

機関番号：12602

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791979

研究課題名（和文） 変動電場を用いた高速リドカインイオントフォレーシス 患者自己管理型鎮痛法の開発

研究課題名（英文） Lidocaine iontophoresis using alternating current -Development of the device for patient controlled analgesia-

研究代表者

安藤 寧 (ANDO SHIZUKA)

東京医科歯科大学・歯学部附属病院・医員

研究者番号：20516306

研究成果の概要（和文）：電気エネルギーを利用して非侵襲的に薬物を投与する方法にイオントフォレーシスがあり、局所麻酔薬や鎮痛薬の投与に用いられてきた。しかし、電氣的熱傷、浮腫などの副作用が生じることがある。今回、副作用の発生を抑え、薬物の投与の効率を良くする通電や装置の条件を検討した。この結果を臨床に応用することで、患者が安全に、注射などの侵襲なく、痛みの強さに応じて鎮痛薬を自己調節して投与する装置の開発につながる可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Transdermal iontophoresis has been used for both local and systemic drug delivery. The iontophoresis of anesthetics and analgesics is used for the management of postoperative pain or cancer pain. However, some adverse effects, including electrical burns or erythema as a result of electrode polarization during electrolysis, have been reported in clinical situations. We examined the conditions of the electricity which transport lidocaine efficiently and reduce the side effects. Our purpose is to develop the transdermal patient controlled analgesia system.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：イオントフォレーシス、交流通電、矩形波、浸透効率

1. 研究開始当初の背景

ドラッグデリバリーの中、電気エネルギーを利用して非侵襲的に薬物の生体膜透過を促進させる方法にイオントフォレーシス (IOP) がある。従来、直流通電 (DC) による IOP が実用化され、局所麻酔薬や癌性疼痛に対する麻薬性鎮痛薬の送達に用いられてきた。しかし、DC-IOP は電氣的熱傷、浮腫などの副作用や、電極分極の形成により浸透効率が低下することなどの難点を有している。一方、交流 (AC) は極性が時間的に変化するため、媒質中の物質は振動するだけで物質を移送することは不可能と考えられてきた。しかしわれわれは、過去一連の研究で AC による IOP による物質移送が可能なることを明らかにしてきた。In vitro モデル実験では、AC による塩化ナトリウムおよびリドカインのセロハン膜の透過実験に成功し、その浸透効率が AC の電圧および周波数に依存することを報告した (Shibaji T.: A mechanism of the high frequency AC iontophoresis, Journal of Controlled Release, 73(1): 37-47, 2001. Izumikawa H.: Lidocaine Transportation through a Cellophane Membrane by Wide Range AC Frequencies, The Journal of The Stomatological Society, 72(2): 37-43, 2005.)。同時に電場による物質移動 (直流イオントフォレーシス) では電極界面で電極分極が生じ、これが浸透効率を低下させることを示し、変動電場の優越性を示してきた (Umino M.: Experimental and theoretical studies of effect of electrode polarization on capacitances of blood and potassium chloride solution, Medical & Biological Engineering & Computing, 40(5): 533-541, 2002.)。さらにわれわれは Duty Cycle を付与した双方向性

矩形波を用い、リドカインや非麻薬性鎮痛薬ベンタゾシンの移送にも成功した。これら一連の実験で、AC による IOP は電極分極を減少させて、長時間にわたり薬物移送を続けることが可能となった。そこでこれまでの研究成果をもとに Duty Cycle によるドラッグデリバリーシステムを開発し、もっとも浸透効率が高く、快適で安全な通電条件 (電圧、周波数、波形の組み合わせ) を検証していくことにより、従来の静脈内カテーテル留置の PCA に比べ、はるかに侵襲の少ない経皮経粘膜 Patient controlled analgesia (PCA) ポンプ装置の開発につながると考えた。

2. 研究の目的

- (1) 浸透効率が高く、快適、安全な通電条件 (電圧、周波数、波形の多種の組み合わせ) を検証する。
- (2) 生体に安全に利用可能な電極材料の開発を行う。さらに、電極の加工において、衛生上の観点からディスポーザブルもしくは簡易に滅菌ができ、形状も弾性で動きに富み、皮膚や粘膜に密着させ易く、担体として適するものが望ましく、また、皮膚に長時間装着しても掻痒感や発赤などの症状が出ないものを開発する。
- (3) さらに、浸透効率の妨げにならない電極材料、形状の開発を行う。

