

小腸および大腸内視鏡検査の 侵襲性低減と検査時間短縮を 目的とした新規潤滑剤

京都府立医科大学 大学院医学研究科
消化器内科学 助教 廣瀬 亮平

2024年1月16日

従来技術とその問題点 ①

小腸内視鏡検査 (device assisted enteroscopy) は、小腸の器質的異常 (腫瘍性疾患や炎症性疾患) を発見するための極めて重要な検査である。小腸内視鏡検査にはdouble-balloon endoscopy (DBE) とsingle-balloon endoscopy (SBE) という2種類のballoon assisted endoscopyが含まれる。小腸内視鏡検査は内視鏡挿入中の疼痛発生や膵炎・消化管穿孔等の合併症発生の頻度が一般的な上下部消化管内視鏡検査より高く、侵襲の比較的高い検査のため入院して施行されることが多い。また上下部消化管内視鏡検査の完遂率は95-100%と非常に高いのに対し、小腸内視鏡検査の完遂率は50%程度と低いことが報告されている (Takano N, Gastrointest Endosc 2011)。

そのため代用の検査手段としてカプセル内視鏡検査 (capsule endoscopy) が開発・導入されている。カプセル内視鏡検査は侵襲が低いが、観察のみで治療が出来ないこと、腸管の通過障害がある患者には施行できないこと、など検査上の制約も多い。

Double-balloon endoscopy Single-balloon endoscopy

メリット: 診断精度が高い(腸管内を洗浄しながら観察可能)、治療も同時に可能
デメリット: 侵襲が高い(痛み↑、合併症↑)、完遂率が低い(全小腸が観察できないケースも多々ある)



より低侵襲な検査が望まれる!
(痛み↓・合併症↓・完遂率↑)

小腸内視鏡検査の適応が拡大することが期待される

Capsule endoscopy

メリット: 低侵襲(痛みなし、合併症も少ない)
デメリット: 診断精度が低い(腸管内に残渣が多いと観察不良となる)、自由に観察する部位を変えられない、腸管の通過障害がある患者には禁忌、



構造上の問題で進歩が難しい
(すでに完成されている)

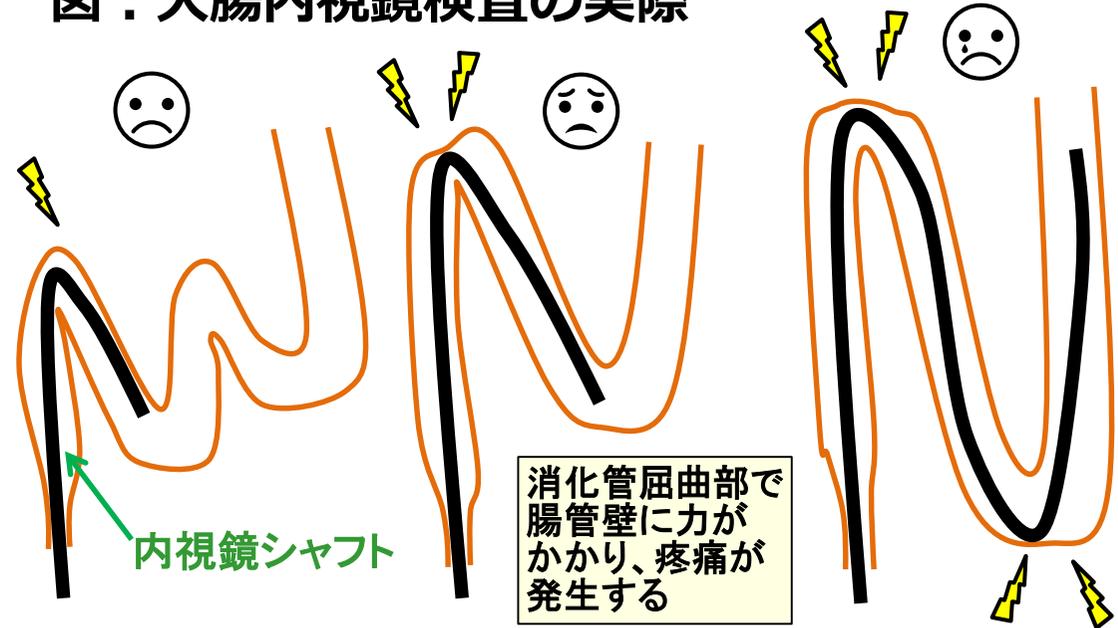
従来技術とその問題点 ②

小腸/大腸内視鏡検査は、内視鏡を挿入する際に複数の腸管屈曲部を越える必要がある。その際、屈曲部の腸壁には内視鏡シャフト部もしくはオーバーチューブ部から負荷（荷重）が加わるため、疼痛や合併症（膵炎・消化管穿孔）の発生につながる。このことが小腸/大腸内視鏡検査の侵襲が高い主因である。腸壁にかかる内視鏡シャフト部もしくはオーバーチューブ部からの負荷は、内視鏡シャフト部もしくはオーバーチューブ部と腸粘膜面の摩擦に依存しているため、これらの摩擦の軽減は、内視鏡挿入時の腸壁の負荷（荷重）を減らす有効な手段となりうる。

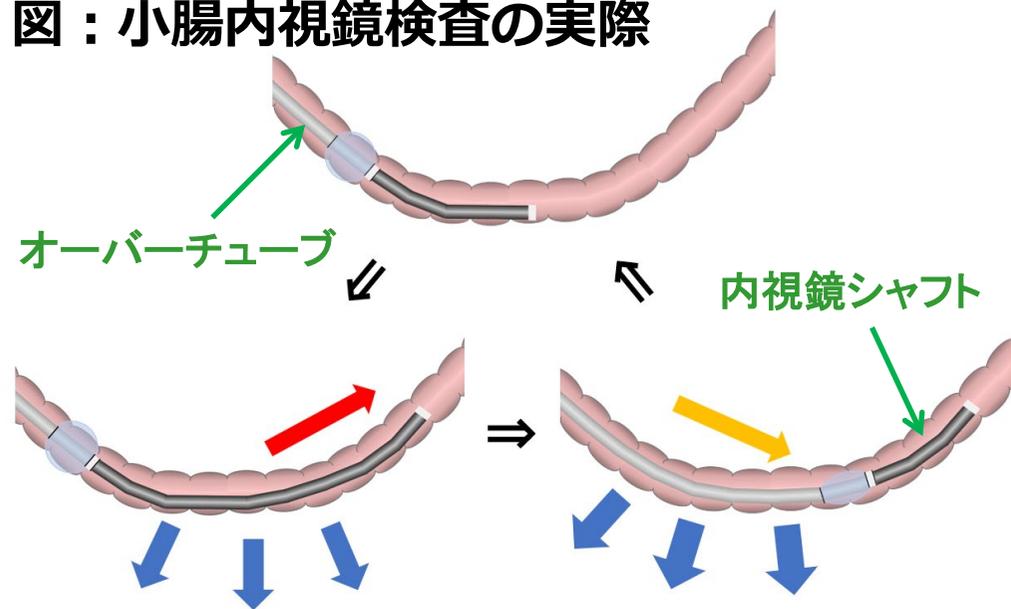
しかし、現段階ではこれらの摩擦の軽減手段（専用潤滑剤）は開発されていない。

小腸/大腸内視鏡検査は、右図のように多数の消化管屈曲部を超える必要があり、通常の上部消化管内視鏡検査（胃カメラ）に比して侵襲が高い。特に小腸内視鏡検査は、大腸→小腸、食道→胃→小腸、のように深部まで挿入するため、侵襲が高く完遂率が低い。

図：大腸内視鏡検査の実際

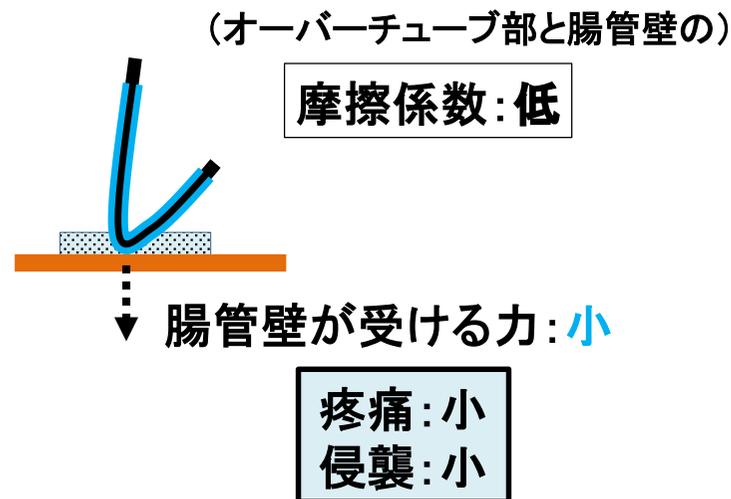
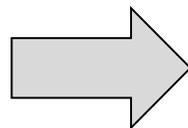
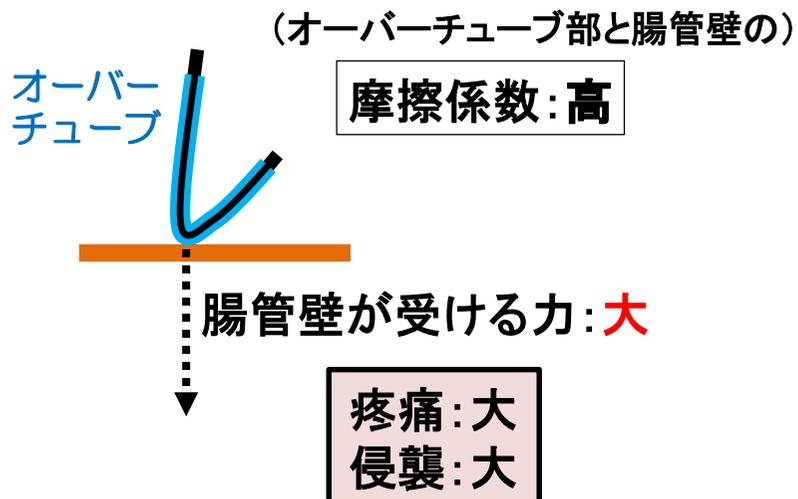
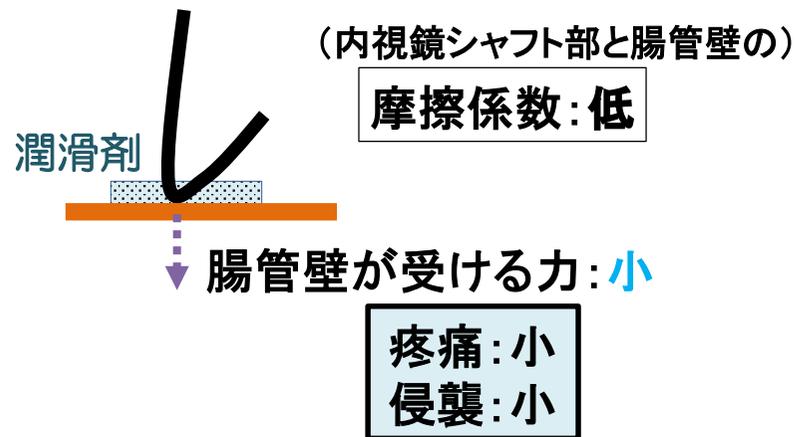
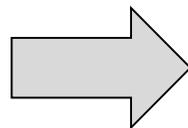
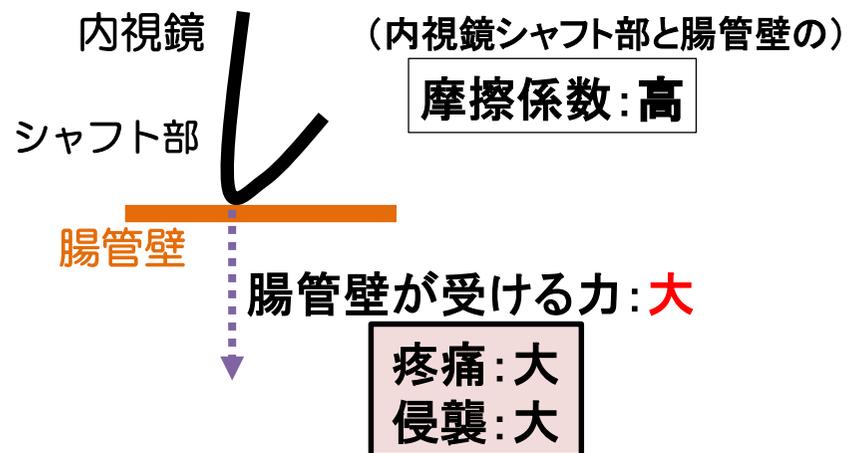


