

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

高齢者の服薬支援に向けた口腔環境の探索と
有用性に関する研究

小原道子

2020年

目次

緒論	1
第1章 服薬時における嚥下補助製品の使用実態	
第1節 緒言	7
第2節 対象と方法	9
第3節 結果	11
第4節 考察	18
第2章 とろみ調整食品の調整に使用する溶媒がレボフロキサシン口腔内崩壊錠の崩壊時間、溶出率に及ぼす影響	
第1節 緒言	20
第2節 対象と方法	22
第3節 結果	27
第4節 考察	32
第3章 アロマ成分含有食品摂取時の口腔内衛生環境の変化 ～要介護者における探索的研究～	
第1節 緒言	34
第2節 対象と方法	36
第3節 結果	40
第4節 考察	45
総括	49
謝辞	51
引用文献	52
略語	62

緒 論

日本における高齢者人口は 2018 年で 3558 万人（高齢化率 28.1%）、2025 年には 3677 万人（高齢化率 30.0%）と推計され¹⁾、超高齢社会に関する数々の問題は未来社会に向けた深刻な社会課題となっている（図1）。

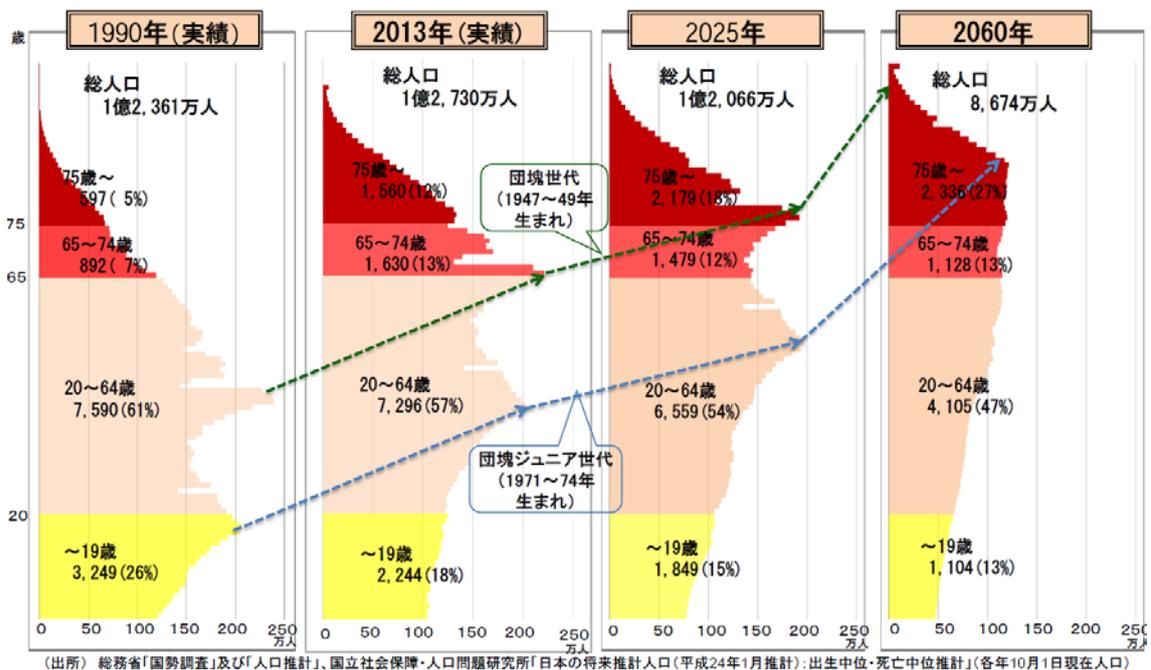


図1 日本の人口推移及び将来の推計人口

出典：総務省「国勢調査」及び「人口推計」、国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口（平成24年1月推計）：出生中位・死亡中位推計」より

日本では 1995 年に制定された高齢対策基本法第 6 条の規定に基づき 2018 年高齢社会対策大綱が定められ、その目的及び基本的考え方とともに分野別の基本的施策の一つとして健康・福祉が挙げられている。その中でも近年、介護予防や健康寿命延伸に向けた取り組みは国民的課題であり²⁾、社会生活を営むため

に必要な機能の維持及び向上が掲げられている。2014年には日本老年医学会より要介護状態に至る前段階の「虚弱」を意味するフレイルという概念も提唱された³⁾。Friedら⁴⁾が定義したフレイル評価法の日本人向けツールである Japanese Cardiovascular Health Study (J-CHS)基準の5項目は体重低下、握力低下、易疲労感、歩行速度の低下、身体活動の低下であり(表1)、何れも日常生活機能の低下に着目し、治療・介護という視点より予防や備えという高齢者自らが自発的健康訴求につながる項目をそれぞれ評価している。飯島はフレイルを予防するため身体的・精神的・社会的フレイルという3つの柱を軸としている(図2)。

表1 Friedらのフレイルティの定義

-
- ①体重減少
 - ②主観的疲労感
 - ③日常生活活動量の減少
 - ④身体能力(歩行速度)の減弱
 - ⑤筋力(握力)の低下
-

上記の5項目中3項目以上該当すればフレイルティ

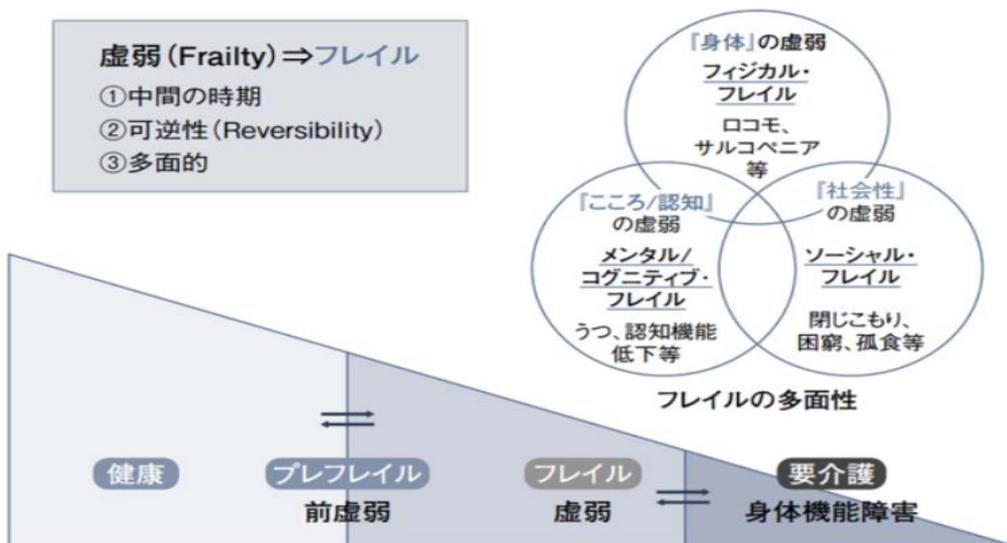


図2 フレイルの概念

出典：飯島勝矢「フレイル予防ハンドブック」より一部改変

また近年は口腔機能低下症あるいは口腔機能障害の前段階であるオーラルフレイルという概念も提唱され⁵⁾ 我々薬剤師にとって殆どの薬剤服薬支援が経口投与という事を考えると、オーラルフレイルに関する視点は非常に親和性が高い。その一方、薬剤師が関わる高齢者の口腔機能障害へのアプローチは殆どできていないのが現状である。例えば誤嚥性肺炎の予防や、速やかな服薬支援の在り方など、治療的介入以前に医療支援と生活支援が紐づいていくような予防対策は確立されていない。誤嚥性肺炎に関しては高齢者肺炎の 70%以上が誤嚥性肺炎という報告もあり⁶⁾、2017 年の日本における死因原因の追加項目として肺炎と区別、表記された⁷⁾ (図3)。

