

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K16189

研究課題名(和文) ショウガを利用した嚥下反射改善能を有する口腔内崩壊錠の開発

研究課題名(英文) Development of ginger-containing orally disintegrating tablet with swallowing function improvement ability

研究代表者

阿部 譲朗(Abe, Noriaki)

高知大学・医学部附属病院・薬剤師

研究者番号：00717332

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により、唾液中サブスタンスP(SP)量が年齢と負の相関を示すことが示唆された。また、ショウガ配合口腔内崩壊(OD)錠の服用により、唾液中SP量が上昇した。さらに嚥下内視鏡検査により、嚥下内視鏡スコアと年齢とに負の相関を示し、ショウガ配合OD錠服用により、嚥下内視鏡スコアが改善することが示唆された。以上より、ショウガ配合OD錠服用により、嚥下機能を改善すると共に、唾液中SPが嚥下機能のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have shown the followings: (1) the amount of Substance P (SP) in saliva shows a negative correlation with age, (2) it is increased by taking ginger-containing oral disintegration (OD) tablets, (3) there is a negative correlation between functional evaluation score of swallowing by endoscopic examination and age, and (4) the swallowing score improves by taking ginger-containing OD tablets. These results were suggested that SP in saliva may work as a clinical marker for swallowing function and ginger-containing OD tablets may improve swallowing function.

研究分野：臨床薬理

キーワード：嚥下 サブスタンスP 唾液 口腔内崩壊錠

1. 研究開始当初の背景

(1)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ったり、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といえる。

(2)臨床の現場では、嚥下障害者に対して様々な摂食・嚥下の支援が行われている。従来からある嚥下障害者用に調製された嚥下補助食品や摂食・嚥下補助剤(増粘剤、服薬補助ゼリー)は、とろみを付与したり、ゲル状にするなど物性調節を主体とするもので、嚥下反射を改善するという根本的な処置ではない。摂食・嚥下リハビリテーションも行われ、様々な試みがなされているが、現実的にエビデンスのある論文は少なく、また、効果が出るまでに時間を要する。

(3)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(以下SP)によって制御されている。嚥下障害は、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ことが知られており、また、肺炎を繰り返す高齢者のSP濃度は、若年の健常人に比べ有意に低下しており、SP濃度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。このようにSPは、嚥下に関与する口腔・咽頭粘膜より分泌され、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が、臨床的には、利用されていない。

2. 研究の目的

(1)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を利用し、嚥下機能改善能を有するショウガ配合口腔内崩壊錠を作成し、唾液中SP量を指標としたプラセボ対照 Double blind 臨床試験により、ショウガ配合口腔内崩壊錠(OD)錠の有用性を評価する。

3. 研究の方法

(1)被験者は、健常成人を対象とし、20歳以上を対象とした。ただし、重篤な肝、腎、心、血液疾患等の疾患を有する者、薬物過敏症を有する者、妊娠あるいは妊娠している可能性がある者は対象から除外した。また、嚥下機能に大きな影響を与える可能性がある薬剤を服用している者も対象から除外した。本試験は、ヘルシンキ宣言を厳守し、高知大学医

学部倫理委員会の承認(平成23年11月1日承認)を得て実施した。

(2)ショウガの配合量を決定するため、プラセボおよび2、6、10mg配合したショウガ配合OD錠を作成し、被験者20名に各々単回服用させ、嚥下機能評価試験(単回服用)として、服用前(0分)、服用後5、10、15、30、60、120分に唾液採取用チューブサリベット(ザルスタット社製)を用いて唾液を採取した。採取した唾液は3000rpm、4で15分間遠心した後、Substance P Parameter™ Assay Kit (R&D System社製)を用いて、唾液中のSP量を測定した。得られたデータより、唾液中SPの動態パラメータを算出した。

(3)嚥下機能評価試験(単回服用)として被験者に作製したショウガ配合OD錠またはプラセボ錠を単回服用させ、服用前(0分)、服用後15分に唾液採取用チューブサリベット(ザルスタット社製)を用いて唾液を採取した。採取した唾液は3000rpm、4で15分間遠心した後、Substance P Parameter™ Assay Kit (R&D System社製)を用いて、唾液中のSP量を測定した。

(4)ショウガ配合OD錠の嚥下機能改善効果の臨床評価としてショウガ配合OD錠またはプラセボ錠を単回服用させ、服用前(0分)、服用後15分に耳鼻咽喉科医による嚥下内視鏡検査を行った。嚥下内視鏡検査は、鼻咽頭用軟性内視鏡により、鼻咽腔、中・下咽頭、喉頭を観察、その後にピオクタニンを加えた着色水3mlを指示嚥下させて、嚥下前後の咽頭・喉頭を観察した。評価項目は、喉頭蓋谷や梨状陥凹の唾液貯留の程度、声門閉鎖反射や咳反射の惹起性、着色水嚥下時の嚥下反射惹起性、着色水嚥下後の咽頭クリアランスの4項目とし、それぞれ0(正常)から3(高度障害)の4段階にスコア評価した。4項目の合計点と誤嚥の程度などにより嚥下機能を評価しており、また、声帯麻痺や早期咽頭流入などの所見はコメント記載することとし、嚥下内視鏡検査におけるスコア評価を行った。なお、嚥下内視鏡検査は、高知大学医学部附属病院耳鼻咽喉科の医師の協力の下、実施した。