図：小腸内視鏡検査の実際



問題点を解決する新技術 ①

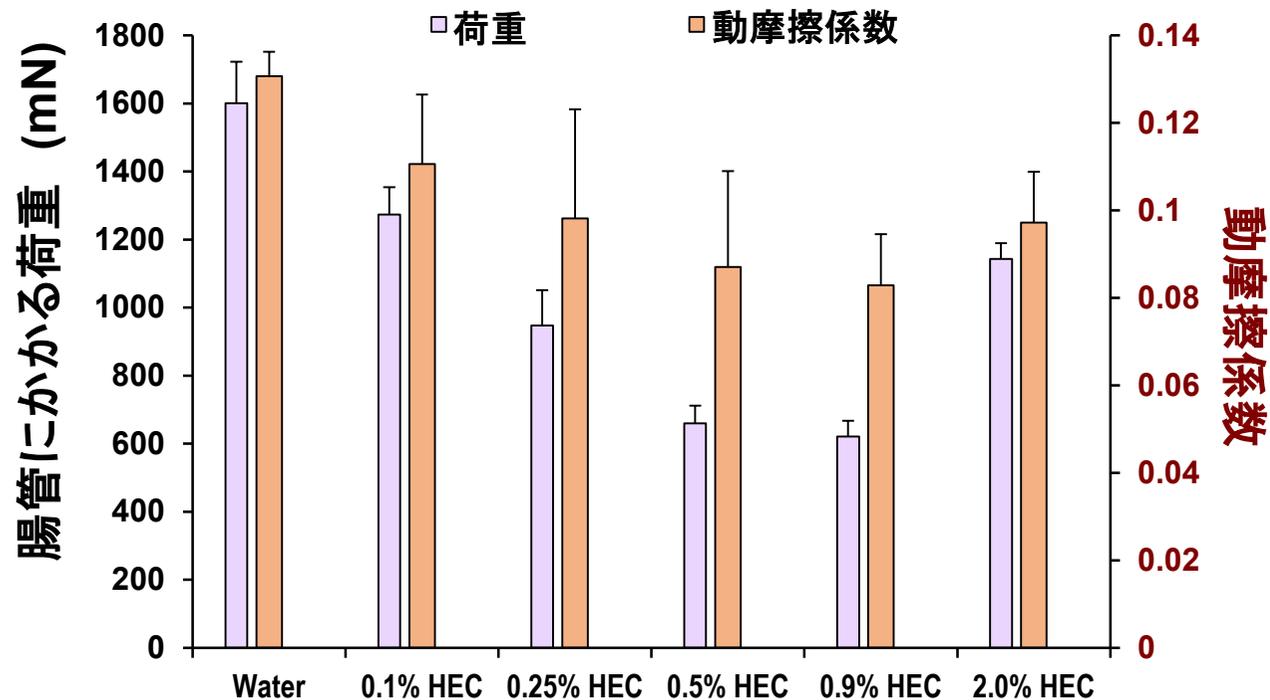
摩擦の軽減には潤滑剤の使用が有効である



摩擦と荷重(消化管壁の負担)の関係性 [先行研究]



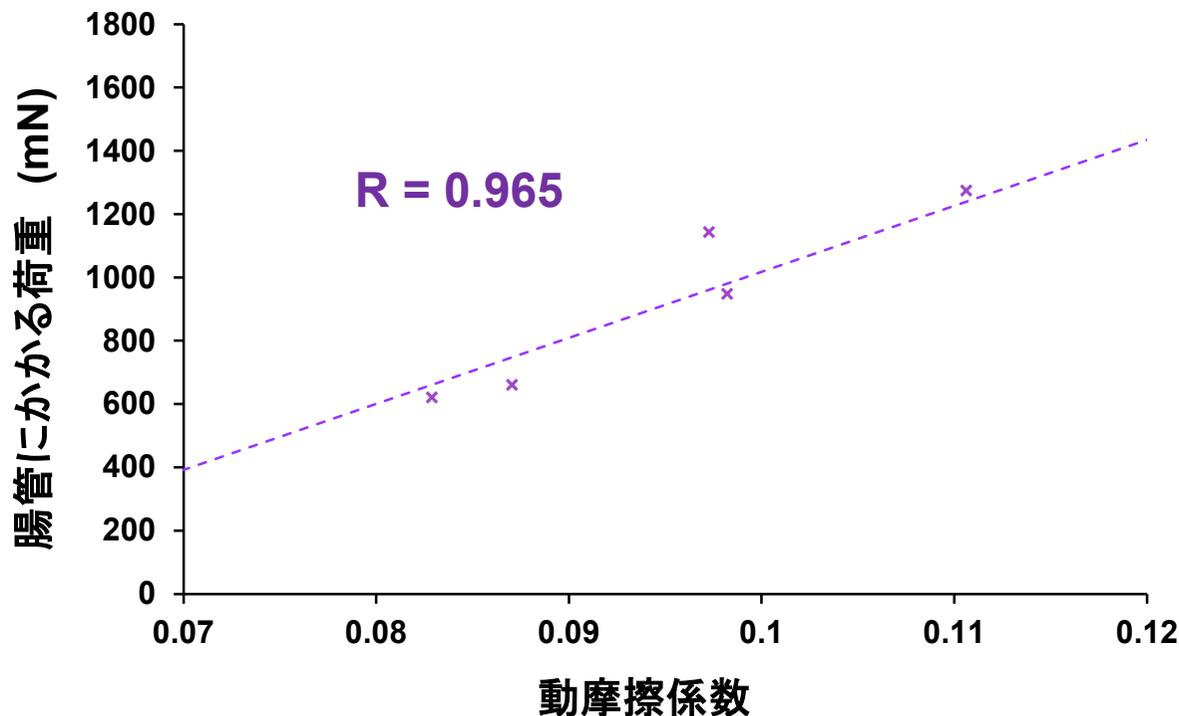
様々な濃度のヒドロキシルセルロース(HEC)で作成した潤滑剤を用いて、腸管屈曲部での大腸内視鏡挿入時に内視鏡シャフトが大腸粘膜に与える荷重を測定した。



荷重値は、蒸留水で1600.7 ± 122.2 mN、0.1%HECで1274.0 ± 80.0 mN、0.25%HECで947.3 ± 104.1 mN、0.5%HECで659.9 ± 51.4 mN、0.9%HECで620.7 ± 46.2 mN、2.0%HECで1143.3 ± 46.2 mNであった。

大腸粘膜と内視鏡シャフトとの間の動摩擦係数は、蒸留水で0.131 ± 0.006、0.1%HECで0.111 ± 0.016、0.25%HECで0.098 ± 0.025、0.5%HECで0.087 ± 0.022、0.9%HEC潤滑剤で0.083 ± 0.012、2%HECで0.097 ± 0.012であった。

摩擦と荷重(消化管壁の負担)の関係性 [先行研究]

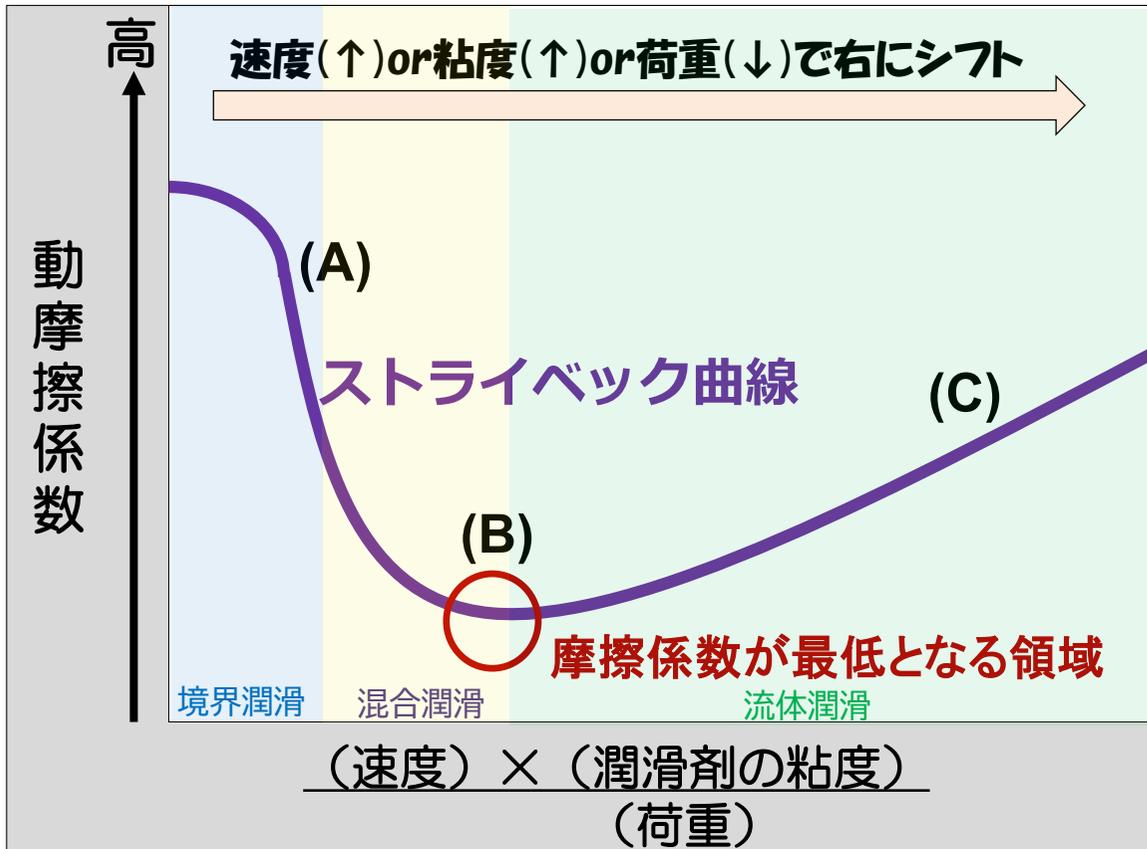


0.5%のHEC系潤滑剤を使用した場合、動摩擦係数・荷重ともに最も低くなった。また、相関解析の結果、動摩擦係数と荷重の間には極めて強い相関が認められた(相関係数0.965)。

→ **摩擦を下げることで消化管壁の負担を低減できること(すなわち潤滑剤の有用性)が先行研究で既に示されている**

問題点を解決する新技術 ④

トライポロジーに基づく小腸/大腸内視鏡挿入用潤滑剤の開発コンセプト 本研究・開発の根底にある理論



(A) 潤滑剤粘度が低すぎる

摩擦係数:大
潤滑作用:小

腸管壁の負担:大
侵襲・疼痛:大

(B) 潤滑剤粘度が適切

摩擦係数:小
潤滑作用:大

腸管壁の負担:小
侵襲・疼痛:小

理想的な潤滑剤!