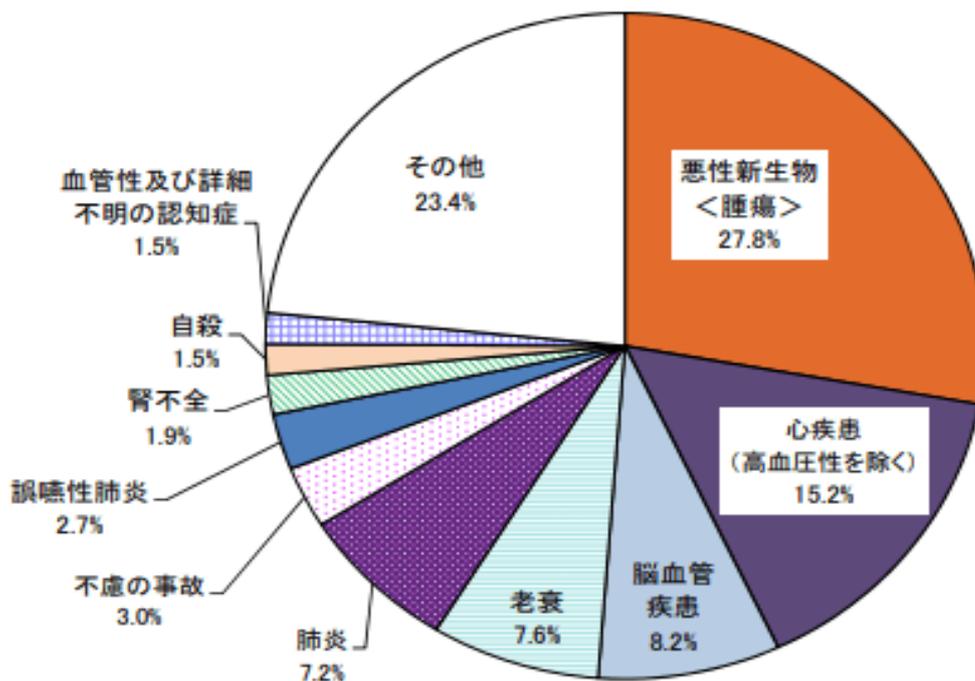


図3 主な死因別死亡数の割合 (平成 29 年)

出典：厚生労働省 2017 年 人口動態統計月報年計の概況より

さらに欧米諸国でも誤嚥性肺炎は深刻な問題となりつつある中、今後日本が

抱える問題点は世界にも波及していく問題点となり得る。国連ではすでに 1982 年、高齢化社会に関する提言が掲げられ、1999 年には「高齢化に関する国際行動計画および高齢者のための国連原則 1999 国際高齢者年」が採択⁸⁾されるに至った。わが国でもそれに追随するべく 2000 年に介護保険が策定されている。今後さらに高齢化率が上昇する中、薬剤師が行う服薬支援は重要な責務を担っている。特に高齢者の身体的リスクを鑑みた服薬支援環境を構築することは、薬剤師業務の本質である。加齢とともに身体の機能が衰えると日常生活自立度の低下とともに唾液分泌能の低下や免疫機能の低下、咀嚼及び嚥下機能の低下⁹⁾など口腔内衛生環境に関与する因子の報告は多数見受けられる。義歯やう蝕などの医療的疾患に関しては歯科分野であるが、予防や生活習慣の一部でもある口腔内衛生環境においては、薬剤師も公衆衛生の最前線で地域住民の健康を支える役割を訴求するための大きな担い手となる。

そのうえで、口腔内衛生環境の低下から来る重篤な疾患として、先述した誤嚥性肺炎を見逃すことは出来ない。誤嚥性肺炎の研究には、口腔機能の低下にかかわるもの¹⁰⁾、口腔清掃や口腔ケアに関するもの¹¹⁾、服用薬剤や服用剤数に関するもの¹²⁾、認知症にかかわるもの¹³⁾、口腔内細菌叢や栄養状態によるもの¹⁴⁾等様々な研究がある。誤嚥性肺炎には、唾液を飲み込む際などに、その中の細菌が誤って肺に入ってしまうことが原因で起こるものが指摘され、夜間睡眠時の不顕性誤嚥が誤嚥性肺炎のリスクを急上昇させていることが判っている¹⁵⁾。しかしながら夜間も含めた日常的な口腔ケアは介護者に大きな労力が必要とされ¹⁶⁾、身近で安心・安全な方法で口腔ケアを行う手段が切実に求められている。認知症がある患者などは口腔ケアに対する認知も困難であるケースも散見されるが、実際に患者が薬剤を服用する場面に薬剤師が遭遇することは非常にまれなため、高齢者の服薬時の実態や介護者の悩み¹⁷⁾、とろみ剤などを用いた服用

状況の情報を確認するには、本人や家族からの相談等でしか今までは知りえることがなかった。これは、今後も服薬支援を業とする薬剤師にとって大いに改善する必要がある。

増え続ける高齢者に向けた健康支援対策は医療機関や診療場面だけでは解決できず、日常生活の中で安心・安全な暮らしや健康を確保するため、健康サポート薬局にも掲げられているような健康支援対策^{18,19)}も求められている(図4)。