(5)嚥下機能評価試験(反復服用)として、被験者に作製したショウガ配合OD錠を14日間、朝夕食前15分前に服用させ、服用開始初日および最終日の服用前および服用15分後の唾液を採取した。採取した唾液は3000rpm、4で15分間遠心した後、Substance P Parameter™ Assay Kit (R&D System社製)を用いて、唾液中のSP量を測定した。

4. 研究成果

(1)20代および50代の被験者各5名を対象に、配合量を決定するための、嚥下機能評価試験(単回服用)を実施した。その結果、唾液中SP量が2mg ショウガ配合 OD錠については服用15,30,60分後においてプラセボに比べ有意に高値を示した。また、2mg ショウガ配合 OD錠のCmaxは20代では30分、50代では15分であった。また、2mg ショウガ配合 OD錠の半減期は20代では0.69hr、50代では0.7hrであった。

(2)20~90代の被験者58名を対象に、唾液中SP量を指標とした嚥下機能評価試験(単回服用)を実施した。ショウガ配合 OD錠服用前において、年齢による層別化(20~39歳、40~59歳、60歳以上)した場合、すべての年齢層において、ショウガ配合 OD錠服用により有意に唾液中SP量の上昇が認められた。さらに、年齢と唾液中SP量に有意な負の相関が認められた。

(3) 嚥下機能評価試験(単回服用)を実施した58名のうち、さらに同意の得られた16名に対してショウガ配合 OD錠の嚥下機能改善効果の臨床評価を実施した。ショウガ配合 OD錠服用により、内視鏡所見のスコア評価の改善が認められた。このことより、ショウガ配合 OD錠は嚥下に関与するSPの上昇だけでなく、臨床上、嚥下機能を改善することが示唆された。また、年齢と嚥下内視鏡検査スコアにおいても、有意な負の相関が認められた。

(4)50代の被験者12名を対象に、唾液中SP量を指標とした嚥下機能評価試験(反復服用)を実施した。ショウガ配合 OD錠服用前と服用14日目の服用前の唾液中SP量に差は認められなかった。また、14日後においてもショウガ配合 OD錠服用により、唾液中SP量がプラセボに比べ有意に高値を示した。また、服用期間中、特に有害事象と思われる自覚症状はすべての被験者で認められなかった。このことより、ショウガ配合 OD錠の反復服用による安全性と有効性が確認された。

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)

Ayumu Hirata, Hiroki Funato, Megumi Nakai, Michiro Iizuka, Noriaki Abe, Yusuke Yagi, Hisashi Shiraishi, Kohei Jobu, Junko Yokota, Kaori Hirose, Masamitsu Hyodo, Mitsuhiko Miyamura. Ginger orally disintegrating tablets to improve swallowing in older people. *Journal of Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 査読有り, 39(7), 1107-1111, 2016.
DOI: 10.1248/bpb.b15-01045.

Noriaki Abe, Ayumu Hirata, Hiroki Funato, Megumi Nakai, Michiro Iizuka, Yusuke Yagi, Hisashi Shiraishi, Kohei Jobu, Junko Yokota, Hironori Moriyama, Hiroyuki Ukeda, Masamitsu Hyodo, Mitsuhiko Miyamura. Swallowing function improvement effect of ginger (*Zingiber officinale*). *Food Science and Technology Research*, 査読有り, 21(5), 705-714, 2015.

〔学会発表〕(計 2件)

平田歩, 石田智滉, 石田七生, 飯塚美知郎, 阿部譲朗, 八木祐助, 白石久, 常風興平, 横田淳子, 弘瀬かほり, 兵頭政光, 吉岡三郎, 宮村充彦. 口腔局所TRPV1刺激によるZingiber officinaleの嚥下機能改善効果
口腔局所TRPV1刺激によるZingiber officinaleの嚥下機能改善効果、日本薬学会第137年会, 2017

平田歩, 飯塚美知郎, 石田七生, 船戸裕樹, 阿部譲朗, 仲井めぐみ, 八木祐助, 白石久, 常風興平, 横田淳子, 宮村充彦. ショウガ口腔内刺激型製剤投与による嚥下機能改善作用 -TRPV1およびサブスタンスPの遺伝子発現に関する検討-、日本薬学会第136年会, 2016

〔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
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

阿部 譲朗 (ABE, Noriaki)

高知大学 医学部附属病院 薬剤師

研究者番号：00717332

(2)研究分担者 ()

高知大学・
研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：

(4)研究協力者 ()