

## 永久大白歯の齲窩がない裂溝齲蝕に対するオゾンの効果

### 一プロスペクティブ比較対照試験

KARIN CHRISTINE HUTH, DDS, DR MED DENT, EKATERINI PASCHOS, DDS, DR, MED DENT,  
KORBINIAN BRAND, PROF, DR, MED DENT, REINHARD HICKEL, DDS, PROF, DR, MED DENT

#### 抄録:

**目的:** 患者の現在の齲蝕リスクを考慮に入れてオゾンの効果を調べるため、齲窩のない初期の咬合面裂溝齲蝕にオゾン治療を行う歯の群とオゾン治療を行わないその反対側咬合面を対照群としてランダム化比較試験を行った (split mouth design)。

**方法:** 57対の齲蝕を有する41名の患者を被験者とした (平均年齢 $7.7 \pm 2.2$ 歳、上顎 $n=29$ 、下顎 $n=28$ )。ランダムに試験に割り付けた各対の大白歯に、再石灰化溶液を使用せずにガス状オゾンを1回のみ40秒間照射した。齲蝕の進行や回復をレーザー発光装置で最低3ヶ月間モニターし、オゾン治療群と未治療対照群 (両側の1対の大白歯) で比較した。これは全被験者および現在齲蝕リスクの高い患者のサブグループ (両側の大白歯が齲蝕 $n=26$ ) で行った。

**結果:** 3ヵ月後に行った探究データ分析の結果、齲蝕リスクの高い患者の未治療対照群と比較して、オゾン治療群では齲蝕の回復や齲蝕の進行遅延が有意に高かったことが明らかになった (ウイルクソン検定、 $P=0.035$ )。全被験者では統計学的有意を評価しなかった。このデータから、3ヶ月間のオゾン照射が、齲蝕リスクの高い患者の齲窩のない初期裂溝齲蝕を有意に改善させたことが明らかになった。(Am J Dent 2005;1 W:223-22S)

**臨床的意義:** 齲窩のない初期裂溝齲蝕に対する最低3ヵ月のオゾンガス照射が、齲蝕リスクの高い患者の齲蝕を回復、または齲蝕の進行を遅らせた。

---

#### *Karin Christine Huth*

歯学博士、ルードウィヒ・マキシミリアン・ミュンヘン大学歯学部保存・歯周病科

住所: Goethe Street 70, D-80336 Munich, Germany

電子メール: khuth@dent.med.uni-muenchen.de

## 序論

齲蝕は、酸発生および耐酸性の細菌による多因子感染症であることが知られている<sup>1</sup>。脱灰および再石灰化のプロセスは動的であり、主に酸発生および耐酸性細菌とその副産物から構成されているが、齲蝕特有の生態的地位が決まっている細菌叢を排除することで、再石灰化へとその平衡状態をシフトさせることが可能である。脱灰しているが齲窩のないエナメル質や象牙質の齲蝕が回復している例が報告されている。<sup>2-4</sup> このような所見は最近の疫学的な口腔健康に関するデータとして特に重要であり、初期齲蝕の治療が、齲窩を伴う齲蝕の予防に重要な役割を果たすことを強調するものである。<sup>5</sup>

オゾンは一オキシダントの主成分で、1世紀以上にわたり効力の強い抗菌剤として下水処理や飲料水の消毒、食品保存、殺菌に使用されている<sup>6-9</sup>。オゾンガス発生装置は、高濃度のガス状オゾン(615cc/分の速度で 2100±200ppm)を一定条件で正確に歯表面に照射することができる。オゾンは、根齲蝕内の細菌量を大きく減少させ、ストレプトコッカス・ミュータンスやストレプトコッカス・ソブリナスをインビトロおよびインビボで単離することができる<sup>16,17</sup>。このような特定の細菌を除去することで、口腔内細菌叢の耐酸性および酸発生を有する細菌に変化が起こることが期待されている。この変化によってある一定の期間、齲蝕原性細菌の復活が抑制される<sup>18,19</sup>。歯の再石灰化は唾液中のミネラルやフッ素によって促進され、その結果、将来の酸攻撃に対して歯表面の抵抗力がさらに強まるのではないかと考えられた<sup>20</sup>。オゾンによる酸化はまた、齲蝕内の糖質や酸を減少させるが、これも一つの抗齲蝕作用ではないかと考えられる<sup>23-24</sup>。