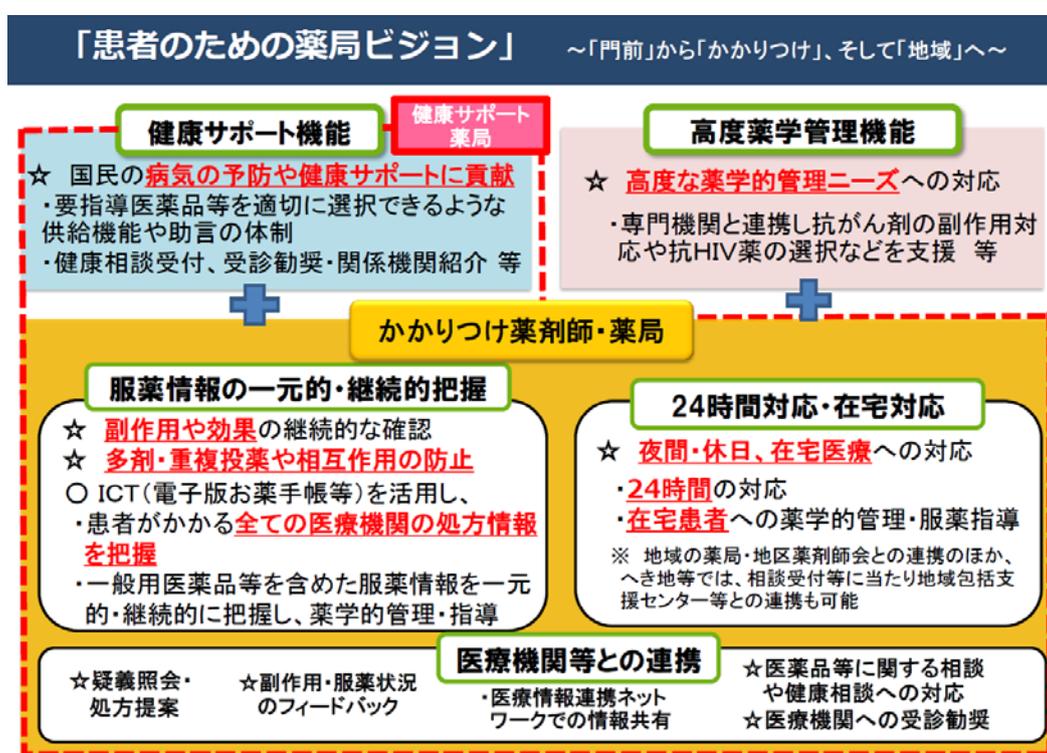


図4 患者のための薬局ビジョン

出典：厚生労働省 患者のための薬局ビジョン

超高齢社会が抱える問題点に着目した臨床薬学的介入の有効性を検証していくことは、今後の超高齢社会を担う薬剤師の責務を明確にし、社会全体に向けた薬剤師業務を明確にするとともに、健康支援の大きなインフラストラクチャーとなっていくと考える。

本研究では著者らが高齢者に向けた薬剤師の服薬支援にかかわる諸問題を日

常生活の視点より検証し、その薬学的介入の有用性を明らかにすることを目的とし、以下に示す知見を得た。第 1 章では高齢者が入所している介護施設を対象として服薬時における嚥下補助製品の使用実態を調査し、服薬時のとろみ剤溶解液や服薬ゼリー製品の使用実態や介護者による調整方法などを明らかにした。第 2 章ではとろみ調整食品の調整に使用する溶媒が、肺炎に適応を持つ代表的薬剤のレボフロキサシン口腔内崩壊錠における崩壊時間、溶出率に及ぼす影響について検証し、とろみ調整食品を使用した薬剤服用時の有効溶媒を明らかにした。第 3 章では実際にとろみ調整食品を使用する可能性がある中重度介護を必要とする高齢者に、不顕性誤嚥の予防という観点よりアロマ成分含有のジェルを作成し、起床時口腔内総細菌数の減少を確立させた。これらのことより日常生活の視点から超高齢社会の健康支援に対する諸問題に薬剤師が関わる必要性を見出した。

以上の結果について、本論文では 3 章にわたり詳述する。

第1章

服薬時における嚥下補助製品の使用実態

第1節 緒言

医療機関および介護保険施設では、高齢患者や入居者が食物や飲料を摂取する際、誤嚥を防止するために嚥下補助製品であるとろみ調整食品（以下、とろみ剤）が汎用されている²⁰⁻²²。近年、とろみ剤の使用頻度が高くなったことから、嚥下補助製品としてのとろみ剤の有用性については、十分な検討がなされてきた^{23,24}。その結果、嚥下困難者がとろみ剤を使用することで、咽頭における飲み込みの速度が遅くなり、誤嚥の予防に繋がっていることが明らかにされている^{25,26}。また、嚥下困難者の症状は人によって異なっていることから、一人一人に適した物性のとろみ剤を調製することが理想的であると考えられているが²⁷、とろみ剤の種類によっては、同じ粘度の区分であっても、添加量や粘度状態が異なることが示されている²⁸。一方、嚥下障害をもつ高齢者においては、内用薬を服用するために、溶媒にとろみ剤を溶解したとろみ剤溶解液が使用されているが、とろみ剤溶解液が薬物動態に及ぼす影響については、十分に検討されているとは言い難い。そのため、内用薬を服用する際、安易にとろみ剤溶解液を使用することには注意が必要である²⁹。また、とろみ剤溶解液を使用して酸化マグネシウム錠を服用した患者の糞便中に未崩壊の錠剤が排泄され、とろみ剤溶解液が錠剤の崩壊性に影響する可能性があることが明らかになった³⁰。さらに、医療機関および介護保険施設で汎用されているとろみ剤溶解液が速崩壊性錠剤や口腔内崩壊錠の崩壊性、溶出性および薬効の発現に影響する可能性があることも明らかにされている³¹⁻³⁴。

このように、近年、服薬時にとろみ剤溶解液を使用する際の問題点については検討されているものの、一方で、介護保険施設の入居者の服薬時におけるとろみ剤の使用実態については、その実態が明らかにされていない。そこで本研究では、服薬時におけるとろみ剤溶解液の使用について調査し、とろみ剤の使用実態を明らかにするために、介護保険施設を対象としたアンケート調査を実施した。さらに、介護保険施設の入居者がとろみ剤溶解液で服用している内用薬についても調査した。

第2節 対象と方法

1. 対象

独立行政法人福祉医機構が運営する Welfare and medical service NETWORK system (WAMNET：ワムネット) に登録された介護保険施設から個人情報保護法を重視して 112 施設を対象とした。なお、対象施設の抽出は、2017 年 10 月 4 日に実施した。

2. 調査方法

2017 年 10 月 18 日にアンケート用紙を対象施設に郵送し、11 月 6 日までに回答を郵送で回収した。なお、回答が得られなかった施設に対し、回答率を高めるための措置は講じなかった。

アンケート用紙は、複数選択肢からの単一選択方式、複数選択方式および自由記載方式の併用とし、無記名で行った。

アンケート用紙を郵送した 112 施設のうち 42 施設から回答が得られ、回収率は 37.5% であった。

本アンケート調査は、研究内容および個人情報保護に関して、サラヤ株式会社の倫理委員会の承認（承認番号：許 H29-01）を得た後に実施した。また、入居者の個人情報の取り扱いに十分に留意して、アンケート調査を実施した。

3. 調査項目

調査項目は、調査項目毎に回答が得られたものを母数として解析した。施設概要、食物や飲料の摂取時におけるとろみ剤の使用実態、服薬時におけるとろ

み剤溶解液および服薬ゼリー製品の使用実態、糞便中に未崩壊のまま排泄された内用薬についての調査、施設における服薬時の取り組み事例調査である(図5)。

福祉施設入居者の服薬時におけるとろみ調整食品の使用実態調査

問1. 貴施設所在の都道府県を記入してください。
()

問2. 貴施設が該当する介護保険施設の種別をお選びください。(□にチェックを入れてください)
 介護老人福祉施設 介護老人保健施設 療養型医療施設
 その他()

問3. 貴施設の入居者様の人数(回答時)を記入してください。
()人

問4. 貴施設の入居者様のうち、食物や飲料を摂る時に、とろみ調整食品(以下、とろみ剤)を使用している人数(回答時)を記入してください。
()人

問5. 入居者様がお薬を飲む時に、とろみ剤や服薬ゼリーを使用していますか。当てはまるものすべてをお選びください。(□にチェックを入れてください)
 とろみ剤 服薬ゼリー 使用していません

