

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6480278号
(P6480278)

(45) 発行日 平成31年3月6日(2019.3.6)

(24) 登録日 平成31年2月15日(2019.2.15)

(51) Int.Cl. F 1
C 1 2 Q 1/32 (2006.01) C 1 2 Q 1/32

請求項の数 3 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2015-136596 (P2015-136596)
 (22) 出願日 平成27年7月8日(2015.7.8)
 (65) 公開番号 特開2017-18012 (P2017-18012A)
 (43) 公開日 平成29年1月26日(2017.1.26)
 審査請求日 平成30年1月15日(2018.1.15)

特許権者において、実施許諾の用意がある。

(73) 特許権者 391029336
 長田産業株式会社
 兵庫県宍粟市山崎町千本屋215番地
 (74) 代理人 110000338
 特許業務法人HARAKENZO WORLD PATENT & TRADEMARK
 (72) 発明者 小根田 洋史
 兵庫県宍粟市山崎町千本屋215番地
 長田産業株式会社内
 (72) 発明者 村山 隆二
 兵庫県宍粟市山崎町千本屋215番地
 長田産業株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 歯肉炎・歯周炎の簡易判定補助方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

乳酸脱水素酵素基質、乳酸脱水素酵素補酵素、ジアホラーゼ、テトラゾリウム塩、酵素安定化剤およびpH緩衝剤を含むpH7～11の水溶液が吸水性基材に浸透され乾燥されてなる試験紙、又は乳酸脱水素酵素基質、乳酸脱水素酵素補酵素、Phenazinium methyl sulfate誘導体、テトラゾリウム塩、酵素安定化剤およびpH緩衝剤を含むpH7～11の水溶液が吸水性基材に浸透され乾燥されてなる試験紙を用い、

正常者、歯肉炎患者及び歯周炎患者の唾液を試験紙に浸して一定時間の経過したときの試験紙呈色の色調に対する正常者数の分布、歯肉炎患者及び歯周炎患者の各患者数の分布を求め、

正常者の最大数の色調と歯肉炎患者の最大数の色調との間の中間の色調を第1境界値とし、歯肉炎患者の最大数の色調と歯周炎患者の最大数の色調との間の中間の色調を第2境界値とし、

患者の唾液を試験紙に浸して一定時間経過後の呈色が第1境界値を超える色調の患者を歯肉炎と、第2境界値を超える色調の患者を歯周炎と簡易判定するようにしたことを特徴とする歯肉炎・歯周炎の簡易判定補助方法。

【請求項2】

乳酸脱水素酵素基質、乳酸脱水素酵素補酵素、ジアホラーゼ、テトラゾリウム塩、酵素安定化剤およびpH緩衝剤を含むpH7～11の水溶液が吸水性基材に浸透され乾燥されてなる試験紙、又は乳酸脱水素酵素基質、乳酸脱水素酵素補酵素、Phenazinium

m m e t h y l s u l f a t e 誘導体、テトラゾリウム塩、酵素安定化剤および pH 緩衝剤を含む pH 7 ~ 11 の水溶液が吸水性基材に浸透され乾燥されてなる試験紙を用い、

正常者、歯肉炎患者及び歯周炎患者の唾液を試験紙に浸して一定時間の経過したときの試験紙呈色の色調に対する正常者数の分布、歯肉炎患者及び歯周炎患者の各患者数の分布における、正常者の最大数の色調と歯肉炎患者の最大数の色調との間の中間の色調を第 1 境界値とし、歯肉炎患者の最大数の色調と歯周炎患者の最大数の色調との間の中間の色調を第 2 境界値としたとき、患者の唾液を試験紙に浸して一定時間経過後の呈色が第 1 境界値を超える色調の患者を歯肉炎と、第 2 境界値を超える色調の患者を歯周炎と簡易判定するようにしたことを特徴とする歯肉炎・歯周炎の簡易判定補助方法。

【請求項 3】

10

上記簡易判定を行った患者の唾液を試験紙に浸して一定時間経過後の呈色が第 1 境界値又は第 2 境界値を超える色調から正常者又は第 1 境界値の色調に変化したときに歯肉炎又は歯周炎が改善され、第 1 境界値を超える色調から第 2 境界値を超える色調に変化したときには歯肉炎が悪化したと簡易判定するようにした請求項 1 又は 2 記載の歯肉炎・歯周炎の簡易判定補助方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は歯肉炎・歯周炎の簡易判定方法及びその簡易判定キットに関し、特に歯肉炎や歯周炎を呈色の色調によって非侵襲（生体を傷つけない）で迅速に簡易判定できるようにした方法及びキットに関する。

