは、時系列 における $t = 0$ の時、または、 t をフリーズした、消去したともいえる。
時系列への同期には、前述の変換式を挿入し使用する。

そして前述の時系列 における

$$f(t - 1) + (t) \text{ において、時間項 } t_2 = t - 1$$

$$f(t - 2) + (t) \text{ において、時間項 } t_1 = t - 2$$

について、ここで実際の現象に当てはめてみると

歯周炎への応用（歯周ポケット内での炎症、免疫応答の計測への応用）

歯周炎の程度、速度、開始、治癒、活動期、休止期などを好中球の数で定量する事を課題として取り上げる。そして歯周炎のバーストポイント直下における好中球の数を前記の $f(0)$ とし、そしてこの $f(t)$ を、あるBurstPointからの時間 t における好中球の数を数える関数として定義する。（パラメータは、後述する。）（Fig 1） $f(1)$ は、BP直上）

そして を好中球の劣化時定数として計測しておく。ここでは $\lambda = 0$ すなわちポケット内へ浸潤したての新好中球の劣化時定数、 λ_2 が好中球の寿命の劣化時定数となど設定する。さらに細かに時定数を設定したり、他のタイムスケールを利用してもよい。

そしてBPから浸潤、分泌したての好中球を観測する。その最も新しい好中球数が $f(t - 1)$ となる。一方劣化した好中球を検索し、その数 $f(t - 2)$ を計測する。この数の差が炎症の推移、速度、酷さといった量となる、またこの値が + なら炎症が上り調子であり、- なら下り調子といえる。さらに 0 なら持続的感染となる。そしてこれら新好中球を有している集団は、活動期を示唆している。ここでは、NewLeukocyte 1 個とOldLeukocyte 0 個を含む新好中球 1 つ以上の白血球集団をLeukocyto groupとして定義した。ここで炎症の程度で n 数を増加させたLGx番号を付与して使用すると便利である。（ $x = 1$ 正の整数）すなわち現在最も炎症のひどい状態を表現するLGxは、LG1となる。（Supplementary Fig1）

ここで本方法は、 n 回分の計測を一回で終了させている事に気がつく、これは、前記のごとく計測誤差 1 のキャンセルが可能という事である。言い換えるとフリーズした時での計測と言え、速度における t が実空間での観測系と数式上の理論とが完全に実現された事になる。さらに時系列ストリームは、母集団として捉えることが可能という事も示唆している。これらは、解析学的、数学的および統計学的に完全なモデルを指ししめしていると考えられる。

そしてLG法では、溶媒の影響を受けないので前記計測誤差 2 をキャンセルする。

さらに溶媒の影響を受ける従来の計測法よりGainが非常に大きい事がわかる。

さらにまた本方法は、前記 2 回以上の計測問題における計測位置（サンプリング位置）における各計測毎の計測位置のズレを完全に消し去ることをも意味している。前記計測誤差 3 のキャンセルである。

そして重要な点は、LGの性質に属する好中球などのある時間（劣化時間 など）における被計測物の量は、 t_n など個々の時系列に対応する絶対値として採用できるという事である。さらにこの値 $f(t_n)$ などは、 $f(t_n)$ 単体の絶対的な値の提供だけでなく、前記誤差に影響されない値を提供してくれるのである。すなわち一例として、LGにおける新好中球数（存在）は、現在の炎症（量）、免疫応答（量）を精度よく示しているのである。なぜなら $f(t_n)$ は、個々に独立した計測行為で誤差 $\epsilon(t)$ などが付随し誤差分離が非常に困難または不可能な計測を意味するが、 $f(t_n)$ の場合は、母集団に相当する時系列ストリームの 1 要素として計測できるからそれら誤差の影響を殆ど受けないのである。ただ注意しないといけないのは、ベクトル場をなるべく保存した状態でのサンプリングを心がけなければならないということである。（Fig1）（Supplementary Fig1）（Supplementary NoteS1,S2&S3 and Supplementary Fig1, Fig2&Fig3）

さらに新旧好中球数が 0 なら治癒であるし、またOld Leukocyteのみの観察では、休止

10

20

30

40

50

期を示唆している。ここで、Old LeukocyteのみをLeukocyto group 0としてもよい。

つまりベクトル場での観測では、1と2の時間の差分だけ、相対速度が0でないので、迷走してまた元の位置に戻る場合もあるだろうが観測位置がずれるのである。

そしてこの前記Leukocytoの分布群の各群をLeukocyto groupと定義する。すなわち、浸潤、分泌された最も新しい好中球を顕微鏡下で検索する。そしてこれを中心(核)として座標系を与え、その周囲に分布する劣化した旧好中球を観察、計測することにより上記定量化計測が達成されるのである。これは、BurstPointの証拠でもある。ここで、程度の大きなLeukocyto groupは、核にクラスター化した白血球(主に好中球)を観察する。

話を元にもどし今、好中球に着目してみると、(ここではスカラーを取り出し説明する。)

ポケット内に浸潤した好中球は、時間とともに劣化してゆきついには、残骸化してゆく。この劣化時定数 n による好中球の時間スケールは、前述の

$$f(t - 1) + (t) \text{ において、時間項 } t_2 = t - 1$$

$$f(t - 2) + (t) \text{ において、時間項 } t_1 = t - 2$$

の一例となるのである。

さらに具体的には、

$f(t)$ は、ある時間に浸潤、分泌したての好中球数。(Burst Point)

さらに具体的には $f(t)$ のパラメータは (グループの時系列G1を使用して) (Supplementary TableS1)

$f(t) = \int v dt$ 区間は、 t_{n-1} から t_n または、 $f(t) = g(t) - g(t - t)$ など

である。
 n は、 n 時間だけ劣化した好中球の劣化時定数を採用する。($n=1,2,3,\dots,m$ m は、正の整数。)

t_1 は、 t_1 時間にバーストポイントから浸潤、分泌したての好中球に対応。

t_2 は、 t_2 時間にバーストポイントから浸潤、分泌したて好中球に対応。

$f(t - 1)$ は、ポケット内に浸潤し、1時間劣化した好中球(数)に対応。NewLeukocyte

$f(t - 2)$ は、ポケット内に浸潤し、2時間劣化した好中球(数)に対応。OldLeukocyte

そしてスカラー演算において、

$$f(t - 1) + (t) - f(t - 2) + (t) =$$

$$f(t - 1) - f(t - 2) =$$

$$f(t_2) - f(t_1)$$

となり $t_2 - t_1$ 時間における浸潤、分泌された好中球の数となる。そして誤差項 (t) にも影響されないことがわかる。これは、従来法では未解決の濃度誤差の解消を含んでいる。(Supplementary NoteS1)

いっぽう、ベクトル場での空間的な数と位置とを予測してみると

$f(t - 1)$ は、ある時刻 t における劣化度合い 1の好中球数 (1群, 1 group) である。そして

$f(t - 2)$ は、ある時刻 t における劣化度合い 2の好中球数 (2群, 2 group) である。(Fig1 and Supplementary Fig3)

そして各々(の群)の位置は、好中球の浸潤速度において計算予測するか、または、浸潤個数速さまたは浸潤体積速さと拘束条件であるポケット形態にて計算予測される位置だけ程度離れている。(Fig1, Supplementary NoteS3 and Supplementary Fig2, Fig3) group、拘束条件へ

この2つ以上のグループの好中球の数(スカラー)の差が、 $t_2 - t_1$ 時間における浸潤、分泌された好中球の数となる。さらに重要な事は、このような時系列ストリームからなる性質の群における個々の要素 $f(n)$ 、 n などは、その絶対値 $f(n)$ にも有用な意味を持つということである。すなわち母集団が明確な集団の1個とみなせるので、LGのLeukocyte数 $f(n)$ などは、炎症の程度を精度良く表現できる絶対値をなすのである。

さらにこの結果は、顕微鏡を使用した観察手段を採用した場合、溶媒が0であるので試料の厚みの影響を受けないことがわかる。すなわち毎回の顕微鏡検査において試料厚み

10

20

30

40

50

を計測しなくても定量計測が可能という事をも示している。など数多くの利点を有している事が理解できる。

劣化時定数について

前述のごとく、この計測のシステムにおいては、必ず劣化時定数もしくはタイムスケールを計測する必要がある事が理解できる。このタイムスケールは、

- 1 形態的特徴 (1 顆粒の運動、 2 核の変性やバースト、 3 細胞質のバーストなど)
- 2 活性酸素などの蛍光
- 3 ファゴサイト時定数 (ジスロマックを始めとしたマクロライド系抗生剤の白血球内外における化学構造の変化による時定数 構造確認)
- 4 生物時計
- 5 DNA、RNA
- 6 タンパク質
- 7 糖
- 8 脂質、リン脂質

10

などやそれらの代謝、反応、劣化などから計測、算出できるであろう事が予測されるが、

ここでは、前述 1 の形態的特徴において、顆粒の運動が見られる好中球 (新好中球) の劣化時定数を 1、見られない物 (寿命のつきた好中球、すなわち旧好中球) の劣化時定数を 2とした。さらに細胞膜などの破壊程度などの別のタイムスケールにて 3を挿入して、さらに精度を上げて良い。一例として、計測例を開示すると、(時系列) Material & Method(Supplementary Note S4 and Supplementary Data)

20

B - - - - - 時系列誤差の解消 計測編 - - - - -

Fig 2 において、上記群の性質を有する好中球を例とした好中球群LekocyteGroupを提示する。

すなわち Fig 2 において、f(t- 1)は、NewLeukocyte数、f(t- 2)は、OldLeukocyte数で、

値：個 (単位時間当たりの個数。

)

現在の炎症量 過去の炎症量 炎症の推移、リスク、(将来への) 酷さ、速度 (差)

30

$$\frac{f(t- 2)}{f(t- 1)} \quad \frac{f(t- 1)}{f(t- 2)} \quad / (+) \quad f(t2) - f(t1) = f(t- 1) - f(t- 2)$$

2)

a	LG1	1	0	1	1
b	LG2	10	10	0	0
c	LG2	3	4	-0.14	-1
d	LG2	1	6	-0.71	-5
e	LG2	3	4	-0.14	-1
f	LG3	5	10+8	-0.57	-13
h	LG4	5	11+15	-0.68	-21
i	LG4	64	3(判別不明3)	0.91	61

40

となり、時刻t2における炎症の量をf(2)によりミクロ診断として定量計測でき、 t2と t 1 時間での差と等価なスカラー量であるf(2) - f(1)、すなわち炎症の推移、速度、リスクをミクロ診断として定量計測できる。この量だけでも歯周病という、その病態の多くがロングスパンの病気に対しての診断精度レベルには、到達していると思われる。もちろんさらに精度を上げて行く事は、炎症や免疫の実験場としての活用頻度を拡大するのに大きく寄与するのは言うまでもない。またLGを 4 段階に分析分類したが、この分析分

50

類とそして個々の画像の分析の2つの分析は、さらなる展開があり次報以降で是非紹介したい。話を元に戻すと、LG2の左の画像では、劣化時定数を3段階にて評価できる。即ちOld1 1個 Old2 2個 Old3 3個となり劣化時定数大の好中球ほど数が多い。さらに旧好中球の数が新好中球の数より非常に多いLG3においては、旧好中球をさらにもう一つ以上時分割しないといけないのがわかるなど、精度を上げるのには前述のごとく大きな理論的価値があるが、臨床上の歯周病診断において、Fig3のLeukocyte Chartとして移行分類し十分に診断できる精度は有していると考えられ、さしあたりこのChartにて歯周病の発症、治癒、休止期、活動期を確定診断できる。そして、これらのChartの各段階での対応症例がFig2である。

さらに将来的にはの精度化または、別のタイムスケールの発見により、より精度が上昇するとともに、歯周ポケットという無侵襲での免疫、炎症実験場が与えられた事に意義があると考えられる。すなわちこの様に新好中球を基準核としたLeukocyto group内において、各劣化時定数により分類された好中球の分布から前記定量が行える。(ここで位相差顕微鏡は、SI記載の規格化顕微鏡を使用する事を強く推薦する。なぜなら全世界的に共通の値で論じたいからであり、何年もの臨床の積み重ねにおいて、Sビデオという広く世界に広まっているアナログ伝送系における最良の視野分解能比を確保していると考えからである。)

また計測された最も密度の大きなLeukocyto group内のNew Leukocyte中心核をLocalなBPとして、これを基準として得られた座標系におけるLeukocyto group内分布において好中球の変動を読みとる。(この最も密度の大きなLeukocyto groupを代表値として取り扱うこの操作は、毎回の計測における測定位置のズレや、測定物の攪乱などのベクトル場のサンプリング時における場の乱れ、等に対する誤差をキャンセルする効果がある。)

そしてこの計測は、最低2個の好中球があれば可能である。数多く存在すれば、同一時刻に、さらに多くの時間軸での変動を予測できるわけである。そして好中球に相関のある酵素、炎症程度、組織破壊などの量は、同様に予測したり、算出することができることを表現している。すなわちタイムスケールを計測できる物質または、タイムスケールを有する物質であれば、どのような物質でもよい。さらにタイムスケールを有する物質、細胞に起因する物質も応用が可能である。ただ細胞レベルよりさらに小さな分子レベルの計測は、ベクトル場保存サンプリングの困難性や、易拡散性により困難となる可能性は高いが同様な計測指針が必要であることは確かである。これは見方を換えると、タイムスケールを計測しないか、またはできない物質(計測時定数より遅すぎる物質を含む。)の計測は、大きな誤差を含んだ計測になることを意味している。とくに歯周ポケットのような容量性場の場合は、顕著である。いったい我々は何を計測していたのだろうかと思えるほどである。

【0069】

濃度誤差 溶媒からの誤差

第3実施例 Supplementary NotesS1,

第4実施例 Supplementary NotesS2,

第5実施例 Supplementary NotesS2

【数 1】

濃度誤差

ここで濃度とは、溶質 / (溶質 + 溶媒) とし、
ある時間 t での溶質を $c(t)$ とし、溶媒を b とするなら

$$\frac{c(t)}{c(t)+b} \quad \text{となる。} \quad \left(\frac{c(t)}{c(t)+b} \times 100 \right) \quad (\% \text{表示なら})$$

LeukocyteGroup法の場合、溶媒 b が 0 であるので

$$\frac{c(t)}{c(t)+0} = 1$$

となり濃度は、1 (100%) であるので、GCF容量、ポケット容量には影響されない。

10

いっぽう従来の計測では、以下のごとくGCF容量、ポケット容量に著しく影響される。

$$1 \text{回目} \quad \frac{c(t_1)}{c(t_1)+b_1} \quad \quad \quad 2 \text{回目} \quad \frac{c(t_2)}{c(t_2)+b_2} \quad \text{となり、}$$

α 比率の測定においては、

$$\frac{\frac{c(t_2)}{c(t_2)+b_2}}{\frac{c(t_1)}{c(t_1)+b_1}} = \frac{c(t_2) c(t_1) - c(t_2) b_1}{c(t_1) c(t_2) - c(t_1) b_2} = \frac{c(t_2)(c(t_1) - b_1)}{c(t_1)(c(t_2) - b_2)}$$

となり、すなわち

$$\text{分子では、} \quad \Delta \mathcal{E}_n = c(t_2) \cdot (b_1 - b_r)$$

$$\text{分母では、} \quad \Delta \mathcal{E}_d = c(t_1) \cdot (b_2 - b_r) \quad \text{分だけ誤差を生じる。}$$

20

β 差分の測定においては

$$\begin{aligned} & \frac{c(t_2)}{c(t_2)+b_2} - \frac{c(t_1)}{c(t_1)+b_1} \\ &= \frac{c(t_2) b_1 - c(t_1) b_2}{c(t_2) c(t_1) + c(t_2) b_1 + c(t_1) b_2 + b_1 b_2} \end{aligned}$$

$$\text{分子では、} \quad \Delta \mathcal{E}_n = c(t_2)(b_1 - b_r) - c(t_1)(b_2 - b_r)$$

$$\text{分母では、} \quad \Delta \mathcal{E}_d = c(t_2)(b_1 - b_r) + c(t_1)(b_2 - b_r) + (b_2 b_1) - (b_r b_r)$$

分だけ誤差を生じる。(b_r は、真値)

30

40

【数 2】

劣化物質群 τ group

$N_2 - N_1$ は炎症の推移、速度、酷さ
 N_n または $f(t_n)$ は、実時刻 t_n での好中球数(炎症量、程度)

劣化時定数 $\tau_n = t_n$ とする。 v 個/分は、浸潤個数速さ、 速さ:Speed
 v_r 体積/分は、浸潤体積速さ 速度:Velocity
 $t_0 < t_1 < t_2, \dots < t_n$ とする。 V μ m/分は、浸潤速度。

時系列 t_{01} 時系列 τ_{01} 2:解である
 $N_1 = \int_{t_0}^{t_1} v dt$ $N_{\tau 1} = \int_{\tau_0}^{\tau_1} v dt$ 状態 τ_n
を τ_1 group

時系列 t_{12} 時系列 τ_{12}
 $N_2 = \int_{t_1}^{t_2} v dt$ $N_{\tau 2} = \int_{\tau_1}^{\tau_2} v dt$ を τ_2 group

\vdots \vdots
時系列 t_{n-1n} 3:(時系列)誤差
の除去 時系列 τ_{n-1n}
 $N_n = \int_{t_{n-1}}^{t_n} v dt$ $\leftarrow \begin{matrix} \text{同じ} \\ \text{値} \end{matrix} \rightarrow$ $N_{\tau n} = \int_{\tau_{n-1}}^{\tau_n} v dt$ を τ_n group
とする。

$N_n = f(t_n)$ $N_{\tau n} = f(\tau_n)$ 20

$f(t_n)$ は、実時刻 t_n での好中球数(炎症の程度)
 $f(\tau_n)$ は、実時刻 t_n 時での好中球数(炎症の程度)と等価
観察時刻は、 t_n 以降なら自由。
 $n < 1$ は、BP内(歯肉内)を意味している。 $n=0$ の特は、BP直下となる。

1:速度 $N_2 - N_1$ と 差分による誤差除去

すると $N_2 - N_1$ の値分 炎症が変動している。
この時、時系列 t_{n-1n} において、正ならひどく、負なら治癒傾向である。
しかし時系列 t_{nn+1} を採用するなら、負ならひどく、正なら治癒傾向となる。

そしてこれは、 $t_2 - t_1$ 時間分においてであるので、

$\frac{N_2 - N_1}{t_2 - t_1}$ という速度である。 また $\frac{N_{\tau 2} - N_{\tau 1}}{\tau_2 - \tau_1}$ と同義である。 30

t_2 と t_1 における従来の計測($N_2 - N_1$)においては、異なる2つの時間による比較であったのが
 τ_2 と τ_1 という同一時間での比較となるので、種々な誤差をキャンセルする事ができる。
ただし、 N をもとめる際の区間(Δt)内における速度変化は、誤差となる。

$t_2 - t_1$ や $\tau_2 - \tau_1$ を h として表現しても良い。

さらにここで、 $\tau_2 - \tau_1$ を単位時間定数 t_r とし規格化しておけば、

$N_2 - N_1$ の値を炎症の推移、速度、リスクなどとして規格化したことになる。
さらに時間項を除いた理由は、 τ groupという相対時間での評価であるからでもある。

