

# 要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	坂 本 好 昭
------	-------	---	-----	---------

## 主 論 文 題 名

Evaluation of Antibiotic-loaded Calcium Phosphate Bone Cement in a Cranium-infected Experimental Model

(頭蓋骨感染動物モデルにおける抗菌薬含有リン酸カルシウム骨セメントの有用性の評価)

## (内容の要旨)

リン酸カルシウム骨セメントは、これまでの人工骨であるチタンやハイドロキシアパタイトと異なり、セメント状で術者が術中に容易に成形できる。さらに硬化後には多孔体を形成するため、同部に骨細胞が進入し、自家骨と強固に癒合するという利点を持ち、整形外科領域や頭蓋顎顔面領域にて広く用いられている。近年その新たな使用方法として、臨床的に感染制御目的に抗菌剤を含有させ使用した報告が散見されるが、その有用性に関する基礎的実験は未だ報告がない。そこで今回、抗菌薬含有リン酸カルシウムの物理的強度と徐放効果、ならびに骨セメントのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)頭蓋感染ラットモデルを用いた有用性の検討を行った。

まず物理的強度と徐放効果の検討から行った。リン酸カルシウム骨セメントにバンコマイシンを混練し、その硬化時間、圧縮強度、稠度および擬似体液による溶出試験を行った。その際の抗菌剤の濃度は2.5、5.0、6.25、10.0wt%とした。その結果、6.25wt%以上では混練できない状態であった。また含有量が多くなるほど硬化時間は長くなり、強度・稠度は低下する傾向にあった。溶出試験では、至適血中濃度が維持できる期間は、2.5、5.0wt%の場合ともに4週目でも維持していた。以上のことから抗菌薬の含有濃度により、リン酸カルシウム骨セメントの性状が変化するため、その含有濃度調整は慎重に行うべきではあるが、多孔体であることが抗菌薬の徐放効果に影響していることが示唆された。

本研究の結果をもとに動物モデルによる検討を行った。SDラットの頭蓋に5mm骨全層欠損創を作成し、同部に非吸収糸を留置した。MRSA臨床分離株を $10^6$ cfuまで培養し、うち0.1mlを接種し、頭蓋感染ラットを作成した。バンコマイシン含有率は5.0wt%とし、欠損部を抗菌薬含有骨セメント、骨セメント単独、ならびにコントロールとして自家骨による補填を施し、縫合閉創した。創部に対して軟膏の外用・ガーゼ被覆などのドレッシングは行わず1週間、および4週間目における肉眼的膿瘍形成の有無、組織学的検討、創部培養による定量評価、を行った。

その結果、抗菌薬含有骨セメント群では1週目、4週目ともに肉眼的に膿瘍形成を認めず、組織学的にもMRSAは検出されなかった。一方で骨セメント単独群では1週目、4週目ともに肉眼的に膿瘍形成を認め、さらに組織学的にもMRSAを検出した。さらに補填した骨ペーストは4週目では脆弱化して多数片に分離している状態であった。自家骨群においては1週目では肉眼的に膿瘍形成を認め、組織学的にもMRSAは検出されたが、4週目では膿瘍形成を認めなかったが、組織学的には自家骨の融解像を認めた。

また創部肉芽を羊寒天培地にて24時間培養し、そのコロニー数をカウントしたところ、自家骨群では4週目には1週目と比してコロニー数が減少していた ( $p<0.05$ )。また骨セメント単独群では4週目でも1週目と比してコロニー数の変動は認められなかった ( $p=0.28$ )。一方、抗菌薬含有骨セメント群では自家骨群と骨セメント単独群のコロニー数と比して、優位に減少していた ( $p<0.05$ )。

臨床においては、感染部に直接使用するのではなく、感染創切除後にそれを鎮静化する目的で使用することがほとんどであると考え。以上のことから、5.0wt%バンコマイシン含有骨セメントは、頭蓋骨感染創の再建に有用であることが示唆された。