

服薬補助ゼリーの開発

森田 俊博

Development of Deglutition Aid Jelly for Oral Administration

Toshihiro MORITA

*Department of Pharmacy, Saiseikai Sakaiminato General Hospital,
44 Yonegawa-cho, Sakaiminato 684-8555, Japan*

(Received April 25, 2003)

Many patients find it difficult to swallow powdery preparations like granules and because of this do not take their medication as prescribed. The difficulty is experienced in particular with dysphagic and geriatric patients, in addition to pediatric patients, especially those who find it difficult to deal with the bitter taste of medicine. It is possible that such problems result in a high incidence of noncompliance and ineffective therapy. In contrast, it is generally known that gelatinous foods like jelly are a favorite with the elderly and infants because their rheological properties make them easy to swallow. We have developed a deglutition aid jelly that can change almost all solid preparations into gelatinous dosage form preparations, which poses no risk of aspiration or spilling from the mouth, and thus is safe. To evaluate the pharmaceutical utility of this jelly, sensory tests and videofluoroscopic assessments were performed in 10 healthy adult volunteers (20—60 years of age). During the sensory tests, this jelly showed significant improvement in diffusion of the powdery preparation in the mouth and of adhesion to the oropharynx and prolonged the time until the bitter taste of the medicine was perceived. During the videofluoroscopic assessments, there were significant changes in the total oropharyngeal transit time (mean = 13.04 s) and oral transit time (mean = 10.69 s) in the group that received the jelly, suggesting improvement in the initiation of pharyngeal contractions and reduction in the time required for the bolus to transverse the pharynx. In addition, significant improvement in the oral onset of swallowing and a significant reduction in pharyngeal swallowing delay and in the frequency of aspiration were observed in some hospitalized patients with dysphagia. This jelly could therefore contribute to improved compliance in patients who feel burdened by taking oral medications.

Key words—deglutition; jelly; swallowing; dosage form; dysphagia; videofluoroscopy

1. はじめに

内用薬、特に散剤は多くの疾患や老化に伴う嚥下機能の低下¹⁾により、服薬が困難になることがある。さらに、高齢者では唾液分泌量が減少し、²⁾ 散剤が口中に拡がって不快感を生じた、入れ歯の隙間に顆粒が入り込んで痛いなどの理由により、小児では、薬剤特有の苦味³⁾によって服薬遵守不良が引き起こされることがある。また、内用薬の服用には、一般に水や白湯などが推奨されているが、嚥下機能低下者において流動性が高い液体は、「むせ返り」を起こし、誤嚥性肺炎を発症させる原因にもなり得ることが指摘されている。⁴⁾

一方、くず湯、ヨーグルト、ゼリーなど適度に粘性がある食品は、嚥下機能低下者にも嚥下が容易であることが知られており、^{5,6)} 従来から介護の現場においては、これらの食品に薬剤を混和・練合して服薬し易くする工夫がなされてきた。また近年、バリアフリーを指向した様々なトロミ調整食品や嚥下補助ゼリーも市販され、食事や服薬の介助に利用されている。^{7,8)}

しかし、薬剤を混ぜる食品の成分や物性によって臨床的に問題を生ずることがある。ゼリー菓子は糖分が多く、そのため炭水化物が多い食品と同様にアセトアミノフェンの消化管吸収を遅延させることが知られている。⁹⁾ また、ゼリー菓子は寒天を用いているものが多いため、かんだ拍子に粒になり、のどにひっかかる危険性がある。¹⁰⁾ 市販の水分補給ゼリーも嚥下機能低下者への有用性が定かでないものもあり、服薬補助剤として利用するには薬物の体内