$N_2 - N_1$ は、LeukocyteGroupの場合は、個数を示すが、単位時間定数を背景に
有しているので、速度ともとれるのである。 40
さらに、この速度をもとにして将来の好中球数の増減を予測してもよい。

S3 - ポケット内での分布シミュレーション group

第 3 実施例 Supplementary NotesS3、第 5 実施例 Supplementary NotesS3

【数3】

τグループ 体積評価 直方体と2次曲線体
1 BurstPoint

好中球の半径 $r := \frac{15}{2} \mu m$ 好中球の体積 $4 \cdot \pi \cdot r^3 = 5.301 \times 10^3$ 時系列 分
 浸漬速度 $V_v := 28 \mu m/min$ 浸漬個数速度 $v := \frac{V_v}{15} v = 1.867$ $T0 := 0$ $T1 := 1$
 $TF := 60 \cdot 72$
 $t := 0, T1 \dots TF$
 $V := v \cdot 4 \cdot \pi \cdot r^3$ $V := 9.896 \times 10^3$ 浸漬体積速度 $V := v \cdot 2r$ 浸漬速度 $\mu m/分$
 $\mu m^3/分$ $V := 28$ を使用しても良い。
 $Nv(t) := vr \cdot t$ 浸漬体積
 $t0 := 0$ $t1 := 100$ $t2 := 200$ $t3 := 300$ $t4 := 400$ 分

Nn は、浸漬時間 $t \sim t + \Delta t$ における浸漬体積 $p = 1$ BPが一個として複数BPを取り扱っても良い。
 $N1 := \int_{t0}^{t1} vr dt$ $N2 := \int_{t1}^{t2} vr dt$ $N3 := \int_{t2}^{t3} vr dt$ $N1 = 9.896 \times 10^5$ $N2 = 9.896 \times 10^5$ $N3 = 9.896 \times 10^5$
 NO_n は、浸漬時間 $0 \sim t$ における浸漬体積
 $NO1 := \int_{t0}^{t1} vr dt$ $NO2 := \int_{t0}^{t2} vr dt$ $NO3 := \int_{t0}^{t3} vr dt$ $NO1 = 9.896 \times 10^5$ $NO2 = 1.979 \times 10^6$ $NO3 = 2.969 \times 10^6$

10

1 直方体 幅 $x = 10000 \mu m$ ポケット変数 厚み $y = 50 \mu m$
 ポケットを直方体とした時の底面の面積は $x \cdot y$
 ポケットを直方体とした時の好中球で満たされているポケットの高さ z_t (z_t は、底を原点BPとした高さ)
 $z1 := \frac{\int_{t0}^{t1} vr dt}{x \cdot y}$ $z2 := \frac{\int_{t0}^{t2} vr dt}{x \cdot y}$ $z3 := \frac{\int_{t0}^{t3} vr dt}{x \cdot y}$
 $z1 = 1.979 \mu m$ $z2 = 3.958 \mu m$ $z3 = 5.938 \mu m$
 $t1group$ は、 $0 \sim z1$ までの領域 $t2group$ は、 $z1 \sim z2$ までの領域 $t3group$ は、 $z2 \sim z3$ までの領域

2 極小ポケット底とする2次曲線で深さを z 、ある z での幅を x 厚さを y とする。
 zn パラメータ設定 (zn を、あるポケット深さとする、 $zm = 5000 \mu m$ $w = 0.01$ ポケット幅を決めるポケット幅変数
 $z0 = 0$ $\Delta z = 1$ $zn = z0, z0 + \Delta z \dots zm$
 $x(zn) = \sqrt{\frac{2zn}{w} - 2}$ z は、両側だから w に繰り込んでも良い。
 z での面積は、
 $h(zn) = x(zn) \cdot y$ とすればよいから $vp(zn) = \int_0^{zn} h(z) dz$ vpl は、ポケット底から、あるポケット深さ z までの体積 なので
 $\int_0^{zt} h(z) dz = \int_{t0}^{t1} vr dt$ となる zt を求める事である。
 数値解析すると
 ここでは、 $\int_{t0}^{t1} vr dt = 9.896 \times 10^5$ なので $zt = 130.13$ $\int_0^{zt} h(z) dz = 9.896 \times 10^5$ となり zt は、 $130 \mu m$ となる。
 よって
 $t1group$ は、 $0 \sim z1$ までの領域 $0 \sim 130 \mu m$ の領域を $t1group$ が占める。以下同様

20

S4 - Methods

- 第3実施例 Supplementary NotesS4、
- 第4実施例 Supplementary NotesS4
- 第5実施例 Supplementary NotesS5
- 第7実施例 Supplementary NotesS2

30

任意の歯周ポケット最深部より単円探針または連円探針により試料を採取し、その試料をスライドガラスに塗布する。そしてピンセットにて水を一滴おとしカバーガラスをのせて圧接する。
 そして前記試料を規格化位相差顕微鏡ペリオスコープにて観察する。

- 使用機械
- 単円探針 (株)イシズカ
 - 連円探針 (株)イシズカ
 - 規格化位相差顕微鏡ペリオスコープ (株)日本歯科商社
- (Supplementary Data)

40

【0070】

上記実施例または変形例は単独で実施しても良いし、また組み合わせで実施しても良い。また他の用途に使用しても良い。また上記手段に関しても、術者や製造者が取捨選択し使用、製造するなど単独あるいはどのような組み合わせの構成をなしてもよい。
 一例として、歯種フレーム手段である図65、図66、図67、図68のいずれかひとつまたはその組み合わせを採用するなどである。これにより感染菌の空間、位相、時間などの分析がコンピュータ上にて容易に可能となる。

50

さらに一例として発明者が野々村友佑の各出願または論文に記載の各手段を組み合わせ
て実施しても良いなどである。

さらに上記各手段のいずれかまたは、その組み合わせにての手段を感染症や炎症、免疫
などの実験場として使用した場合、それを実験場手段としてもよい。

さらに上記実施例または変形例は、コンピュータにて実現するのが最も合理的であり、
その構築方法は、多くの特許、論文、書籍を参考にさせていただいて実施を行っても良く、
くどくどと列挙しない。

10

【産業上の利用可能性】

【0071】

感染、免疫炎症、病気が科学的に分類、診断、計測、検査、できるので、全世界で多くの
患者の健康、生命が守られる。さらに無侵襲免疫炎症研究の飛躍的進歩をもたらす。

全世界の人類の生命、健康が守られるなど基本的人権の遵守に基づく特許となる。

【図面の簡単な説明】

【0072】

20

【図1】感染炎症免疫応答計測診断装置の一例。全実施例共通 必要に
応じて各手段を選択製造する。 必要に応じて表示手段や印刷手段などの
サポート手段を採用する。

【図2】第7実施例 Fig10 抗原（感染系）と炎症免疫応答（炎症免疫系）との関係を含んだ
感染炎症免疫応答計測診断装置の一例。（感染炎症免疫応答計測診断装置は、感染
系手段、炎症免疫系手段を備える。）

【図3】I.S.手段の一例。図3のここから図4 2までが感染系手段

【図4】Infection Chainの要素。特に3つの関数によりすべての感染が表現できる。

【図5】各フィールドの説明（口腔内セグメント）一例。舌の線の印刷が薄い記載あり
第1実施例Fig1、第2実施例Fig2、第6実施例Fig2

30

【図6】Infection Chain 感染連鎖の一例。増幅Segmentは、0コロニー（特に
> 0）を有する組織で、CAの場合は、う蝕歯牙にみられる。 第1実施例Fig2
、第2実施例Fig1、第6実施例Fig3

【図7】菌計測手段とサンプリング手段の一例。ここでは、クロモアガー培地（プレート
培地がB.D.社製とバイアル培地が日研製）菌種培地手段は、特許願と意匠において、野々
村友佑で検索。 第1実施例Fig3、第2実施例Fig4

【図8】症例の一例。I.S.が2個しかない単純な一例。除菌できている。

第1実施例Fig4、第2実施例Fig5、第6実施例Fig5

【図9】症例の一例。I.S.が多数ある複雑な一例。除菌できている。 第1
実施例Fig5、第6実施例Fig6

40

【図10】同一口腔内におけるLactobacillusの菌種培地計測結果とCandidaの菌種培地計
測結果の一例。RsFieldとRcFieldが判明する。う蝕位相の違いもわかる。 第
1実施例Fig6

【図11】増幅係数の説明と関係。 第1実施例Fig7、第2実施例Fig6

【図12】用語の説明 第2実施例Fig3

【図13】Infection Chain の各要素と、その根拠

【図14】Table1からTable3 図14のここから図4 3までは第1実施例、第2実施例、
第6実施例兼用。

【図15】Table4、Table5

50

【図16】Table6, Table7 (C3Perの横は、C3処置健全歯、非隣在真健全歯、非隣在処置健全歯、隣在真健全歯、隣在処置健全歯、Dummy (Po)) Dummy (Po)は、ダミー歯の略である。Poは、ポンテック歯の略である。

【図17】Table8a, Table8b

【図18】Table9, Table10

【図19】Table11a, Table11b

【図20】Table12, Table13

【図21】Table14

【図22】Supplementary Table S1, S2, S3, S4

【図23】Supplementary Table S5, S6, S7, S8

【図24】Supplementary Table S9, S10, S11

【図25】Supplementary Table S12, S13, S14

【図26】Supplementary Table S15, S16

【図27】Supplementary Table S17

【図28】Supplementary Table S18

【図29】Supplementary Table S19

【図30】Supplementary Table S20

【図31】Supplementary Table S21 Table11a, Table11bのコロニー濃度

【図32】Supplementary Table S22

【図33】Supplementary Table S23、図中のS22は、誤記。S23とする。

【図34】Supplementary Fig1

【図35】Supplementary Fig2

【図36】Supplementary Fig3

【図37】Supplementary Fig4

【図38】Supplementary Fig5

【図39】Supplementary Fig6, Fig7

【図40】Supplementary Fig8

【図41】Supplementary Fig9

【図42】Supplementary Fig10, Fig11, Fig12, Fig13

【図43】Supplementary Fig14 ここで、Supplementary Fig11は、Supplementary Fig12のみが、Supplementary Fig12 Fchart 挿入は消去。

図14からこの図43までは第1実施例、第2実施例、第6実施例兼用。

【図44】ここから炎症免疫系手段、第3実施例以降第3実施例Fig1、第4実施例Fig3、第7実施例 Fig3 歯周ポケットの模式図とFIFOモデルとで説明した時系列ストリーム

【図45】第3実施例Fig2、第4実施例Fig2、第5実施例Fig2、第7実施例Fig2実測例

- a LG1の一例
- b LG2の一例
- c LG2の一例
- d LG2の一例
- e LG2の一例
- f LG3の一例
- g LG3の一例
- h LG4の一例
- i LG4の一例

LGは、原則歯垢なしLNは、原則歯垢あり

【図46】第3実施例Fig3、第7実施例 Fig13 Leukocyte Chart :白血球

(好中球)の観察の仕方。 向かって左が活動期の各ステージ、右が休止期の各ステージ 計測された顕微鏡画像をこのChartに従い歯周病手段(組織診断手段)が検査する。

【図47】第3実施例Supplementary Table S1

【図48】第3実施例Supplementary Table S2

【図49】第3実施例Supplementary Fig1、第4実施例Fig5LG手段の図

【図50】第3実施例Supplementary Fig2、第4実施例Fig4、第7実施例 Fig4 第5実施例Supplementary Fig2 歯周ポケット内でのとりうる拘束条件。(ストリーム範囲)

【図51】第3実施例Supplementary Fig4、第4実施例Fig6、第7実施例 Fig14

10

20

30

40

50

第 5 実施例 Supplementary Fig 6 時系列ストリーム特性、ストリーム特性、時系列特性の説明図。LG 時系列ストリーム特性を有する白血球（この例は、好中球）LN ストリーム特性を有する新白血球（この例は、好中球）LO ストリーム特性を有する旧白血球（この例は、好中球）楕円の中の文字は、好中球。好中球での一例図。

【図 5 2】第 4 実施例 Fig1、第 5 実施例 Fig3、第 7 実施例 Fig15 実測一例

【図 5 3】第 3 実施例 Supplementary Fig3、第 4 実施例 Supplementary Fig 1
第 5 実施例 Supplementary Fig 1

【図 5 4】第 4 実施例 Supplementary Fig2

【図 5 5】第 4 実施例 Supplementary Fig3、第 5 実施例 Supplementary Fig3、第 7 実施例 Fig9

【図 5 6】第 4 実施例 Supplementary Fig4、第 5 実施例 Supplementary Fig4、第 7 実施例 Fig8

【図 5 7】第 4 実施例 Supplementary Fig5、第 5 実施例 Supplementary Fig5、第 7 実施例 Fig1

【図 5 8】第 4 実施例 Supplementary Fig6、第 5 実施例 Supplementary Fig7、第 7 実施例 Fig12

【図 5 9】第 4 実施例 Supplementary Fig7、第 5 実施例 Supplementary Fig8、第 7 実施例 Fig6

【図 6 0】第 4 実施例 Supplementary Fig8、第 5 実施例 Supplementary Fig9、第 7 実施例 Fig7

【図 6 1】第 5 実施例 Fig1 生命と病気の関係

【図 6 2】第 7 実施例 Table1 旧好中球（死滅した好中球）のみ、新好中球のみ、新旧好中球のみが見られる症例一例。

【図 6 3】第 7 実施例 Fig1a,b,c,d,e,f 偏りの無い一例と偏りのある一例。

a スピロヘータなどの運動性細菌が均一に分布している。b スピロヘータなどの運動性細菌が均一に分布している反面、歯垢や上皮細胞が島のように偏りを見せている。c 歯垢などは、島のように偏りを見せて分布している。d 抗原に走化し、抗原を取り囲んで密集している偏りを示す白血球群。e 抗原とは、無関係に集まった白血球群。Leukocyte Group LG2f 抗原とは、無関係に集まった白血球群。Leukocyte Group LG4 d,e,f は、白血球の偏りを示している。

【図 6 4】第 7 実施例 Fig16 M、リンパ球、単球、肥満細胞、類上皮細胞などのタイムスケールの一例

【図 6 5】菌種と情報（菌種情報は 1 つ以上）を階層保持する階層手段を採用した一例。

【図 6 6】階層手段の使用例

【図 6 7】内部拡散の分析一例。

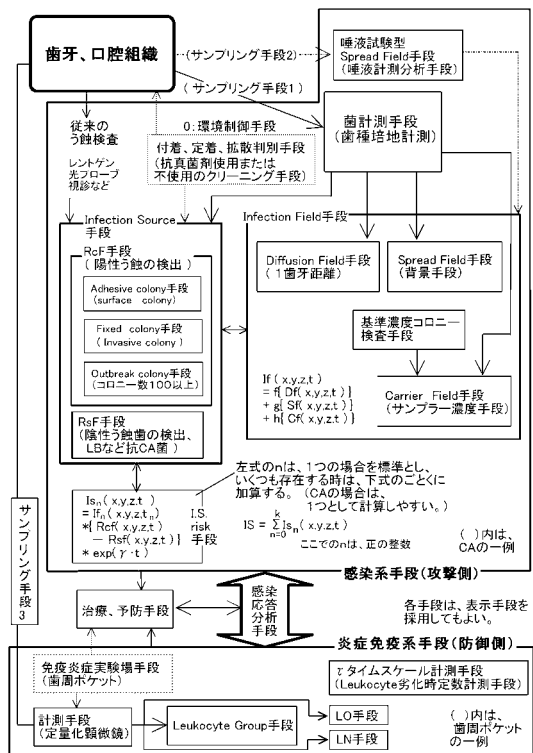
【図 6 8】空間位相分析手段の一例

10

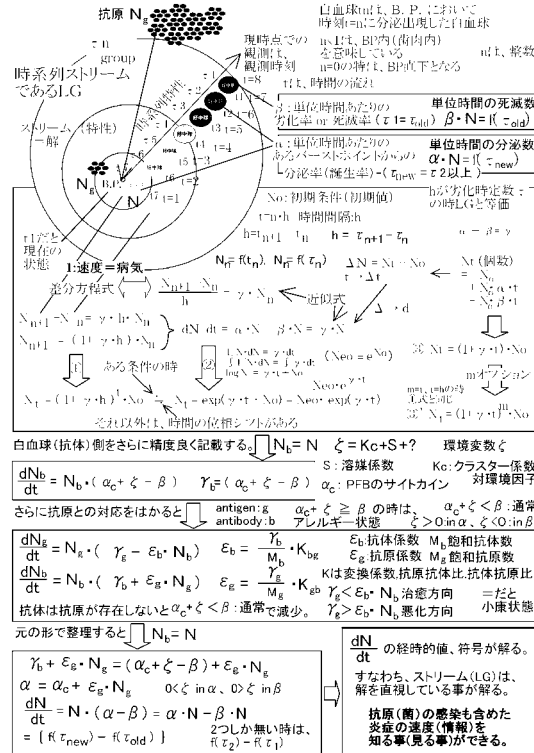
20

30

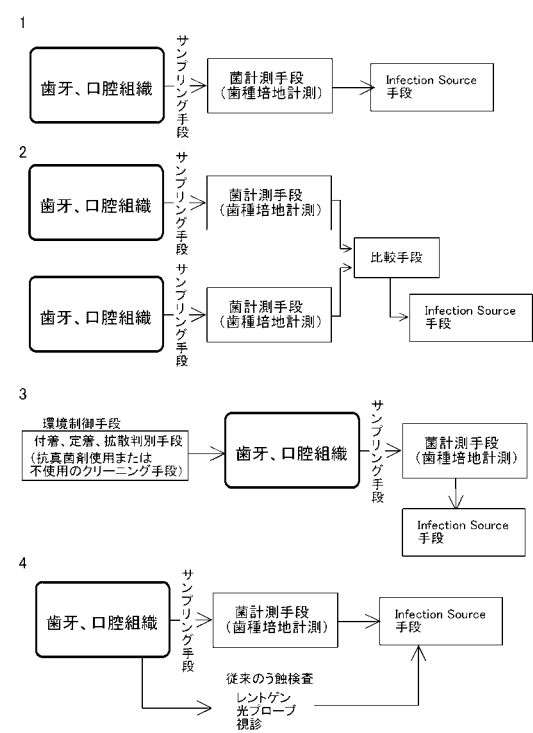
【図1】



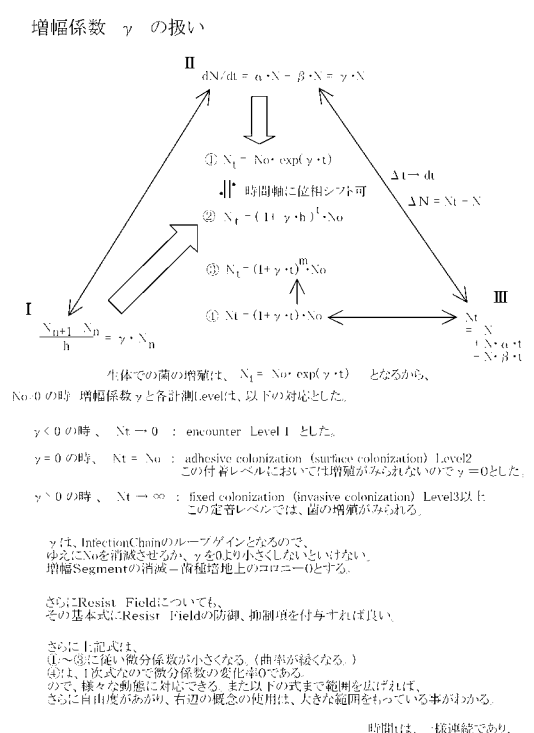
【図2】



【図3】



【図11】



【 図 1 2 】

Infection Field - Diffusion Field + Spread Field+ Carrier Field 感染の時間的、空間的、諸性質

(Local) Infection Source 増殖segment (colonization segment) $\gamma \geq 0$

Level2, 3, 4での状態を計測される部位
組織での colonization 部位である。(Supplementary Note S15)
クリーニング(機械的清掃)後でも陽性となる事で計測できる。
強い I. S. が存在する部位。CAの場合は、歯牙の接触部位である。(臓器破壊的病変)
Fixed Local Infection Source と Movable Local Infection Source がある

