

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11236

研究課題名（和文）服薬時嚥下障害への新規治療戦略：薬剤Dosage Forms（剤型）による解析

研究課題名（英文）Research on best dosage forms for deglutition disorders

研究代表者

山脇 正永（Yamawaki, Masanaga）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：30302855

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：1）薬剤dosage forms（剤型、潤滑性、可溶性など）の嚥下運動への影響の分析、2）種々の薬剤dosage formsによる嚥下運動の脳内表象の解明、3）現在進行している高齢者における服薬状況に関するコホート研究との比較分析、4）加齢変化及び嚥下障害にふさわしい薬剤内服戦略の開発、を実施した。a）装着型嚥下計測器Gokuriによる種々の剤型での嚥下運動の解析、b）fNIRSによる種々の剤型での嚥下の脳内表象の解析、c）コホート研究による高齢者の薬剤内服パターンの解析、を実施し、2022年度より、d）嚥下障害パターンと薬剤dosage formsの解析、e）臨床試験への準備を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化が進んでいる我が国において、嚥下障害の克服は喫緊の課題であるが、薬剤の嚥下についての研究はほとんどないのが現状である。我々は大脳嚥下中枢から延髄嚥下中枢への抑制シグナルの関与、感覚入力による運動野制御、及び大脳嚥下中枢における嚥下困難の脳内表象（脳内表現）を明らかにし、さらに薬剤嚥下運動の分析及びその脳内表象（脳内コネクトーム：大脳・延髄ネットワークを含む）を解析し、嚥下運動に効率的な薬剤dosage formsを明らかにし、DDS（drug delivery system）も含めた新たな薬剤dosage formsの開発につながることを期待された。

研究成果の概要（英文）：This study aims to 1) analyze the effects of drug dosage forms (dosage form, lubricity, solubility, etc.) on swallowing movements, and 2) examine the brain representations of swallowing movements by various drug dosage forms. 3) Comparative analysis with ongoing cohort studies on medication status in the elderly, and 4) Development of oral drug administration strategies appropriate for age-related changes and dysphagia. By 2022, a) analysis of swallowing movements for various dosage forms using the wearable swallowing measuring device Gokuri, b) analysis of brain representations of swallowing for various dosage forms using fNIRS, and c) analysis of elderly people through cohort studies, were performed. From 2022, we have carried out the projects: d) analysis of dysphagia patterns and drug dosage forms, and e) preparation for clinical trials.

研究分野：脳神経内科

キーワード：嚥下障害 薬剤剤型 brain mapping 嚥下聴診器 polypharmacy 嚥下音

1. 研究開始当初の背景

(1) 研究の背景と学術的「問い」

人口の高齢化が加速している我が国において、嚥下障害は患者の生命予後のみならず、栄養状態、食べる楽しみとしての QOL、予防医学、医療費コストの面からもその克服は急務である。我々の施行した嚥下障害患者 46,325 例の全国横断調査によると(Yamawaki 2010)、嚥下障害の頻度は病院 14.7%、老人施設 29.5%、在宅看護ステーション 15.7%と高率であり、近年加齢による sarcopenia もリスクとなることが示されている(Fujishima 2019)。

我々は現在までに、大脳嚥下中枢から延髄嚥下中枢への抑制入力に嚥下障害に關与している可能性を世界に先駆けて報告した。さらに近年、嚥下困難感の脳内表象パターンの分析にも成功している。本研究は、これまでの我々の研究成果を薬剤の内服という臨床課題に応用しようというものである。食物の嚥下についての研究は多くあるが、薬剤嚥下についての研究は現在のところ国内外を通じてほとんどない。また、平成 30 年薬事工業生産動態統計年報によると、わが国の医薬品剤型分類別生産金額の 56.7%が経口薬剤となっている。さらに、超高齢化社会に伴い、ポリファーマシー(多剤併用)が臨床的にも医療経済的にも課題となっており、加齢変化および嚥下障害にふさわしい薬剤内服戦略の必要性は高まっている。

本研究では、薬剤 dosage form (剤型、潤滑性、可溶性など)により嚥下運動の表現型がどのように変化するか及びその脳内表象(中枢でどのように表現されているか)を分析し、現在我々が行っている高齢者コホート研究との比較分析を行い、高齢者および嚥下障害患者の嚥下パターンに対応した最適な dosage forms を明らかにしようというものである。

本研究は、薬剤嚥下運動における脳内コネクトーム(大脳・延髄ネットワーク)を介した新たな薬剤剤型および DDS の開発につなげようという国内外を通じて初めての研究であり、新たな Dosage forms (剤型、潤滑性、可溶性など)の開発、薬剤嚥下機能を評価する新たな機器の開発、新たな DDS の開発、ポリファーマシー改善及び医療経済効果への貢献、等の学術的、臨床的な波及効果が期待される。

