

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：32667

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2015

課題番号：23593108

研究課題名(和文) 摂食嚥下機能維持を目的とした精神神経疾患に対する薬物動態/薬力学的検討

研究課題名(英文) pharmacokinetic and pharmacodynamics effect of neuropsychiatric disease to maintain the swallow function

研究代表者

菊谷 武 (Kikutani, Takeshi)

日本歯科大学・生命歯学部・教授

研究者番号：20214744

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：在宅療養中の患者を対象とした研究調査では、多くの者は嚥下機能低下がみられ、さらに向精神薬または抗精神病薬を日常的に服用していることが多かった。在宅療養中の患者の嚥下機能には服用薬剤が影響を示している可能性が示唆された。

急性・亜急性期病院のパーキンソン病の患者の嚥下動態の評価を主として行った研究調査では、服薬により不随意運動がコントロールされているケースが多くみられ、血中濃度と舌骨最大挙上量の間には有意な相関性は認められなかったが、それらの患者に対しても早期から摂食指導や嚥下訓練が必要であることが考えられた。

研究成果の概要(英文)：The swallow function of home-care patients were tend to decline and many patients took antipsychotic drugs. So the medicines may have an effect on swallow function.

In the study about the hospital, many patients of Parkinson's disease were under controlled by medicine, and the relationship between swallow function and medicine were not significantly related.

研究分野：老年歯科

キーワード：薬物動態 嚥下機能 嚥下造影検査 パーキンソン病 嚥下運動パターン 誤嚥

1. 研究開始当初の背景

薬物動態試験は、動物や in vitro 試験系を用いた非臨床試験とヒトを対象とした臨床試験に分けられる。臨床薬物動態試験ではヒトにおける薬物動態情報を得ることを目的とし、投与量と薬効や副作用の関連性を明らかにし、医薬品の投与設計の立案や併用薬剤の影響を予測する。近年、医薬品開発において薬物動態学 (Pharmacokinetics, PK) / 薬力学 (Pharmacodynamics, PD) モデリング & シミュレーション (M & S) を利用することが米国食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) により推奨されている。M & S によって、非臨床段階での PK / PD データを臨床へ応用し、適正かつ迅速な医薬品開発を行うことが可能となる。

パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) は、黒質のドパミン神経細胞の変性を主体とする原因不明の進行性変性疾患であり、静止時振戦、筋強剛 (筋固縮)、無動、姿勢反射障害の 4 大運動症状を特徴とする。また PD は症状が進行すると種々の原因で摂食・嚥下障害を呈することが知られており、誤嚥性肺炎での死亡率も高く、摂食・嚥下障害は PD における重要な予後決定因子であるといえる。

2. 研究の目的

本研究では、PD 患者における摂食・嚥下障害の予防・治療への貢献のために、在宅療養中の患者の服薬状況と嚥下機能、栄養状態との関連を明らかにし、また PD 患者の嚥下機能を評価するとともに、ドパミン作動性 PD 治療薬であるプラミペキソールの血中濃度と嚥下機能の関係性を明らかにすることを目的とした。また、PD 患者のもつ種々の背景から嚥下機能に影響を与える要因を探索した。

3. 研究の方法

- (1) 在宅療養患者 156 名 (男性 64 名、女性 92 名、平均年齢 82.0 ± 9.5 歳) に対して、対象者の基礎情報、ADL、服薬状況、口腔内状態、口腔機能について調査を行った。
- (2) 東京都の急性・亜急性期病院での脳神経外科と連携をとり、31 名の PD 患者 (平均年齢 71.2 ± 7.9 歳) の嚥下造影検査 (Videofluoroscopic examination of swallowing, VF) による嚥下動態の評価を行い、連続データ (年齢、身長、体重、BMI、食事時間、直近の服薬から嚥下造影検査までの時間) とカテゴリカルデータ (性別、Hoehn-Yahr 重症度分類、Wearing-off 現象の有無、喉頭侵入、誤嚥の有無、) の調査を行った。VF での検査については 2 mL、5 mL、10 mL、20 mL のバリウムを順次口に含ませたのち指

示嚥下させたものを毎秒 30 コマで録画し、得られた動画から 2 次元動画解析ソフトを用いて、PD 患者の舌骨の動きを追跡し、舌骨拳上量の評価を行った。バリウムの量による差の検討、パーキンソン治療薬であるプラミペキソールの嚥下機能への影響を検討した。プラミペキソールの血中濃度をシミュレーションし、服薬状況から嚥下造影検査時のプラミペキソールの血中濃度を予測し、舌骨最大拳上量との関係について相関性の有無を検討した。

4. 研究成果

在宅療養中の患者においては、全体のうち 69 名が嚥下障害を示し、嚥下障害のある者とならない者では年齢による有意差は認められなかった。ADL は嚥下障害のある者の方が有意な低値を示した ($p < 0.01$)。向精神薬または抗精神病薬を服用している者は 49 名であった。服薬のある者とならない者で年齢、ADL、BMI に有意差は認められなかった。服薬のある者のうち、嚥下障害がある者の割合は 63.3%、服薬のない者のうち嚥下障害がない者の割合は 46.7% であり、分布に有意な差が認められた ($p < 0.05$)。

在宅療養中の者の多くに嚥下機能の低下した者が認められ、それらの者は ADL が低下し、低栄養を示す者が多かった。さらに、約 3 割の者が向精神薬または抗精神病薬を服用していることが明らかとなり、これらの者は嚥下機能の低下を示す傾向にあった。在宅療養中の患者の嚥下機能には服用薬剤が何らかの影響を示している可能性が示された。