齲蝕に対する経時的なオゾンの臨床効果を評価するためには、齲蝕の抑止または進行を間接的にモニターする必要がある。レーザー発光装置は、優れた感受性および再現性(インビトロおよびインビボ)を備えたツールとして、咬合面齲蝕のモニタリングに使用することが提案されている<sup>25-29</sup>。臨床的検証に基づき、最高値30で処置を行うことが推奨されている<sup>26</sup>。

臨床において予防処置の有効性を正しく評価するためには、その有効性を左右する可能性を考えて患者の現在の齲蝕リスクを評価する必要がある。従来の齲蝕リスク予測は、過去の乳歯および永久歯の齲蝕経験(dmfs/DMFS インデックス)<sup>30-33</sup>や、永久大臼歯の裂溝の変色や白斑の定量化(Dentoprog 値)<sup>33-36</sup>に基づいて予測されている。しかし、本研究に参加した被験者の現在の齲蝕リスクを測定するためには、ある一定期間未治療で回復可能な斑点のレーザー発光装置の数値の変化を測定することの方が有益と考えた。従って、本試験の目的を、患者の現在の齲蝕リスクを考慮に入れて、再石灰化液を使用せずに行った永久大臼歯の齲窩のない咬合面裂溝齲蝕に対するオゾン治療の効果を、オゾン治療を行わない反対側の大臼歯を対照群(split mouth design)と比較・評価することとした。レーザー発光装置を用いて齲蝕の発生を間接的にモニターした。

## 材料と方法

試験デザインと被験者選択:本プロスペクティブランダム化比較試験(RCT)は split mouth design による単盲検であった。倫理審査の承認とインフォームド・コンセントを得た。エナメル質石灰化不全の徴候がない身体が健康な患者を被験者とし、その大白歯と対の反対側の大白歯の2本を歯科医師がエアフローで清掃した後、最高値を10~30に設定したレーザー発光装置を用いて、その肉眼的に齲窩のない咬合面裂溝齲蝕を測定した。この最高値の設定を10~30の範囲としたことで、最近発表されたレーザー発光装置の臨床使用ガイドラインによる保存修復を必要とする齲蝕を除外した<sup>26</sup>。修復物やフィッシャーシーラント、矯正用バンドのある歯牙も本研究から除外した。2本の対の大白歯をオゾン治療群と未治療対照群にランダムに割り付けた。対照群を治療群の歯の反対側の歯としたため(すなわち、同じ口腔内であるため、同じ細菌叢に曝露している)、対照群と治療群の齲蝕の程度が同じであると考えられた。年齢が5歳から13歳までの41名の患者(男子 n=20、女子 n=21、平均年齢7.7±2.2歳)の57対の大白歯(上顎 n=29、下顎 n=28、第1大白歯 n=51、第2大白歯 n=6)を調べた。3ヶ月間の本試験期間中に脱落例はなかった。表1に患者特性を示す。齲蝕リスクの高い患者のサブグループの選択基準は、ベースライン時から3ヶ月間の評価期間において対照群の齲蝕の値に変化がない、または悪化した患者とした。この数値が変化しなかった場合は齲蝕に変化が見られない、または悪化した場合は齲蝕が進行していると考えた。

【表1】数、性別、年齢、対の大白歯の齲蝕数、齲蝕経験 (dmfs/ DMFS 指数)、齲蝕予測値 (Dentoprog 値 (%)) (DPW%) などの患者の特性

患者数	n=41
男子	n=20
女子	n=21
年齢	平均 7.7±2.2 歳 (最年少 5 歳、最年長 13 歳)
対の大白歯	n=57 上顎 n=29、下顎 n=28 第 1 大白歯 n=51 第 2 大白歯 n=6
dmfs	平均 22.8±16.1 (最小:0、最大:57) 中央値 24
DMFS	平均 0.6±1.0 (最小:0、最大:4) 中央値 0
DPW (%)	平均 56.1±24.5 (最小:4.3、最大:91.3) 中央値 58.2

【表2】 Ekstrand ら 37 の方法に従って、歯肉消息子を用いて各大臼歯の遠心のプラークと歯肉の状態および咬合面のプラーク蓄積を記録して患者の口腔衛生状態を評価

