歯周ポケット内ミノサイクリン貯留性に影響を及ぼす因子 についての臨床的検討

木村 三右衛門 三 辺 正 人 飯 田 正 人

奥羽大学歯学部歯科保存学第一講座

(主任：飯田正人教授)

(平成3年8月19日受付)

Clinical Evaluation of the Minocycline Retentivity in Periodontal Pockets after Various Modes of Administration of Minocycline

Kazumori KIMURA, Masato MINABE and Masato IIDA

Department of Clinical Periodontology

Ohu University School of Dentistry

31-1 Tomita-cho Kouriyama 963, Japan

(Chief : Prof. Masato IIDA)

The present clinical study was conducted to investigate the effects of different methods of administration, and of the environment of the site of application, on retention of minocycline in periodontal pockets.

Minocycline was applied by oral administration, irrigation of periodontal pockets, or infusion in the pockets with slow-release ointment. The concentration and percent retentions of minocycline in the pockets were determined daily and compared among the three routes of drug administration used in these groups. In addition, the group receiving slow-release ointment infusion was investigated as to the effects of pocket depth and the severity of

gingival inflammation before the administration. The concentration of minocycline in the pockets was determined by the HPLC.

The results showed that, in the group given minocycline orally, the rate of retention was 100%, but the drug levels were maintained for less than one day and the concentration was lower than with local application. In both the irrigation and slow-release ointment infusion groups, the retention of minocycline decreased from 3 days to 5 days of application. The group which received the slow-release ointment infusion exhibited excellent retention of minocycline in deep pockets without gingival inflammation.

Key words : Minocycline, Local application, Oral administration, Retention of minocycline

要旨：ミノサイクリンの投与方法および投与部位の局所環境の差異によって、歯周ポケット内ミノサイクリン貯留性がどの程度影響を受けるのかについて、臨床的検討を行った。

方法は、ミノサイクリンの経口投与方法、イリゲーション法および徐放性軟膏注入法の各投与方法における経日的なポケット内ミノサイクリン濃度および残留率の比較検討を行った。また徐放性軟膏注入法については、投与前のポケットの深さ、および歯肉の炎症程度の差異が、ポケット内ミノサイクリン貯留性に及ぼす影響についても検討した。ポケット内ミノサイクリン濃度の測定には、HPLC法を用いた。

結果として、経口投与方法においてはミノサイクリンの残留率は100%であった。イリゲーション法および徐放性

軟膏注入法はともに投与後3日目から5日目にかけてミノサイクリンの貯留性は低下した。また、徐放性軟膏注入法においては歯肉炎症の認められない深いポケットにおいてミノサイクリンの貯留性が良好であった。

索引用語：ミノサイクリン，局所投与，経口投与，ミノサイクリン貯留性

緒 言

現在まで生体内吸収性担体を用いた歯周治療用の局所薬物配送療法システム(Local drug delivery system 以後 LDDS と略す)の開発ならびに臨床応用が実施され、その有用性が確認されてきた¹⁻⁴⁾。歯周治療における薬物療法の有効性を高めるには効果的な薬剤濃度が適切な期間維持されることが必要であり今後、より薬剤徐放性に優れた LDDS の開発が望まれる⁵⁾。

筆者らは、特にメンテナンス期の再発処置として応用可能な薬剤徐放性に優れた LDDS を開発するために一連の研究を行っている^{6,7)}。

本研究では歯周治療用 LDDS 製剤の薬剤徐放性を向上させるために必要な基礎データを得ることを目的として、投与された薬剤の歯周ポケット内貯留性がどのような因子によってどの程度変化を受けるのかについて検討を行った。すなわち歯周治療における有用性が報告されているミノサイクリンについて、その投与方法および投与部位の局所環境の差異によって、歯周ポケット内ミノサイクリン貯留性がどの程度影響を受けるのかについて臨床的検討を行った。