済生会境港総合病院薬剤科 (〒684-8555 境港市米川町44番地)

e-mail: tmorita-ttr@umin.ac.jp

*本総説は、平成14年度日本薬学会中国四国支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

動態への影響や服用性の改善効果を評価しておく必要がある。¹⁰⁾

今回我々は、内用薬、特に内用散剤の服用性を改善するために「服薬補助ゼリー」(以下、ゼリー)を開発し、嚥下機能低下者に対する有用性について検討した。

本稿では、ゼリーに内用散剤を混和し、服用性の改善効果並びに服用後の体内動態への影響について得られた知見を報告する。

2. 処方及び調製方法

ゼリーの処方を検討するにあたり、原料は医薬品添加物及び食品添加物として認められ、かつ薬剤との物理的相互作用が弱いとされるもの¹¹⁾を参考にした。また、ゼリーの物性については、5%くず湯が嚥下機能低下者にも適した食品とされている¹²⁾ことから、特にその粘弾性と凝集性に注目し、近似した物性が得られる組成とした。さらに、これらの組成の中から、室温下で1年以上物性に变化が認められなかったものをゼリーの処方とした。すなわち、原料は食品用増粘剤として多用されているローカストビーンガムとキサントガムとし、処方は水に対する最終濃度がそれぞれ1.0% (w/w), 0.1% (w/w)とした。

ゼリーの調製は原料粉末を混合、水を加えて十分に攪拌して均質な懸濁液とし、続いてこの懸濁液を高圧蒸気滅菌対応のラミネート・バックに30gずつ充填密封し、オートクレーブにて121度、20分間加熱滅菌後、直ちに冷水中で冷却して行った。

調製したゼリーに薬剤を混和・練合したところ、均質な薬剤入りゼリーとすることができた(Fig. 1)。

3. 製剤評価(方法)

3-1. 官能試験による服用性改善度の評価

3-1-1. 対象 年齢21—40歳の健常成人10名とした。

3-1-2. モデル薬剤 飲み下し易さの評価には、ポリスチレンスルホン酸カルシウム末(カリメート®;日研化学)5gを用いた。この薬剤は口腔内へ貼り付いてザラザラしたり、飲み下すのに大量の水を必要とすることが知られている。¹³⁾苦味改善の評価には、味覚検査用テストディスク¹⁴⁾の苦味成分3度に当たる塩酸キニーネ0.1%末0.5gを用いた。

3-1-3. 投与方法 モデル薬剤単独の場合は水



Fig. 1. Deglutition Aid Jelly for Oral Administration

A: Jelly alone, B: Jelly with calcium polystyrene sulfonate, C: Laminated pouch for this jelly corresponding to autoclave.

150 mlで、混和物の場合はゼリー10gにモデル薬物を混和・練合した後、水なしで投与した。また、各々の薬物投与後には水で十分にうがいさせ、30分以上あけてから次の薬剤を投与した。

3-1-4. 評価基準 飲み下し易さの評価項目は、口腔内での拡散性、口腔内での残存性、喉ごしの3点とした。薬剤単独の場合と比較し、悪化の1から改善の5までの5段階でスコアリングした。苦味の評価は各々の薬物を舌の中央部に載せ、苦味を感じるまでの時間を比較して行った。