※ 問5で「とろみ剤」のみを選んだ場合、「とろみ剤」と「服薬ゼリー」の両方を選んだ場合には、以下の問 8-A から問 8-D の質問にお答えください。

問 8-A. 「とろみ剤」でお薬を飲んでいる入居者様の人数を記入してください。
()人

問 8-B. 使用している「とろみ剤」の名前を記入してください。
例) トロミアップパーフェクト

問 8-C. 「とろみ剤」を使用する際の、濃度やかたさについて記入してください。
例) コップ1杯(約150ml)の水に水、約3gのとろみ剤を加える。

問 8-D. 「とろみ剤」にお薬を混ぜてから入居者様がお薬を飲むまでに、どの程度の時間がありますか。最も当てはまるものをお選びください。(□にチェックを入れてください)
 混合後、すぐ使用 1分 3分 5分 10分 30分 1時間
 その他()

問 8-E. 「とろみ剤」に入居者様がお薬を飲む場合、一回当たり、どの程度の「とろみ剤」を使いますか?
 例) とろみ剤を加えたコップ1杯の水のうち、一口分程度で1回分の薬を飲んで、スプーンに2杯程度のとろみ剤で1回分の薬を飲んで、

※ 問5で「服薬ゼリー」のみを選んだ場合、「とろみ剤」と「服薬ゼリー」の両方を選んだ場合には、以下の問 7-A から問 7-C の質問にお答えください。

問 7-A. 「服薬ゼリー」でお薬を飲んでいる入居者様の人数を記入してください。
()人

問 7-B. 使用している「服薬ゼリー」の名前を記入してください。
例) ちぐらちぐら服薬ゼリー 漢方薬用 いちごチョコ風味

問 7-C. 「服薬ゼリー」にお薬を混ぜてから入居者様がお薬を飲むまでに、どの程度の時間がありますか。最も当てはまるものをお選びください。(□にチェックを入れてください)
 混合後、すぐ使用 1分 3分 5分 10分 30分 1時間
 その他()

問 7-D. 「服薬ゼリー」で入居者様がお薬を飲む場合、一回当たり、どの程度の「服薬ゼリー」を使いますか?
 例) スプーンに2杯程度の服薬ゼリーで1回分の薬を飲んで、

※ 問5で「とろみ剤」のみを選んだ場合、「服薬ゼリー」のみを選んだ場合、「とろみ剤」と「服薬ゼリー」の両方を選んだ場合には、以下の問 8-A から問 8-B の質問にお答えください。

問 8-A. とろみ剤または服薬ゼリーでお薬を飲んでいる入居者様ごとに、飲んでいるお薬の名前を教えてください。お薬の説明書やお薬手帳をコピー(入居者様の個人情報情報を削除してください)して添付していただけると幸いです。コピーが難しい場合、別紙に記入いただけますよう、お願いいたします。

問 8-B. とろみ剤または服薬ゼリーを用いてお薬を飲む理由を記入してください。
例) 老化による嚥下力の低下、脳血管障害(脳卒中)など

※ 全員がお答えください。

問 9. 今までに、入居者様の糞便中に錠剤やカプセルがそのままの形で排泄されている場面を見たか、聞いたことがありますか。どちらかをお選びください。(□にチェックを入れてください)
 はい いいえ

※ 問9で「はい」を選んだ場合のみ、問 9-A から問 9-B の質問にお答えください。

問 9-A. その入居者様はとろみ剤または服薬ゼリーを使用してお薬を飲んでいましたか。当てはまるものをお選びください。(□にチェックを入れてください)
 とろみ剤 服薬ゼリー 使用していません わからない

問 9-B. 分かるのであれば、排泄されたお薬の名前、特徴、数などを記入してください。分からない場合は、その入居者様がお薬を飲んでいたお薬の名前を記入してください。

※ 全員がお答えください。

問 11. 嚥下困難なお薬を飲む際には、嚥下補助として工夫していることを記入してください。

ご協力、ありがとうございました。

図5 介護保険施設に送付したアンケート用紙

第3節 結 果

1. 回答施設の概要

解析対象全施設数は、42 施設であった。

施設の所在地は、岩手県が 18 施設 (42.9%)、福島県が 5 施設 (11.9%)、茨城県・埼玉県・千葉県・山形県が各 3 施設 (各 7.1%)、秋田県・山梨県が各 2 施設 (各 4.8%)、青森県・神奈川県が各 1 施設 (各 2.4%) であった。なお、未回答は 1 施設 (2.4%) であった。

施設の種別は、介護老人福祉施設が 25 施設 (59.5%)、介護老人保健施設が 15 施設 (35.7%)、軽費老人ホームが 1 施設 (2.4%)、指定障害者支援施設が 1 施設 (2.4%) であった。

1 施設当たりの入居者数は、平均 78 人 (範囲： 28～128 人) であった。

2. 食物や飲料の摂取時におけるとろみ剤の使用実態

解析対象全施設数は、42 施設であった。

回答が得られた 42 施設のうち、食物や飲料の摂取時にとろみ剤を使用していた施設は 38 施設 (90.5% ; 介護老人福祉施設が 22 施設、介護老人保健施設が 15 施設、指定障害者支援施設が 1 施設)、とろみ剤を使用していなかった施設は 2 施設 (4.8% ; 介護老人福祉施設が 1 施設、軽費老人ホームが 1 施設) であった。なお、未回答は 2 施設 (4.8% ; 介護老人福祉施設が 2 施設) であった。

食物や飲料の摂取時にとろみ剤を使用していた入居者数は、1 施設当たり平均 21 人 (範囲： 2～70 人) であり、入居者に占める割合は平均 29.6% (範囲： 2.5～80.0%) であった。

3. 服薬時におけるとろみ剤溶解液および服薬ゼリー製品の使用実態

解析対象全施設数は、41 施設であった。

回答が得られた 41 施設のうち、服薬時にとろみ剤溶解液のみを使用していた施設は 28 施設 (68.3% ; 介護老人福祉施設が 17 施設、介護老人保健施設が 10 施設、指定障害者支援施設が 1 施設)、とろみ剤溶解液および服薬ゼリー製品を使用していた施設は 7 施設 (17.1% ; 介護老人福祉施設が 4 施設、介護老人保健施設が 3 施設)、とろみ剤溶解液および服薬ゼリー製品を使用していなかった施設は 5 施設 (12.2% ; 介護老人福祉施設が 3 施設、介護老人保健施設が 1 施設、軽費老人ホームが 1 施設)、服薬ゼリー製品のみを使用していた施設は 1 施設 (2.4% ; 介護老人福祉施設が 1 施設) であった。なお、未回答は 1 施設 (2.4%) であった (図6)。

服薬時にとろみ剤溶解液を使用していた入居者数は、1 施設当たり平均 17 人 (範囲 : 1~60 人) であり、入居者に占める割合は平均 22.5% (範囲 : 1.0~80.0%) であった。