Diffusion Field Infection Source における1次の濃度勾配により形成されるField
CAのFieldは、Fig のごとく約1歯未満である。

Gradient Concentration (1/Infection Distance) 濃度勾配 Fig
Diffusion Field \propto (Local) Infection Source D.F.の内部に I. S. がある。

Carrier Field 食品に含有したり、ブラシに付着したりして形成されるField
CAでの具体例では、綿棒でサンプリングして良好な培養結果が得られていることが
Carrier Field の証拠である。その大きさは、振幅はCarrierの汚染度、
Carrierの培養条件に比例する。CAでの具体例では、歯ブラシの場合、
全歯牙が汚染となり、振幅は、歯種階地への約歯面数と同等と考えられる。
食肉の場合 文獻 などにより定着レベル(危険レベル)の C, F, が報告されている。

Spread Field 歯種階地での唾液のサンプリング培養条件に比例した結果となる。
CAの場合は、Fig のごとく歯種階地の背景に検出されない程度である。
すなわちCAの場合、C.F.の影響の方が大きい事が分かる。
LBのS, F, は、大きい。 Fig

Global Infection Source 現状では、不明である

Receptor Field (ReFにおける時系列的性質) 2,3&4がInfection Sourceとなる。

1組織との遭遇 encounter
CAの場合は、おほにCarrierFieldとの遭遇にて検証される。
遭遇例としてCAの場合は、ブラッシング、食事である。LBは、S, F, などである。

2組織への付着 adhesive colonization (Supplementary Note S14) $\gamma < 0, \gamma = 0, \gamma > 0$
surface colonization の種別が予想される。
クリーニング(機械的清掃)後にも、陰性となる事で計測できる。 2次感染が種々別項項
が存在する。

3組織での定着 fixed colonization (Supplementary Note S15) $\gamma \geq 0$
invasive endonization この3までは前項項あり。
クリーニング(機械的清掃)後でも この3の段階での初期感染。
陽性となる事で計測できる。 または強い歯14の段階へ

4組織での爆発的増殖 outbreak (of colonization) (Supplementary Note S16)
4 の outbreakがあるので、
増殖曲線は、すくなくとも1次ではない
微生物の増殖曲線に従っている
可能性は高い。

Resist Field
同一部位における微生物位相に大きく影響を受ける
例として象牙質の接触部位におけるLBの定着。
CAのLBに対する位相の遷移、CA陽性歯とCA陰性LB陽性歯の存在

Infection Chain
Infection Fieldが連鎖したもので、各科のDrや食品業者が
ここに感染したI.F.を運搬することにより検証できる。
CAを歯科医が1診内で計測した結果が上記であり、それと
同様に他科のDrがI.F.を計測しつつなご合わせればよい。

【 図 1 4 】

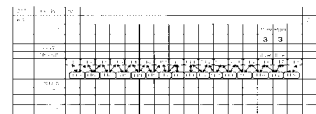
Table 1 初診時 検査患者数 353 人のうち、(クロモアガー線菌培養地による)

初診時(0)	人数(人)	割合(%)	平均DMFT指数	±	SD
う蝕治療前	353	100.0	53.7	±	26.2
CA(-)患者	199	56.4	47.1	±	24.2
CA(+)患者	143	40.5	62.8	±	26.4
CA(±)患者	11	3.1	53.4	±	22.7

Table 2 口腔全体 (歯牙、歯肉組織)でのCA検査とDMFT

初診時(0)	人数(人)	割合(%)	平均DMFT指数	±	SD
う蝕治療前	199	100.0	47.1	±	24.2
CA(-)患者	143	100.0	62.8	±	26.4
CA(+)患者	45	31.5	55.5	±	22.6
CA(±)患者	43	30.1	67.0	±	24.0
CA(-)患者	50	33.0	63.0	±	30.0
CA(±)患者	5	3.5	91.2	±	15.9

Table 3



【 図 1 5 】

Table 4 CAT 患者 (クロモアガー) 49人 残存歯数 198 本/人

コロニー検出歯数		356	100.0
C1	2	0.6	
C2	124	34.8	
C3pul	10	2.8	
C3per	65	18.3	
243 C3処置歯	42	11.8	
隣在真健全歯	27	7.6	
46 隣在処置健全歯	19	5.3	
非隣在真健全歯	23	6.5	
57 非隣在処置健全歯	34	9.6	
10 Durny(Pe)	10	2.8	

Table 5 Table 4における う蝕菌以外のコロニー検出菌の細末

コロニー検出された菌の細末		クロモアガー	
菌性	36		
遠隔できず	10		
治療中	0		
P.C.中	4		
来院時	0		
コロニー検出された隣在歯合計	46		

コロニー検出された非隣在歯の細末		クロモアガー	
菌性	36		
遠隔できず	10		
治療中	1		
P.C.中	4		
来院時	0		
コロニー検出された非隣在歯	57		

【 図 1 6 】

Table 6 除菌結果

	人数(人)	割合(%)
治療前CA(+)	143	100.0
治療不可能患者	7	4.9
治療中などの現在経過不明	67	46.9
1回目治療終了	69	48.3
1回目治療後CA(-)	68	
1回目治療後CA(+)	1	0.7
1回目治療後減菌患者	68	98.6
1回目治療除菌率	1	
2回目治療終了	1	
2回目治療後CA(-)	1	100.0
2回目治療後CA(+)	0	0.0
2回目治療除菌率	100.0	

Table 7 う蝕菌除去率表 クロモアガー

患者番号	C1	C2	C3	C3per	C3処置歯	隣在真健全歯	隣在処置健全歯	非隣在真健全歯	非隣在処置健全歯	DMFT
14	2	5	7	19	24	8	5	20	14	6
59	0	14	0	12	4	0	5	1	3	1
104	0	14	0	3	2	4	1	1	0	0
549	0	5	0	2	2	0	1	1	2	0
202	0	4	0	1	2	1	0	0	0	0
255	0	1	1	3	4	0	0	2	0	0
303	0	4	1	4	0	0	1	0	0	1
353	0	1	1	2	0	0	0	1	0	0
404	0	4	0	2	0	0	1	0	0	0
456	0	1	0	3	0	0	0	0	1	0
504	0	1	0	1	2	0	1	1	1	1
550	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
606	0	2	0	1	2	0	0	0	0	1
650	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
704	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
750	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
804	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
850	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
904	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
950	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100	0	4	0	6	0	0	0	0	0	0
	2	64	0	6	42	2	3	26	20	10

【 図 1 7 】

Table 8 a 年齢別の単独全CA陽性患者

年齢 患者	C1	C2	C3out	C3ser	C3B
1-4	2	17	4	4	4
5-9	0	4	0	0	1
10-14	0	3	0	1	1
15-19	0	2	0	0	0
20-24	0	0	0	0	1
25-29	0	0	1	0	0
30-34	0	1	0	0	0
35-39	0	0	0	1	0
40-44	0	0	0	0	0
45-49	0	0	0	1	0
50-54	0	0	0	0	0
55-59	0	0	0	0	0
60-64	0	0	0	0	0
65-69	0	0	0	0	0
70-74	0	0	0	0	0
75-79	0	0	0	1	0
80-84	0	0	0	0	0
85-89	0	0	0	0	0
90-94	0	0	0	0	0
95-99	0	0	0	0	0
100-	0	0	0	0	0
合計	2	27	5	8	49

年齢別のCA陽性の患者における 単独全陰性患者数 クロミアゲン

Table 8 b 年齢別の単独全CA陽性患者

年齢 患者	C1	C2	C3out	C3ser	C3B
1-4	2	26	4	5	6
5-9	0	4	0	0	2
10-14	0	3	0	1	1
15-19	0	2	0	0	0
20-24	0	0	0	0	1
25-29	0	0	1	0	0
30-34	0	1	0	1	0
35-39	0	0	0	1	0
40-44	0	0	0	0	0
45-49	0	0	0	1	0
50-54	0	0	0	0	0
55-59	0	0	0	0	0
60-64	0	0	0	0	1
65-69	0	0	0	0	0
70-74	0	0	0	0	0
75-79	0	0	0	1	0
80-84	0	0	0	1	0
85-89	0	0	0	0	0
90-94	0	0	0	0	0
95-99	0	0	0	0	0
100-	0	0	0	0	0
合計	2	36	5	12	11

年齢別のCA陽性の患者における 単独全陰性患者数 クロミアゲン

【 図 1 8 】

Table 9 年齢別の単独全CA陽性患者

年齢 患者	C1	C2	C3out	C3ser	C3B	C3out	C3ser	C3B	合計
1-4	0	40	4	15	18	25	8	6	7
5-9	0	10	0	0	2	0	4	1	4
10-14	0	12	0	2	1	4	1	0	0
15-19	0	3	2	2	2	0	1	1	2
20-24	0	4	0	1	1	1	0	0	0
25-29	0	1	0	3	4	0	0	2	0
30-34	0	3	1	3	0	0	1	0	1
35-39	0	1	1	1	0	0	0	1	0
40-44	0	4	0	4	0	0	1	0	0
45-49	0	1	0	2	0	0	0	1	0
50-54	0	1	0	2	1	0	1	1	0
55-59	0	1	0	0	0	0	0	0	0
60-64	0	2	0	1	2	0	0	0	1
65-69	0	0	0	0	0	0	0	0	0
70-74	0	3	0	1	0	0	0	0	0
75-79	0	0	0	0	0	0	0	0	0
80-84	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85-89	0	0	0	0	0	0	0	0	0
90-94	0	0	0	0	0	0	0	0	0
95-99	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100-	0	4	0	4	0	0	0	0	0
合計	0	90	8	32	24	32	25	2	24

年齢別のCA陽性の患者における 単独全陰性患者数 クロミアゲン

Table 10 年齢別の単独全CA陽性患者

年齢 患者	C1	C2	C3out	C3ser	C3B	C3out	C3ser	C3B	合計
1-4	0	0	0	1	11	25	8	4	4
5-9	0	0	0	0	2	5	0	0	3
10-14	0	0	0	0	0	1	0	0	0
15-19	0	0	0	0	0	1	0	0	0
20-24	0	0	0	0	0	3	0	0	0
25-29	0	0	0	0	0	0	0	1	0
30-34	0	0	0	0	0	1	0	0	1
35-39	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40-44	0	0	0	0	0	1	0	0	0
45-49	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50-54	0	0	0	0	0	1	0	0	0
55-59	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60-64	0	0	0	0	0	0	0	0	0
65-69	0	0	0	0	0	0	0	0	0
70-74	0	0	0	0	0	0	0	0	0
75-79	0	0	0	0	0	0	0	0	0
80-84	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85-89	0	0	0	0	0	0	0	0	0
90-94	0	0	0	0	0	0	0	0	0
95-99	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	0	1	0	3	4	13	42	1	2

年齢別のCA陽性の患者における 単独全陰性患者数 クロミアゲン

【 図 1 9 】

Table 11 a 年齢別の単独全CA陽性患者

年齢 患者	単独全陰性患者数	単独全陽性患者数	単独全陰性患者数	単独全陽性患者数
1-4	3	15	3	12
5-9	0	2	0	0
10-14	0	0	0	0
15-19	0	0	0	0
20-24	0	0	0	0
25-29	0	0	1	0
30-34	0	0	0	0
35-39	0	0	0	0
40-44	0	0	0	0
45-49	0	0	0	0
50-54	0	0	0	0
55-59	0	0	0	0
60-64	0	0	0	0
65-69	0	0	0	0
70-74	0	0	0	0
75-79	0	0	0	0
80-84	0	0	0	0
85-89	0	0	0	0
90-94	0	0	0	0
95-99	0	0	0	0
100-	0	0	0	0
合計	3	17	3	12

年齢別のCA陽性の患者における 単独全陰性患者数 クロミアゲン

Table 11 b 年齢別の単独全CA陽性患者

年齢 患者	単独全陰性患者数	単独全陽性患者数	単独全陰性患者数	単独全陽性患者数
1-4	0	15	0	12
5-9	0	2	0	0
10-14	0	0	0	0
15-19	0	0	0	0
20-24	0	0	0	0
25-29	0	0	0	0
30-34	0	0	0	0
35-39	0	0	0	0
40-44	0	0	0	0
45-49	0	0	0	0
50-54	0	0	0	0
55-59	0	0	0	0
60-64	0	0	0	0
65-69	0	0	0	0
70-74	0	0	0	0
75-79	0	0	0	0
80-84	0	0	0	0
85-89	0	0	0	0
90-94	0	0	0	0
95-99	0	0	0	0
100-	0	0	0	0
合計	0	17	0	12

年齢別のCA陽性の患者における 単独全陰性患者数 クロミアゲン

【 図 2 0 】

Table 12 年齢別の単独全CA陽性患者

年齢 患者	C1	C2	C3out	C3ser	C3B	C3out	C3ser	C3B	合計
1-4	0	5	2	2	1	0	3	1	1
5-9	1	0	4	0	0	4	4	1	1
10-14	0	0	1	1	0	1	0	1	2
15-19	0	0	1	0	0	2	1	2	0
20-24	1	1	1	0	0	0	1	0	0
25-29	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30-34	0	0	2	0	1	0	0	0	0
35-39	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40-44	0	0	1	0	0	0	0	0	0
45-49	0	0	0	0	0	2	0	0	0
50-54	0	0	0	0	0	0	0	0	0
55-59	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60-64	0	0	0	0	0	0	0	0	0
65-69	0	0	0	0	0	0	0	0	0
70-74	0	0	0	0	0	0	0	0	0
75-79	0	0	0	0	0	0	0	0	0
80-84	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85-89	0	0	0	0	0	0	0	0	0
90-94	0	0	0	0	0	0	0	0	0
95-99	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	2	5	12	1	8	11	4	7	39

年齢別のCA陽性の患者における 単独全陰性患者数 クロミアゲン

Table 13 年齢別の単独全CA陽性患者

年齢 患者	C1M	C1D	C2M	C2D	C3M	C3D	C3serM	C3serD	C3B	C3B	
1-4	0	0	0	9	7	0	0	5	5	2	2
5-9	0	0	11	8	0	1	5	4	2	1	4
10-14	0	0	2	6	0	1	2	3	2	3	0
15-19	0	0	1	2	0	0	0	0	1	0	0
20-24	0	0	1	3	0	0	1	1	1	1	0
25-29	0	0	0	5	0	0	1	1	0	1	0
30-34	0	0	2	1	0	0	1	3	1	0	0
35-39	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
40-44	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
45-49	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0
50-54	0	0	1	0	0	0	2	2	0	0	0
55-59	0	0	0	1	0	0	2	1	0	0	0
60-64	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
65-69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
70-74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
75-79	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
80-84	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85-89	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
90-94	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
95-99	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	0	0	31	56	0	5	23	24	10	11	137

年齢別のCA陽性の患者における 単独全陰性患者数 クロミアゲン

【図 2 5】

Supplementary Table S12—

Table 4の各年齢階級における陽性の陽性と割合(全体、クロモガ-1, WVG)

Table with 4 columns: Age Group, Total, Overall, Chromogam-1, WVG. Rows include C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C27, C28, C29, C30, C31, C32, C33, C34, C35, C36, C37, C38, C39, C40, C41, C42, C43, C44, C45, C46, C47, C48, C49, C50, C51, C52, C53, C54, C55, C56, C57, C58, C59, C60, C61, C62, C63, C64, C65, C66, C67, C68, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C75, C76, C77, C78, C79, C80, C81, C82, C83, C84, C85, C86, C87, C88, C89, C90, C91, C92, C93, C94, C95, C96, C97, C98, C99, C100.

Supplementary Table S13

Table with 4 columns: Age Group, Total, Overall, Chromogam-1. Rows include C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C27, C28, C29, C30, C31, C32, C33, C34, C35, C36, C37, C38, C39, C40, C41, C42, C43, C44, C45, C46, C47, C48, C49, C50, C51, C52, C53, C54, C55, C56, C57, C58, C59, C60, C61, C62, C63, C64, C65, C66, C67, C68, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C75, C76, C77, C78, C79, C80, C81, C82, C83, C84, C85, C86, C87, C88, C89, C90, C91, C92, C93, C94, C95, C96, C97, C98, C99, C100.

Supplementary Table S14—Table 7の陽性陽性と割合(全体)

Table with 4 columns: Age Group, Total, Overall, Chromogam-1. Rows include C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C27, C28, C29, C30, C31, C32, C33, C34, C35, C36, C37, C38, C39, C40, C41, C42, C43, C44, C45, C46, C47, C48, C49, C50, C51, C52, C53, C54, C55, C56, C57, C58, C59, C60, C61, C62, C63, C64, C65, C66, C67, C68, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C75, C76, C77, C78, C79, C80, C81, C82, C83, C84, C85, C86, C87, C88, C89, C90, C91, C92, C93, C94, C95, C96, C97, C98, C99, C100.

【図 2 7】

Supplementary Table S17 Table 7の陽性陽性と割合(クロモガ-1)

Table with 4 columns: Age Group, Total, Overall, Chromogam-1. Rows include C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C27, C28, C29, C30, C31, C32, C33, C34, C35, C36, C37, C38, C39, C40, C41, C42, C43, C44, C45, C46, C47, C48, C49, C50, C51, C52, C53, C54, C55, C56, C57, C58, C59, C60, C61, C62, C63, C64, C65, C66, C67, C68, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C75, C76, C77, C78, C79, C80, C81, C82, C83, C84, C85, C86, C87, C88, C89, C90, C91, C92, C93, C94, C95, C96, C97, C98, C99, C100.

Supplementary Table S18 Table 7の陽性陽性と割合(クロモガ-1)

Table with 4 columns: Age Group, Total, Overall, Chromogam-1. Rows include C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C27, C28, C29, C30, C31, C32, C33, C34, C35, C36, C37, C38, C39, C40, C41, C42, C43, C44, C45, C46, C47, C48, C49, C50, C51, C52, C53, C54, C55, C56, C57, C58, C59, C60, C61, C62, C63, C64, C65, C66, C67, C68, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C75, C76, C77, C78, C79, C80, C81, C82, C83, C84, C85, C86, C87, C88, C89, C90, C91, C92, C93, C94, C95, C96, C97, C98, C99, C100.

