

Table 2 Tissue concentration of radioactivity ($\mu\text{g eq. of fibrinogen/g or ml}$) after treatment with HG-4 containing ^{125}I -fibrinogen to the rat muscle wound

Tissue	Time after treatment				
	8 hrs	1 day	3 days	7 days	14days
Brain	0.04±0.01	0.08±0.01	0.08±0.03	0.04±0.01	0.02±0.01
Thyroid	2,035±396	4,448±471	6,984±630	7,888±847	1,628±463
Lymph node (Ln. mandibulares)	0.12±0.11	0.18±0.27	0.37±0.19	0.04±0.04	0.00±0.00
Salivary gland Lacrimal gland	0.33±0.04	0.49±0.05	0.49±0.10	0.17±0.02	0.04±0.01
Heart	0.24±0.06	0.43±0.04	0.37±0.11	0.12±0.03	0.02±0.01
Lung	0.50±0.09	0.77±0.02	0.69±0.07	0.26±0.03	0.06±0.01
Thymus	0.20±0.01	0.30±0.04	1.08±1.36	0.07±0.02	0.00±0.00
Liver	0.38±0.03	0.66±0.04	0.69±0.14	0.44±0.09	0.05±0.01
Spleen	0.34±0.05	0.54±0.05	0.46±0.08	0.17±0.02	0.06±0.03
Kidney	1.04±0.17	1.13±0.06	0.92±0.15	0.47±0.07	0.11±0.02
Adrenal	0.05±0.04	0.61±0.56	0.12±0.12	0.24±0.42	0.52±0.28
Testis	0.35±0.03	0.47±0.06	0.44±0.08	0.12±0.01	0.02±0.002
Muscle (M. gastrocnemius)	0.13±0.03	0.20±0.03	0.20±0.02	0.07±0.01	0.02±0.002
Blood	0.98±0.16	1.56±0.15	1.27±0.19	0.44±0.03	0.10±0.01

Each value is the mean±S. D. of three rats

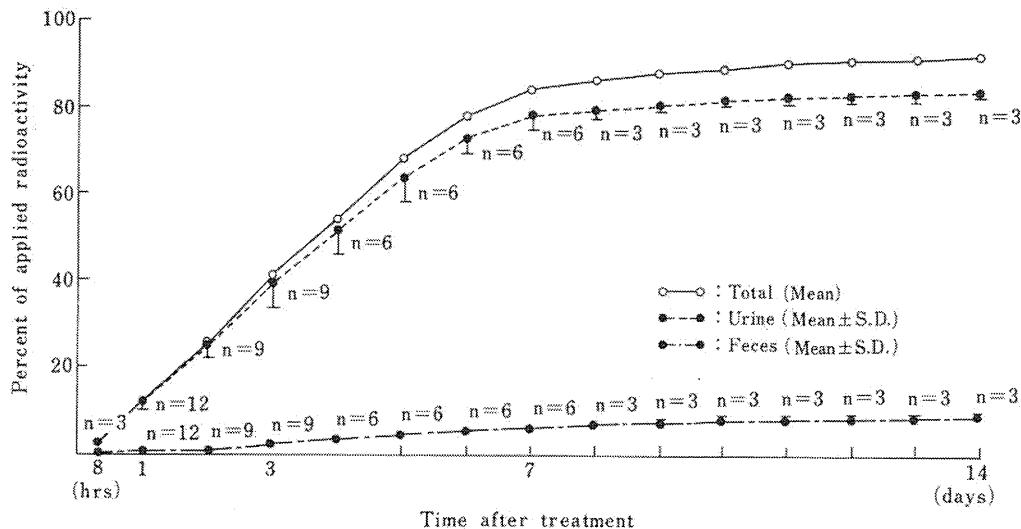


Fig. 5 Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces after treatment with HG-4 containing ^{125}I -fibrinogen to the rat muscle wound

とおりにある。処置後7日目までに尿と糞中にそれぞれ78.1%および6.1%の放射能が排泄され、14日目までにはそれぞれ83.8%および8.5%、合計92%が排泄された。

考 察

フィブリンゲルの生体内挿入試験においては、皮下および腹腔内ともに、挿入後1日目か

(3779)

ら7日目のフィブリン残存率はほぼ同様の推移を示し、7日目には挿入したフィブリン量の40~50%が挿入部に残存していた。

また¹²⁵I標識フィブリノゲンを胃および筋肉の切開創に塗布し、放射能を追跡したところ、胃および筋肉ともに処置後3日目までに塗布部の放射能は約1/2に減少し、7日目にはほとんど消失していた。

また組織への放射能の分布に関しては、胃または筋肉のいずれに使用した場合にも甲状腺を除き高い分布を示した臓器はなかった。甲状腺への分布が高かったのは、ヨウ素の生理的な取り込みによるものと考えられる。放射能のほとんどは尿中に排泄され、塗布後7日目までの排泄量は約80%に達した。

以上の結果から、HG-4の主成分であるフィブリノゲンは、適用局所から吸収された後、特定の臓器に長期間蓄積されることなく主に尿中に排泄されることが示唆された。

結 論

HG-4の生体内動態のうち、吸収、分布および排泄についてラットを用いて検討し、次のような成績が得られた。

1) HG-4で作製した平板状のフィブリンゲルを皮下もしくは腹腔内に挿入した場合、挿入後7日目までに50~60%のフィブリンが吸収された。

2) ¹²⁵I標識フィブリノゲンを含むHG-4を胃あるいは筋肉に塗布した場合、塗布部の放射能は処置後3日目に約1/2となり、7日目までにはほとんど消失した。また全身の諸臓器では、甲状腺以外には顕著な放射能蓄積は認められず、放射能は主に尿を介して排泄された。

文 献

- 1) 中村紀夫：臨床外科，40(1)，161~166，1985
- 2) 田村茂樹ほか：新薬と臨床，35(7)，205~215，1986
- 3) 山本信子ほか：基礎と臨床，23(10)，3744~3750，1989
- 4) 志垣隆通ほか：基礎と臨床，23(10)，3751~3758，1989
- 5) 志垣隆通ほか：基礎と臨床，23(10)，3760~3774，1989
- 6) Blombäck, B. et al. : Ark. Kem., 10, 415~443, 1956
- 7) 関 正利ほか：“実験動物の血液学”，ソフトサイエンス社，東京，1981，pp. 332~333

*

*

*

フィブリン接着剤 (ボルヒール®) の歯科領域への応用効果
(2) インプラント埋入処置, 歯肉剝離搔爬処置などへの応用

高橋 淳*, 土屋友幸, 大橋 淳**
渡辺直彦, 内田隆徳***, 山内芳裕***

Effects of Using Fibrin Glue (Bolheal®) in the Field of Dental Treatment
(2) Use in Implant Insertions and Flap Operations

ATSUSHI TAKAHASHI*, TOMOYUKI TSUCHIYA, JUN OHASHI**
NAOHICO WATANABE, TAKANORI UCHIDA*** and YOSHIHIRO YAMAUCHI***

*Department of Pediatric Dentistry, School of Dentistry,
Aichi-Gakuin University,
(Chief: Prof. Haruo Nakagaki)*

** Takenoko Dental Clinic*

*** Ohashi Dental Clinic for Children*

**** The Chemo-Sero Therapeutic Research Institute*

This is a report on the favorable use of fibrin glue (Bolheal®) in the field of dental treatment for the insertion of implants, flap operations and others.

Research was based on 75 cases comprising 29 implants, 20 implants with bone grafting, 1 flap operation, 18 flap operations with bone grafting, 3 pedicle grafts, 1 vestibular extension and 2 gingiva transplants. Suturing was also performed in some of those implant and grafting cases.

The results are summarized below:

1) Incision obliteration was performed for implant insertions with Bolheal or with Bolheal without suturing. Out of 49 cases in which bone grafting accompanied the implant, there was only one case of suspected post-operation infection, but this had completely cleared up after 6 days using a gargle and antibiotics.

2) As for symptoms of discomfort following the implant, even in the case of edema which occurs most frequently, the prognosis was very favorable.

3) After the modified Widman flap surgery used in flap operations, Bolheal was sprayed on the defective bone area and the graft was firmly laminated. With the use of Bolheal it is possible to maintain a three-dimensional shape with the graft.

4) By using Bolheal for free gingival grafting it was possible to fix the graft firmly without suturing and to prevent necrosis of the graft at the same time.