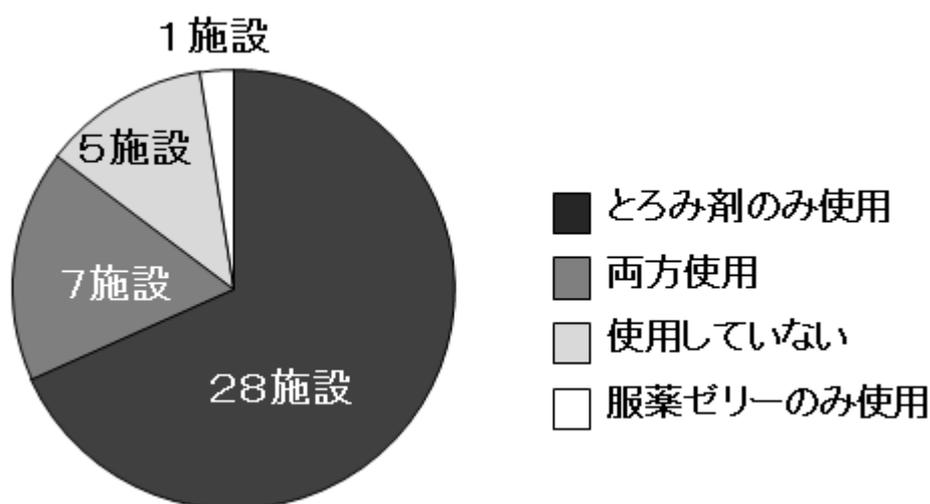


図6 医薬品服用時の嚥下補助食品の使用実態

4. 服薬時に使用されていたとろみ剤溶解液

解析対象全施設数は、36 施設であった。

服薬時にとろみ剤溶解液を使用していた 36 施設のうち、34 施設（介護老人福祉施設が 21 施設、介護老人保健施設が 12 施設、指定障害者支援施設が 1 施設）で 1 種類のとろみ剤を使用し、2 施設（介護老人福祉施設が 1 施設、介護老人保健施設が 1 施設）で 2 種類のとろみ剤を使用していた。回答が得られた施設で使用されていたとろみ剤は全 18 種類であった。

市販されているとろみ剤を主要なとろみ成分の種類に基づいて、デンプン系とろみ剤、グアーガム系とろみ剤、キサンタンガム系とろみ剤に分類する方法が利用されていることから^{23,35)}、対象施設で使用されていたとろみ剤を分類したところ、キサンタンガム系のとろみ剤を使用していた施設は 34 施設 (94.4% ; 介護老人福祉施設が 20 施設、介護老人保健施設が 12 施設、指定障害者支援施設が 1 施設)、グアーガム系は 2 施設 (5.6% ; 介護老人福祉施設が 2 施設)、その他は 2 施設 (5.6% ; 介護老人福祉施設が 1 施設、介護老人保健施設が 1 施設) に分類された。

服薬時にとろみ剤溶解液を使用していた 36 施設におけるとろみ剤溶解液の調製法は、施設ごと、入居者ごとに異なっていた。とろみ剤を添加する溶媒として主に、水、白湯、緑茶、ほうじ茶が使用されていた。入居者ごとにとろみ剤溶解液の濃度を調製していた施設は 44.4%、使用するとろみ剤溶解液の濃度を施設内で統一していた施設は 55.6% であった。

服薬時にとろみ剤溶解液を使用していた 36 施設のうち、とろみ剤溶解液に内用薬を浸漬させた後、すぐに入居者に内用薬を服用させていた施設は 19 施設 (52.8% ; 介護老人福祉施設が 10 施設、介護老人保健施設が 8 施設、指定障害者支援施設が 1 施設)、とろみ剤溶解液に内用薬を 10 分間浸漬させていた施設

は 4 施設 (11.1% ; 介護老人福祉施設が 3 施設、介護老人保健施設が 1 施設)、5 分間浸漬させていた施設は 3 施設 (8.3% ; 介護老人保健施設が 3 施設)、30 分間浸漬させていた施設は 2 施設 (5.6% ; 介護老人福祉施設が 2 施設)、1 分間または 3 分間浸漬させていた施設は各 1 施設 (各 2.8% ; 介護老人福祉施設が各 1 施設)、未回答の施設は 6 施設 (16.6%) であった (表2)。

服薬時にとろみ剤溶解液を使用していた 36 施設の服薬時におけるとろみ剤溶解液の摂取量は、施設ごと、入居者ごとでさまざまであった。

入居者が 1 回の服薬時に摂取するとろみ剤溶解液の量は、スプーンに 1~2 杯から 100 mL 程度であった。また、施設によっては、服用する医薬品の種類、剤形 (錠剤や散剤) によって、とろみ剤溶解液の摂取量を調節していた。

表2 とろみ調整食品および服薬ゼリーに内用薬を浸漬させていた時間

とろみ調整食品			服薬ゼリー		
浸漬時間	施設数	(%)	浸漬時間	施設数	(%)
混合後すぐに使用	19	52.8	混合後すぐに使用	6	75.0
10分	4	11.1	1分	1	12.5
5分	3	8.3	未回答	1	12.5
30分	2	5.6	合計	8	100.0
1分	1	2.8			
3分	1	2.8			
未回答	6	16.6			
合計	36	100.0			

5. 服薬時における服薬ゼリー製品の使用実態

解析対象全施設数は、42 施設であった。

服薬時に服薬ゼリー製品を使用していた施設は 8 施設 (19.1% ; 介護老人福祉施設が 4 施設, 介護老人保健施設が 4 施設) であった。

服薬ゼリー製品を使用していた入居者数は、1 施設当たり平均 7 人 (範囲: 1 ~30 人) であり、入居者に占める割合は平均 10.2% (範囲: 0.9~33.3%) であった。

服薬ゼリー製品に内用薬を浸漬させた後、すぐに内用薬を入居者に服用させる施設は 6 施設 (75.0% ; 介護老人福祉施設が 3 施設、介護老人保健施設が 3 施設)、1 分間浸漬させていた施設は 1 施設 (12.5% ; 介護老人福祉施設が 1 施設)、未回答の施設は 1 施設 (12.5%) であった (表 3)。なお、解析対象全施設数は、8 施設であった。

服薬時に服薬ゼリー製品を使用していた 8 施設の服薬時における服薬ゼリー製品の摂取量は、施設ごと、入居者ごとでさまざまであった。なお、1 回の服薬時に摂取する服薬ゼリー製品は、スプーンに 2~3 杯程度が最も多く、最高量は 6 杯程度であった。

6. とろみ剤溶解液または服薬ゼリー製品で服用する内用薬

とろみ剤溶解液または服薬ゼリー製品で服用していた内用薬は全 243 種類であり、酸化マグネシウムを服用していた入居者が 69 名と最も多く、次いでセンノシドおよびフロセミドを服用していた入居者が、それぞれ 53 名および 34 名であった (表 3)。

表3 とろみ調整用食品で服用していた内用薬(20人以上が服用していた薬剤)

一般名	のべ人数
酸化マグネシウム	69
センノシド	53
フロセミド	34
アムロジピンベシル酸塩	30
ランソプラゾール	28
ドネペジル塩酸塩	24
ファモチジン	22
アスピリン	20

7. 服薬時にとろみ剤溶解液または服薬ゼリー製品を使用していた理由

解析対象全施設数は、のべ47施設であった。

入居者の老化および疾患による嚥下障害、嚥下力の低下およびむせのためにとろみ剤溶解液や服薬ゼリー製品を使用していた施設は35施設(76.1%)で、最も多かった。次いで、服薬拒否(とろみを付けた飲料であれば服薬する)のために使用していた施設は8施設(17.4%)、散剤が飲みにくいために使用していた施設は3施設(6.5%)であった。

