

令和 6 年 5 月 13 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09978

研究課題名（和文）人工乳房装着のための抗菌性ウレタンゲル粘着シートの開発

研究課題名（英文）Antimicrobial adhesive polyurethane gel sheet with cetylpyridinium chloride-montmorillonite for breast prosthesis fastening

研究代表者

竹内 真帆（Takeuchi, Maho）

広島大学・病院（歯）・助教

研究者番号：00397944

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、シリコーン樹脂製人工乳房と皮膚の両者に対して強力な粘着性能を有し、皮膚炎予防のための抗菌性能として抗菌剤「塩化セチルピリジニウム担持モンモリロナイト（CPC-Mont）」を配合したウレタンゲル粘着シートについて、CPC徐放特性、抗菌性能、皮膚刺激性、粘着性能を検証した。その結果、5 wt% CPC-Mont配合抗菌性ポリウレタンゲル粘着シートが、有用な候補であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗菌性ポリウレタンゲル粘着シートは、人工乳房を装着する患者が使用するシリコーン接着剤の問題点を解決する代替品開発を可能とする。また、欠損した体の形態や機能を回復する装置であるエピテーゼ（顔面、耳介など）やソマトプロテーゼ（義指、義手、義足など）も医療用シリコーン樹脂を使用し、同様の問題を抱えている。したがって、本研究の成果は、学術的意義のみならず、患者の社会復帰への一助となり社会的意義も有する。

研究成果の概要（英文）：Existing options for attaching breast prosthesis, such as skin adhesives, are problematic because of microbial colonization and skin irritation. This study aims to evaluate the suitability of adhesive polyurethane gel sheets containing 0 (control), 2, 5, 10, or 15 wt% cetylpyridinium chloride (CPC)-montmorillonite (Mont) for prosthesis fastening. The controlled release of CPC, antimicrobial activity, in vitro skin irritation, and adhesive force against human skin were determined. The amount of CPC released increased with the CPC-Mont blending ratio. The samples with >5 wt% CPC-Mont exhibited antimicrobial activity against *S. aureus* at an exposure time of 0 day, and samples with >2 wt% CPC-Mont exhibited antimicrobial activity against *C. albicans* at an exposure time of 1 day. All samples were classified as non-irritant. The adhesive force decreased with increasing CPC-Mont blending ratio. Samples with 5 wt% CPC-Mont are potential candidates as antimicrobial adhesive gel sheets.

研究分野：補綴系歯学関連

キーワード：人工乳房 抗菌性 ウレタンゲル 塩化セチルピリジニウム（CPC） モンモリロナイト

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2018年の厚生労働省人口動態統計に基づく女性のがん死亡数は154,959人であり、このうち乳癌は14,653人で、全がん死亡に占める乳がんの割合は、全体の3.9%、女性の9.5%であった。また、乳がん患者の約半分は乳房の全摘出を余議なくされており、その後のQOL向上が課題とされている。全摘出後に乳房再建手術の選択肢があるが、手術待機期間、術後経過不良、経年の形態変化、ゲル充填材の交換、ゲル充填材による悪性リンパ腫の発症(厚生労働省:2019.6.7の通知)などにより、人工乳房(図1)を選択する患者が多い。



図1 人工乳房

人工乳房は、義指、義手、義足などと同様にソマトプロテーゼと呼ばれる。ソマトプロテーゼの素材には、医療用シリコン樹脂が主に使用され、その理由として、温度変化に安定で、消毒が容易である、化学的・物理的に安定で、時間の経過で変形しない、形を作りやすい、生体に癒着や粘着を起こさない、生体との組織反応が少ない、毒性が少なく、発がん性に関しても臨床的に問題ない、といった特徴を有しているからである。

近年、人工乳房は、軽量化や粘着性の向上がなされているものの、生活の様々な活動様式に合わせてシリコン接着剤を使用せざるを得ない。接着剤の使用において、接着剤を皮膚に残さないために、リムーバー剤を用いて丁寧に除去するという煩雑さ、皮膚炎を生じる(皮膚保護被膜剤が用意されているものの、接着力を低下させる)といった問題点が指摘されている。すなわち、接着剤のこれらの問題点を解決する、新しいコンセプトの代替品を開発することが急務である。