本研究グループは、リハビリテーション医学、創薬薬学、生体医工学、脳科学の国内外でも最先端の専門家で構成されており、国際的な競争力及び独創性も十分であると考えられる(右表)。さらに DDS、創薬にもかかわることから、本研究に付随して種々の知的財産に関しても競争力があると考えられる。

2. 研究の目的

高齢化が進んでいる我が国において、嚥下障害の克服は喫緊の課題であるが、薬剤の嚥下についての研究はほとんどないのが現状である。現在までに我々は嚥下障害発症のメカニズムとして、大脳嚥下中枢から延髄嚥下中枢への抑制シグナルの関与、感覚入力による運動野制御、及び大脳嚥下中枢における嚥下困難の脳内表象(脳内表現)を明らかにした(Yamawaki 2010, Yamawaki 2016, Fujishima 2019)。本研究はこれらの結果をもとに、

- 1) 薬剤 dosage forms (剤型、潤滑性、可溶性など)の嚥下運動への影響の分析
- 2) 種々の薬剤 dosage forms による嚥下運動の脳内表象の解明
- 3) 現在進行している高齢者における服薬状況に関するコホート研究との比較分析
- 4) 加齢変化及び嚥下障害にふさわしい薬剤内服戦略の開発

を目的とした。

本研究は薬剤嚥下運動の分析及びその脳内表象(脳内コネクトーム:大脳・延髄ネットワークを含む)を解析することにより、嚥下運動に効率的な薬剤 dosage forms を解明し、DDS (drug delivery system)も含めた新たな薬剤 dosage forms の開発につなげようというものである。

3. 研究の方法

本研究の目標は薬剤嚥下の嚥下動態及び脳機能画像分析の確立を目的とするものであり、2~3年で、新たな薬剤剤型の開発、DDSへの応用に向けた研究・臨床試験への準備データを得た。

上記の目的に対応した本研究の骨子と分担は以下とした。

- 1) 装着型嚥下計測器 Gokuri による種々の剤型での嚥下運動の解析(鈴木、山脇)
- 2) fNIRS による種々の剤型での嚥下の脳内表象の解析(壇、松田)
- 3) コホート研究による高齢者の薬剤内服パターンの解析(松田、山脇)
- 4) 嚥下障害パターンと薬剤 dosage forms の解析(鈴木、山脇)
- 5) 臨床試験への準備(山脇)

本研究の対象は、高齢者 30 例/年、嚥下障害患者 20 例/年、健常対象者 30 例/年を予定したが、研究途中で COVID-19 の影響で研究を延期せざるを得ず、最終年度のみ対象数を満たした者となった。種々の dosage forms については、placebo 薬あるいは実際に内服している薬剤を用いて、剤型としては種々の形態・大きさの錠剤、カプセル剤等にて検討を行った。

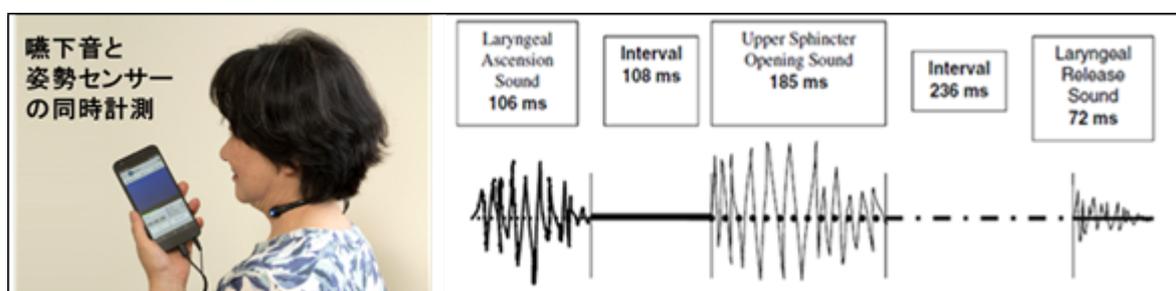
本研究で使用される嚥下運動評価のデバイスとして、研究分担者の鈴木健嗣らが開発した装着型嚥下計測器 Gokuri を用いた。Gokuri は嚥下運動評価のゴールドスタンダードである嚥下造影法 (VFSS) との対応も立証されているデバイスであり、頭位・姿勢のセンサーも内蔵している。本研究では、放射線被ばくがないこと、薬剤嚥下時には自由な姿勢・頭位での条件が必要であること、より VFSS の代替として本機器を用いた。Gokuri は本研究と並行する京丹後コホート研究でも使用された。

