ヒト象牙質表面への線維芽細胞の付着に対する塩酸 ミノサイクリンペーストの影響について

鈴木邦治 音琴淳一 江田昌弘
吉沼直人 伊藤公一 村井正大

日本大学歯学部保存学教室歯周病学講座

(主任：村井正大)

(平成8年3月21日受付)

Effects of Minocycline-HCl Paste on Human Dentin Surfaces

Kuniharu Suzuki, Junichi Ootogoto, Masahiro Eda,
Naoto Yoshinuma, Koichi Ito and Seidai Murai

Department of Periodontology, Nihon University School of Dentistry

1-8-13 Kanda Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101, Japan

(Chief : Prof. Seidai Murai)

Clinical procedures for subgingival plaque control include mechanical debridement and local chemotherapy. Minocycline-HCl paste, one of several drugs used for local chemotherapy, contains 2% minocycline-HCl. After administration of minocycline-HCl paste, minocycline was detected until 168 h in the periodontal pocket. A study was conducted to evaluate the effect of minocycline-HCl paste on human dentin surfaces and cell attachment *in vitro*. The dentin surfaces were treated with sandpaper, which matched planed surfaces, then treated with different concentrations of minocycline-HCl paste solution (test group) and

with phosphate buffered saline (control group) for 7 days. After both treatment, cultured periodontal ligament cells were incubated on each sample for 72 h. Finally, the dentin surfaces and cell attachment were evaluated by scanning electron microscopy, which revealed that surfaces in the test group were cleared of the smear layer, whereas the surfaces in the control group retained the smear layer. The test group surface showed more cell attachment and growth than the control group surface. Therefore we conclude that administration of minocycline-HCl paste removed the smear layer and increased the attachment of cells to the dentin surface.

Key words : Minocycline-HCl paste, Local chemotherapy, dentin, Periodontal ligament cell, Cell affinity

要旨：歯周疾患に対して、スケーリング、ルートプレーニングに代表される機械的プラークコントロールが行われている。近年、化学的プラークコントロールの効果が着目され、臨床で多く行われている。化学的プラークコントロールのひとつとして、抗生物質の局所投与剤である塩酸ミノサイクリンペーストが臨床で応用されている。細菌学的効果および臨床パラメーターの改善について多くの報告がなされているが薬剤が接するであろう歯根表面への影響を検討した報告は見あたらない。そこで、歯根面に対する塩酸ミノサイクリンペーストの影響を *in vitro* で検討することを目的とした。

ヒト抜去歯から象牙質試片を切り出し、濃度の異なる塩酸ミノサイクリンペースト溶液に順次浸漬され、その表面性状の変化と細胞親和性を知る目的で試片上でヒト歯根膜細胞を培養し、走査型電子顕微鏡で観察した。なお、コントロールは、リン酸緩衝液で処理を行った。コントロール群に比較して塩酸ミノサイクリン処理群の試片は、スメヤー層が除去され、歯根膜細胞の付着が多く認められた。また、細胞が付着した状態で塩酸ミノサイ

クリンペーストを用いたことを想定して付着細胞に対して培養液中 50 $\mu\text{g/ml}$ 濃度になるように塩酸ミノサイクリンペースト溶液を添加し 24 時間培養した。しかし、細胞増殖に対する著明な効果は認められなかった。

