

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成30年 6月13日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K00786

研究課題名(和文) 高齢化社会に対応する経皮吸収型嚥下機能改善剤の開発

研究課題名(英文) Development of percutaneous absorptive swallowing improving agent corresponding to aging society

研究代表者

宮村 充彦 (Miyamura, Mitsuhiro)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授

研究者番号：70464378

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：高齢化社会に対応した経皮吸収型嚥下機能改善剤の開発として、10%ショウガ配合白色ワセリン軟膏および10%ショウガ配合マクロゴール軟膏を作製した。ショウガ配合白色ワセリン軟膏においては、皮膚透過試験において時間依存的に6-gingerolの累積皮膚透過量が増大した。一方、ショウガ配合マクロゴール軟膏では6-gingerolの透過が検出できなかった。このことより、ショウガ配合軟膏には油脂性基剤を用いることとした。10%ショウガ配合白色ワセリン軟膏を用いた臨床試験において、軟膏塗布後1時間から嚥下機能のバイオマーカーと考えられる唾液中SP量が上昇し、その効果は半減期から数時間に及ぶことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：To address the needs of an aging society, we have tried to develop a percutaneous absorptive form of swallowing improving agents; 10% ginger-formulated white petrolatum ointment and 10% ginger-formulated polyethylene glycol ointment. In the ginger-formulated white petrolatum ointment, the cumulative skin permeation amount of 6-gingerol increased in a time-dependent manner in the skin permeation test. On the other hand, penetration of 6-gingerol could not be detected with ginger-formulated polyethylene glycol ointment. Thus, it was suggested that an oleaginous base was suitable for ginger-formulated ointments. In clinical trials using 10% ginger-formulated white petrolatum ointment, the amount of SP in saliva, which is considered as a biomarker of swallowing function increased from 1 hour after ointment application. Judging from the half-life, it was suggested that the swallowing function improving effect lasted several hours.

研究分野：臨床薬理

キーワード：嚥下 サブスタンスP 経皮吸収

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 嚥下は口腔期、咽頭期、食道期に分けられるが、咽頭期の嚥下運動は食物を確実に食道に導くために、咽頭粘膜からの知覚入力により反射的に誘発される嚥下反射が重要となる。嚥下反射は、正常な状態では口腔や気管支粘膜から放出されるサブスタンス P (SP) により制御されている。嚥下機能の低下は、体内における SP とドパミンの産生量の減少に伴って引き起こされる。高齢者では、加齢や脳血管疾患などによる大脳基底核の病変が原因となり、dopamine や SP 産生が低下することで、嚥下機能低下を誘発し、誤嚥性肺炎のリスクが高まる。

(2) 嚥下障害は、飲食物を飲み込むことが困難になる障害をいう。嚥下障害になると飲食物を十分量摂取することができず脱水症や低栄養状態となり、飲食物が気道へ入る誤嚥により肺炎を発症する危険性が高まる。高齢者の死因の上位に肺炎があるが、その多くは誤嚥によるものではないかと推測されている。また、嚥下障害によって食べる楽しみが消失し、生活の質が著しく低下させられることから、嚥下障害改善への社会的要望は大きい。

(3) 肺炎を繰り返す高齢者の SP 量は、若年の健常人に比べ、有意に低下していることが報告されている。特に脳梗塞などで大脳基底核が障害を受けると、ドパミン作動性神経の機能が低下し、口腔や気管支粘膜からの SP の分泌が減少する。すると、患者の嚥下反射や咳反射が低下し、誤嚥性肺炎の発症のリスクが高まる。実際に、脳梗塞病変が高齢者肺炎の約半数に認められており、脳梗塞病変がある患者は、嚥下機能と咳反射のいずれも低下していると報告されている。一方で、SP 量の上昇により、誤嚥の改善や肺炎発症率は減少することが報告されている。SP は嚥下に関与する口腔・咽頭粘膜から感覚入力の神経伝達物質として働いており、SP 分泌低下が嚥下障害の一因であると多数の報告がなされている。唾液中に放出される SP はこの状態を反映する現象と考えられるが、臨床では利用されていない。

(4) 我々はこれまでに、SP の口腔内での放出を促進し、嚥下反射を改善する物質として、嚥下反射の惹起に関わる温度感受性チャネルの一つである Vanilloid Receptor (TRPV1) のアゴニストである gingerol および shogaol を含有するショウガ配合口腔内崩壊錠を作製し、嚥下機能改善効果を示すことを明らかにしてきた。また、唾液中 SP が嚥下機能のバイオマーカーになりうることを報告してきた。

