

〔原著〕 松本歯学 15 : 167~172, 1989

key words : シリコン・オイル — 生体内分布 — 根管充填剤 (材) — 動態 — 放射性同位元素

ラットの皮下組織内に埋入した根管充填材中の シリコン・オイルの動態

川上敏行, 中村千仁, 宇治英世, 長谷川博雅, 枝 重夫
松本歯科大学 口腔病理学教室 (主任 枝 重夫 教授)

Fate of the Silicone Oil Component of a Root Canal Filling Material Embedded in Rat Subcutaneous Tissue

TOSHIYUKI KAWAKAMI, CHIHITO NAKAMURA, HIDEYO UJI,
HIROMASA HASEGAWA and SHIGEO EDA

*Department of Oral Pathology, Matsumoto Dental College
(Chief : Prof. S. Eda)*

Summary

Using a ^{14}C -labeled compound, the fate of the silicone oil component of the root canal filling material "Vitapex" embedded in subcutaneous tissue was investigated. Under general anesthesia, a total of 500 mg of paste ($500 \mu\text{Ci}$ of ^{14}C) was embedded in the dorsal subcutaneous connective tissue of a rat. The animal was kept in a metabolic cage during the experimental period. The feces and urine were collected every day. Thirteen days after embedding, the animal was killed and organs were taken. Radioactivity of the feces, urine, and organs was measured with a liquid scintillation spectrometer.

The results are as follows. Some of the ^{14}C compound was excreted in the feces and urine. The amount excreted in the feces averaged $3.1217 \times 10^{-2} \mu\text{Ci/day}$, and the total amount over the experimental period (13 days) was $4.5818 \times 10^{-1} \mu\text{Ci}$. In the urine, the ^{14}C level averaged about 10-fold less, or $3.6646 \times 10^{-3} \mu\text{Ci/day}$, and $4.7640 \times 10^{-2} \mu\text{Ci}$ was excreted over the experimental period. The total amount excreted by the animal (in feces and urine) was thus $5.0583 \times 10^{-1} \mu\text{Ci}$, equal to about 0.1% of the total dose ($500 \mu\text{Ci}$) embedded. Further, the ^{14}C -labeled compound was found distributed in many tissues and organs, such as the skin, kidney, bladder, liver, bone, digestive tract, blood, adrenal gland, and spleen.

結 言

糊剤根管充填材シリコーン・オイル加ヨードホルム・水酸化カルシウム pasta (ビタベックス, ネオ製薬工業株式会社) が, 乳歯あるいは永久歯における抜髄根管および感染根管に対して広く応用されていることは周知の通りである。また, 本材に対する生体の組織反応は著者らによって既に詳細に観察されている^{5,9-12)}。さらに, 本材の1成分であるシリコーン・オイルの生体内埋入後の動態について, ¹⁴C 標識体を用いてオートラジオグラフィ (ARG) により追究し, 生体内での分布状態を報告した (川上 1984⁵⁾; Kawakami et al. 1987⁹⁾。すなわち, ラットの皮下組織内に埋入した pasta のシリコーン・オイル成分の少なくとも一部は移動し, 全身の骨組織に沈着すると共に消化管内へ排泄されることなどを明らかにした。そこで同じく ¹⁴C 標識体を用いて, ラットの生体内に埋入後の動態を液体シンチレーションカウンター (LSC) により定量的に測定し, これが糞および尿中に排泄されることを公表した (Kawakami and Eda 1988⁶⁾)。今回はさらにこれらの結果と共に, 生体内での ¹⁴C の分布状態を詳細に検討し若干の見解が得られたので, その概要を報告する。

材 料 と 方 法

実験動物：静岡県実験動物農業協同組合より購入した体重約100g, 4週齢のSD系の雌ラットを約1週間観察飼育し, そのうちから健康と思われるもの1匹を実験に供した。