2. 研究の目的

シリコン樹脂と皮膚の両者に対して強力な粘着性能を有し、さらに、皮膚炎を予防するために抗菌性を付与したウレタンゲル粘着シート(図2)を開発することである。

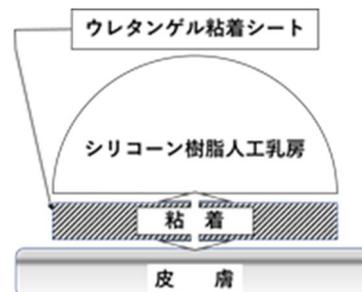


図2 粘着シート模式図

3. 研究の方法

(1) 材料および方法

抗菌性ポリウレタンゲル粘着シートの試作

ポリウレタンゲルベース樹脂(成分:99.6 wt%ポリオール、0.4 wt%その他;規格H00;Exseal、美濃)に、有機無機複合型抗菌剤「塩化セチルピリジニウム担持モンモリロナイト(CPC-Mont)」を各2、5、10、15 wt%配合・混和し、200 mm四方、厚さ1 mmのモールドに填入、厚さ100 μmのポリウレタンフィルムをコアとして挿入し、100で1時間重合して、抗菌性ポリウレタンゲル粘着シートを試作した(以下、U-2、U-5、U-10、U-15)。また、CPC-Montを配合しない粘着シート(アスカーC0硬度)をコントロールとした(以下、U-0)。

試作品表面におけるCPC-Montの分布について

各試作品表面におけるCPC-Montの分布を、3D real surface view microscope VE-8800s(Keyence Japan、大阪)を用いて2部位の画像(×500)を取得した。次に、画像処理ソフトウェアImage J ver1.53g(NIH、MD、USA)を用いて1画像につき10関心領域(ROI)のCPC-Montの表面占有率(%)を測定し、その平均値を算出した。

CPC徐放特性について

CPC徐放量の測定には、各試作品より直径約64 mm、厚さ1 mmの円板状に成型した1試料を用いた。試料をペトリディッシュの底部に貼付、10 mL蒸留水を注入、37で24時間振とう後、ポリプロピレンチューブに溶液を回収する工程を7日間繰り返した。回収溶液は、分光光度計UV-3100(PC)S(Shimadzu、京都)を用いて波長259 nmで吸光度を測定し、検量線よりCPC徐放量(mg/cm²)を定量した。

抗菌性能について

JIS Z 2801:2012/ISO 22196:2011に準拠した抗菌試験には、各試作品より50 mm四方、厚さ1 mmに成型した3試料を用いた。被検菌には*Staphylococcus aureus*(NBRC12732)および*Candida albicans*(NBRC 1594)を選択し、試料の被検菌への暴露を0(5~20秒)、1、7日とした。なお、コントロールにはポリエチレンフィルムを用いた。抗菌活性の判定には培養液中の生菌数(CFU/mL)を用い、0.1 mL培養液中の生菌数が<10¹の場合に「菌の検出なし」として殺菌効果とした。

皮膚刺激性について

化学物質に関する経済協力開発機構 (OECD) ガイドラインに準拠した皮膚刺激性試験には、ヒト正常表皮角化細胞から構成されたヒト皮膚 3 次元モデル EpiDerm™ (EPI-200, MatTek, MA, USA) を用いた。また、試験には、各試作品より直径 6 mm、厚さ 1 mm の円板状に成型した 9 試料を用いた。試料への暴露は 60 分とし、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) での細胞生存率を 100% とすることで、試料の細胞生存率が > 50% の場合に「非刺激性」と判定した。

シリコン樹脂に対する粘着性能について

試作品のシリコン樹脂に対する粘着性能の評価には、ユニバーサル試験機 EZ-SX (Shimadzu, 京都) を用いてプローブタック試験を行った。直径 10 mm、厚さ 3 mm のシリコン樹脂 (Exafast regular type; GC, 東京) を上部ロードセルに、試作品を下部テーブルに固定し、クロスヘッドスピード 0.05 mm/s で 2,000 mN まで圧縮、保持時間 2 s、引張りのストロークにより粘着力 (kPa) を測定した。なお、試作品上の 10 点 (測定間距離 30 mm 以上) について測定し、平均値を算出した。