愛知学院大学歯学部小児歯科学講座 (主任代行: 中垣晴男教授)

* 福井県たけの子歯科

** 愛知県大橋小児歯科

*** (財) 化学及び血清療法研究所

(平成8年9月27日 受付)

(平成8年11月12日 受理)

Key words: fibrin glue, Bolheal[®], implant, flap operations

I. 緒 言

生体の修復機転の一つである創傷治癒過程を順調に営ませるためには、患者の栄養状態などの全身的因子のみならず、局所的条件を整えることが重要であり、生体組織接着剤の応用もその方策の一つに挙げられている。

長尾ら¹⁾は、消化管吻合例におけるフィブリン接着剤使用群と非使用群の縫合不全発生率を比較した時の効果を、中村ら²⁾は、消化管縫合不全や瘻孔の治療にフィブリン接着剤が有効であったと報告している。しかしながら、これらの報告に使用されたフィブリン接着剤は、ウシ由来のトロンビンを含有している。

嘉悦ら³⁾は、加熱処理ヒト・フィブリノゲン、加熱処理ヒト・トロンビン、加熱処理ヒト・XIII因子、アプロチニンおよび塩化カルシウムの5成分を配合したフィブリン接着剤（ボルヒール[®]）を報告している。本剤の特徴としては、国内献血由来の血漿が原料である、ヒトの生理的血液凝固機序に基づき自然な創傷治癒を助ける、ヒト由来の純度の高いフィブリノゲン、トロンビン、血液凝固第XIII因子を使用している、創傷治癒に関与する血液凝固第XIII因子の含有量を多くしている、調整操作が簡便で溶解性にすぐれ有効に使用できる、ウイルス不活性化のために加熱処理を施しているなどの点である。

このフィブリン接着剤は、一般外科、消化器外科、形成外科、心臓血管外科、脳神経外科など多くの領域で臨床応用され、その有用性が報告されている⁴⁻⁸⁾。

今回われわれは、1991年に本邦で開発され、フィブリノゲン、トロンビンともにヒト由来であるフィブリン接着剤（ボルヒール[®]）を、インプラント埋入処置、歯肉剝離搔爬処置などの歯科処置に応用して、良好な結果を得たので報告する。

II. 調査対象および方法

1. 調査対象

調査対象は、1992年4月から1993年11月まで

の間に、インプラント埋入処置、歯肉剝離搔爬処置などの適応症を有し、本調査に対する理解と協力のえられた40名の成人である。

調査対象症例数は、表1に示すようにインプラント手術29症例ならびに骨補填を伴うインプラント手術20症例、歯肉剝離搔爬術1症例ならびに骨補填を伴う歯肉剝離搔爬術18症例、有茎弁側方移動術3症例、盲嚢搔爬1症例、口腔前庭拡張術1症例、歯肉移植術2症例の計75症例である。なお、インプラントならびに骨補填を伴うインプラント手術の一部の症例は縫合手術を併用した。

表1. 調査対象症例数 (例)

	男	女	計
インプラント	14	15	29
インプラント+骨補填	16	4	20
歯肉剝離搔爬	1	0	1
歯肉剝離搔爬+骨補填	5	13	18
有茎弁側方移動	1	2	3
盲嚢搔爬	1	0	1
口腔前庭拡張	1	0	1
歯肉移動	0	2	2
計	39	36	75

2. 使用薬剤

本調査に使用したボルヒールは、血液凝固の最終段階で形成されるフィブリンの作用を利用して、組織の接着、閉鎖を行うものであり、フィブリノゲン、血液凝固第XIII因子、トロンビン、塩化カルシウムおよびアプロチニンの5つの成分から構成されている。

本剤は、図1に示すような調剤器セットとして提供されており、使用に際しては、フィブリノゲン凍結乾燥粉末（バイアル1）をフィブリノゲン溶解液（バイアル2）全量で溶解しA液とする。次いでトロンビン凍結乾燥粉末（バイアル3）をトロンビン溶解液（バイアル4）全量で溶解しB液とする。これら溶解したA、B

両液の等容量を接着、閉鎖部位に重層または混合して適用する。今回は、加圧ポンプを使用して2液が同時に塗布面で混合するように噴霧できるスプレー式塗布法を適用した。

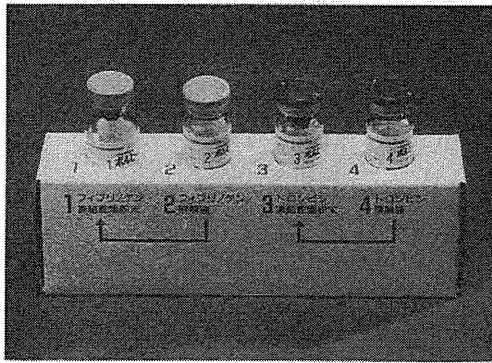


図1. ボルヒール調剤器セット

Ⅲ. 結 果

1. インプラントならびに骨補填を伴うインプラント症例への応用効果

インプラント埋入手術を施術した成人女性15名、男性14名に対し、縫合処置併用あるいはボルヒール単独で縫合処置を行わずに切開創の閉鎖をおこなった。また、女性4名、男性16名に対してインプラント処置と同時に骨補填、あるいはインプラント処置の術前に歯槽骨巾を拡大する目的で骨補填処置を施術した症例に対し同様にボルヒールを縫合処置と併用して手術を実施した。表2にインプラントならびに骨補填を伴うインプラント症例の一覧表を示してある。

図2は骨補填による上顎洞挙上手術にボルヒールを応用した症例を示す。図2-①は、右

表2. ボルヒール応用症例 (1)

インプラント						インプラント + 骨補填					
NO	氏名	性別	年齢	部位	手術日	NO	氏名	性別	年齢	部位	手術日
1	K・K	男	32	76	H. 5. 1. 11	1	K・K	女	68	7-1	H. 5. 3. 8
2	Y・E	男	47	7-4	H. 5. 7. 20	2	T・K	男	57	7-1	H. 5. 10. 5
3	Y・Y	男	57	7-3	H. 5. 11. 5	3	T・K	男	54	5 + 5	H. 4. 4. 16
4	N・K	男	38	7 + 7	H. 4. 7. 27	4	M・H	男	46	7 + 7	H. 4. 3. 5
5	N・K	男	38	7 + 7	H. 5. 1. 16	5	F・M	男	51	51	H. 5. 10. 8
6	F・T	男	65	3-7	H. 4. 11. 19	6	S・N	男	45	67	H. 5. 10. 8
7	K・Y	男	38	4-7	H. 4. 4. 9	7	K・K	男	48	76 67	H. 5. 11. 16
8	A・H	男	67	7-4	H. 5. 7. 2	8	T・S	男	47	654 67	H. 6. 3. 7
9	A・H	男	67	7 + 7	H. 5. 6. 4	9	K・T	男	43	7 4-7	H. 6. 1. 20
10	I・K	男	61	5 + 5	H. 4. 3. 5	10	K・T	男	43	7-4	H. 6. 3. 10
11	S・K	男	61	67	H. 4. 9. 7	11	K・E	女	45	76	H. 6. 6. 24
12	H・Y	女	53	7 + 7	H. 3. 11. 14	12	K・E	女	45	67	H. 6. 7. 15
13	H・Y	女	53	4-7	H. 4. 3. 14	13	T・K	男	37	234	H. 6. 3. 29
14	N・S	女	49	7 + 7	H. 5. 6. 12	14	H・Y	男	57	567	H. 6. 8. 22
15	B・K	女	74	7 + 7	H. 4. 5. 11	15	N・T	男	45	(シングルスタンド) 11	H. 4. 6. 11
16	K・T	女	46	7-4 7-4	H. 4. 12. 14	16	N・H	男	61	(シングルスタンド) 13	H. 5. 6. 19
17	K・S	女	70	7 + 7	H. 4. 1. 31	17	T・T	男	37	(シングルスタンド) 1	H. 4. 3. 19
18	Y・K	女	50	7-4	H. 4. 3. 13	18	T・Y	女	62	(シングルスタンド) 3	H. 5. 3. 23
19	U・S	女	45	4-7	H. 2. 3. 18	19	T・T	男	62	(シングルスタンド) 13	H. 6. 3. 4
20	S・F	女	38	4	H. 4. 3. 27	20	U・S	男	40	(シングルスタンド) 1	H. 6. 5. 12
21	A・Y	女	51	7-3	H. 4. 8. 28						
22	T・K	女	40	5-7	H. 4. 6. 12						
23	S・S	女	38	7-4	H. 4. 6. 8						
24	S・Y	女	47	4 + 4	H. 6. 1. 10						
25	M・Y	女	28	7-4	H. 5. 8. 5						
26	S・G	男	45	4-7	H. 6. 4. 15						
27	T・Y	男	59	1	H. 6. 4. 7						
28	S・M	女	37	7	H. 6. 7. 26						
29	N・T	男	53	67	H. 6. 8. 1						

