

論文の内容の要旨

氏名：柴 崎 兼 次

専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：咀嚼異常ラットにおける抗菌薬および非ステロイド性抗炎症薬の薬物動態に関する研究

(Influence on pharmacokinetics of antibacterial drugs and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in masticatory deficiency rats)

近年、食物の軟食化が進み、軟らかい食品の摂取過多、食事時間の短縮、および安易な健康補助食品や栄養剤などの多用は、咀嚼回数の減少と咀嚼能力・口腔機能の低下を引き起こし、歯列不正や顎変形症、顎関節症発生にも関与している可能性がある。

特に、発育過程にある小児では、咀嚼回数の減少は、肥満、脳内循環血流量の低下、記憶・学習能力の低下、顎骨形態の異常など、様々な影響を及ぼすことが報告されている。すでに、我々は発育期ラットを用いて、咀嚼機能を低下させる目的で軟質飼料で飼育して、さらに抜歯を施した実験的咀嚼異常ラットを作製した。この病態モデルを用いて、消化器系機能の生理的変化を検討した結果、健常ラットと比較すると実験的咀嚼異常ラットは、胃酸 pH の上昇、胃酸分泌量およびペプシン活性の低下、胃内容物排出速度および小腸輸送能が有意に低下することを明らかにした。

小児歯科領域では、抗菌薬ならびに非ステロイド性抗炎症薬は日常臨床で繁用されている。そこで、小児期の咀嚼機能の低下に対する薬物動態を検討することは、临床上、極めて重要である。近年、医薬品に対する安全性の確保と適正使用が強く求められるようになり、安全で効果的な医薬品の使用には確かなエビデンスが必要である。

本研究では、咀嚼機能低下させる目的で、発育期ラットの臼歯を抜歯して長期間泥状飼料で飼育した実験的咀嚼異常ラットを用いて、歯科領域で繁用されている抗菌薬、および非ステロイド性抗炎症薬を経口投与して、対照として健常ラット（非抜歯、固形飼料）と薬物動態学的パラメータに関して比較検討した。抗菌薬として Bacampicillin (BAPC)、Cefaclor (CCL)、非ステロイド性抗炎症薬として Acetylsalicylic acid (ASA)、Indomethacin (IDM) の薬物動態を検討した。研究方法として、Wistar 系雄性ラット 5 週齢を、1 群 5 匹とし 8 群に分け、実験開始 1 週間後に上、下顎大臼歯を抜歯し、実験期間を 10 週間とした。飼料は、第 1～4 群は固形飼料(Solid 群)、第 5～8 群は泥状飼料(Mud 群、固形飼料：水＝1：1) を用いた。実験終了後、Solid 群、Mud 群にそれぞれ、BAPC、CCL、ASA 20 mg/kg、IDM 10 mg/kg を経口投与した。血漿中 Amino benzyl penicillin (ABPC)、CCL の定量は、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を検定菌とし薄層 paper disc 法で、血漿中 ASA、IDM は HPLC により定量した。

その結果、①BAPC：Cmax は Solid 群で 5.34 µg/ml、Mud 群は 6.85 µg/ml、Tmax は 23.3 min、37.5 min とそれぞれ有意の差を示した。Solid 群および Mud 群の AUC はそれぞれ 10.4 µg·hr/ml、14.5 µg·hr/ml を示した。②CCL：Cmax は Solid 群 5.44 µg/ml、Mud 群 7.17 µg/ml、Tmax は 44.4 min、51.0 min とそれぞれ有意の差を示した。Ka 値は、1.59 hr⁻¹、1.51 hr⁻¹、Ke 値は、1.14 hr⁻¹、0.69 hr⁻¹ を示した。③ASA：Cmax、Tmax、AUC、t1/2 は Mud 群の方が高値を示したが、有意の差は認められなかった。④IDM：ASA 同様に Mud 群で高値を示した。

以上の結果より、実験的咀嚼異常ラット（Mud 群）は対照（Solid 群）と比較すると、本研究で用いた薬物の内、抗菌薬に関しては、Cmax、Tmax、AUC および t1/2 では有意に高値を示した。一方、非ステロイド性抗炎症薬に関しては、血中濃度が高く維持される傾向が認められた。従って、咀嚼機能低下を引き起こすと、抗菌薬および非ステロイド性抗炎症薬は血中の消失速度が低下し、長く生体内に停滞することを明らかにした。