3-2. ビデオ X 線透視検査 (Videofluorography; VF) による服用性改善度の評価

3-2-1. 対象 年齢21—62歳代の健常成人10名で、各世代2名ずつとした。

3-2-2. モデル薬剤 消化管の透視検査で多用されている硫酸バリウム散(バリトッパ®HD;カイゲン)を用いた。

3-2-3. 投与方法 モデル薬物単独の場合は薬物5gを水なしで、混和物の場合はゼリー5gにモデル薬物5gを混和・練合した後、水なしで投与した。

3-2-4. 評価基準 投与後、被験者が薬物を口

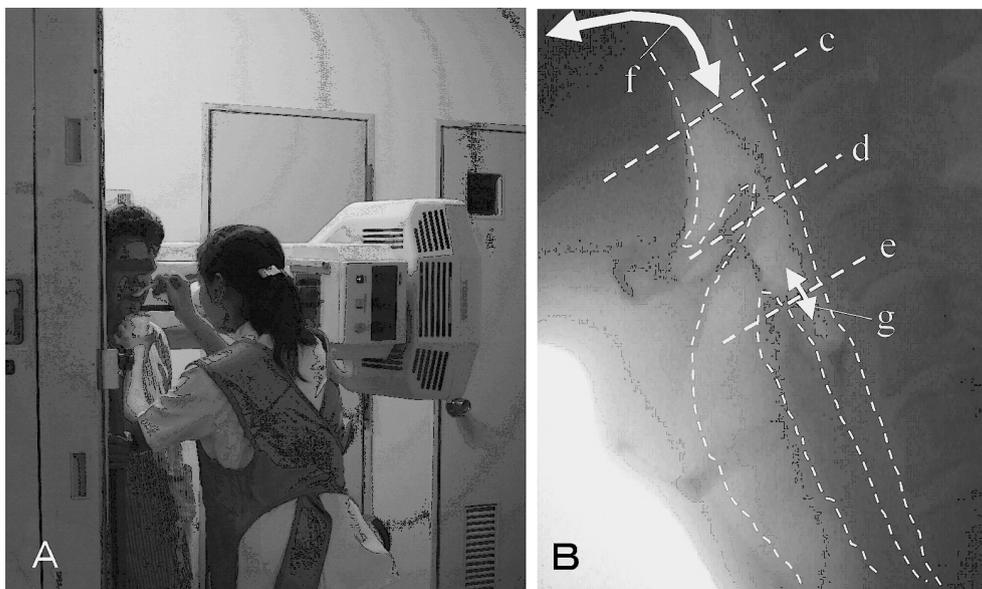


Fig. 2. Videofluoroscopic Assessment of Oropharyngeal Swallow

A: Subject was positioned for VF assessment in the lateral plane, B: Anatomic partitions for time-course analysis of swallowing, c: Border of submaxilla, d: Border of epiglottica, e: Border of hypopharynx, f: Oral transit time (OTT), g: Pharyngeal transit time (PTT).

に含んでから胃に到達するまでの間、立位のままで側面からのX線透視像を毎秒30コマ、デジタル録画し、画像データを基にゼリーが散剤の嚥下に与える影響を評価した。また、これらの連続画像を基に、舌の送り込み開始から食塊の先端が下顎下縁に到達するまでの口腔通過時間 (Oral Transit Time; OTT)、下顎下縁から喉頭蓋を乗り越えるまでの時間、喉頭蓋乗り越えから下咽頭に到達するまでの時間及び咽頭通過時間 (Pharyngeal Transit Time; PTT) を求め、時間的評価を行った (Fig. 2)。

3-3. 体内動態への影響

3-3-1. 対象 年齢21—40歳の健常成人10名とした。

3-3-2. モデル薬剤 アセトアミノフェン散 (ピリナジン®; 山之内製薬) 0.5 g を用いた。

3-3-3. 投与方法 クロスオーバー法によりモデル薬剤単独あるいはモデル薬剤とゼリー10 gとの混和物をそれぞれ単回投与した。なお、モデル薬剤単独の場合は水150 mlで、混和物の場合は水なしで投与した。

3-3-4. 採血及び薬物血中濃度測定 服薬後、0, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 12, 24時間の計11点で採血を行い、アセトアミノフェン血中濃度を蛍光偏光免疫測定法 (FPIA法, TDx®; ダイナボット) により測定した。

3-3-5. 体内動態解析 モーメント解析により動態パラメータを求めた。

なお、本稿記載のすべての臨床試験は鳥取大学医学部倫理委員会の承認後、実施した。また、本稿には示さないが、ゼリーに関する詳細な説明書とプロトコルを作成し、十分にインフォームド・コンセントを行って被験者の同意を得た。

4. 製剤評価 (結果)

4-1. 官能試験による服用性改善度の評価 (Table 1) 飲み下し易さの評価試験において、口腔内での拡散性は平均で4.8、残存性は4.4、喉ごしは4.9とゼリーへの混和によりいずれも高い改善効果を示した。苦味の評価試験では、モデル薬剤単独の場合、29秒程度で苦味を感じているが、ゼリーへの混和群では、2分以上経っても苦味を感じておらず顕著な改善効果が示された。