薬剤嚥下時のコネクトームを含む脳内表象評価は fNIRS(functional near-infrared spectroscopy)を用いた。我々はこれまでに fNIRS を用いた摂食嚥下運動に関する脳コネクトーム及び脳内表象のデータを十分に蓄積している。現在までに、スムーズな嚥下と嚥下困難の脳内表現パターンが異なることを報告しており、種々の dosage forms によりどのような脳内表象となるかの分析を行い、高齢者及び嚥下障害のパターンに応じた至適条件を解析した。

本研究の範囲は高齢者等の嚥下障害パターンに最適な薬剤 dosage forms を解析し、服薬戦略 (プロトコル) のロジックモデルが完成し、次期の研究ステージで臨床研究へと展開する予定である。

4. 研究成果

1) 装着型嚥下計測器 Gokuri による種々の剤型での嚥下運動の解析については、嚥下音と姿勢センサーの同時測定で薬剤内服パターンを分類した。また、Gokuri による薬剤嚥下の困難の程度についても、波形データによる分析で同定が可能となった。



2) fNIRS による種々の剤型での嚥下の脳内表象の解析 (壇、松田)

薬剤嚥下時の嚥下困難感の脳内表象について、各種薬剤を用いた結果から図1の結果が得られた。各種剤型の薬剤を用いた分析では、

- ① 薬剤剤型による脳内表象の差異の確認は困難である事
- ② 薬剤剤型に関わらず、嚥下困難感の脳内表象の分析は可能である事が、推定された。

本結果については、今後もデータを集積し更なる解析が必要と考えられた。

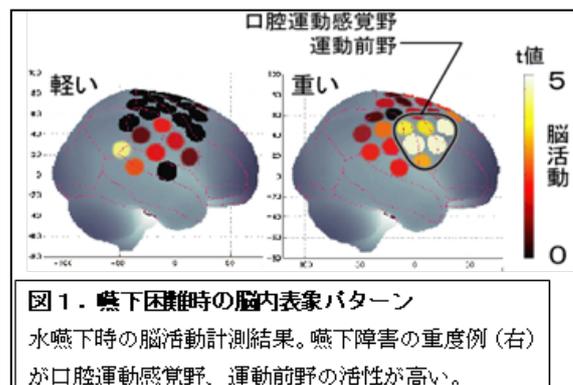


図1. 嚥下困難時の脳内表象パターン
水嚥下時の脳活動計測結果。嚥下障害の重度例(右)が口腔運動感覚野、運動前野の活性が高い。

3) コホート研究による高齢者の薬剤内服パターンの解析 (松田、山脇)

生活習慣に関して、フードテスト(FT)は間食の頻度などの食習慣と相関し、WST は睡眠時間、社会参加活動時間、他者との付き合い時間と相関していた。さらに、間食の頻度は服薬困難や受動喫煙と関連していた。食事に費やす時間の長さは他者との付き合いと関連していた。

高齢者コホートのデータでは、加齢は舌圧の低下と関連していたが、RSST や FT とは関連がなかった。血液検査の結果に基づくと、WST と FT は両方とも栄養状態と関連しているように見えたが、WST と FT はそれぞれ異なる検査指標と関連していた。栄養状態と関連する血中タンパク質は口腔衛生と相関していた。さらに、WST と FT は日常生活や社会生活におけるさまざまな要因と関連していた。本研究の結果は、高齢者の摂食・嚥下機能は生理的要因だけでなく社会的要因にも関連していることを示唆していた。

4) 嚥下障害パターンと薬剤 dosage forms の解析 (鈴木、山脇)

本研究を通して、スライスゼリー型薬剤が嚥下障害に有効であることが明らかになった。嚥下

障害患者には、ゲル状またはゼリー状にして食感を変える方法が用いられる。ゲルの一種であるゼラチンゼリーを嚥下障害患者の初期食として用いられるが、ゼラチンゼリーは小さくスライスした状態で提供され、丸ごと飲み込まれる。スライスゼリー丸飲み (SJWS) では、スライスゼリー (SGJ) が崩れることなく、ひとかたまりで咽頭を通過する。嚥下障害患者 50 名を対象に、正規化残渣比スケール (NRRS_v: 咽頭谷、NRRS_p: 梨状陥凹)、侵入誤嚥スケール (PAS)、咽頭通過時間 (PTT) を用いて行った嚥下造影検査の画像を分析し、前向き研究で比較検討した。SJWS は、中程度にとろみをつけた液体を飲み込んだ場合よりも、NRRS_v と NRRS_p の両方で残留物が有意に少なかった。SGJ と中程度にとろみをつけた液体の間で PAS スコアに有意差は認められなかった。さらに、両者の間で PTT スコアに有意差は認められなかった。この研究は、嚥下障害患者の薬剤嚥下安全性を改善する上で スライスゼリー型剤型の有用性を実証した。試験の再現性、SGJ と他のとろみをつけた液体との比較、およびさまざまな疾患に対する SJWS の安全性を評価するには、さらなる研究が必要である。

