根管を利用した local drug delivery system に関する基礎的研究

—とくに根管内イオン導入法による
各種薬剤の歯根表面への移動について—

佐藤 正 俊

日本大学歯学部保存学教室歯内療法講座

(指導: 斎藤 毅教授)

(昭和63年12月15日受付)

A Fundamental Study of a Local drug Delivery System by Means of Intracanal Medication

— The Influence of Iontophoresis on the Periphery of the Root Surface —

Masatosi SATO

Department of Endodontics, Nihon University, School of dentistry

(Director : Prof. Tsuyoshi Saito)

The purpose of this study was to evaluate a new system of drug delivery to periodontal pocket by means of intracanal dressing and additional iontophoresis *in vitro*. Forty extracted human teeth with a single root were used. After the root canal was prepared endodontically, the periphery root apex was painted with the Silux system (3 M Co.) to close the apical foramen. Each tooth was planted into an agar block.

Three drugs (zinc iodide-iodine, penicillin G, potassium, minocycline HCl) were used (Table 1), and 50 μ l of each drug was injected into an individual root canal. Then a cathodic current (3 mA $\times$ 40 min) was applied using an automatic current voltmeter (PAV-200, Jooko Co.) with a platinum wire electrode inserted in the root canal (Fig. 1).

The degree of drugs diffusion in the agar around teeth was estimated by individual color reactions (zinc iodide-iodine test for starch, penicillin G,

potassium test for phosphomolybdic acid, minocycline HCl test for ferric chloride).

And also, the effects of root planing and etching by Quick Jet (Yosida Co.) on the root surface were evaluated in the same way.

The results were as follow :

1. The degree of diffusion by intracanal electrical medication was greater in the cervical third area than the middle and apical third.
2. Several small areas stained by the iodo-starch color reaction were observed around the cervical root surface where greater diffusion was observed.
3. Many dentinal tubules were observed on a limited root surface where root planing and Quick Jet, were employed caused greater diffusion.
4. The results suggest the new delivery system for management of the microorganisms by intracanal medication and additional iontophoresis.

Key words : Local drug delivery system, Iontophoresis, Minocycline, Root planing, Periodontal pocket

要旨: イオン導入法によって、根管内の薬剤が歯根周囲に移動する現象を応用し、根管を利用した歯周治療における Local drug delivery system としての新しい方法の開発を意図した。実験は、抜去歯を寒天に植立した後、根管に薬剤(ヨードヨード亜鉛, ペニシリン G.K., 塩酸ミノサイクリン)を注入し、イオン導入を行なった後、歯根周囲の寒天への薬剤の移動量を検索した。

その結果、供試した薬剤の移動量は、いずれも歯頸部 1/3 において最も大きく、次いで根中央部 1/3、根尖部 1/3 の順であり、またルートプレーニングおよびクイックジェットで根面を処理するなどセメント質が欠如した場合、薬剤の歯根周囲への移動量が大きく、その際の根面には象牙細管の露出が認められた。

索引用語: 薬剤の局所投与法, イオン導入法, ミノマイシン, ルートプレーニング, 歯周ポケット

緒 言

歯内療法は複雑狭小な根管を治療の対象とする関係から、その操作が困難であり治療の限界あるいは隘路とされ問題となっている。

この根管の複雑性への対処法の一つとして、イオン導入法を利用して根管内に貼布した薬剤の効果を高めようとする方法¹⁾があり、その効用について高い関心が払われている²⁻²¹⁾。このイオン導入法においては根管治療における本法の有効性と関連して根管に貼布した薬剤の根管内部あるいは歯質内への移動性が検索されている。すなわち鈴木¹²⁾は成犬の根管にイオン導入を適用することによって根尖周囲組織に亜鉛および銀の沈着を認め報告している。また、明石²¹⁾は、抜去歯の根管に貼布した薬剤が、イオン導入法によって歯質中へ容易に移動することを認め、とくにこの移動量は根尖側よりも歯頸側で大きいことを報告し、その際に相当する歯根周囲にも薬剤が移動することを指摘している。

斎藤²²⁾、および、Koumaru ら²³⁾は、明石の方法を踏襲し、この歯根周囲への薬剤の移動について根尖孔の開放および閉鎖条件で比較し報告した。それによると、根尖孔の開孔条件下では根管に貼布した薬剤の大部分は根尖孔から根尖周囲へ移動するが、根尖孔閉鎖条件下では主に歯頸部歯根周囲へ移動することを認めている。