材料および方法

1. ミノサイクリン投与方法

1) 経口投与方法

健康者3名に対しミノサイクリン(日本レダリー社製、東京)を12時間毎に3回(100 mg/回)投与後、1, 3, 6, 10時間目にサンプリング(N=12)を行った。また、歯周疾患患者4名に対しミノサイクリンを3日間(200 mg/日)投与後、4, 32時間目にサンプリング(N=22)を行った。

2) ポケット内イリゲーション法(以下イリゲーション法と略す)

歯周疾患患者5名の歯周ポケットに対し、ミノサイクリン水溶液(50 mg/ml)を歯周ポケット内洗浄用シリンジ(歯科用クリーンウォッシングニードルセット; 藤沢薬品、大阪)を用いて注入後、1, 3, 5, 7日目にサンプリング(N=50)を行った。注入は、洗浄針

を歯周ポケットの深さより1 mm 浅い位置で固定し、約20秒間かけて1 cc 量を注入した。

3) ミノサイクリン徐放性軟膏(ペリオクリン®歯科用軟膏; サンスター社製、大阪)注入法

歯周疾患患者16名の4 mm 以上6 mm 以下の歯周ポケットに対しペリオクリン®歯科用軟膏を注入後、1, 3, 5, 7日目にサンプリング(N=165)を行った。注入は、使用説明書に基づいて行った。すなわちシリンジの先端をポケット底部まで挿入後、軽くシリンジ全体を浮かすように抜きながら薬剤をポケットに注入し、軟膏が歯周ポケット内に充満、ポケット外への溢出が認められることを確認した(1部位当り約0.05 ml)。

各々の投与方法について経時的なポケット内ミノサイクリン残留率(検出部位/投与部位)およびミノサイクリン平均濃度(未検出は0 $\mu\text{g/ml}$ として計算)を算出した。3)については投与前のポケット深さの相違、すなわち P.D.=4 mm 群, P.D.=5・6 mm 群, P.D.=7・8 mm 群(歯周疾患患者4名, N=53)および歯肉炎症の程度の相違、すなわち Gingival Index (Löe & Silness 1964) が0 (G.I.; -群)と1以上 (G.I.; +群)におけるミノサイクリン貯留性について比較検討を行った。なお歯周疾患患者は奥羽大学歯学部付属病院保存科に来院した全身疾患の既往を有さず過去3ヵ月以内に抗生剤の投与を受けていない患者を対象とした。また、患者には予め試験目的および方法について説明を行い同意を得た。試験期間中患者に対する口腔清掃指導は特に実施せず患者の用いている通常の方法を行わせた。また1)~3)以外の処置や含嗽剤を含む薬剤の投与は実施せず、2), 3)の処置後1時間目までは一切の飲食物を摂取しないことを指示した。サンプリング対象部位は相隣接しない歯牙の1歯面に限局して4 mm 以上の歯周ポケットが存在する部位とし、根分岐部は対象外とした。

2. 歯周ポケット内ミノサイクリン濃度の測定

歯周ポケット内貯留液のサンプリングは、1歯面に限局したポケットを対象に簡易防湿後ペーパーストリップス(東洋濾紙 No. 2: 1×10 mm アドバンテック 東洋社製、東京)を2枚ずつ合計4枚を各々5分間ずつ挿入した。採取は健康者に対する経口投与以外は1

歯から1回のみとした。貯留量はサンプリング前後にマイクロチューブに入れたペーパーストリップスを精秤しその重量差を $1\text{ mg}=1\text{ }\mu\text{l}$ として換算した。検体からのミノサイクリンの抽出は里見らの方法⁹⁾に従って行い、上澄液 $10\text{ }\mu\text{l}$ をHPLC(高速液体クロマトグラフィ)カラム(Inertisil ODS ϕ 4.6 mm $\times$ 15 cm, ガスクロ社製, 東京)に注入した。検出器は島津 SPD-5 AV を用い, 検出波長 354 nm, 流量 1.5 ml/分の条件で分析を行った。移動相には, 0.1 M シュウ酸 20% ジメチルホルムアミド溶液 (PH=3.8) を用いた。