放射性シリコーン・オイル：放射性シリコーン・オイル (ジメチルポリシロキサン) は New England Newclear (NEN, USA) により製造されたものを, 日本アイソトープ協会を経て購入した。その比放射能は4.91 mCi/g である。これとビタベックスの他成分とを混和し, 実験用 pasta (表1) とした。

投与方法：投与に先立ち, ペントバルビタール・ナトリウム注射液 (Nembutal: 大日本製薬株式会社) の腹腔内注射 (1 μg/体重 g) による全身麻酔を施し, ラットを実験台に固定した。背部の手術野を毛刈バサミで剃毛した後, 酒精綿で拭掃した。メスで皮膚に切開を加え, 鈍的に剝離した皮

表1： pasta の成分

ヨードホルム	40.4
水酸化カルシウム	30.3
¹⁴ C-シリコーン・オイル	22.4
その他	6.9
合 計	100.0 g

表2：糞尿中排泄量

日	糞中排泄量 (μCi)	尿中排泄量 (μCi)	総排泄量 (μCi)
1	9.2007×10 ⁻²	6.3798×10 ⁻³	9.8387×10 ⁻²
2	2.8749	4.0038	3.2753
3	3.5974	3.5022	3.9476
4	1.8247	9.2977	2.7545
5	2.4712	5.8272	3.0539
6	2.6147	3.4259	2.9573
7	2.1018	2.9383	2.3956
8	2.4472	3.2141	2.7686
9	3.0409	1.8645	3.2274
10	2.7794	1.4432	2.9237
11	5.2878	1.5758	5.4454
12	4.0475	2.4246	4.2900
13	3.5300	1.7425	3.7043
合計	4.5818×10 ⁻¹	4.7640×10 ⁻²	5.0583×10 ⁻¹

下組織内に調製 pasta を埋入させた。埋入量は ¹⁴C として約500 μCi/1匹である。創口はシアノアクリレート系外科用瞬間接着剤アロンアルファ A 「三共」 (三共製薬株式会社) で接着した。以後, RI 投与ラット用ボールマナー (中川製作所) 内で13日間飼育し, 糞および尿を日毎に分離採集した。なお, 飼育にはマウス・ラット用固形飼料 MF (オリエンタル酵母株式会社) を用い, これと飲料水は自由に摂取できるようにした。

試料の調製と測定： pasta 埋入13日後にラットを屠殺した。生体を各臓器・組織 (腎・肝・消化管・副腎・脾・膀胱・皮膚・骨・血液・埋入部および残り組織) 別に分割した。それらは生重量を測定後, 凍結乾燥し粉末とした。各分割試料および糞・尿から一定量を取り出し, 組織可溶化剤 Protosol (NEN), HNO₃, H₂O₂, あるいは HClO₄ で処理, ユニバーサルカクテル Aquasol-2 (NEN) を加え, Aloka 651型 LSC によって測定した。

結 果

1. 糞および尿中への排泄：

糞中への排泄量は, 表2に示した如く第1日目

表3：組織内放射能濃度

臓器・組織	$\mu\text{Ci/g}$
腎	2.1711×10^{-1}
皮膚	7.6011×10^{-2}
骨	8.2652×10^{-3}
肝	6.6909×10^{-3}
副腎	5.5710×10^{-3}
血液	2.1244×10^{-3}
消化管(含：内容物)	1.7348×10^{-3}

表4：生体内分布（全埋入量500.00 μCi ）

臓器・組織	分布量 (μCi)
埋入部(含：肉芽組織)	491.2473
皮膚	2.1397
腎	6.6218×10^{-1}
膀胱	1.0139×10^{-1}
肝	6.2894×10^{-2}
骨(全5.35g中)	4.2190×10^{-2}
消化管(含：内容)	3.7385×10^{-2}
全血液(体重の6.41%)	2.4490×10^{-2}
副腎	1.6713×10^{-3}
その他	5.1747
合計	8.2469

