

論 文 内 容 要 旨

抗菌薬含有アパタイトセメント/
 α -リン酸三カルシウム硬化体の
臨床応用に関する基礎的研究

主指導教員：菅井 基行教授

(基礎生命科学部門 細菌学)

副指導教員：高田 隆教授

(基礎生命科学部門 口腔顎顔面病態学)

副指導教員：武知 正晃准教授

(応用生命科学部門 口腔外科学)

佐々木 和起

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

論文内容要旨

論文題目

抗菌薬含有 α -リン酸三カルシウム/アパタイトセメント硬化体の臨床応用に関する基礎的研究

学位申請者 佐々木 和起

【目的】

口腔外科領域において顎骨骨髓炎は難治性疾患の一つである。本疾患の治療における問題点は、抗菌薬の全身投与のみでは、病巣切除後の顎骨周囲に十分な量の抗菌薬を移行させることが困難であること、また治療後の骨欠損における骨組織の再生がしばしば困難であることがあげられる。

アパタイトセメントは、粉末部が $\text{TTCP}(\text{2Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{O})$ と $\text{DCPA}(\text{2CaHPO}_4)$ の混合物で、水との練和から硬化し、ハイドロキシアパタイトへ変換するため、骨充填材として臨床応用されている。一方 α -リン酸三カルシウム(以下 α -TCP と略記)は物性、生体親和性はアパタイトセメントに類似しているが、骨置換速度が速く、骨伝導性に優れていることが報告されている。申請者はアパタイトセメントに α -TCP を含有すること、さらに抗菌薬の drug delivery system (DDS) を付与することで顎骨骨髓炎治療後の骨欠損部へ臨床応用することを考えている。

そこで今回申請者は抗菌薬と α -TCP を含有したアパタイトセメントを作製し、その基本物性および骨形成能について検討を行った。

【材料と方法】

1.セメント硬化体の作製

使用したセメント粉末はアパタイトセメントに α -TCP(重量比 0:1, 10:3, 5:3)と抗菌薬としてゲンタマイシン(以下 GM と略記)を添加して調整した。セメント粉末の練和液には、0.2M 中性リン酸水素ナトリウム水溶液(pH7.4)を用いた。セメント粉末と練和液を粉液比 7:2 で練和後、プラスチックモールドに充填し、37°C、相対湿度 100%の条件下で 24 時間経過した抗菌薬含有アパタイトセメント- α -TCP 複合体を試料とした(以下 GM 含有 α -TCP/AC 硬化体と略記)。

2.GM 含有 α -TCP/AC 硬化体の表面構造の観察

走査型電子顕微鏡(scanning electric microscope : 以下 SEM と略記)を用いて GM 含有 α -TCP/AC 硬化体の表面構造を観察した。

3.硬化時間の測定

GM 含有 α -TCP/AC 粉末を練和後 37°C、相対湿度 100%の条件下の恒温器に保管し、経時的に取り出してビガー針を試料表面に下ろし、試料表面に圧痕が付かなくなった時間を測定し、硬化時間とした。

4.機械的強度の測定

機械的強度の指標として、小型万能試験機を用いて間接引張強さ(diamental tesile strength : 以下 DTS と略記)を測定した。

5.粉末 X 線回析による試料の組成分析

X 線回析装置を用いてセメント硬化後の試料の粉末 X 線回析を行った。

6.抗菌薬徐放試験

抗菌薬徐放試験として種々の濃度の GM 含有 α -TCP/AC 硬化体を Phosphate Buffered Saline(PBS)に 37°C, 24 時間浸漬後, 浸漬した液体を *S.aureus* 209P 株を塗布した寒天培地に滴下し, 24 時間培養した. 培養後に形成された阻止円の直径を計測し, 徐放量を測定した.

7. 組織的学検討

各種 GM 含有 α -TCP/AC 粉末の軟組織に対する生体親和性を評価するため, GM 含有 α -TCP/AC 粉末を練和後シリンジに充填し, ラットの腹部皮下直下に移植した. 移植後組織学的検討と粉末 X 線回析にて組成分析を行った.

さらに, 各種 GM 含有 α -TCP/AC 粉末を練和後 10 週齢 wistar 系ラット脛骨に埋入し, 3 週, 6 週後に骨形成の評価を行った.

【結果と考察】

1. 試料表面の形態学的観察

SEM では GM の添加量が増加するに従い試料表面に表面粗さが認められた.

2. 硬化時間

α -TCP および GM の含有量の増加に伴い硬化時間の延長が認められた.

3. 機械的強度

GM の含有量の増加により DTS の低下が認められたが, α -TCP の添加による DTS の低下はほとんど認められなかった.

4. 組成分析

X 線回析装置を用いて試料の組成分析を検討した結果, GM の添加はハイドロキシアパタイトへの変換にほとんど影響を及ぼさなかった.

5. 抗菌薬徐放試験

GM 含有 α -TCP/AC 硬化体は *S.aureus* の最小発育阻止濃度以上の抗菌薬の徐放が 150 日間以上継続し, 抗菌薬徐放性の付与が可能となった.

6. 組織学的検討

ラットへの皮下移植試験では粉末 X 線回析によりハイドロキシアパタイトへの変換が認められた. HE 染色では硬化体周囲組織に異物巨細胞や炎症性細胞浸潤はほとんど認められず, GM 含有 α -TCP/AC 硬化体は良好な生体親和性を示すことが示唆された. さらにラット脛骨に埋入した GM 含有 α -TCP/AC 硬化体は AC 硬化体と比較して埋入後に良好な骨形成を認めた.

【結語】

GM 含有 α -TCP/AC 硬化体は抗菌薬徐放性を有し, 生体親和性や骨形成能を有することから DDS の担体として顎骨骨髓炎治療後の骨欠損部へ臨床応用できる可能性が示唆された.