<p>プラーク付着状態（被験大白歯の遠心面）</p> <p>0 プローブにプラークの付着なし</p> <p>1 プローブに薄くプラークが付着</p> <p>2 プローブに大量のプラークが付着</p>
<p>歯肉の状態（被験大白歯の遠心）</p> <p>0 歯肉検査なし</p> <p>1 歯肉検査をしたが、プロービング時の出血なし</p> <p>2 歯肉に炎症があり、プロービング時の出血あり</p>
<p>目視可能なプラークの記録（被験大白歯の咬合面）</p> <p>0 目視可能なプラークはない</p> <p>1 目視可能なプラークはあるが、認識が難しい</p> <p>2 目視可能なプラークがあり、簡単に認識できる</p>

**ベースライン時の臨床検査：** ベースライン時の検査の際に、dmfs 指数、DMFS 指数を用いて被験者の過去の齲蝕経験を評価し、健全乳歯数と第1大白歯の初期齲蝕の数から齲蝕の予測値 (Dentoprog 値を%で表示) を患者別に算出した (表1)。歯肉消息子を用いて各大臼歯の遠心のプラークと歯肉の状態および咬合面のプラーク蓄積を記録して患者の口腔衛生状態を評価した。この検査はベースライン時と3ヵ月後に行い、Ekstrand ら<sup>37</sup>の方法に従って類別した (表2)。被験者は全員フッ素未添加地域に住んでおり、フッ素添加歯磨剤を使用していた (6歳未満はフッ素500 ppm; 6歳以上はフッ素1000 ppm)。試験期間中、被験者にフッ素塗布や抗菌含嗽剤使用、投薬を一切行わず、被験者や被験者の保護者に特別に口腔衛生指導をすることはなかった。

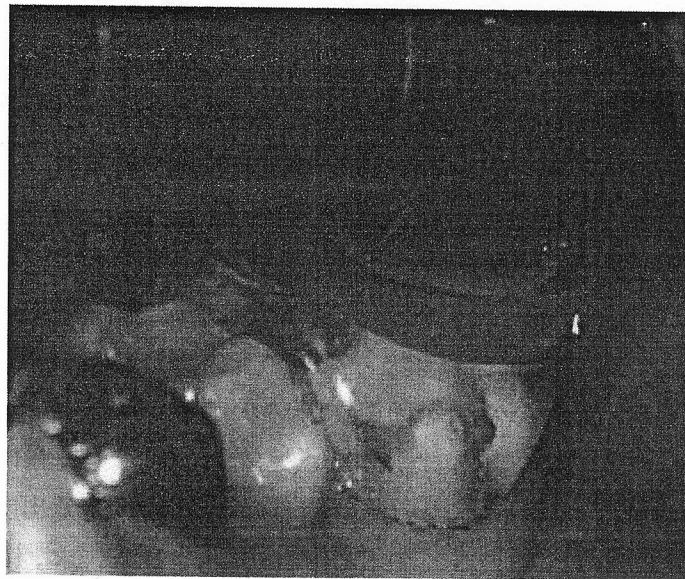
**試験方法：** 各歯の咬合面裂溝内にある齲蝕部位を図に記録したため、再検査を行う場合も齲蝕の位置を特定することができた。1本の大白歯をオゾン治療群にランダムに割り付け、対となる反対側の大白歯は未処置対照群に含めた。

エアフロー (Prophyflex<sup>®</sup>) で咬合面を清掃後、大量の水でリンスした後にレーザー発光装置の値を測定した<sup>26-28</sup>。前もって選択していた位置でプローブチップ A を用いて2回測定を行い、平均値を記録した。この値をベースライン時の基準値とした。

次に、ランダムに割り付けたオゾン治療群の歯に、取扱説明書に従って、オゾンガス発生装置を用いてガス状オゾンを1回のみ40秒間

照射した(図1)。本研究では、オゾンの効果のみを確実に測定するため、製造業者が提案している再石灰化溶液を使用しなかった。対照群である反対側の歯には全く治療を施さなかった。