(C) 潤滑剤粘度が高すぎる

摩擦係数:大
潤滑作用:小

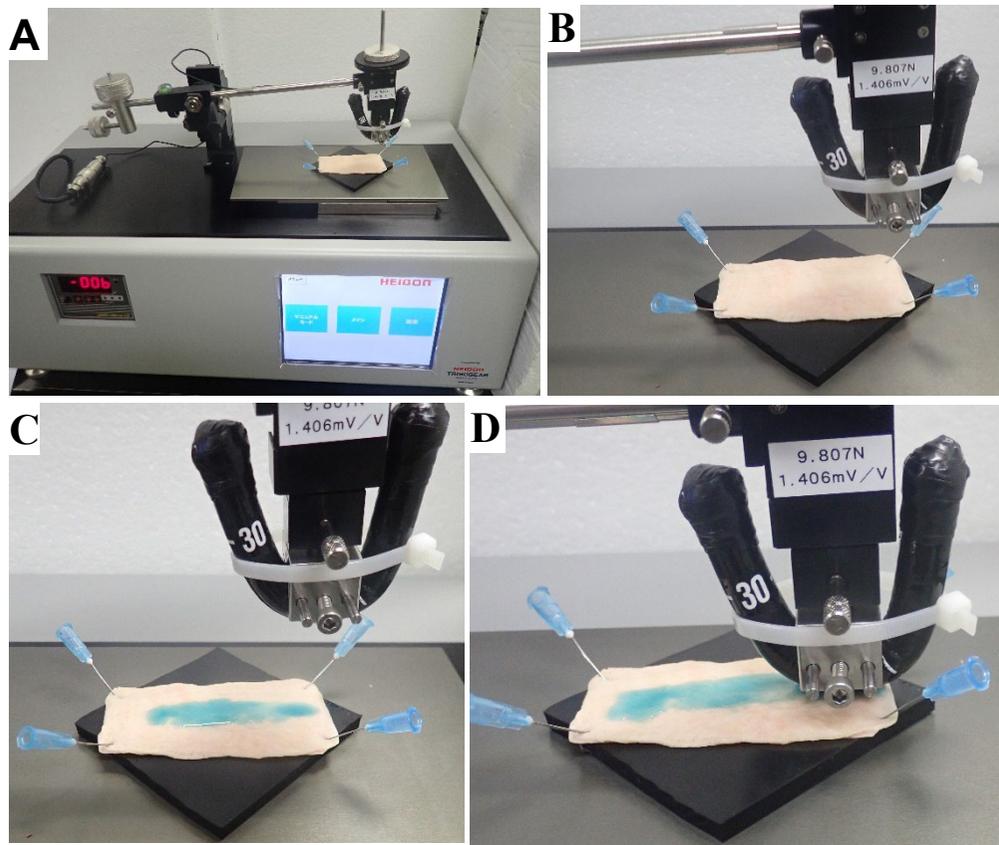
腸管壁の負担:大
侵襲・疼痛:大

問題点を解決する新技術 ⑤

本研究のブレイクスルーポイント

内視鏡シャフト部もしくはオーバーチューブ部とヒト小腸粘膜の摩擦測定は生体内で行うことは不可能であり、ex vivoでの測定においても外科手術患者などから多くの余剰小腸標本を調達することは非常に困難である。そのため、摩擦測定は極めて難しく、これまで内視鏡シャフト部もしくはオーバーチューブ部と小腸粘膜の潤滑に関する基礎研究が行われてこなかった。

そこで我々は法医解剖献体から採取した小腸/大腸を用いた摩擦測定モデルを構築した。法医解剖献体のため多くのヒト小腸/大腸標本が安定して入手でき、質の高い摩擦評価モデルの量産による再現性の高い反復実験・評価が実現した。



例：大腸粘膜と内視鏡シャフト間の動摩擦係数を測定するモデル

- (A) 動摩擦係数はTRIBOGAR TYPE38で測定したデータをもとに、Tribosoftで算出する
- (B) 大腸剖検標本を移動テーブルに一定の張力をかけて固定し、内視鏡シャフト部分を測定治具に取り付けて大腸粘膜と内視鏡シャフト間の動摩擦係数を測定する
- (C) 大腸剖検標本の粘膜に0.5mlの潤滑剤を均一に塗布した後、内視鏡シャフト部を大腸粘膜に接触させる
- (D) 移動台は、速度1.0cm/sで5cmの距離を移動するように設定し、移動テーブルを10往復させた際に測定した動摩擦係数値の平均値を測定値とする

問題点を解決する新技術 ⑤

開発を目指す大腸内視鏡用潤滑剤の目標

最優先目標

内視鏡シャフト部と大腸粘膜の摩擦係数を下げる

大腸内視鏡用潤滑剤の理想的な特性は小腸内視鏡用潤滑剤の特性内に収まる。

→ 以降は小腸内視鏡に特化した紹介を行う

開発を目指す小腸内視鏡用潤滑剤の目標

最優先目標

オーバーチューブと小腸粘膜の摩擦係数を下げる

オーバーチューブの挿入が最も侵襲が高い！

第2目標

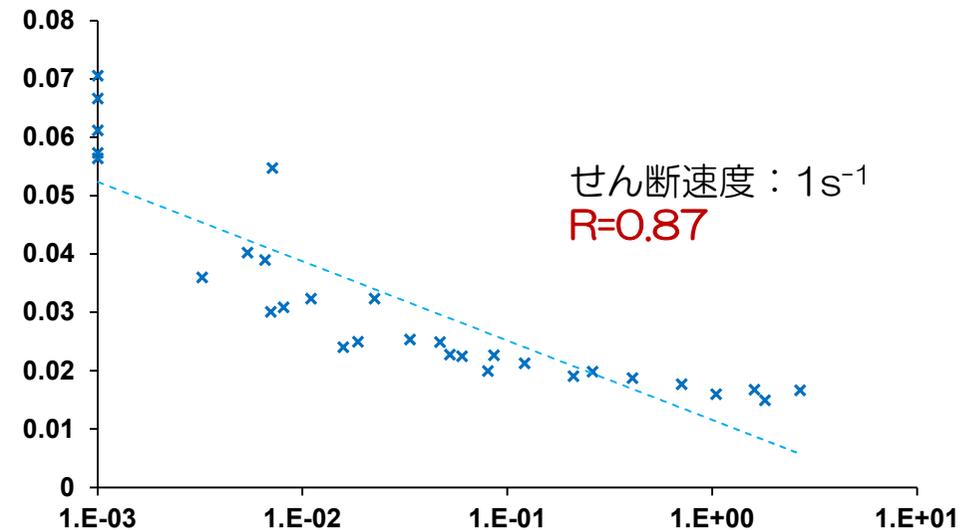
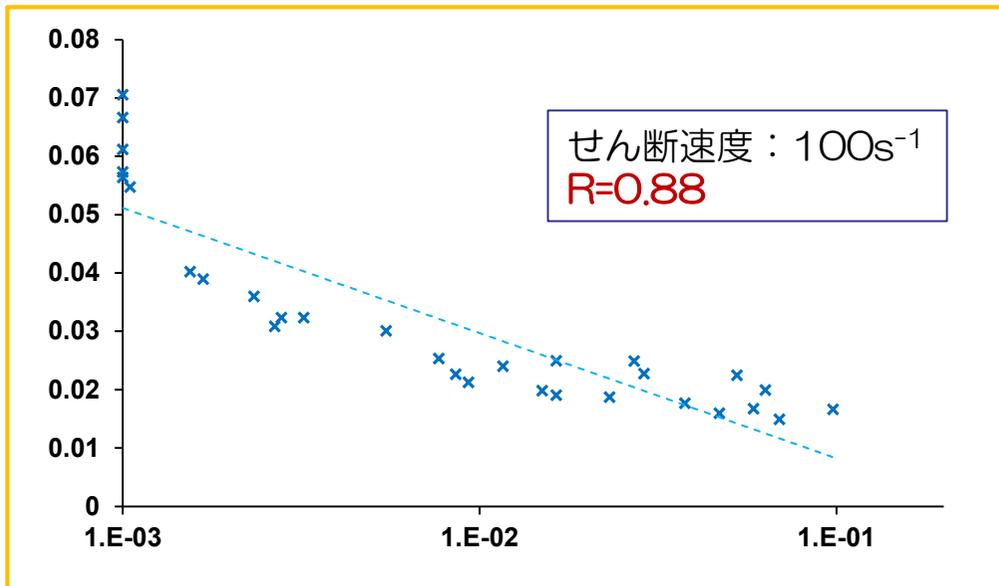
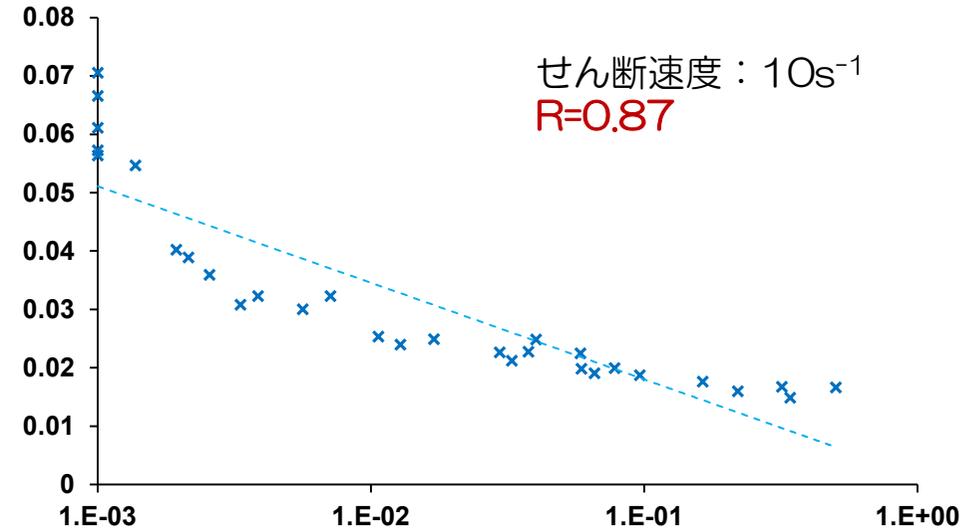
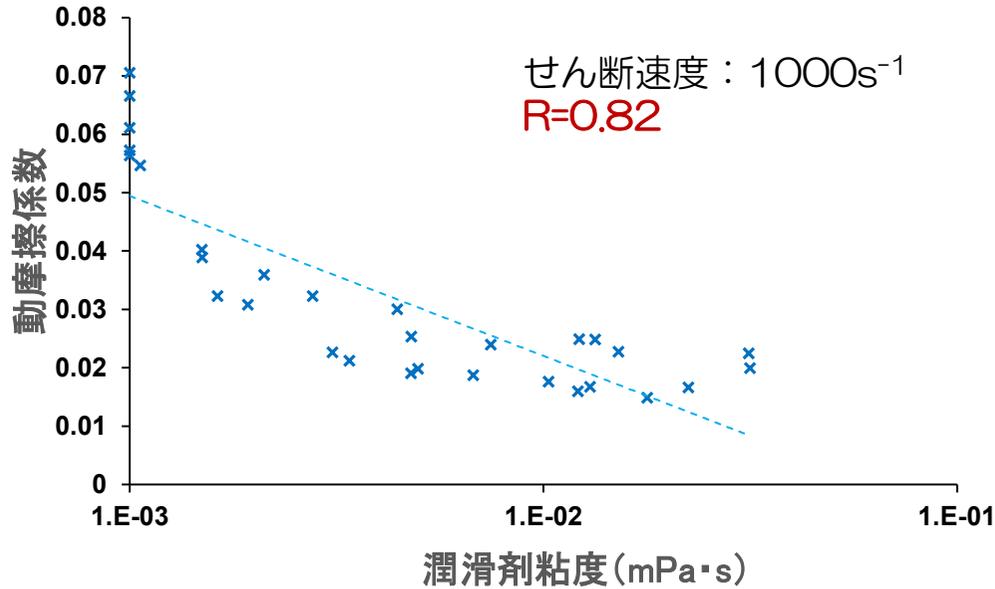
内視鏡シャフト部と小腸粘膜の摩擦係数を下げる

