

令和 6 年 5 月 18 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K11283

研究課題名（和文）嚥下困難者及び嚥下障害患者における医薬品の至適投与法の確立

研究課題名（英文）Establishment of the optimal administration method of medicine in patients with dysphagia

研究代表者

富田 隆（Tomita, Takashi）

国際医療福祉大学・国際医療福祉大学三田病院・教授

研究者番号：00775950

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：研究代表者は、嚥下障害患者に汎用されているとろみ調整食品（以下、とろみ剤）で内用薬を服用した場合、内用薬の薬効が減弱してしまう医療上の問題を発見した。そこで、本研究では、とろみ剤を用いた内用薬の至適投薬法を確立するとともに、服薬時におけるとろみ剤以外の服薬補助製品の至適使用法を確立した。さらに、健常成人を対象とした内用薬の経口投与試験を実施し、とろみ剤が内用薬の薬効を減弱させることも明らかにした。

本研究の成果は、嚥下障害患者のみならず、抗精神病薬等の投与によって薬剤性嚥下障害を発症している患者にも応用が可能である。そのため、研究成果の社会的需要、社会貢献度が高いことが考察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、高齢者を含む嚥下障害患者における服薬上の問題点を解決するために内用薬の至適投薬法を確立し、さらに、高齢患者が服薬と同時に栄養を摂取するための投薬法を検討した。本研究では、服薬時に栄養を補うための服薬補助食品として粘性が高いヨーグルト製品に着目し、内用薬を経口投与した動物実験でヨーグルト製品の有用性を評価した。また、一包化調剤時に問題となる調剤薬の吸湿を予防するための対策として、一包化調剤薬専用の保存袋を開発し、有効性を評価した。

上述した研究成果を踏まえ、本研究が高齢者を含む嚥下障害患者及び一包化調剤の対象患者における薬物療法の成績向上に大きな役割を果たすものと考えられた。

研究成果の概要（英文）：The principal investigator discovered a medical problem in which the efficacy of an oral medication is weakened when the medication is taken with a thickening agent, which is commonly used for patients with dysphagia. Therefore, this study established the optimal dosing method for oral medications using thickening agents, as well as the optimal use of medication aids other than thickening agents when taking medications. In addition, this study conducted an oral administration study of oral medications in healthy adults and demonstrated that thickening agents attenuate the efficacy of oral medications.

The results of this study can be applied not only to patients with dysphagia but also to patients who have drug-induced dysphagia due to administration of antipsychotic drugs. Therefore, the social demand and social contribution of the research results are considered to be high.

研究分野：病院薬学

キーワード：嚥下障害 高齢患者 一包化調剤 服薬補助製品 口腔内崩壊錠

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

報告者は、本研究の開始当初に、嚥下困難者や嚥下障害患者に汎用されているとろみ調整食品(以下、とろみ剤)で内用薬を服用した場合、薬効が減弱してしまう医療上の深刻な問題を発見していた。なお、とろみ剤とは、食物や飲料に加えて混ぜ合わせるだけで、簡便に適度なとろみが付加できる粉末状の食品である。また、報告者が実施した介護保険施設を対象としたアンケート調査によって、とろみ剤溶解液(とろみ剤を飲料等の適切な溶媒で溶解した溶解液をとろみ剤溶解液と定義する。)で内用薬を服用している嚥下困難患者の場合、薬効が十分に発現しているとは言い難い現状を明らかにしていた。さらに、健常成人を対象とした内用薬の経口投与試験によって、とろみ剤溶解液が内用薬の薬効を減弱させる事実を証明していた。そのため、報告者は、とろみ剤溶解液による服薬で薬効が減弱してしまう問題について、学会報告及び論文発表を通じて、介護施設の介護者及び医療施設の医療従事者に注意を喚起していた。

2. 研究の目的

嚥下困難者や嚥下障害患者におけるとろみ剤溶解液を使用した医薬品の至適内服法を確立するとともに、薬物動態に影響しない新たな服薬方法を検討することが本研究の目的である。また、本研究の特色は、嚥下困難者や嚥下障害患者に対して実施されている薬物療法の治療成績を向上させるのみならず、副次効果として、医療費や介護費の抑制に貢献することである。本研究で確立したとろみ剤溶解液を使用した医薬品の至適内服法は、嚥下困難者及び嚥下障害患者のみならず、小児科領域の患児、抗精神病薬等の副作用で薬剤性嚥下障害を発症している精神科領域の患者にも応用が可能である。そのため、本研究の成果に対する社会的需要、研究成果の社会貢献度は高いと考えられる。