結 果

1. ミノサイクリンの測定精度について

図1にミノサイクリンの検量線を示した。相関係数

図1 Minocycline の検量線

$\gamma=1.000$ の良好な直線性を有する検量線が得られた。

ミノサイクリンとして, $0.5\text{ }\mu\text{g/ml}$, $1\text{ }\mu\text{g/ml}$, および $5\text{ }\mu\text{g/ml}$ の濃度の標準溶液について繰り返し5回測定を行い測定濃度の再現性を検討した。表1aに示すように再現性は良好で精度よく定量できることが

表1a 測定濃度

MINO濃度 測定回数	$0.5\text{ }\mu\text{g/ml}$	$1\text{ }\mu\text{g/ml}$	$5\text{ }\mu\text{g/ml}$
1	0.5365	1.0569	5.1198
2	0.5282	1.0968	5.1356
3	0.5496	0.9360	4.8965
4	0.5729	0.9825	4.8537
5	0.5502	0.9814	4.8570
M.	0.54784	1.01072	4.97252
S.D.	0.01704	0.06477	0.14276
相対標準偏差	3.11%	6.41%	2.87%

表1b 添加回収試験
(MINO標準液を添加した場合)

添加 MINO 溶液 濃度 * ($\mu\text{g/ml}$)	回収 MINO 濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	回収率 (=回収濃度/添加濃度 $\times$ 100)
0.5	0.38	76.0
1	0.74	74.0
5	3.85	77.0
50	41.4	82.8
100	88.5	88.5
200	167.8	83.9
		平均 80.4%

* 添加容量は $3\text{ }\mu\text{l}$

表2a 経口投与法

a.	1 h	3 h	6 h	10 h
MINO 濃度 * ($\mu\text{g/ml}$)	4.0 $\pm$ 1.3	7.3 $\pm$ 3.9	7.2 $\pm$ 3.1	2.4 $\pm$ 2.5
MINO 残留率 (%)	100	100	100	100
N **	12	12	12	12
b.	4 h	32 h		
MINO 濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	6.6 $\pm$ 5.8	0		
MINO 残留率 (%)	100	0		
PD (mm)	4.9	5.1		
N	11	11		

健常者3名(a)および歯周疾患患者4名(b)における経口投与後の歯周ポケット内ミノサイクリン貯留性(*:平均 $\pm$ 標準偏差, **:同一部位よりサンプリング, Mann-Whitney's U test †: $p < 0.05$, ††: $p < 0.01$)

解った。

ミノサイクリン標準溶液 ($0.5 \mu\text{g/ml} \sim 200 \mu\text{g/ml}$) をペーパーストリップに添加した場合の回収試験を行った。平均 80.4% の回収率が得られた。

2. ミノサイクリンの投与方法の差異が歯周ポケット内ミノサイクリン貯留性に及ぼす影響についての検討

経口投与方法についてはミノサイクリン濃度のピークは投与後 3~5 時間目であり、投与後 4 時間目の歯周ポケット内ミノサイクリン濃度は $6.6 \mu\text{g/ml}$ 、ミノサイクリン残留率は 100% で、32 時間後にはミノサイクリンは検出されなかった (表 2 a, 図 2)。

ミノサイクリン水溶液のイリゲーション法ではミノサイクリン残留率は 1 日目 が 56% で、7 日目 に 0% となった。ミノサイクリン濃度も投与後 3~5 日目 にかけて減少した (表 2 b, 図 2)。