そこで著者は、これらの現象から根管を利用した local drug delivery system としてのイオン導入法の新しい応用法を考案し、歯根部象牙質における薬剤の移動の実態を解明するため根尖孔を閉鎖した抜去歯の根管に薬剤を注入し、これにイオン導入を行なった場合、歯根の周囲への薬剤の移動性を検索したので報告する。

材料および方法

1. 供試歯

10% 中性ホルマリン溶液中に保管されたヒト抜去歯の中から形・長さ・太さが類似した齶蝕の無い上顎中切歯、40 本を選別し、これを pH 7.4 リン酸緩衝液 (0.2 M) 中に一週間浸漬保管後、実験に供した。なお供試材料の抜去原因は明らかでないが、いずれも根尖が完成しており、齶蝕が存在しない状態のものである。

2. 根管試料の調整

供試歯の髓腔を根管治療の通法に従って舌側から開抜した後、明石²¹⁾の方法に準じて根管拡大を行なった。

すなわち、#15 の K-file (Kerr 社製) で根尖孔を穿通させ、これが根尖孔から突き出た状態を視認した後、#20 および 25 K-file (Kerr 社製) まで穿通、拡大した。次いで #30 K-file を根尖孔から 1 mm 短かく作業長を設定し、逐次 #35 から #80 まで根管拡大を行ないアピカルストップならびにフレア形態を付与し、根管の形成を行なった。なお、この形成に際しては 3% 次亜塩素酸ナトリウムを随時、根管に注入し、湿潤状態を保った。

根尖孔の閉鎖は、斎藤²²⁾の方法に従ってまず根尖から歯冠方向に約 2 mm の高さまでの根尖部を Silux system によって封鎖し、イオン導入試験に供した。なお、Silux (3M 社製) による根尖の閉鎖状況は pH 7.4 緩衝液を満たした根管に白金電極を挿入し、歯根を緩衝液中に植立し歯根内外の電気抵抗が 15 k Ω ²⁴⁾ 以上であることを確認した。

3. ルートプレーニング処理

根管試料の歯根表面をその頰舌的豊隆部から近心側 1/2 および遠心側 1/2 に分け、その近心側 1/2 に対して手用スクレーパー (Hu-Friedy 社製, Gracy curette, Ridid type No. 5, 6) を用い、通法²⁵⁾に従ってルートプレーニ

ングを行なった。ルートプレーニングの評価は探針による触診およびルートプレーニング時の擦過音²⁶⁾によって行なった。この際、Silux を盛り上げた部の根尖部の歯根面は除外した。

4. クイックジェット処理

根管試料の近心および遠心の根中央部の歯根面にクイックジェット（空気圧 2.0~2.2 kg/cm²、水压 2.0 kg/cm²、パウダー吹出量 4~5 g/min、ヨシダ製）のノズルを当て部位を移動させずに近心面では 20 秒、遠心面では 5 秒噴射して実験に供した（以後、ルートプレーニングおよびクイックジェット処理したものを根面処理群とする）。

これらの試料は調製後、ただちに pH 7.4 リン酸緩衝液に浸漬保管し、1 週間後これを取り出しイオン導入法試験に供した。

5. イオン導入法

調整した根管試料に薬剤を注入し、イオン導入法を実

Fig. 1 Schematic drawing of iontophoresis on extracted tooth which closed apex

施して歯根周囲の寒天への薬剤移動量を計測し、また一部の試料については歯根表面を観察した。

実験に先立ち根管内の緩衝液をペーパーポイント（Kerr 社製）で可及的に除去した。一方、Fig. 1 に示すようにピーカーに pH 7.4 リン酸緩衝液（0.2 M）に溶解させた 2% 寒天（以後、寒天と略す）を注入し、これに根管試料の歯根部を近遠心的にみた解剖学的歯頸線の高さまで挿入して寒天を凝固させた。