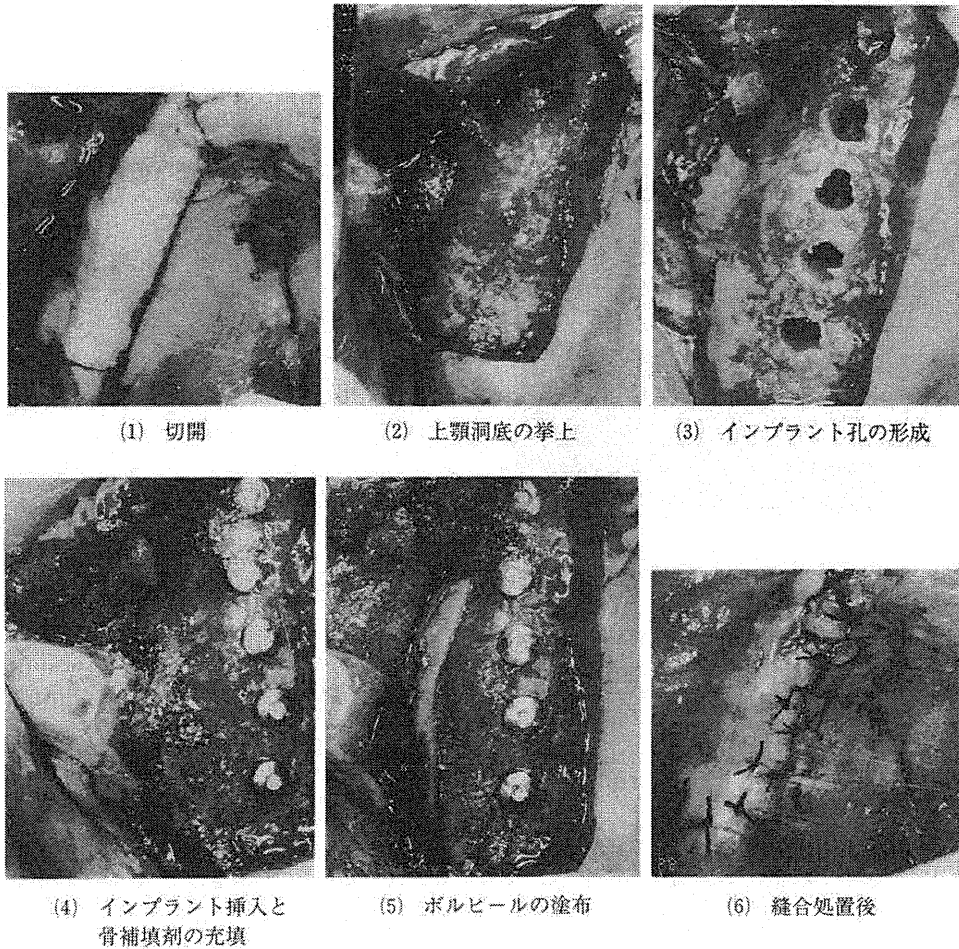


図2. 骨補填剤による上顎洞挙上手術にボルヒールを応用した症例

側側切歯部から臼後結節部にかけて歯槽頂より口蓋側10ミリに切開を加えた状態を示してある。図2-(2)に示すように、粘膜骨膜弁を頬骨弓直下まで剝離し上顎洞頬側より上顎洞粘膜を穿孔しないように開窓し、注意深く上顎洞粘膜を剝離しながら上顎洞底を挙上した。図2-(3)は、挙上した上顎洞粘膜を穿孔しないようにインプラント孔を形成したところを示してある。次いで、インプラント挿入と同時にボルヒールを含浸させた骨補填材を上顎洞底が挙上されたスペースに充填した(図2-(4))。図2-(5)は、コラーゲン皮膜を接着固定し粘膜骨膜弁縫合時の擦れの発生を防止するとともに、開窓部より上皮結合組織の迷入を防止するためにスプレー

式塗布法によりボルヒールを同部に塗布したところを示してある。最後に、接着されたコラーゲン皮膜と骨上にボルヒールを塗布し粘膜骨膜弁をボルヒール製剤の過剰ゲルを絞り出す様に外科用スポンジを用いて約20秒間指圧による圧接を行い、粘膜骨膜弁を接合してから縫合した(図2-(6))。図3に本症例の術前と術後のパノラマX線写真を示してある。

図4は、臼歯部歯槽骨の頬舌径の拡大にボルヒールを応用した症例を示す。図4-(1)に中程度の歯槽骨吸収が見られる右側臼歯部の術前状態を示してある。同部にインプラントによる欠損補綴を施術するために歯槽骨頬舌径の拡大を計画した。図4-(2)は、歯槽骨頬舌径の拡大に