8. 入居者の糞便中に未崩壊の内用薬が排泄された事例

解析対象全施設数は、42施設であった。

入居者の糞便中に排泄された未崩壊の内用薬について、介護者が発見したり、排泄事例を聴取した経験があった施設は12施設(28.6%)、経験がなかった施設は30施設(71.4%)であった。経験があった12施設のうち、服薬時にとろみ剤溶解液を使用していた施設は4施設、とろみ剤溶解液および服薬ゼリー製品

を使用していなかった施設は 7 施設、不明が 1 施設であった。

9. 入居者の糞便中に未崩壊のまま排泄された内用薬の銘柄

4 名（4 施設）の入居者の糞便中に、未崩壊のまま排泄された内用薬の銘柄が判明した。なお、4 名のうち服薬時にとろみ剤溶解液を使用していた入居者は 2 名、服薬時にとろみ剤溶解液および服薬ゼリー製品を使用していなかった入居者は 2 名であった。未崩壊で排泄された内用薬は、パロキセチン錠（規格は不明、とろみ剤溶解液で服用）、モサプリドクエン酸錠（規格は不明、とろみ剤溶解液は使用していない）であり、各 1 名の入居者の糞便中に観察された。また、とろみ剤溶解液でリバーロキサバン錠（粉砕）、ランソプラゾールカプセル（脱カプセル）、センナ・センナジツ顆粒を内服していた入居者 1 名の糞便中には、とろみ剤溶解液に覆われた粉末の内用薬が排泄されていた。とろみ剤使用患者のうち、10 種類の錠剤、2 種類のカプセル剤、3 種類の細粒剤および酸化マグネシウム（剤形は不明）を服用していた入居者の糞便中には、銘柄は不明であるが、4 種類の未崩壊の錠剤が排泄されていた。

10. 嚥下困難者の服薬時における介護保険施設の取り組み

服薬時における介護保険施設の取り組みは、施設ごとで種々異なっていた。

入居者が服用しやすいように錠剤を粉砕してとろみ剤溶解液に加えていた施設は 4 施設、医師に錠剤から散剤への処方変更を依頼していた施設は 3 施設、医師に錠剤から口腔内崩壊錠への処方変更を依頼していた施設は 1 施設であった。また、医薬品を食事に混ぜ合わせている施設およびヨーグルト・プリン・アイスクリームに混ぜ合わせている施設は 5 施設であった。

第4節 考 察

本研究では、42 施設の介護保険施設からアンケートの回答が得られ、これら施設のうち 41 施設 (97.6%) は、高齢者を対象とした施設であった。よって、本研究の結果は、主に高齢入居者の服薬時におけるとろみ剤溶解液の使用実態を反映していると考えられた。また、服薬時にとろみ剤溶解液を使用していた施設は、回答が得られた 42 施設のうち 83.4% (35 施設) を占めることが明らかになった。一方、服薬時に服薬ゼリー製品 (らくらく服薬ゼリー、おくすり飲めたね等) を使用していた施設は、回答が得られた 42 施設のうち 3 施設で、7.1% の施設である実態が明らかになった。

キサントガム系のとろみ剤の溶解液で酸化マグネシウム錠を服用する場合、予め同錠を飲料で懸濁、懸濁液にとろみ剤を添加する調製法で酸化マグネシウムの緩下作用の減弱が防止できることが明らかにされている²⁸⁾。本研究の結果、とろみ剤溶解液で酸化マグネシウムを服用していた入居者数が最も多かったことから、とろみ剤溶解液で酸化マグネシウム錠を服用している入居者の場合、緩下作用が減弱しない調製法を適用する等の工夫が必要であると考えられた。

本調査によって、服薬時に使用するとろみ剤溶解液の濃度 (調製法) は施設によりさまざまであることが明らかになった。これまでの研究によって、高濃度に調製したキサントガム系のとろみ剤溶解液に速崩壊性錠剤や口腔内崩壊錠を浸漬させた場合、低濃度のとろみ剤溶解液よりも、錠剤の崩壊時間が延長する可能性があることが明らかにされている^{27,29,30)}。入居者の嚥下障害の悪化に伴い、服薬時に使用するキサントガム系のとろみ剤溶解液の濃度を高濃度に調製する必要が生じた場合、低濃度のとろみ剤溶解液よりも錠剤の崩壊時間が延

長し、薬効の発現に影響を及ぼす可能性があることを考慮する必要がある。また、キサントガム系のとろみ剤溶解液に速崩壊性錠剤や口腔内崩壊錠を浸漬させた場合、浸漬時間が長くなるに従い、錠剤の崩壊時間が延長する場合があることが明らかにされている^{27,29,30)}。服薬時にとろみ剤溶解液を使用していた施設のうち、16.7%の施設では、内用薬のとろみ剤溶解液への浸漬時間が10～30分であったことから、これらの施設では、浸漬時間を短くする等の工夫が必要であると考えられた。

12施設の介護者が、入居者の糞便中に未崩壊のまま排泄された内用薬を発見したり、事例を聴取した経験があることが明らかになった。12施設のうち7施設では、服薬時にとろみ剤溶解液および服薬ゼリー製品を使用していなかったことから、高齢者の場合、とろみ剤溶解液を使用していない場合であっても、服薬した内用薬が崩壊せず、薬効が十分に発現していない可能性が推察された。

本研究には、いくつかの限界がある。まず、本アンケートで全ての情報が取れていない可能性がある。さらに、恣意的な対象施設の抽出、および回答率が低いことから、本研究の結果の普遍性には限界がある。

本研究によって、介護保険施設に入居している高齢者が内用薬を服用する際、補助剤としてキサントガム系のとろみ剤溶解液を使用していた現状が明らかになった。とろみ剤はあくまでも食品であり、内用薬の薬効に及ぼす影響が十分に検討されていない。また、とろみ剤溶解液を使用して酸化マグネシウムを服用していた入居者数が、最も多かった。そのために今後は、服薬時にとろみ剤溶解液を使用する場合、内用薬の薬効発現に影響を及ぼす可能性が小さい製品を選択する等、医薬品を適正に使用するための検討が必要であると考えられた。

第2章

とろみ調整食品の調製に使用する溶媒がレボフロキサシン口腔内崩壊錠の崩壊時間、溶出率に及ぼす影響

第1節 緒言

嚥下機能が低下した嚥下困難者が飲料や食事を摂取する際、嚥下補助食品であるとろみ調整食品（とろみ剤）が使用されている³⁶⁻³⁸⁾。これまでの研究により、嚥下困難者が、とろみ液（とろみ剤を溶媒に溶解した後、静置してとろみを安定させたとろみ剤溶解液）を使用することで、咽頭における飲み込みの速度が遅くなり、誤嚥の予防に繋がることが明らかにされている³⁹⁾。とろみ剤は、含有する増粘多糖類によってデンプン系、グアーガム系、キサンタンガム系に分類されるが、味やにおいが少なく、短時間で粘度が調整できることから、現在、キサンタンガム系のとろみ剤が汎用されている⁴⁰⁾。これまでの研究により、とろみ剤の調製に用いる溶媒によって、とろみ液の物性に及ぼす影響が異なることが明らかにされ、嚥下困難者がとろみ液を使用する場合、適切なとろみ剤の製品を選択すること、さらに、適切な溶媒でとろみ剤を調製することの重要性が示されている⁴⁰⁾。