ミノサイクリン徐放性軟膏注入法ではミノサイクリンの残留率は、1 日目 で 83% であったものが 7 日目 では 12% となり、有意な低下を示した。ミノサイクリン濃度は 1 日目 で $33.5 \mu\text{g/ml}$ であったものが経日的に有意な減少を示し、7 日目 では $0.6 \mu\text{g/ml}$ となった (表 2 c, 図 2)。

図 2 ミノサイクリン投与方法の差異による歯周ポケット内ミノサイクリン貯留性 (A: MINO 濃度, B: MINO 残留率) の差異

表 2 b イリゲーション法

	1 D	3 D	5 D	7 D
MINO 濃度 * ($\mu\text{g/ml}$)	26.0 ± 46.8	4.6 ± 9.6	1.9 ± 4.8	0
MINO 残留率 (%)	56	36	22	0
PD (mm)	5.2	5.5	5.4	5.0
N	9	14	18	9

歯周疾患患者 5 名におけるイリゲーション後の歯周ポケット内ミノサイクリン貯留性 (*: 平均 ± 標準偏差, Mann-Whitney's U test †: $p < 0.05$, ††: $p < 0.01$)

表 2 c ミノサイクリン徐放性軟膏注入法

	1 D	3 D	5 D	7 D
MINO 濃度 * ($\mu\text{g/ml}$)	33.5 ± 27.6	6.2 ± 11.4	1.9 ± 4.9	0.6 ± 1.6
MINO 残留率 (%)	83	36	33	12
PD (mm)	4.8	5.4	5.6	5.5
N	63	42	43	17

歯周疾患患者 16 名 (PD=7.8 mm 群は除く) におけるミノサイクリン徐放性軟膏注入後の歯周ポケット内ミノサイクリン貯留性 (*: 平均 ± 標準偏差, Mann-Whitney's U test †: $p < 0.05$, ††: $p < 0.01$, Fisher's test §: $p < 0.05$, §§: $p < 0.01$)

表 3a ポケット深さ別のミノサイクリン貯留性

	1 D	3 D	5 D
PD=4 mm 群			
MINO 濃度* ($\mu\text{g/ml}$)	29.6 $\pm$ 21.1	3.1 $\pm$ 6.4	0.2 $\pm$ 4.4
MINO 残留率 (%)	79	24	24
N	29	17	17
PD=5・6 mm 群			
MINO 濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	34.6 $\pm$ 39.0	9.3 $\pm$ 13.8	2.8 $\pm$ 6.5
MINO 残留率 (%)	85	44	39
N	34	25	26
PD 7・8 mm 群			
MINO 濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	46.8 $\pm$ 60.3	17.2 $\pm$ 23.4	2.4 $\pm$ 5.1
MINO 残留率 (%)	94	65	47
N	18	20	15

歯周疾患患者 20 名におけるミノサイクリン徐放性軟膏注入後のポケットの深さ別の歯周ポケット内ミノサイクリン貯留性 (* : 平均 $\pm$ 標準偏差, Mann-Whitney's U test † : $p < 0.05$, †† : $p < 0.01$, Fisher's test § : $p < 0.05$, §§ : $p < 0.01$)

表 3b 歯肉炎症の程度別のミノサイクリン貯留性

	1 D	3 D	5 D
GI (－) 群			
MINO 濃度* ($\mu\text{g/ml}$)	43.7 $\pm$ 42.1	15.8 $\pm$ 14.5	3.4 $\pm$ 6.9
MINO 残留率 (%)	95	70	58
N	20	10	12
GI (+) 群			
MINO 濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	22.6 $\pm$ 32.2	5.1 $\pm$ 12.1	2.4 $\pm$ 6.4
MINO 残留率 (%)	71	27	21
N	14	15	14

PD=5・6 mm 群におけるミノサイクリン徐放性軟膏注入後の歯肉炎症程度別の歯周ポケット内ミノサイクリン貯留性 (* : 平均 $\pm$ 標準偏差, Mann-Whitney's U test † : $p < 0.05$, †† : $p < 0.01$, Fisher's test § : $p < 0.05$, §§ : $p < 0.01$)

