

生体内におけるマグネシウムの分解と反応

池尾直子¹⁾ 向井敏司²⁾,**

1. はじめに

現在の外科的治療では、止血のために血管を結紮(さつ)するクリップや組織を縫合するステープルが用いられており、手術時間の短縮が実現されている。特に腹腔鏡下手術やロボット支援下手術の普及によって、血管やリンパ管、胆管などの脈管の処理には、縫合糸による結紮よりも簡便な外科クリップが使用されることが多く、様々な種類のクリップが開発され、広く用いられるようになってきている。これらの体内に埋植されるデバイスの素材には、強度-塑性変形能のバランスに優れ、かつ生体適合性が高いチタン系合金が多く用いられている。一方、チタン系合金は体内で不動態皮膜である酸化物を容易に形成するため、体内でイオン化しにくく、長期にわたり残留する。その結果、異物として他の臓器との癒着を生じたり、膿瘍形成のリスクになるなど合併症の懸念がある。また、CTやMRI等の術後画像によるフォローアップの際には、金属アーティファクト形成による診断能の減弱などがしばしば問題となっている⁽¹⁾。

以上の理由から、体内で安定な不溶性金属に代わる材料として、徐々に分解され、疾患の治癒後に完全に分解、消失する生体吸収性材料が医療の現場から望まれている。生体吸収性材料の例として、体内で加水分解されるPLLA(ポリ-L-乳酸)が挙げられる⁽²⁾。しかし、PLLAなど高分子系材料はチタンよりも機械的強度が低いことや、加工硬化しないため、医療用クリップなどに適用するためには締結方法を工夫する必要がある⁽³⁾。そこで、体内の水分と反応して分解するマグネシウムや亜鉛が新たな生体吸収性材料として注目されている⁽⁴⁾⁻⁽⁶⁾。以下では医療応用を目的としたマグネシウム

合金の例を示すとともに、体内における分解と反応の例について紹介する。

2. 生体吸収性材料としてのマグネシウム

マグネシウムは生体必須元素であり、ヒトが1日に摂取できる量はカルシウムの次に多く、安全性が高いと考えられる。そのため、生体吸収性および生体適合性を有するマグネシウムは疾患の治癒後に分解・消失する医療用デバイスへの応用が期待されている。純マグネシウムはhcp構造に起因する異方性によってすべり系が制限されるために室温での成形性が乏しく、チタンに劣る。しかし、溶質元素の添加や結晶組織の制御により、機械的強度、加工硬化性、および成形性や靱性の改善が可能である。そのため、マグネシウムを合金化することで機械的性質の改善を試みる研究が数多く行われている。特にマグネシウムにイットリウムなど希土類元素を添加し、内部組織を制御した合金は延性が大きく改善することが報告されている⁽⁷⁾。一方で、イットリウムは一日に許容される摂取量が小さく、生体吸収性材料に適さない⁽⁸⁾。したがって、マグネシウムの合金化には生体に毒性反応を引き起こさない元素の選択が必須となる。また、純度の低い純マグネシウムは水と反応して急激に分解し、デバイスの体積減少を生じるため、組織の把持力などデバイスに要求される強度が維持できない。そのため、各種デバイスが適用されている期間中にある程度体積が減少しても要求性能を満足するように、素材の機械的強度を高くしたり、分解速度を遅くするなどの改善が必要である⁽⁹⁾。耐食性の改善にも合金化が有効である。Mg-Al系合金は耐食性を有するマグネシウム合金として輸送機器などに広く利用されている。これに対して、

* 神戸大学大学院工学研究科機械工学専攻; 1) 准教授 2) 教授 (〒657-8501 神戸市灘区六甲台町 1-1)

** 神戸大学大学院医学研究科医療創成工学専攻; 教授

In vivo Degradation and Reaction of Magnesium; Naoko Ikee* and Toshiji Mukai** (*Graduate School of Engineering, Department of Mechanical Engineering, Kobe University, Kobe. **Graduate School of Medicine, Department of Medical Device Engineering, Kobe University, Kobe)

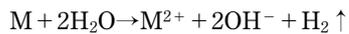
Keywords: biodegradable metal, magnesium alloy, in vivo degradation, surgical clip, bone nail, body fluid, urine

2024年7月23日受理[doi:10.2320/materia.63.611]