表5：放射能分布

分布	μCi	%
臓器・組織内	8.24690	1.65
埋入部(含：肉芽組織)	491.24730	98.25
尿中排泄量	0.04764	
糞中排泄量	0.45818	
総排泄量	0.50583	0.10
総埋入量	500.00000	100.00

に $9.2207 \times 10^{-2} \mu\text{Ci}$ 排泄されていたのを最高に、1日平均 $3.1217 \times 10^{-2} \mu\text{Ci}$ で、飼育期間(13日間)中の合計は $4.5818 \times 10^{-1} \mu\text{Ci}$ に達した。

尿中への排泄量も第1日目が $6.3798 \times 10^{-3} \mu\text{Ci}$ と最高で、1日平均 $3.6646 \times 10^{-3} \mu\text{Ci}$ ずつ合計では $4.7640 \times 10^{-2} \mu\text{Ci}$ になった。

糞および尿中の総排泄量は表2に記載した通り、13日間で $5.0583 \times 10^{-1} \mu\text{Ci}$ となり、これは全投与量の約0.1%であった。

2. 生体内分布：

ラットの背部皮下組織内埋入13日後における ^{14}C の生体内の分布状態は次の通りである。 ^{14}C の臓器別濃度は、腎に $2.1711 \times 10^{-1} \mu\text{Ci/g}$ 分布していたのを最高に、 $7.6011 \times 10^{-2} \mu\text{Ci/g}$ の皮膚、

$8.2652 \times 10^{-3} \mu\text{Ci/g}$ の骨、以下肝>血液>消化管(含内容物)>副腎>脾の順であった(表3)。分布の絶対量としては、皮膚が一番多く $2.1377 \mu\text{Ci}$ が存在しており、腎に $6.6218 \times 10^{-1} \mu\text{Ci}$ 、膀胱(含尿)に $1.0139 \times 10^{-1} \mu\text{Ci}$ あった。以下、肝>骨(全5.35g)>消化管(含内容物)>血液(生体重の6.41%計算)>副腎>脾などとなっていた(表4)。なお、埋入部には、周囲に形成された肉芽組織によって取り込まれた分も含めて、全投与量の約98.25%に相当する $491.2473 \mu\text{Ci}$ が残存していた(表5)。この表5に示した数値は便宜上次の如く算出した。すなわち、埋入部組織への残留量は、全埋入量から、先に求めた臓器・組織内の分布量と糞尿中への総排泄量の合計とを差し引いたものとした。

考 察

まず最初に今回の実験方法および結果の精度について考えてみたい。一般に放射性同位元素化合物を動物に投与して糞および尿中に排泄される放射能を測定する実験は、投与したものが生体外に排泄されるか否かを明確にするもっとも優れた方法であり、このことは周知の事実である。しかし、 ^{14}C 標識化合物を動物に投与して、実験終了時の糞および尿中への総排泄量と生体内の残留量を測定して合計しても、投与された放射能がちょうど100%回収されず、しかも放射能が呼気のような他の排泄経路から生体外に排泄された形跡のないことはよくあることである。この主原因は、投与量が正確でないことが多いと言われている。さらに測定試料を細かに分け過ぎたために誤差が生じてしまうこともある。今回の実験においては、とくに投与量が正確でない。さらに結果の項でも付記した様に埋入局所での残留量は直接測定していない。したがってこれらのことから今回得られたデータ、とくにその具体的数値については、これを概略値としてしか扱えないものとする。

さて、シリコーン・オイル(ジメチルポリシロキサン)に対する組織反応はきわめて小さく、その化学的安定性などから、その安全性が確立され、生体の内部に应用する高分子材料の1つとして広く医療の場で利用されている。しかし、この生体内での挙動についての検索はあまり為されていない。Ben-Hurら(1965¹⁾、1967²⁾は、生体内埋入