供試薬剤は、ヨードヨード亜鉛（昭和薬品工業、3108 P, I₂ 濃度：11.25 mg/ml、以後 JJZ と略す）、ペニシリン G.K.（明治製薬 G. D-12, 10 万単位/バイアル、以後 PC と略す）および塩酸ミノサイクリン（Lederle 社製 985, 100 mg/バイアル、以後 MINO と略す）で、その処方または使用濃度を Table 1 に表記した。これらの薬剤をそれぞれマイクロピペットで 0.05 ml ずつ取り、根管に注意深く注入した。通電条件は、斎藤らの方法²²⁾に準じ、φ 0.8 mm の白金線電極を根管に挿入し、定電流定電圧装置 PAN-200（常光社製）で 3 mA・40 分（120 mA・分）、いずれの薬剤についても陰通電^{18, 21, 22)}を実施した（Fig. 1）。

なお、各種実験条件において、それぞれ薬剤を根管に注入したのみで通電を行なわないものをコントロールとした。

通電後、植立した試料を抜き取り、残余の寒天を根尖相当部を含む歯の長軸方向で近遠心的に切断し、この切断面上で呈色反応を行なった。

6. 供試薬剤の検出

供試薬剤の検出は、Table 1 に示す呈色反応によってそれぞれ行なった。

JJZ のヨウ素はヨード澱粉反応に準じ、3% H₂O₂ 溶液に 3 分間浸漬後、3% HCl および 1% デンプン混合溶液

Table 1 Medicaments used for iontophoresis and their color reactions

Medicament	formula concentration (Manufacture)	color reaction for detection
Zinc iodide-iodine	I ₂ : 11.25 mg/ml ZnI ₂ : 281.36 mg/ml (Showa)	Iodine-starch <Blueviolet>
Penicillin G. Potassium	100,000 unit/ml (Meiji Seika)	Phoshomolybdic Acid <Blue>
Minocycline Hydrochloride	25 mg potency/ml (Lederle)	Ferric Chloride <Brown>

(1:1) を切断した寒天の表面にスプレーして室温下で10分間放置後に現われる紫褐色の発色域を視認して判定した。

また、同様に PC はリン酸モリブデン酸飽和溶液²⁷⁾, MINO は5% 塩酸第二鉄メタノール溶液を²⁸⁾ 切断した寒天の表面にスプレーし、1分後に現われる特有の呈色反応を視認して判定した。

なお、呈色反応によって視認される薬剤濃度(検出限界)は供試薬を倍数希釈法により得られた溶液で2%寒天ゲルを調整し、この切断面上で前記呈色反応を実施して求めた。

7. 薬剤の移動量の計測

前記の操作で発色した寒天の切断面を万能投影機で10倍に拡大トレースし、それぞれ投影図上で根尖相当部を基底線とし、根尖部1/3、根中央部1/3、歯頸部1/3に3分割し(Fig. 2)左・右側の各々について、呈色反応の認められた面積をデジタイザー(ワコム社製 WT-5000)から NEC 9801 F₂ にインプットして得られた値の平均値を、また根面ではそれぞれ処理側の計測値をもって薬剤の移動量とした。

なお、各条件につきそれぞれ1群5試料を実験に供し、その平均値をもって成績とした。

ルートプレーニングおよびクイックジェットによる根表処理群に関しては使用薬剤を JJZ のみとし、通電条件は 60 mA・分とした。

根管試料は通電後、歯根面を実体顕微鏡(50×, オリンパス社製)および走査電子顕微鏡(SEM)を用いて観察した。

SEM 像の観察は使用した根管試料を2.5% グルタルアルデヒド・カコジル酸緩衝液(pH 7.2)に浸漬し、4°C で24時間固定を行い、アルコール列で脱水、酢酸イソア

ミルに浸漬後、臨界点乾燥(日立工機社製, HCP-2 型)を施し、Quickoater(サンヨー電子社製, SC 701 型)で金蒸着を行い、走査電子顕微鏡(日本電子社製, JSMT-200)を用いて加速電圧 25 kV で行った。

成 績

1. 供試薬剤の検出感度

本実験で採用した呈色反応によって視認できる検出感度は、JJZ では1024倍希釈液(0.01 mg/ml)と鋭敏であり、PC では4倍希釈液(25,000単位/ml), MINO では32倍希釈液(0.78 mg/ml)までであった。

2. 根尖周囲への薬剤の移動

各条件で通電後、歯根周囲に広がった薬剤の移動量を Table 2 に示した。また JJZ を用いた際の代表例を Fig. 3 に示した。

これらの成績から明らかなようにイオン導入法を実施

Fig. 2 Schematic drawing shows the method of assessing diffusion of medicament into agar block