鉄、銅やニッケルなどは不純物としてマグネシウムの耐食性を低下させる⁽¹⁰⁾。これらの元素は単体あるいはマグネシウムとの金属間化合物を形成し、腐食を促進する。よって、マグネシウム合金から医療用デバイスを作成する場合には、添加元素の選定および不純物濃度には十分な注意を要する。安全性の面ではカルシウムは骨や歯に含まれる元素として体内の含有量が多く、添加元素として適している⁽⁸⁾。また、カルシウムはマグネシウムに添加することにより耐食性を改善することが報告されており、分解速度の制御も期待できる⁽¹¹⁾。その他、生体必須元素の一つであり、安全性が高いと考えられる亜鉛も機械的性質の改善および分解速度制御の面から有望な元素である⁽¹²⁾。第一原理計算により、亜鉛およびカルシウムはマグネシウムの非底面すべりを活性化するため、異方性の低下につながることを示唆する結果が報告されており、強度のみならず成形性などの機械的性質改善にも有効である⁽¹³⁾。

3. 骨周辺におけるマグネシウムの分解と反応

マグネシウムおよび亜鉛などの生体吸収性材料(M)は、体液中に存在する酸素と反応して酸化するとともに、体内で水との接触により分解反応が生じる。水との反応は下記のように記述できる。



実際に、ウサギの頭蓋骨に貫入した Mg-Zn-Ca 合金の表面を EDS により分析した結果は、埋入初期にはデバイス周囲に水酸化マグネシウムおよび水酸化カルシウムの脱水反応により生じる酸化マグネシウムが堆積することを示している⁽¹⁴⁾。一方で、溶出した金属イオンは、上記の水酸化物イオンだけではなく、体内に存在する塩化物イオンやリン酸イオン、炭酸イオンと反応し、デバイス表面には酸化物、水酸化物だけではなく、塩化物、リン酸塩、炭酸塩の堆積も生じることが考えられる。実際に、埋入期間が長期化すると、分解生成物層と骨組織の界面ではリンとカルシウムおよび炭素の濃度が上昇している⁽¹⁴⁾。これは、生体/デバイス界面でのリン酸塩および炭酸塩の形成を示唆する。リン酸カルシウム層の形成と分解速度の低減時期は一致しており⁽¹⁴⁾、不溶性の分解生成物形成がマグネシウム製デバイスの分解速度に極めて大きな役割を果たすことが推察される。したがって、平衡反応による分解生成物の形成にも影響する水やリン、カルシウムなどの流入/流出速度は、生体内分解速度に大きな影響を与えるといえる。すなわち、血液をはじめとする体液の存在量や流速が異なる生体内での埋入部位に依存して、デバイスの分解速度は異なる。

実際に、マグネシウム合金を動物の生体骨に埋入した場合には、分解速度の部位依存性が確認された⁽¹⁴⁾。また、頭蓋骨の外側、内側という狭い範囲であっても、血流等の環境の差異により、ネイルは異なる分解挙動を示した⁽¹⁵⁾。胴部の短いネイルを、下穴を開けた頭蓋骨に直接貫入したモデル(貫入モデル)および胴部の長いネイルを用いて自家移植骨を頭蓋骨に固定したモデル(移植モデル)のいずれにおいても、骨髄に接触していた先端部および胴部が、頭蓋骨より外頭側