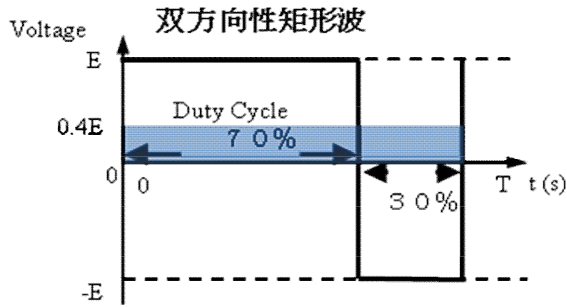
2. 研究の方法

- (1) 浸透効率が高く、快適、安全な通電条件 (電圧、周波数、波形の多種の組み合わせ) の検証。
直流成分を有する交流電の波形変化と浸透効率の関係について。

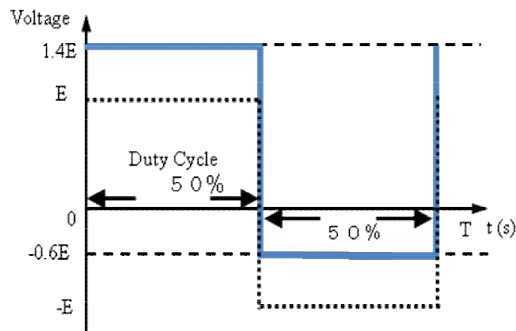
Duty Cycle を付与した双方向性矩形波 (Duty cycle 群)、直流成分を付与した双方向性正弦波 (DC-sin 群) および双方向性矩形波 (DC-square 群) を用いてリ

ドカインの浸透効率の比較、セル内溶液のpH、温度上昇の測定を行った。(図1)

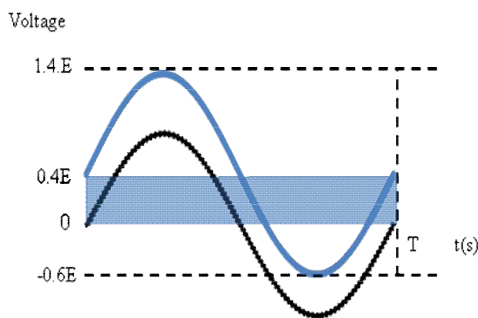
図1. 各通電波形



直流成分印加矩形波



直流成分印加正弦波



交流電と直流通電の移送効率と副作用について。

双方向性矩形波と同等の平均電圧を有する直流通電によるリドカイン移送を行い、双方向性矩形波通電による浸透効率と比較検討した。

(2) 生体に安全に利用可能で浸透を妨げない電極材料の開発。

アルギン酸ゲルを用い、通電実験を行った。

ゲル中のアルギン酸濃度と浸透効率の関係を調べた。

3. 研究成果

(1) 浸透効率が高く、快適で安全な通電条件（電圧、周波数、波形の組み合わせ）
直流成分を有する交流電の波形変化と浸透効率の関係。

Duty Cycle を付与した双方向性矩形波通電と、直流成分を付与した双方向性正弦波通電では、通電開始後90分までリドカイン移送効率は電圧依存的に上昇し、両通電法においては、リドカイン移送に関して同様な傾向を示した。

直流成分を付与した双方向性矩形波通電では、電圧を上げてもしリドカイン濃度の有意な上昇は通電開始後60分までであったが、通電開始後90分までのリドカイン移送量は他の波形と比較すると大きかった。

(図2)

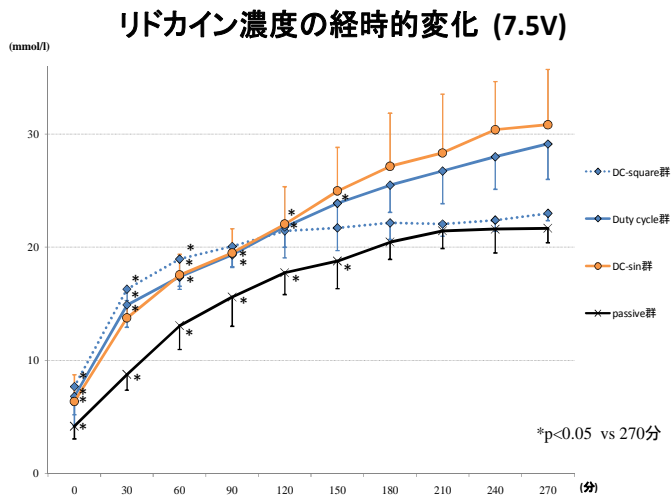
セル内の温度は電圧依存的に上昇し、各電圧下において DC-square群 > Duty cycle 群 > DC-sin群 の順に温度の上昇が大きくなる傾向が示された。