以上の結果から化学的プラークコントロールを併用することにより、象牙質表面のスメヤー層が除去され、細胞が付着しやすい環境を作ることが示唆された。

索引用語：塩酸ミノサイクリンペースト、局所投与、象牙質、歯根膜細胞、細胞親和性

緒 言

歯周疾患は、細菌性プラークを主因子として発症する。歯肉縁上プラークのコントロールは、患者自身のブラッシングの良否に影響されるが、歯肉縁下プラークは、歯科医師側がコントロールしなければならない。歯肉縁下プラークは、付着性プラークと非付着性プラークとに大別され、特に非付着性プラークには歯周病原性細菌が多数存在していることが多くの報告¹⁻⁴⁾でなされている。歯肉縁下プラークをコントロールする方法として、スケーリング、ルートプレーニングや歯肉縁下洗浄などが行われているが、これら機械的プラークコントロールでは完全に歯肉縁下細菌を取り除くことが困難な場合や治療効果が表れない場合に対する化学的プラークコントロールの重要性がクローズアップされてきた。化学的プラークコントロールの中で、抗生物質の経口投与は、長期に渡って投与を行うことで副作用の発現や耐性菌の出現などが生じる可能性が指摘されている。そこで投与する抗生物質総量を減少させ、かつ局所で有効濃度を発現させるような種々の方法を用いた抗生物質の局所投与が開発されてきた⁵⁻¹¹⁾。そのひとつの方法として、簡便にかつ臨床的に効果のある抗生物質の局所投与剤である塩酸ミノサイクリンペーストが開発され臨床応用の結果、その効果について種々の報告がなされている¹²⁻¹⁴⁾。しかしながら、塩酸ミノサイクリンペーストの臨床的パラメーターおよび歯肉縁下細菌に対する効果は報告されているが、このペーストが接するであろう歯根面に対する影響についての報告は見あたらない。

そこで著者らは、*in vitro* においてヒト抜去歯から象牙質片を作製し、濃度の異なる塩酸ミノサイクリンペースト溶液に経時的に試片を浸漬し、その表面の変化について走査型電子顕微鏡（以後 SEM と略す）にて観察した。また、塩酸ミノサイクリン処理を行った象牙質面に対する細胞親和性についての検討を加え、興味ある知見を得たので報告する。

材料および方法

1. 試片の作製

冷凍保存したヒト抜去歯から齲蝕、充填物のない歯を選択し、隣接面 CEJ 付近から 5×5 mm の試片を切り出した後、歯根表面から約 1 mm の深さで歯質を削除した。その後 #240 ウォーターブルーペーパーにて 20 回研磨し、これをルートプレーニング面とした。すべての試片は滅菌蒸留水中で 15 分間の超音波洗浄を 3 回行い、以後の実験に供した。

2. ペリオクリン処理

今回使用した塩酸ミノサイクリンペーストは、抗生物質の局所投与剤であるペリオクリン® 歯科用軟膏（サンスター社、大阪）を用いた。図 1 に実験方法の概略を示す。試片に対する塩酸ミノサイクリンペースト（以後ペリオクリンと略す）処理は、里見ら¹⁵⁾の報告を参考として行った。すなわち、ペリオクリン投与後 1 時間から 168 時間後の歯周ポケット内ミノサイクリン濃度を経時的に測定した結果に基づき、ペリオクリンを滅菌蒸留水にて指定されたミノサイクリン濃度になるように溶解した。表 1 に示す A から H までの濃度の異なるペリオクリン溶液を作製し、10 ml プラスチックチューブにペリオクリン溶液 5 ml とスターラーバーを入れ、次いで試片をチューブ 1 本当たり 2 個投入し 37°C に設定したウォーターバス内でスターラーにて攪拌した。指定された時間内で試片を攪拌後、試片をチューブから取り出し、次の指定された濃度のペリオクリン溶液のチューブに投入することを繰り返し、最後に H 溶液に浸漬後、試片を取り出し表面観察と細胞親和性の実験試料とした。コントロール群は、滅菌リン酸緩衝液（以後 PBS と略す）中で同様の条件下で試片を攪拌した。

3. 細胞付着実験

図 1 に実験方法の概略を示す。すなわち、コントロール群およびペリオクリン処理を行った試片（以後ペリオクリン処理群と略す）をペニシリン G (500 $\mu\text{g/ml}$, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA), 硫酸ゲンタマイシン (250 $\mu\text{g/ml}$, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) およびファンギゾン (1.5 $\mu\text{g/ml}$, Flow Laboratories,

表 1 ペリオクリン溶液の濃度 (ミノサイクリン濃度)