## 2. 研究の目的

超高齢化社会を迎え、加齢や基礎疾患による

嚥下反射低下を有する高齢者が急増している。本研究では、高齢化社会に適応した剤形として経皮吸収型製剤の選択し、嚥下機能改善剤を開発する。開発した製剤については、製剤学的検討、臨床試験による臨床的評価を行い、嚥下機能改善作用を評価する。

## 3. 研究の方法

### (1) 各種軟膏の作製

ショウガ粉末は、高知県産のものを使用。ショウガオイルは、ショウガ粉末を水蒸気蒸留し、製した。基剤は、油脂性基剤の白色ワセリンと水溶性基剤のマクロゴール軟膏を選択し、それぞれ可溶化剤として流動パラフィンおよびマクロゴール 400 を使用した。

#### 10%ショウガ粉末含有軟膏作製

・ショウガ粉末：流動パラフィン：白色ワセリン=1：1：3

・ショウガ粉末：マクロゴール 400：マクロゴール軟膏=1：1：3

各基剤に混合したショウガ粉末をなんこう練太郎 NRB-250 を使用し、3000rpm 60sec の条件で練合した。

#### 5%ショウガオイル含有軟膏作製

・ショウガオイル：白色ワセリン = 1:19

・ショウガオイル：マクロゴール軟膏 = 1:19

各基剤に混合したショウガ粉末をなんこう練太郎 NRB-250 を使用し、3000rpm 60sec の条件で練合した。

#### 10%ショウガ抽出軟膏作製

白色ワセリン 90g を 60 に加温し溶解させた後、ショウガ粉末を 10g 添加した。

その後混和し、60 で 1 時間抽出した。4000rpm で 10 分間遠心分離を行い、フィルターを用いて不溶物質を除去し、ショウガ抽出軟膏を作製した。

### (2) 各種軟膏の物性等の測定

#### 粘度測定

粘度測定は、B 形粘度計 (東機産業製) を用いて測定した。

#### 展延性測定

展延性測定は、スプレッドメーター (井元製作所製) を用い、各種軟膏の直径の拡がりの経時変化を観察する。室温  $25 \pm 2$  において 10、50、100、200、500 秒後の軟膏の拡がり (直径) を記録し、測定開始後 30 分以後さらに 5 分間に直径の変化が無いことを確認した後の直径を記録した。軟膏の伸びは、直線の勾配より算出し、硬さは、JIS (日本工業規格) に採用されている降伏値を計算式より算出した。

### (3) 皮膚透過試験

ヘアレスマウス皮膚をフランツ型縦型セルに装着する。角質層側に試料を添加した。リザーバーセルには、pH7.4 リン酸緩衝液を加え、攪拌しながら、32 に保った。経時的 (1,2,4,8,12,24 時間) にリザーバーセルより試料を採取した。得られた溶液を HPLC 試料と

し、6-gingerol を指標として皮膚透過量を測定した。

#### (4)皮膚一次刺激性試験

OECD Guideline for Testing of Chemicals 404(2015)に準拠し、日本白色種雄ウサギを用いて 10%ショウガ配合ワセリン軟膏および 10%ショウガ配合マクロゴール軟膏の皮膚一次刺激性試験を実施した。各試験動物の体幹背部被毛を試験の約 24 時間前に剪毛した。試験動物 1 匹につき、約 6 cm<sup>2</sup>(約 2 cm × 3 cm)の面積で 4 箇所を設定し、そのうち 2 箇所には 18 ゲージの注射針を用いて、真皮までは達しないように角化層に井げた状のすり傷を付け(有傷皮膚)、他の 2 箇所を無処置(無傷皮膚)とした。無傷及び有傷皮膚の各 1 箇所に検体 0.05 mL を均一に開放適用した。残りの無傷及び有傷皮膚は対照とした。適用時間は 24 時間とし、その後適用部位を注射用水及び消毒用エタノールで清拭し、検体を除去した。除去後 1, 24, 48 及び 72 時間に観察を行い、刺激反応の採点を実施した。また、ISO 10993-10 Biological evaluation of medical devices-Part 10(2010)に従って、検体除去後 24, 48 及び 72 時間の採点値を合計して 6 で除し、更に各試験動物の平均を算出して一次刺激性インデックス(P.I.I.)とし、検体の刺激性の評価を行った。