【図 2 6】

Supplementary Table S15—Table 7の各年齢階級における陽性の陽性

Table with 2 columns: Age Group, Total. Rows include C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C27, C28, C29, C30, C31, C32, C33, C34, C35, C36, C37, C38, C39, C40, C41, C42, C43, C44, C45, C46, C47, C48, C49, C50, C51, C52, C53, C54, C55, C56, C57, C58, C59, C60, C61, C62, C63, C64, C65, C66, C67, C68, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C75, C76, C77, C78, C79, C80, C81, C82, C83, C84, C85, C86, C87, C88, C89, C90, C91, C92, C93, C94, C95, C96, C97, C98, C99, C100.

Supplementary Table S16— 性別別陽性と割合

Table with 2 columns: Gender, Total. Rows include Male, Female.

【図 2 8】

Supplementary Table S18 Table 4 陽性陽性がない人の詳細

Table with 4 columns: Age Group, Total, Overall, Chromogam-1. Rows include C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C27, C28, C29, C30, C31, C32, C33, C34, C35, C36, C37, C38, C39, C40, C41, C42, C43, C44, C45, C46, C47, C48, C49, C50, C51, C52, C53, C54, C55, C56, C57, C58, C59, C60, C61, C62, C63, C64, C65, C66, C67, C68, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C75, C76, C77, C78, C79, C80, C81, C82, C83, C84, C85, C86, C87, C88, C89, C90, C91, C92, C93, C94, C95, C96, C97, C98, C99, C100.

陽性陽性がない人 (CA () 陽性陽性がない人)

Table with 4 columns: Age Group, Total, Overall, Chromogam-1. Rows include C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C27, C28, C29, C30, C31, C32, C33, C34, C35, C36, C37, C38, C39, C40, C41, C42, C43, C44, C45, C46, C47, C48, C49, C50, C51, C52, C53, C54, C55, C56, C57, C58, C59, C60, C61, C62, C63, C64, C65, C66, C67, C68, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C75, C76, C77, C78, C79, C80, C81, C82, C83, C84, C85, C86, C87, C88, C89, C90, C91, C92, C93, C94, C95, C96, C97, C98, C99, C100.

【図 29】

Supplementary Table S20-

Table 8 の初診性から陽性に移行前後

Table with 5 columns: 年齢, G1, G2, G3, G4. Rows list age groups from 1-4 to 100.

年齢別の陽性率から陽性率を算出

Table with 5 columns: 年齢, G1, G2, G3, G4. Rows list age groups from 1-4 to 100.

【図 30】

Supplementary Table S20-

Table 10 の初診性から陽性に移行前後の患者の年齢階層と男女比 (付与) クロモアガ-

Table with 11 columns: 年齢, G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9, G10. Rows list age groups from 1-4 to 100.

年齢別の陽性率から陽性率を算出

Table with 11 columns: 年齢, G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9, G10. Rows list age groups from 1-4 to 100.

【図 31】

Supplementary Table S21-

Table 11 の陽性率から陽性率を算出

Table with 5 columns: 年齢, G1, G2, G3, G4. Rows list age groups from 1-4 to 100.

年齢別の陽性率から陽性率を算出

Table with 5 columns: 年齢, G1, G2, G3, G4. Rows list age groups from 1-4 to 100.

【図 32】

Supplementary Table S22-Table 14 の陽性率から陽性率を算出

CA陽性率の (向) 陽性率から陽性率を算出

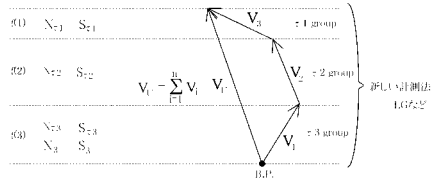
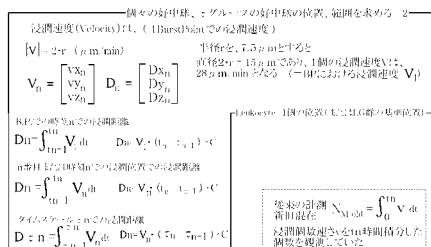
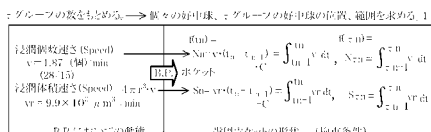
Table with 11 columns: 年齢, G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9, G10. Rows list age groups from 1-4 to 100.

年齢別の陽性率から陽性率を算出

Table with 11 columns: 年齢, G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9, G10. Rows list age groups from 1-4 to 100.

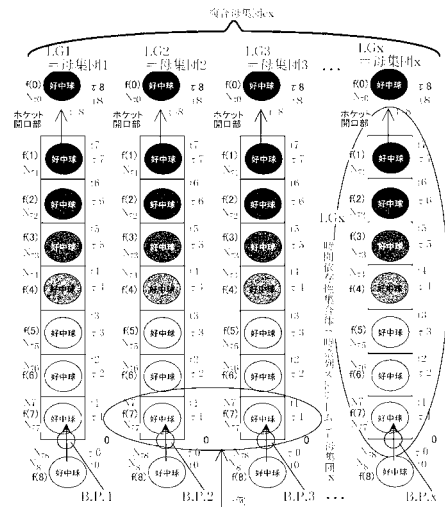
【図 58】

Nonomura
Supp. Figure6



【図 59】

Nonomura
Supp. Figure7



集合体形成

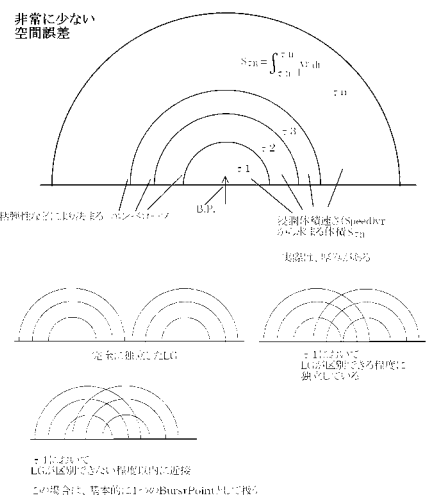
好中球の増殖と移動のモデル化

好中球の増殖と移動のモデル化

好中球の増殖と移動のモデル化

【図 60】

Nonomura
Supp. Figure8

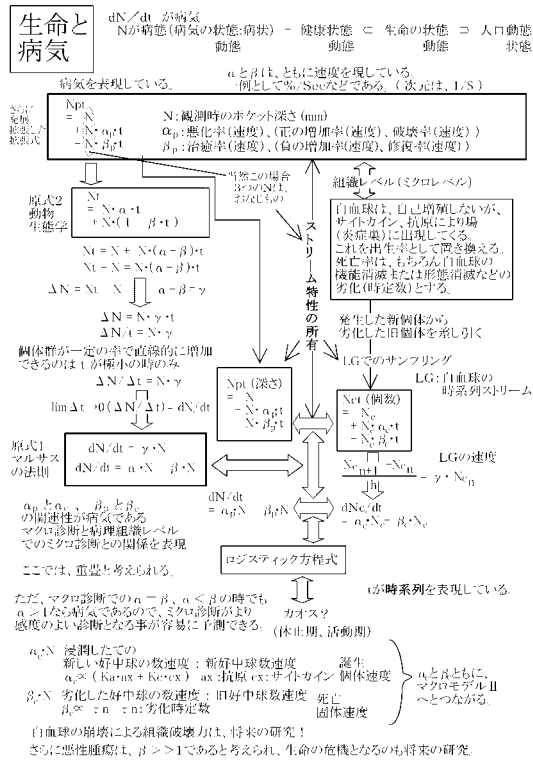


非常に少ない空間隙

乳がんにおける癌細胞の増殖 → 個々の好中球、グループの好中球の位置、範囲を求める 3

非常に少ない空間隙

【図 61】



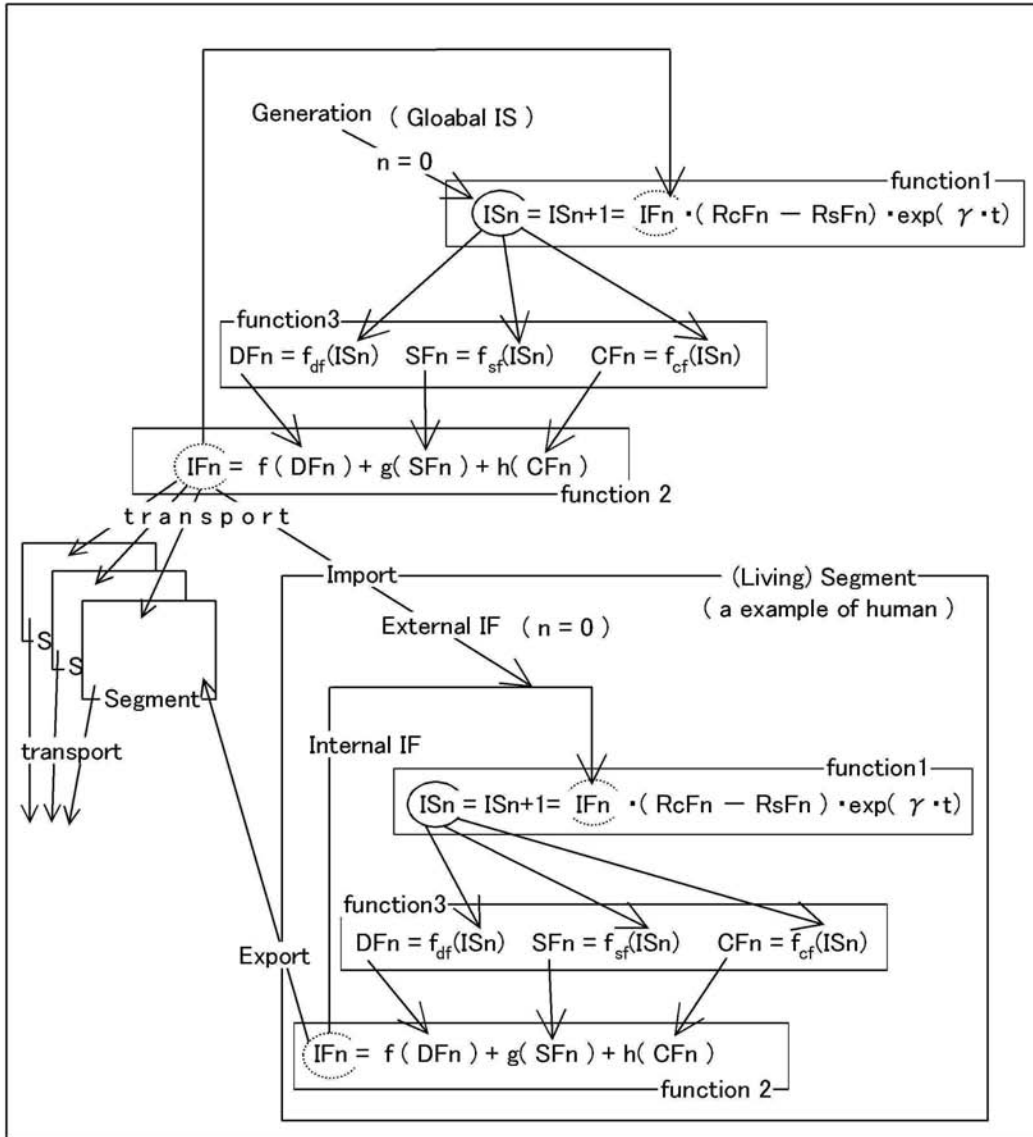
生命と病気の関係

生命と病気の関係

生命と病気の関係

【 図 4 】

Infection Chain



IF ; Infection Field

RcF ; Receptor Field

DF ; Difusion Field

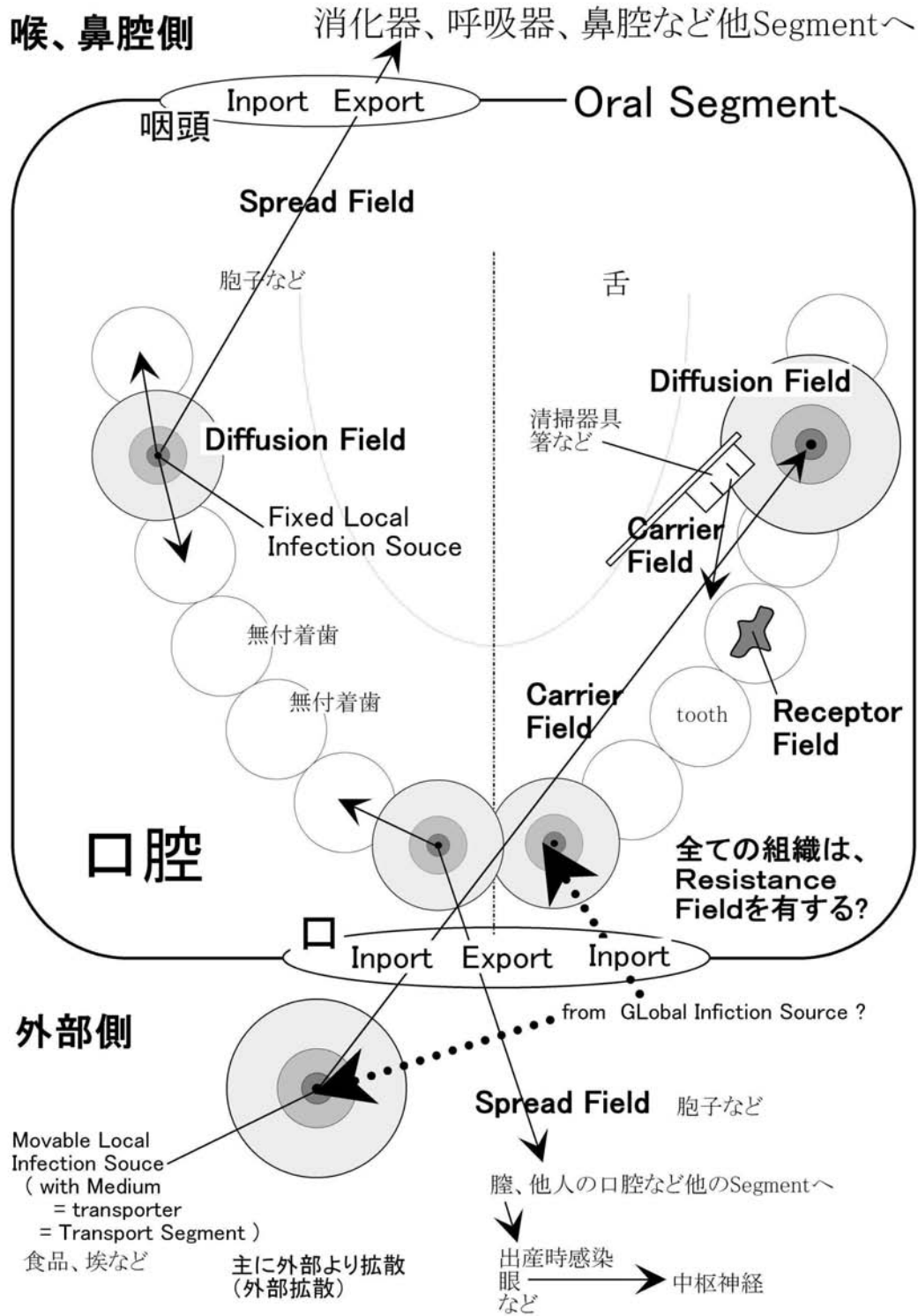
RsF ; Resistant Field

SF ; Spread Field

CF ; Carrier Field

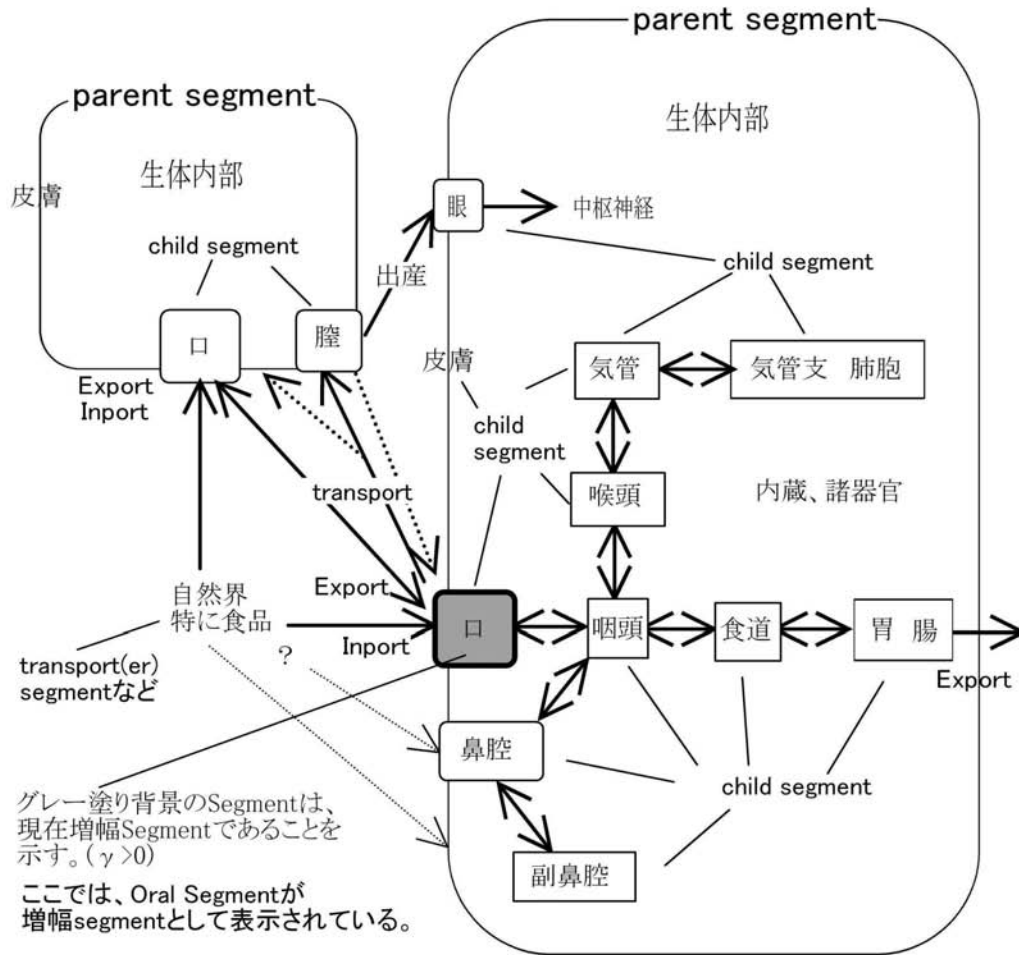
IS ; Infection Source

【 図 5 】



【 図 6 】

生体におけるInfection Chainの予測一例。
(モデル微生物は、CA)



