

学位論文題名

The influence of size, specific gravity and head position
on the swallowing of solid preparations

(固形製剤服用における製剤の大きさ, 比重, 姿勢の影響)

学位論文内容の要旨

【目的】食物は咀嚼により砕かれ、唾液と混ざり食塊となり嚥下に至るが、カプセルや錠剤などの内服固形製剤はほぼ丸のみの状態で送りこまれるため、服薬の際に飲みづらさを感じることも多い。しかし、飲みづらさを感じる要因や嚥下過程のどの部分が飲みづらさに影響を与えているのかは明確になっていない。その要因を解明し、患者服薬指導の指標とすることを目的に本研究を行った。

【材料と方法】本研究は2001年7月から2009年11月の期間に行った。嚥下試料として、日本薬局方1号カプセル(19mm×7mm, volume 0.60 ml)を用いたAならびにB製剤、同4号カプセル(9mm×4mm, volume 0.24 ml)を用いたCならびにD製剤を作製した。これらのカプセルに乳糖と硫酸バリウム(Baritop P[®])を充填して、比重を調節した。被験者は嚥下機能に問題のない健常人ボランティアを北海道大学病院歯科医師、薬剤師、ならびに北海道大学、北海道医療大学、北海道薬科大学の薬学生から募った。固形製剤の嚥下に関する要因として、製剤の大きさ、比重、嚥下姿勢、ならびに2%リドカインによる下顎孔伝達麻酔による影響を検討した。各Studyにおいて、被験者には側面座位にて各固形製剤を1回30mLの蒸留水で繰り返し3回、指示嚥下させ、口腔通過時間(Oral Transit Time: OTT)ならびに咽頭通過時間(Pharyngeal Transit Time: PTT)を嚥下造影検査(videofluoroscopic examination of swallowing: VF)により測定した。Study1では大きさと比重を変えた4種類のカプセル製剤を対象とし、同時に被験者の飲みやすさ(官能試験)を記入してもらい、通過時間との相関性を調査した。Study2では3姿勢(上向き、正面、下向き)でのOTT、PTTを測定した。Study3では下顎孔伝達麻酔前後におけるOTT、PTTを測定した。本研究ではfirst outcomeをOTTならびにPTTとし、second outcomeを官能試験とした。VFの解析はPremiere[®] ver.5.0(デジタルビデオデータ解析ソフト)を用い、有意差検定はANOVAを用い、有意水準5%で検定を行った。

【結果】Study1の官能試験において、小カプセルの方が飲みやすかったと答えた被験者が多かったが、比重の違いによる差は見られなかった。OTTは小カプセルの方が早く、嚥下試料の比重が同じ場合でも小カプセルの方が早い傾向にあった($p<0.05$)。PTTはどの嚥下試料においても差が認められなかった。嚥下姿勢を検討したStudy2では、嚥下試料の比重の違いに関わらず、下向きで嚥下した場合のOTTが早い結果となった($p<0.05$)。また、上向きで嚥下した際のOTTも正面の場合より早い結果となった。下顎孔伝達麻酔前後での嚥下の影響を検討したStudy3では、麻酔によりOTTは著しく延長された($p<0.05$)が、PTTには大きな変化がなかった。

【考察】大きさと比重をもとにしたStudy1の官能試験から、飲みづらさに影響を与えるのは口腔相

であることが明確になった。大きいカプセルを飲む場合は、顎を引いた下向き姿勢での嚥下が推奨される。また、上向きでの嚥下姿勢でも OTT が早いという結果になったが、Logemann によれば、上向きの姿勢は重力を利用して食物を通過させ、代償的嚥下パターンとして有用であることから、上向きでも OTT が早いという結果はこの報告に合致する。

【結論】固形製剤を服用する際には大きさのみならず、姿勢も重要な因子と考えられた。また、下顎孔伝達麻酔により OTT が著明に延長されたことから、口腔相が飲みづらさに影響を与えると考えられ、特に高齢者で原疾患により口腔に知覚麻痺がある場合は、リスク回避の面からも飲み方、姿勢等の工夫が必要と考える。

学位論文審査の要旨

主査	特任教授	戸塚	靖則
副査	教授	船橋	誠
副査	教授	鈴木	邦明
副査	准教授	鄭	漢忠

学位論文題名

The influence of size, specific gravity and head position on the swallowing of solid preparations

