

氏名(本籍)	ば ば やす ゆき 馬 場 泰 行 (茨 城 県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 甲 第 2655 号		
学位授与年月日	平成13年3月23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	Preparation and evaluation of pasty injectable devices consisting of biodegradable copolymer (ϵ -caprolactone/glycolic acid) and lignocaine (ペースト状生体内分解性高分子を用いたリドカイン含有注入製剤に関する研究)		
主査	筑波大学教授	医学博士	豊岡秀訓
副査	筑波大学教授	薬学博士	後藤勝年
副査	筑波大学助教授	医学博士	斎田幸久
副査	筑波大学助教授	医学博士	本間敏明

論文の内容の要旨

(目的)

硬膜外麻酔に用いられている局所麻酔薬は、麻酔効果持続時間が短いため、長期疼痛管理など麻酔効果の持続が必要な場合は、硬膜外腔にカテーテルを留置し持続的に局所麻酔薬を注入する方法がとられている。しかし、長期間のカテーテル留置は、感染などの合併症の危険性も高い。

本研究では、比較的分子量が小さく性状がペースト状であるグルコール酸と ϵ -カプロラクトンの共重合体(以下、PGCと略す)に着目し、リドカインを含有した注射針による注入が可能なペースト状徐放製剤を調整し、in vitroでリドカイン放出挙動を評価した。また、適切な放出挙動を示したリドカイン含有ペースト状製剤をウサギの硬膜外腔へ投与し、麻酔効果と血中リドカイン濃度について従来のリドカイン注射液と比較しその有用性を検討した。

(方法)

1) PGCの合成

脱水重縮合法により、分子量の異なるPGCを合成し、その物理化学的性質を検討した。

2) リドカイン含有PGC製剤の調整とin vitro薬物放出の評価

有機溶媒を使用せずに熔融法を用い、リドカインを含有するPGC製剤を調整し、物理化学的性質およびin vitroリドカイン放出挙動を検討した。

3) ウサギの硬膜外腔への投与試験

適切なin vitroリドカイン放出挙動を示したリドカイン含有PGC(数平均分子量:900)、リドカイン水溶液およびPGC単体をウサギの硬膜外腔へ投与した。リドカインの濃度は5%および10%とし、投与量はそれぞれ0.05mL/kgおよび0.15mL/kgとした。各製剤の効果は、知覚神経と運動神経のブロックの程度で判定した。

(結果)

1) PGCの合成

触媒を使用せずに脱水重縮合の反応時間を抑制することにより、数平均分子量900～2690のPGCを合成することが可能であった。合成した各PGCの粘性は、臨床で使用されている注射針で注入可能な程度であった。

2) リドカイン含有PGC製剤の調製と in vitro 薬物放出

リドカイン含有PGC製剤の調製は、有機溶媒を使用せずにPGCとリドカインを約70℃に加熱溶解することにより行うことができた。平均分子量900～2690のPGCを使用したリドカイン含有PGC製剤からの in vitro リドカイン放出は、24から48時間持続した。

3) ウサギの硬膜外腔へ投与試験

リドカイン含有PGCの投与群における効果持続時間は、リドカイン水溶液投与群に比べ5%製剤は知覚神経で4.2倍、運動神経で3.5倍、10%製剤は知覚神経で8倍、運動神経で9.8倍の持続を示した。血漿中リドカイン濃度の最高値は、リドカイン含有PGC投与群では水溶液投与群に比べ5%製剤で1/2、10%製剤で2/3以下であった。

(考察と結語)

PGCを基剤としたペースト状のリドカイン製剤は、ウサギの硬膜外腔投与試験においてリドカイン水溶液投与群に比べ明らかな運動・知覚ブロック効果の作用延長が認められ、さらに血漿中リドカイン濃度の推移からも製剤からのリドカインの放出が緩徐であることが推察された。一般的な高圧蒸気滅菌で無菌化が可能なPGCペースト状生体内分解性高分子を用いたリドカイン含有製剤は、新しいタイプの局所麻酔薬のDDS製剤として、臨床応用しうる可能性をもっていると考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

薬剤の効果を最大限に発揮させ、かつ副作用を最小にすることを目的としたDDS (Drug Delivery System) の開発は多岐の薬剤に及んでいるが、局所麻酔薬の徐放化に関しては報告が少ない。本研究で開発したペースト状のリドカイン含有製剤は無菌化が容易であり、かつ針やカテーテルを用いた通常製剤と同様の注入が可能である点に特徴がある。動物実験により得られた結果、すなわち通常製剤と同量のリドカインで麻酔範囲の減少を伴わずに麻酔持続時間の大幅な延長が見られたことは、本剤が単に“徐放”にとどまらない特性を有する可能性を示唆するものであり注目に値する。今後神経毒性などの点がクリアされれば臨床応用も期待できよう。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。