20

【背景技術】

【0002】

現在、我が国において歯周病は生活習慣病として位置づけられ、その罹患率は生活習慣の欧米化や精神的ストレスの増加等により高まっている。歯周病は痛み等の自覚症状が現れないうちに進行し、放置すると歯牙喪失に至る。さらには歯周病と肺炎、骨粗鬆症、糖尿病、心筋梗塞、早産、メタボリックシンドローム等との関連性も近年報告されており、歯周病の予防や治療への関心が急速に高まっている。

【0003】

30

従来、歯周病罹患状態は歯周ポケットの深さを測定する、C P I（C o m m u n i t y P e r i o d o n t a l I n d e x）により診断されている。しかしながら、その診断には熟練した専門技術が求められること、診断に時間がかかること、歯周ポケットへのプローブ挿入時の不快感などの問題が指摘されている。

【0004】

唾液中には歯周病の有用なマーカーとなりうる物質が多く含まれており、近年、歯周病の早期発見や診断に唾液検査を用いることが提唱されている。これまでに、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、ジペプチジルペプチダーゼ、乳酸脱水素酵素（以下、L D H という）、アルカリフォスファターゼ、酸性フォスファターゼ、 γ グルタミルトランスフェラーゼ、マトリックスメタロプロテアーゼ、クレアチニン、尿素、遊離ヘモグロビン等と歯周病との関連性が指摘されている。

40

【0005】

特に、L D H は歯周病疾患のマーカーとして有用であることが古くから報告されている。L D H はヒトのほぼ全ての細胞の細胞質中に存在する酵素であるが、細胞の損傷や壊死により細胞外に漏出する。歯周病患者においても唾液の L D H 活性が有意に高いことが知られており、唾液 L D H 活性を歯周病の罹患状態の指標とすることができる（特許文献 1 ~ 特許文献 4、非特許文献 1 ~ 非特許文献 9）。

【0006】

しかしながら、従来の L D H 活性の測定法は分注器等の実験器具や分光光度計等の測定機器を必要とし、特に技術及び設備の面で、歯周病患者自身が測定することは実際には困

50

難である。

【0007】

これに対し、LDH基質、LDH補酵素、ジアホラーゼ、テトラゾリウム塩、酵素安定化剤およびpH緩衝剤を含むpH7～11の水溶液が吸水性基材に浸透され乾燥してなる歯周病診断試験紙、又はLDH基質、LDH補酵素、Phenaziniummethylsulfate誘導体、テトラゾリウム塩、酵素安定化剤およびpH緩衝剤を含むpH7～11の水溶液が吸水性基材に浸透され乾燥してなる歯周病診断試験紙を用い、呈色の色調を1～10までに区分して色見本を作成し、色調の7と8の間を境界値とし、境界値を越えたときに歯周病と判定するようにした方法が提案されている（特許文献5）。

【先行技術文献】

10

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】特開2004-229537号公報

【特許文献2】特開2004-329141号公報

【特許文献3】特開2002-181815号公報

【特許文献4】特開2005-201768号公報

【特許文献5】特開2010-130924号公報

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Clin. Chim. Acta 298, 187-191, 2000

20

【非特許文献2】Med. Oral Patrol. Oral Cir. Bucal 11, 115-119, 2006

【非特許文献3】J. Oral Sci. 48, 117-183, 2006

【非特許文献4】J. Oral Sci. 50, 53-56, 2008

【非特許文献5】Chir. Dent. Fr. 56, 63-69, 1986

【非特許文献6】J. Periodontol. 58, 614-621, 1987

【非特許文献7】J. Clin. Periodontol. 16, 164-169, 1989

【非特許文献8】Arch. Oral Biol. 52, 911-915, 2007

【非特許文献9】Clin. Chim. Acta 101, 321-326, 1980

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

しかし、特許文献5記載の歯周病診断試験紙では歯周病を非侵襲で迅速に簡易判定できるという点で優れているものの、口腔の状態の精度よい判定には使用できなかった。

【0011】

本発明はかかる問題点に鑑み、口腔内の状態を精度よく簡易判定できるようにした歯肉炎・歯周炎の簡易判定方法を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0012】