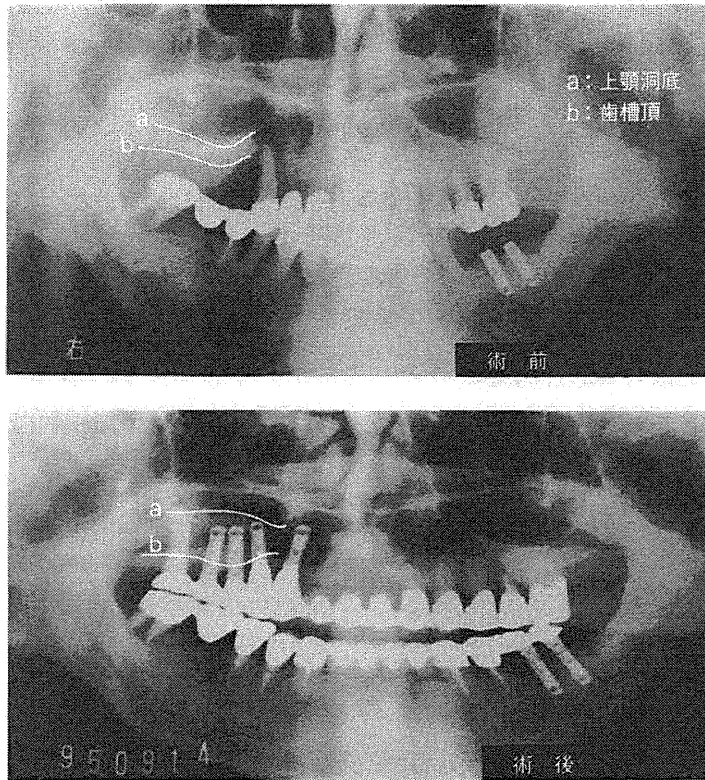


図 3. 骨補填剤による上顎洞底の挙上

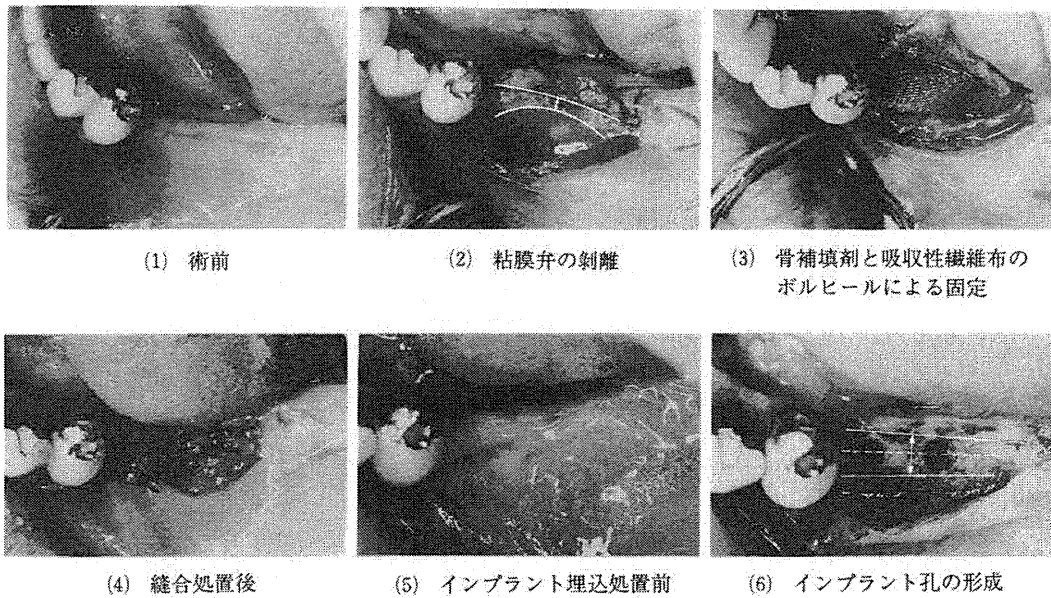


図 4. 臼歯部歯槽骨の頬舌径の拡大にポリヒールを応用した症例

よる体積の増加に対応するために齶頬移行部に切開線を設計し、歯槽頂まで粘膜弁を剝離し、さらに歯槽頂より舌側に向けて粘膜骨膜弁を剝離翻転したところを示してある。切開部には頬舌径3mm程のナイフエッジ状の歯槽骨が観察された。次いで、ボルヒールを含浸させた骨補填材を歯槽骨巾拡大を必要とする部位に三次元的に接着固定し、さらにその上に上皮結合組織の迷入を防止するために、スプレー式塗布法によりボルヒールを塗布し、吸収性繊維布(バイクリルメッシュ)を接着固定した(図4-(3))。この方法により、バイクリルメッシュの偏位を防止するために複雑な金属ネジによる固定や縫合固定をすることなく、ボルヒールの接着効果により一次安定性を確保することが可能である。図4-(4)は、接着されたバイクリルメッシュと骨上にボルヒールを塗布した粘膜骨膜弁および粘膜弁を、図2に示す症例と同様に、約20秒間指圧により圧接し粘膜を骨膜に縫合した。図4-(5)は、二次インプラント埋入手術前の状態を示してあるが、ボルヒールの優れた創傷治癒促進効果により順調な治癒状態が認められ

た。図4-(6)は、十分な付着歯肉の幅が獲得された歯槽頂に切開を加え、粘膜骨膜弁を剝離し4.25mmのインプラント孔を形成した状態を示してある。術前は約3mmであった歯槽骨巾が約8.5mmに増加し、ボルヒールの接着固定効果による骨補填材の三次元的な形態保持効果と、バイクリルメッシュの接着固定効果が観察された。

なお、創面の術後状態については、骨補填を伴うインプラント処置の症例において、術後感染を疑われる症例が1症例見られたが、含嗽剤と抗生剤の投与により6日後には完全に消退した。

2. 歯肉剝離掻爬術ならびに骨補填を伴う歯肉剝離掻爬術症例などへの応用効果

歯肉剝離掻爬術ならびに骨補填を伴う歯肉剝離掻爬術症例などへの応用症例を、表3に示してある。歯肉剝離掻爬術男性1名、歯肉剝離掻爬術と同時に骨補填処置を女性13名、男性5名の症例にボルヒールを応用した。

歯肉剝離掻爬は、モディファイドウィドマン法の通例に従い歯肉溝部に2次切開を行った上

表3. ボルヒール応用症例(2)

歯肉剝離掻爬術 + 骨補填						歯肉移動術					
NO	氏名	性別	年齢	部位	手術日	NO	氏名	性別	年齢	部位	手術日
1	K・H	男	59	467	H. 4. 8. 1	1	M・S	女	56	6	H. 5. 4. 6
2	H・T	女	46	7	H. 4. 10. 31	2	H・A	女	52	4	H. 5. 9. 4
3	Y・T	女	71	3	H. 5. 4. 20	歯肉剝離掻爬術					
4	K・T	男	44	37654	H. 6. 9. 2	NO	氏名	性別	年齢	部位	手術日
5	W・J	男	59	4567	H. 6. 9. 1	1	T・J	男	59	4-7	H. 5. 4. 23
6	Y・H	男	61	67	H. 6. 8. 30	盲嚢掻爬術					
7	Y・S	女	61	32 123	H. 5. 11. 3	NO	氏名	性別	年齢	部位	手術日
8	Y・S	女	61	4567	H. 6. 9. 14	1	S・M	男	45	1-3	H. 5. 12. 14
9	I・K	女	42	321 123	H. 6. 9. 14	有蓋歯肉弁移動術					
10	S・M	女	45	7654	H. 6. 7. 8	NO	氏名	性別	年齢	部位	手術日
11	S・M	女	45	7654	H. 6. 7. 19	1	S・E	女	32	1	H. 6. 9. 3
12	S・M	女	45	4567	H. 6. 8. 1	2	W・M	女	40	1 1	H. 6. 7. 2
13	I・Y	女	41	457	H. 6. 6. 10	3	T・K	男	57	2	H. 5. 10. 28
14	I・Y	女	41	854	H. 6. 6. 24	口腔前庭拡張術					
15	I・Y	女	41	321 13	H. 6. 7. 8	NO	氏名	性別	年齢	部位	手術日
16	I・Y	女	41	854	H. 6. 7. 22	1	I・K	男	61	76 67	H. 4. 6. 15
17	K・K	男	48	3 3	H. 5. 7. 23						
18	H・K	女	58	6	H. 5. 5. 17						

で粘膜骨膜弁を剥離し、不良肉芽の掻爬後ルートプレイングおよび塩酸テトラサイクリンによる根面処理を行った。骨欠損部に対してボルヒール調剤器セットを用い、スプレー式塗布法によりボルヒールを骨欠損部に塗布し、骨補填材を積層固定した。

本法を応用することにより、ボルヒールの接着効果により骨欠損形態に適合するように、モデリングした骨補填材を三次元的に形態保持することが可能である。さらに骨面および歯根セメント質部にボルヒールを塗布し、粘膜骨膜弁をボルヒール製剤の過剰ゲルを絞り出す様に、外科用スポンジを用いて約 20 秒間指圧により圧接し粘膜骨膜弁を接合した。いずれの症例も術後 1 週間目の歯周ポケットは 1～2 mm と良好な成績を示した。また、同時に骨補填処置を行った症例においては術後 1 週間目の歯周パック除去時に骨補填材の流出は全症例に見られなかった。

3. 遊離歯肉移植術などへの応用効果

図 5-(1)は術前の右側第一小臼歯で、頬側付着歯肉が 0 mm の状態を示してある。図 5-(2)は、同部頬側歯肉を切開拡張した部位に、上顎口蓋より採取した歯肉上皮結合組織を試適しているところである。移植片は、拡張面積と同一の角化上皮と結合組織及び拡張部歯根側のポケット状切開部に挿入することにより栄養供給を受ける結合組織部とから成っている。図 5-(3)は、ボルヒール調剤器セットを用い、スプレー式塗布法によりボルヒールを塗布した上で移植片を同部に接着固定し、外科用スポンジで指圧により圧接固定した状態を示す。図 5-(4)に示すように、術後 1 か月で移植片は完全に生着し安定した付着歯肉を形成した。また、図 5-(5)に示すように上顎移植片供給側に対しても、牛皮コラーゲンをボルヒールのスプレー式塗布法で接着固定することにより、術後 3 週間で組織陥窪を形成することなく治癒した。

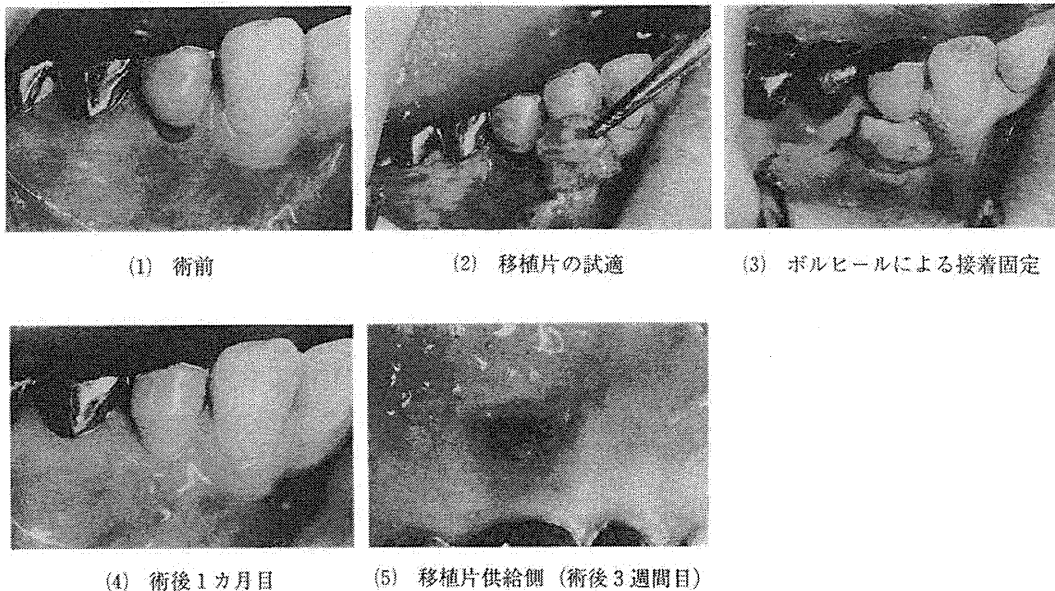


図 5. 歯肉移植術にボルヒールを応用した症例

IV. 考 察

1. ボルヒールについて

ボルヒールは、ヒト由来のフィブリノゲンおよびトロンビンを主成分としたフィブリン接着剤である。このフィブリン接着剤は、フィブリンにトロンビンを作用させることにより生成されるフィブリンの膠着性を利用した生体組織接着剤で、主として外科領域で使用され、組織の接着、閉鎖、創傷治癒促進効果が期待されるものである。

