



# Development of a new biodegradable operative clip made of a magnesium alloy: Evaluation of its safety and tolerability for canine cholecystectomy

Yoshida, Toshihiko

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2017-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6871号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006871>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

## 学 位 論 文 の 内 容 要 旨

### Development of a new biodegradable operative clip made of a magnesium alloy: Evaluation of its safety and tolerability for canine cholecystectomy

マグネシウム合金を用いた新規生体吸収性外科クリップの開発:  
イヌ胆嚢摘出モデルでの安全性と忍容性の検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻  
外科学講座 肝胆膵外科学  
(指導教員: 掛地 吉弘 教授)

吉田 俊彦

#### 【はじめに】

消化器外科手術において血管・胆管結紮用の外科クリップは需要の高い器材の一つであり、特に腹腔鏡手術では結紮糸の代わりとして広く用いられている。現在使用されている外科クリップは純チタンあるいはチタン合金製で、十分な強度を有する一方で、半永久的に体内に残存するため迷入や癒着による合併症が懸念される。また、術後の CT や MRI 等の画像診断においてクリップ周囲に金属アーチファクトを形成し、診断能を低下させることが問題となっている。これらを克服するために 1990 年代に吸収性がリマーを用いたクリップが登場したが、必要な強度を確保するためにはサイズを大きくする必要があり臨床への導入は限定的であった。

一方で、マグネシウムはチタンと異なり、生体内吸収性を示し、かつ生体内に存在する必須の元素であることから生体吸収性医療機器の素材として期待されてきた。しかし純マグネシウムは生体内では急速に分解され、その際に大量の水素ガスを発生させることから臨床への導入は困難であった。そこで考案されたのが純マグネシウムに微量元素を付加し合金とする方法で、この改良によって分解速度の調節が可能となり、マグネシウム合金が生体吸収性医療機器の材料として各分野で注目されるようになった。実際に近年、骨スクリューや歯科インプラント等で生体吸収性マグネシウムを用いた医療機器の開発が散見される。しかし領域ごとに必要とされる金属の物理特性が異なり、既存のマグネシウム合金では外科クリップに必要な強度や成形性を確保することは困難で、外科クリップに適したマグネシウム合金の開発が必要であった。

我々はマグネシウム、亜鉛、カルシウムの 3 元素を構成元素とし、さらに内部結晶組織を改善することで必要とされる強度や成形性を確保した合金を開発し、適切な力学的特性、吸収性、生体適合性を有する外科クリップを開発した。今回、ビーグル犬胆嚢摘出モデルを用いて生体吸収性外科クリップの安全性と忍容性について検討を行った。

#### 【対象と方法】

新規マグネシウムクリップの組成は、マグネシウム・亜鉛(0.2%)・カルシウム(0.1%)で、作製時に表面結晶組織を改善することで、適切な強度と安定した吸収性を確保した。また、クリップによる血管の閉鎖能力、クリップの変形に伴う力学的負荷などについて、コンピューターによるシミュレーション測定を行い確認した。

対象は雌のビーグル犬 9 匹で、全身麻酔下にて開腹胆嚢摘出術を行い、胆嚢管の閉鎖にはマグネシウムクリップ、そしてコントロールとして市販のチタンクリップを用いた。観察期間は 6 か月間とし、術後 1 週間後、1 か月後、3 か月後、4.5 か月後、6 か月後に CT 撮影を行い、クリップの経時的な吸収性および周囲の金属アーチファクト形成の有無を評価した。観察終了時にはクリップ及び周囲組織を摘出し、クリップの体積および質量変化や周囲組織への影響を病理組織学的に解析した。また、採血データから血中マグネシウム、亜鉛、カルシウム濃度の変化および腎臓、肝臓機能への影響を評価した。

## 【結果】

全ての症例で手術は 30 分以内に終了した。また術中胆嚢損傷や術後出血、胆汁漏等の合併症は生じなかった。観察期間中、一般状態に問題はなく、継続的に施行した採血データでも腎機能や肝機能への影響はなく、クリップを構成する微量元素の血中濃度上昇も認めなかった。