溶液	ミノサイクリン濃度	溶液	ミノサイクリン濃度
A	1266.5 $\mu\text{g/ml}$ (1 時間後)	F	3.4 $\mu\text{g/ml}$ (72 時間後)
B	249.5 (3 時間後)	G	0.3 (120 時間後)
C	86.8 (7 時間後)	H	0.1 (168 時間後)
D	11.2 (24 時間後)		
E	5.4 (48 時間後)		

McLean, VA, USA) を含む高濃度抗生物質溶液に浸漬し、細胞付着試験まで保存した。24-ウェル培養プレートに試片を置き、矯正学的理由によって便宜抜歯された上顎第一小白歯のヒト歯根膜組織から out-growth させて得た歯根膜由来細胞 (以後 PDLC と略す) が 1×10^5 個/ウェルになるように播種し、37°C, 5% CO₂, 95% エアーの条件下で 72 時間培養を行った。

細胞が付着した後にペリオクリンを応用する場合を想定し、試片上で細胞を 24 時間培養後に Rompen¹⁶⁾ の報告に準じ、ミノサイクリン濃度が 50 $\mu\text{g/ml}$ となるようにペリオクリンを溶解させ、培養液に添加した (以後 MC 処理群と略す) ものに交換した。24 時間培養後に通常の培養液にさらに交換し、同様に 72 時間まで培養した。また、ペリオクリン処理群に対して 24 時間 PDLC を培養後、MC 処理群と同様に培養液を交換し、最終的に 72 時間培養した試料 (以後 PC+MC 処理群と略す) も観察した。

4. SEM 観察

試片表面観察は、コントロール群およびペリオクリン処理群とも 3 日目および 7 日目の試片を、試片上で PDLC を培養した各試片は培養 72 時間目のものをそ

れぞれ観察した。各試片は、PBS で洗浄後、1% グルタルアルデヒド溶液で 1 時間前固定、洗浄し、さらにオスミウム溶液で後固定を行った。さらに洗浄後、エタノール上昇系列によって脱水、酢酸イソアミル置換を経て、液化二酸化炭素を用いた臨界点乾燥 (日本電子製, JCPD 5, 東京) を施しイオンコーター (日本電子製, JEC-1100, 東京) にて金蒸着を行い、SEM (日本電子製, JSM-T 100, 東京) によって観察した。

成 績

1. 試片表面観察

図 2 および 3 にコントロール群、ペリオクリン処理群の A に 3 日目、B に 7 日目の 2,000 倍の結果を示す。

コントロール群では、両日とも象牙細管は確認できるが、その表面にはスメヤー層が存在していた。一方、ペリオクリン処理群は 3 日目でコントロール群と比較してスメヤー層が除去され、7 日目にはさらにスメヤー層が除去され象牙細管の開口部が明確に示された。また、象牙質表面が脱灰されている像も確認され

A: 3日目

B: 7日目

図 2 試片表面観察
(コントロール群)×2000

A: 3日目

B: 7日目

図 3 試片表面観察
(ペリオクリン処理群)×2000

た。

2. 細胞親和性

図 4 から 7 に細胞親和性についての結果を示す。

図 4 は、コントロール群であり、試片上に細胞が付着しているものの試片の表面が一部観察され、細胞間にスペースが存在することが認められた。図 5 は、ペリオクリン処理群であり、コントロール群に比較して細胞が重層して付着している像が観察された。350 倍で見ると細胞間にコントロール群で認められたスペースは見られなかった。図 6 は、MC 処理群であり、細胞付着の状態は、コントロール群と比較して同程度の付着状態を示したが、350 倍で観察すると細胞形態の変化とともにペリオクリンの基材と思われる物質が認められた。図 7 は、PC+MC 処理群であり、ペリオクリン処理群と比較すると細胞付着の状態は同程度を示したが、MC 処理群と同様に細胞形態の変化と基材と思われる物質が認められた。