Table 2 Volume of medicament diffused from root surface by iontophoresis

group	medicament	cervical 1/3	middle 1/3	apical 1/3	Total
iontophoresis	JJZ	45.0(7.5)	26.0(6.0)	8.0(1.5)	79.0(14.9)
	PC	27.5(5.0)	15.0(3.6)	6.0(1.5)	48.5(9.6)
	MINO	19.0(6.0)	2.0(1.0)	4.0(0.5)	25.0(7.5)
control	JJZ	0.3(0.1)	0.0(0.0)	0.0(0.0)	0.3(0.1)
	PC	0.0(0.0)	0.0(0.0)	0.0(0.0)	0.0(0.0)
	MINO	0.0(0.0)	0.0(0.0)	0.0(0.0)	0.0(0.0)

unit : mm²
Mean (SD)

Fig. 3 Medicament diffused from root surface by iontophoresis (PAV 200, JJZ, 120 mA·min. cathodic current)

Fig. 4 Volume of medicament diffused from root surface by iontophoresis [total] (PAV 200, 120 mA·min. cathodic current)

した群ではいずれの薬剤も歯根周囲に薬剤が検出され、薬剤の移動が認められたが、コントロール群での検出はまったくみられないかみられても僅少であった (Table 2, Fig. 4)。

これを部位別にみると歯頸部 1/3 に相当する 歯根周囲での薬剤移動量は供試したいずれの薬剤でも大きく (Fig. 5), 根中央部 1/3 (Fig. 6) および根尖部 1/3 にお

Fig. 5 Volume of medicament diffused from root surface by iontophoresis [cervical 1/3] (PAV 200, 120 mA·min. cathodic current)

Fig. 6 Volume of medicament diffused from root surface by iontophoresis [middle 1/3] (PAV 200, 120 mA·min. cathodic current)

けるそれと比べると有意差 ($\alpha=0.05$) が認められた。

なおイオン導入後の供試資料の歯根表面に対して、ヨード澱粉反応を行った結果、エナメルセメント境付近には帯状の、根面上には数個の点状の着色部が観察された (Fig. 7)。

Fig. 7 Observations of root surface (iontophoresis, 120 mA·min. JJZ).
Arrow staining area of Iodin location

Fig. 8 Medicament diffused from root surface by root planing on left side (iontophoresis, 60 mA·min. JJZ)

3. 根面処理群

ルートプレーニングおよびクイックジェットによる根面処理の成績を Table 3 に、また、それぞれの代表例を Fig. 8 および Fig. 9 に示した。

Table 3 Volume of medicament diffused from root surface treated with root planing and Quickjet® by iontophoresis (PAV 200, JJZ, 60 mA·min. cathodic current)

Method of treatment	mesial side of root surface	distal side of root surface
root planing	67.5 (15.0)	45.0 (8.6)***
Quickjet®	70.5 (8.5)**	42.5 (9.0)*

unit : mm²

Mean (SD)

*** : Non treatment

** : Quickjet® 20 sec.

* : Quickjet® 5 sec.

その結果、ルートプレーニング処理面では薬剤の移動量は 60 mA・分ですでに 67.5 mm² と大きく対象側の 1.5 倍を示し、その差は有意 ($\alpha=0.05$) であった。一方、クイックジェット 5 秒処理面では影響はほとんどみられないが 20 秒処理面では 70.5 mm² と大きく、その差は有意 ($\alpha=0.05$) であった。

とくに 20 秒噴射部のセメント質表面の SEM 像では、

Fig. 9 Medicament diffused from root surface treated with Quickjet® for 20 sec. on left side, for 5 sec. on right side (iontophoresis, 60 mA·min. JJZ)

セメント質に凹状の欠損が認められ象牙細管の露出が観察された (Fig. 10)。

考 察

歯周ポケット内の細菌をコントロールするための手段の1つとして、歯周疾患患者に抗生物質を経口的に投与して臨床的、細菌学的な検索を行った報告は多い^{29~35)}。Slot³¹⁾、Listgarten³²⁾はテトラサイクリンを投与した後の臨床症状および歯周ポケット内の細菌叢の検索から、6ヵ月間に亘り効果が認められたと報告している。

この抗生物質の全身投与法は副作用の危険性、腸内細菌叢への影響あるいは耐性菌の出現などの問題から、歯周ポケット内へ局所投与 (local drug delivery system) する方法が試みられている。しかし、このポケット内に直接、薬剤を投与する system では薬剤の担体のおよぼす影響などが未解決であり、完成された system とはなっていない。

