



Title	頸炎治療に用いるドラッグデリバリーシステムの開発に関する研究
Author(s)	生澤, 操
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43146">https://hdl.handle.net/11094/43146</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	生澤	みさお 操
博士の専攻分野の名称	博士(歯学)	
学位記番号	第16462号	
学位授与年月日	平成13年6月29日	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当	
学位論文名	「頸炎治療に用いるドラッグデリバリーシステムの開発に関する研究」	
論文審査委員	(主査) 教授 前田 芳信	
	(副査) 教授 上崎 善規 助教授 松本 憲 講師 北村 正博	

## 論文内容の要旨

## 【緒言および目的】

頸炎なかでも慢性下頸骨骨髓炎では、病変部に血行不良が生じ抗菌剤の全身投与が奏効しないことが多い。著者は難治性の慢性下頸骨骨髓炎に対し、皮質骨除去術施行時にポリメチルメタクリレート(PMMA)を担体とする抗菌剤のドラッグデリバリーシステム(DDS)を併用し、良好な成績を得てきた。本法では、抗菌剤の長期徐放と局所高濃度維持が可能であり、血中濃度の上昇がなく重篤な副作用をきたさないが、重合熱のため使用抗菌剤が制限され、また除去手術が必要である。

一方、多孔体ハイドロキシアパタイトブロック(HAB)に薬剤を含有させ、DDSと骨補填を兼ねた治療法が報告されているが、四肢硬組織疾患の治療目的に開発された方法を下頸骨に用いるには、形態や使用材料に検討が必要である。そこで本研究では頸炎、とくに下頸骨骨髓炎治療に用いる DDS として担体に HAB を選択し、臨床応用に向けての検討を行った。

## 【材料と方法】

HAB として 2 種類の材料を用いた。一方はボーンセラム®P(住友製薬)であり、ハイドロキシアパタイトのみで構成され、気孔率は 35~48%、気孔径は 50~300 μm である(以下 HAB-1 と略す)。他方はセラタイト®(中外製薬)であり、ハイドロキシアパタイトとリン酸三カルシウムの複合材で、気孔率 30~50%、気孔径 1~15 μm である(以下 HAB-2 と略す)。

## 1. HAB への薬物封入方法の検討

モデルドラッグとして選択したクリスタルバイオレット(CV)を、以下の 3 方法で一辺 8 mm の立方体 HAB-1 に封入した。CV 水溶液に浸漬し、遠心分離機にかけ、乾燥する(遠沈法)、CV 水溶液に浸漬し、真空ポンプ中で陰圧をかけ、乾燥する(陰圧法)、径 4 mm、深さ 6 mm の穴をあけ、CV を充填し同材の蓋で封鎖する(中空法)、の 3 方法で、封入後の乾燥重量の増加を測定した。これらを透明アクリルケースに入れ模型複製用寒天印像材で包埋して、底面と側面の紫色の半円の半径を計測した。約 1 週間で新たな寒天中に包埋して繰り返し計測した。

## 2. 下頸骨に適合する HAB の設計と薬剤徐放性の検討

皮質骨除去後の下頸骨に適合するよう、幅 7 mm、高さ 12 mm、厚み 3~6 mm で中空を付与した HAB を設計した。ゲンタマイシン(GM)をモデルドラッグとし、HAB の中空部分に GM を封入してアパタイトセメントで封鎖した。

GM20mgを含有する HAB-1、HAB-2 と PMMA ビーズを100ml生理食塩水中に浸漬し、定期的に濃度を測定した。次に、HAB-1 には10mgの GM を、HAB-2 には10mg、20mgの GM を封入し、浸漬液を10mlのリン酸緩衝液 (pH7.4) にして同様の濃度測定を行った。