3. 研究の方法

(1) とろみ剤溶解液を使用した医薬品の至適内服法の確立

本研究では、とろみ剤に添加されている増粘多糖類の種類によって、とろみ剤溶解液に浸漬させた錠剤の崩壊時間が異なることを明らかにした。増粘多糖類としてグアーガムが添加されたとろみ剤溶解液に錠剤を浸漬させた場合、とろみ剤の濃度に関わらず、錠剤の崩壊性が著しく阻害された。一方、増粘多糖類であるキサンタンガムが添加されたとろみ剤溶解液に錠剤を浸漬させた場合、とろみ剤を低濃度に調製し、さらに、錠剤の浸漬時間を1分間以内に留めれば、錠剤の崩壊性に影響しないことを証明した。これらの結果から、下述した3点に配慮した内服法を実践する必要性を明らかにした。

服薬には、グアーガムよりもキサンタンガムが添加されたとろみ剤が適している。

キサンタンガムが添加されたとろみ剤溶解液で錠剤を内服する場合、とろみ剤を必要以上に高濃度に調製しない。

錠剤をキサンタンガム系のとろみ剤溶解液に浸漬させる場合、浸漬時間を1分以内

に留める。

(2) 市販とろみ飲料を用いた医薬品の至適内服法の検討

市販されているキサンタンガム系のとろみ飲料に錠剤を浸漬させた場合、錠剤の浸漬時間を1分間以内に留めれば、錠剤の崩壊性に影響しないことを明らかにした。とろみ飲料は、緑茶、スポーツ飲料、コーヒー等、多種類の溶媒で溶解された製品であるが、溶媒の種類に関係なく、錠剤の浸漬時間を1分間以内に留めれば、錠剤の崩壊性に影響しなかった。しかし、錠剤の剤型のうち、口腔内崩壊錠の崩壊時間が最も遅延したことから、とろみ飲料で口腔内崩壊錠を内服する場合、特に、錠剤の浸漬時間を短時間に留める工夫が必要である。

(3) 服薬補助ゼリーを用いた医薬品の至適内服法の確立

服薬補助ゼリーに錠剤を浸漬させた場合、錠剤の崩壊性に影響しないことを明らかにした。キサンタンガム系のとろみ剤溶解液・市販とろみ飲料で崩壊時間が遅延した口腔内崩壊錠であっても、服薬補助ゼリーに浸漬させた場合、錠剤の崩壊時間に影響を及ぼさなかった。そのため、服薬補助ゼリーによる服薬は、嚥下困難者・嚥下障害患者・薬剤性嚥下障害患者に適した服薬手段の一つであることが示唆された。

(4) 新たな服薬方法の検討

とろみ剤溶解液・服薬補助ゼリー以外の服薬補助製品として、ヨーグルトの有用性を検討し、粘性の高いヨーグルト製品による服薬の有用性を明らかにした。なお、ヨーグルトは、内用薬の味をマスクするために服薬補助食品として汎用されている。とろみ剤溶解液で崩壊時間が遅延した速崩壊性錠剤を粘性の高いヨーグルト製品に浸漬した場合、錠剤の崩壊時間、溶出率に大きな影響は認められなかった。また、ラットを使用した動物実験によって、ヨーグルトによる服薬は薬物動態に影響を及ぼさないことが確認できた。

(5) 一包化調剤薬の吸湿予防法の検討

新型コロナウイルス感染拡大による処方日数の長期化に伴い、一包化調剤薬が吸湿する可能性が高くなっている。しかし、現状では、一包化調剤薬の吸湿対策は十分とは言い難い。特に、高齢者に処方される頻度が高い口腔内崩壊錠が吸湿した場合、崩壊時間が遅延し、未崩壊の錠剤が口腔内に残ってしまうため、服薬コンプライアンスが低下する。そこで、本研究では、高齢者における服薬コンプライアンスの低下を予防するために一包化調剤薬の吸湿予防法を検討した。一包化調剤薬の吸湿予防法として、報告者は、一包化調剤薬専用の保存袋(28日分/84包の一包化調剤薬が保存できる容量)を作成した。なお、報告者が作成した保存袋は、内側の包装が乾燥剤とフィルムを一体化させた高機能フィルムで作られているため、シリカゲル等の除湿剤を必要としないことが特徴である。保存袋を用いた加湿実験によって、一包化調剤後のL-アスパラギン酸カリウム錠、バルプロ酸ナトリウム錠が吸湿の影響を受けないことを明らかにした。なお、L-アス