考 察

歯周治療の一環として近年、抗生物質などによる局所化学療法の開発、応用がなされており^{5-15,17-24)}、スケーリング、ルートプレーニングに代表される機械的処置よりも歯肉縁下プラークを持続的にコントロールできることも報告されている²³⁾。また、投与された抗生物質量が経口投与に比較して局所投与することにより 1/1000 で済むこと²⁴⁾、さらに耐性菌の発現などの副作用の頻度が低くなることが考えられる。一方、スケーリングと抗生物質投与に代表される化学療法との関係について見てみると、スケーリングあるいは化学療法単独よりも両者を併用した方が歯肉縁下プラークの除去効果が高いという報告が多い²⁵⁻²⁷⁾。栗本ら¹³⁾は、スケーリング単独よりもスケーリング後に LS-007 (今回用いたペリオクリンと同じ) を投与した方

A : ×150

B : ×350

図 4 細胞親和性
(コントロール群)

A : ×150

B : ×350

図 5 細胞親和性
(ペリオクリン処理群)

A : ×150

B : ×350

図 6 細胞親和性
(MC 処理群)

A : ×150

B : ×350

図 7 細胞親和性
(PC+MC 処理群)

が歯肉炎指数を指標とすると有意に改善したことを報告している。加えて、*P. gingivalis* に代表される歯周病原菌に対するペリオクリンの抗菌効果も報告されている¹²⁾。このことから、機械的プラークコントロールと化学的プラークコントロールを併用することで歯肉縁下細菌に対する効果が高まることが考えられる。

今回用いたペリオクリンは、その特性として歯周病原性細菌に対して抗菌作用があること、歯周ポケット内の停滞性および抗生物質の徐放能を有すること^{12,14,15)}、有効局所濃度で抗生物質（塩酸ミノサイクリン）の経口投与と局所投与を比較すると、前者は1日 200 mg に対して後者は 1.5 mg と極めて少ない量で歯周ポケット内濃度が上昇すること^{15,28)}などを挙げることができる。ペリオクリンの細菌に対する効果と歯周組織の炎症状態の改善についての報告は多く認められるが、ペリオクリンが接するであろう歯根面に対する影響についての報告は見あたらない。鈴木ら²⁹⁾は今回の研究に関連してヒト象牙質試片の表面性状に対するペリオクリンの経時的な影響について報告し、Hames ら³⁰⁾のテトラサイクリンの象牙質面に対する影響を観察した報告と同様な試片表面に存在するスメヤー層の除去効果と共に象牙質表面が脱灰された所見を得た。また、ペリオクリン自体の pH は 3 前後を示していることから、薬剤に接するであろう歯根面の性状が変化を受けることが考えられる。Rompen ら¹⁶⁾は、Dentin powder をミノサイクリン処理することで歯肉線維芽細胞と歯根膜線維芽細胞の付着が増加したことを報告している。以上のことから、歯根面表面性状の変化とミノサイクリン処理が細胞付着を向上させるということから本実験を企画した。鈴木ら²⁹⁾の報告から象牙質試片のスメヤー層が除去され、表面の一部が脱灰されていたことから細胞の付着が向上すること

が推察された。今回の結果からルートプレーニング面を想定した試片を1週間ペリオクリン処理を行ったペリオクリン処理群は、ルートプレーニングのみとしたコントロール群よりも細胞付着が増加していた。この結果は、pH の低いペリオクリンによって象牙質試片の表面に存在するスメヤー層が除去され、かつ脱灰されたことにより象牙質表面にコラーゲン線維が露出したことから細胞の付着が向上したと考えられる。また、テトラサイクリン系の抗生物質であるミノサイクリンは、歯質に対する結合性があることが報告されている³¹⁾ことから試片上に残留していることも考えられるのでその影響で付着が増加したことも考えられる。象牙質に対するミノサイクリンの影響と共に Rompen ら¹⁶⁾は、細胞を 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のミノサイクリン-HCl で 24 時間 pre-incubation することにより何も処理していない細胞に比較して付着が向上したことも報告している。そこで今回、試片上に PDLC を 24 時間付着させた後に Rompen ら¹⁶⁾の方法に準じて 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のミノサイクリン濃度になるようにペリオクリンを溶解させ、培養液中に添加し 24 時間培養した。その結果、コントロール群に比較して MC 処理群は細胞付着が増加している所見を認めた。しかし、ペリオクリン処理群に比較すると細胞間にスペースを認めたこと、重層している像が少なかったことから MC 処理群の方が付着状態が悪かったことに加えて、SEM 像において細胞形態の変化と基剤と思われる物質が認められた。このことからペリオクリンを今回は滅菌蒸留水に溶解させたことでペリオクリンの基剤の残留が細胞に対して影響を与えたことが考えられる。従って、コントロール群よりも付着が向上したことからミノサイクリン単体で培養上清中に添加し、同様の実験を行う必要性がある。里見ら¹⁵⁾の報告から臨床で