内視鏡挿入の侵襲はオーバーチューブに比して少ない

ほぼ
同じ

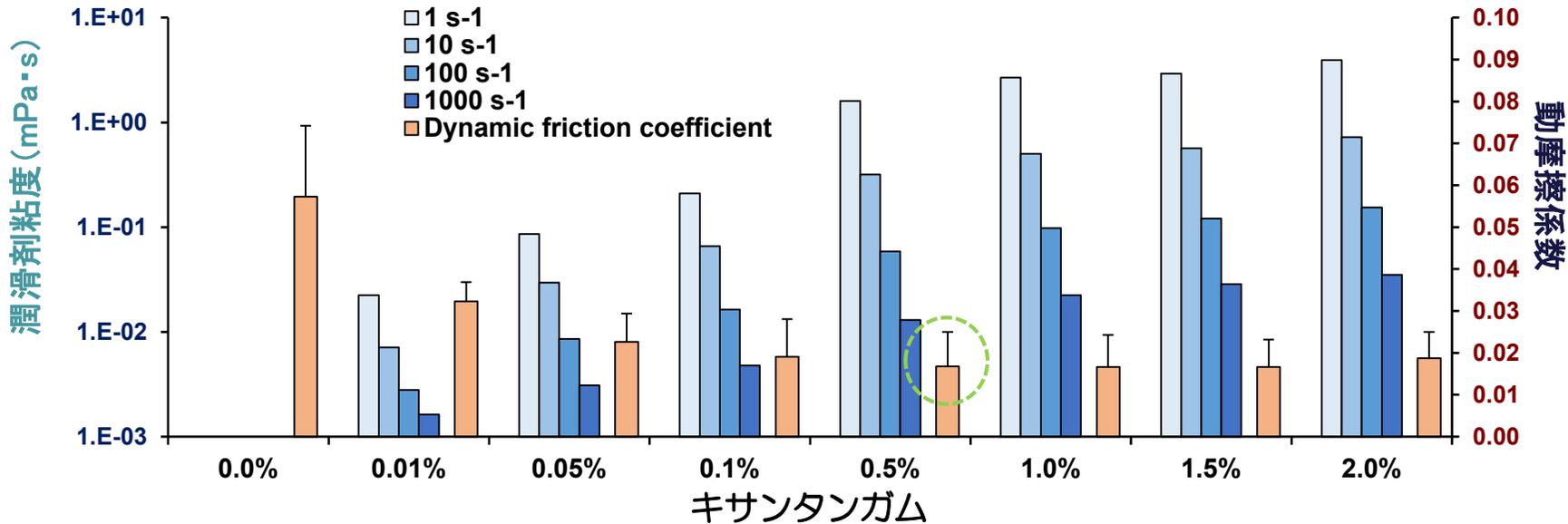
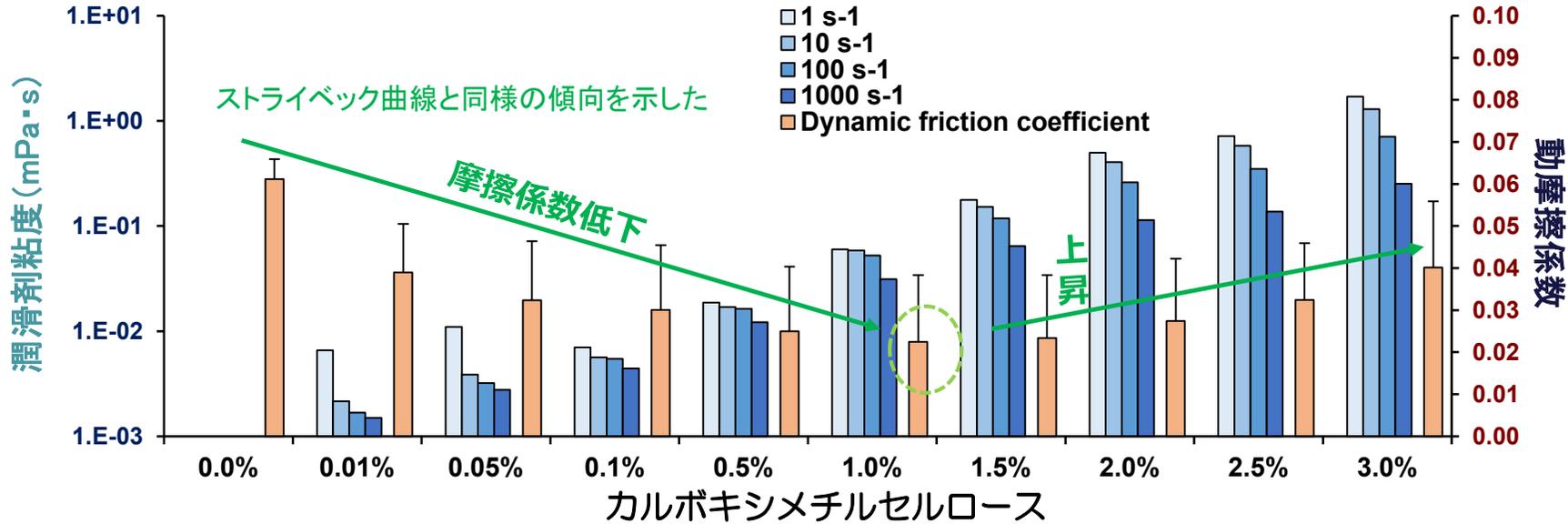
問題点を解決する新技術 ⑥

オーバーチューブと小腸粘膜の摩擦係数と粘度の相関解析



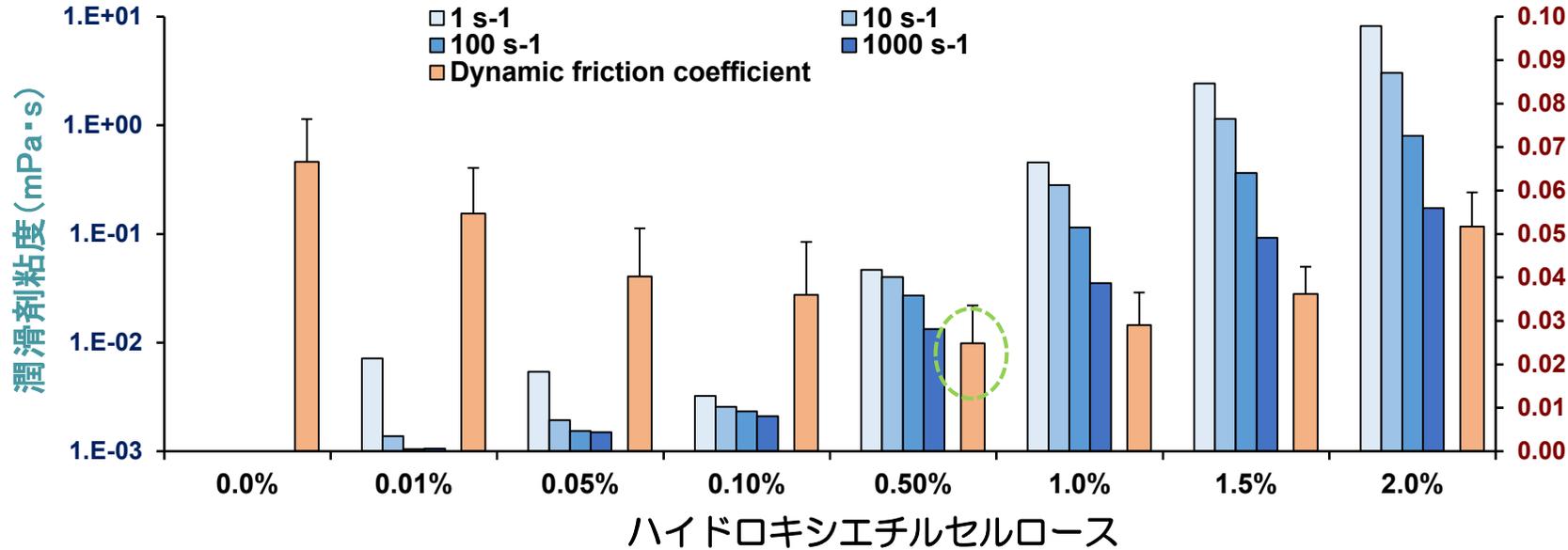
せん断速度が 100s^{-1} の粘度がオーバーチューブと小腸粘膜の摩擦係数を決定