CT 画像において、チタンクリップ群では術直後から周囲に強いアーチファクトを形成し、その後もこのアーチファクトは持続した。一方、マグネシウムクリップ群では術直後からアーチファクトはほとんど認めず、クリップも経時的に減少し術後 6 か月でほぼ同定できなくなった。マイクロ CT を用いて摘出したクリップの体積減少率を測定したが、6 か月間で約 90%が吸収されていた。

剖検時の開腹所見で、チタンクリップ周囲には大網の癒着が認められる一方で、マグネシウムクリップ周囲には認めなかった。組織の HE 染色では、両群で軽度の炎症と線維化が、一部のチタン群でより強い線維化が見られた。さらに炎症マーカー及び線維化マーカーの免疫染色を施行したが両群で有意差は認められなかった。

## 【考察】

生体内に埋植した純マグネシウムは水分に接すると急速に分解し、多量の水素ガスを発生する。この特性は、マグネシウムを生体吸収性医療機器の材料として用いる際の最大の障壁であり、吸収速度をコントロールしガス発生を抑制するために様々な研究がなされてきた。例えば金やシリコン、ポリマーなどの他の素材で表面をコーティングし、急激なマグネシウムと水の反応を回避する方法が報告されているが、この方法でクリップを作成した場合、締結の際の機械的な刺激でコーティングが剥がれ、急速に分解が進む危険性が指摘されており、実用化できなかった。その点、合金ではこのリスクはなく、生体内で一定の吸収動態を示すことが期待できる。また、合金の組成として、イットリウムやマンガンなどのレアメタルを用い、優れた吸収動態を示したとする報告が散見されるが、生体適合性の観点からは生体内の必須元素のみで構成されている方が望ましい。我々は生体内の必須元素のみで構成され、優れた吸収性と生体適合性、クリップに必要な機械的強度と可塑性を備えたマグネシウムクリップを開発した。

最新の CT は機器や撮像方法の進歩により以前の CT と比較し、生体内に埋植されたチタンやステンレスなどによる金属アーチファクトの軽減が可能となっている。しかしアーチファクトを減少させるためには画質の低下を伴い、この問題の根本的な解決には生体内埋植医療機器の材質そのものの変更が必要となる。吸収性ポリマー製のクリップはアーチファクトを生じないが、前述のように強度の点から現在用いられているチタン製外科クリップと同等のサイズでの作製は困難である。また、ポリマークリップは一度締結すると打ち直しができないロッキング構造を有し、締結位置の微調整が困難である。

その点、我々が開発したマグネシウムクリップは、チタンクリップと同様のサイズ、形状で、アーチファクトが生じない利点を有し、さらに一度締結した後に除去し打ち直すことも可能となっている。

剖検時にはチタンクリップに比較しマグネシウムクリップで腹腔内の癒着が少なかったが、その理由は現時点で不明である。溶出したクリップの金属イオンやクリップ周囲にわずかに発生した水素ガスの影響が推測されるが、機序の解明には更なる検討が必要と考えている。

## 【結語】

マグネシウム合金を用いた新規生体吸収性外科クリップの安全性及び忍容性をイヌ胆嚢摘出モデルで検証した。このクリップは優れた生体吸収性、十分な機械的強度、および従来のチタンクリップに比較し金属アーチファクトが少ないなどの利点を有し、臨床応用可能と考えている。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 2 6 6 4 号	氏 名	吉 田 俊 彦
論 文 題 目 Title of Dissertation	Development of a new biodegradable surgical clip made of a magnesium alloy: Evaluation of its safety and tolerability for canine cholecystectomy  マグネシウム合金を用いた新規生体吸収性外科クリップの開発:イヌ胆嚢摘出モデルでの安全性と忍容性の検討		
審 査 委 員 Examiner	主 査 佐々木 良平 Chief Examiner 副 査 眞庭 謙昌 Vice-examiner 副 査 黒田 良祐 Vice-examiner		

神戸大学大学院医学(系)研究科(博士課程)

(要旨は1,000字~2,000字程度)