今日、血液製剤とくに凝固因子製剤について、製剤を介してのウイルス感染の問題が指摘され、安全性確保の面から種々の対策がなされている。今回使用したフィブリン接着剤ボルヒールは、構成成分にヒト血漿由来のフィブリノゲン、トロンビン、血液凝固第ⅤⅢ因子を含有しており、本剤についてもウイルス感染に対する安全性の確保が要求される。血漿分画製剤の混入ウイルス対策として、須藤ら⁹⁾は、目的成分の精製工程において、分別沈澱法、クロマトグラフ法、濾過法などにより、ウイルスを効果的に分離除去して混入ウイルス量を減少させた上で、さらに高いウイルス不活性効果の期待できる不活性化法を併用することにより、ウイルス感染性の確実な排除が可能であると述べている。そしてボルヒールの構成成分であるフィブリノゲン（血液凝固第ⅤⅢ因子添加）は65℃144時間、トロンビンは65℃96時間の乾燥加熱処理により、フィブリノゲンの凝固能やトロンビンの活性を保持しつつ、ウイルス感染性を十分に排除できることを報告している。

2. 歯科領域へのボルヒールの応用効果について

骨補填材による上顎洞底の挙上処置においては、顆粒状の骨補填材をボルヒールによって凝固し固形化することにより、挙上されたアコーディオン状の不安定な上顎洞粘膜を安静に保つことができた。さらに、比較的小さな範囲の偶発的上顎洞粘膜の穿孔に対しても、骨補填材の鼻腔流出を防ぐのに役立つと考える。また、インプラント手術後に遭遇する浮腫に対しては、全ての症例で良好な予後結果がみられた。これ

は、一般的な縫合処置と異なって、ボルヒールを用いることにより骨膜、骨接合部の止血および接着が確実に行われるために骨膜下血腫の発現を防止するためと考えられる。

上尾ら¹⁰⁾は、消化器外科領域にボルヒールを応用し、肝、脾などの実質臓器の切離面の出血や消化液漏出に対して、従来は縫合や結紮を用いることが多かったが、ボルヒールを使用することにより簡便かつ確実に切離面の閉鎖を行うことができ、止血操作に費やす時間と労力は著明に減少したと述べている。

われわれの症例においても、骨補填材の一次固定において顆粒状の材料の安定性をボルヒールにより三次元的に固定することが容易に可能となり、手術能率の向上に寄与した。それに加えて、術後約1週間にわたりフィブリンの上皮排除作用が期待されることから、上皮結合組織が骨補填材中にダウングロスすることを防止することにより、よりの確に充填体積の確保が可能になるものと考えられる。

従来、遊離歯肉移植に際しては、移植片が比較的小さいためにデリケートな縫合手術が要求されるが、ボルヒールを応用することにより縫合処置を行うことなく、移植片の固定が可能となり、さらに移植片の組織細胞を破壊することがないので移植片の壊死を防止することができた。田川ら¹¹⁾は、ラット皮膚および胃切開創にボルヒールを応用し、ボルヒールは縫合に比較し、適用直後の接着力および治癒の促進効果を有する点で優れ、縫合と同等以上の効果を有するものと考えられる。また、縫合と併用することにより、縫合部の補強および適用局所治癒を促進できるものと考えられると述べている。

以上のように、歯科領域におけるボルヒールの応用は、止血効果、接着効果、創傷治癒効果のいずれにおいても、きわめて有効なものであることが明らかになった。

V. 結 論

われわれは、本邦で開発され、フィブリノゲン、トロンビンともにヒト由来であるフィブリン接着剤（ボルヒール®）を、インプラント埋

入処置，歯肉剝離搔爬処置などの歯科処置に応用して，良好な結果を得たので報告した。

調査対象は，1992年4月から1993年11月までの間に，インプラント埋入処置，歯肉剝離搔爬処置などの適応症を有し，本調査に対する理解と協力の得られた40名の成人である。

調査対象症例数は，インプラント手術29症例ならびに骨補填を伴うインプラント手術20症例，歯肉剝離搔爬術1症例ならびに骨補填を伴う歯肉剝離搔爬術18症例，有茎弁側方移動術3症例，盲嚢搔爬1症例，口腔前庭拡張術1症例，歯肉移植術2症例の計75症例である。なお，インプラントならびに骨補填を伴うインプラント手術の一部の症例は縫合手術を併用した。

結果を要約すると，以下のようであった。

1) インプラント埋入手術においては，縫合処置併用あるいはボルヒール単独で縫合処置を行わずに切開創の閉鎖を行った49症例中48症例に良好な予後がみられた。なお，骨補填を伴うインプラント処置の症例において，術後感染を疑われる症例が1症例見られたが，含嗽剤と抗生剤の投与により6日後には完全に消退した。

2) インプラント手術直後の不快症状として，最も発現頻度の高い浮腫に対しても良好な予後結果がみられた。

3) 歯肉剝離搔爬術は，モディファイドウィドマン法による処置後，スプレー式塗布法によりボルヒールを骨欠損部に塗布し，骨補填材を積層固定した。ボルヒールを応用することにより，骨補填材を三次元的に形態保持することが可能となった。

4) 遊離歯肉移植に際しては，ボルヒールの応用により縫合処置を行うことなく，移植片の固定が可能であった。さらに移植片の組織細胞を破壊することがないので移植片の壊死を防止することができた。

文 献

- 1) 長尾房大ほか：フィブリン接着剤(BI0.022)の消化管吻合における有用性の検討。外科診療。29：978～988。1987。
- 2) 中村紀夫ほか：消化管の縫合不全および瘻孔に対するフィブリン接着剤の臨床応用(第2報)。臨床外科。40：569～573。1985。
- 3) 嘉悦 洋ほか：フィブリン接着剤の最適配合比についての検討。基礎と臨床。23：3735～3743。1989。
- 4) 長尾房大ほか：ボルヒール(HG-4)の消化器・一般外科領域における有用性の検討。基礎と臨床。23：4655～4660。1989。
- 5) 長尾房大ほか：ボルヒール(HG-4)の消化器外科領域における臨床試験成績。基礎と臨床。23：4639～4644。1989。
- 6) 楠本健司ほか：形成外科領域におけるフィブリン接着剤(ボルヒール)の臨床応用。基礎と臨床。24：7147～7153。1990。
- 7) 新井達太ほか：ボルヒール(HG-4)の心臓・血管外科領域における有用性。基礎と臨床。23：4669～4678。1989。
- 8) 片倉隆一ほか：ボルヒール(HG-4)の脳神経外科領域における有用性の検討。基礎と臨床。23：4679～4683。1989。
- 9) 須藤博之ほか：加熱処理によるボルヒール(HG-4)のウイルス感染に関する安全性の検討。基礎と臨床。23：4915～4920。1989。
- 10) 上尾裕昭ほか：加熱処理フィブリノゲン含有接着剤(HG-4)の消化器外科領域における有用性の検討。基礎と臨床。23：4655～4660。1989。
- 11) 田川力一ほか：ボルヒール(HG-4)のラット皮膚および胃切開創における効果。基礎と臨床。23：3790～3796。1989。

近畿大学医学部整形外科

●納入機器

セルブプロセッシング・アイソレータ

バイオクリーンベンチ:MVCV-B131FX1台

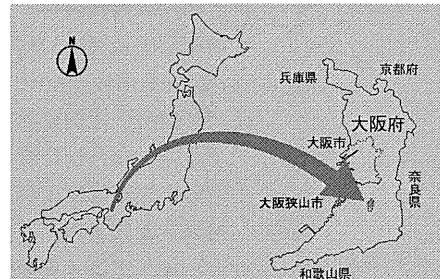
マルチガスインキュベータ:MCO-5M(UV)×1台

超低温フリーザ:MDF-U383×1台

薬用保冷庫:MPR-411FR×1台

近畿大学初のCPCを導入、軟骨細胞の培養移植による障害克服の道を拓く

大阪平野南部、大阪狭山市のニュータウンの一角にそびえる近畿大学医学部は、附属病院に加え堺病院・奈良病院に合計1936の病床を持って、研究・教育・診療に取り組んでいます。「優れた臨床医の育成」を教育目標とし、現在全国でも進んだ医学教育が行われています。各講座及び医学部共同研究施設には極めて高度の研究設備と優れた人材が配置され、国際的に評価の高い研究業績を挙げる一方、患者さんに最新医学の成果を提供できるよう努められています。中でも整形外科では近畿大学では初めてのCPCを導入、軟骨細胞の培養と移植治療に取り組まれています。医学部講師の朝田氏と助手の橋本氏にお話をうかがいました。