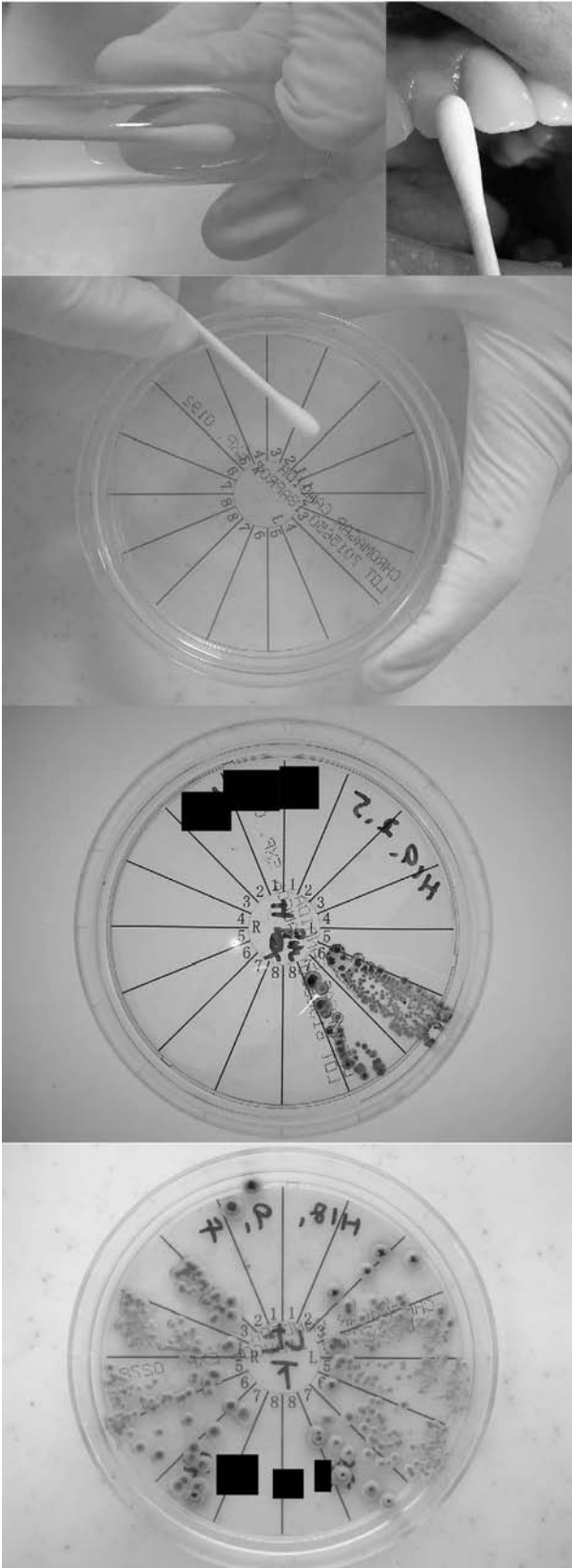
どのようなSegmentでも、function1,2,3からなるInfection Chainにおいて計算できる。

表示一例

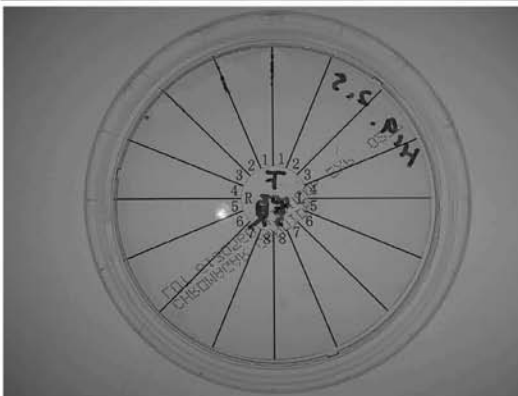
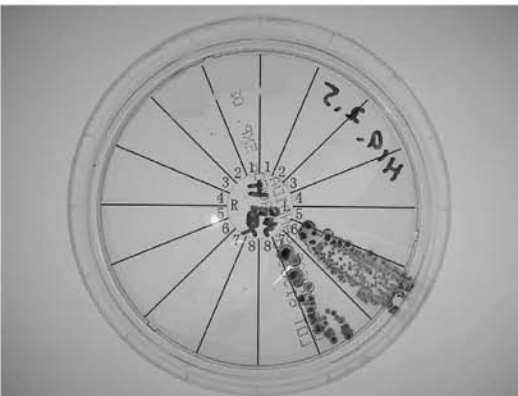
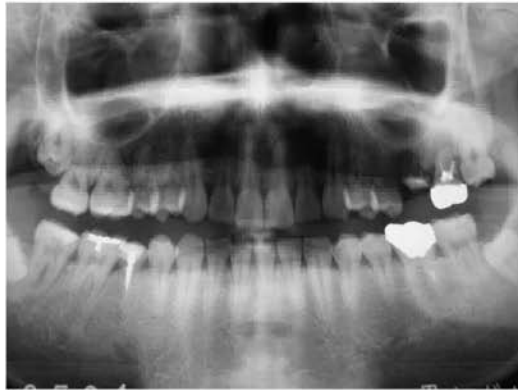
太枠は、 $IS > 0$
細枠は、 $IS = 0$

$\gamma > 0$: 増幅Segment 一例 赤
 $\gamma = 0$: 定常Segment 一例 白
 $\gamma < 0$: 減衰Segment 一例 青

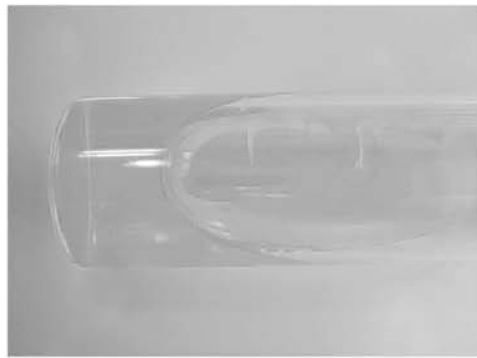
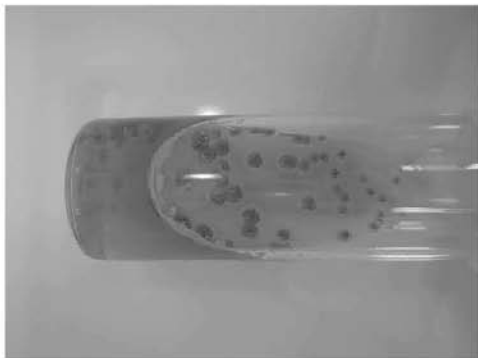
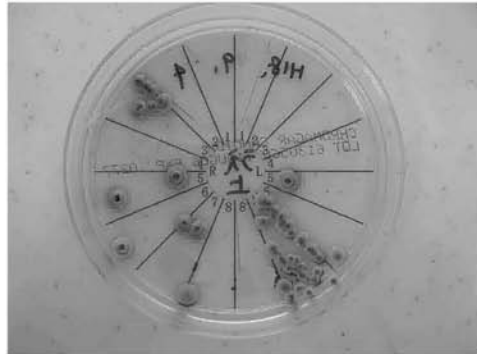
【 図 7 】



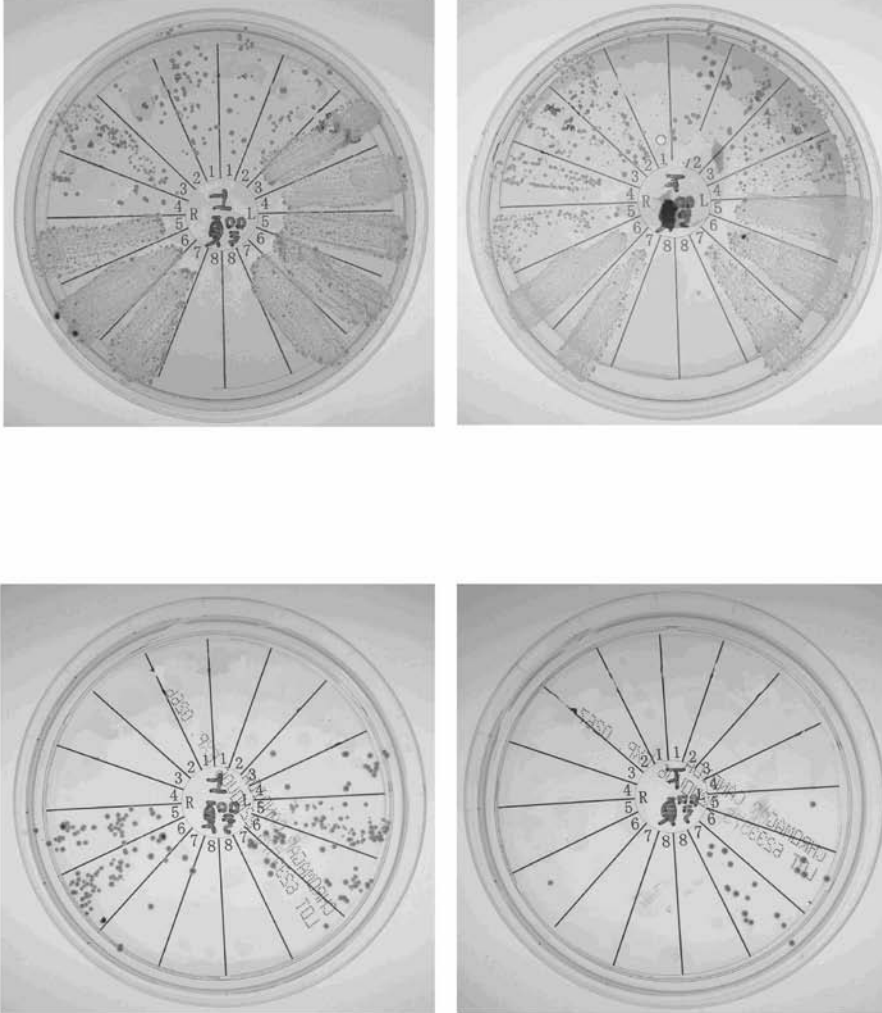
【 図 8 】



【 図 9 】



【図 10】



【図 1 3】

Infection Chain の各要素と、その根拠

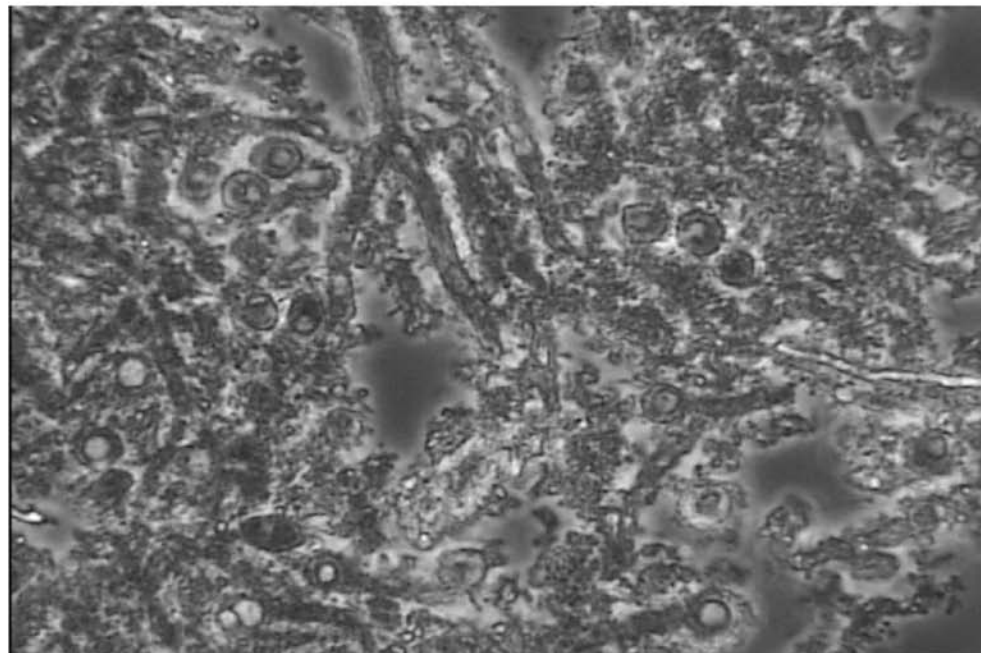
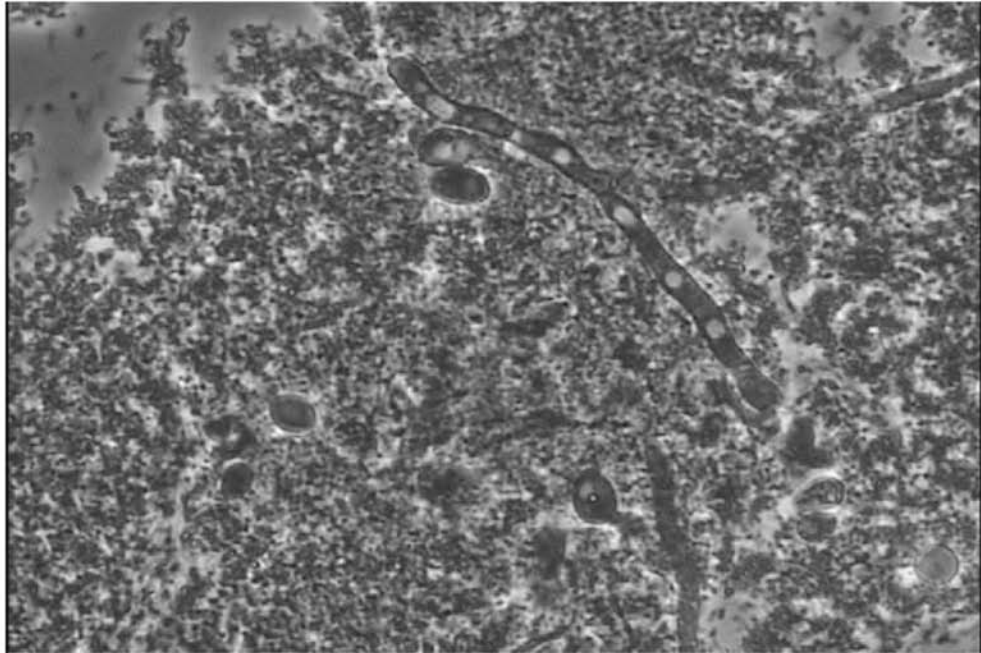
変数	対応する根拠 Data、図表
IS ; Infection Source	Fig4,Spp.TableS13などにおける菌種培地(試薬)と空間分析により求めるある空間位置における濃度値
RcF ; Receptor Field	ISの部位に共通する病理構造を有する場 ある空間位置における数 CAの場合、陽性う蝕菌(CA定着&う蝕&菌)が主なRcFとなる。 今回定着、付着レベルでのRcFはともに1とした。将来は、区別する。
RsF ; Resistant Field	陽性構造体と同一の構造を有し、かつIF影響下での陰性構造体が有する場 ある空間位置における数。 この場には、病態への抵抗性因子が含まれている。 CAの場合、主にCA陽性う蝕菌がともに存在するCA陰性う蝕菌(CA非定着&う蝕&菌)が主なRsFとなる。今回は、1
γ ; 増幅係数	根拠は、微生物対数増幅曲線である。 本研究では、簡易的にFig7の対応表からもとめる。 $\gamma \geq 0$ を有するSegmentが増幅Segmentとなる。 $\gamma = 0$ は、増幅度1
IF ; Infection Field	DFとSFとCFとの和 (座標系に注意)
DF ; Difusion Field (ISの1次拡散)	Spp.Fig11,12,13などより求める。 CAの場合、本計測系では、明確に検出できず 歯牙距離において1本以下であろう。今回は、歯牙距離にて1とした
SF ; Spread Field (ISの2次拡散 等濃度空間と 非等濃度空間との 境界がsegment境界)	菌種培地などの空間分析において背景にランダムに発生したData CAにおいて本計測系では、明確に検出ができない程度 LBでは本計測系の感度でも明確に検出 唾液50 μ lにおいてCAで検出できたと報告する論文もある
CF ; Carrier Field :	根拠はMaterialMethodでの綿棒によるサンプリングがCFを表現している 既知の濃度サンプルを綿棒でなぞり、培地に塗布し計測すれば 数値化できるが、現状では定性的に表現した。
function1 : $IS_n \leftarrow IS_{n+1} = IF_n \cdot (RcF_n - RsF_n) \cdot \exp(\gamma \cdot t)$	ISは、付着または定着病巣における 微生物濃度である。平均値などを採用 する。今回は、培地上のコロニー濃度 各Fieldは、3次元空間+時間軸 における濃度分布を表す。
function2 は、 $DF_n = f_{df}(IS_n) \quad SF_n = f_{sf}(IS_n) \quad CF_n = f_{cf}(IS_n)$	ここでIF _n の座標値は、IS _{n+1} の空間位置
function3は、 $IF_n = f(DF_n) + g(SF_n) + h(CF_n)$	関数f _x は、ISから前記空間濃度への 変換関数である。
Infection Chainをひとつにまとめると $IS_{n+1} = If[f(DF_n) + g(SF_n) + h(CF_n)] \cdot (RcF_n - RsF_n) \cdot \exp(\gamma \cdot t)$	
Internal IF	ImportされるIF
External IF	ExportされるIF
Import	segmentに進入するIFの入り口
Export	segmentから放出されるIFの出口
transport	segment間の伝播
Segmet	組織、食品、個体などSFの平均濃度が均等における空間領域を示す CAの一例は、Oral Cavityであり、主に唾液を媒体とするSF平均等濃度空間である
Generation (Gloabal IS)	地球上で同一遺伝子において特異的に発生したIS

【 図 3 4 】

Supplementary Figure

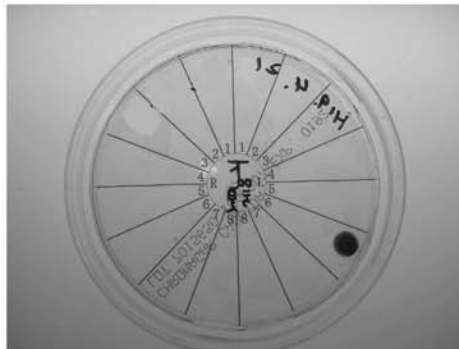
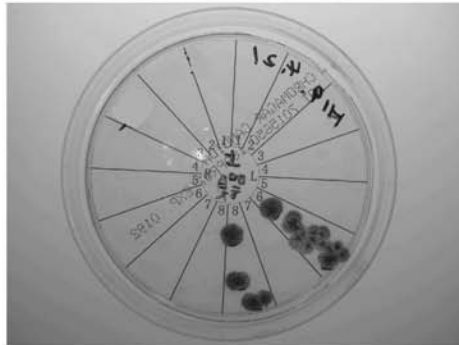
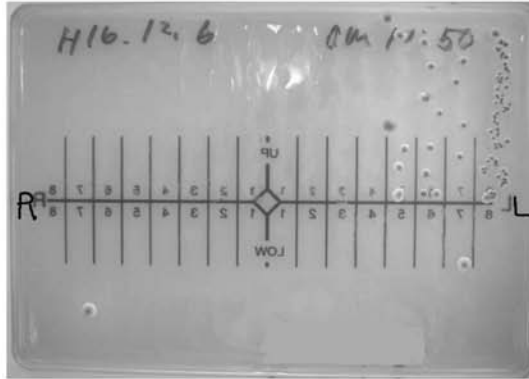
Nonomura