## 緒言

消化器外科手術において血管・胆管結紮用の外科クリップは需要の高い器材の一つである。術後のCTやMRI等の画像診断においてクリップ周囲に金属アーチファクトを形成し、診断能を低下させることが問題となっている。

一方で、純マグネシウムは生体内では急速に分解され、その際に大量の水素ガスを発生させることから臨床への導入は困難であったが、純マグネシウムに微量元素を付加し合金とする方法で、この改良によって分解速度の調節が可能となり、マグネシウム合金が生体吸収性医療機器の材料として各分野で注目されるようになった。

我々はマグネシウム、亜鉛、カルシウムの3元素を構成元素とし、さらに内部結晶組織を改善することで必要とされる強度や成形性を確保した合金を開発し、適切な力学的特性、吸収性、生体適合性を有する外科クリップを開発した。今回、ビーグル犬胆嚢摘出モデルを用いて生体吸収性外科クリップの安全性と忍容性について検討を行った。

## 対象と方法

新規マグネシウムクリップの組成は、マグネシウム-亜鉛(0.2%)-カルシウム(0.1%)で、作製時に表面結晶組織を改善することで、適切な強度と安定した吸収性を確保した。また、クリップによる血管の閉鎖能力、クリップの変形に伴う力学的負荷などについて、コンピュータによるシミュレーション測定を行い確認した。

対象は雌のビーグル犬9匹で、全身麻酔下を開腹胆嚢摘出術を行い、胆嚢管の閉鎖にはマグネシウムクリップ、そしてコントロールとして市販のチタンクリップを用いた。観察期間は6か月間とし、術後1週間後、1か月後、3か月後、4.5か月後、6か月後にCT撮影を行い、クリップの経時的な吸収性および周囲の金属アーチファクト形成の有無を評価した。観察終了時にはクリップ及び周囲組織を摘出し、クリップの体積および質量変化や周囲組織への影響を病理組織学的に解析した。また、採血データから血中マグネシウム、亜鉛、カルシウム濃度の変化および腎臓、肝臓機能への影響を評価した。

## 結果

全ての症例で手術は30分以内に終了した。また術中胆嚢損傷や術後出血、胆汁漏等の合併症は生じなかった。観察期間中、一般状態に問題はなく、継続的に施行した採血データでも腎臓機能や肝臓機能への影響はなく、クリップを構成する微量元素の血中濃度上昇も認めなかった。

CT画像において、チタンクリップ群では術直後から周囲に強いアーチファクトを形成し、その後もこのアーチファクトは持続した。一方、マグネシウムクリップ群では術直後からアーチファクトはほとんど認めず、クリップも経時的に減少し術後6か月でほぼ同定できなくなった。マイクロCTを用いて摘出したクリップの体積減少率を測定したが、

6 か月間で約 90%が吸収されていた。

剖検時の開腹所見で、チタンクリップ周囲には大網の癒着が認められる一方で、マグネシウムクリップ周囲には認めなかった。組織の HE 染色では、両群で軽度の炎症と線維化が、一部のチタン群でより強い線維化が見られた。さらに炎症マーカー及び線維化マーカーの免疫染色を施行したが両群で有意差は認められなかった。

#### 考察

我々は生体内の必須元素のみで構成され、優れた吸収性と生体適合性、クリップに必要な機械的強度と可塑性を備えたマグネシウムクリップを開発した。剖検時にはチタンクリップに比較しマグネシウムクリップで腹腔内の癒着が少なかったが、その理由は現時点で不明である。溶出したクリップの金属イオンやクリップ周囲にわずかに発生した水素ガスの影響が推測されるが、機序の解明には更なる検討が必要と考えている。

本研究はマグネシウム合金を用いた新規生体吸収性外科クリップの安全性及び忍容性をイヌ胆嚢摘出モデルで検証した。このクリップは優れた生体吸収性、十分な機械的強度、および従来のチタンクリップに比較し金属アーチファクトが少ないなどの利点を有し、臨床応用可能と考えられ、価値ある業績であると認める。よって本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。