3. ミノサイクリン投与部位の局所環境の差異が歯周ポケット内ミノサイクリン貯留性に及ぼす影響についての検討

ポケット深さ別のミノサイクリン貯留性についてはポケットが深くなる程、経時的にミノサイクリン濃度および残留率ともに高くなることが示された。すなわち PD=4 mm 群では 1 日目と比較して 3 日目において、ミノサイクリン濃度および残留率の有意な減少が認められたのに対し、PD=7・8 mm 群では 1 日目と比

較して 5 日目において有意な減少が認められた (表 3 a)。

歯肉炎症の程度別のミノサイクリン貯留性については GI (+) 群が 1 日目と比較して 3 日目においてミノサイクリン濃度および残留率の有意な減少が認められたのに対し、GI (－) 群では 1 日目と比較して 5 日目において有意な減少が認められた (表 3 b)。また 1 日目、3 日目においては GI (－) 群に比較して有意に高いミノサイクリン濃度を示した (表 3 b)。

考 察

本研究結果からミノサイクリンの投与方法によって歯周ポケット内ミノサイクリン貯留性が異なってくる事が明らかとなった。経口投与方法においては歯周ポケット内へのミノサイクリンの移行は確実であり投与後3時間から6時間目には $7\mu\text{g/ml}$ 前後の濃度を示した(表2a)。これはCiancioらの報告⁹⁾とほぼ一致した。しかしながら10時間目以降、歯周ポケット内ミノサイクリンは急速に消失することが予想され、歯周ポケット内歯周病関連細菌群の抑制には6~12時間毎の投与の必要性が示唆された¹⁰⁾。

ミノサイクリン水溶液のイリゲーション法については投与後5日目まで歯周ポケット内におけるミノサイクリンの停留性が確認されたが、1日目におけるミノサイクリン残留率は56%と低くミノサイクリンの濃度も部位によりかなりの変動が認められた。持続性の期待できる塩酸テトラサイクリン系薬剤においては高濃度水溶液を用いて歯周ポケット内を長期間かけてイリゲーションすることで徐放性薬剤を用いた場合と同等の効果を期待できるとする報告もある¹¹⁾。しかしながら現実臨床で応用可能な薬剤濃度やイリゲーション時間を考慮すると、頻回の投与が必要であることから、患者のコンプライアンスが得にくいものと考えられる。また、ポケット底に確実に洗浄針の先端を到達させ、これを維持する必要があることから患者自身による歯肉縁下プラークコントロール法への適用も困難と考えられる。一方、ミノサイクリン徐放性軟膏(ペリオクリン®歯科用軟膏)を使用した場合には、イリゲーション法に比べて経日的なミノサイクリン残留性は向上することが明らかとなった。このことはミノサイクリンの有する継続性に加えて薬剤徐放効果が発揮されたことによるものと考えられる。里見ら⁸⁾はペリオクリン®歯科用軟膏投与後の歯周ポケット内ミノサイクリン濃度を本研究と同一の方法で検索した結果、4mm弱の深さを有する歯周ポケットにおいては72時間後に $3.4\mu\text{g/ml}$ 、120時間後に $0.3\mu\text{g/ml}$ の濃度のミノサイクリンが検出されたことを報告しており、本研究結果(表3a)とほぼ一致した。しかしながら里見らの報告と同様、本研究結果においても投与後3~5日目においてミノサイクリンのポケット内残留率の低下が認められた(表2c)。里見ら⁸⁾は薬剤のポケット内貯留性に影響を与える生体側の因子としてポケット内