後の動態を組織学的に追究し、これが主として網内系組織に分布すること、さらに巨細胞などにより貪食されることを明らかにした。Rudolph et al. (1978)¹⁵⁾および Wickham et al. (1978)¹⁷⁾は電顕レベルで検索をし、埋入部周囲組織内へのシリコーンの移動を、分析電顕で細胞内の滴状物に珪素 (Si) を検出することにより証明している。

ところで著者らは先に、ラットの生体内にシリコーン・オイル加ヨードホルム水酸化カルシウム pasta (糊剤根管充填材ビタベックス) を埋入し、その後の変化を X 線的、病理組織学的、並びに電子顕微鏡的に検索した (川上ら 1979 a¹⁰⁾, b¹¹⁾; 川上 1984⁵⁾; Kawakami et al. 1987 c⁹⁾)。その結果、埋入された pasta は同部に骨組織と同様な基質小胞性の石灰化を起こさせるが一方においてその成分は周囲に増殖した肉芽組織中の組織球などによって貪食され、経時的に消失することを明らかにした。また、pasta 成分の生体内での動態を解明するために放射性同位元素をトレーサーに用いて、pasta 中の水酸化カルシウムとシリコーン・オイルの両成分について ARG により追究した。すなわち、pasta 中のカルシウムは血液中に移動し、一部は全身の骨組織に沈着するが、他は消化管を経て排泄される (川上 1984⁵⁾; Kawakami et al. 1987 a⁷⁾)、同様にシリコーン・オイルの生体内での移動の状態は、埋入部から血液中に移行し、全身 ARG で消化管の内容物(糞)に一致してその分布が認められたことから、きわめて僅かにではあるがその排泄が示唆されている (川上 1984⁵⁾; Kawakami et al. 1987 b⁸⁾)。

今回の実験結果すなわち LSC により、¹⁴C-シリコーン・オイルの生体内分布を検索した結果は、概ね著者らの報告した ARG の所見 (川上 1984⁵⁾; Kawakami et al. 1987 b⁸⁾) を裏付けするものであり、シリコーン・オイルが糞中に排泄されることが定量的に観察された。さらに、全身 ARG では確認されなかった腎にも活性が強く検出され、腎を経て尿中にも排泄されていることが明らかになった。この結果は既に Kawakami and Eda (1988)⁹⁾が報告した通りで、その総量は実験期間 13 日間で約 0.1% に当たる。なお、全身 ARG において皮膚においてみられた活性が今回の検索でも証明されたことは、これが試料作製時の人工産物ではなく、真の分布であることを示している。シ

リコーン・オイルの生体内での動態についての従来の報告は、組織学的なものが主で確実性に欠けている。その点今回の著者らの結果は、生体内での動態および排泄を標識化合物を用いて証明したことになる。もっともこの検索で明らかになったことは、あくまで¹⁴Cの生体内での動態および排泄であるから、これをそのままシリコーン・オイルのそれと断定することは出来ない。しかし、この高分子化合物の化学的安定性と現在までの形態学的な研究成果とを合わせ考えると、この¹⁴Cの生体内での動態および排泄は埋入されたシリコーン・オイルのそれとみなしてもよいものと思われる。