パラギン酸カリウム錠、バルプロ酸ナトリウム錠は、千葉県薬剤師会会員の薬剤師を対象としたアンケート調査の結果、特に、一包化調剤後に吸湿が問題となった内用薬である。

4. 研究成果

本研究によって、英文 10 報 (査読あり)、邦文 2 報 (査読あり) の成果を挙げた。さらに、近年、報告者の研究成果が医療従事者や介護者から注目され、週間 医学界新聞 (医学書院) への研究成果の寄稿

(https://www.igakushoin.co.jp/paper/archive/y2021/3419_02)、読売新聞の取材協力記事 (<https://www.thu.ac.jp/news/2022/220831-02>) 等、これまでの研究活動が大きく評価された。特に、医学界新聞への寄稿については、公開された 2021 年 5 月の人気記事第 1 位 (<https://www.facebook.com/igakukaishinbun/posts/161237459348397>) になり、多くの医療従事者から反響が寄せられた。

これまでに、報告者は、一包化調剤時に使用する自動錠剤分包機のローターカセットに保存した酸化マグネシウム錠が吸湿してしまう問題を明らかにし、ローターカセット内に保存する非包装の酸化マグネシウム錠の吸湿対策を 2018 年の医療薬学誌 (DOI: <https://doi.org/10.5649/jjphcs.44.172>) に報告した。この成果を踏まえ、本研究では、一包化調剤時に汎用されているセロハンポリエチレンラミネート紙の包装内部の湿度を経時的に解析し、2020 年の医療薬学誌 (DOI: <https://doi.org/10.5649/jjphcs.46.57>) に報告した。さらに、包装フィルムの素材によって包装内部の湿度が異なること、包装フィルムの素材によって錠剤の吸湿に及ぼす影響が異なることを明らかにし、研究成果を 2020 年の Heliyon 誌 (DOI: [10.1016/j.heliyon.2020.e05362](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05362), eCollection 2020 Nov.) に報告した。

これまでの報告者の研究成果を実臨床に適用することで、一包化調剤薬の吸湿問題が低減できる可能性を示すことができたが、根本的な解決には至らなかった。そこで、報告者は、更なる一包化調剤薬の吸湿問題の解決を目指し、一包化調剤薬専用の保存袋を作成した。保存袋を使用した加湿試験の結果、一包化調剤後に吸湿が問題となる L-アスパラギン酸カリウム錠、バルプロ酸ナトリウム錠が吸湿の影響を受け難くなることを明らかにし、2023 年の Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences 誌 ([file:///C:/Users/ttomita/Downloads/s40780-022-00273-8%20\(11\).pdf](file:///C:/Users/ttomita/Downloads/s40780-022-00273-8%20(11).pdf)) に報告した。

報告者は、とろみ剤溶解液が錠剤の崩壊時間を遅延し、さらに、溶出率を低下させる医療上の問題点を発見し、2015 年の薬学雑誌 (DOI: [10.1248/yakushi.15-00021](https://doi.org/10.1248/yakushi.15-00021)) に報告した。また、とろみ剤溶解液が内用薬の薬効発現を減弱してしまうことを明らかにし、2016 年の Biological and Pharmaceutical Bulletin 誌 (DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00848>.)、同年の薬学雑誌 (DOI: <https://doi.org/10.1248/yakushi.15-00272>.)、2017 年の Dysphagia 誌 (DOI: [10.1007/s00455-017-9787-1](https://doi.org/10.1007/s00455-017-9787-1), Epub 2017 Mar 7.)、2018 年の Diabetology International 誌 (DOI: [10.1007/s13340-018-0372-0](https://doi.org/10.1007/s13340-018-0372-0), eCollection 2019 Jan.) に報告し

た。この成果を踏まえ、本研究では、とろみ剤溶解液を使用した医薬品の至適内服法を確立し、2020年のScientific Reports誌(DOI:10.1038/s41598-020-73135-8.)に報告した。