(固形製剤服用における製剤の大きさ, 比重, 姿勢の影響)

審査は, 審査員全員出席の下に, 申請者に対して提出論文とそれに関連した学科目について口頭試問により行われた。審査論文の概要は以下の通りである。

カプセルや錠剤などの内服固形製剤はほぼ丸のみの状態で送りこまれるため, 服薬の際に飲みづらさを感じることも多いが, 飲みづらさを感じる要因や嚥下過程のどの部分が飲みづらさに影響を与えているのかは明確にされていない。本研究は, 患者服薬指導の指標とすることを目的に, その要因について検索したものである。

まず, 日本薬局方 1 号カプセルと 4 号カプセルを用い, 乳糖と硫酸バリウムを充填して比重を調節した 4 つの嚥下試料を作成した。固形製剤の嚥下に関わる要因として, 製剤の大きさ, 比重, 嚥下姿勢, ならびに 2%リドカインによる下顎孔伝達麻酔による影響を検討した。嚥下機能に問題のない健常人ボランティアを被験者とし, 各 Study において, 被験者に各固形製剤を 30ml の蒸留水で嚥下させ, 嚥下造影検査により口腔通過時間 (Oral Transit Time) と咽頭通過時間 (Pharyngeal Transit Time) とを測定した。合わせて飲みやすさ (官能試験) についても調査し, 口腔通過時間ならびに咽頭通過時間との相関性を検討した。なお, 嚥下造影検査の解析は Premiere[®] ver.5.0 (デジタルビデオデータ解析ソフト) を使用し, 有意差検定には ANOVA, Post-hoc テストには Wilcoxon 符号順位検定を用いて, 有意水準 5% で検定した。

最初に, 大きさと比重を変えた 4 種類のカプセル製剤を用いた実験を行い, 官能試験では小カプセルの方が飲みやすく, 比重は影響しないこと, また口腔通過時間は小カプセルの方が有意に早いこと, 咽頭通過時間はいずれの試料でも差がないことを明らかにし, 飲みづらさに影響を与えるのは口腔期であり, 嚥下に影響を与える要因の 1 つは大きさであると結論した。

次に、上向き、正面、下向きの3つの姿勢で実験を行い、口腔通過時間は、嚥下試料の比重の違いに関わらず、下向きで嚥下した場合が一番早く、以下、上向き、正面の順で、下向きと正面の嚥下姿勢の間には有意差のあることを示し、大きなカプセル製剤の場合は、姿勢も嚥下を容易に行うための大きな要因であることを明らかにした。主成分や添加剤の配合や含有量から大カプセルを選択せざるを得ないこともあり、服薬指導を的確に行う上で有用な情報である。

さらに下顎孔伝達麻酔前後における口腔通過時間と咽頭通過時間を測定し、口腔通過時間は下顎孔伝達麻酔により著しく延長されるが、咽頭通過時間には大きな変化はないことを示し、嚥下に影響を与えるのは口腔通過時間であることを明らかにし、またこの口腔通過時間の延長が被験者に飲みづらさを感じさせる要因であると結論した。

論文の審査にあたって、論文申請者による研究の要旨の説明後、本研究ならびに関連する研究について質問が行われた。

主な質問事項は、以下の通りである。

- 1) 通常量よりも多い 30ml の水で服用させた理由は何か、
- 2) 官能試験（飲みやすさ）は具体的にどのように評価したのか、
- 3) Table 4 で示された結果の評価には、どの検定法を用いたのか、
- 4) 上向き、正面、下向きの嚥下姿勢とは、
- 5) 心理的ストレスが薬の飲みやすさに影響するとは、具体的にどのようなことか、
- 6) 下顎孔伝達麻酔で実際に影響を受ける組織・器官はどこか、

いずれの質問についても、論文申請者から明快な回答が得られ、また将来の研究の方向性についても具体的な回答が得られた。本研究は、固形製剤を服用する際に最も大きな影響を与えるのは製剤の大きさであるが、姿勢もまた重要な因子であることを明らかにした点が高く評価された。さらに、口腔期が飲みづらさに影響することを示し、高齢者などで原疾患により口腔に知覚麻痺がある場合は、リスク回避の面からも飲み方や姿勢などに工夫が必要なこと指摘した点も評価された。本研究の業績は、口腔外科の分野はもとより、関連領域にも寄与するところ大であり、博士（歯学）の学位授与に値するものと認められた。