

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A) (11)特許出願公開番号

特開2001 - 192336

(P2001 - 192336A)

(43)公開日 平成13年7月17日(2001.7.17)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード* (参考)
A 6 1 K 31/728		A 6 1 K 31/728	4 C 0 6 0
9/08		9/08	4 C 0 7 6
31/137		31/137	4 C 0 8 5
49/00		49/00	A 4 C 0 8 6
A 6 1 P 7/04		A 6 1 P 7/04	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 請求項の数 5書面 (全 4 数) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2000 - 37240(P2000 - 37240)

(22)出願日 平成12年1月11日(2000.1.11)

(71)出願人 598066857

山本 博徳

栃木県河内郡南河内町祇園2丁目15番13号

(72)発明者 山本 博徳

栃木県河内郡南河内町祇園2 - 15 - 13

F タ-ム (参考) 4C060 MM26

4C076 AA12 BB21 EE30A

4C085 HH20 JJ02 KB79

4C086 AA01 AA02 EA22 MA01 MA56

NA14 ZA41

4C206 AA01 AA02 FA10 MA01 MA76

NA14 ZA41

(54)【発明の名称】 高粘性物質を用いた内視鏡的粘膜切除術

(57)【要約】

【課題】早期ガン、その他の腫瘍性粘膜病変を治療するにあたって、開腹・開胸・臓器摘出といった大手術をするかわりに内視鏡操作下で病変を切除する『内視鏡的粘膜切除術』という手法が開発されている。この『内視鏡的粘膜切除術』では、体内の扱いにくい病変を遠隔操作で切除しようとするため、病変部位の見極め、切除効率、出血のコントロール等、様々な技術的制約を克服する必要がある。

【解決手段】内視鏡的切除予定の病変部位の下層に生体整合性を持つポリマー性のゲル状高粘性物質(ムコ多糖類、特にヒアルロン酸ナトリウム溶液)、血管収縮・止血剤、色素を含有する薬剤を注入し病変部を隆起させ、独特な内視鏡的粘膜切除術の技法に従うことにより、病変の切除効率を改善し、操作性を高め、切除時の出血を抑制することで、比較的大きな病変までも安全かつ確実に一括切除可能とすること。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】生体整合性を持つポリマー性のゲル状高粘性物質を含む注射剤、およびこれを用いた内視鏡的粘膜切除術の方法で、その注射剤が下記 (a) ~ (d) の構成要素を備えており、(a) を必須とするもの。

(a) 高粘性物質がムコ多糖類、特にヒアルロン酸、その医薬的に許容される塩、およびその誘導体、類似体、複合体またはその部分単位を含む化合物であること。

(b) 医薬的に許容される色素成分、例えばインディゴカーマイン。

(c) 止血・血管収縮作用をもつ成分、例えばエピネフリン。

(d) 上記 (a) ~ (c) の構成要素の一部またはすべてが注射用容器に封入された注射剤。

【請求項 2】請求項 1 における高粘性物質がヒアルロン酸ナトリウムであること。

【請求項 3】請求項 2 におけるヒアルロン酸ナトリウムが経内視鏡的注入に適する粘性をもつ濃度であること。

【請求項 4】請求項 3 におけるヒアルロン酸ナトリウムの平均分子量が 60 万 ~ 120 万である場合に、その濃度が 0.2 ~ 1.0 W/V % であること。

【請求項 5】ヒアルロン酸ナトリウムのような高粘性物質にエピネフリンのような薬剤を混入し、局所停滞時間を延長して薬効を長持ちさせるような投与法。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明の属する技術分野】この発明は、局所注射用医薬に関するものであり、ヒアルロン酸ナトリウムに代表される粘性物質を主成分とするものである。さらにこの発明は、この薬剤をもちいて疾患の早期診断・治療に役立てる内視鏡的粘膜切除術に関するものである。

【0002】

【従来の技術】消化管粘膜上に発見されたポリープや癌などの小さい病変を、開腹手術をせずに内視鏡操作により切除する技法を内視鏡的粘膜切除術という。これは、簡略に述べると内視鏡の先端から針金の輪を粘膜病変部位に引っ掛けて切り取る作業である。病変部位は必ずしもはっきりと突出しているわけではなく、また粘膜表面は滑りやすい。それを内視鏡でのぞきながら遠隔操作で切除するには相応の技術的困難が伴い、病変の取り残しや手技による出血、穿孔などの合併症といった危険が生じうる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明では、内視鏡的粘膜切除術において操作性や切除効率を高め、合併症の危険を減らす技術の提供にある。