1ヵ月後、2ヵ月後、3ヵ月後に、較正を行った盲検試験者がオゾン治療群の歯と対照群の歯のレーザー発光装置の値を測定した。測定は繰り返し行い、平均値を記録した。ベースライン時と1ヵ月後、2ヵ月後、3ヵ月後に、オゾン治療群と対照群の歯の咬合面の写真をデジタルカメラで撮影して記録した(拡大2倍)



【図1】オゾンガス発生装置で第一大臼歯にオゾンガスを噴霧

**再現性、反復精度、統計学的分析の評価:** 統計学的分析は SPSS ソフトウェア (Version 11.5) を用いて行った。試験者らは試験開始前に1ヶ月間、レーザー発光装置の作用メカニズムと実際的な練習を含め取り扱いに関して話し合い、徹底的に較正を行った。1ヵ月間の練習終了後に検者内および検者間再現性を評価し、コーエンの重みなしカッパ統計量とスピアマンの相関係数を用いて算出した<sup>38</sup>。齲蝕状態の違いはインビゴで設定したカットオフ値を用いてカッパ値を算出した<sup>26</sup>。レーザー発光装置の反復精度の分析は、対の第一大臼歯で繰り返し行った測定の数値の違いの標準偏差を計算することによってその類似性を評価した<sup>38</sup>。

齲蝕の悪化または改善をそれぞれ測定するために、レーザー発光装置のベースライン時の基準値と再度測定した数値の差を算出した(レーザー発光装置の値の差、DDV)。プラスの変化は齲蝕の改善を示し、マイナスの変化は齲蝕の悪化を示した。

split mouth design に従って、オゾン治療群の歯とそれに対応する対照群の歯を従属標本とし、従属標本のウイルコクソン検定を用いてオゾン治療群と対照群の DDV を比較した。 $\alpha=0.05$ を統計学的有意とした。異なる群で患者(患者の過去の齲蝕経験に関してなど)で比較するときは独立標本のマンホイットニーU 検定を使用した。



## 結果

**反復精度と再現性:**レーザー発光装置による測定値の反復精度に関してであるが、対の大白歯の測定値の平均標準偏差は2.4であった。レーザー発光装置で、検者内(コーエンのカッパ=0.76および0.72、スピアマンの  $\rho=0.94$ および0.96)および検者間の再現性( $\kappa=0.61$ ,  $\rho=0.75$ )が良好であったことが明らかになった。

**オゾン治療群と反対側対照群の口腔衛生:**試験開始時と3ヵ月後のオゾン治療群の歯と反対側対照群の歯の口腔衛生状態を評価した。従属標本のウイルコクソン検定の結果、ベースライン時および3ヵ月後もオゾン治療群の歯と対照群の歯の口腔衛生状態には有意差は認められなかった( $P>0.05$ )。従って、各対の大白歯の齲蝕(オゾン治療群の歯の齲蝕と対照群の歯の齲蝕)の衛生状態は試験期間中では基本的に同じであり、治療を行わない反対側の大白歯を対照群としたことが適切であったことが立証された。

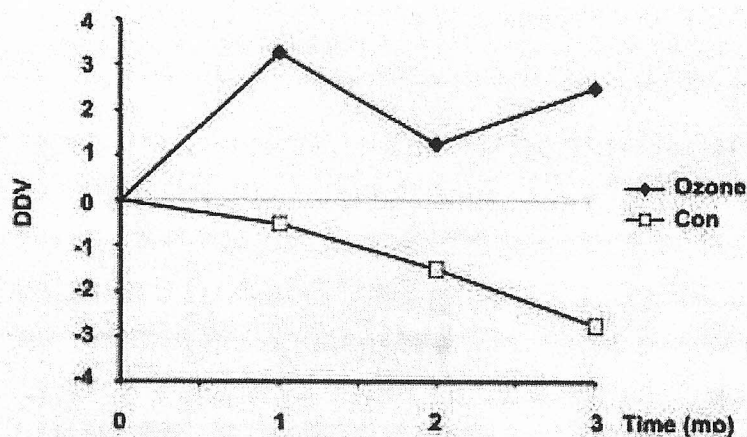
**レーザー発光装置を用いたオゾン治療の効果のモニタリング:**レーザー発光装置を用いて初期齲蝕に対するオゾン治療の効果の評価した。最初に、オゾン治療群の歯と対照群の歯のそれぞれのベースライン時の数値と治療後1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月後の数値の違いを算出した。この差をレーザー発光装置の値の差(DDV)とした。次に、オゾン治療群の歯のDDVを対照群の歯のDDVと比較した。この時、オゾン治療群の歯をそれぞれ対応する反対側の歯と比較し、3ヵ月後に統計学的有意を評価するために従属標本のウイルコクソン検定を行った。

