

リン酸カルシウム骨ペーストを用いた抗菌薬放出制御

HOYA Technosurgical(株) 開発部 開発1グループ

菅生 健, 川島 良太, 中須 正議, 中島 武彦

Antibiotic release control using calcium phosphate bone cement

Ken Sugo, Ryota Kawashima, Masanori Nakasu, Takehiko Nakajima

Research and Development Department Group 1, HOYA Technosurgical Corporation

1. はじめに

「似て非なるもの」と聞いてガラスとアパタイトを連想するのは研究者の性か。ガラスの生体親和性には、その表層でのアパタイト層の形成が関与することが知られているが^{1,2)}、言い換えれば両者は互いに非なる性質を有し、場合によっては補完し合う存在であると見なすこともできる。抗菌性に関しても例外ではなく、両者は共に金属イオンや抗菌薬などの抗菌性物質を材料中に保持できる一方で、全く異なる放出機構や制御方法を有する。抗菌ガラスに関しては本誌過去の玉稿に譲るとして^{3,4)}、本稿では、近年整形外科領域での *in vitro* および *in vivo* 研究において、術後感染に対する有効性が数多く報告されている⁵⁻⁸⁾、リン酸カルシウム骨ペース

ト (CPC) を用いた抗菌薬放出制御について解説する。

2. 薬物放出のメカニズム

本邦における CPC の研究は、1976 年、門間らによる α 型リン酸三カルシウム (α -TCP) の水和硬化反応の報告に始まる⁹⁾。その後 2000 年には、日本初のリン酸カルシウムをベースとした形状賦形骨補填材として上市された¹⁰⁾。CPC は、 α -TCP を主成分とする粉剤と水系の専用液剤を術場にて練和しペースト状にして使用することから (図 1A)、抗菌薬等の添加物を材料内部に簡単に混ぜ込むことが可能である。現在でも薬物を添加した CPC は標準治療としては採用されていないが、上市後間もない 2000 年代初頭には既に、整形外科領域の感染症治療に使用されたとの報告も残っており¹¹⁾、また近年では、薬物放出特性も詳細に検証されるようになってきた⁵⁻⁸⁾。

一般に薬物放出のメカニズムはリザーバー型とモノリシック型に大別される¹²⁾。リザーバー

〒196-0012

東京都昭島市つつじが丘 1-1-110

TEL 042-500-5849

FAX 042-500-5861

E-mail: ken.sugo@pc.hoya.co.jp

型は、薬物を含むタブレットや顆粒などが高分子膜で被覆された構造をもつ (図 1C)。薬物放出はその膜の性質や厚さに依存し、とくに膜厚に反比例する。モノリシック型では、薬物が高分子やワックスなどの基剤に分散されており、そのマトリックス内における拡散が薬物放出の律速となる (図 1D)。CPC も抗菌ガラス同様、薬物がセメントマトリックス全体に分散し外側から順次放出されていくため、モノリシック型に分類されると言えよう。一方で、CPC の粒子間隙は気孔を形成することから (図 1B)、薬物放出機構はガラスとは大きく異なる。特に、多孔質材料からの薬物放出は時間の平方根に比例することが知られており、以下の Higuchi の式で示される¹³⁾。

$$M = A\{(D\varepsilon/\tau)(2C_a - \varepsilon C_s)C_s t\}^{1/2} \quad (1)$$

このとき M 、薬物放出量； A 、表面積； D 、拡散係数； ε 、気孔率； τ 、曲路率； C_a 、薬物添加量； C_s 、溶解度； t 、時間である。また、CPC の気孔構造をキャピラリーモデルの集合と見なした場合、気孔率は ($\varepsilon = dS/4$) と表すことができ、このとき d 、気孔径； S 、比表面積である¹⁴⁾。これらの関係式より、CPC からの薬物放出

は上記各種パラメータに依存することが示されているが、経験的に気孔径の寄与が大きく、材料設計として制御しやすい。すなわち、気孔径を調節することで、CPC からの抗菌薬およびその他の添加物の放出を能動的に制御できるようになると考えられる。