ペリオクリンを歯周ポケット内に入れ、経時的に7日間ミノサイクリン濃度を測定した結果を示した。この条件下で試片をペリオクリン処理した結果、試片表面の変化を観察した。しかし、実際の歯周ポケット内では歯肉溝滲出液の存在があるので *in vitro* の結果と100%一致するとは限らないが繰り返しペリオクリンを使用する事により、もし歯根面の象牙質が露出している場合はスメヤー層の除去ならびに象牙質面の脱灰が生じる可能性がある。また、鈴木ら²⁹⁾はペリオクリンを3分間塗布するだけでも試片表面のスメヤー層の除去を観察していることから、根面の清掃性向上とコラーゲン線維の露出を図るための根面処理剤としての応用が考えられる。これに加えて、ペリオクリン処理をした象牙質面に対するPDLCの付着の向上が認められたことから、歯周外科時にペリオクリンによる根面処理を行うことで歯根膜細胞の付着が向上し、新付着が生じる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Slots, J. and Genco, R.J.: Black-pigmented *Bacteroides* species, *Capnocytophaga* species and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease: Virulence factors in colonization, survival, and tissue destruction. J. Dent. Res., 63 : 412-421, 1984.
- 2) Genco, R.J., Zambon, J.J. and Christersson, L.A.: The origin of periodontal infections. Adv. Dent. Res., 2 : 245-259, 1988.
- 3) Dzink, J.L., Socransky, S.S. and Haffajee, A.D.: The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal disease. J. Clin. Periodontol., 15 : 316-323, 1988.
- 4) Haffajee, A.D., Socransky, S.S., Dzink, J.L., Taubman, M.A. and Ebersole, J.L.: Clinical microbiological and immunological features of subjects with refractory periodontal disease. J. Clin. Periodontol., 15 : 390-398, 1988.
- 5) 徳本圭伊子, 土田和範, 河村 誠, 中村正一, 長谷川健二, 岩本義史: テトラサイクリン配合水性軟膏の歯周ポケット内投与による菌叢の変動. 日歯周誌, 27 : 923-930, 1985.
- 6) 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及ぼす影響. 日歯周誌, 28 : 737-743, 1986.