シリコーン・オイル加ヨードホルム・水酸化カルシウム pasta (ビタベックス) の成分であるシリコーン・オイルの挙動について田中ら (1985)¹⁶⁾は核磁気共鳴分析装置および赤外線分光分析装置による定性および定量分析において、ほぼ 100% 埋入局所に残留したという著者らのデータと異なった所見を報告している。著者らと田中らの実験方法の違いは分析方法が異なる点を除けば主に pasta の埋入方法である。すなわち、著者らが直接皮下組織内に埋入したのに対し、彼らはナイロンメッシュの袋を作りその中に入れて埋入している。この方法では、周囲に形成された肉芽組織は、pasta に直接接することは不可能で、メッシュごと被包化してしまうものと考えられる。また、肉芽の構成細胞が袋内に侵入することも不可能で、逆にシリコーン・オイルが袋の外に移動できるかも、その表面張力などの因子を考えると疑問である。これらの点については著者らの一人中村 (1986)¹²⁾も既に論評している。さらに著者らの観察では、埋入 pasta の周囲に増殖する肉芽組織内に泡沫細胞などが出現し、また毛細血管の網工が成立するのも 1-2 週間後である。これらの毛細血管を通じてシリコーン・オイルが移動することは著者らの ARG によるデータ (川上 1984⁵⁾; Kawakami et al. 1987 b⁸⁾) により明らかにされているので、ナイロンメッシュの袋内にはこの毛細血管の網工が形成されない点からも、田中ら (1985)¹⁶⁾の実験方法には大きな問題があると言えよう。放射性同位元素をトレーサーとして用いた著者らの定量観察の結果でも、埋入後 13 日間で全埋入量の約 0.1% が排泄されたに過ぎない。この

点については中村(1986)¹²⁾も指摘している通り、埋入の部位によっては約1年間の後にもシリコン・オイルがその局所に多量に残留していることがあることから、その移動および生体外への排泄の速度はきわめて緩徐であることが推察される。したがって、田中ら(1985)¹⁶⁾の実験においては、最長の実験期間が3ヶ月しかなく、この点にも問題が残されている。

次に生体内の¹⁴Cの分布状態のうち、各臓器・組織内の放射能濃度について考察する。まず、今回調査した臓器内で一番濃度が高かったのは腎である。これはシリコン・オイルが腎を経て尿として生体外に排泄されている事実からしても妥当な結果であろう。しかし、尿中への排泄は糞中のそれと比較して約1/10と少ない。これはシリコン・オイルが高分子化合物であるため尿中に排泄されにくく、同部に蓄積されたものと考えられる。皮膚にみられた分布は以下のように考察する。Carlisle(1978)³⁾はニワトリの雛を用いて珪素がその成長に不可欠な元素であることを指摘するとともにこれと結合組織との関係について、膠原線維の成長を助けるとの説を発表している。シリコン・オイルは珪素の代表的化合物であるので、皮膚の結合組織においては、同部のグリコサミノグリカンと直接に、あるいはその糖鎖形成の過程において結合しているものと推察される。骨および肝にみられた活性は、川上(1984)⁵⁾およびKawakami et al.(1987b)⁸⁾における全身ARGの所見とよく一致している。そこで、骨のそれは、石灰化領域における条件の整備など石灰化になんらかの役割を果しているものと解釈される。また肝のそれは、消化管内へ一旦排泄された¹⁴Cが再吸収されたもの、あるいは血液中から肝に移行し胆汁に抱合されて消化管内に排泄される状態にあるものの両者が考えられる。

結 論

ラットの皮下組織内に埋入された糊剤根管充填材シリコン・オイル加ヨードホルム・水酸化カルシウムパスタ(ビタベックス)の1成分であるシリコン・オイルは、¹⁴C標識による検索によって経時的に糞および尿中に僅かながら排泄されることが証明された。さらに生体内での分布についての定量観察では皮膚、腎、膀胱、肝、骨、消化

管、血液、副腎、および脾の順となっていた。

稿を終わるに臨み、今回の放射性同位元素を用いての実験に際し、多大な便宜を与えられた、信州大学繊維学部応用生物科学科 田中一行教授並びに金勝廉介助教授に対して深謝の意を表する。