4-2. VFによる服用性改善度の評価 Figure 3に散剤単独で嚥下した際のVF像を示した。黒く写っているのがモデル薬物だが、散剤を水なしで服用すると食塊ができず、バラバラのまま舌の付け根や喉頭蓋に付着し、食道への送り込みが困難であることが確認された。また、嚥下終了後も喉頭蓋谷への貯留が認められ、薬物によっては潰瘍の成因にもなり得ることが示唆された。

一方、ゼリーに混和したときは口腔内における食

Table 1. Effect of Jelly on the Difficulty of Swallowing Powdery Preparation

Effect scores on swallowing	Worse	Slightly worse	Not change	Slightly better	Better
Diffusion in the mouth	----- ----- ----- ----- -----				
Adhesion to the oropharynx	----- ----- ----- ----- -----				
Choke	----- ----- ----- ----- -----				
	1	2	3	4	5
The time until feeling the bitter taste of preparation (sec.)					
Without jelly	----- ----- ----- ----- -----				
With jelly	----- ----- ----- ----- ----- →*				
	0	30	60	90	120

During the sensory-tests, this jelly showed significant improvement in diffusion of the powdery preparation in the mouth and of adhesion to the oropharynx, and prolonged the time until feeling the bitter taste of the medicine.

* : didn't feel the bitter taste ever after 120 seconds.

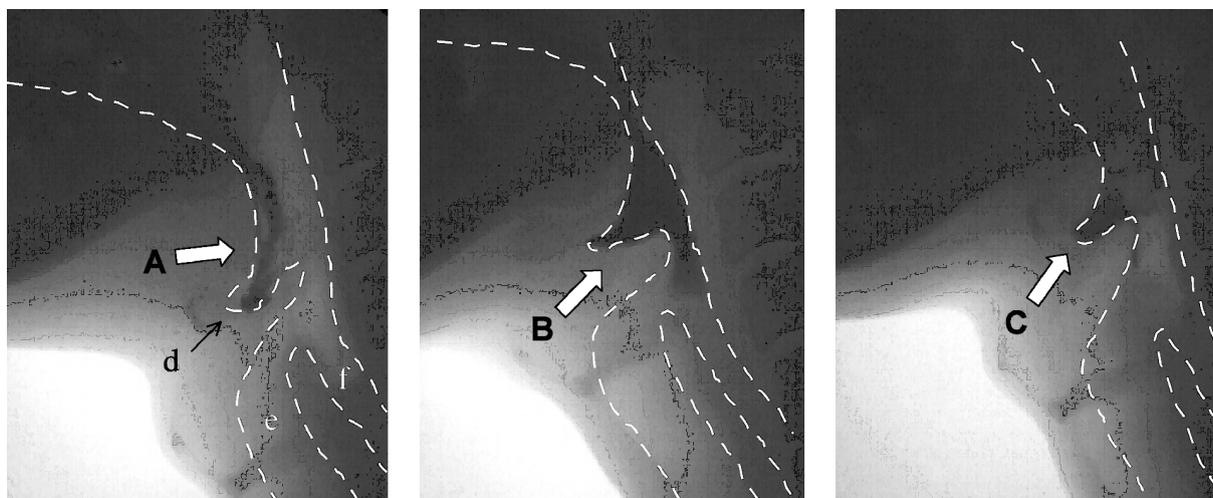


Fig. 3. Videofluoroscopic Profile on the Swallowing of Powdery Preparation

A: Adhesion to glossopharynx (oral stage), B: Choke (pharyngeal stage), C: Retention at vallecula epiglottica (esophageal stage), d: Vallecula epiglottica, e: Air way, f: Esophagus.

塊形成が良好で、嚥下第Ⅱ相における喉頭蓋閉鎖もスムーズに起こり、嚥下後には咽頭部への薬物残留がほとんど認められなかった (Fig. 4).

