

論文の全文要約

Antimicrobial adhesive polyurethane gel sheet
with cetylpyridinium chloride-montmorillonite for

facial and somato prosthesis fastening

(エピテーゼ・ソマトプロテーゼ固定用

塩化セチルピリジニウム担持モンモリロナイト配合

抗菌性ポリウレタンゲル粘着シート)

中守 貴一

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

共著者

阿部泰彦 (広島大学)、竹内真帆 (広島大学)

香川和子 (広島大学)、津賀一弘 (広島大学)

1. 緒言

腫瘍、炎症、外傷、先天奇形などにより欠損した体の部位を補綴し、形態や機能を回復する装置として、エpiteーゼ（顔面、耳介など）やソマトプロテアーゼ（義指、義手、義足、人工乳房など）がある。成型材料には、医療用シリコン樹脂が最も広く用いられている。しかしながら、シリコン樹脂で成型されたエpiteーゼ・ソマトプロテアーゼであっても、欠損部の皮膚との境界においてその可動性を追従できないことから、シリコン接着剤を使用せざるを得ない。接着剤の使用において、①接着剤を皮膚に残さないためにリムーバー剤を用いて除去する煩雑さ、②皮膚炎を生じる（皮膚保護被膜剤が用意されているものの接着力を低下させる）、といった問題点が指摘されている。すなわち、接着剤のこれらの問題点を解決する新しいコンセプトの代替品を開発することが急務である。そこで、シリコン樹脂と皮膚の両者に対して粘着性を有し、さらに、皮膚炎を予防するために抗菌性を付与したポリアウレタンゲル粘着シートを開発することとした。

本研究の目的は、ポリアウレタンゲル粘着シートに有機無機複合型抗菌剤「塩化セチルピリジニウム（CPC）担持モンモリロナイト（以下、CPC-Mont）」を配合した試作品について、CPC徐放特性、抗菌活性、皮膚刺激性、シリコン樹脂およびヒト皮膚に対する粘着性能を評価することで、抗菌性ポリアウレタンゲル粘着シートの有用性を明らかにすることとした。

2. 材料および方法

2-0. 抗菌性ポリアウレタンゲル粘着シートの試作

ポリアウレタンゲルベース樹脂（成分：99.6 wt.%ポリオール、0.4 wt.%その他；規格 H00；Exseal, 美濃）に、CPC-Mont を各 2, 5, 10, 15 wt.% 配合・混和し、200 mm 四方、厚さ 1 mm のモールドに填入、厚さ 100 μm のポリアウレタンフィルムをコアとして挿入し、100°C で 1 時間重合して、抗菌性ポリアウレタンゲル粘着シートを試作した（以下、U-2, U-5, U-10, U-15）。また、CPC-Mont を配合しない粘着シート（アスカー C0 硬度）をコントロールとした（以下、U-0）。

2-1. 試作品表面における CPC-Mont の分布について

各試作品表面における CPC-Mont の分布を、3D real surface view microscope VE-8800s（Keyence Japan, 大阪）を用いて 2 部位の画像（ $\times 500$ ）を取得した。次に、画像処理ソフトウェア Image J ver1.53g（NIH, MD, USA）を用いて 1 画像につき 10 関心領域（ROI）の CPC-Mont の表面占有率（%）を測定し、その平均値を算出した。

2-2. CPC 徐放特性について

CPC 徐放量の測定には、各試作品より直径約 64 mm、厚さ 1 mm の円板状に成型した 1 試料を用いた。試料をペトリディッシュの底部に貼付、10 mL 蒸留水を注入、37°C で 24 時間振とう後、ポリプロピレンチューブに溶液を回収する工程を 7 日間繰り返した。回収溶液は、分光光度

計 UV-3100(PC)S (Shimadzu, 京都) を用いて波長 259 nm で吸光度を測定し、検量線より CPC 徐放量 (mg/cm²) を定量した。

2-3. 抗菌活性について

JIS Z 2801: 2012 / ISO 22196: 2011 に準拠した抗菌試験には、各試作品より 50 mm 四方、厚さ 1 mm に成型した 3 試料を用いた。被検菌には *Staphylococcus aureus* (NBRC12732) および *Candida albicans* (NBRC 1594) を選択し、試料の被検菌への暴露を 0 (5~20 秒), 1, 7 日とした。なお、コントロールにはポリエチレンフィルムを用いた。抗菌活性の判定には培養液中の生菌数 (CFU/mL) を用い、0.1 mL 培養液中の生菌数が < 10¹ の場合に「菌の検出なし」として殺菌効果とした。