**全被験者と齲蝕リスクの高いサブグループに対するオゾンの効果:**全被験者の試験では、オゾン治療群の歯と対照群の歯では有意差は認められなかった(ウイルコクソン検定、 $P>0.05$ ) (表3)。試験期間中において有害事象の発生はなかった。それぞれの齲蝕リスクが齲蝕の抑止または進行に影響を及ぼすことが知られているので、齲蝕リスクの高い患者のサブグループに対するオゾンの効果も調べた。このサブグループは、3ヶ月間、対照群の歯のレーザー発光装置の値( $DDV < 3$ )に変化がなかった、または悪化した被験者とした(齲蝕に変化がない、または悪化した)。他の被験者と比較して、サブグループに属する被験者の過去の齲蝕経験が有意に高いことが dmfs 指数で明らかになり(マンホイットニーU 検定  $P=0.049$ )、Dentoprog 値によって将来の齲蝕予測値も有意に高いことが明らかになった( $P=0.031$ )。その上、3ヵ月後の遠心面のプラークの状態と咬合面で記録した目視可能なプラーク<sup>37</sup>によってサブグループの被験者の口腔衛生状態が有意に不良であることも明らかになった(マンホイットニーU 検定、 $P < 0.01$ )。全体的な歯肉の状態には有意差は認められなかった(マンホイットニーU 検定、 $P > 0.05$ )。

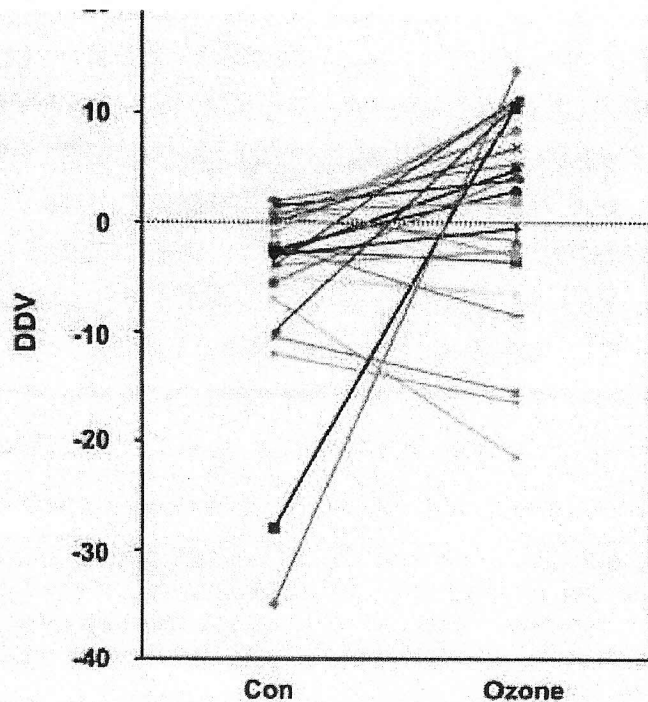
次に、このサブグループでオゾンが効果を発揮するかどうかを調べた。オゾン治療群の歯の齲蝕と対照群の歯の齲蝕の DDV 中央値を図2のグラフで示す。対照群と比較してオゾン治療群の DDV 中央値は高い値を示した(すなわちレーザー発光装置の値が改善された)。図3に3ヵ月後のサブグループの DDV の完全な1セットを示した。この図は、オゾン治療群と対照群の DDV をそれぞれラインで結ぶことによって対を示している。ほとんどの被験者で、左側の対照群の齲蝕から右側のオゾン治療群の齲蝕までの上向きのラインが、オゾンの効果による齲蝕の改善を示している。このサブグループを統計学的に従属標本のウイルコクソン検定で評価したところ、3ヵ月後にオゾン治療群と対照群間に有意差が認められ、オゾン治療群の方が優れていた(ウイルコクソン検定、 $P=0.035$ ) (表3)。これらのデータより、齲蝕のない裂溝齲蝕に対してオゾンガスを照射したところ、レーザー発光装置でモニターした通りに齲蝕リスクの高い被験者で改善効果が認められたと考えられる。