Supp. Figure1 顕微鏡CA像 菌糸体、胞子



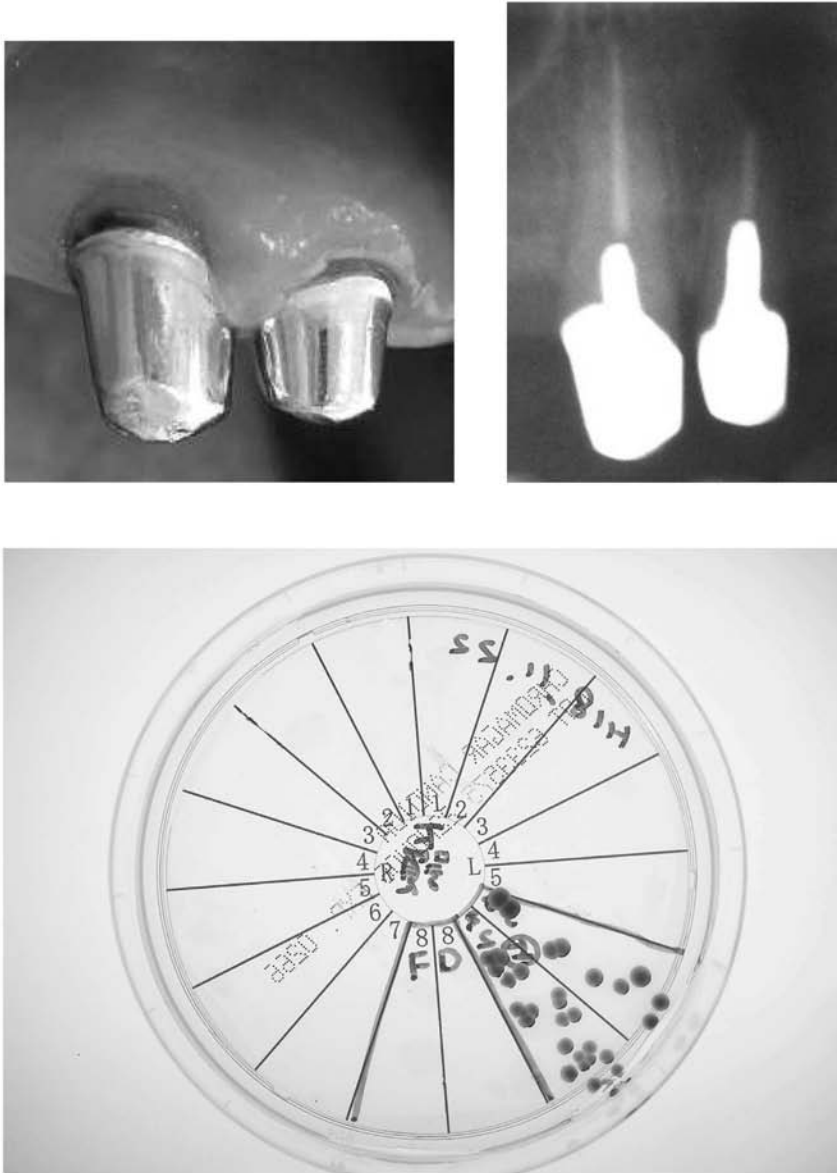
【 図 3 5 】

Nonomura
Supp. Figure2



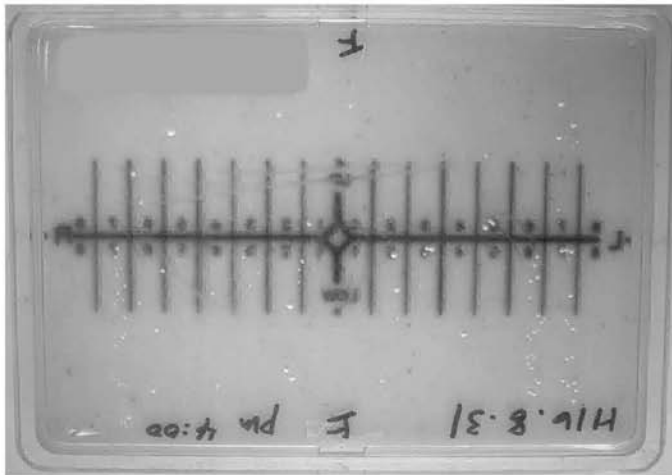
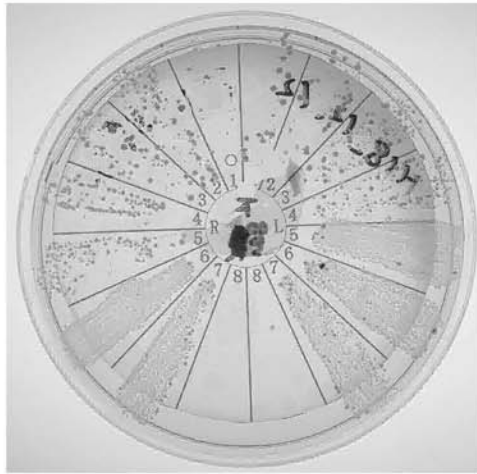
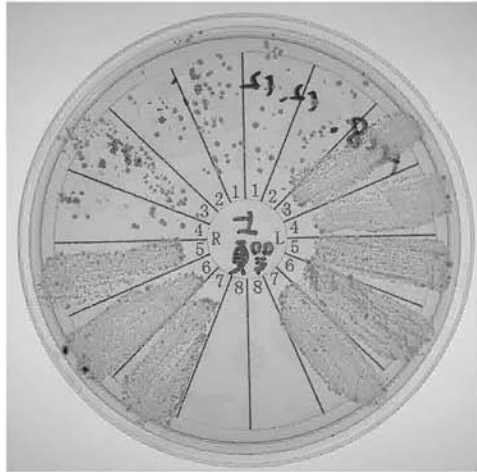
【 図 3 6 】

Nonomura
Supp. Figure3



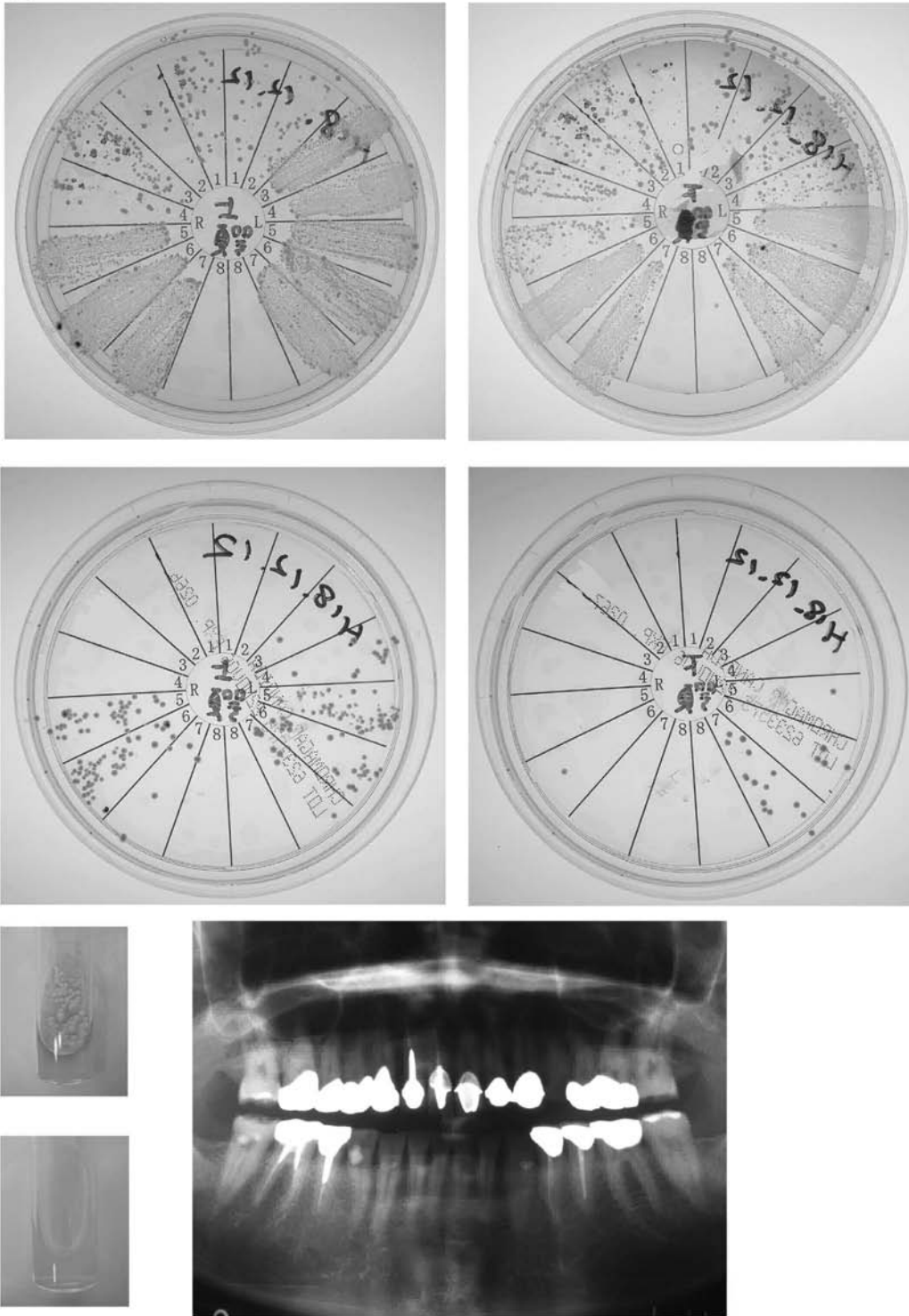
【 図 3 7 】

Nonomura
Supp. Figure4



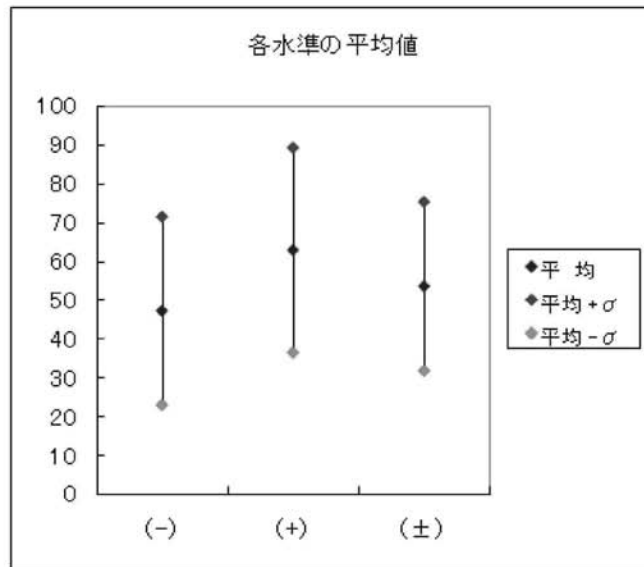
【 図 3 8 】

Nonomura
Supp. Figure5

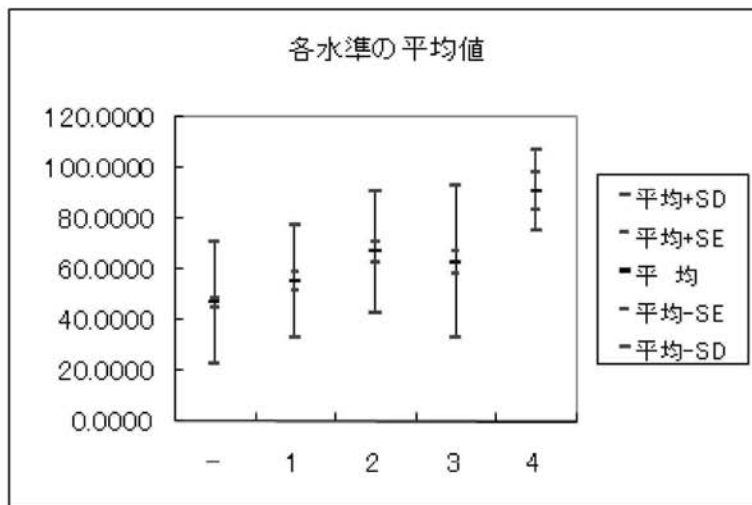


【 図 3 9 】

Nonomura
Supp. Figure6

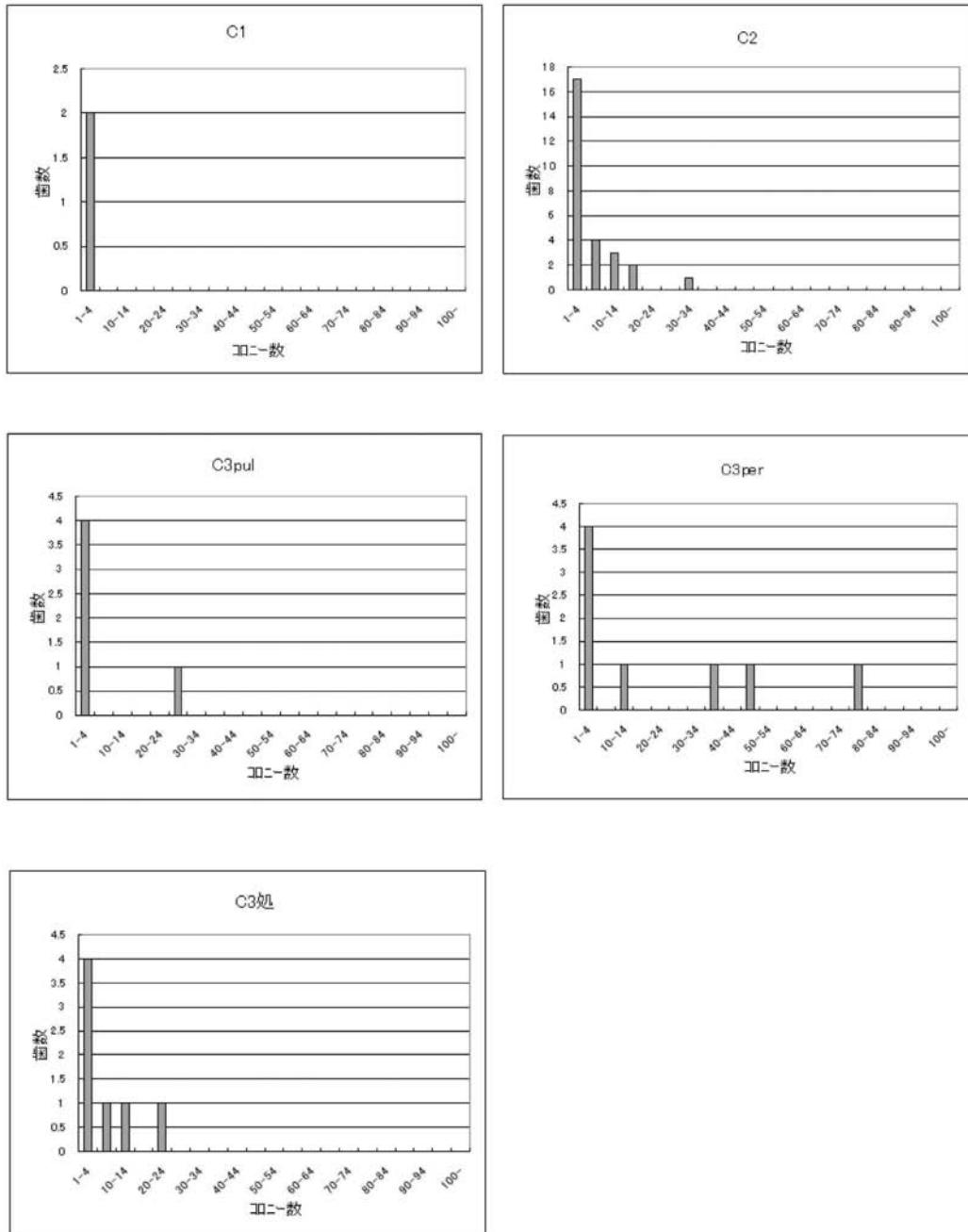


Nonomura
Supp. Figure 7



【図 40】

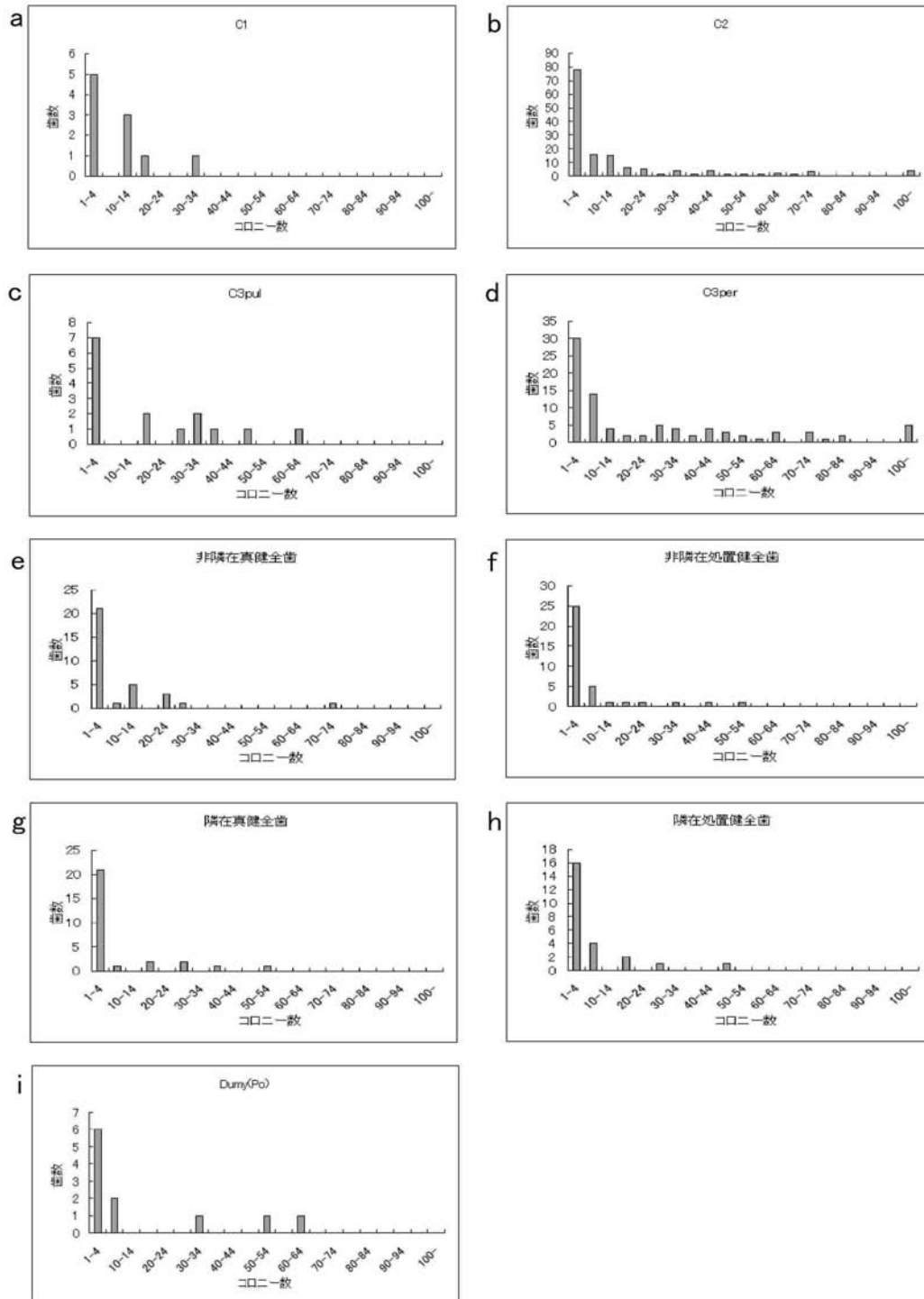
Nonomura
Supp. Figure 8 単独う蝕菌によるう蝕段階とコロニー数のグラフ