なお、これらの連続画像を基に、舌の送り込み開始から食塊の先端が下顎下縁に到達するまでの口腔通過時間 (OTT)、下顎下縁から喉頭蓋を乗り越えるまでの時間、喉頭蓋乗り越えから下咽頭に到達するまでの時間及び咽頭通過時間 (PTT) を求め時間的評価を行った。

Figure 5 は薬剤単独のときとゼリーへの混和後での所要時間の比較である。舌による送り込みの容易さを表す OTT は 60 歳代の 32.26 秒が 0.24 秒に、

50 歳代の 26.19 秒が 0.27 秒へと顕著に短縮され、反射による下顎下縁から喉頭蓋乗り越えまでの時間も 40 歳代で 12.14 秒が 0.02 秒と、加齢による嚥下機能の低下とゼリーへの混和による改善を裏付ける結果となった。

なお、PTT はゼリーへの混和により延長されたが、これは混和後の方が食塊のサイズが大きくなるために見かけ上、長くなったもので最長でも 0.23 秒と嚥下時間全体への影響はほとんど無視できると考えられた。

4-3. 体内動態への影響 Figure 6 に薬剤単独群とゼリーへの混和群におけるアセトアミノフェン

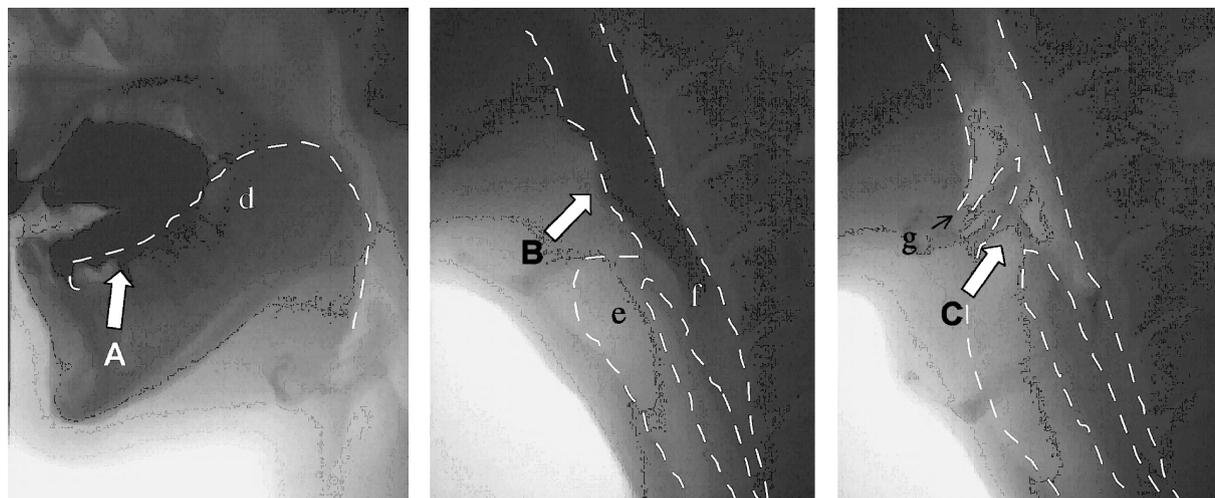


Fig. 4. Videofluoroscopic Profile on the Swallowing of Powdery Preparation with Jelly

A: Good plasticity of alimentary bolus, B: No choke are found (pharyngeal stage), C: No remnants of preparation are found (esophageal stage), d: Glossa, e: Air way, f: Esophagus, g: Vallecula epiglottica.