40

そこで、本発明に係る歯肉炎・歯周炎の簡易判定方法は、乳酸脱水素酵素基質、乳酸脱水素酵素補酵素、ジアホラーゼ、テトラゾリウム塩、酵素安定化剤およびpH緩衝剤を含むpH7～11の水溶液が吸水性基材に浸透され乾燥されてなる試験紙、又は乳酸脱水素酵素基質、乳酸脱水素酵素補酵素、Phenaziniummethylsulfate誘導体、テトラゾリウム塩、酵素安定化剤およびpH緩衝剤を含むpH7～11の水溶液が吸水性基材に浸透され乾燥されてなる試験紙を用い、正常者、歯肉炎患者及び歯周炎患者の唾液を試験紙に浸して一定時間の経過したときの試験紙呈色の色調に対する正常者数の分布、歯肉炎患者及び歯周炎患者の各患者数の分布を求め、正常者の最大数の色調と歯肉炎患者の最大数の色調との間の中間の色調を第1境界値とし、歯肉炎患者の最大数の色調と歯周炎患者の最大数の色調との間の中間の色調を第2境界値とし、患者の唾液を試験

50

紙に浸して一定時間経過後の呈色が第1境界値を超える色調の患者を歯肉炎と、第2境界値を超える色調の患者を歯周炎と簡易判定するようにしたことを特徴とする。

【0013】

また、本発明に係る歯肉炎・歯周炎の簡易判定方法は、乳酸脱水素酵素基質、乳酸脱水素酵素補酵素、ジアホラーゼ、テトラゾリウム塩、酵素安定化剤およびpH緩衝剤を含むpH7～11の水溶液が吸水性基材に浸透され乾燥されてなる試験紙、又は乳酸脱水素酵素基質、乳酸脱水素酵素補酵素、Phenaziniummethylsulfate誘導体、テトラゾリウム塩、酵素安定化剤およびpH緩衝剤を含むpH7～11の水溶液が吸水性基材に浸透され乾燥されてなる試験紙を用い、正常者、歯肉炎患者及び歯周炎患者の唾液を試験紙に浸して一定時間の経過したときの試験紙呈色の色調に対する正常者数の分布、歯肉炎患者及び歯周炎患者の患者数の分布における、正常者の最大数の色調と歯肉炎患者の最大数の色調との間の中間の色調を第1境界値とし、歯肉炎患者の最大数の色調と歯周炎患者の最大数の色調との間の中間の色調を第2境界値としたとき、患者の唾液を試験紙に浸して一定時間経過後の呈色が第1境界値を超える色調の患者を歯肉炎と、第2境界値を超える色調の患者を歯周炎と簡易判定するようにしたことを特徴とする。

10

【0014】

ここで、歯周炎の前段階として歯肉炎があり、歯肉炎は歯と歯の間や歯と歯肉の間（歯周ポケット）に歯垢（プラーク）や歯石がたまり、歯肉が炎症をおこして赤く腫れた状態である。この歯肉炎を放置すると、歯周ポケットに歯垢や歯石が大量に沈着して軽度の歯周炎となり、さらに病状が進行すると、歯周ポケットが次第に深くなって歯垢や歯石が増加し、膿がでるとともに、歯槽骨が吸収される中度や重度の歯周炎に至る。

20

【0015】

軽度の歯周炎は歯石や歯垢の沈着が比較的少なく、うまくブラッシングを行ってプラークコントロールをすれば、軽度の歯周炎から歯肉炎に、歯肉炎から正常な状態にまで回復させることができる一方、重度の歯周炎になると手術によって原因を除去することが必要となる。

【0016】

ところで、口腔内の個々の歯については歯周炎が軽度、中度、重度か否かを歯肉の炎症や歯周ポケットの深さから正確に判断することができる。しかし、唾液は口腔内の歯肉の状態に総括的に関連しており、唾液から個々の歯の状況を判断することができず、口腔内が軽度歯周炎、中度歯周炎、重度歯周炎かどうかを判断することは実質的に困難である。

30

【0017】

他方、正常者、歯肉炎患者及び歯周炎患者の唾液中のLDH活性を調べたところ、正常、歯肉炎、歯周炎といっても唾液中のLDH活性にばらつきが存在してLDH活性に重畳が見られることが判明した。