【図 4 1】

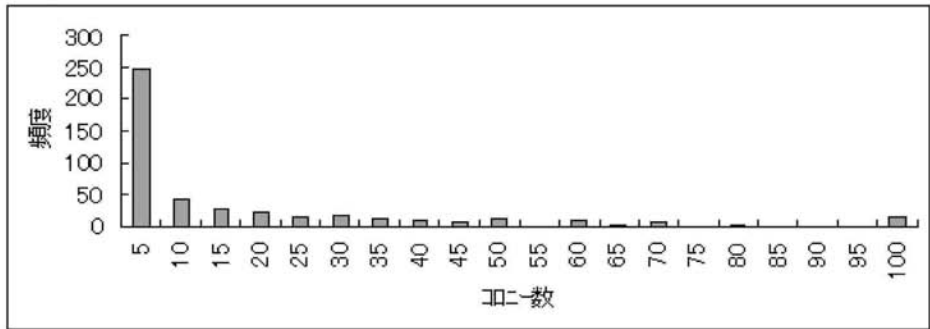
Nonomura
Supp. Figure 9

う蝕段階とコロニー数のグラフ

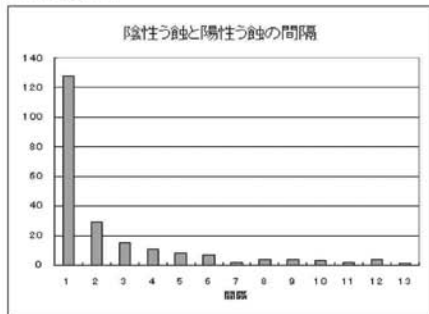


【 図 4 2 】

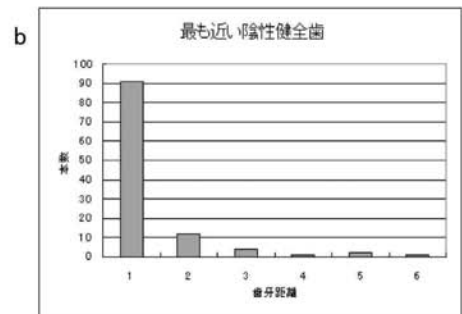
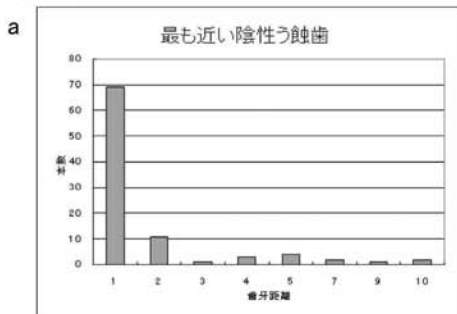
Nonomura
Supp. Figure 10 Table7の各う蝕歯におけるコロニー数の頻度のグラフ



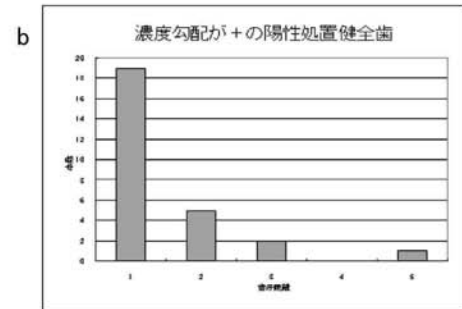
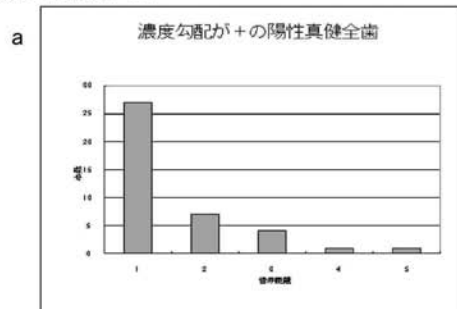
Nonomura
Supp. Figure 11



Nonomura
Supp. Figure 12

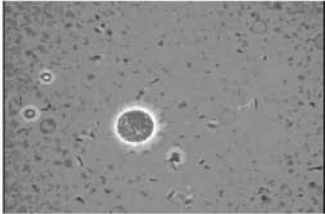


Nonomura
Supp. Figure 13

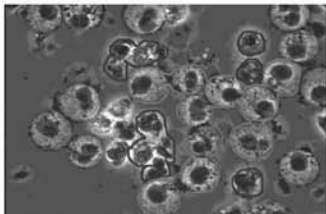


【 図 4 5 】

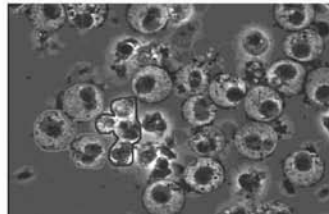
a LG1



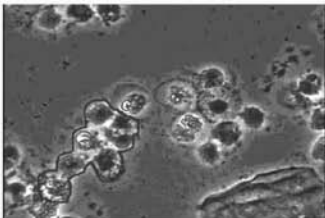
b LG2



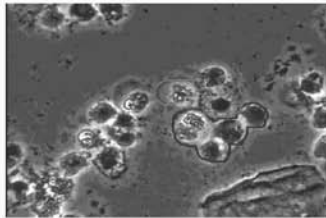
c LG2



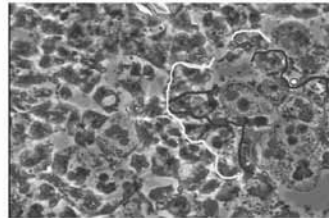
d LG2



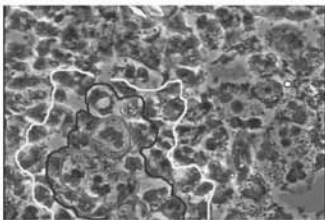
e LG2



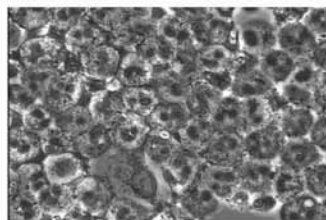
f LG3



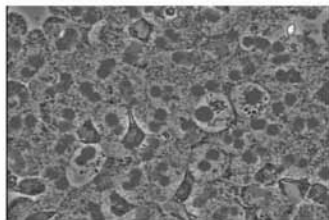
g LG3



h LG4

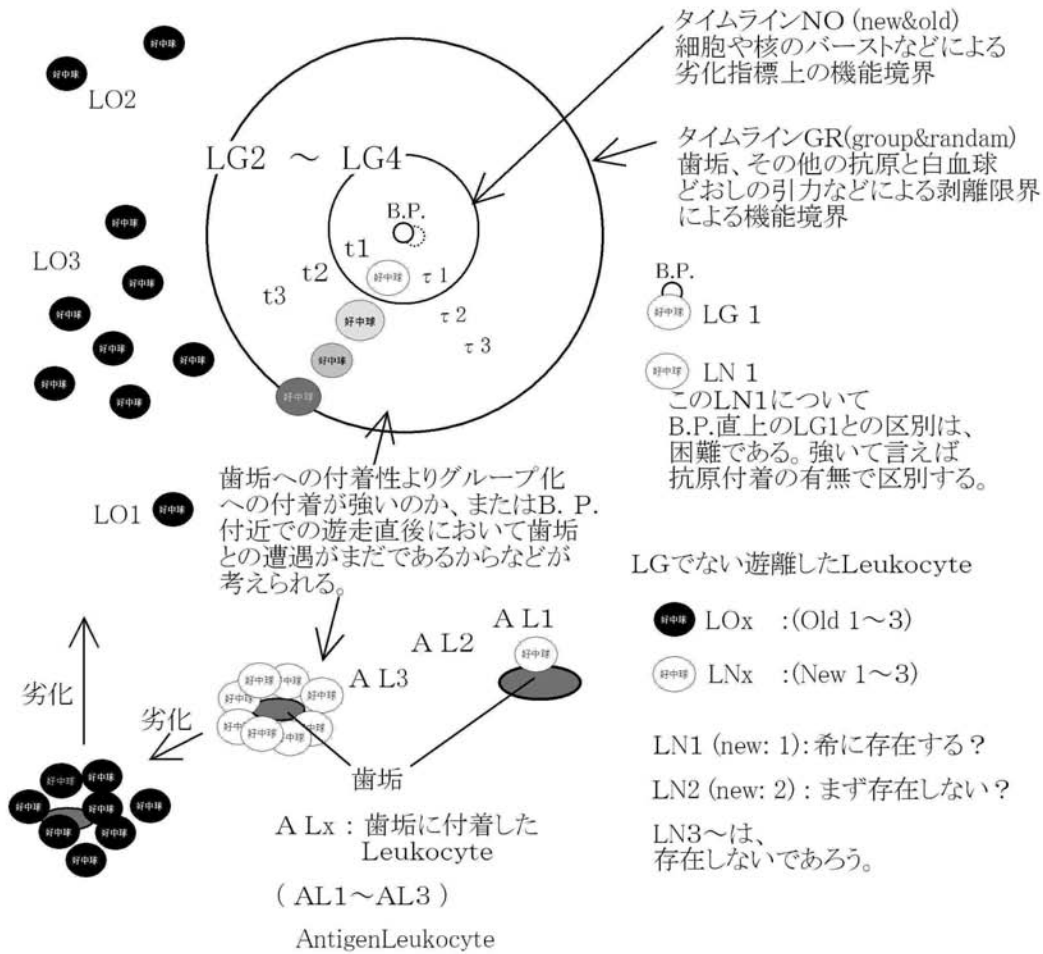


i LG4



【図 5 1】

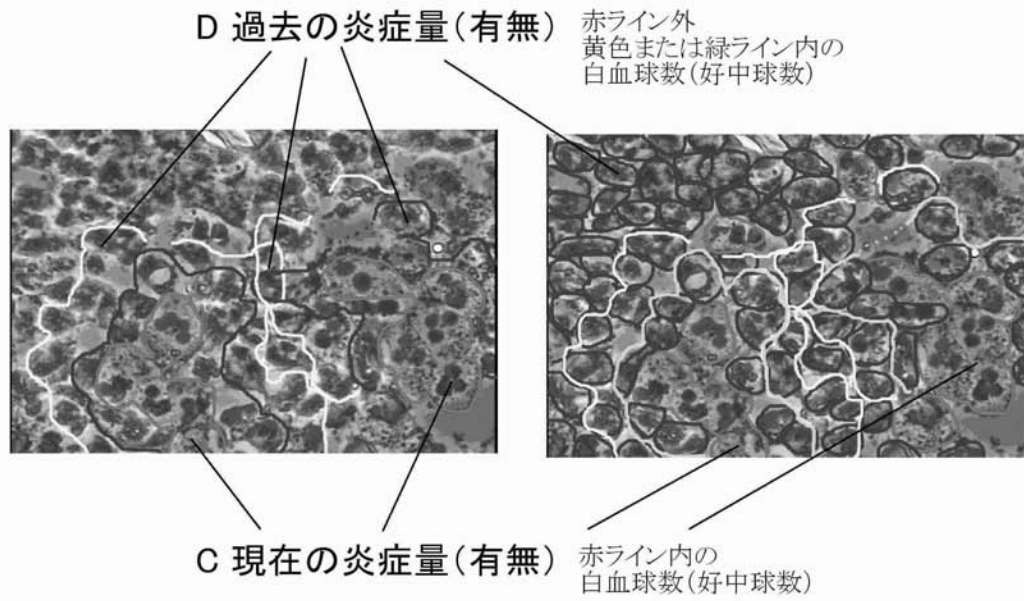
Leukocyte Groupの一例とLN、LOの関係例



読影できる特性	時系列特性	ストリーム特性	菌垢の付着
LGx (Group 1~4)	◎	◎	なしの場合多い
LGOx (Group 1~4)	○	○	なしの場合多い
LNx (New 1~3)	○	×	ある場合が多い
LOx (Old 1~3)	○	×	ある場合が多い
死滅観察法	×	現行法では×	
非保存サンプル法	現行法では×	×	

LGが全て劣化した状態

【 図 5 2 】



E 炎症の持続時間 さらに外周の画像が必要

F 炎症の強さ 現在の炎症の強さにおける
最悪値は、5個

G 速度

	赤内	赤青	青黄
左LG	5	11	14
右LG	5	10	6

右のLGの速度は、 $\alpha \cdot N$ $f(\tau \text{ new})$ 5 $\beta \cdot N$ $f(\tau \text{ old})$ 25
dN/dtは、 -20

左のLGの速度は、 $\alpha \cdot N$ $f(\tau \text{ new})$ 5 $\beta \cdot N$ $f(\tau \text{ old})$ 16
dN/dtは、 -9

(さらに外周画像を採取するのが望ましい事が解る。)

(さらに劣化時定数を詳細に
分類すれば、さらに精度が上がる。)

観察時刻t=4の場合は黄色ライン
t=3の場合は、緑ライン
t=2の場合は、赤ライン

【図 5 5】

劣化物質群 τ group

$N_2 - N_1$ は炎症の推移、速度、酷さ
 N_n または $f(t_n)$ は、実時刻 t_n での好中球数(炎症量、程度)

劣化時定数 $\tau_n = t_n$ とする。 v 個/分は、浸潤個数速さ、 速さ: Speed
 $t_0 < t_1 < t_2 \dots < t_n$ とする。 v_r 体積/分は、浸潤体積速さ 速度: Velocity
 V μ m/分は、浸潤速度。

時系列 t_{01} $N_1 = \int_{t_0}^{t_1} v \, dt$	時系列 τ_{01} $N_{\tau 1} = \int_{\tau_0}^{\tau_1} v \, dt$	2:解である 状態 τ_n を τ_1 group
時系列 t_{12} $N_2 = \int_{t_1}^{t_2} v \, dt$	時系列 τ_{12} $N_{\tau 2} = \int_{\tau_1}^{\tau_2} v \, dt$	を τ_2 group
⋮	⋮	
時系列 t_{n-1n} $N_n = \int_{t_{n-1}}^{t_n} v \, dt$	時系列 τ_{n-1n} $N_{\tau n} = \int_{\tau_{n-1}}^{\tau_n} v \, dt$	を τ_n group とする。
$N_n = f(t_n)$	$N_{\tau n} = f(\tau_n)$	

3: (時系列) 誤差の除去
← 同値 →

$f(t_n)$ は、実時刻 t_n での好中球数(炎症の程度)
 $f(\tau_n)$ は、実時刻 t_n 時での好中球数(炎症の程度)と等価
 $n < 1$ は、BP内(歯肉内)を意味している。 $n=0$ の特は、BP直下となる。
観察時刻は、 t_n 以降なら自由。

1:速度 $N_2 - N_1$ と 差分による誤差除去

すると $N_2 - N_1$ の値分 炎症が変動している。
この時、時系列 t_{n-1n} において、正ならひどく、負なら治癒傾向である。
しかし時系列 t_{nn+1} を採用するなら、負ならひどく、正なら治癒傾向となる。

そしてこれは、 $t_2 - t_1$ 時間分においてであるので、

$$\frac{N_2 - N_1}{t_2 - t_1} \text{ という速度(差)である。 また } \frac{N_{\tau 2} - N_{\tau 1}}{\tau_2 - \tau_1} \text{ と同義である。}$$

t_2 と t_1 における従来の計測($N_2 - N_1$)においては、異なる2つの時間による比較であったのが τ_2 と τ_1 という同一時間での比較となるので、種々な誤差をキャンセルする事ができる。
ただし、 N をもとめる際の区間 (Δt)内における速度変化は、誤差となる。

$t_2 - t_1$ や $\tau_2 - \tau_1$ を h として表現しても良い。

さらにここで、 $\tau_2 - \tau_1$ を単位時間定数 t_r とし規格化しておけば、

$N_2 - N_1$ の値を炎症の推移、速度、リスクなどとして規格化したことになる。
さらに時間項を除いた理由は、 τ groupという相対時間での評価であるからでもある。

$N_2 - N_1$ は、Leukocyte Groupの場合は、個数を示すが、単位時間定数を背景に有しているので、速度ともとれるのである。
さらに、この速度をもとにして将来の好中球数の増減を予測してもよい。