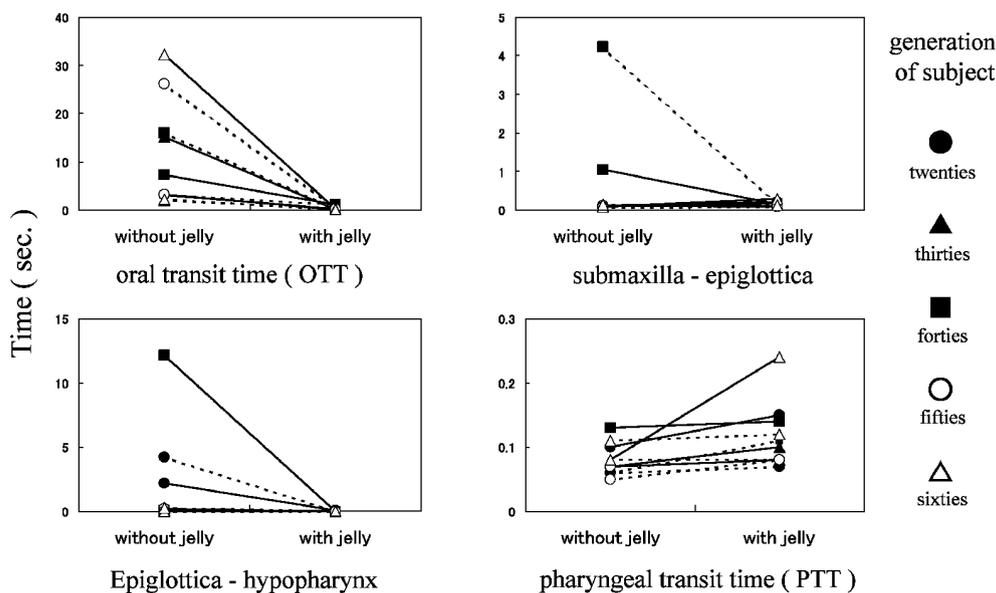


Fig. 5. Effect of Jelly on Oropharyngeal Transit Time

There were significant changes in the total oropharyngeal transit time and oral transit time in the group with jelly.

血中濃度推移を示した。

両群における薬物動態パラメーターを比較したところ、血中濃度下面積 AUC, 消失速度定数 k_e , 及び最高血中濃度 C_{max} に有意差は認められなかったが、最高血中濃度到達時間 T_{max} の平均値はゼリーへの混和群で小さい値が得られた (Table 2).

5. 臨床評価

5-1. 症例 1: 頭頸部癌による咽頭部通過障害

71 歳, 男性. 頭頸部癌, 肺癌の疼痛緩和目的で塩

酸モルヒネ注 20 mg を i.v. にて連日投与. 便秘の訴えに対し, ピコスルファートナトリウム液 (ラキソベロン®液; 帝人) 25 滴/日が処方された. このピコスルファートナトリウム液を約 100 ml の水に混ぜ飲ませたところ, 咽頭部通過障害に起因すると思われる「むせ返り」がひどく, 誤嚥の危険性が高いため, 主治医が患者にゼリーの使用について説明の上, 同意が得られ適用されることになった. ゼリー約 20 g にピコスルファートナトリウム液 25 滴

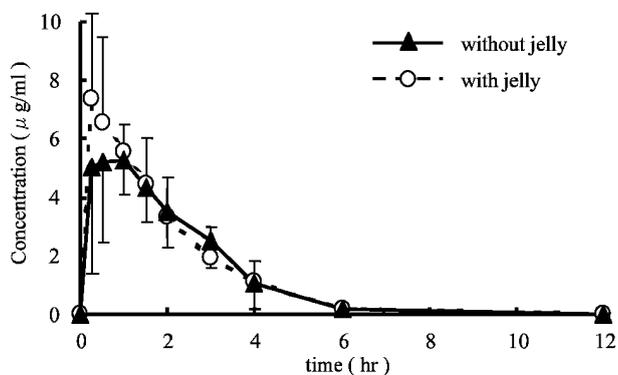


Fig. 6. Plasma Concentration—Time Profile of Acetoaminophen

There were not significant changes in the plasma concentration—time profile of acetoaminophen in the group with jelly.

Table 2. Effect of Jelly on the Pharmacokinetic Parameters

	Without jelly	With jelly
AUC _{0-∞}	15.41 ± 3.15	15.90 ± 3.21
ke	0.75 ± 0.23	0.74 ± 0.24
T _{max}	0.88 ± 0.63	0.60 ± 0.43
C _{max}	7.80 ± 3.49	9.70 ± 3.42

AUC_{0-∞}: Area under the plasma concentration—time curve, ke: Elimination rate constant, T_{max}: Time of maximum concentration, C_{max}: Maximum concentration.