- 7) 磯島 修, 直良有香, 栗本桂二, 穴田 高, 小林芳友, 栗原英見, 木下正彦, 野村慶雄, 村山洋二, 中島光一, 長谷川健二, 中村正一: 歯周病の抗生物質治療 2. ミノサイクリン局所投与の試み. 日歯周誌, 29 : 472-483, 1987.
- 8) 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の局所投与の効果. 日歯周誌, 30 : 236-247, 1988.
- 9) 上田雅俊, 寺西義浩, 北村卓也, 牧草一人, 白井健雄, 田中真弓, 東 浩介, 大橋 哲, 南林繁良, 山岡 昭, 井上純一, 吉野修史, 谷 明, 佐川寛典: 歯周疾患患者に対するオフロキサシン配合徐放性歯周ポケット挿入剤 (PT-01) の効果について. 日歯周誌, 31 : 288-298, 1989.
- 10) 田中憲二, 鈴木邦治, 藤川謙次, 伊藤公一, 村井正大, 野口俊英, 山田章三, 河原 傳, 吉井佐織: テトラサイクリン含有ストリップス型歯周病薬 (LSD) の臨床応用. 日歯周誌, 31 : 1170-1181, 1989.
- 11) 竹内佳世, 三辺正人, 齊藤数宏, 矢沢 裕, 飯田正人, 児玉利朗, 茂木信道, 堀 俊雄, 梅本俊夫, 玄丞然, 筏 義人: 歯周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, 33 : 199-206, 1991.
- 12) 石川 烈, 浦口良治, 末田 武, 黒木清志, 原 耕二, 吉江弘正, 中村治郎, 波多野康隆, 村井正大, 鈴木邦治: ミノサイクリンの局所応用による歯周治療の効果—LS-007 の一般臨床試験について—. 日歯保誌, 31 : 636-648, 1988.
- 13) 栗本桂二, 磯島 修, 直良有香, 穴田 高, 小林芳友, 小林充治, 新井英雄, 高柴正悟, 難波秀樹, 横山雅之, 光田由可, 水島ゆみ, 野村慶雄, 村山洋二, 上田雅俊, 寺西義浩, 藤原一幸, 橋爪彰子, 釜谷晋平, 細山陽子, 上羽健二, 大西和久, 白井健雄, 大橋 哲, 東 浩介, 木岡慶文, 南林繁良, 田中真弓, 北村卓也, 牧草一人, 山岡 昭, 浦口良治, 萩原さつき, 福田光男, 小田 茂, 林 成忠, 竹蓋 弥, 米良豊常, 峯岸大造, 梅田 誠, 中元弘, 稲富洋文, ナロンサック・ラーシイシン, 野口俊英, 石川 烈: ミノサイクリンの局所的応用による歯周炎治療法 LS-007 による治療方法の臨床的検討. 日歯周誌, 30 : 191-205, 1988.
- 14) 村山洋二, 野村慶雄, 山岡 昭, 上田雅俊, 堀 俊雄, 三辺正人, 梅本俊夫, 石川 烈, 浦口良治, 上野一恵, 渡辺邦友, 小川暢也: ミノサイクリンの局所的応用による歯周炎治療法—軟膏基剤との二重盲検比較試験—. 日歯周誌, 30 : 206-222, 1988.
- 15) 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.
- 16) Rompen, E.H., Kohl, J., Nusgens, B. and Lapiere, C.M.: Kinetic aspects of gingival and periodontal ligament fibroblast attachment to surface-conditioned dentin. J. Dent. Res., 72 : 607-612,