#### (5) 成人健常ボランティアを対象とした臨床試験

<対象> 成人健常ボランティア 10 名(20 代 5 名、50 代 5 名)、

<方法>

##### 嚔下反射評価試験

健常成人ボランティアを被験者とし、貼付および塗布後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間後に血液および唾液の採取を行い、咳嗽反射を制御すると言われる血液および唾液中の SP 濃度を ELISA 法により測定した。試験は、クロスオーバー試験を行った。試験と試験の間は、2 週間以上間隔を空けて行った。

#### 4. 研究成果

(1)各種軟膏作製において、ショウガオイル含有軟膏およびショウガ抽出軟膏は、安定した品質の軟膏を作製できなかったため断念し、10%ショウガ粉末含有軟膏を実験に用いた。

(2)基剤に油脂に親和性の高い白色ワセリンを使用した場合、水に親和性の高い軟膏を使用した場合に比べ、有意に伸びがよかった。粘度については、軟膏で差は認められなかった。

(3)皮膚透過試験の結果、10%ショウガ配合白色ワセリン軟膏は 6-ジンゲロールの累積透過量が経時的に増加し、皮膚透過速度は 0.081 μg/mL・hr であった。一方、10%シ

ョウガ配合マクロゴール軟膏は、24 時間後においても 6-ジンゲロールの透過が確認できなかった。また、皮膚透過試験実施時に使用した皮膚を用い、6-ジンゲロールの皮膚内残存量を HPLC を用いて測定した結果、10%ショウガ配合白色ワセリン軟膏では 6-ジンゲロールが確認できたものの、10%ショウガ配合マクロゴール軟膏では確認できなかった。以上の結果より、ショウガを利用した軟膏を作製する場合、油脂に親和性の高い基剤が適していることが示唆された。

(4)皮膚一次刺激試験の結果、10%ショウガ配合ワセリン軟膏は、除去後 1 時間に全例で非常に軽度な紅斑が見られたが、48 時間までに消失した。10%ショウガ配合マクロゴール軟膏は、除去後 1 時間に全例で非常に軽度～はっきりした紅斑が見られたが、48 時間までに消失した。10%ショウガ配合ワセリン軟膏、10%ショウガ配合マクロゴール軟膏は共に P.I.I.は 0.1 であり、無刺激性であることが明らかとなった。

(5)臨床試験は、皮膚透過性が認められた 10%ショウガ配合ワセリン軟膏を用いて行った。軟膏塗布後 1 時間後より、唾液中 SP 量がプラセボ軟膏に比べ有意に高値を示し、20 歳代では塗布後 8 時間、50 歳代では塗布後 4 時間後まで有意に高値を示した。さらにショウガ配合軟膏塗布時の唾液中 SP 量の半減期を算出したところ、20 歳代では 3.9 時間、50 歳代では 6.1 時間となった。10%ショウガ配合ワセリン軟膏は塗布後 1 時間から唾液中 SP 量を上昇させ、その効果は半減期から数時間に及ぶことが示唆された。唾液中 SP 量は嚔下機能をモニターするバイオマーカーと考えられることから、唾液中 SP 量の動態と相応の時間で嚔下機能改善効果の発現および消失が起きていると考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

宮村充彦, 横田淳子. ショウガを利用した嚔下機能改善剤の研究開発, 食品と開発. 査読なし, 51(6), 78-80, 2016.

宮村充彦, 横田淳子. ショウガを利用した嚔下機能改善剤. BIO INDUSTRY, 査読なし, 33(8), 41-44 2016.

〔学会発表〕(計 2 件)

平田歩, 藤野真歩, 白川直樹, 石田七生, 船戸裕樹, 平田 歩, 阿部譲朗, 仲井めぐみ, 八木祐助, 飯塚美知郎, 白石久, 常風興平, 横田淳子, 宮村充彦.

嚙下機能改善を目的とした経皮吸収型製剤の開発とその評価、第 54 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会、2015

飯塚美知郎，平田歩，阿部讓朗，八木祐助，仲井めぐみ，白石久，常風興平，横田淳子，宮村充彦。

高知県産シヨウガ含有経皮吸収型製剤における口腔内 TRPV1 発現量 口腔内刺激型製剤との比較、第 54 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会、2015

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

宮村 充彦 (MIYAMURA, Mitsuhiko)

高知大学 教育研究部医療学系 臨床医学部門 教授

研究者番号：70464378

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者

( )