以上より、リドカイン移送の速度を上げるためには直流成分を長くし、また、低侵襲かつ長時間の通電を行うためには交流

成分、Duty cycleの付与が必要であることが示唆された。

正弦波では直流成分がなく、極性の変化が交流矩形波と比べ緩やかに変化し、イオンに加わる振動エネルギーが小さくなるため、温度上昇が起きにくい可能性があると考えられた。

図 2. 7.5V 通電における交流波形とリドカイン移送量の関係

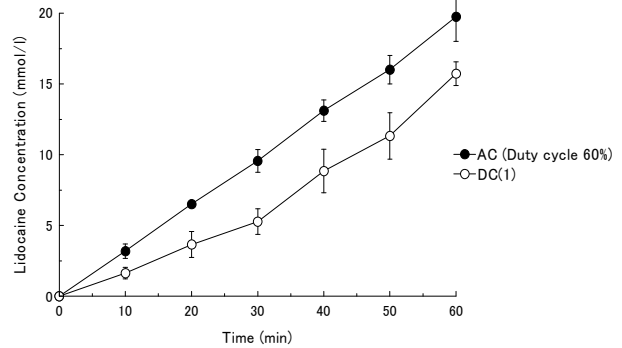


交流通電と直流通電の比較。

平均電圧の等しい双方向性矩形波通電と直流通電（電圧20V）による浸透効率を比較したところ、Duty cycle60%および70%では、双方向性矩形波通電で浸透効率が有意に高く、セル内溶液のpH変化と温度上昇が少なかった。一方、Duty cycle80%および90%では、両通電間で浸透効率の有意な差は見られず、同等のpH変化と温度上昇が見られた。（図3）

以上より、Duty cycle60%および70%では、電極分極の発生を抑えることができたため、通電による副作用が少なく、効率の良い薬物移送ができたと考えられた。

図3. Duty cycle60%矩形波通電と直流通電によるリドカイン移送量の比較



(2) 電極材料の開発

生体に安全に利用できるアルギン酸ゲルを使った電極を用いて双方向性矩形波通電を行ったところ、電圧および Duty Cycle に依存して、浸透効率の上昇が認められた。

ゲル中のアルギン酸濃度が低いほど、浸透効率は高値であった。

以上より、生体に設置できる硬度を持ち、薬物放出の妨げを最小限にする最適なアルギン酸濃度の検討が必要である。

5. 主な発表論文

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔学会発表〕（計2件）

中島淳、脇田亮、灰田悠、安藤寧、深山治久、交流イオンフォレーシスを用いたリドカイン送達における波形の影響、第38回日本歯科麻酔学会、2010年10月9日、横須賀

灰田悠、大上沙央理、安藤寧、脇田亮、小長谷光、齋藤典生、吉岡朋彦、田中順三、海野雅浩、リドカイン担持アルギン酸電極を用

いた交流イオンフォレシス-移送効率と
電圧との関係-、第2回医歯工学イノベーシ
ョン・シンポジウム、2009年11月28日、東
京

〔産業財産権〕

取得状況（計1件）

名称：イオンフォレシス用電極組成物

発明者：田中順三、吉岡朋彦、征矢大、海野
雅浩、脇田亮、安藤寧

権利者：国立大学法人 東京医科歯科大学

種類：特許

番号：特開 2010-137048

取得年月日：平成 22 年 6 月 24 日

国内外の別：国内

6．研究組織

(1) 研究代表者

安藤 寧 (ANDO SHIZUKA)

東京医科歯科大学・歯学部附属病院・医員

研究者番号：20516306

(3) 研究分担者

海野 雅浩 (UMINO MASAHIRO)

TTI・エルビユー株式会社

研究者番号：14207088

深山治久 (FUKAYAMA HARUHISA)

東京医科歯科大学・歯学部附属病院・教授

脇田 亮 (WAKITA RYO)

東京医科歯科大学・歯学部附属病院・助教

研究者番号：19791488