を混ぜ、スプーンにて一口大ずつ飲み込んでもらったところ、「むせ返り」を起こさずに服用することが可能となり、患者は服薬時の苦痛から解放された。また、服薬後に薬剤が口腔内に残存していないことが視認でき、看護スタッフにも好評であった。

5-2. 症例 2：義歯の間への散剤の入り込み

81 歳、男性。白内障の手術目的で入院中、便秘気味になったため下剤を希望し酸化マグネシウム細粒 2 g/分 3 が処方された。しかし、患者より細粒が義歯の間に入り込んだり、口中に拡がって不快であり、錠剤に変更して欲しいとの訴えあり。主治医より患者に、錠剤の下剤よりも酸化マグネシウム細粒の方が緩やかな作用を示すため、薬剤を変更したくないこと、散剤を飲みやすくする服薬補助ゼリーがあることが説明され、同意が得られ適用となった。ゼリー約 20 g に酸化マグネシウム細粒 0.67 g を混和し、スプーンにて一口大ずつ飲み込んでもらったところ、口腔内に拡がったり、義歯の間に入らなくなり、患者は服薬時の不快感から解放された。

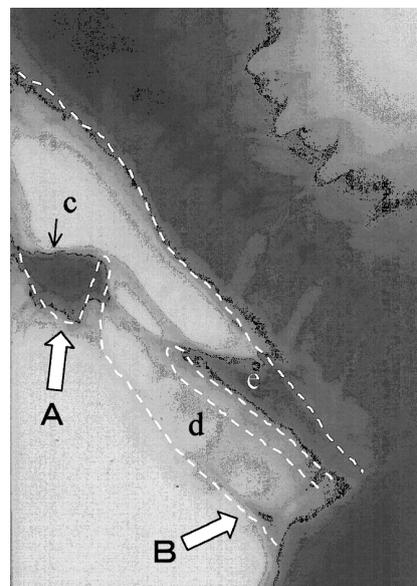


Fig. 7. Aspiration of Liquid Contrast Medium on Dysphagic Patient

A: Retention at vallecula epiglottica, B: Aspiration of air way, c: Vallecula epiglottica, d: Air way, e: Esophagus.

5-3. 症例 3：特発性捻転ジストニアによる嚥下障害

19 歳、女性。特発性捻転ジストニアの症状進行に伴い、歩行困難が生じ、内用薬の投与量調節目的で入院。レボドパ細粒（ドパール®細粒；協和発酵）50 mg/分 2 が処方されたが、口中に拡がって嚥下できないとの訴えがあった。主治医が患者にゼリーを紹介、同意が得られたため適用になった。ゼリー約 10 g に 1 回分のレボドパ細粒を混ぜ、スプーンにて一口大ずつ飲み込んでもらったところ、口腔内への拡散がなくなり、苦味も感じなくなったと好評であった。

5-4. 症例 4：痴呆症の進行による嚥下障害

70 歳、男性。M 蛋白血症及び大脳基底核石灰化を伴った痴呆症。痴呆の進行により嚥下障害が出現、摂食不良となる。特に水分摂取で「むせ返り」が強く、服薬も困難となったため、嚥下機能評価の目的にて入院。非イオン性ヨード造影剤、イオヘキソール（オムニパーク 300®；第一製薬）を経口投与し、ビデオ X 線透視検査（videofluorography; VF）（Fig. 3）を行った。最初に、造影剤を水様のまま投与したところ、造影剤は自然落下して咽頭部へ流入し、「むせ返り」や誤嚥（Fig. 7）が生じた。VF より、当患者は嚥下第 1 相及び第 2 相の機能低下が著しく、口腔内における食塊形成や保持が困難であ