の炎症の程度を挙げており、ポケットの深さに関してはある程度の深さを有するポケットの方が浅いポケットより薬剤が停留しやすいように思われると述べている。

本研究において、ポケット深さ別のミノサイクリン貯留性について検討した結果、深いポケット程、ミノサイクリンが滞留しやすいことが確認された。特に7・8mmのポケットにおいては、4mmのポケットに比べて明らかにミノサイクリン貯留性が向上することから、機械的プラークコントロールが困難とされている6mm以上の深い歯周ポケットに応用することの有用性が強調される。里見ら⁸⁾はポケット内炎症の程度とミノサイクリン貯留性の関係については、出血や滲出液が多いほどポケットから外への流れは多く、薬剤も一緒に流出する率が高くなると述べている。本研究においては歯肉溝滲出液量と相関があるとされている歯肉炎症指数を用い、歯肉炎症の有無におけるミノサイクリン貯留性の変化について検討した結果、歯肉炎症の存在下ではミノサイクリン貯留性が低下することが明らかとなった(図3b)。ペリオクリン®歯科用軟膏は機械的プラークコントロール処置に反応しない部位に対しての使用が原則となっており、少なくとも歯肉辺縁の炎症を消退させた状況下で用いることが担体と薬物のポケット内保持能と薬剤徐放性を期待する上で必要であると考えられる。この様に歯肉辺縁において炎症の認められない深いポケットに対しては、ペリオクリン®歯科用軟膏の局所投与を行うことにより従来報告されていた以上のポケット内細菌に対する抗菌効果が期待できることが示唆された。今回、歯周ポケット底部の炎症の有無や排膿の有無とミノサイクリン貯留性の関係については検討を加えなかったが、今後LDDS製剤投与後1~3日目の薬剤貯留性を向上させ、より長時間の薬剤徐放性を期待するには抗炎症剤との併用などによりポケット内の炎症を抑制することが有効と考えられる。

また、本研究においてはミノサイクリンの測定濃度値にかなりのバラツキが認められた。その理由としては里見ら⁸⁾が考察しているように①歯周ポケット内のミノサイクリン濃度の不均一性、②検体容量すなわち、ポケット内滲出液採取量のバラツキなどが考えられる。

Goodson¹⁴⁾は、LDDS製剤の薬剤徐放性を左右する要因としてポケット内薬剤投与量、担体からの薬剤放出速度、歯肉溝滲出液量を挙げている。今回、ポケッ

ト深さや歯肉炎症の程度が同一の環境下においても測定濃度にかんがりのバラツキが認められた(表3b)ことや、ペリオクリン®歯科用軟膏投与法はイリゲーション法と同様に経口投与法に比較して測定濃度にバラツキが大きかったこと(表2a, b, c)などから考えて①については担体自身の流出に基づくと考えられるポケット内における担体の局在が不均一なことに加えて、担体からの薬剤放出挙動が不安定なことが関係しているものと考えられる。

最近、歯周治療における薬物療法に関して再発性歯周炎や難治性歯周炎に対する処置あるいは成人性歯周炎に対する root debridement を伴わない薬剤単独処置においては、経口投与によって達成される程度のポケット内薬剤濃度では十分な臨床的効果が期待できないとする報告がなされている^{10,15)}。今後、生体内吸収性 LDDS 製剤の薬剤徐放性を向上させる為には、担体のポケット内停留性や薬剤の放出速度を改善するとともに、薬剤徐放性に影響を及ぼす生体側の因子の1つであるポケット内炎症を抑制することが必要であろう⁶⁾。

結 論

経口投与法においては、ミノサイクリンの確実な歯周ポケット内への移行が確認されたが、ミノサイクリンの残留期間は1日以内で、局所投与に比較して低濃度であった。ペリオクリン®の薬剤徐放性は投与部位の局所環境に大きく影響されることが示唆された。