3. 薬物放出特性

気孔が薬物放出の通り道になると考えれば、それが CPC の薬物放出制御に関わる重要なファクターであることは想像に難くないであろう。CPC の気孔径は、 α -TCP などの原料粉体の粒径を調節することで比較的容易に制御可能である。図 2 は、硬化後の気孔径が異なるように、あらかじめ原料粉体の粒径を 2-10 μm の範囲で変化させて調製した 5 種類の CPC (気孔径、 $I > II > III > IV > V$)、および市販のポリメチルメタクリレート (PMMA) 骨セメント (VI) に、抗菌薬バンコマイシン (VCM) を 2.5 wt% 添加した際の累積の放出挙動である。試験は、各試料約 2 g を 20 mL のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) に浸漬して行った。PBS は全量を毎日交換し、放出した VCM 濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定した。その結果、気孔径の違いが VCM の初期バースト放出を大きく左

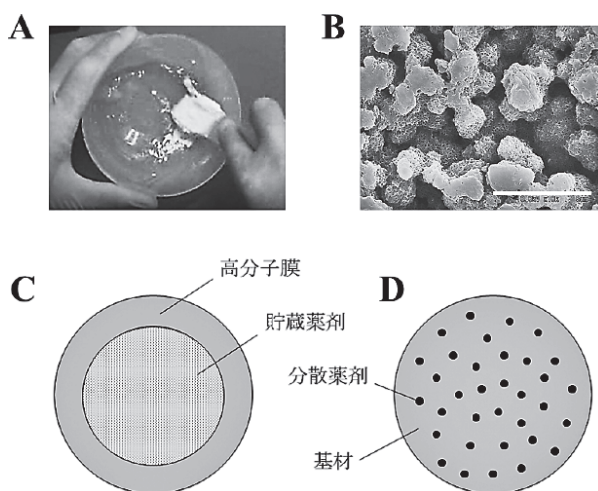


図 1 (A) 練和の様子；(B) CPC の表面構造．Scale: 5 μm ；(C) リザーバー型モデル；(D) モノリシック型モデル

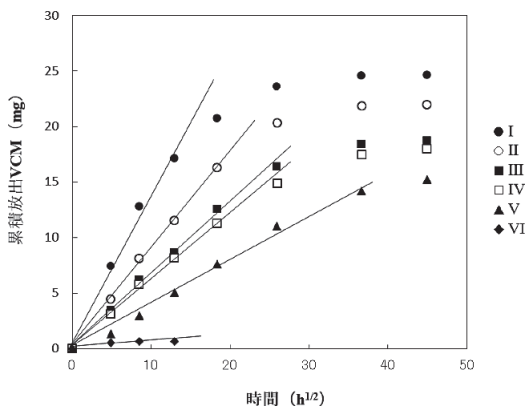


図2 VCMの累積放出量

右していることが見て取れる。また、PMMAを除くすべてのCPC群において、20-30 $h^{1/2}$ (17-38日) 付近まで直線的な放出を示し、Higuchiの式(1)に従う典型的な放出特性であることが示唆された。PMMAには原則気孔という概念がなく、セメントマトリックスに添加されたVCMは、その表層もしくは非晶質エリアからわずかに放出されるのみであると考えられた。

上記の時間経過後、図2は非直線的な相関を示すようになる。これは、CPCには外液の浸入や薬物放出に関与しない閉気孔が存在するため、時間と共にVCMが分散している領域の濃度勾配が非直線的になることに起因すると考えられる。この性質は、Higuchiプロットの傾きが緩やかになることから分かるように、薬物放出を長期持続させる。図3は、水銀ポロシメーターで測定した各CPCの平均気孔径と初期(24h)バースト放出量、およびVCMのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対する有効濃度放出持続期間(> 1.56 $\mu\text{g/mL}$)を示したものである¹⁶⁾。上述の通り、気孔径の大きい試料ほど初期バースト効果が高いのだが、逆に初期バーストが大きかった試料は、結果としてVCMの放出は早期に減衰した。一方で、気孔径が小さく初期バースト効果が低かった試料ほど長期間持続するという、その関係性はまったく逆転することが示された。初期バーストは、しばしば有害な過剰放出と考えられることもあ