NRRS_v と NRRS_p は、SJWS よりもトロミ剤使用で有意に高かった。粘度が高くなるにつれて、咽頭残留量と、嚥下後の喉頭侵入および誤嚥のリスクが高まることも明らかとなった。SJWS の咽頭残留が少ないことで、嚥下後の喉頭侵入および誤嚥のリスクが低くなった。以上より、SGJ がトロミ剤使用嚥下と比較してより安全な食品であることが示された。SGJ の残留量が少ない理由は 2 つ考えられた。第一に、トロミ剤使用では SGJ よりも粘着性が高く、咽頭粘膜に簡単に付着する可能性がある。第二に、SGJ は一度の塊で飲み込まれ、形状を維持したまま UES を通過します。

この研究の結果は、残留物が少ない SJWS がトロミ剤使用と比較して嚥下障害患者にとってより安全で価値があることを示している。SGJ は 1 つの塊で咽頭を通過するため、嚥下障害患者にとって安全な薬剤形態となり得ることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kanazawa H, Fujishima I, Ohno T, Kunieda K, Shigematu T, Yamawaki M.	4. 巻 280
2. 論文標題 Cricopharyngeal muscle origin transection for oropharyngeal dysphagia, a novel surgical technique.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol	6. 最初と最後の頁 483-486
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00405-022-07588-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsuboi H, Kasamatsu Y, Matsubara S, Sasao A, Kunimitsu K, Munakata N, Ito T, Tsuchido Y, Yamawaki M, Fujita N	4. 巻 27
2. 論文標題 Two cases of novel coronavirus infection (COVID-19) with transient viral elevation using semi-quantitative real-time reverse transcription PCR and symptom relapse after completion of 10 days of favipiravir treatment.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of infection and chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1072-1075
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jiac.2020.12.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakagami Junichi, Sogame Yoshio, Yasuda Hiroaki, Sakai Takamitsu, Kitano Satomi, Yamawaki Masanaga, Itoh Yoshito, Kagawa Keizo	4. 巻 3
2. 論文標題 A case of hereditary hemorrhagic telangiectasia complaining of shunt encephalopathy diagnosed by fast Fourier transform and contrast-enhanced ultrasonography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hospital General Medicine	6. 最初と最後の頁 49-53
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 千葉 由美, 山田 律子, 市村 久美子, 古田 愛子, 椎橋 依子, 中島 聖子, 戸原 玄, 山脇 正永, 石田 瞭, 唐帆 健浩, 植田 耕一郎, 平野 浩彦, 許 俊鋭	4. 巻 25
2. 論文標題 看護実践における「高齢者の胃ろう離脱のためのケアプロトコルの構成項目」の信頼性と妥当性の検証	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本摂食・嚥下リハビリテーション学会雑誌	6. 最初と最後の頁 190-207
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.32136/jsdr.25.3_190	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 谷口 洋, 向井 泰司, 金沢 英哲, 山脇 正永, 向井 泰司	4. 巻 10
2. 論文標題 症例 私の治療方針(series 19) 球症状を呈し、重症筋無力症と筋萎縮性側索硬化症の鑑別を要した76歳女性例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 嚥下医学	6. 最初と最後の頁 53-61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hajime TKunimitsu suboi , Yu Kasamatsu , Shin Matsubara , Akifumi Sasao , Katsutomo , Nana Munakata , Takamasa Ito , Yasuhiro Tsuchido , Masanaga Yamawaki , Naohisa Fujita	4. 巻 23
2. 論文標題 Two cases of novel coronavirus infection (COVID-19) with transient viral elevation using semi-quantitative real-time reverse transcription PCR and symptom relapse after completion of 10 days of favipiravir treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 e
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.12.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件(うち招待講演 2件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Masanaga Yamawaki
2. 発表標題 Swallowing Rehabilitation for Neurodegenerative Diseases
3. 学会等名 2nd International Dysphagia Course "Clinically Oriented Dysphagia Rehabilitation Lectures & Workshop" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山脇正永
2. 発表標題 高次脳機能障害と嚥下障害：メカニズムとエビデンス
3. 学会等名 第44回日本嚥下医学会総会(招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 清水充子、山脇正永	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 439
3. 書名 認知症診療実践ハンドブック	

〔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
研究分担者	檀 一平太 (Dan Ippeita) (20399380)	中央大学・理工学部・教授 (32641)	
研究分担者	鈴木 健嗣 (Suzuki Kenji) (30350474)	筑波大学・システム情報系・教授 (12102)	
研究分担者	鈴木 孝禎 (Suzuki Takayoshi) (90372838)	大阪大学・産業科学研究所・教授 (14401)	

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
---------	---------