【0004】

【課題を解決する手段】本発明は、内視鏡的粘膜切除術の切除効率・操作性・安全性を高めるために開発された薬剤の性状、その薬剤を用いて施行する内視鏡的粘膜切

除術の手法、およびその薬剤を注入をしやすくする工夫から構成される。

【0005】本発明における薬剤は、病変部位を隆起させる粘性物質および、その効果を一層高める成分として、止血剤ないし出血抑制のための血管収縮剤、マーキングのための色素を含有する。この中で必須の構成成分は、生体整合性を持つポリマー性のゲル状高粘性物質、特にムコ多糖類、具体的にはヒアルロン酸、その医薬的に許容される塩、およびその誘導体、類似体、複合体またはその部分単位を含む化合物である。内視鏡的粘膜切除術において切除効率を改善させる一つの手段は、病変部を隆起・突出させることである。切除を予定する部位の下層に生理食塩水を注入し病変部を隆起させる手法が現在一部で用いられているが、こうした隆起部位は切除に際して圧迫を加えると容易に変形しやすく、また隆起の度合いも低い。また時間とともにすぐ拡散し、隆起が消失してしまうため、必ずしも満足な結果を得にくい。生理食塩水のかわりに、ヒアルロン酸ナトリウムのような粘性の高いゲル状の薬剤を注入して十分に隆起・突出させた病変部は可塑性が低く、切除効率が高まることを発見した。したがって、本発明は切除予定部位を隆起・突出させて切除効率を高めるために、粘膜下に注入する薬剤および、これを用いた独特な内視鏡的粘膜切除術の技法を提供する。

【0006】内視鏡的粘膜切除術において切除効率を改善させる一つの手段は、病変部を隆起・突出させることである。切除を予定する部位の下層に生理食塩水を注入し病変部を隆起させる手法が現在一部で用いられているが、種々の理由で必ずしも満足な結果を得にくい。生理食塩水の粘膜下注入による隆起部位は切除に際してニードルナイフによる圧迫を加えると容易に変形しやすく、また粘膜を切開したとたんに注入していた生理食塩水が流出し、粘膜の隆起は失われてしまう。そのため、粘膜とその下方にある筋層の距離が十分に保てず、切開操作中に穿孔をきたす危険が大きい。

【0007】一方で、生理食塩水のかわりに、ヒアルロン酸ナトリウムのような粘性の高いゲル状の薬剤を注入して十分に隆起・突出させた病変部は可塑性が低く、粘膜に切開を加えても粘膜下注入された溶液は流出せずに粘膜隆起がそのまま保たれる。そのため、穿孔の危険が減少するのみならず、確実に腫瘍の切除線を決めることが可能となり、安全に切開を進めてゆくことができる。また、粘膜切開を行った溝にスネアを沿わせて腫瘍を掴むことができるため、一括切除も確実に行えることとなる。その結果、従来の方法では難しいとされていた、長径 2 cm 以上の平坦型腫瘍の一括切除もが安全かつ確実に施行可能となり、取り残しの可能性も減少させられる。したがって、本発明は切除予定部位を隆起・突出させて切除効率を高めるために、粘膜下に注入する薬剤および、これを用いた独特な内視鏡的粘膜切除術の

技法を提供する。

【0008】ヒアルロン酸ナトリウムは、粘性物質としてのみならず止血効果もあり、かつ生体反応性や毒性を持たない有用な成分である。ヒアルロン酸ナトリウム溶液は、その濃度あるいは、分子量が増大するにしたがって粘度が高くなる。粘度が高すぎた場合、内視鏡用注射針からの注入が困難となる反面、粘度が低すぎれば粘膜隆起が不十分となる。従って、内視鏡的粘膜切除術での使用にあたって優れた効果を示すため、その最適濃度をここに求めた。平均分子量 60 万～120 万のフラク

10 ションのヒアルロン酸ナトリウム溶液を例にとれば、その濃度は 0.2～1.0 W/V % が望ましく、特に 0.5 % 前後が最適値である。

【0009】病変切除時の出血をコントロールするために、少量の止血・血管収縮作用をもつ成分、例えばエピネフリンをこの薬剤に添加することが有用である。現在使用されている主な止血薬には純エタノールや高張食塩水エピネフリンなどがあるが、いずれも単独使用時には組織障害性が強く、使用量が多すぎるとせん孔の危険がある。これに比べ、ヒアルロン酸ナトリウムは組織