ヒト皮膚に対する粘着性能について

本試験は、広島大学臨床研究倫理審査委員会の承認 (許可番号 C-336) を得て実施した。JIS Z 0237:2009/ISO 29862:2007 に準拠したヒト皮膚からの 180° 剥離粘着試験には、各試作品より幅 25 mm、長さ 200 mm、厚さ 1 mm に成型した 4 試料を用いた。また、ヒト皮膚の被着領域は、被験者 1 名の左前腕尺骨側の平らな剃毛済み部位とした。剥離粘着力 (mN/10 mm) は、ユニバーサル試験機 EZ-SX (Shimadzu, 京都) を用い、試料をクロスヘッドスピード 5 m/s、測定時間 25 s で剥離し、測定ポイント 20 mm 間隔を基準とした 12、16、20、24 秒目の測定値の平均値とした。

4. 研究成果

試作品表面における CPC-Mont の分布について

U-0 以外の全ての試作品表面に CPC-Mont の粒子が分布している像が確認された。各試作品の 500 倍拡大像から計算した CPC-Mont 表面占有率 (%) は、U-2 (4.6 ± 2.3)、U-5 (15.7 ± 5.0)、U-10 (32.0 ± 6.3)、U-15 (38.7 ± 5.1) となり、配合量に応じて有意に増加した (図 3)。

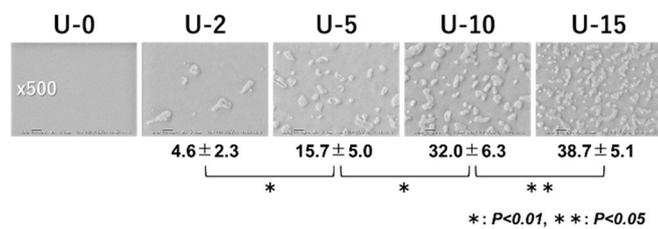


図 3 CPC-Mont表面占有率 (%)

CPC 徐放特性について

CPC の蒸留水に対する徐放量は、全ての試作品において初日に最大の徐放量が見られ、2 日目以降漸減した (図 4)。CPC 徐放量は CPC-Mont の表面占有率と有意に直線回帰したことから (P < 0.05) (図 5) CPC 徐放特性は表在性 CPC-Mont に依存することが明らかとなった。

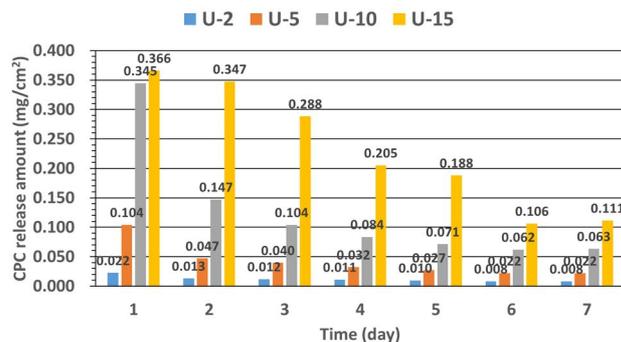


図 4 CPC徐放特性

抗菌性能について

U-5 以上の試作品は暴露 0 日で *S.aureus* (表 1) に、暴露 1 日で *C.albicans* (表 2) に殺菌効果を示した。

皮膚刺激性について

In vitro 皮膚刺激性試験により、全ての試作品が「非刺激性」と判定された。

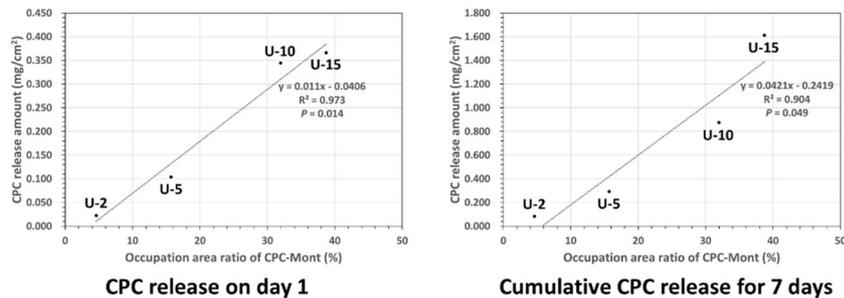


図 5 CPC徐放量はCPC-Montの表面占有率

表1 Exposure time-dependent antimicrobial effects of each sample on *S. aureus* [n = 3; mean value of viable cells (CFU/mL)]