オーバーチューブと小腸粘膜の摩擦係数

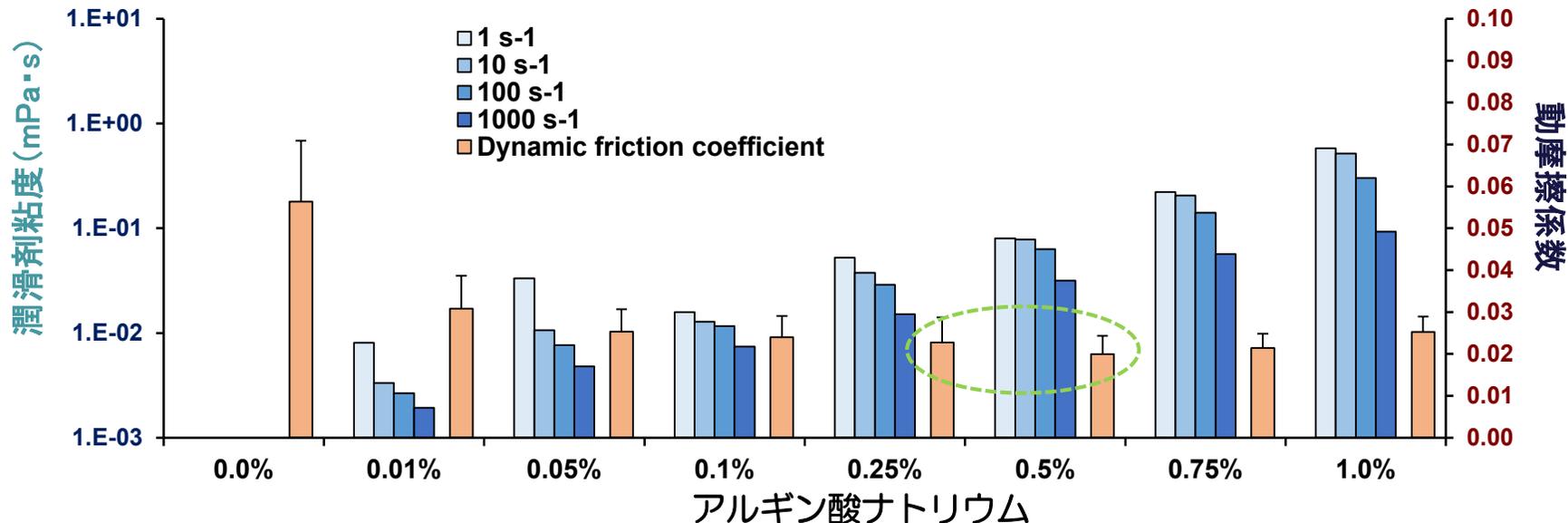


動摩擦係数が
最小となる範囲

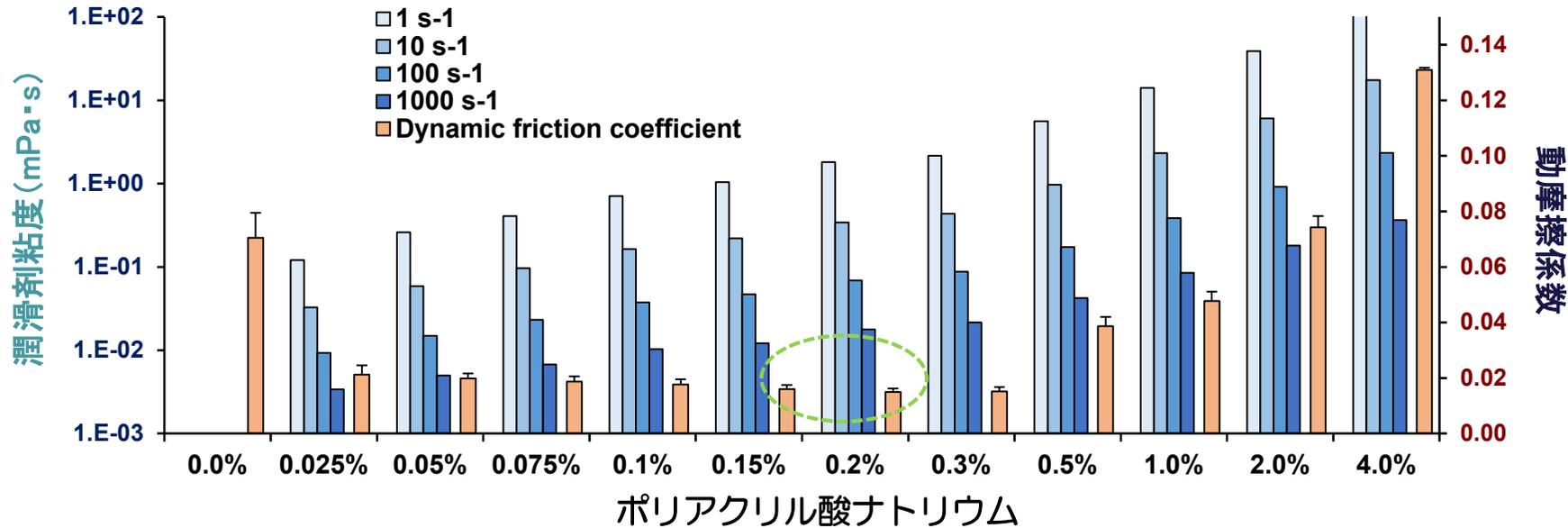
オーバーチューブと小腸粘膜の摩擦係数



動摩擦係数が
最小となる範囲



オーバーチューブと小腸粘膜の摩擦係数



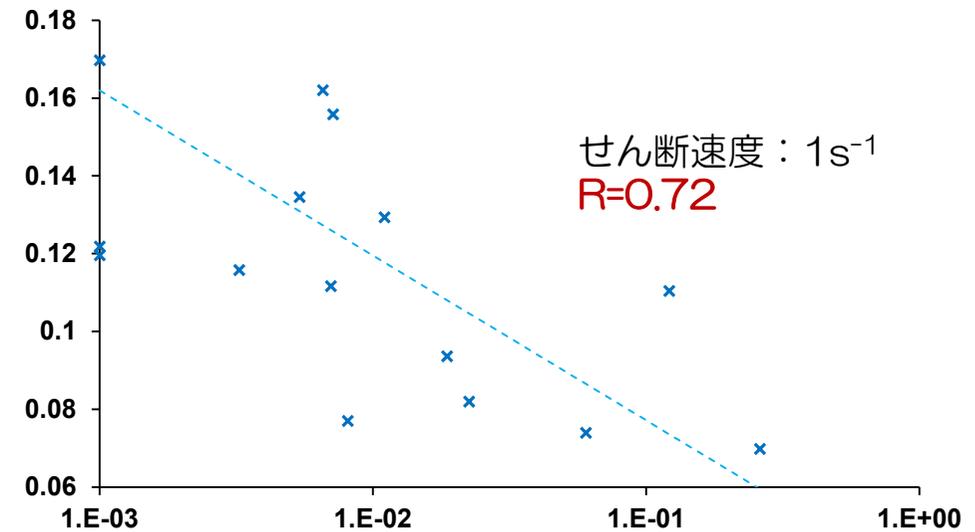
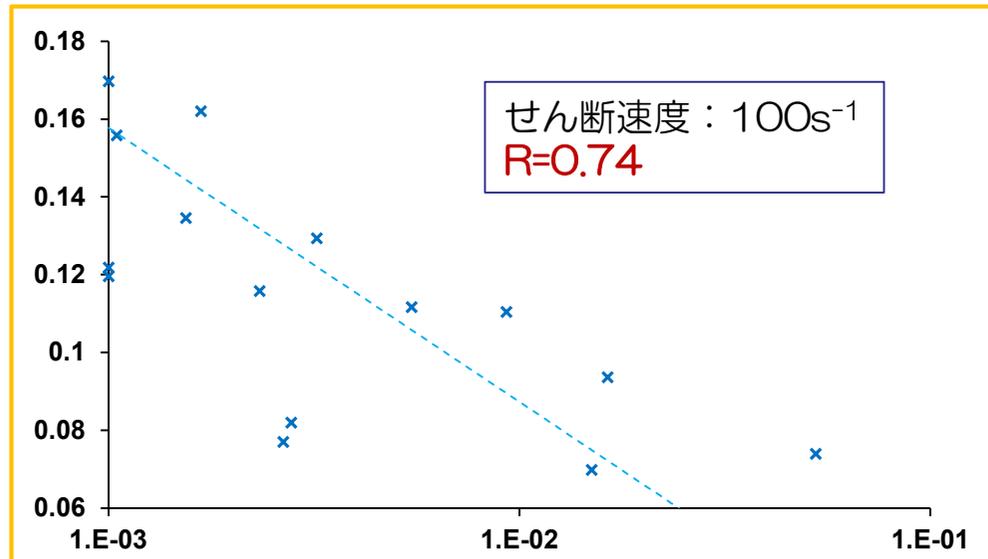
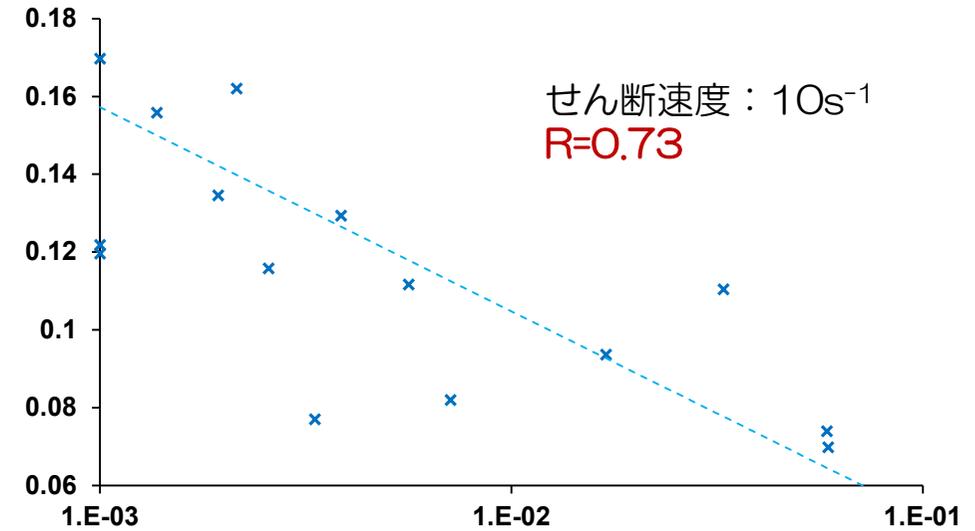
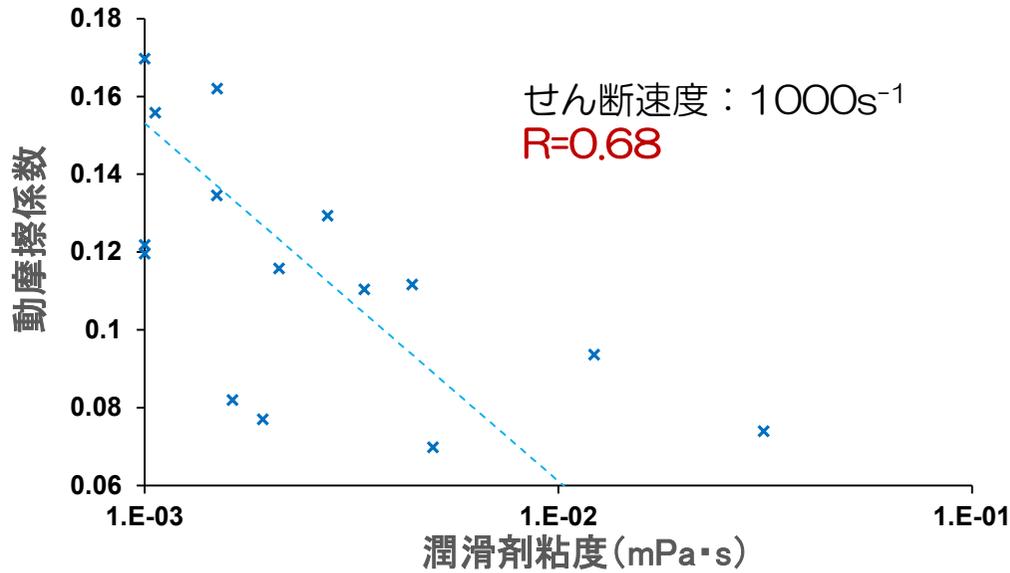
まとめ