なお、本研究の一部は文部省科学研究費補助金(課題番号 61,771,430)によって行われた。

文 献

- 1) Ben-Hur, N. and Newman, Z. (1965) Siliconoma-another cutaneous response to dimethylpolysiloxane. *Plast. Reconstr. Surg.* **36**: 629-631.
- 2) Ben-Hur, N., Ballantyne, D. L. Jr., Rees, T. D. and Seidman, I. (1967) Local and systemic effects of dimethylpolysiloxane fluid in mice. *Plast. Reconstr. Surg.* **39**: 423-426.
- 3) Carlisle, E. M. (1978) Silicon: a possible factor for the chick. *Science*, **167**: 273-280.
- 4) Hausner, R. J., Schoen, F. J. and Pierson, K. K. (1978) Foreign-body reaction to silicone gel in axillary lymph nodes after an augmentataion mammoplasty. *Plast. Reconstr. Surg.* **62**: 381-384.
- 5) 川上敏行(1984)シリコン・オイル加ヨードホルム水酸化カルシウムパスタの組織内埋入に関する実験的研究—とくにパスタの吸収とパスタによる石灰化について—。歯科学報, **84**: 1563-1593.
- 6) Kawakami, T. and Eda, S. (1988) Excretion of silicone oil embedded in rat subcutaneous tissue. *Med. Sci. Res.* **16** (15): 837, 1988.
- 7) Kawakami, T., Nakamura, C., Hasegawa, H. and Eda, S. (1987 a) Fate of ⁴⁵Ca-labeled calcium hydroxide in a root canal filling paste embedded in rat subcutaneous tissues. *J. Endodont.* **13**: 229-223.
- 8) Kawakami, T., Nakamura, C., Hasegawa, H. and Eda, S. (1987 b) Fate of ¹⁴C-labelled dimethylpolysiloxane (silicone oil) in a root canal filling material embedded in rat subcutaneous tissues. *Dent. Mater.* **3**: 256-260.
- 9) Kawakami, T., Nakamura, C., Hasegawa, H., Akahane, S. and Eda, S. (1987 c) Ultrastructural study of initial calcification in the rat subcutaneous tissues elicited by a root canal filling material. *Oral. Surg.* **63**: 360-365.
- 10) 川上敏行, 中村千仁, 林 俊子, 枝 重夫, 赤羽章司(1979 a)ヨードホルム・水酸化カルシウムパスタ(糊剤根管充填材ビタベックス)の組織埋入に関する実験的研究 第1報 病理組織学的検

- 索. 松本歯学, 5 : 35-44.
- 11) 川上敏行, 中村千仁, 林 俊子, 枝 重夫, 赤羽章司 (1979 b) ヨードホルム・水酸化カルシウムペースタ (糊剤根管充填材ピタベックス) の組織埋入に関する実験的研究 第2報 電子顕微鏡的検索. 松本歯学, 5 : 161-170.
 - 12) 中村千仁 (1986) シリコーン・オイル加ヨードホルム水酸化カルシウムペースタの下顎管内迷入に関する実験病理学的研究, 歯科学報, 86 : 1419-1447.
 - 13) Prachmoh, K. and Eiseman, B. (1964) Silicone fluid in prevention of pleural adhesions. J. M. A. Thailand, 47 : 13-17.
 - 14) Rees, T., Ballantyne, D. L. Jr., Seideman, I. and Hawthorne, G. A. (1967) Visceral response to subcutaneous and intraperitoneal injections of silicone in mice. Plast. Reconstr. Surg. 39 : 402-410.
 - 15) Rudolph, R., Abrrold, J., Vecchine, T., Guber, S. and Woodward, M. (1978) Myofibroblasts and free silicone around breast implant. Plast. Reconstr. Surg. 62 : 185-196.
 - 16) 田中光男, 国沢重彦, 小野博志, 佐々木哲, 門磨義則, 増原英一 (1985) シリコーン・オイル加水酸化カルシウム根管充填剤の皮下における組織変化と X 線造影性との関連. 小児歯誌, 24 : 291-298.
 - 17) Wickham, M., Rudolph, R. and Abraham, J. L. (1978) Silicone identification in prosthesis-associated fibrous capsules. Science, 199 : 437-439.