【表 3】 選択したパラメーター (対の齲蝕数、dmfs/DMFS 指数、Dentoprog 値 (DPW%) (平均 ± 標準偏差 (SD)) に関する全被験者と現在齲蝕リスクの高い被験者のサブグループの特性の比較と、3ヶ月間にわたるオゾン治療群の齲蝕と対照群の齲蝕を比較したレーザー発光装置の値の悪化または改善に関する従属標本のウイルコクソン検定の結果

群	選択したパラメーター	対の齲蝕 (n)	dmfs (平均 ± SD)	DMFS (平均 ± SD)	DPW (%)	オゾン治療群 対対照群 (3ヵ月) ウイルコクソン
全被験者	選択なし	57	22.8 ± 16.1	0.6 ± 1.0	56.1 ± 4.5	$P > 0.05$
齲蝕リスクの高い被験者	DDV 対照 (3ヵ月) < +3	26	28.3 ± 13.9	0.6 ± 1.0	63.9 ± 9.1	$P = 0.035$



【図 2】 齲蝕リスクの高い被験者のサブグループで齲蝕のない初期裂溝齲蝕に対するオゾンの効果を評価。レーザー発光装置の値の差 (DDV) はベースライン時と 1 ヵ月、2 ヵ月、3 ヵ月後で異なる。プラスの DDV が齲蝕の改善を示し、マイナスは齲蝕の悪化を示す。DDV (中央値) をオゾン治療群と対照群別にグラフに示す。これは齲蝕リスクの高い被験者のサブグループにおける 3 ヶ月間での齲蝕の発生を示す (n=26 対の齲蝕)。



【図 3】3ヵ月後のサブグループのオゾン治療群の齲蝕と対照群の齲蝕のレーザー発光装置の値の差 (DDV) の完全な 1 セット (n=26 対の齲蝕)。1 対の齲蝕毎に異なる影線を付けている。ウイルコクソン検定に従ってデータの統計学的有意を調べ、アスタリスクを付けた (P=0.035)。

## 考察

過去20年間の小児および青年の齲蝕率の減少は目覚ましいものがあるが、永久大臼歯の裂溝齲蝕は全歯の齲蝕の80%以上を占めている<sup>39</sup>。齲窩がない齲蝕には回復する可能性があるので、臨床歯科では完全回復を目標とする治療方法の開発に高い優先順位を置いている。齲蝕は感染症という理解の下に最近では、齲蝕を誘発する細菌叢の根絶および齲蝕に罹患した歯に付着する糖類や酸の量を減少させる酸化によって齲蝕を治療する方法としてオゾンの使用が提案されている<sup>16,17,21,22</sup>。また、オゾンは、再石灰化プロセスを促進し、齲窩のない初期齲蝕の場合、*restitutio ad integrum* (原状回復)を可能にすると考えられている。現在は、オゾン治療を行う歯科医師の数は非常に多く、初診で齲蝕を治療し、その4週間後に、再びオゾンを照射して小窩裂溝を封鎖する。齲窩のない齲蝕のある歯の再石灰化が達成できれば、封鎖の前に再度消毒を行わなければならないが、従来の切削および充填よりも好ましいはずである。本論文はまた、齲蝕リスクの高い患者の齲窩のない齲蝕の再石灰化に関するエビデンスも明らかにした。

オゾン照射のみの効果を明らかにするために、このオゾン治療装置の製造業者が提案しているオゾン照射後に再石灰化溶液を使用することはしなかった。本研究では、患者の唾液のみを再石



灰化溶液と考えた。また、個人によって細菌が量的および質的に異なり<sup>40,41</sup>、萌出後の石灰化が異なる<sup>42</sup>ことから生じるバイアスを排除するため、同一患者の大白歯とその反対側の対応する歯を使用する split mouth design を選択した。対照群の選択も重要で、同一患者であればオゾン治療群と対照群の齲蝕の重症度が同程度であり、口腔衛生状態も基本的に同じであると考えた。レーザー発光装置を用いて3ヶ月間、間接的に齲蝕をモニタリングし、集中的に臨床学的および組織学的に集中的に検証した結果、咬合面齲蝕の検出およびモニタリングにレーザー発光装置を使用することが提案されている<sup>25-27,29,43,44</sup>。ある文献に裂溝の変色が原因で測定値の偏差が報告がされているが、偏差を最小限に抑えるために<sup>25,26</sup>、できるだけ均一になるようエアフローで裂溝を清掃した。本研究の開始時に、再現性および反復精度を十分に示せるよう前記処置を行った。