【0018】

本発明の特徴は、正常者、歯肉炎患者及び歯周炎患者の試験紙呈色の色調に対する正常者数の分布、歯肉炎患者及び歯周炎患者の各患者数の分布を求め、正常者の最大数の色調と歯肉炎患者の最大数の色調との間の中間の色調を第1境界値とし、歯肉炎患者の最大数の色調と歯周炎患者の最大数の色調との間の中間の色調を第2境界値とし、患者の唾液を試験紙に浸して一定時間経過後の呈色が第1境界値を超える色調の患者を歯肉炎と、第2境界値を超える色調の患者を歯周炎と簡易判定するようにした点にある。

40

【0019】

これにより、試験紙の呈色によって口腔内が正常な者、口腔内に歯肉炎や歯周炎が起きている者を高い精度で簡易判別できる。

【0020】

また、簡易判定を行った患者に対し、プラークコントロールをし、又歯石のクリーニングを行った後、一定期間の経過後に再度簡易判定を行うと、病状の改善又は悪化を簡易判定することができる。

【0021】

50

すなわち、本発明によれば、簡易判定を行った患者の唾液を試験紙に浸して一定時間経過後の呈色が第1境界値又は第2境界値を超える色調から、正常者又は第1境界値の色調に変化したときに歯肉炎又は歯周炎が改善され、第1境界値を超える色調から第2境界値を超える色調に変化したときには歯肉炎が悪化したと簡易判定することができる。

【0022】

また、上記簡易判定に使用するキットも斬新である。即ち、本発明に係る歯肉炎・歯周炎の簡易判定キットは、乳酸脱水素酵素基質、乳酸脱水素酵素補酵素、ジアホラーゼ、テトラゾリウム塩、酵素安定化剤およびpH緩衝剤を含むpH7～11の水溶液が吸水性基材に浸透され乾燥されてなる試験紙、又は乳酸脱水素酵素基質、乳酸脱水素酵素補酵素、Phenaziniummethylsulfate誘導体、テトラゾリウム塩、酵素安定化剤およびpH緩衝剤を含むpH7～11の水溶液が吸水性基材に浸透され乾燥されてなる試験紙と、正常者、歯肉炎患者及び歯周炎患者の唾液を、乳酸脱水素酵素基質、乳酸脱水素酵素補酵素、ジアホラーゼ、テトラゾリウム塩、酵素安定化剤およびpH緩衝剤を含むpH7～11の水溶液が吸水性基材に浸透され乾燥されてなる試験紙、又は乳酸脱水素酵素基質、乳酸脱水素酵素補酵素、Phenaziniummethylsulfate誘導体、テトラゾリウム塩、酵素安定化剤およびpH緩衝剤を含むpH7～11の水溶液が吸水性基材に浸透され乾燥されてなる試験紙に浸して一定時間の経過したときの試験紙呈色の色調に対する正常者数の分布、歯肉炎患者及び歯周炎患者の各患者数の分布における、正常者の最大数の色調と歯肉炎患者の最大数の色調との間の中間の色調を第1境界値とし、歯肉炎患者の最大数の色調と歯周炎患者の最大数の色調との間の中間の色調を第2境界値としたとき、患者の唾液を試験紙に浸して一定時間経過後の呈色が第1境界値を超える色調の患者を歯肉炎と、第2境界値を超える色調の患者を歯周炎と簡易判定する第1境界値の色調及び第2境界値の色調を示す色見本と、を備えたことを特徴とする。

【0023】

試験紙はLDHの基質である乳酸または乳酸塩、LDHの補酵素である酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（以下、NADという）またはその塩、発色酵素であるジアホラーゼ、ジアホラーゼ基質であるテトラゾリウム塩、酵素安定化剤およびpH緩衝剤を溶解したpH7～11の水溶液、またはジアホラーゼの代わりに電子キャリアであるPhenaziniummethylsulfate（以下、PMSという）誘導体を用いた上記水溶液を吸水性基材に浸透した後、乾燥することにより製造できる。

【0024】

LDHの基質としては、乳酸、乳酸リチウム、乳酸ナトリウム、乳酸アンモニウム、乳酸マグネシウム、乳酸カリウム等が好適に用いられる。LDH基質はLDH活性試験紙用発色液中の最終濃度が1.0～50mg/mLとなるように添加することが望ましい。