- 1993.
- 17) 石原和幸, 内藤祐子, 加藤哲男, 高添一郎, 奥田克爾, 江口 徹, 中島光一, 松田尚樹, 山崎恭子, 長谷川健二, 水道裕久, 杉原邦夫: 歯周病原菌の酵素活性を指標とした迅速診断法 (SK-013) — SK-013 の特性と酵素特異性の検討一. 日歯周誌, 32 : 224-232, 1990.
- 18) 清田 築, 斎藤 淳, 山田 了, 角田正健, 佐藤徹一郎, 石原和幸, 内藤祐子, 高添一郎, 奥田克爾: 歯周病原菌の酵素活性を指標とした迅速診断法 (SK-013) — 細菌叢における *B. gingivalis*, *B. forsythus*, *T. denticola* との関連性一. 日歯周誌, 32 : 233-240, 1990.
- 19) 大竹 徹, 桜井千里, 栗原千佳子, 南崎信樹, 小林誠, 宮下 元, 長谷川紘司, 小林哲夫, 佐藤悦子, 杉田典子, 奥田一博, 柳村光寛, 吉江弘正, 原 耕二: 歯周病原菌の酵素活性を指標とした迅速診断法 (SK-013) — 酵素活性と臨床所見, ポケット内細菌との関係一. 日歯周誌, 32 : 241-248, 1990.
- 20) 小林哲夫, 佐藤悦子, 杉田典子, 奥田一博, 柳村光寛, 吉江弘正, 原 耕二, 桜井千里, 栗原千佳子, 南崎信樹, 大竹 徹, 小林 誠, 宮下 元, 長谷川紘司: 歯周病原菌の酵素活性を指標とした迅速診断法 (SK-013) — 歯周初期治療の効果判定への応用一. 日歯周誌, 32 : 249-260, 1990.
- 21) 大竹 徹, 高野都喜子, 栗原千佳子, 南崎信樹, 宮下 元, 長谷川紘司, 杉田典子, 佐藤悦子, 田井秀明, 小林哲夫, 吉江弘正, 原 耕二, 磯田竜太郎, 河井敬久, 佐保輝之, 小郷秀司, 三木靖夫, 岡田宏: 歯周病原菌の酵素活性を指標とした迅速診断法 (SK-013) — 臨床的特異性と SK-013 のカットオフ値一. 日歯周誌, 33 : 154-163, 1991.
- 22) 杉田典子, 佐藤悦子, 田井秀明, 小林哲夫, 吉江弘正, 原 耕二, 大竹 徹, 高野都喜子, 栗原千佳子, 南崎信樹, 宮下 元, 長谷川紘司, 磯田竜太郎, 河井敬久, 佐保輝之, 小郷秀司, 三木靖夫, 岡田 宏: 歯周炎病原菌由来の酵素活性を指標とした迅速診断法 (SK-013) — 歯周ポケット搔爬術の効果判定への応用一. 日歯周誌, 33 : 164-171, 1991.
- 23) 直良有香, 磯島 修, 栗本桂二, 穴田 高, 小林芳友, 栗原英見, 木下正彦, 野村慶雄, 村山洋二, 中島光一, 桂木康弘: 歯周病の抗生物質治療 3. ミノサイクリンの局所投与方法の検討. 日歯周誌, 29 : 481-491, 1987.
- 24) Goodson, J.M., Haffajee, A. and Socransky, S.S. : Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. *J. Clin Periodontol.*, 6 : 83-92, 1979.
- 25) Listgarten, M.A., Lindhe, J. and Hellden, L. : Effect of tetracycline and/ or scaling on human periodontal disease. Clinical, microbiological, and histological observations. *J. Clin. Periodontol.*, 5 : 246-271, 1978.
- 26) Ciancio, S.G., Slots, J., Reynolds, H.S., Zambon, J. J. and McKenna, J.D. : The effect of short-term administration of minocycline HCl on gingival inflammation and subgingival microflora. *J. Periodontol.*, 53 : 557-561, 1982.
- 27) Lindhe, J., Liljenberg, B. and Adielsson, B. : Effect of long-term tetracycline therapy on human periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 10 : 590-601, 1983.
- 28) Ciancio, S.G., Mather, M.L. and McMullen, J.A. : An evaluation of minocycline in patients with periodontal disease. *J. Periodontol.*, 51 : 530-534, 1980.
- 29) 鈴木邦治, 江田昌弘, 吉沼直人, 田中宏二, 藤川謙次, 郷家英二, 汐見 登, 伊藤公一, 村井正大: ペリオクリン R 歯科用軟膏の歯根面に対する影響について. 日歯保誌, 36 (春季特別号) : 49, 1993.
- 30) Hames, P.J., O'Brien, N.J. and Garnick, J.T. : A morphological comparison of radicular dentin following root planing and treatment with citric acid or tetracycline HCl. *J. Clin. Periodontol.* : 18 660-668, 1991.
- 31) Baker, P.J., Evans, R.T., Coburn, R.A. and Genco, R.J. : Tetracycline and its derivatives strongly bind to and are released from the tooth surface in active form. *J. Periodontol.* : 54 580-585, 1983.

連絡先:

日本大学歯学部保存学教室歯周病学講座

〒101 千代田区神田駿河台 1-8-13