被験者全員では、3ヶ月間の試験期間では、オゾン治療群と対照群の齲蝕に有意差は認めることはできなかった。追加の口腔衛生指導は行わなかったにもかかわらず、本研究そのものが患者の口腔衛生に対する意識を高める結果となったと考えられる(フッ素添加歯磨剤をさらに集中的に使用するようになった)。その後の齲蝕改善効果<sup>45,46</sup>(オゾン治療群および対照群の両方において)からその可能性があると思われたため、この試験デザインでは、これ以上のオゾン治療効果を見出すことは難しいと考えた。被験者には齲蝕リスクの低い患者も含まれているため、口腔衛生状態が良好な対照群と比較する場合、再石灰化溶液を使用しない1回のオゾン照射のみでは、有意な結果を得ることはできないと考えた。

フッ素を使用した口腔衛生や個人の齲蝕リスクが、齲蝕の抑止や進行に影響を及ぼすことが知られていることを踏まえて<sup>32,33,47,48</sup>、本研究では、各被験者の現在の齲蝕リスクも考慮に入れてオゾン治療の効果を評価した。齲蝕リスクの高い被験者の齲蝕は、齲蝕リスクの低い被験者の齲蝕よりも悪化していると仮定して、試験期間中、オゾン治療を行わない齲蝕のレーザー発光装置の値の悪化または改善で被験者の現在の齲蝕リスクを決定した。このようにして、3ヶ月間で対照群の齲蝕のレーザー発光装置の値に変化がない、または悪化した(つまり、齲蝕に変化無しまたは悪化した)被験者を全被験者から選びサブグループとした。齲蝕リスクの高い被験者グループでは、それ以外の被験者と比較して、dmfs や Dentoprog 値が有意に高く、口腔衛生状態が悪かったため(全体および咬合面のプラークインデックス)、このグループ分けは正しかったことが立証された。従って、被験者全員でみて、口腔衛生状態が改善されたための被覆効果は排除されたと考える。

このサブグループに関する探究データ分析によって、3ヵ月後にはオゾン治療群の方が対照群と比べて統計学的に齲蝕が回復または齲蝕の進行を抑えたことが明らかになった(ウイルコクソン検定)。国際会議で複数の研究が発表されたが、本研究とは齲蝕活動の評価方法や、対象とした齲蝕の重症度、オゾン照射時間が異なっていた。しかし、どの研究もオゾン照射の再石灰化促進効果に関して将来有望な結果を示し、オゾン治療による有害事象の報告はなかった<sup>11,15</sup>。上記の会議で報告されたように、再石灰化溶液と組み合わせてオゾン照射を繰り返すことにより、本研究で得られた治療のアウトカムをさらに改善させることができると考える。この所見についてはさらに検証的試験を行って研究する必要があるが、この探究的研究のデータは、オゾン治療が齲蝕リスクの高い患者の齲蝕のない初期裂溝齲蝕を管理する新しい治療方法であることを示している。

- a カボデンタル、ドイツ、ビーベラハ
- b ニコン、日本、東京
- c SPSS、米国イリノイ州シカゴ

謝辞:統計学的分析にご協力いただいた Thomas Kapsner 博士および Alexander Cripin 博士、貴重なご意見をいただいた Sharon Page 博士および Martina Quirling 氏に厚くお礼申し上げます。また、本研究をサポートしてくださったカボデンタル社(ドイツ、ビーヘラハ郡)に感謝申し上げます。

Huth 博士はドイツ、ルードウィヒ・マキシミアン・ミュンヘン大学歯学部保存・歯周病科の準教授、Paschos 博士は助教授、Hickel 博士は教授および学長で、Brand 博士は、ドイツ、ミュンヘンのミュンヘン工科大学臨床化学および病理生化学研究所の教授である。