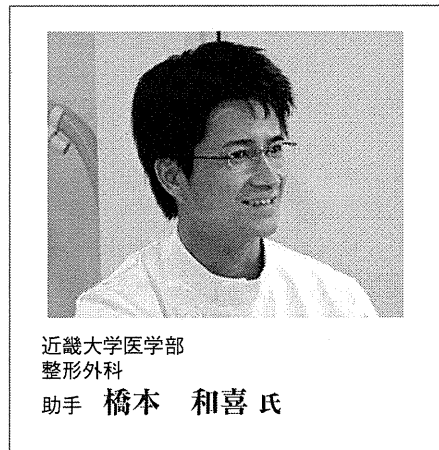


近畿大学医学部整形外科

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2
TEL 072-366-0221 FAX 072-366-0206



近畿大学医学部
整形外科
医学部講師 朝田 滋貴氏



近畿大学医学部
整形外科
助手 橋本 和喜氏

■〈アイソレータ〉の導入時期と
目的を教えてください

このセルブプロセッシングアイソレータを導入するまで、近畿大学にはCPCがありませんでした。細胞培養に関する研究は眼科の角膜培養を始め他の診療科、講座でも行われていますが、細胞治療を実施するとクリーンベンチで作業するというわけにはいきません。きちんとしたGMPに準拠するクリーンルームが必要になります。当初は従来タイプのクリーンルーム設置を考え情報を集めていたところ、サンヨーさんからセルブプロセッシング・アイソレータの提案をもらったわけです。アイソレータ自体を設置するクリーンルームの清浄度の要求は厳しくなく、設置面積が非常に小さいこと、予算・維持・運営管理の面、人が直接検体に触れないのでコンタミネーションの防止に有利な点など総合的に検討して導入を決めました。この装置は、「軟骨欠損に対する軟骨細胞の培養と移植」の目的に導入しましたが、近畿大学の倫理委員会をすでに通過していますが、今年の3月に導入したばかりで実際にはまだ本稼働に至っていません。現在は基礎的なテストを繰り返していると

ところで。実際に稼働した場合培養にかかる時間は約3週間です。これは細胞の増殖レーベルの問題とコンタミネーション予防の意味があります。長期に渡ると接触も増え、その分コンタミネーションの機会も増えるからです。

■軟骨欠損という
高齢者に対する治療ですか

一般的には高齢者の「変形性関節障害」を連想しますが、高齢者の場合は軟骨組織の細胞自体に再生能力があまりなく、培養しても増えにくいのです。また、移植しても生着しないことが多く、事実上高齢者には向きません。スポーツ外傷や一般外傷が元で「軟骨欠損」が生じますが、このような症例が治療対象となります。「前十字靭帯損傷」「膝蓋骨脱臼」などの場合、軟骨も同時に損傷を受ける場合が多いのです。軟骨はいくら待っても再生しにくい臓器なので、そのような患者さんに対して再生・移植の治療をしようと考えています。

■アイソレータ使用上の問題は

使い始めて感じたのがワーキングエリアが思

っていたより狭いです。限られた空間の中にいろんな装置がセットされているので仕方ない部分もありますが、もう少し広いと楽だったのですが。内部にラックなどを増設して器具を整理するなど工夫して使っています。アイソレータの端から端へものを移動させようとすると2人で手渡ししないとできませんが、これがなかなか面倒に感じます。

■将来への展望と問題点

移植の対象になる「軟骨欠損」という症例は、実はそれほど多くありません。日本では「前十字靭帯損傷」「膝蓋骨脱臼」という外傷は1000人に対して一人の割合といわれています。さらにその中で「軟骨欠損」を伴う症例数となるとさらに少ないわけです。広島大学では5年間で100例くらいの移植実績がありますがこれは飛び抜けた数字といわれています。千葉大学はアメリカに依頼し培養したものを送り返してもらって移植していますが10例未満と記憶しています。東京医科歯科大の場合は1年間で2例ほどと聞いています。これからの日本は、確実に高齢者社会となっていきます。そんな趨勢の中で、高齢者の「変形性関節障害」は当然関心の高い問題です。他の肉体が健康であっても膝関節に痛みがあると日常の活動が非常に制限されます。このような患者の治療に再生医療が応用できるような技術的・理論的な発展があればたくさんの方が救われるのですが、現状ではやはり人工関節に頼る治療しかできません。新たな将来技術を研究するには大きな予算が必要ですが、公的な研究費の支援は限られていて、潤沢ではありません。また、日常の運用に関しても、患者さんへの治療の説明、事務的な処理、研究・培養作業などに多くの時間がとられます。これはスタッフの数がまだまだ少ないということが原因です。このように楽観的な材料は少ないのですが、問題は一挙に解決するものではなく、一つひとつ解決策を探っていくしか方法がないと思います。

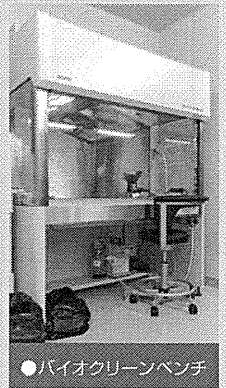
近畿大学セルプロセッシングアイソレータ再生医療細胞分離室



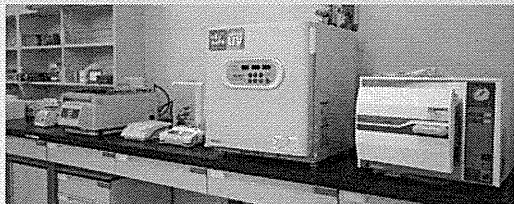
●数多くの備品類の整理にはハンガーが利用されている



●アイソレータが設置されているクリーンルーム。左の2重ドアには解放警報が付く



●バイオクリーンベンチ

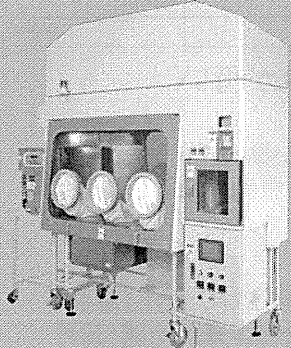


●周囲にはマルチガスインキュベータ(写真上)、超低温フリーザ、薬用保冷庫などが設置されている

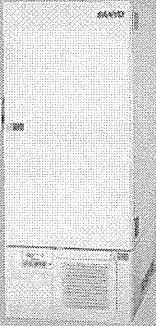


●クリーンルームの中央には作業スペースが確保されている

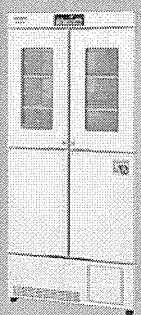
近畿大学医学部整形外科再生医療細胞分離室で活躍するサンヨーの機器



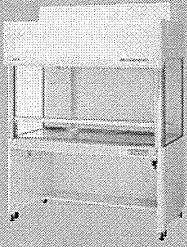
●セルプロセッシング・アイソレータ



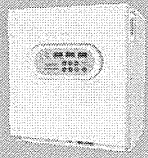
●超低温フリーザ
MDF-U383
333L -85℃



●薬用保冷庫
MPR-411FR
保冷部: 340L 20℃~14℃
フリーザー部: 82L -20℃~ -30℃



●バイオクリーンベンチ
MCV-B131F
レベル1 P1 強制循環排気式



●マルチガスインキュベータ
MCO-5M (UV)
49L 室温+5℃~50℃



三洋電機株式会社

コマースナルグループ メディカル事業本部
バイオメディカビジネスユニット
〒113-8434 東京都文京区本郷3丁目10番15号

http://www.sanyo.co.jp/cm/g/biomedical/

東日本営業部 北海道営業所 TEL 011-231-7113 FAX 011-271-0714
東北営業所 TEL 022-266-2133 FAX 022-215-5582
つくばマーケティングリサーチセンター TEL 029-837-1811 FAX 029-837-2836
東京営業所 TEL 03-5803-4040 FAX 03-5803-4037
南関東営業所 TEL 045-978-5134 FAX 045-978-5150