そこで著者は大きな容積を有する根管内に薬剤を貼薬し、根尖部病巣を治療すると同時にこの薬剤の一部を象牙質の外表面に拡散させることによって、歯周疾患に対しても根管を利用したいいわゆる local drug delivery system が可能ではないかと考え、その基礎的検討を行った。

供試歯として上顎中切歯を用いたが、年齢や抜去原因

Fig. 10 SEM observation on root surface treated with Quickjet® for 20 sec (40×top, 1000×bottom)

が不明であり個体差が考えられたので大きさ、形などの類似した齲蝕のない歯を選定し、とくに根尖孔に対しては穿通後、これを閉鎖した。

Marshall³⁶⁾ は、根管壁から歯質への薬剤の浸透性は根管の処理法によって著しく異なることを指摘している。それによると根管拡大時に、硝酸銀あるいは硫酸などを使用すると歯質中への薬剤の浸透性が障害されるが、次亜塩素酸ナトリウムあるいは過酸化水素の使用は、逆に浸透性を高くすると述べている。そこで本研究では試料の調整にあたっては十分な次亜塩素酸ナトリウムを使用し、常に根管の湿潤状態を保った。

供試薬剤はイオン導入法で移動し易く、また呈色反応に鋭敏なヨウ素 (JJZ)、抗生物質のうち使用される頻度が高い PC および歯周病の原因菌として注目されている嫌気性性菌に感受性の高い MINO²⁹⁾ の3種とした。

これらの薬剤のイオン導入時の極性については、JJZ

のヨウ素および PC については安田¹⁸⁾が電気泳動実験で報告した成績に従い陰通電を, MINO については著者らの予備実験から同様に陰通電を行った。また, この際通電量は斎藤²²⁾が報告した通電量に準じて定電流定電圧装置 PAV 200 で 120 mA・分とした。根管から歯根表面への薬剤の移動について, 畠³⁷⁾は, 根尖孔の開孔, 閉鎖について触れていないがアイソトープをラベルした治療剤ホルマリンクレゾールを根管に貼布し, これを経日的に観察した結果, 貼布した薬剤は歯根周囲のみならず体の各臓器, 組織に移行することを報告している。

これに対し著者は, 根尖孔を閉鎖した根管に貼葉し, これにイオン導入法を行うと, わずか 20~30 分の通電で薬剤は歯質を通過し, 歯根周囲に移動する事を認めた。

また, これら 3 種の薬剤について抜去歯の歯根周囲に移動した移動量を調べたところ歯頸部 1/3 で多く, 次いで根中央部 1/3, 根尖部 1/3 と少なくなった (Table 2)。

象牙質内の薬剤の移動に関して Marshall³⁶⁾は, 歯根象牙質中での薬剤の浸透性実験から, また明石²¹⁾は, イオン導入実験から共に歯頸部での薬剤の移動量が多いことを報告しており, その理由として根中央部では透明象牙質で代表されるように象牙細管の狭小化あるいは消失を挙げている。

Hopewell-Smith³⁸⁾は, エナメル質とセメント質との接合状態を調べた結果, エナメル質とセメント質が重ならず, 単に接した状態のものは 30%, セメント質を欠き象牙質が露出しているものは 5~10% と報告している。

また, 歯は崩出後, 経年的に歯根露出と露出セメント質の摩耗が進行する。さらにルートプレーニングによるセメント質の研磨や滑沢化によってもセメント質が少なくなる事が知られている²⁶⁾。従って, 歯根の歯頸部付近ではセメント質が欠落している可能性がかなり高く, これらの因子が歯頸部付近での薬剤の移動と関連しているものと考えられた。

そこで著者は歯根表面のセメント質に対する歯科治療操作の一つであるルートプレーニングならびにクイックジェットの使用によって, 薬剤の歯根周囲への移動量を検討したところ, その移動量が大きくなることが認められた (Table 3, Fig. 9)。なお, このクイックジェット 20 秒処理による歯根面の SEM 所見では象牙細管が露出しており, 薬剤の移動性と本処理が関連していることが明らかとなった (Fig. 10)。