20 障害性が無く、安全に大量使用可能なばかりか、その高い粘性および組織付着性による直接の機械的止血効果もともなう。さらに、エピネフリンがヒアルロン酸ナトリウム溶液中に混入した状態で、エピネフリンが局所に滞留する時間が延長することによる止血効果の長続きを本発明は利用するものである。止血・血管収縮成分の最適使用量は、薬物の種類および使用する患者の疾病の状態等により変動するので限定しにくい。しかし、エピネフリンに関しては、ヒアルロン酸ナトリウム溶液とした

30 とき、1 ml 当り 0.001～0.1 mg の添加濃度が有用であることを見出した。また、このように粘性物質に混和して薬剤を投与し、薬効を延長させる考え方は、他の薬剤にも応用可能で、内視鏡下投与に限らず、一般の皮下注射等にも応用可能である。

【0010】粘膜下に注入するこの薬剤に、医薬的に許容される色素成分、例えばインディゴカーマインのようなマーキングのための色素を添加することも有用である。本薬剤を着色することで、それが粘膜下に注入された範囲がよくわかるうえ、薬剤が確実に粘膜下層に注

*入されていることも容易に視認することが可能となり、内視鏡的粘膜切除術における操作性と安全性の向上をきたすものである。

【0011】本発明の薬剤の構成成分の一部またはすべてを注射器内に充填した形状で、あるいは使用直前にこれらを希釈・混合できるようなパッケージとして供給することで、内視鏡的粘膜切除術の施行時に内視鏡注射針をこの注射器の先端部に装着して直ちに注射が可能となる注射容器入り注射剤が提供される。色素成分、止血・血管収縮剤などの含有する場合、これらの構成成分がヒアルロン酸ナトリウム溶液と混合して容器内に充填保存することで化学的安定性に支障が生じうる場合には、該当する成分を施術直前に混合できるようなかたちで供給することで利便性を損なわずに済む。

【0012】一回の注入操作に用いる量は約 1 ml であり、内視鏡的粘膜切除術の一症例当たりの総使用量は約 10 ml 前後であること、また注射器本体が大きすぎると注入圧が十分かからず、注入時の抵抗も大きくなることから、小容量 (5 ml 程度) のシリンジに封入された状態で供給されることが好ましい。

【0013】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明をこれらの実施例に限定することを意図するものでない。

【0014】調製例

0.2、0.5、1.0 w/v % の各ヒアルロン酸ナトリウム (平均分子量: 60 万～120 万) の生理食塩水溶液 10 mL にインディゴカーマイン (インジゴカルミン注第一 [第一製薬] 20 mg / 5 ml) 0.1 mL、エピネフリン (ボスミン注 [第一製薬] 1 mg / 1 ml) 0.1 mL をそれぞれ溶解させた。

【0015】試験例 1

豚の切除胃を用いた粘膜隆起度の比較実験。生理食塩水、0.2、0.5、1.0 % ヒアルロン酸ナトリウム (平均分子量: 60 万～120 万) 溶液 (0.5～10 ml) を粘膜下に注入した場合での粘膜隆起の形状 (急峻さ) 及びその時間経過での変化を比較した。

【0016】結果

【表 1】

注入後経過時間	30sec	2min	5min	10min	30min
NS	++	+	+-	-	-
0.2% HA	+++	++	++	+	+
0.5% HA	+++	+++	+++	+++	++
1.0% HA	+++	+++	+++	+++	+++

粘膜隆起の急峻さを () から (...) までの段階表示をしめす。

【0017】試験例 2

成犬を用いた内視鏡下注入による粘膜隆起度の比較実

験。全身麻酔中の成犬に上部内視鏡観察下に生理食塩水、0.2、0.5、1.0 % ヒアルロン酸ナトリウム (平均分子量: 60 万～120 万) 溶液 (0.5～10 ml) を粘膜下に注入した場合での粘膜隆起の形状 (急

峻さ)及びその時間経過での変化を比較した。

*【表 2】

【0018】結果

注入後経過時間	30sec	2min	5min	10min	30min
NS	++	+	+-	-	-
0.2% HA	+++	++	++	+	+
0.5% HA	+++	+++	+++	+++	++
1.0% HA *	+++	+++	+++	+++	+++

粘膜隆起の急峻さを () から (+++) までの段階表示をしめす。

* 粘稠度が高く、内視鏡用注射針からの注入は可能ではあったが、注入抵抗が大きく、困難であった。

【0019】以上の結果より、粘膜隆起をきたすために粘膜下に注入する物質として、生理食塩水よりもヒアルロン酸ナトリウムが優れていること、また平均分子量60万～120万のフラクションのヒアルロン酸ナトリウム溶液においては、その濃度は0.2～1.0W/V%が望ましく、特に0.5%前後が最適値であることがわかる。