ることが診断された。そこで、造影剤 1 ml をゼリー 5 g に混和して投与したところ、「むせ返り」も誤嚥もなく、嚥下可能であった。

6. 考 察

ゼリーに内用薬を混和することで、健常成人ボランティア、嚥下機能低下者の双方において内用薬の服用性が顕著に改善された。

その理由として、薬剤がゼリーに包含されたことにより、薬剤特有のザラザラした食感や苦味を感じにくくなったことが考えられた。

また、VF の結果から、ゼリーへの混和による服用性改善メカニズムの 1 つとして口腔内での良好な食塊形成性や下咽頭への易送達性、喉頭蓋谷への低付着性が示された。さらに、この事は OTT 及び「下顎下縁から喉頭蓋乗り越え時間」の短縮からも確認された。

アセトアミノフェンの体内動態への影響に関する試験で、薬物単独あるいはゼリーへの混和物の両者間で AUC, k_e に差は認められず、ゼリーへの混和による薬効への影響は、ほとんどないことが示唆された。薬物単独の場合に比べて、ゼリーへの混和物では T_{max} が小さく、 C_{max} がやや高くなる傾向が認められたが、これは試験プロトコールに起因するものであり、薬物治療上、問題にはならないと考えられた。すなわち、体内動態の評価試験は、定法に従い 12 時間以上絶食した後、空腹時に服薬して行ったが、ゼリーへの混和物は、薬物単独と比べて容量が多く、その食塊が通過することで、消化管運動が賦活され、初期吸収速度が上昇したものであると予想された。

さらに、本ゼリーは、水を添加して練合するだけで個々の患者に最適な粘性や硬さへの調節が可能であり、様々な嚥下機能低下者の服薬遵守向上に寄与できるものと考えられた。

謝辞 本総説で紹介させていただいた研究成果は、鳥取大学医学部附属病院薬剤部において行われたものであり、ご指導ご助言を賜りました大坪健司教授並びに家入一郎助教授をはじめ、ご協力を頂き

ました皆様に厚く御礼申し上げます。なお、本研究の一部は文部科学省科学研究費補助金並びに鳥取県新産業育成型研究開発推進事業助成金によって行われたものであり、併せて感謝の意を表します。

REFERENCES

- 1) Fujishima I., *Rinshou Eiyou*, **88**, 142-149 (1996).
- 2) Arjan V., *SCD Special Care Dentist*, **16**, 95-103 (1996).
- 3) Toraiishi K., Nakamura N., Yuizono Y., Mori M., Yamada M., Takahashi T., Kurokawa M., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **24**, 479-483 (1998).
- 4) Fujishima I., "Eat through the Mouth—Dysphagia Q & A," Chuo Hoki, Tokyo, 1998, pp. 51-61.
- 5) Michael E., *Dysphagia*, **1**, 215-216 (1987).
- 6) Watase M., *New Food Industry*, **41**, 71-79 (1999).
- 7) Fujitani J., *The J. Practical. Pharmacy*, **51**, 30-35 (2000).
- 8) Fukui A., Fujii R., Sunada H., *J. Pharm. Sci. Technol. Jpn.*, **60**, 62-70 (2000).
- 9) Welling P. G., *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **5**, 291-334 (1977).
- 10) Sawada Y., Ootani H., *The J. Practical. Pharmacy*, **51**, 44-49 (2000).
- 11) Nagase I., "Annotation of the Guide to Preparation of Medicines—Medicinal Interaction," Yakuji Nippo, Tokyo, 1986, pp. 120-133.
- 12) Kanaya S., Shinmura H., Hashizume S., Yoshimura F., *Rinshou Eiyou*, **88**, 162-167 (1996).
- 13) Maeda K., Yamasaki M., Amano I., Watanabe Y., Ogawa Y., Hiramatsu T., Ichida S., Ito T., Furuhashi M., *Renal and Dialysis*, **49**, 137-152 (2000).
- 14) Tomita H., "Current Clinically Functional Assessments—Taste Examination," *Nippon Rinsho*, **37**, 1897-1901 (1979).