西日本営業部 中部営業所 TEL 052-551-0822 FAX 052-551-3490
近畿営業所 TEL 06-6994-4742 FAX 06-6994-3593
中四国営業所 TEL 082-247-7532 FAX 082-240-2701
岡山出張所 TEL 086-243-9061 FAX 086-243-9047
九州営業所 TEL 092-433-7340 FAX 092-433-7341

その需要はボイアのためは、



CPC運用の簡素化とコストダウンの一手法
セルプロセッシング・アイソレータ

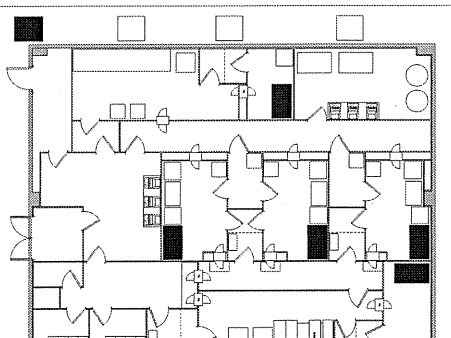
三洋電機株式会社
メディカル事業本部バイオメディカBU

高度先進医療の現状

- 再生医療・遺伝子治療など幹細胞を利用した医療技術開発が大学病院を中心に実施されている。
(トランスレーショナルリサーチ・臨床研究)
- 通常の医薬品と違い、原材料が生きている細胞を使用するため最終滅菌が不可能である
→細胞処理工程(活性化、培養など)に高度な無菌管理が必要である。
(特定生物由来医薬品同等のGMP管理レベルが必要)
- GMP準拠するために、日本全国で約50施設のセルプロセッシング施設が存在する。

セルプロセッシング施設

従来型のセルプロセッシング施設



セルプロセッシング施設

セルプロセッシング施設の最近の動向

- 臨床研究の段階が1ランク上がり、症例数が増加している。
第1段階: 5~6症例(年間) 安全性
第2段階: 10~30症例(年間) 多様性、有効性
- 実践的医療技術への展開が始まっている。
免疫療法(ベンチャー企業など)、美容外科

↓

生産性を重視する産業化への展開が始まっている。

セルプロセッシング施設

従来型CPC施設の問題点

- 生産性が低い(1ルーム1ドナー弊害)
- クリーンルーム施設の増大化
- 管理コストが非常に高い
- 厳密なチェンジオーバーが不可能
- 作業環境が非常に悪い

セルプロセッシング施設

1. 生産性が低い

- 交叉汚染防止・取り違い防止を実現するために1ルームにおいて、1患者の細胞しか取り扱えない。
- チェンジオーバー時に厳密なりセット(滅菌作業)ができない上に、清掃作業が煩雑・長時間必要(最低でも2日間)。
(GMP管理上、交叉汚染、取り違い防止が発生しない事を証明しなければならない)

■セルプロセッシング施設

2. クリーンルーム施設の増大化

- 安全キャビネットにおいて無菌操作エリア(グレードA)を担保するためには、バックグラウンドを無菌環境区域(グレードB)にする必要がある。
- また、グレードBを担保するためにはバックグラウンドをグレードCにする必要がある。
- 交叉汚染対策のため、専用の入口、出口を持つ必要がある。
- また、異なる作業エリアの空気の混合を防ぐため、エアロックを持つ必要がある。
- 専用の更衣・脱衣室を設ける必要がある。

■セルプロセッシング施設

2. クリーンルーム施設の増大化

施設管理

ゾーンによって管理が異なります。

ゾーン A	安全キャビネット ISO Class 4 (100/0.1)	安全キャビネットの バックグラウンド ISO Class 5 (100/0.5)
ゾーン B	クリーンルーム ISO Class 5 (100/0.5)	安全キャビネット / ISO Class 5 in Operation: ISO Class 6
ゾーン C	クリーンルーム ISO Class 6 (100/1)	安全キャビネット / ISO Class 6 in Operation: ISO Class 7
ゾーン D	クリーンルーム ISO Class 7 (100/10)	安全キャビネット / ISO Class 7 in Operation: ISO Class 8

■セルプロセッシング施設

2. クリーンルーム施設の増大化

安全キャビネット及びクリーンルームは開放系のため、バックグラウンド(周囲環境)の清浄度が求められる

■セルプロセッシング施設

3. 管理コストが非常に高い

- クリーンルーム施設の増大化に伴い、空調設備に関する保守・バリデーション(OQ)費用がかかる。(保守: HEPAなどのフィルター関係、センサー類、OQ: 清浄度、差圧、温湿度などの検証作業)
- 清浄度グレード毎の専用着衣が必要。
- 滅菌保証無塵衣(ヘッドカバー、マスク、オーバーオール、オーバーシューズ、手袋)が高価である。
- 1セット(約8000円)年間使用量: 500~1000枚
- 400万~800万?

■セルプロセッシング施設

4. 厳密なチェンジオーバーが不可能

- 現状CPC施設の場合、チェンジオーバー(取り扱う細胞が変わる場合)時の方法としては、ハザードキャビネット内は70%アルコールでの清拭(消毒)、部屋内は薬剤での拭き上げ(消毒)。
- 滅菌法を用いたリセットが実施できていない。
滅菌⇒乾熱法、高圧蒸気法、ガス法、放射線法、ろ過法
滅菌: 10⁻⁶(100万回に1個生き残る)
消毒: 微生物の数を減らす

■セルプロセッシング施設

4. 厳密なチェンジオーバーが不可能

患者Aさんの細胞調製を実施
↓
患者Aさんの汚染の可能性

無菌の保証確認? バリデートされた滅菌不可能
↓
患者Bさんの細胞調製

チェンジオーバー

キャビネット → キャビネット

キャビネットアルコール消毒
部屋清掃・消毒
↓
滅菌作業ではない
↓
微生物環境評価を実施

<細胞調製室> 開放系 → <細胞調製室> 開放系

(清掃・消毒作業1日、環境評価1日)

■セルプロセッシング施設

5. 作業環境が非常に悪い

- 現状のCPC施設では、作業員からの発塵を抑えるためにガウンテクニックを使用する。通常1次ガウン、2次ガウン、3次ガウンと重ね着を行なうため、室温22℃でも汗ばむ。
- また、マスクも2重に行なうため、息苦しく閉塞感が強い。

■セルプロセッシング・アイソレータ

必要とされる必要をただ利用する
モジュール化を実現した
閉鎖系隔離システムです

■セルプロセッシング・アイソレータ

セルプロセッシング・アイソレータのメリット

- グレードAの無菌操作が厳密に担保される
- 交叉汚染防止が徹底される
- 連続多検体対応による生産性の向上
- 専用エリアによる取り違い防止
- クリーンルーム施設の縮小化
- ランニングコストの低減
- 作業員への負担低減
- 拡張性の高さ(スケールUP)モジュール化

■セルプロセッシング・アイソレータ

グレードAの無菌操作が厳密に担保される

1. ワークエリアが閉鎖系であり、最大の汚染(発塵)源である人間を隔離できる。
(過酸化水素蒸気による除染による環境を維持)

ワークエリア (閉鎖系)