	各潤滑剤の至適濃度 (範囲)	粘度 (100s ⁻¹)	最小摩擦係数
カルボキシメチルセルロース	1.0% (0.5-2.0%)	0.05	0.022
キサンタンガム	0.5% (0.1-1.5%)	0.05	0.017
ヒドロキシエチルセルロース	0.5% (0.1-1.0%)	0.03	0.025
アルギン酸ナトリウム	0.5% (0.05-1.0%)	0.06	0.019
ポリアクリル酸ナトリウム	0.2% (0.025-0.3%)	0.07	0.015

0.03~0.07

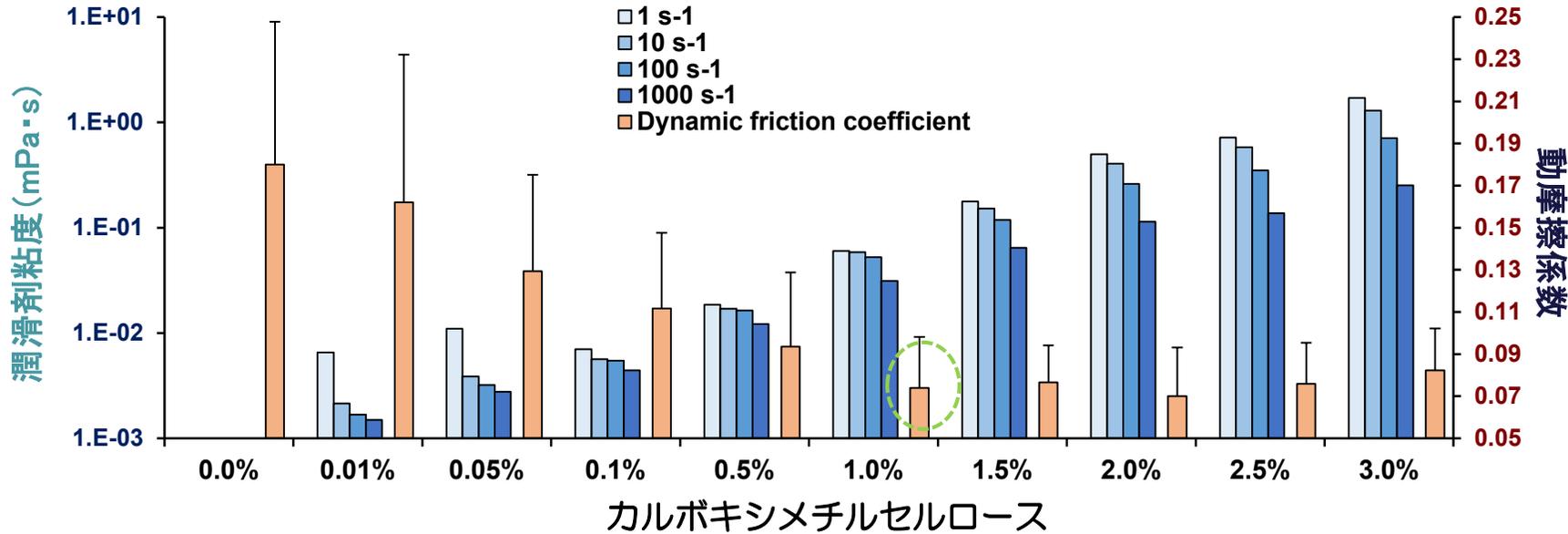
0.015~0.025

内視鏡シャフト部と小腸粘膜の摩擦係数と粘度の相関解析

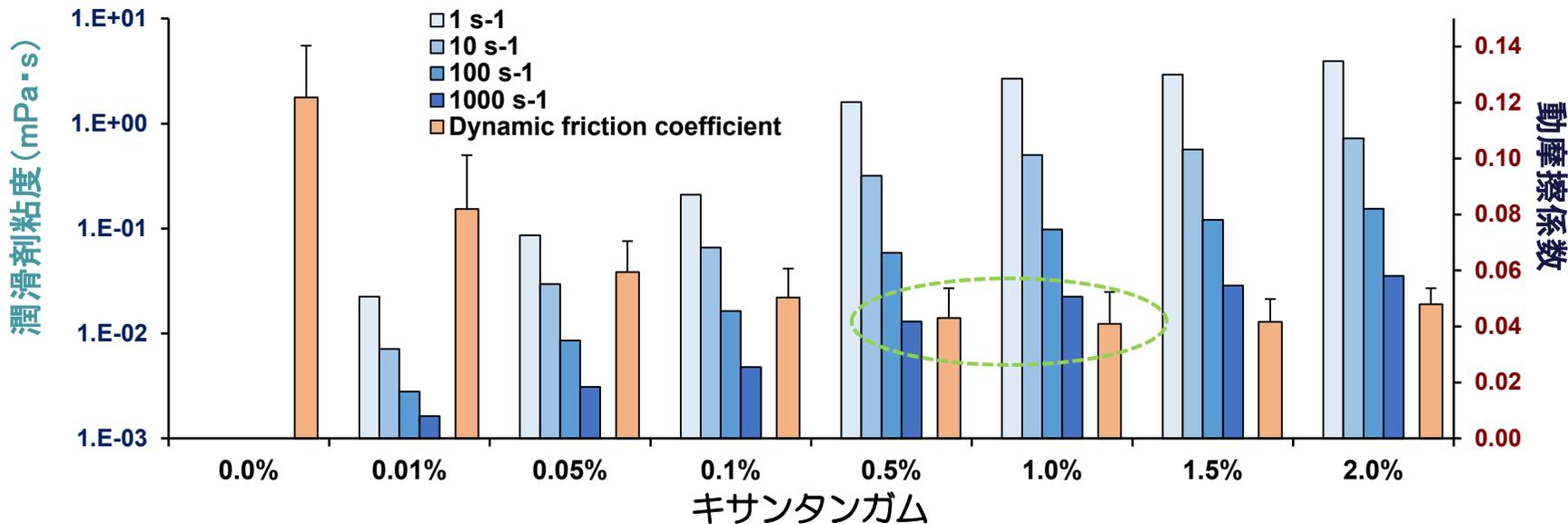


せん断速度が 100s^{-1} の粘度が内視鏡シャフト部と小腸粘膜の摩擦係数を決定

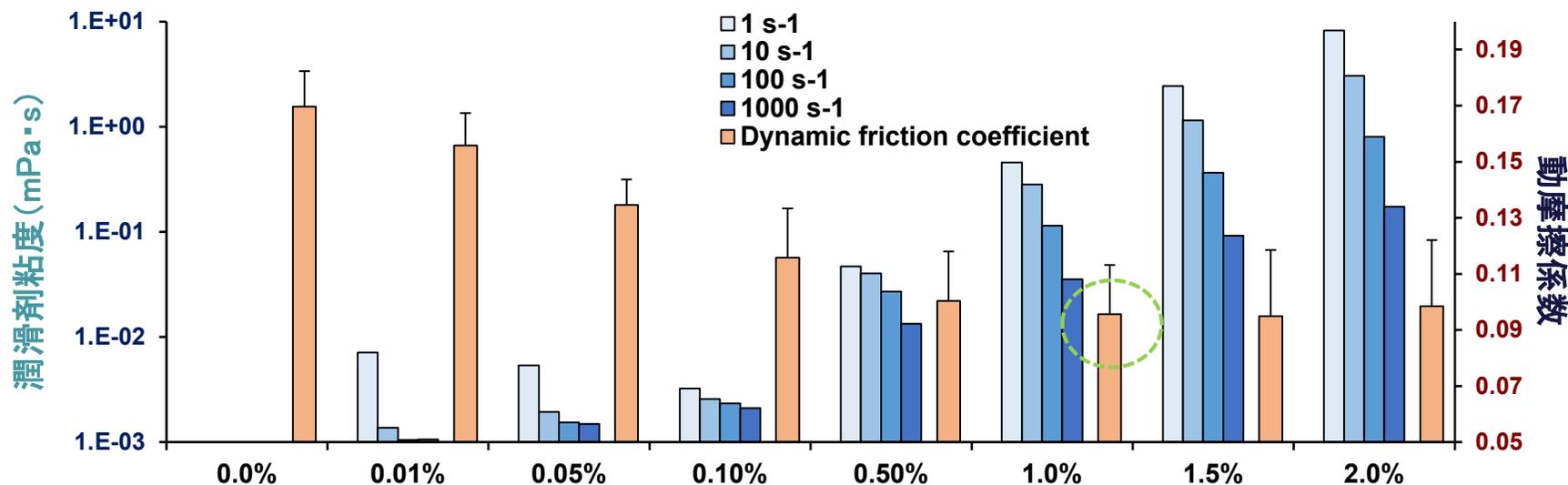
内視鏡シャフト部と小腸粘膜の摩擦係数



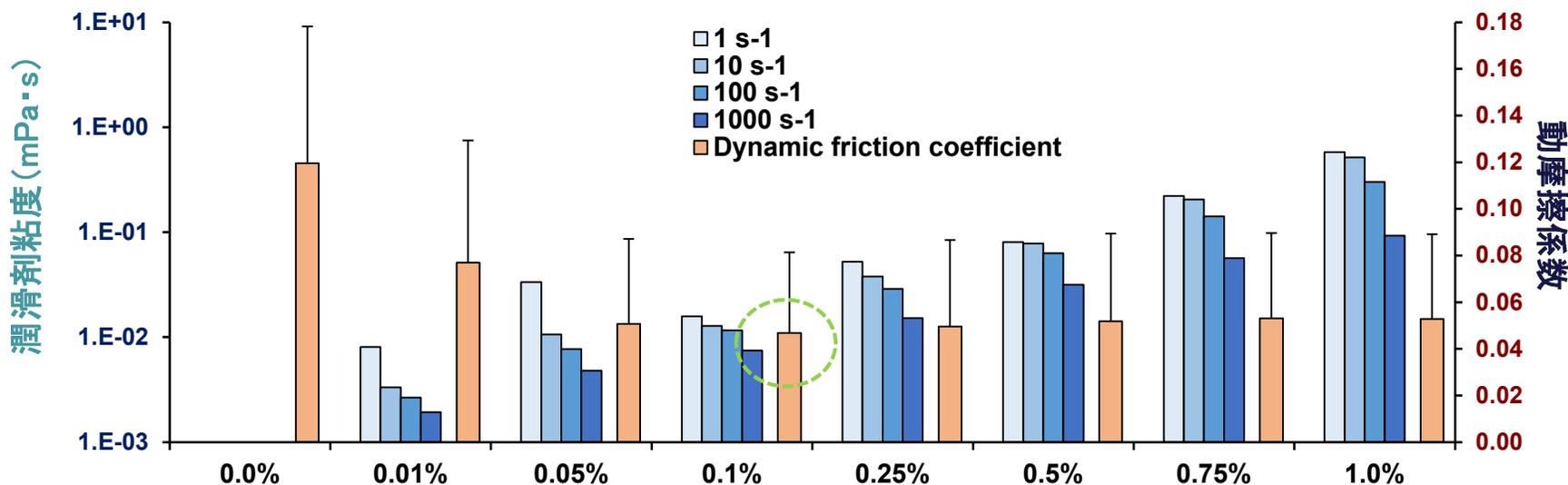
動摩擦係数が
最小となる範囲



内視鏡シャフト部と小腸粘膜の摩擦係数



ハイドロキシエチルセルロース

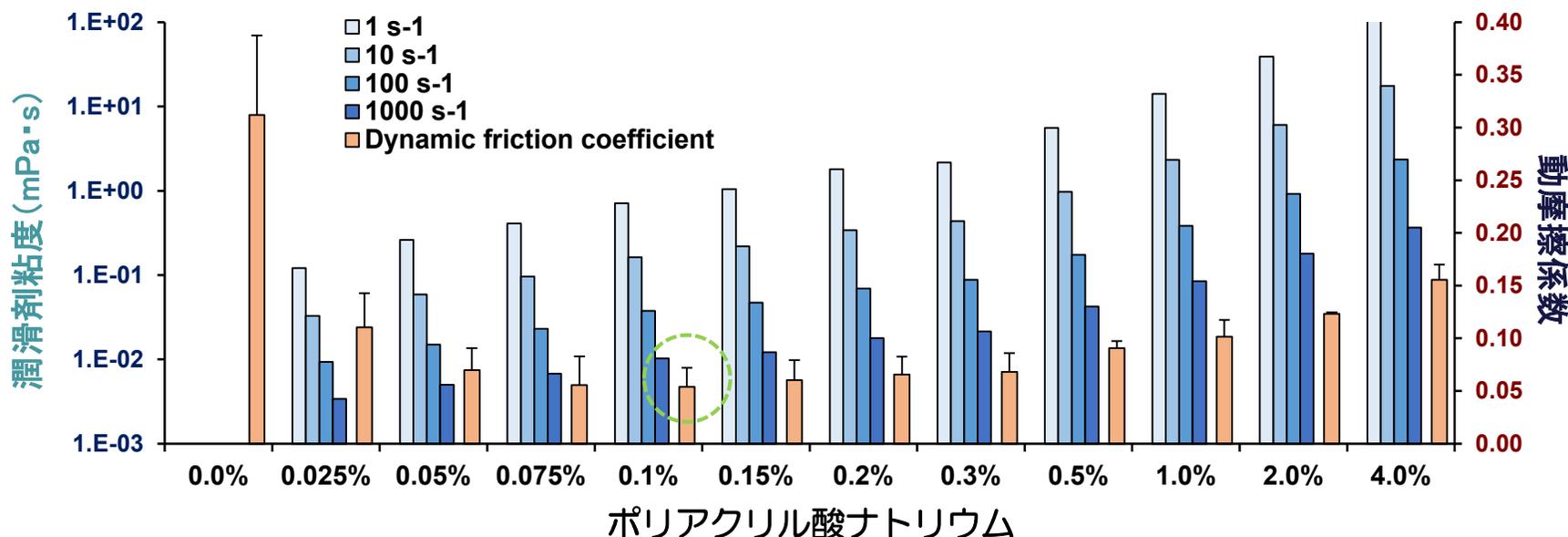


アルギン酸ナトリウム



動的摩擦係数が
最小となる範囲

内視鏡シャフト部と小腸粘膜の摩擦係数



動摩擦係数が
最小となる範囲

まとめ

	各潤滑剤の至適濃度 (範囲)	粘度 (100s ⁻¹)	最小摩擦係数
カルボキシメチルセルロース	1.0% (0.5-2.5%)	0.05	0.074
キサントガム	1.0% (0.5-1.5%)	0.098	0.041
ヒドロキシエチルセルロース	1.0% (0.5-2.0%)	0.10	0.095
アルギン酸ナトリウム	0.1% (0.05-1.0%)	0.012	0.047
ポリアクリル酸ナトリウム	0.1% (0.075-0.3%)	0.04	0.054

0.01~0.1

0.041~0.095

まとめ