近年、介護保険施設では、とろみ液が内用薬の服薬時に使用されている実態が明らかにされた⁴¹⁾。一方、これまでの研究により、とろみ液に浸漬させた酸化マグネシウム錠（MgO 錠）を服薬した患者の便中に未崩壊の錠剤が観察されたこと⁴²⁾、とろみ液が MgO 錠の崩壊と溶解に影響し⁴³⁾、緩下効果を低下させること⁴⁴⁾、崩壊時間が短いボグリボースの口腔内崩壊錠（OD 錠）であっても、とろみ液への浸漬によってボグリボースの過血糖改善効果が減弱することが明

らかにされた⁴⁵⁾。ただし、これらの研究で使用されたとろみ液は全て飲料水ではなく蒸留水が使用されている。

そこで、とろみ剤の調製に日常的に用いられる溶媒が OD 錠の崩壊、溶出に及ぼす影響を検討した。本研究では、5 種類の異なる溶媒で調製したキサントランガム系のとろみ液に浸漬させたレボフロキサシン OD 錠を対象に、崩壊試験、溶出試験を実施し、崩壊時間、溶出率を比較して検討した。

第2節 対象と方法

1. 試料

OD錠のモデル薬剤として、「レボフロキサシン OD錠 500mg「トーワ」(東和薬品株式会社、製造番号：B015)」(L-OD)を用いた。とろみ剤は、キサンタンガム系の「つるりんこ Quickly (株式会社クリニコ)」(TQ)を用いた。また、増粘多糖類であるキサンタンガム (MP Biomedicals, Inc) (XG)を用いた。

とろみ剤を調製するための溶媒として頻繁に使用される飲料のうち、たんぱく質と脂質を含みカルシウムの補給源である飲料として牛乳 (Meiji Holdings Co., Ltd, Japan)、有機酸を多く含む飲料としてオレンジジュース (Tropicana Products Inc, USA)、塩濃度の高い飲料として味噌汁 (Nagatanien Co., Ltd, Japan)、さらに、カチオン含量が異なる軟水 (Natural Mineral Water from South Japanese Alps, Suntory Beverage & Food Limited, Japan) と硬水 (Contrex; Nestle Waters Marketing & Distribution, France) を選択した。本研究で使用した飲料の組成を表4に示す。

表4 本研究で使用した溶媒の組成

Solvent composition in 100 mL					
	Soft water	Hard water	Milk	Orange juice	Miso soup
Sodium	0.4-1.0 mg	46.8 mg	-	-	397.5 mg
Calcium	0.6-1.5 mg	-	113.5 mg	-	-
Magnesium	0.1-0.3 mg	7.45 mg	-	-	-
Potassium	0.1-0.5 mg	0.28 mg	-	-	-
Hardness	30 mg	1468 mg	-	-	-
Protein	-	-	3.4 g	0.52 g	1.2 g
Lipid	-	-	3.9 g	-	0.35 g
Carbohydrate	-	-	5.0 g	10.9 g	1.55 g
Salt equivalent	-	-	0.11 g	0.06 g	1.0 g
Sugar	-	-	-	9.4 g	-
Vitamin C	-	-	-	37.9-237.0 mg	-

2. 溶媒の調製

軟水、硬水、牛乳、オレンジジュースは、製品を 100mL 分取し、溶媒として使用した。味噌汁は、まず、生みそタイプの製品 16.3g を軟水 200mL に加え、十分に攪拌させて調製した。次に、均一に攪拌させた味噌汁を 100mL 分取し、溶媒として使用した。

3. とろみ剤溶解液 (TQ-sol) の調製

TQ (XG 含量 : 30%) は調製指標に従い、3.0 % (w/v) に調製した。TQ が完全に溶解したことを確認し、さらに、1 分間攪拌して調製した。攪拌後の TQ-sol を 10 分間静置し、とろみの状態を安定させた。TQ の XG 含量は 30% であることから、3.0 % (w/v) の TQ-sol は、XG 濃度として 0.9% (w/v) に相当する濃度である。

4. キサンタンガム溶解液 (XG-sol) の調製

XG-sol は、3.0% (w/v) の TQ-sol の XG 含有量に相当する 0.9% (w/v) に調製した。約 50°C に加温した 100mL の溶媒に、0.9g の XG を攪拌しながら加え、完全に XG が溶解したことを確認し、さらに、1 分間攪拌して調製した。攪拌後の XG-sol が入ったビーカーを水道水で冷却しながら 10 分間静置し、とろみの状態を安定させ、XG-sol を室温に戻した。なお、XG は室温の溶媒で溶解し難かったため、約 50°C に加温した溶媒を用いた。

5. TQ-sol 及び XG-sol のラインスプレッドテスト

各溶媒で調製した TQ-sol 及び XG-sol について、ラインスプレッドテスト用プラスチック測定板を用いたラインスプレッドテストを実施した⁴⁶⁾。直径 30 mm の金属製リング内に TQ-sol 及び XG-sol を 20 mL 注入し、30 秒後にリングを持ち上げ、60 秒後に試料の広がり距離 (mm) を測定した。6 方向の測定値の平均値 (n=3) を Line Spread Test (LST) 値とした。

6. TQ-sol 及び XG-sol への L-OD の浸漬

調製した 15mL の TQ-sol 又は XG-sol に L-OD を 10 分間浸漬させた。浸漬後の L-OD をスパーテルで回収し、崩壊試験及び溶出試験に供した。なお、介護保険施設を対象としたアンケート調査の結果⁴¹⁾、とろみ液に浸漬させた錠剤を嚥下困難者に服薬させていた施設のうち、とろみ液への錠剤の浸漬時間が 10 分以内であった施設が 66% であったことから、L-OD 錠の浸漬時間を 10 分に設定した。

7. 崩壊試験

第 17 改正日本薬局方崩壊試験法に準じ、第 1 液 (pH1.2)、第 2 液 (pH6.8) を用いた崩壊試験 (崩壊試験器 : NT-40H ; 富山産業株式会社、温度 : $37\pm 2^{\circ}\text{C}$) を実施した (補助盤 : 不使用)。TQ-sol 又は XG-sol に浸漬させた各 6 錠の L-OD を崩壊試験に供した。なお、浸漬させた L-OD が完全に溶解した時間を崩壊時間とした。対照には、非浸漬の L-OD を用いた。なお、第十七改正日本薬局方製剤総則において、口腔内崩壊錠の崩壊時間を特定した規定はなく、即放性製剤である素錠として 30 分以内に崩壊するものとされている。そのため、崩壊試験は試験開始 30 分後に終了した。

8. 溶出試験

第 17 改正日本薬局方溶出試験法に準じ、第 1 液 (pH1.2)、第 2 液 (pH6.8) を用いた溶出試験 (溶出試験器 : NTR-3000 ; 富山産業株式会社、温度 : $37\pm 2^{\circ}\text{C}$) を実施した (パドル法 50rpm)。TQ-sol 又は XG-sol に浸漬させた各 6 錠の L-OD を溶出試験に供した。対照には、非浸漬の L-OD を用いた。