人間

グローブによる操作
汚染の発生源の隔離

■セルプロセッシング・アイソレータ

■セルプロセッシング・アイソレータ

CO2インキュベータ

HEPAフィルタ

グローブ

減菌バスボックス

細胞観察モジュール

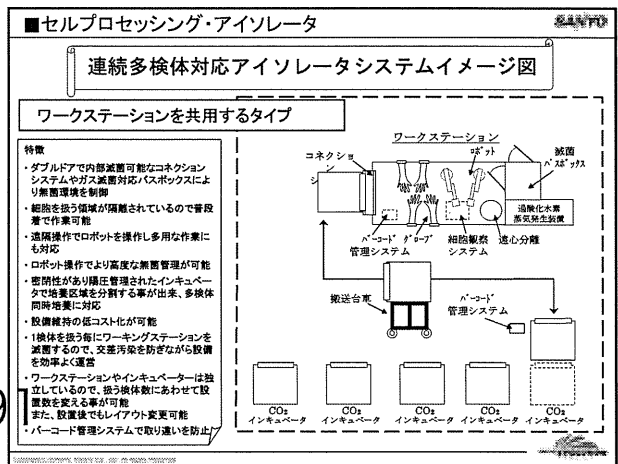
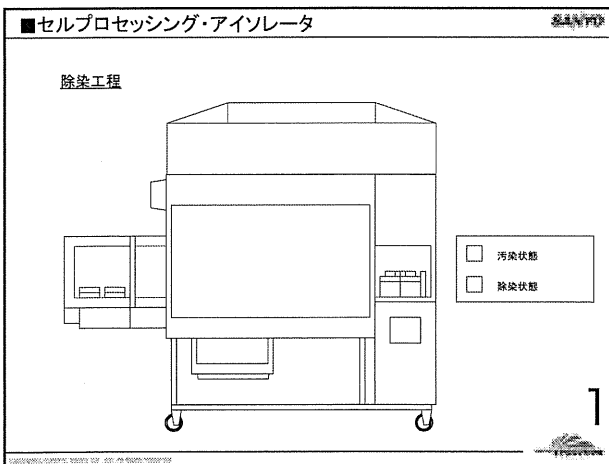
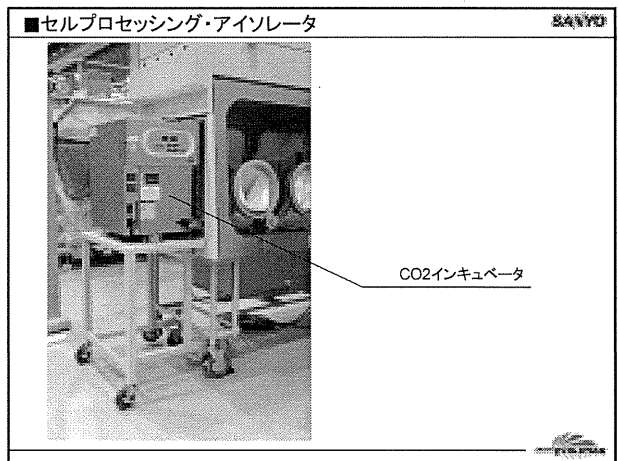
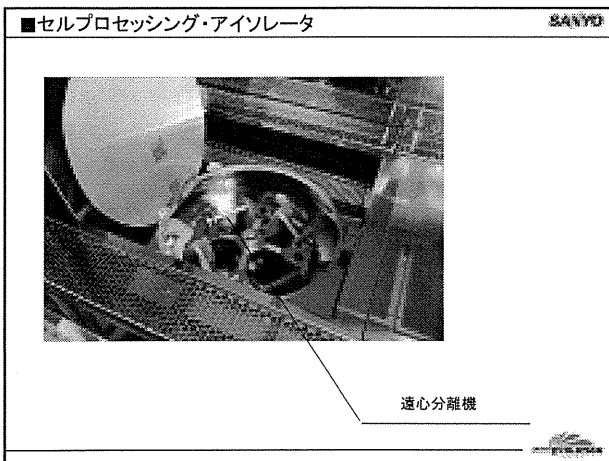
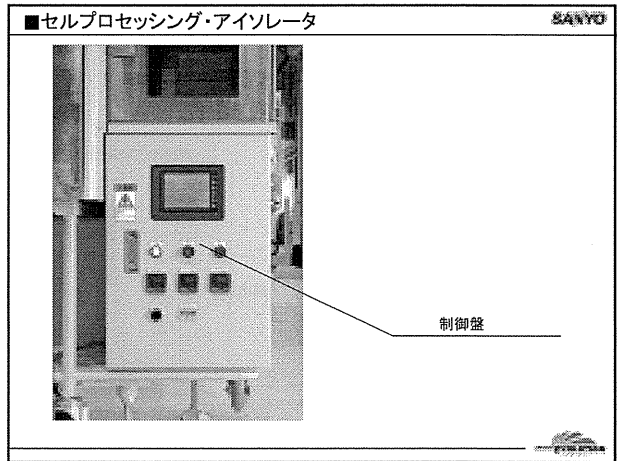
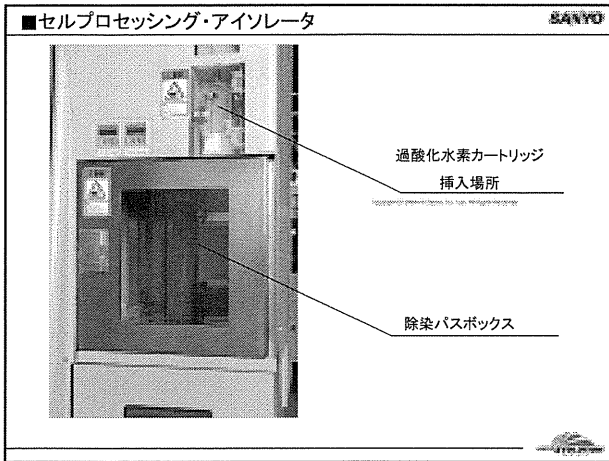
操作パネル

細胞観察用モニター

遠心分離機

過酸化水素蒸気発生装置

1090



■セルプロセッシング・アイソレータ

4. 交叉汚染防止 厳密なチェンジオーバーが可能

患者Aさんの細胞調製を実施
↓
患者Aさんの汚染の可能性

無菌の保証確認
↓
患者Bさんの細胞調製

チェンジオーバー

バリアードされた滅菌法
過酸化水素滅菌

<アイソレータワークエリア>
閉鎖系

<アイソレータワークエリア>
閉鎖系

滅菌時間1~2時間

■セルプロセッシング・アイソレータ

クリーンルーム施設の縮小化

開放系
安全キャビネット及びクリーンベンチ

閉鎖系
アイソレータ

グレードA
100

グレードB
10,000

グレードC
100,000

グレードD
100,000

アイソレータを設置するバックグラウンドは
グレードD(100,000)でよい

安全キャビネット及びクリーンルームは開放系のため、
バックグラウンド(周囲環境)の清浄度が求められる

■セルプロセッシング・アイソレータ

ランニングコストの低減

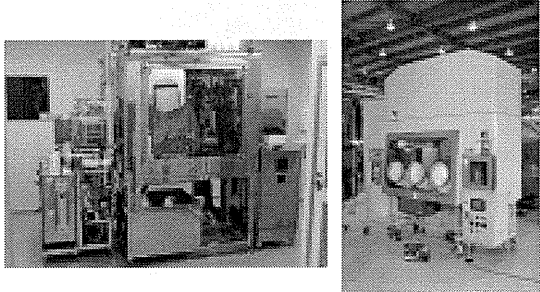
1. クリーンルーム施設が簡易であるため、バリデーション費用減
2. サニテーション及び微生物環境モニタリング(浮遊菌、付着菌など)についてもクリーンルームグレードDであるため実施する必要なし
3. 清浄度グレード毎の専用無塵衣が必要ない

作業員への負担軽減

1. 専用無塵衣を重ね着する必要なし
2. マスク等をする必要もないため、閉塞感がない
3. 作業の途中中断が容易である

■セルプロセッシング・アイソレータ

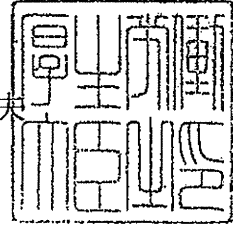
アイソレータシステム 旧型(ハーフスーツ型)・新型(グローブ型)



厚生労働省発医政 0822 第 6 号
平成 23 年 8 月 22 日

大阪大学大学院歯学研究科
研究科長 米田 俊之 殿

厚生労働大臣 細川 律夫



ヒト幹細胞臨床研究実施計画について

平成 22 年 10 月 28 日付で申請のあった下記の臨床研究については、実施して差し支えない。

なお、臨床研究の中止、終了などに伴う厚生労働大臣への報告については、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成 18 年厚生労働省告示第 425 号)の定めるところによるほか、定期的に中間報告書を提出するようお願いする。

記

課 題 名：自己脂肪組織由来幹細胞を用いた新しい歯周組織再生療法
開発

研究責任者：村上 伸也
(大阪大学大学院歯学研究科・教授)

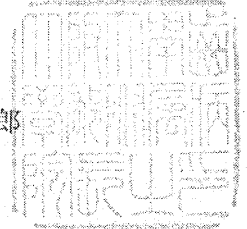


平成23年11月8日

研究責任者 殿

大阪大学歯学部附属病院長

森 崎 市治郎



ヒト幹細胞臨床研究の実施に関する許可書

下記のヒト幹細胞臨床研究について、大学院歯学研究科・歯学部及び歯学部附属病院倫理審査委員会からの報告及び厚生労働大臣の意見に基づき実施を許可する。

研究 題 目	自己脂肪組織由来幹細胞を用いた新しい歯周組織再生療法開発
--------	------------------------------

添付書類

1. 大阪大学大学院歯学研究科・歯学部及び歯学部附属病院倫理審査委員会審査結果通知書の写し
2. 厚生労働大臣の意見書の写し