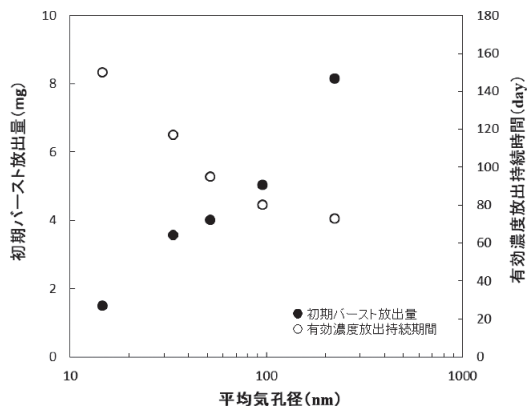


図3 CPCの気孔径によるVCM放出制御

るが、MRSAやバイオフィームなどの深刻な感染を打開するためには重要な役割を果たすであろう¹⁷⁾。逆に、薬物放出を長期間維持したい場合は、初期バーストは低く抑える必要がある。それゆえCPCの気孔構造は、即効性や持続性といった観点で、目的に応じて設計されることが可能である。

4. まとめと展望

一般に、多孔質材料内における薬物の拡散距離は時間と共に増大するため、薬物放出は次第に減衰する。抗菌ガラスのように材料マトリックスが外側から溶解することができれば、理論上最後の一滴まで一定の薬物放出が得られるが(0次放出)、骨補填材としての役割を果たさなくなる。その意味でも、ガラスとアパタイトは互いに補完し合う存在と見なすことができ、近い将来、整形外科領域における抗菌性材料としてもシナジーを発揮していく可能性があるを期待している。

参考文献

- 1) L. L. Hench, *J. Am. Ceram. Soc.*, 81, 1705-1728 (1998).
- 2) T. Kokubo, H. Kim, and M. Kawashita, *Biomaterials*, 24, 2161-2175 (2003).
- 3) 山本幸一, *New glass*, 26, 13-15 (2011).
- 4) 皆合哲男, *New glass*, 35, 41-43 (2020).
- 5) O. Kisanuki, H. Yajima, T. Umeda, and Y.

- Takakura, *J. Orthop. Sci.*, 12, 281-288 (2007).
- 6) T. Sasaki, Y. Ishibashi, H. Katano, A. Nagumo, and S. Toh, *J. Arthroplasty*, 20, 1055-1059 (2005).
 - 7) K. Urabe, K. Naruse, H. Hattori, M. Hirano, K. Uchida, K. Onuma, H. J. Park, and M. Itoman, *J. Orthop. Sci.*, 14, 784-793 (2009).
 - 8) K. Uchida, K. Sugo, T. Nakajima, M. Nakawaki, S. Takano, N. Nagura, M. Takaso, and K. Urabe, *BioMed Res. Int.*, 2018, ID: 4560647 (2018).
 - 9) 門間英毅, 金澤孝文, 窯業協會誌, 84, 209-213 (1976).
 - 10) 平野昌弘, 竹内啓泰, 浅岡伸之, *J. Soc. Inorg. Mater., Japan*, 9, 44-50 (2002).
 - 11) 佐藤智太郎, 中川明彦, 安藤智洋, *整形外科*, 54, 677-679 (2003).
 - 12) N. B. Gangadhar, *Asian J. Pharm. Technol.*, 4, 117-130 (2014).
 - 13) T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, 52, 1145-1149 (1963).
 - 14) J. Petrasch, F. Meier, H. Friess, and A. Steinfeld, *Int. J. Heat Fluid Flow*, 29, 315-326 (2008).
 - 15) R. Vallabh, P. Banks-Lee, and A. F. Seyam, *J. Eng. Fiber Fibr.*, 5, 7-15 (2010).
 - 16) T. Watanabe, K. Ohashi, K. Matsui, and T. Kubota, *J. Antimicrob. Chemother.*, 39, 471-476 (1997).
 - 17) S. Rossi, A. O. Azghani, and A. Omri, *J. Antimicrob. Chemother.*, 54, 1013-1018 (2004).