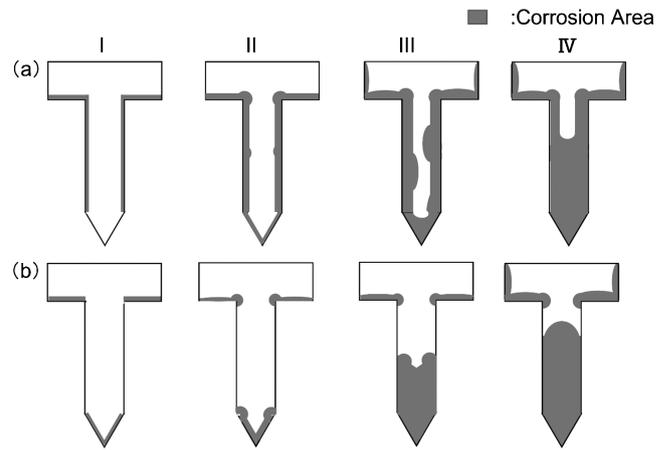


図1 生体内でのマグネシウム合金製ネイルの分解挙動；(a) 円周方向からの分解、(b) 長手方向に沿った分解⁽¹⁵⁾。

に露出した頭部よりも優先的に分解した。ネイル全体の体積残存率は24週間経過後の貫入モデルでは10%、移植モデルでは40%程度であったが、両モデルともに、24週間経過後には胴部は完全に分解し、頭部のみが残る結果となった。このようなネイルの部位依存的な分解の進行は、胴部円周方向からネイル長手方向と垂直方向へ進行するものと先端部からネイル長手方向に沿ったものの2通りに大別できる(図1)。貫入モデルでは骨髄液との接触が、移植モデルでは血液や組織液の既存骨と移植骨界面への流入が、胴部における分解促進要因であると考えられるが、分解の進行形態にモデル依存性は認められなかった。以上の結果から、生体内での分解速度を踏まえた骨固定用デバイスの開発においては、埋入位置における骨髄の有無やその接触形態、血液や骨髄液など組織液の流動性などを考慮したデバイスの設計としてマクロ形状のみならず表面皮膜などマイクロ表面形態の重要性が改めて確認できる。

このような生体からマグネシウム合金製デバイスへの作用、すなわち生体環境によるマグネシウム合金製デバイスの分解は、逆に生体組織への作用につながる。一例として、デバイス周囲への骨誘導や新生骨の形成促進が複数の論文で報告されている⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾。特に、マグネシウムイオンの放出は骨芽細胞の活性、増殖、分化に影響を与え、新生骨の形成を促進すると期待されている⁽¹⁶⁾。しかしながら、図1に示す両モデルでは骨形成の促進が確認できなかった。両モデルの挙動観察から、形成が生じなかった原因として血流障害による影響や局所的な pH 変動、圧受容器刺激などの影響も考えられ、詳細についてはさらなる検討が必要である。

4. 腹腔内におけるマグネシウムの分解と反応

骨髄液との接触の有無により不均一分解が生じた骨組織へ埋植した場合は異なり、体液が豊富に存在する腹腔内に埋入した Mg-Zn-Ca 合金製クリップは、動物種によらず均一に分解が進行した⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾。現在医療現場で使用されるチタン製クリップをコントロールとして、マグネシウム合金製クリップの結紮性能を評価したラットの肝臓切除モデル⁽¹⁸⁾およ

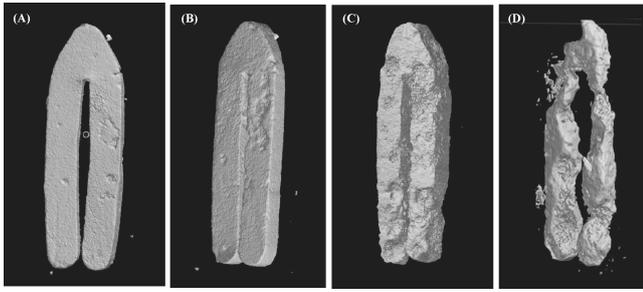


図2 ラット腹腔内でのMg-Zn-Caクリップの分解挙動；(A) 1週経過後，(B) 4週経過後，(C) 12週経過後，(D) 24週経過後⁽¹⁸⁾。

びイヌの胆嚢摘出モデル⁽¹⁹⁾においては、埋入後12週目までクリップは比較的均一に分解し、局所分解により分断される細分化は認められなかった。in vitro 環境では残留ひずみによるマグネシウムの分解速度の上昇が報告されており⁽²⁰⁾、クリップ細分化の一因として残留ひずみの不均一分布が考えられる。クリップの閉鎖を模擬した有限要素解析において、相当塑性ひずみは屈曲部周辺で高い値を、平行部で低い値を示した⁽²¹⁾。ラットから摘出したクリップ外観の代表例を図2に示す。埋入初期には、屈曲部周辺で局所分解による凹部の形成がわずかに認められた。しかしながら、埋入後12週以降でのクリップの分解は屈曲部ではなく、平行部中央で大きく生じた。以上の結果は、残留ひずみは埋入初期には分解を促進するものの、埋入の長期化にともないその影響は低下する可能性があることを示唆している。その要因として、呼吸などの日常動作によりクリップ平行部で生じる荷重負荷が疲労破壊を誘起した可能性が考えられる。ただし、管状軟組織を結紮するために必要な期間は1~3週間程度といわれているため、図2(D)に示すような24週経過後の大きな分解はクリップとしての機能を損なうものではないといえる。

