

論文審査の結果の要旨

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)

審査委員：（主査） 教授 坂 卷 達 夫

（副査） 教授 近 藤 壽 郎

教授 吉 垣 純 子

教授 前 田 隆 秀

学童期の小児においてディスクレパンシー型の不正咬合が増加傾向にあることが叫ばれて久しい。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すことが提示されている。咀嚼能力・口腔機能の低下は、顎顔面の成長に悪影響を及ぼすだけでなく、生体への影響が考えられる。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にて飼育して、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を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、臨床上、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、下顎大白歯を抜歯し、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。

本研究は、学童期からの著しい咀嚼機能の低下が、抗菌薬ならびに非ステロイド性抗炎症薬を与えた際に生体内で血中濃度が高く留まり、排泄に時間がかかることから、これらの薬物が生体内に長く停滞する可能性が強いことを示唆した。このことから、健全歯の喪失ならびに極端な軟食の警告と健全な咀嚼機能

の育成の重要性を薬物動態から明らかにした。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以上

平成25年12月19日