【0025】

LDHの補酵素はNADまたはそのナトリウム塩またはリチウム塩が好適に用いられる。LDH補酵素はLDH活性試験紙用発色液中の最終濃度が0.05～5.0mg/mLとなるように添加することが望ましい。

【0026】

酵素安定化剤としては、ウシ血清アルブミン等が好適に用いられる。酵素安定化剤はLDH活性試験紙用発色液中の最終濃度が0.05～20mg/mLとなるように添加することが望ましい。

【0027】

pH緩衝剤としてはpH7～11において緩衝作用を示す、トリス塩酸、リン酸、ホウ酸、グリシン、ジエタノールアミン、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、またはHEPES、HEPPS、Tricine、Bicine、Glycylglycine、TAPS、CAPS等のGoodの緩衝液が好適に用いられる。pH緩衝剤はLDH活性試験紙用発色液中の最終濃度が0.05～50mg/mLとなるように添加することが望ましい。

【0028】

テトラゾリウム塩としては、3, 3'-[3, 3'-Dimethoxy-(1, 1'-biphenyl)-4, 4'-diyl]-bis(2, 5-diphenyl-2H-tetrazoliumchloride)、3, 3'-[3, 3'-Dimethoxy-(1, 1'-biphenyl)-4, 4'-diyl]-bis[2-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-2H-tetrazoliumchloride] (以下、NBTという)、2-(4-Iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-2H-tetrazoliumchloride (以下、INTという)、3-(4, 5-Dimethyl-2-thiazolyl)-2, 5-diphenyl-2H-tetrazoliumbromide、2-(4-Iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2, 4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium, monosodiumsalt (以下、WST-1という)、2-(4-Iodophenyl)-3-(2, 4-dinitrophenyl)-5-(2, 4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium, monosodiumsalt 等が好適に用いられる。テトラゾリウム塩はLDH活性試験紙用発色液中の最終濃度が0.05~20mg/mLとなるように添加することが望ましい。

【0029】

PMS誘導体は1-Methoxy-5-methylphenaziniummethylsulfate (以下、1-MethoxyPMSという) が特に好適に用いられる。PMS誘導体はLDH活性試験紙用発色液中の最終濃度が1.0~100mg/mLとなるように添加することが望ましい。

また、吸水性基材には通常の濾紙、書道用吸い取り紙、高分子吸収体、不織布などが用いられる。

【0030】

試験紙は、唾液を浸した後、通常室温で10秒から10分間、好ましくは1分から5分間放置後の呈色を色調見本の色と比較して正常、歯肉炎、歯周炎を簡易判定する。

【0031】

試験紙の呈色は製造に用いるテトラゾリウム塩により異なる。例えば、NBTを用いる場合は紫色に、INTを用いる場合は赤色に、WST-1を用いる場合は黄色に呈色する。

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】正常、歯肉炎、歯周炎の数と試験紙呈色の色調との関係を示す図である。

【図2】色見本の例を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0033】

以下、実施例により本発明をより具体的に説明する。

【実施例1】

【0034】

40mg/mL乳酸リチウムおよび10mg/mLウシ血清アルブミンを含む12mg/mLトリス塩酸緩衝液(pH9.0、25℃)を調製した(以下、緩衝液という)。NBTを5.0mg/mLとなるように蒸留水に添加して熱水中で加温した後、超音波処理により完全に溶解した(以下、NBT溶液という)。NAD(リチウム塩)(Nicotinamideadeninedinucleotide, Lithiumsalt; Calbiochem社製)を3.347mg/mLとなるように緩衝液に溶解した(以下、NAD溶液という)。ジアホラーゼ(Diaphorase; オリエンタル酵母社製)を500U/mLとなるように蒸留水に懸濁したのち、12,000rpm×5分間の遠心分離により得られた上清をジアホラーゼ溶液とした。緩衝液、NBT溶液、NAD溶液およびジアホラーゼ溶液をそれぞれ4:4:1:1(ml)の割合で混合し、再度12,000rpm×5分間の遠心分離を行い、得られた上清をLDH活性試験紙用発色液とし

た。以上の溶液はすべて褐色瓶中で調製した。得られた発色液を吸い取り紙（墨運堂社製、40mm×5mm）に浸透したのち、遮光下で凍結乾燥して紫発色LDH試験紙を得た。