マグネシウム合金製クリップの体積は単調に減少し、ラットおよびイヌいずれも36週経過後の体積残存率は15%程度であった。静的なin vitro 環境での長期浸漬試験では、先述したとおり、不溶性の分解生成物層の堆積が分解反応を抑制するため、分解速度は浸漬期間の長期化にともない低下する。しかしながら、図3に示すとおり、腹腔内では浸漬期間の長期化にともなう分解速度の低減は認められなかったことから、一年以内にクリップが完全に分解するものと推察される。このような分解挙動を示す両モデルでは、クリップの埋入によるALTやASTなどの肝臓や腎臓の機能を示すマーカーおよびマグネシウムイオン濃度の有意な増加は生じなかった。さらに、イヌの胆管ではチタン製クリップの胆管への癒着が見られたのに対して、マグネシウム合金製クリップでは癒着は認められなかった。以上の結果から、開発したマグネシウム合金は適切な分解速度を示すだけでなく、現行材のチタンよりも周囲組織への負担は少ないものと考えられる。また、現行のチタンクリップを埋入した場合には、クリップを中心にアーティファクトが観察された一方で、マグネシウムクリップを埋入した場合には、クリップの周囲にはアーティファクトは認められなかった(図4)。チタンは体内で

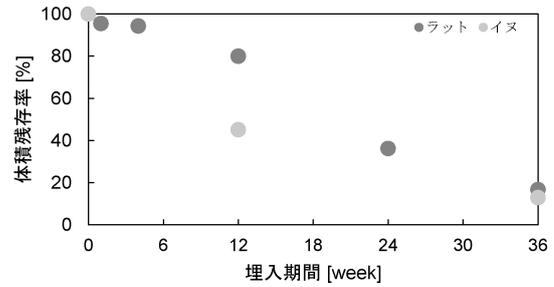


図3 腹腔内におけるマグネシウム合金クリップの経時に伴う体積残存率の変化⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾。

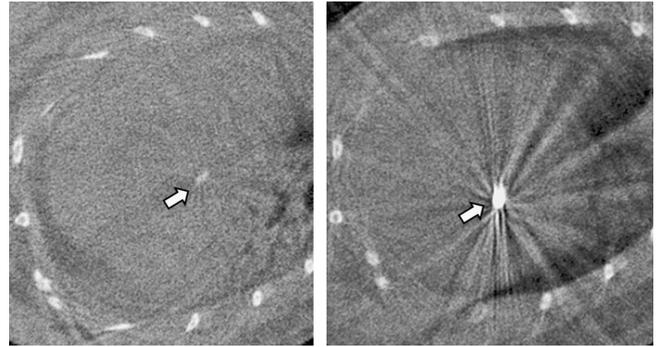


図4 ラットの腹腔内に埋植したクリップのCT画像。(左：マグネシウム合金，右：チタン)

難溶性を示すため、チタンクリップ周囲のCT値は250HU前後を示し続ける。一方、マグネシウムクリップは50~60HU程度であり、これは正常肝のCT値とほぼ同程度である⁽¹⁸⁾。以上の結果は、X線吸収係数の低いマグネシウムの適用は、CTによる予後観察を容易にすることを意味する。

5. 尿路におけるマグネシウムの分解と反応

骨組織や腹腔内に存在する体液のpHが7.4程度であるのに対して、健康なヒトの膀胱内部に滞留する尿のpHは4.5~8.0と大きく異なる⁽²²⁾。骨や腹腔とは体液の組成が大きく異なる尿路では、生体内で分解反応を生じる金属製デバイスとは異なる応答を示す。リング状に加工した純マグネシウム線材をラットの膀胱内に4週間留置した結果を図5に示す⁽²³⁾。膀胱内へマグネシウムを留置することにより、粗大



図5 ラットの膀胱内に3ヶ月留置した後に純マグネシウムリング(外径4.6 mm)の周囲に生成した結石の様子。