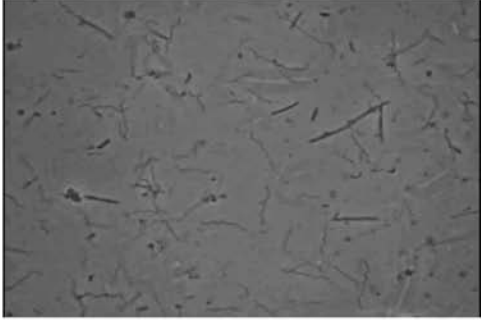
【図 6 2】

Table 1
一人ずつ検索

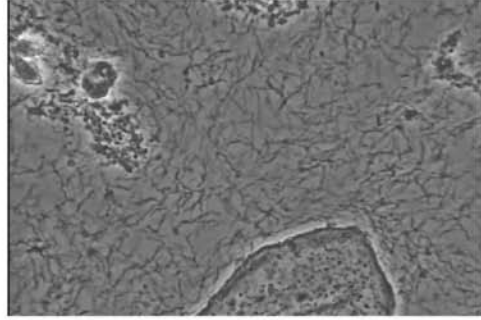
Name	性別	年齢	性別	履歴(マイコンピュータ)	New Leuboard	Old Leuboard(旧機)	年齢	性別
648	2006/07/22	25	男	LRT,LR6,LL9,LL7	1	0		1
701	2006/07/30	51	女	UR7,LR9,UL6,UL7	1	0		1
	2006/07/30	51	女	UR7	1	0		1
	2006/07/30	51	女	UR9	1	0		1
	2006/07/30	51	女	LR9	1	0		1
	2006/07/30	51	女	LL9	1	0		1
674	2006/07/31	74	男				1	1
429	2004/06/17	58	女		2	2		1
677	2006/07/13	41	女		1	1		1
380	2004/11/21	70	男		1	2		1
564	2005/07/11	44	女		1	3		1
564	2005/07/24	70	女		3	3		1
610	2005/08/19	66	女		1	2		1
614	2005/11/26	38	女	勤務日ごい所から全体に探取				
				UR7,UR9,UL9,UL7				
704	2005/09/09	28	女	LR6,LR7,LL6,LL7				
	2005/09/09	28	女	UR9,UR7,UL6,UL7				
				UL7				
227	2003/07/24	68	女					
	2003/07/24	68	女	LL7	2			1
360	2004/27/17	37	女					
611	2005/11/28	61	女		4	4		1
413	2004/05/10	61	女	LRT,LL7	1	1		1
700	2007/1/05	37	男	LRT,UR9	1	3		1
	2007/1/05	37	男	LRT,UR9	1	2		1
383	2004/04/23	55	男	UR7,UL7	1	1		1
683	2006/07/07	81	男	UR9-UR6,UL6-UL9,LR6- LR6,LL9,LL8	1	3		1
	2006/07/07	81	男	LR6,LL9,LL8	2	2		1
584	2005/07/11	37	女	UR7-UR4,UL4-UL7,LR7- LR4,LL4-LL7	2	2		1
670	2006/07/14	38	男	UR7,UR4-UR2,UL7	1	1		1
	2006/07/14	38	男	LRT,LL7	1	1		1
737	2007/11/17	28	女	LRT,LR6	1	1		1
	2007/11/17	28	女	LRT,LL7	1	1		1
	2007/11/17	28	女	LL9,LL7	1	1		1
671	2006/07/19	52	女	UR9-UR5,UL6,UL7	1	2		1
568	2005/06/11	49	女		1	2		1
342	2003/07/12	54	女					
636	2006/2/7	71	女	UR7,UR9,UL9,UL6,UL7	1	1		1
	2006/2/7	71	女	LR7,LR9,LL6,LL7	2	3		1
628	2005/11/28	28	女					
569	2005/05/17	70	女		1	3		1
368	2004/03/08	81	男	LR6		2		1
651	2006/09/25	40	女	UR7		1		1
695	2006/09/18	56	男	UR9,LR7		1		1
	2006/09/18	56	男	UR9-UR6,UL6-UL7,LL6,LL7	1	1		1
				UR7,UR6,UL1,UL9,UL7,LR7,LR6	1	4		1
115	2005/4/20	72	男	LL6,LL7	1	1		1
629	2005/12/17	69	男	UR9,UL1,UL6,UL7,LR2,LL9,LL6	1	2		1
516	2005/1/28	38	女	UL6		3		1
501	2005/1/4	34	女	LL7		1		1
585	2006/08/27	52	女	UR7,UR9,UL6,UL7,LR7,LR6,LL6, LL7	1	1		1
601	2005/09/2	56	女		2	3		1
575	2005/09/15	26	女	UR7,UL7,LR7,LL7	1	3		1
680	2006/09/26	53	男	UR7,UR6,UL6,UL7	1	2		1
	2006/09/26	53	男	LR7,LR6,LL6,LL7	1	3		1
598	2005/09/28	42	男		1	2		1
	2005/11/28	44	男	UR7,UL7,LR7,LL7	1	2		1
628	2005/12/17	37	男	UL6,UL7		3		1
	2005/12/17	37	男	LL6,LL7	1	3		1
	2005/12/17	37	男	UR7,UR6	1	3		1
	2005/12/17	37	男	LR7,LR6	1	3		1
580	2005/09/25	59	女		3	3		1
532	2005/03/09	48	男		2	2		1
389	2004/4/21	40	女			2		1
401	2004/4/28	36	男			1		1
689	2006/7/22	40	男			1		1
970	2004/03/08	32	女			2		1
418	2004/05/31	52	女	LL6-LL7		1		1
344	2004/1/09	43	女			1		1
699	2006/11/28	60	女	UR7,UR6,UL6-UL7	2	3		1
740	2007/2/23	48	男	LR7,LR4,LR1,LL1,LL6,LL7	3	3		1
	2007/2/23	48	男	UR6	3	1		1
	2007/2/23	48	男	UR7				
389	2004/4/21	31	女			1		1
698	2006/08/23	50	女	UL9,UL4		1		1
	2006/08/23	50	女	LR7,LR6		3		1
630	2006/12/20	24	女	UR7,UR6,UL9,UL7,LR7,LR6,LL6, LL7		2		1
691	2006/7/29	23	男		1	2		1
660	2006/4/14	48	男		2	4		1
612	2005/11/28	62	女	UL6	4	4		1
635	2006/11/23	62	男	UL7,UL8		2		1
	2006/11/23	62	男	UL7,UL9	2	3		1
581	2005/03/7	32	女	UR7,UL7,LR6,LR3-LL9,LL7		3		1
647	2006/09/20	54	女	LR7,LR4,LL4-LL7		2		1
	2006/09/20	54	女	UR7-UR4,UL4-UL7	1	3		1
583	2005/7/1	50	女		1	3		1
712	2006/10/20	41	女	UL7		3		1
	2006/10/20	41	女	UR7,UR9,LR7,LR6,LL6,LL7		3		1
724	2006/12/18	64	男			1		1
366	2004/09/1	81	女			2		1
377	2004/03/18	54	男		2	1		1
705	2006/07/15	58	女		3	1		1
496	2004/7/2	59	女		2	2		1
646	2006/07/13	46	女	UR7		1		1
	2006/07/13	46	女	UR9		2		1
	2006/07/13	46	女	LR7		1		1
202	2003/06/21	28	女	UR7-8		1		1
380	2004/09/19	57	女	UL6		1		1
191	2007/1/06	28	男	UL6		1		1
	2007/1/06	28	男	LL6		1		1
346	2007/1/09	68	男			2		1
490	2004/06/12	47	男			2		1
702	2006/09/4	68	女	UR7,UL7	2	2		1
	2006/09/4	68	女	LRT,LL7	1	2		1
607	2005/10/23	62	女	UR7-8,UL6-7,LR7-6,LL6-7		3		1
498	2004/7/06	47	男			1		1
775	2007/08/7	45	男	UR7,UL7,LR7,LL7	2	2		1
	2007/08/7	45	男	LR4		2		1
	2007/08/7	45	男	LRT,LL7		1		1
547	2004/07/16	66	男			1		1
425	2004/06/30	63	男	UR7,LL9,LL8		2		1
722	2006/12/24	33	女	LR7-6,LL6-7		1		1
	2006/12/24	33	女	UR7-6,UL6-7		2		1
784	2007/11/27	58	女	LL9		1		1
	2007/11/27	58	女	UR7		1		1
	2007/11/27	58	女	LRT		3		1
320	2003/11/18	30	女			1		1
431	2004/06/12	33	男			1		1
787	2007/7/2	89	女	U		3		1
	2007/7/2	89	女	L	1	3		1

【 図 6 3 】

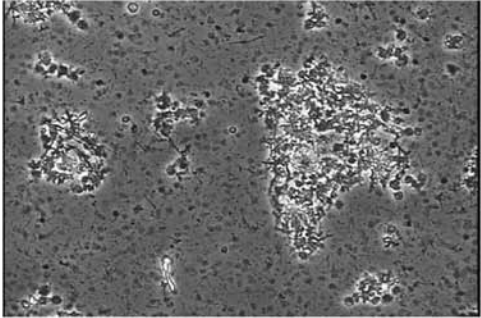
a



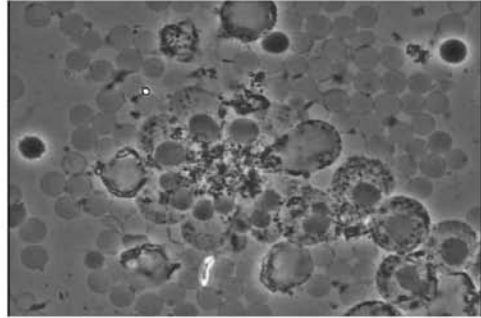
b



c



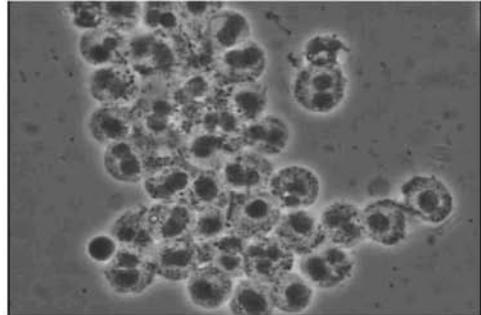
d



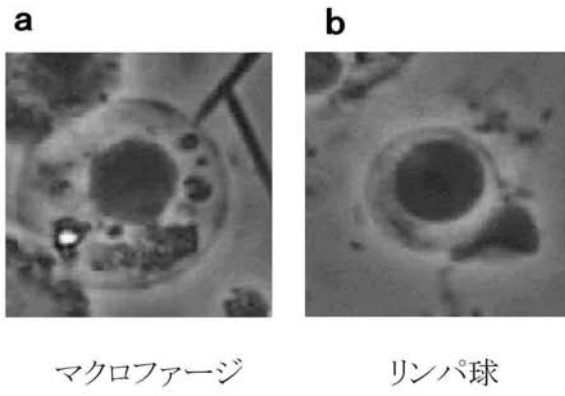
e



f



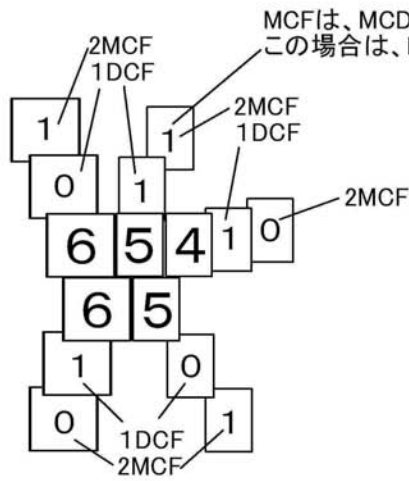
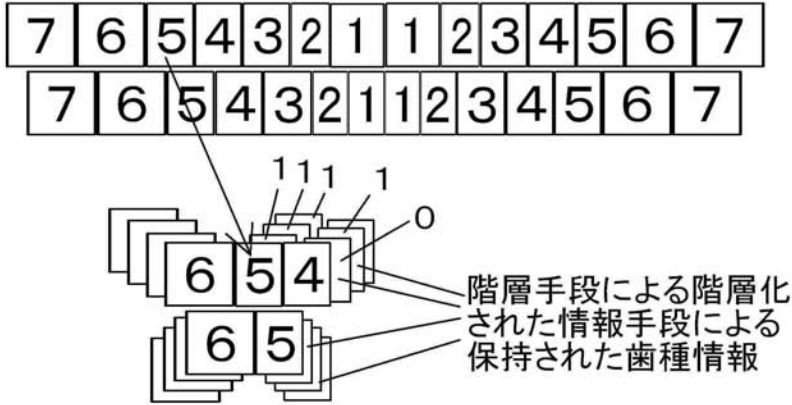
【 図 6 4 】



【 図 6 5 】

階層手段

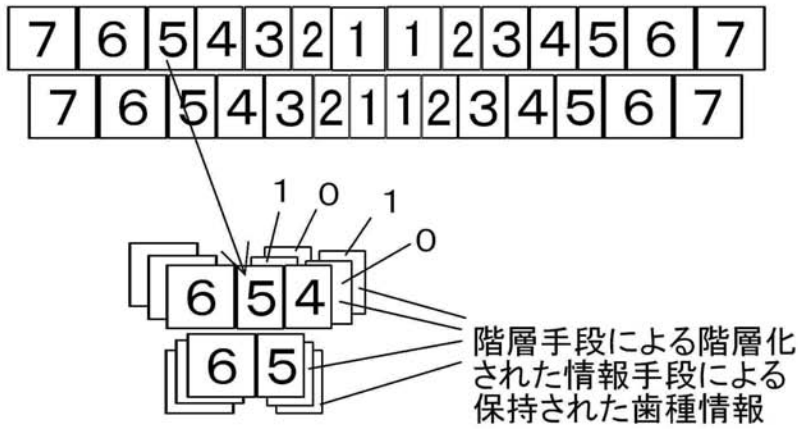
右上5がう蝕歯で、Candidaなど微生物の定着がある歯牙とする。
一例としてコロニーレベル 3 とする。



MCFは、MCDでもよい。
この場合は、MCD=3である。

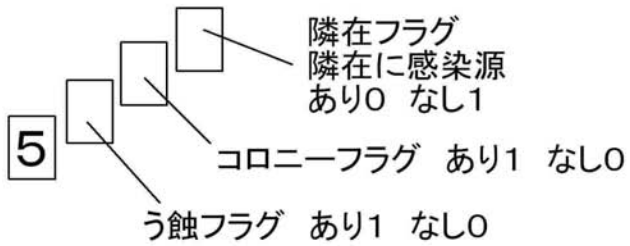
DCF : Dental Caries Flag
MCF : Microorganism Colony Flag
NCF : Neighboring Contamination Flag

【図 6 6】

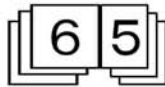


右上5がう蝕歯で、Candidaの定着がある歯牙とする。
 一例としてコロニーレベル 3 とする。
 隣在の

- 1 う蝕フラグ1を設定
- 2 コロニーフラグ1を設定
- 3 隣在フラグ0を設定



(1 or 3) and 2



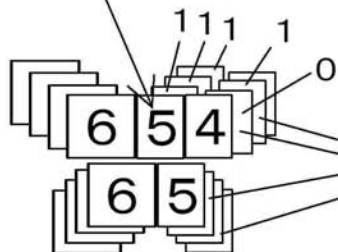
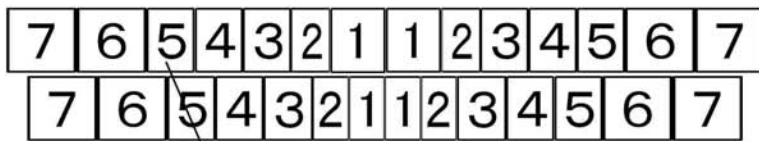
歯種情報の色々

コロニー属情報	う蝕度数	隣在情報
Stm3	C2F	RU51など
LB1		
CA3	C3RCFPFCK	

フラグは、Xビットの数列でも良い。

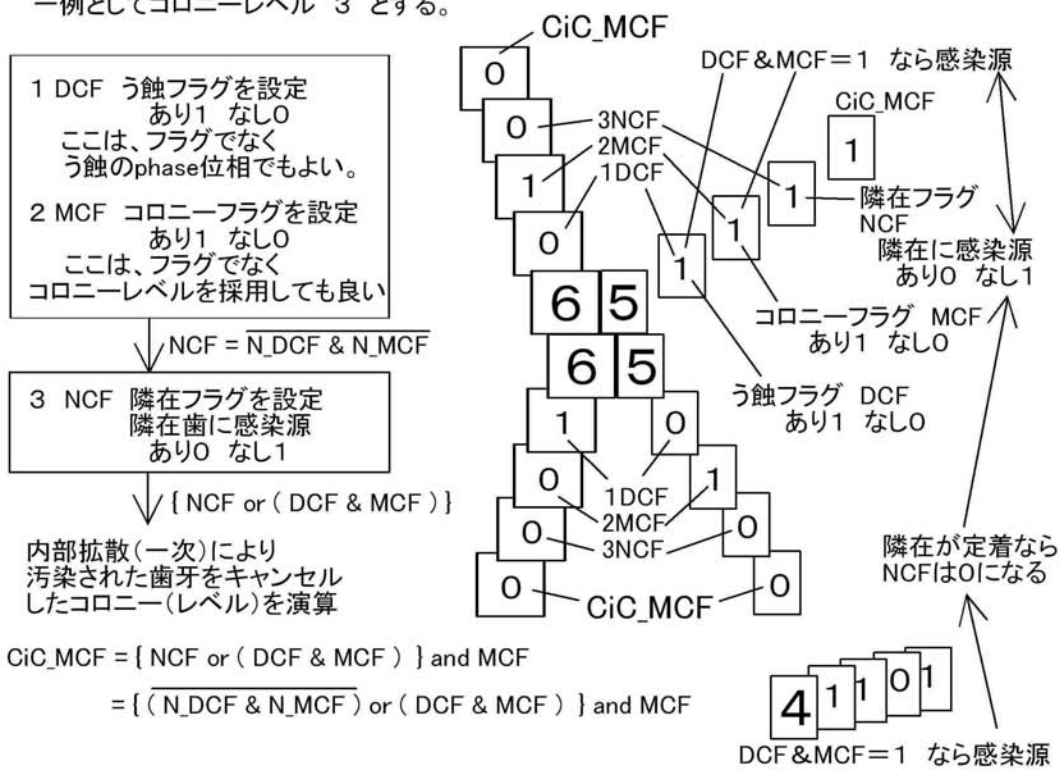
【 図 6 7 】

内部拡散検出手段



階層手段による階層化された情報手段による保持された菌種情報

右上5がう蝕歯で、Candidaなど微生物の定着がある歯牙とする。一例としてコロニーレベル 3 とする。



$$CiC_MCF = \{ NCF \text{ or } (DCF \ \& \ MCF) \} \text{ and } MCF$$

$$= \{ (\overline{N_DCF \ \& \ N_MCF}) \text{ or } (DCF \ \& \ MCF) \} \text{ and } MCF$$

DCF : Dental Caries Flag
 MCF : Microorganism Colony Flag
 NCF : Neighboring Contamination Flag

$iC = \{ NCF \text{ or } (DCF \ \& \ MCF) \} \text{ and } MCF$
 internal Contamination Flag : iC
 iC = 0 汚染歯牙 iC = 1 その他の歯牙

【 図 6 8 】

従来の歯式
(歯種の区分)

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

左右を区別した歯式
(歯種の左右区分)

R : -

-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7

L : +

左右上下を区別した歯式
(歯種の左右上下区分)

Upper : 10

-17	-16	-15	-14	-13	-12	-11	10	+11	+12	+13	+14	+15	+16	+17
-07	-06	-05	-04	-03	-02	-01	00	+01	+02	+03	+04	+05	+06	+07

Lower : 0

空間分析手段

-17	-16	-15	-14	-13	-12	-11	10	+11	+12	+13	+14	+15	+16	+17
-07	-06	-05	-04	-03	-02	-01	00	+01	+02	+03	+04	+05	+06	+07

空間分析指数の一例

隣在歯指数	-2	-1	0	+1	+2
下顎—上顎 隣在歯指数	+8	+9	+10	+11	+12
上顎—下顎 隣在歯指数	-12	-11	-10	-9	-8

位相分析手段

一例として右上5番を位相分析する例を記載する。

1st phase

-17	-16	-15	-14	-13	-12	-11	10	+11	+12	+13	+14	+15	+16	+17
-07	-06	-05	-04	-03	-02	-01	00	+01	+02	+03	+04	+05	+06	+07

2nd phase

-17	-16	-15	-14	-13	-12	-11	10	+11	+12	+13	+14	+15	+16	+17
-07	-06	-05	-04	-03	-02	-01	00	+01	+02	+03	+04	+05	+06	+07

3rd phase

-17	-16	-15	-14	-13	-12	-11	10	+11	+12	+13	+14	+15	+16	+17
-07	-06	-05	-04	-03	-02	-01	00	+01	+02	+03	+04	+05	+06	+07

专利名称(译)	传染性炎症免疫反应测量诊断设备		
公开(公告)号	JP2010148355A	公开(公告)日	2010-07-08
申请号	JP2008311674	申请日	2008-12-07
[标]申请(专利权)人(译)	微登特		
申请(专利权)人(译)	有限公司微登特		
[标]发明人	野々村友佑		
发明人	野々村友佑		
IPC分类号	C12M1/34 G01N33/53 A61C19/04		
FI分类号	C12M1/34.A G01N33/53.P A61C19/04.Z		
F-TERM分类号	4B029/AA07 4B029/BB02 4B029/BB07 4B029/BB11 4B029/FA01 4B029/FA09 4C052/AA08 4C052/AA20 4C052/NN02 4C052/NN03 4C052/NN04 4C052/NN05 4C052/NN06 4C052/NN11 4C052/NN15		
优先权	2008209407 2008-08-18 JP 2008298876 2008-11-23 JP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供一种能够测量，分析和诊断传染病的传染性炎症免疫应答测量和诊断装置。 解决方案：具有传染性系统装置的传染性炎症免疫反应测量和诊断设备，能够测量，分析和/或诊断传染病和免疫性炎症。 包括牙周疾病的装置，用于测量，分析或诊断牙周疾病，或其组合。 该设备包括用于测量，分析或诊断龋齿或其任何组合的龋齿装置。
[选型图]图1