Samples	Initial No. of bacteria	Exposure time (days)		
		0	1	7
U-0	3.6×10^5	1.7×10^5	6.9×10^3	3.0×10^2
U-2	3.6×10^5	2.6×10^4	< 10^1	< 10^1
U-5	3.6×10^5	< 10^1	< 10^1	< 10^1
U-10	3.6×10^5	< 10^1	< 10^1	< 10^1
U-15	3.6×10^5	< 10^1	< 10^1	< 10^1
Control	3.6×10^5	2.6×10^5	4.6×10^5	1.0×10^3

< 10^1 : No detection of viable cells in 0.1 mL of culture medium

表2 Exposure time-dependent antimicrobial effects of each sample on *C. albicans* [n = 3; mean value of viable cells (CFU/mL)]

Samples	Initial No. of bacteria	Exposure time (days)		
		0	1	7
U-0	2.5×10^5	1.2×10^5	1.6×10^3	5.2×10^4
U-2	2.5×10^5	7.0×10^4	< 10^1	< 10^1
U-5	2.5×10^5	9.0×10^3	< 10^1	< 10^1
U-10	2.5×10^5	7.0×10^2	< 10^1	< 10^1
U-15	2.5×10^5	5.0×10^1	< 10^1	< 10^1
Control	2.5×10^5	1.3×10^5	4.0×10^5	4.0×10^5

< 10^1 : No detection of viable cells in 0.1 mL of culture medium

シリコン樹脂に対する粘着性能について

粘着力 (kPa) は U-0 (19.6 ± 2.0) が最大となり ($P < 0.01$)、次いで U-2 (15.3 ± 0.8)、U-5 (14.5 ± 1.5)、U-10 (13.6 ± 1.1) の間に有意差はなく ($P > 0.05$)、U-15 (8.4 ± 1.3) が最も低い値となった ($P < 0.01$)。U-15 の粘着力は U-0 の 50% 以下であったため、U-15 は候補から除外されるべきであるとした。

皮膚に対する粘着性能について

剥離粘着力 (mN/10 mm) は U-0 (122.27 ± 12.31) が最大となり ($P < 0.01$)、次いで U-2 (81.79 ± 15.85)、U-5 (74.2 ± 3.41) の間に有意差はなく ($P > 0.05$)、U-10 (56.1 ± 6.55)、U-15 (32.46 ± 1.45) が最も低い値となった ($P < 0.01$) (図6)。U-10 および U-15 の剥離粘着力は U-0 の 50% 以下となったため、U-10 および U-15 は候補から除外されるべきであるとした。

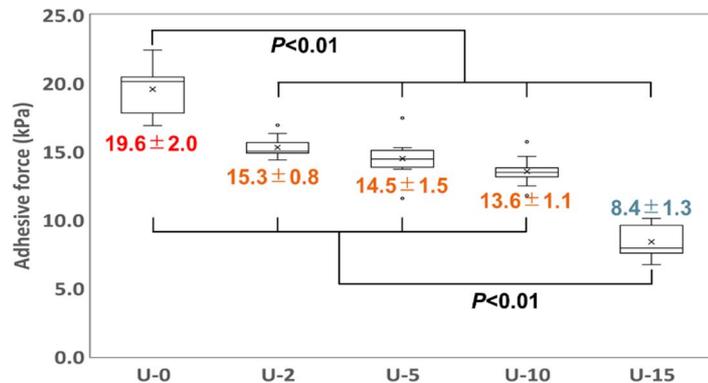


図6 皮膚に対する粘着性能

以上より、U-5 試作品は、人工乳房固定用の CPC-Mont 配合抗菌性ポリウレタンゲル粘着シートの有用な候補であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakamori Kiichi, Abe Yasuhiko, Takeuchi Maho, Kagawa Kazuko, Yoshihara Kumiko, Yoshida Yasuhiro, Tsuga Kazuhiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Antimicrobial adhesive polyurethane gel sheet with cetylpyridinium chloride-montmorillonite for facial and somato prosthesis fastening	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Prosthodontic Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2186/jpr.jpr_d_22_00068	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中守貴一, 阿部泰彦, 吉原久美子, 吉田靖弘, 津賀一弘
2. 発表標題 抗菌性ポリウレタンゲル粘着シートの塩化セチルピリジニウム徐放特性と粘着性能
3. 学会等名 第79回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	阿部 泰彦 (Abe Yasuhiko) (00253097)	広島大学・医系科学研究科(歯)・准教授 (15401)	
研究分担者	香川 和子 (Kagawa Kazuko) (60432671)	広島大学・病院(歯)・歯科診療医 (15401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------