PD 患者の嚥下機能と服薬の関連性の検討については、連続データのうち有意に相関性があると判断されたデータはバリウム容量 20ml における体重のみであった ($p < 0.05$)。カテゴリカルデータにおいてはどの項目も相関性はみとめられず、またプラミペキソールの血中濃度と舌骨最大拳上量の間には有意な相関性は認められなかった。プラミペキソールの血中濃度やバリウム容量と舌骨最大拳上量との相関性については今後もデータを収集し、検討していく必要性があると考えられる。

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3件)

1. Tejima C, Kikutani T, Takahashi N, Tamura F, Yoshida M: Application of simple swallowing provocation test with fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing in a cross-sectional study, *BMC Geriatr*,15:48,(査読あり), 2015.
2. Hobo K, Kawase J, Tamura F, Groher M, Kikutani T, Sunakawa H: Effects of the reappearance of primitive reflexes on eating function and prognosis, *Geriatr Gerontol Int*,14(1),190-197,(査読あり), 2014.
3. Kikutani T, Yoshida M, Enoki H, Yamashita Y, Akifusa S, Shimazaki Y, Hirano H, Tamura F: Relationship between nutrition status and dental occlusion in community-dwelling frail elderly people, *Geriatr Gerontol Int*,13(1):50-4,(査読あり), 2013.

〔学会発表〕(計8件)

1. 古屋裕康, 佐川敬一郎, 元開早絵, 菊谷武, 田村文誉, 小原由紀, 平野浩彦: 地域高齢者の追跡調査からみたサルコペニアと口腔機能との関連, 日本老年歯科医学会第26回学術大会, パシフィコ横浜(神奈川県), 2015.
2. 高橋賢晃, 菊谷武, 佐々木力丸, 新藤広基, 矢島悠里, 安藤亜奈美, 蛸谷剛文, 山口幸一, 田村文誉: 要介護高齢者の肺炎発症に及ぼす影響 - 摂食支援カンファレンス実施施設におけるコホート研究による検討 -, 日本老年歯科医学会第26回学術大会, パシフィコ横浜(神奈川県), 2015.
3. 田中康貴, 戸原雄, 田村文誉, 菊谷武: 舌接触補助床の装着により口腔移送時間の短縮を認めた一例, 日本老年歯科医学会第26回学術大会, パシフィコ横浜(神奈川県), 2015.
4. 新藤広基, 古屋裕康, 田村文誉, 小原由紀, 平野浩彦, 菊谷武: 地域在住高齢者にみられるサルコペニアと口腔機能の関連, 第21回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会, 国立京都国際会館(京都府), 2015.
5. Tohara T, Tamura F, Kikutani T: A case of swallowing disorder probably by psychological burden, 22nd iADH congress, Estrel Berlin (Berlin), 2014.
6. K SAGAWA, H TASHIRO, H FURUYA, M SUGAMA, M YOSHIDA, F TAMURA, T KIKUTANI: Investigation

of skeletal muscle mass and relevant factors in the elderly, 22nd iADH

congress, Estrel Berlin (Berlin), 2014.

7. 手島千陽, 元開早絵, 川瀬順子, 佐々木力丸, 戸原雄, 田村文誉, 菊谷武: 経管栄養患者の栄養摂取レベルと嚥下誘発試験との関連, 第29回日本障害者歯科学会総会および学術大会, 札幌コンベンションセンター(北海道), 2012.
8. 高橋賢晃, 菊谷武, 保母妃美子, 川瀬順子, 古屋裕康, 高橋秀直, 亀澤範之: 摂食支援カンファレンスの有用性について - 実施施設と未実施施設についての検討 -, 日本老年歯科医学会第24回学術大会, 大阪国際会議場(大阪府), 2013.
9. 手島千陽, 元開早絵, 戸原雄, 田村文誉, 菊谷武: 嚥下内視鏡検査時に行うチャンネル付き内視鏡用感染防止シースを用いた簡易嚥下誘発試験の検討, 第17・18回共催日本摂食・嚥下リハビリテーション学会学術大会, 札幌市教育文化会館(北海道), 2012.
10. 手島千陽, 平林正裕, 福井智子, 田村文誉, 菊谷武: 在宅療養高齢者における向精神薬服用と嚥下機能との関連, 第28回日本障害者歯科学会学術大会, 福岡国際会議場(福岡県), 2011.
11. Tejima Chiharu, Tamura Fumiyo, Kikutani Takeshi, Psychoactive agent may affect swallowing in elderly people, The59th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research, 広島国際会議場(広島県), 2011.

〔図書〕(計5件)

1. 星且二, 小正裕, 高橋一也, 那須郁夫, 秋下雅弘, 他: 老年医学, 医歯薬出版株式会社, 2015.
2. 菊谷武, 尾関麻衣子: 医師が知っておきたい 外来で役立つ 栄養・食事療法のポイント, 文光堂, 2015.
3. 菊谷武, 尾関麻衣子: MNA 在宅栄養ケア 在宅高齢者の低栄養予防と早期発見, 2015.
4. 戸塚康則, 高戸毅(監修), 菊谷武(分担執筆): 口腔科学, 朝倉出版, 2013.
5. 菊谷武(監修), 菊谷武, 吉田光由, 田村文誉, 渡邊裕, 阪口英夫, 母家正明, 菅武雄, 蔵元千夏, 岸本裕充, 田中彰, 有友たかね, 田中法子(分担執筆): 口をまもる 生命をまもる 基礎から学口腔ケア 第2版, 2013.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

菊谷 武 (Takeshi Kikutani)
日本歯科大学 生命歯学部・教授
研究者番号：20214744

(2)研究分担者

松本宜明 (Nobuaki Matsumoto)
日本大学 薬学部・教授
研究者番号：10199896

小野真一 (Shinichi Ono)
日本大学 薬学部・教授
研究者番号：20246862