文 献

- 1) 野口俊英, 福田光男, 北村 滋, 小林 誠, 梅田 誠, 石川 烈, 鈴木嘉樹: 歯周ポケット内への薬剤の局所投与が歯肉縁下細菌叢および臨床症状におよぼす影響. 日歯周誌, 28: 737-743, 1986.
- 2) 栗本桂二, 磯島修, 直良直香, 穴田 高, 小林芳友, 栗原英見, 木下正彦, 野村慶雄, 村山洋二: ミノサイクリンの局所的応用による歯周病治療法, LS-007至適濃度の臨床的検討. 日歯周誌, 29: 930-936, 1987.
- 3) 三辺正人, 竹内佳世, 友松栄子, 植松厚夫, 大林洋子, 三浦志保, 堀 俊雄, 梅本俊夫: Local drug

delivery system の歯周治療への応用 2. テトラサイクリン固定化架橋コラーゲンフィルム of 局所投与の効果. 日歯周誌, 30: 236-247, 1988.

- 4) 岡田 宏, 木村重信, 石川 烈, 萩原さつき, 長谷川紘司, 小林 誠, 山岡 昭, 上田雅俊, 青野正男, 前田勝正: オフロキサシン配合徐放性歯周ポケット挿入剤 (PT-01) の歯周治療への応用. 一臨床症状に与える影響一日歯周誌, 30: 1141-1155, 1988.
- 5) 三辺正人, 竹内佳世, 辻上 弘, 堀 俊雄, 梅本俊夫: ドラッグデリバリーシステム. 一担体を用いた薬剤投与法一歯科ジャーナル, 28: 700-711, 1988.
- 6) 三辺正人, 飯田正人, 竹内佳世, 堀 俊雄, 玄 丞, 然 義人: 歯周炎治療を目的としたテトラサイクリン固定化ポリ乳酸マイクロスフェアの開発. Drug Delivery System, 6: 201-205, 1991.
- 7) 竹内佳世, 三辺正人, 斎藤数宏, 矢沢 裕, 飯田正人, 児玉俊朗, 茂木信道, 堀 俊雄, 玄丞 然, 然 義人: 歯周炎治療用テトラサイクリン固定化ポリ乳酸マイクロスフェアの有効性に関する臨床的検討. 日歯周誌, 31: 199-206, 1991.
- 8) 里見綾子, 浦口良治, 野口俊英, 石川 烈, 田丸博秋, 北村正孝: LS-007 投与後の歯周ポケット内ミノサイクリン濃度. 日歯周誌, 29: 937-943, 1987.
- 9) Ciancio, S.G., Marther, M.L. and McMullen, J.A.: An evaluation of minocycline in patients with periodontal disease. J. Periodontol., 51: 530-534, 1980.
- 10) 三辺正人, 木村三右衛門, 斎藤数宏, 飯田正人: 歯周病における抗生物質を用いたメンテナンス療法の展望. the Quintessence, 10: 1291-1301, 1991.
- 11) Puchasky, C.S., Christersson, L.A., Norris, L.A., Dunford, R.G. and Genco, R.J.: Release of active tetracycline HCl from in vivo, irrigation human teeth. J. Dent. Res., 66: Special issue A, 356, 1987.
- 12) Tonetti, M., Cngi ni, M.A. and Goodson, J.M.: Zero-order delivery with periodontal placement of tetracycline-loaded ethylene vinyl acetate fibers. J. Periodont. Res., 25: 243-249, 1990.
- 13) Goodson, J.M.: Dental application in: Medical application of controlled release technology, eds. Langer RS & Wise dL, vol.2, ch.6 Boca Raton FL: CRC Press.
- 14) Goodson, J.M.: Pharmacokinetic principles controlling efficacy of oral therapy. J. Dent. Res., 68: 1625-1632, 1989.
- 15) Loesche, W.J., Schmidt, E., Smith, B.A., Morrison, E.C., Caffesse, R. and Hujoel, P.P.: Effects of metronidazols on periodontal treatment needs. J. Periodontol., 62: 247-257, 1991.

連絡先:

奥羽大学歯学部保存学第一講座
〒963 郡山市富田町字三角堂 31-1