以上, 抜去歯の根管に薬剤を貼布し, イオン導入法を実施した結果, 薬剤は根管から歯根周囲に移動し, その移動量は根管の部位により異なること, 薬剤の種類によ

り異なることなどを明らかにした。また, この際, ルートプレーニングなどの臨床行為は根面を覆うセメント質の排除に連なるものであり, 薬剤の歯根周囲への移動量を高めるのに役立つことを明らかにした。以上のことから, 根管を利用して, イオン導入法を行なうことによって歯周治療の local drug delivery system としての一つの治療法の確立が示唆された。

結 論

著者は, 根管を利用した local drug delivery system の可能性を検討するために, 根尖を閉鎖したヒト抜去歯を用いてイオン導入法を行ない, 根管に貼布した薬剤の歯根表面への移動様相を検討し, 以下の結論を得た。

1. 供試した薬剤の移動量は, いずれも歯頸部 1/3 において最も大きく, 次いで根中央部 1/3, 根尖部 1/3 の順であった。
2. 薬剤の移動の大きい歯頸部付近の根面には, 帯状または点状の薬剤の呈色反応 (ヨード澱粉反応) で示される部位が存在した。
3. ルートプレーニング及クイックジェット処理を根面に施した場合, 薬剤の歯根周囲への移動量が大きくなり, その際の根面には象牙細管の露出が認められた。
4. 本実験の結果, 根管を利用した local drug delivery system の確立の可能性が示唆された。

文 献

- 1) Grossman, L.I. : Endodontic Practice, 5th ed., LEA & FEBIGER, 1960, 216-289.
- 2) Grossman, L.I. : An electrolyzer for use in electrosterilization. D. Cosmos, July : 708-710, 1929.
- 3) Stein, G. : Behandlungsaussichten von entzündungsherden über pulpaverzweigungen. Z.F. Stomat, 9 : 607-620, 1937.
- 4) Kellner, E. : Elektrolyse oder Iontophorese ? Z.F. Stomat., 9 : 1273-1278, 1937.
- 5) Kellner, E. : Einige quantitative angaben zur kataphorese. Z.F. Stomat, 35 : 919-922, 1937.
- 6) Alder, P. : Über die Wirksamkeit der elektrolitischen wurzelbehandlung. Z.F. Stomat, 36 : 613-616, 1938.
- 7) Grossman, L.I. and Appleton, J.L.T. : Experi-