【0020】本発明による高粘性物質を用いた内視鏡的粘膜切除術の実施例。

(1) 内視鏡観察下に腫瘍などの粘膜病変を確認し、病変部位の周囲に切開予定線を高周波電流などを用いてマークする。

(2) 次に、病変部位の周囲(遠位側が望ましい)から本発明の製剤を粘膜下に注入し、病変部位を隆起させる。

(3) 隆起した病変部遠位側の粘膜を、前述のマーキングに沿って切開する。

(4) 病変部位の側方にも粘膜下注入を行い、隆起させた後に切開をのばす。

(5) 病変部位の全周にわたって同様に粘膜を隆起さ *

10 *せ、切開する。

(6) 病変部の中央に生理食塩水をさらに注入し、病変部をより隆起させる。

(7) スネアを(5)の切開線に沿わせて隆起した病変部をとらえ、高周波電流にて切離することで、病変部は切除される。

【0021】

【発明の効果】本発明は、内視鏡的粘膜切除術の効率・操作性・安全性を高め、腫瘍性病変等の早期診断治療に役立つ。粘膜病変が効果的に隆起させることで切除されやすくなること、病変が周辺の健常組織から有効に分離されるために取り残しの可能性が減ること、病変の切除後の出血のコントロールが付きやすい、などがその主な理由である。これまでの内視鏡的粘膜切除術の手法では、径1cm以下程度の小さな病変が主な治療対象であり、径2cm以上の比較的大きく平坦な病変を扱うのは難しいとされていた。本発明は、こうした病変も安全かつ確実に一括切除することを可能とし、従来、開腹手術を要するようなこうした領域に、内視鏡治療の道をひらくものである。本発明の注射剤は、局所切除術時の出血に対する止血用の局注剤としての応用も期待できる。

これらは消化管のみならず、すべての内視鏡手術、さらには体表部のマイクロサージェリーに適用可能である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テ-マ-コード(参考)

// A 6 1 B 17/22

A 6 1 B 17/22

专利名称(译)	使用高粘性物质进行内窥镜粘膜切除术		
公开(公告)号	JP2001192336A	公开(公告)日	2001-07-17
申请号	JP2000037240	申请日	2000-01-11
[标]申请(专利权)人(译)	山本 博德		
申请(专利权)人(译)	山本 博德		
[标]发明人	山本博德		
发明人	山本 博德		
IPC分类号	A61B17/22 A61B17/32 A61B17/34 A61K9/08 A61K31/135 A61K31/137 A61K31/728 A61K31/737 A61K49/00 A61P7/04		
CPC分类号	A61B17/32056 A61B17/3478 A61K31/135 A61K31/728 A61K31/737 A61P7/04 A61K2300/00		
FI分类号	A61K31/728 A61K9/08 A61K31/137 A61K49/00.A A61P7/04 A61B17/22 A61B17/3205 A61B18/14 A61K49/00		
F-TERM分类号	4C060/MM26 4C076/AA12 4C076/BB21 4C076/EE30A 4C085/HH20 4C085/JJ02 4C085/KB79 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA22 4C086/MA01 4C086/MA56 4C086/NA14 4C086/ZA41 4C206/AA01 4C206/AA02 4C206/FA10 4C206/MA01 4C206/MA76 4C206/NA14 4C206/ZA41 4C160/EE28 4C160/KK03 4C160/KK06 4C160/KK16 4C160/MM22 4C160/MM32 4C160/MM43		
其他公开文献	JP2001192336A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：为了治疗早期癌症和其他肿瘤性粘膜病变，采用“内窥镜粘膜切除术”，即在内窥镜手术下切除病变，而不是像开腹手术，开胸手术和器官切除术那样进行大手术。该方法已经开发出来。在这种“内窥镜粘膜切除术”中，要通过远程控制去除体内难以治疗的病变，因此有必要克服各种技术限制，例如确定病变部位，切除效率和控制出血。有。解决方案：具有生物相容性的聚合物凝胶状高粘度物质（粘多糖，尤其是透明质酸钠溶液），在其病变部位的下层包含血管收缩剂/止血剂和色素，需要内窥镜下切除。通过注射引起病变的药物并遵循独特的内窥镜黏膜切除术，可以提高病变切除的效率，提高可操作性，并抑制切除过程中的出血。为了能够安全，可靠地一次清除甚至大的病灶。

注入後経過時間	30sec	2min	5min	10min	30min
NS	++	+	+	+	+
0.2% HA	+++	++	++	+	+
0.5% HA	+++	+++	+++	+++	++
1.0% HA	+++	+++	+++	+++	+++