オーバーチューブと小腸粘膜の潤滑（最重要）

	各潤滑剤の至適濃度（範囲）	粘度(100s ⁻¹)	最小摩擦係数
カルボキシメチルセルロース	1.0% (0.5-2.0%)	0.05	0.022
キサントガム	0.5% (0.1-1.5%)	0.05	0.017
ヒドロキシエチルセルロース	0.5% (0.1-1.0%)	0.03	0.025
アルギン酸ナトリウム	0.5% (0.05-1.0%)	0.06	0.019
ポリアクリル酸ナトリウム	0.2% (0.025-0.3%)	0.07	0.015

0.03~0.07

0.015~0.025

内視鏡シャフト部と小腸粘膜の潤滑

	各潤滑剤の至適濃度（範囲）	粘度(100s ⁻¹)	最小摩擦係数
カルボキシメチルセルロース	1.0% (0.5-2.5%)	0.05	0.074
キサントガム	1.0% (0.5-1.5%)	0.098	0.041
ヒドロキシエチルセルロース	1.0% (0.5-2.0%)	0.10	0.095
アルギン酸ナトリウム	0.1% (0.05-1.0%)	0.012	0.047
ポリアクリル酸ナトリウム	0.1% (0.075-0.3%)	0.04	0.054

0.01~0.1

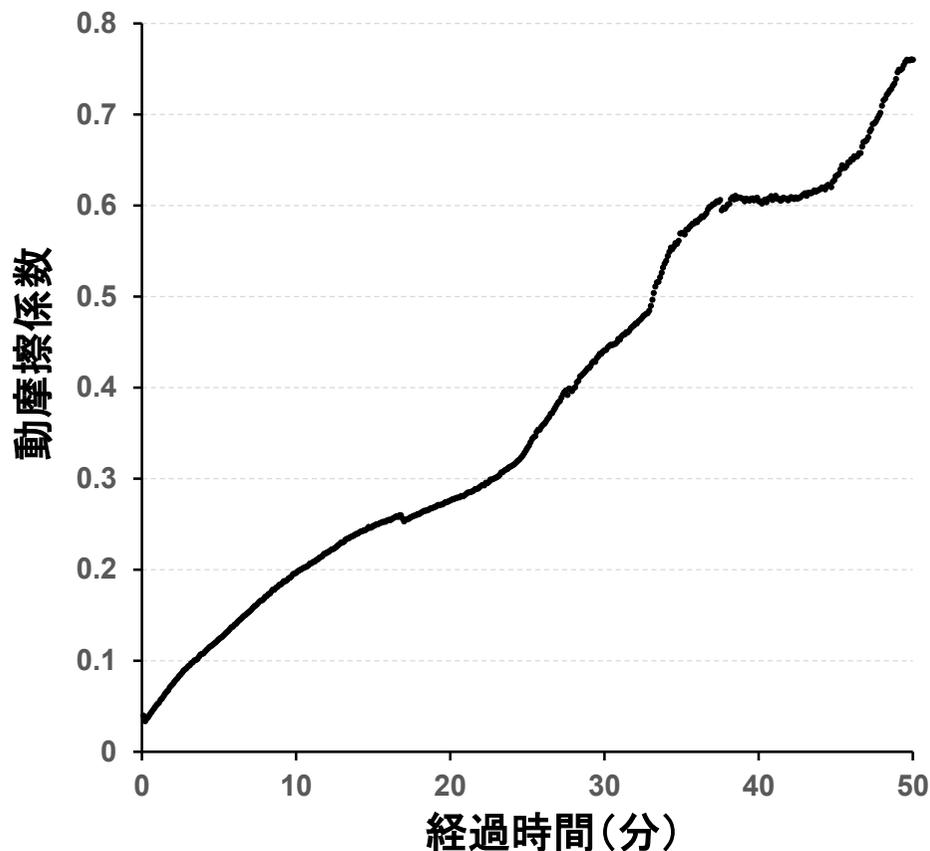
0.041~0.095

理想的な潤滑剤の粘度域は、「オーバーチューブと小腸粘膜」の条件（**0.03-0.07**）に揃えておけばよい。

理想的な潤滑剤の使用により、「オーバーチューブと小腸粘膜」の方が、「内視鏡シャフト部と小腸粘膜」より摩擦係数は低くなる。

補足事項 ①

オーバーチューブと内視鏡シャフト部の摩擦係数



シャフト部を反復運動させて、オーバーチューブと内視鏡シャフト部の摩擦係数を経時的に測定する。時間経過と反復回数は対応。

オーバーチューブ内腔面



コーティングが剥れると摩擦係数が著増する

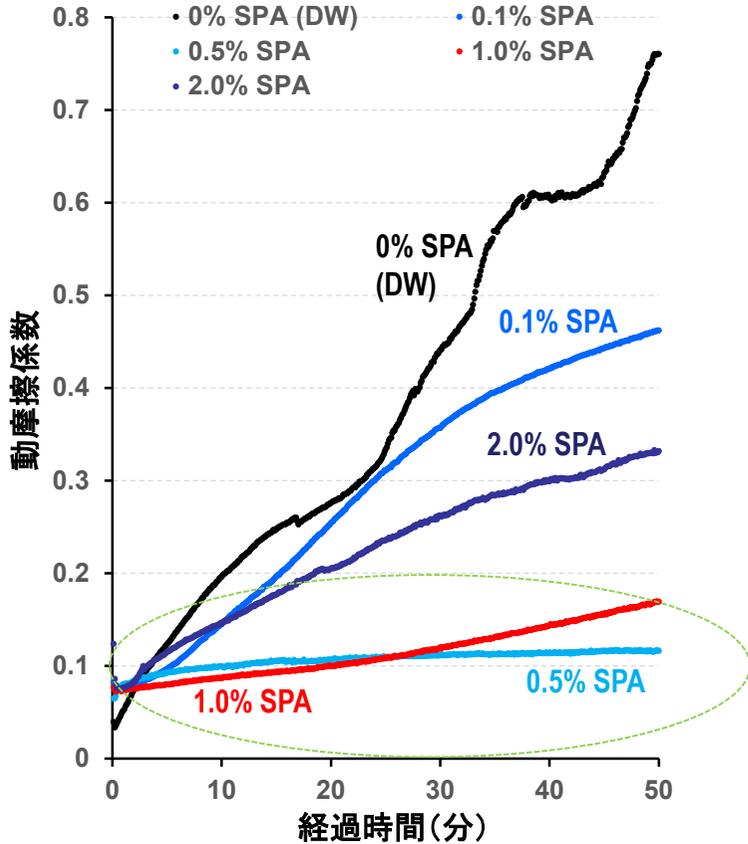
オーバーチューブと内視鏡シャフト部の繰り返される接触により内腔コーティングが剥れたオーバーチューブは、内視鏡シャフト部の通過に支障をきたす（動摩擦係数は、1.0に近くなる）