- mental and applied studies in electro-sterilization (part I) D. Cosmos, 73 : 147-160, 1971.
- 8) Grossman, L.I. and Appleton, J.L.T. : Experimental and applied studies in electro-sterilization (part II) D. Cosmos, 73 : 250-253, 1971.
 - 9) Grossman, L.I. and Appleton, J.L.T. : Experimental and applied studies in electro-sterilization (part III) D. Cosmos, 73 : 370-373, 1971.
 - 10) Grossman, L.I. and Appleton, J.L.T. : Experimental and applied studies in electro-sterilization (part IV) D. Cosmos, 73 : 482-486, 1971.
 - 11) 鈴木賢策 : Iontophoresis に関する実験的研究 (第3報). 口病誌, 16 : 411-429, 1942.
 - 12) 鈴木賢策 : 根管治療におけるイオン導入法. 口病誌, 19 : 9-14, 1952.
 - 13) 福島秀策, 高田 恬, 吉本周作, 外三千介, 村田茂, 堀 泰昌, 木村林木 : 実験的感染根管治療に於けるヨードイオン導入法の効果に対する病理組織学的並びに組織細菌学的研究 (その1). 歯科学報, 57 : 333-338, 1957.
 - 14) 福島秀策, 高田 恬, 吉本周作, 外三千介, 村田茂, 堀 泰昌, 木村林木 : 実験的感染根管治療に於けるヨードイオン導入法の効果に関する病理組織学的並びに組織細菌学的研究 (完). 歯科学報, 57 : 430-435, 1957.
 - 15) 大谷 満 : イオン導入法による感染根管治療について (特にその術式の改良法に関して). 口病誌, 25 : 454-474, 1958.
 - 16) 外三千介 : 感染根管におけるイオン導入法に関する細菌学的ならびに病理組織学的研究. 歯科学報, 59 : 440-462, 1959.
 - 17) 奥村 淳, 中村 洋, 鈴木征一 : イオン導入法による口腔治療用薬剤の象牙質浸透に関する実験. 愛院大歯誌, 8 : 81-86, 1970.
 - 18) 安田明弘 : 各種根管治療用薬剤のイオン導入に関する研究, ロ紙電気泳動法による薬剤の移動性について. 日歯保誌, 18 : 177-183, 1975.
 - 19) 斎藤 毅, 樋口寿一郎, 王 信行, 君塚 潔, 関根俊夫, 五十川孝 : 各種局所麻酔剤のイオン導入効果, 1) ロ紙電気泳動法による移動性について. 日歯保誌, 19 : 340-344, 1976.
 - 20) 樋口寿一郎 : イオン導入に関する研究—とくに電極周囲の pH の変化—. 日歯保誌, 21 : 105-114, 1978.
 - 21) 明石俊和 : イオン導入に関する研究, とくに根尖部の閉鎖, 開孔が薬剤の導入効果に及ぼす影響について. 日歯保誌, 19 : 1-8, 1976.
 - 22) 斎藤 毅, 山口 学, 阿部清一郎, 沈 在明, 板村英典, 朝生博行, 大川内哲雄, 小川 充 : 根管を利用した local drug delivery system に関する基礎的研究, とくに根尖孔の開閉に伴う薬剤のイオン導入性について. 日歯保誌, 33 (3) (投稿中) 1989.
 - 23) Koumaru, M., Sato, M., Tamura, K., Akasi, T. and Saito, T. : A management of periodontal microorganism by intracanal medication—The effect of antibacterial drug migration by iontophoresis—. 3rd meeting of the International Academy of Periodontology (selections). during publication, 1988.
 - 24) Sunada, I. : New method for measuring the length of the root canal. J. dent. Res., 41 : 357-387, 1962.
 - 25) Goldman, H.M., and Cohen, D.W. : Periodontal therapy, 6th ed., The C.V. Mosby company, ST. Louis, 1980, 454-494.
 - 26) 鈴木基之, 山倉久史, 益子 丈, 宮下 元, 長谷川紘司 : ルートプレーニング時に生じる擦過音の基礎的分析. 日歯周誌, 27 : 188-196, 1985.
 - 27) Fritz, F. : Spot test in organic analysis, 5th ed., Elsevier publishing company, 497-500, 1956.
 - 28) 日本分析化学編 : 分析化学便覧, 改訂3版, 丸善, 東京, 1981, 1200.
 - 29) Ciancio, S.G., Mather, M.L., and Mcniullen, J.A. : An evaluation of minocycline in patients with periodontal disease. J. Periodontol., 51 : 531-534, 1980.
 - 30) Williams, B.L., Osterberg, S.K. and Jorgensen, J. : Subgingival microflora of periodontal patients on tetracycline therapy. J. Clin. Periodontol., 6 : 210-221, 1979.
 - 31) Slots, J., Mashimo, P., Levine, M.J. and Genco, R.J. : Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing and of adjunctive tetracycline therapy. J. Periodontol., 50 : 495-510, 1979.
 - 32) Listgarden, M.A., Lindhe, J. and Helldern,

- L.P. : The effect of tetracycline and or scaling on human periodontal disease. Clinical microbiological and histologic observation. J. Clin. Periodontol., 5, 246-271, 1978.
- 33) Gordon, J.M., Walker, C.B., Murphy, J.C., Goodson, J.M. and Socransky, S.S. : Tetracycline levels achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms. Part 1. Concentration in crevicular fluid after repeated doses. J. Periodontol., 52 : 609-612, 1981.
- 34) Harrey, R.H. : Clinical impressions of a new antibiotic in periodontitis Spiramycin. J. Can Dent. Assoc., 27 : 576, 1961.
- 35) Loesche, W.J., Syed, S.A., Morvison, E.C., Longhon, B. and Groosman, N.S. : Treatment of periodontal infections due to anaerobic bacteria with shortterm treatment with metronidazole. J. Clin. Periodontol., 8 : 29, 1981.
- 36) Marshall, F.J. and Massler, M. : Effects on endodontic treatments on permeability of root canal., O.S., O.M., O.P., 13 : 208-223, 1960.
- 37) 畠銀一郎, 西川郁夫, 富塚正敏, 保 文夫, 浜田毅, 戸田忠夫 : 根管応用薬剤の全身への移行について. 日歯保誌, 27 : 1037-1045, 1984.
- 38) Hopewell-Smith, A. : Concerning human cementum. J. Dent. Res., 2 : 59-76. 1920.
-