### 3. 実験動物での下顎骨への適合試験

ヒトに似た下顎骨の大きさを有する動物として山羊（8頭）を実験に用い、口腔内からオトガイ孔近心の皮質骨を幅約 7mmで除去し、GM10mgを封入した HAB-1、HAB-2 を左右に1個ずつ埋入した。2週、4週、4ヶ月、6ヶ月後に下顎骨を摘出し肉眼的、組織学的に観察した。次に、4頭の山羊に対し HAB-2 を口腔外から2箇所に移植し、1、2、3、4週目に採血および下顎骨と周囲軟組織の摘出を行い、血中濃度と組織内濃度を測定した。

#### 【結果】

##### 1. HAB への薬物封入方法の検討

乾燥重量の増加は遠沈法、陰圧法が5mg前後、中空法が約20mgであった。CV の拡散は30日以内では差がなく、30日以降では遠沈法、陰圧法からの拡散は計測不可能になったが、中空法は50日を越えても色素を放出していた。

##### 2. 下顎骨に適合する形態の HAB の薬剤徐放性

###### ① PMMA と HAB-1、HAB-2 との比較

7日目までは溶出する GM 量は HAB-2 が最も多く、10日目以降 PMMA からの溶出量が最も多くなった。

HAB-1 と PMMA は50日、HAB-2 は30日を過ぎると測定可能下限値以下となった。

###### ② HAB-1 と HAB-2 の比較

GM10mgを封入した HAB-1 と HAB-2 では、単位時間当たりの溶出のピークは、HAB-1 が12時間後で HAB-2 は3時間後であり、144時間を越えると差がなくなった。GM20mgを封入した HAB-2 では、10mg封入分に対しピーク発現時間は同じで、ピーク値が約2.4倍になり、72時間以降は差がなくなった。10日目では、1日あたりの溶出濃度は HAB-1 が  $2.20 \pm 1.15 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、HAB-2 が  $1.34 \pm 0.36 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

##### 3. 実験動物での下顎骨への適合試験と GM の組織内濃度

HAB-1 の下顎骨への生着率は50%であった。非生着例では骨面との間に肉芽組織が介在するか、HAB が逸脱していた。生着例では周囲の骨と調和の取れた形態で結合していた。HAB-2 は口腔内から移植したものは全て逸脱するか、遊離しており、口腔外から移植したものは、骨面との間に肉芽組織が介在して生着していなかった。周囲軟組織中の GM 濃度は  $0.70 \sim 26.25 \mu\text{g}/\text{g}$  の範囲内で、骨内濃度は、1週目および2週目でそれぞれ  $1.37$ 、 $0.50 \mu\text{g}/\text{g}$  であり、3、4週目では検出されなかった。血中濃度は4週目の  $0.18 \mu\text{g}/\text{ml}$  が最高であった。

#### 【結論と考察】

色素と寒天を用いる方法は薬剤徐放性の実用的な簡易評価方法であり、薬剤封入方法では中空法が優れていた。*in vitro* の溶出試験では、HAB-1 と HAB-2 では溶出様式は異なったが、臨床応用可能な薬剤徐放性を示した。*in vivo* 移植試験では HAB-1 の生着率は50%で、HAB-2 は全く生着しなかったが、血中濃度の上昇なく周囲組織への薬剤移行が維持された。臨床では症例により、緩徐な溶出で生着の期待できる HAB-1、あるいは担体の摘出を前提として初期溶出量の多い HAB-2、という使い分けが考えられた。今回開発した DDS では使用する抗菌剤を症例に合わせて選択できるため、種々の顎口腔領域の感染症治療に応用できるものと考えられた。

#### 論文審査の結果の要旨

顎炎、顎骨骨髓炎は抗菌剤の発達した現在でも難治性である。本研究は投与する薬物の量・時間・空間的問題をコントロールする目的で、顎炎治療に用いるドラッグデリバリーシステムを開発したものであり、慢性下顎骨骨髓炎症例に応用できることが示された。この論文は、難治性の顎炎、顎骨骨髓炎治療を行う上で、臨床上の貴重な治療指針を与えるものであり、博士（歯学）の学位論文に十分値するものと認める。