これまでに、報告者は、とろみ剤溶解液による服薬研究で、2018年に開催された日本病院薬剤師会東北ブロック第8回学術大会で優秀ポスター賞を受賞した。さらに、本研究の成果により、2019年に日本ヘルスケア協会(現、一般財団法人日本ヘルスケア協会)が主催した日本ヘルスケア学会年次大会で優秀賞を受賞した。上述した現状を踏まえ、嚥下困難者及び嚥下障害患者における服薬法の研究については、報告者が世界をリードし、高い評価を得ていることが考察された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Gotoh Yayoi, Tabata Yoshiyuki, Sugiura Shinya, Obara Michiko, Tomita Takashi, Suzuki Toshio	4. 巻 13
2. 論文標題 Yoghurt as a deglutition aid for oral medication: effects on famotidine powder dissolution rate and pharmacokinetics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-29258-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Matsuo Taisuke, Yoshida Takayuki, Ushijima Kiyotaka, Doi Takashi, Sadzuka Yasuyuki, Tomita Takashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Development of a novel moisture-suppression bag for the preservation of hygroscopic medications	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40780-022-00273-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Kazuhiro, Yoshiki Masahiko, Nishikawa Norio, Harada Tsutomu, Fujita Yoshiaki, Terui Yuji, Yoshida Takayuki, Tomita Takashi	4. 巻 48
2. 論文標題 Visualizing fluid transport inside orally disintegrating tablets and changes in tablets using real-time X-ray radiography and X-ray computed tomography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Development and Industrial Pharmacy	6. 最初と最後の頁 301-309
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/03639045.2022.2108831	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Matsuo Taisuke, Tabata Yoshiyuki, Sasaki Hina, Yoshida Yuki, Gotoh Yayoi, Suzuki Toshio, Obara Michiko, Sadzuka Yasuyuki, Tomita Takashi	4. 巻 53
2. 論文標題 Effects of yogurt as a deglutition aid on disintegration and dissolution of oral tablets	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Texture Studies	6. 最初と最後の頁 396-404
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jtxs.12665	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Matsuo Taisuke, Sasaki Hina, Tomita Takashi, Sadzuka Yasuyuki	4. 巻 52
2. 論文標題 Comparison of the effects on tablet disintegration of solvents used to dissolve food thickeners	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Texture Studies	6. 最初と最後の頁 380-388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jtxs.12589	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuo Taisuke, Sato Chinatsu, Tomita Takashi, Sadzuka Yasuyuki	4. 巻 6
2. 論文標題 Effects of thickened drinks on the disintegration of various oral tablets	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e05800	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuo Taisuke, Sato Airi, Kudo Kenzo, Sadzuka Yasuyuki, Tomita Takashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Appropriate usage of food thickening agents to prevent non-disintegration of magnesium oxide tablets	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-73135-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tomita Takashi, Yamaguchi Akiko, Nishimura Naoe, Goto Hidekazu, Sumiya Kenji, Arakawa Ryo, Yoshida Tadashi, Tachiki Hidehisa, Kohda Yukinao, Kudo Kenzo.	4. 巻 5
2. 論文標題 Effect of food thickener and jelly wafer on the pharmacokinetics of levofloxacin orally disintegrating tablets.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2019.e02764	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 富田隆
2. 発表標題 教育講演 高齢者に優しい服薬とその管理とは？
3. 学会等名 第14回日本歯科衛生教育学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富田 隆
2. 発表標題 学術シンポジウム 服薬時における嚥下補助製品の使用実態
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富田隆
2. 発表標題 服薬時における嚥下補助製品（とろみ調整食品及び服薬補助ゼリー）の適正使用法
3. 学会等名 第21回 日本言語聴覚学会 in いばらき（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富田隆
2. 発表標題 新型コロナ感染で見直すセルフメディケーション
3. 学会等名 第13回 日本在宅薬学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富田隆
2. 発表標題 嚥下補助製品が錠剤の崩壊性、溶出性及び薬効の発現に及ぼす影響
3. 学会等名 医薬品安全管理研修会2020年1月（第14回）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富田隆
2. 発表標題 「とろみ剤」でお薬を飲んでいますか？ 実は、問題があるんです！？
3. 学会等名 第25回新御茶ノ水摂食嚥下研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田隆
2. 発表標題 一緒に考えてみませんか？『食べること、飲むことがつらい時に使っている「とろみ剤」で、お薬を飲んでも大丈夫ですか？』
3. 学会等名 第7回区民講座（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishimura Naoe, Tachiki Hidehisa, Tomita Takashi, Kudo Kenzo
2. 発表標題 Effect of Food Thickener and Deglutition Aid Jelly on Pharmacokinetics of Levofloxacin Orally Disintegrating Tablets
3. 学会等名 The 3rd Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 一般社団法人全国歯科衛生士教育協議会、植田 耕一郎、合場 千佳子、戸原 玄、眞木 吉信、水上 美樹	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 360
3. 書名 歯科衛生学シリーズ 高齢者歯科学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------