【実施例2】

【0035】

NBTの代わりにINT（同仁化学研究所製）を使用する以外は実施例1と同様にして赤発色LDH試験紙を得た。

【実施例3】

【0036】

NBTの代わりにWST-1（同仁化学研究所製）を使用する以外は実施例1と同様にして黄発色LDH試験紙を得た。

【実施例4】

【0037】

ジアホラーゼ溶液の代わりに67mg/L 1-Methoxy PMS（同仁化学研究所製）水溶液を使用する以外は実施例1と同様にして紫発色LDH試験紙を得た。

【実施例5】

【0038】

ジアホラーゼ溶液の代わりに67mg/L 1-Methoxy PMS水溶液を使用する以外は実施例2と同様にして赤発色LDH試験紙を得た。

【実施例6】

【0039】

ジアホラーゼ溶液の代わりに67mg/L 1-Methoxy PMS水溶液を使用する以外は実施例3と同様にして黄発色LDH試験紙を得た。

【0040】

実施例1により得られた試験紙によって簡易判定を行った。

〔唾液検査の方法〕

46人の成人被験者に水でうがいをさせた後、1分間後に安静時唾液を約100μL、アルミホイル上に吐出させた。試験紙を唾液に浸した後に遮光し、1分間後の色の濃さを10種類の濃度の色見本の中で最も近いものから選んだ。なお、色の濃さは10が最も濃く、1が最も薄いものとした。

【0041】

〔歯周組織の評価〕

各被験者の全ての歯を対象に、歯周ポケットプローブを用いて、1歯に対して6ヶ所を検査し、プロービング後の出血の有無及び歯周ポケットの深さから、正常、歯肉炎、軽度歯周炎、中度歯周炎及び重度歯周炎を評価し、試験紙呈色の色調と正常、歯肉炎、軽度歯周炎、中度歯周炎及び重度歯周炎の関係を求め、図1に示される関係図を得た。

【0042】

図1において、正常者の最大数の色調と歯肉炎患者の最大数の色調との間の中間の色調を第1境界値Aとし、歯肉炎患者の最大数の色調と軽度歯周炎患者の最大数の色調との間の中間の色調を第2境界値Bとし、図2に示される色見本を作成し、試験紙と色見本の組合せを簡易判定キットとした。

【0043】

〔簡易判定〕

本例の簡易判定キットを用いると、正常、歯肉炎、歯周炎の簡易判定が可能であった。また、簡易判定を行った患者、あるいは歯石の除去を行った患者に、ブラッシングを指導してプラークコントロールを行い、2週間の経過後、再度試験紙を用いて簡易判定を行ったところ、病状の改善が見られること、あるいは病状が進行していることを簡易判定することができた。

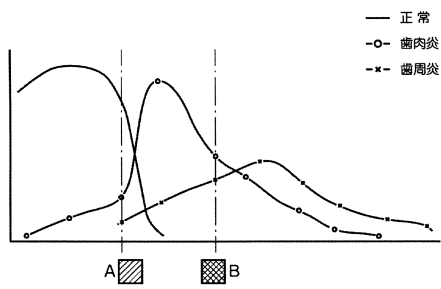
10

20

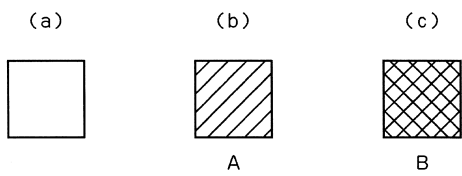
30

40

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(72)発明者 山本 龍生
神奈川県鎌倉市由比ガ浜4-6-8-303

審査官 吉森 晃

(56)参考文献 特開2010-130924 (JP, A)
特開2004-229537 (JP, A)
特開2010-256190 (JP, A)
特開2005-201768 (JP, A)
国際公開第2005/001484 (WO, A1)
特開2011-130924 (JP, A)
特表平03-502890 (JP, A)
国際公開第1990/004787 (WO, A1)
国際公開第2012/090995 (WO, A1)
日歯周誌, 1991年, Vol.33, No.1, p.154-163

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C12Q 1/00-3/00
G01N 33/48-33/98
G01J 3/00-4/04, 7/00-9/04
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
Caplus/MEDLINE/WPIDS/BIOSIS (STN)