2-4. 皮膚刺激性について

化学物質に関する経済協力開発機構 (OECD) ガイドラインに準拠した皮膚刺激性試験には、ヒト正常表皮角化細胞から構成されたヒト皮膚 3 次元モデル EpiDerm™ (EPI-200, MatTek, MA, USA) を用いた。また、試験には、各試作品より直径 6 mm、厚さ 1 mm の円板状に成型した 9 試料を用いた。試料への暴露は 60 分とし、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) での細胞生存率を 100% とすることで、試料の細胞生存率が > 50% の場合に「非刺激性」と判定した。

2-5. シリコン樹脂に対する粘着性能について

試作品のシリコン樹脂に対する粘着性能の評価には、ユニバーサル試験機 EZ-SX (Shimadzu, 京都) を用いてプローブタック試験を行った。直径 10 mm、厚さ 3 mm のシリコン樹脂 (Exafast regular type ; GC, 東京) を上部ロードセルに、試作品を下部テーブルに固定し、クロスヘッドスピード 0.05 mm/s で 2,000 mN まで圧縮、保持時間 2 s、引張りのストロークにより粘着力 (kPa) を測定した。なお、試作品上の 10 点 (測定間距離 30 mm 以上) について測定し、平均値を算出した。

2-6. ヒト皮膚に対する粘着性能について

本試験は、広島大学臨床研究倫理審査委員会の承認 (許可番号 C-336) を得て実施した。JIS Z 0237: 2009 / ISO 29862: 2007 に準拠したヒト皮膚からの 180° 剥離粘着試験には、各試作品より幅 25 mm、長さ 200 mm、厚さ 1 mm に成型した 4 試料を用いた。また、ヒト皮膚の被着領域は、被験者 1 名の左前腕尺骨側の平らな剃毛済み部位とした。剥離粘着力 (mN/10 mm) は、ユニバーサル試験機 EZ-SX (Shimadzu, 京都) を用い、試料をクロスヘッドスピード 5 m/s、測定時間 25 s で剥離し、測定ポイント 20 mm 間隔を基準とした 12, 16, 20, 24 秒目の測定値の平均値とした。

3. 結果および考察

3-1. 試作品表面における CPC-Mont の分布について

U-0 以外の全ての試作品表面に CPC-Mont の粒子が分布している像が確認された。各試作品の 500 倍拡大像から計算した CPC-Mont 表面占有率 (%) は、U-2 (4.6 ± 2.3), U-5 (15.7 ± 5.0), U-10 (32.0 ± 6.3), U-15 (38.7 ± 5.1) となり、配合量に応じて有意に増加した。

3-2. CPC 徐放特性について

CPC の蒸留水に対する徐放量は、全ての試作品において初日に最大の徐放量が見られ、2 日目以降漸減した。CPC 徐放量は CPC-Mont の表面占有率と有意に直線回帰したことから ($P < 0.05$), CPC 徐放特性は表在性 CPC-Mont に依存することが明らかとなった。

3-3. 抗菌活性について

U-5 以上の試作品は暴露 0 日で *S. aureus* に、暴露 1 日で *C. albicans* に殺菌効果を示した。

3-4. 皮膚刺激性について

In vitro 皮膚刺激性試験により、全ての試作品が「非刺激性」と判定された。

3-5. シリコン樹脂に対する粘着性能について

粘着力 (kPa) は U-0 (19.6 ± 2.0) が最大となり ($P < 0.01$), 次いで U-2 (15.3 ± 0.8), U-5 (14.5 ± 1.5), U-10 (13.6 ± 1.1) の間に有意差はなく ($P > 0.05$), U-15 (8.4 ± 1.3) が最も低い値となった ($P < 0.01$)。U-15 の粘着力は U-0 の 50% 以下であったため、U-15 は候補から除外されるべきであるとした。

3-6. 皮膚に対する粘着性能について

剥離粘着力 (mN/10 mm) は U-0 (122.27 ± 12.31) が最大となり ($P < 0.01$), 次いで U-2 (81.79 ± 15.85), U-5 (74.2 ± 3.41) の間に有意差はなく ($P > 0.05$), U-10 (56.1 ± 6.55), U-15 (32.46 ± 1.45) が最も低い値となった ($P < 0.01$)。U-10 および U-15 の剥離粘着力は U-0 の 50% 以下となったため、U-10 および U-15 は候補から除外されるべきであるとした。

4. 結論

以上より、U-5 試作品は、エピテーゼおよびソマトプロテーゼ固定用の CPC-Mont 配合抗菌性ポリウレタンゲル粘着シートの有用な候補であることが示唆された。