→ コーティングが剥れないように対策（潤滑剤の塗布）を行う必要がある

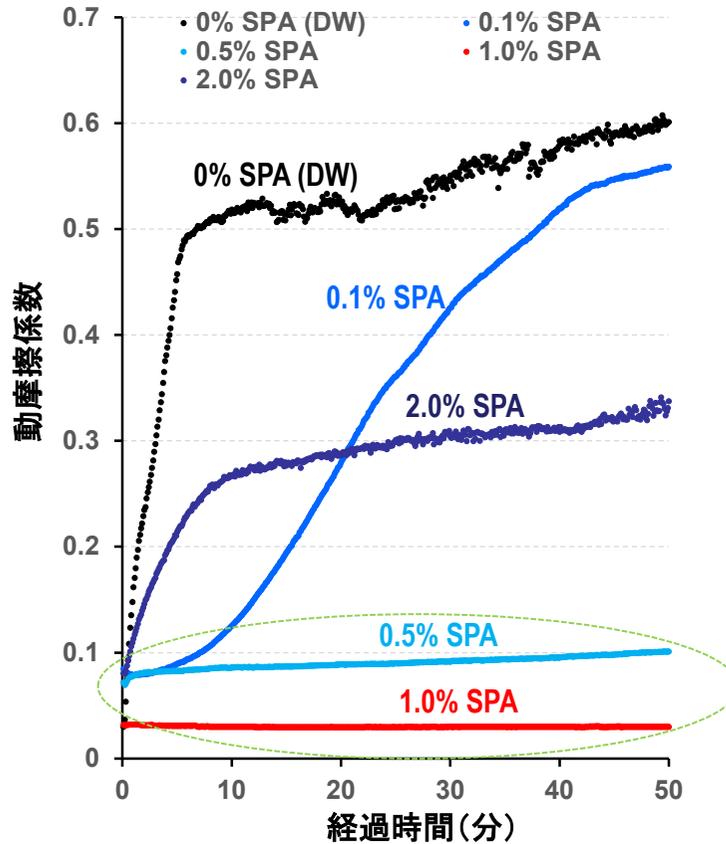
補足事項 ②

コーティングが剥れないように対策を行うには・・・

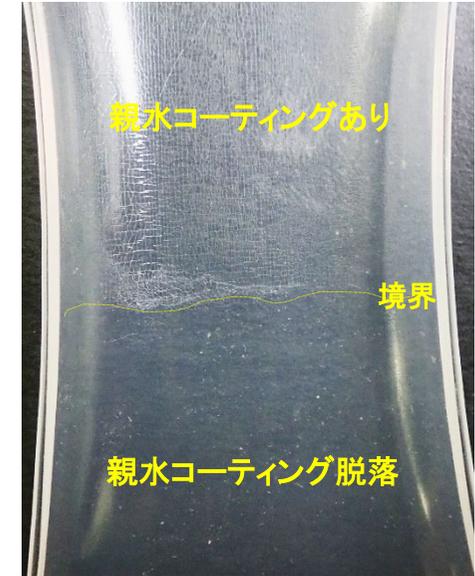
荷重50g



荷重100g



オーバーチューブ内腔面



コーティングが剥れると
摩擦係数が著増する

	各潤滑剤の至適濃度 (範囲)	粘度(1000s ⁻¹)	摩擦係数
ポリアクリル酸ナトリウム (SPA)	1% (0.5-1.0%)	0.084	長時間経過後も0.1前後を保持

0.04~0.08

上記粘度域の潤滑剤(0.04-0.08)をオーバーチューブ内に塗布しておくでコーティングが剥れない

新技術の特徴・従来技術との比較 ①

- 大腸内視鏡検査および小腸内視鏡検査は侵襲の高い検査である
(特に小腸内視鏡検査)
- 侵襲を低減するには腸粘膜とオーバーチューブ/内視鏡シャフトの摩擦を下げるのが有効である
→ **最適な潤滑剤を腸粘膜に塗布することで問題が解決する**
- 現在の内視鏡検査で一般化されているのは肛門部への潤滑ゼリー塗布のみで、腸管内（もしくはオーバーチューブ内）への潤滑剤塗布は標準化されていない。試験的にアルギン酸ナトリウムや植物油などを潤滑剤として試用しているが、潤滑剤の有効性を評価する基礎検討や潤滑剤の物性の最適化は行われていない。

新技術の特徴・従来技術との比較 ②

- トライボロジーの観点から摩擦係数が最小になる粘度域は厳密に限定される（それ以上・以下の粘度は摩擦係数が上昇する）。我々は摩擦測定モデルを構築し、最適な潤滑剤の物性（粘度）を特定した。
- 開発を目指す潤滑剤は、内視鏡挿入中に鉗子孔（もしくはオーバーチューブの注入口）から注入することで腸管粘膜面（もしくはオーバーチューブ内腔）への塗布され、内視鏡シャフト部もしくはオーバーチューブ部と小腸粘膜面の摩擦を最小にする（更にオーバーチューブのコーティング脱落を防ぐ）

新技術の特徴・従来技術との比較 ③

- この潤滑剤の臨床導入により大腸/小腸内視鏡検査の侵襲は大幅に低下する。
- 特に侵襲の高い小腸内視鏡検査においては、侵襲低下により**合併症発生率の低下・検査完遂率の向上**が見込まれる。さらに入院での検査でなく**日帰りでの検査**が主流となる。
- 小腸内視鏡検査施行のハードルが低下することで、一般医療機関でも小腸内視鏡の導入が進み、小腸疾患（小腸癌・血管性病変・炎症性病変）の診断が付き適切な治療が受けられる症例が増加する。

想定される用途

製品名	小腸内視鏡検査(シングルバルーン内視鏡検査・ダブルバルーン内視鏡検査)用潤滑剤
対象疾患	小腸内視鏡検査を必要とする小腸疾患すべて(例えば、小腸癌・小腸悪性リンパ腫・ベーチェット病・クローン病・小腸毛細血管拡張・小腸動静脈奇形・小腸憩室など)
作用機序	潤滑剤の消化管粘膜への塗布により内視鏡シャフト部orオーバーチューブ部と消化管粘膜の動摩擦係数を低下させることで、内視鏡シャフト部orオーバーチューブ部が消化管壁に与える荷重(負担)が軽減する。
効能効果	# 小腸内視鏡検査(シングルバルーン内視鏡検査・ダブルバルーン内視鏡検査)における内視鏡挿入時の疼痛緩和・合併症発生率の低下 # 検査完遂率の上昇・総検査時間の短縮 ※小腸内視鏡を用いた治療においても上記効能効果は期待できる。
使用方法	本製品である新規潤滑剤は、内視鏡挿入中に内視鏡鉗子孔から注入し内視鏡先進部付近の消化管粘膜に塗布できるものを想定している。もしくはオーバーチューブ注入口より注入しオーバーチューブ内に塗布(その後自然に腸管内に流出し消化管粘膜にも塗布)できるものを想定している。
差別化・従来品との違い	内視鏡シャフト部や肛門部皮膚に塗布して肛門部皮膚の摩擦を軽減させる従来のゼリー状潤滑剤とは異なり、内視鏡挿入中に内視鏡鉗子孔から注入し内視鏡先進部付近の消化管粘膜に塗布することで内視鏡シャフト部orオーバーチューブ部と消化管粘膜の摩擦を低下させる。オーバーチューブ内に塗布する目的の潤滑剤は現段階では実用化されていない
補足	# 上記効能効果は最終的に、シングルバルーン内視鏡検査・ダブルバルーン内視鏡検査などの小腸内視鏡検査の適応拡大(検査・治療施行のハードルを下げること)につながる # 潤滑剤は管理医療機器に該当、また原料は食品添加物～医療品添加物グレードの増粘多糖類などが候補となるため、製品化および臨床導入のハードルは低いと想定される。

※ 青字部分はオーバーチューブ内のコーティング脱落防止目的

実用化に向けた課題

- 別用途で消化管に散布する薬剤がすでに製品化されているため、製品化・上市までのハードルは比較的低い。
- 潤滑剤の候補材料は食品添加物グレードの増粘多糖類がメインの為、安全性に関しても製品化の障壁になる可能性は低いと想定される。

企業への期待

- 開発を目指す潤滑剤はクラスⅡ（管理医療機器）であり、かつ別用途で消化管に散布する薬剤がすでに製品化されているため、**製品化・上市までのハードルは比較的低い**のではないかと考えております。
- 開発フローは大腸内視鏡検査用潤滑剤と小腸内視鏡検査用潤滑剤でほぼ同じであるため、**両者の開発・製品化を同時並行で行うことでコストパフォーマンスが向上する**のではないかと考えております。

本技術に関する知的財産権

	小腸用潤滑剤	大腸用潤滑剤
発明の名称	小腸内視鏡挿入用潤滑剤	内視鏡用潤滑剤
出願番号	特願2023-097311	特願2022-177186
出願人	京都府公立大学法人	
発明者	廣瀬亮平 山内克真 池谷博 伊藤義人	廣瀬亮平 渡邊直人 池谷博 伊藤義人

産学連携の経歴

- 2019年～ 花王株式会社と共同研究実施
- 2020年 扶桑薬品工業株式会社と共同研究実施
- 2021年-2022年 JST ASTEP産学共同(育成型)に採択
- 2022年～ 日本製紙株式会社と共同研究実施
- 2022年～ 株式会社トップと共同研究実施
- 2023年～ ハドラスホールディングス株式会社と
共同研究実施

お問い合わせ先

京都府公立大学法人 京都府立医科大学
産学公連携戦略本部事務局
(情報・研究支援課)

T E L 075-251-5168

e-mail kikaku01@koto.kpu-m.ac.jp