溶出試験液 900mL で満たしたベッセル内に試験製剤を投入し、溶出試験開始 0、5、10、15、30、45、60 分後に溶出試験液を 10mL 採取し、孔径 $0.45\mu\text{m}$ のメンブランフィルターで濾過した。最初の濾液 5mL を廃棄した後、濾液 0.5mL に 0.1 mol/L 塩酸試液 24mL を加え、試料溶液とした。レボフロキサシン水和物 28mg を精密に量り、 0.1 mol/L 塩酸試液を加えて 100mL にした後、2mL を正確に量り、 0.1 mol/L 塩酸試液を加え、正確に 50mL とし、標準溶液とした。 0.1 mol/L 塩酸試液を対照とし、紫外可視吸光度測定法で試料溶液及び標準溶液の 294nm における吸光度 (吸光度計 : UVmini-1240 ; 株式会社島津製作所) を測定し、レボフロキサシンの溶出率を算出した。

9. 統計解析

非浸漬 L-OD の崩壊時間と TQ-sol 又は XG-sol に浸漬させた L-OD の崩壊時間の比較には、Mann-Whitney U test を用いた。Mann-Whitney U test には IBM SPSS Statistics 25 (日本 IBM, 東京) を使用し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。なお、30 分以内に崩壊しなかった錠剤の崩壊時間を 1800 秒として検定した。

第3節 結果

1. TQ-sol の LST 値

軟水、硬水、牛乳、オレンジジュース、味噌汁で調製した TQ-sol の LST 値（平均値）は、それぞれ、32.7、32.5、35.7、33.4、33.5 であり、日本摂食・嚥下リハビリテーション学会嚥下調整食分類 2013⁴⁶⁾ で規定された「中間のとろみ」に該当した。

2. XG-sol の LST 値

軟水、硬水、牛乳、オレンジジュース、味噌汁で調製した XG-sol の LST 値は、それぞれ、30.9、32.6、38.2、28.6、30.7 であった。軟水、味噌汁は「濃いとろみ」、硬水は「中間のとろみ」、牛乳は「薄いとろみ」に該当した。一方、オレンジジュースは規定範囲外であった。

3. TQ-sol に浸漬させた L-OD の崩壊試験

第1液による試験の結果、浸漬 L-OD の崩壊時間（中央値）は 349 秒から 1715 秒であり、非浸漬 L-OD (27 秒) よりも有意に延長した ($p < 0.01$ 、表 5-1)。なお、牛乳で調製した TQ-sol の場合、6 錠の浸漬 L-OD のうち 3 錠 (50%) が規定の 30 分以内に崩壊しなかった (表 5-1)。

第2液による試験の結果、浸漬 L-OD の崩壊時間は 176 秒から 716 秒であり、非浸漬 L-OD (31 秒) よりも有意に延長した ($p < 0.01$ 、表 5-2)。

4. XG-sol に浸漬させた L-OD の崩壊試験

第1液による試験の結果、浸漬 L-OD の崩壊時間は 782 秒から >1800 秒であり、

非浸漬 L-OD (27 秒) よりも有意に延長した ($p<0.01$ 、表 5-1)。なお、牛乳で調製した XG-sol の場合、6 錠の浸漬 L-OD のうち 6 錠 (100%) が既定の 30 分以内に崩壊しなかった (表 5-1)。

第 2 液の結果、浸漬 L-OD の崩壊時間は 173 秒から 976 秒であり、非浸漬 L-OD (31 秒) よりも有意に延長した ($p<0.01$ 、表 5-2)。なお、オレンジジュースで調製した XG-sol の場合、6 錠の浸漬 L-OD のうち 1 錠 (16.7%) が既定の 30 分以内に崩壊しなかった (表 5-2)。

表5-1 とろみ調整食品及びキサンタンガム溶解液に浸漬させたレボフロキサシン OD 錠 50 mgの崩壊時間 (pH 1.2)

1st fluid for disintegration test, pH 1.2					
	Solvent	Number of disintegrated tablets	Number of non-disintegrated tablets	Disintegration time (s)	Fold change
Non immersing	-	6	-	27 ± 4	-
Food thickener	Soft water	6	-	466 ± 82**	17.3
Xanthan gum		6	-	1044 ± 378**	38.7
Food thickener	Hard water	6	-	643 ± 90**	23.8
Xanthan gum		6	-	782 ± 37**	29
Food thickener	Milk	3	3	1715 ± 112**	63.5
Xanthan gum		-	6	1800 ± 0**	66.7
Food thickener	Orange juice	6	-	349 ± 134**	12.9
Xanthan gum		6	-	927 ± 345**	34.3
Food thickener	Miso soup	6	-	459 ± 78**	17
Xanthan gum		6	-	1019 ± 119**	37.7

The disintegration time in tablets that did not disintegrated within 30 min were defined 1800 s.

Fold change showed comparison to disintegration time of non-immersed tablets.

** : $P<0.01$ vs. Disintegration time of non-immersed tablets

表5-2 とろみ調整食品及びキサンタンガム溶解液に浸漬させたレボフロキサシン OD 錠
50 mgの崩壊時間 (pH 6.8)

2nd fluid for disintegration test, pH 6.8					
	Solvent	Number of disintegrated tablets	Number of non-disintegrated tablets	Disintegration time (s)	Fold change
Non immersing	-	6	-	31 ± 4	-
Food thickener	Soft water	6	-	313 ± 91**	10.1
Xanthan gum		6	-	605 ± 40**	19.5
Food thickener	Hard water	6	-	716 ± 293**	23.1
Xanthan gum		6	-	976 ± 339**	31.5
Food thickener	Milk	6	-	176 ± 21**	5.7
Xanthan gum		6	-	173 ± 33**	5.6
Food thickener	Orange juice	6	-	357 ± 77**	11.5
Xanthan gum		5	1	860 ± 478**	27.7
Food thickener	Miso soup	6	-	392 ± 113**	12.6
Xanthan gum		6	-	622 ± 194**	20.1

The disintegration time in tablets that did not disintegrated within 30 min were defined 1800 s.

Fold change showed comparison to disintegration time of non-immersed tablets.

** : $P < 0.01$ vs. Disintegration time of non-immersed tablets

5. TQ-sol に浸漬させた L-OD の溶出試験

第 1 液による試験の結果、試験開始 30 分後に非浸漬 L-OD の溶出率（平均）は 100%に到達した。軟水による TQ-sol では、試験開始 30 分後に溶出率が 72.8% となり溶出率が 100%未満であった。硬水、オレンジジュース、味噌汁による TQ-sol では、63.2%、54.1%、46.9%であり全ての測定時点で溶出率が 100%未満であった。なお、牛乳による TQ-sol の場合、試験開始 30 分後で 14.9%と溶出率が最も低かった（図 7-A）。

第 2 液による試験の結果、試験開始 30 分後に非浸漬 L-OD の溶出率は 100%超（107.9%）に到達した。軟水、牛乳による TQ-sol では、それぞれ 98.4%、95.5%であった。一方、オレンジジュース、味噌汁による TQ-sol では、34.5%、52.1%であり全ての測定時点で 100%未満であった。なお、硬水による TQ-sol の場合、試験開始 30 分後で 31%と溶出率が最も低かった（図 8-A）。

6. XG-sol に浸漬させた L-OD の溶出試験

第 1 液による試験の結果、浸漬 L-OD の溶出率は、全ての測定時点で 100%未満であった。なお、牛乳による XG-sol の場合、溶出率が最も低かった（試験開始 30 分後で 3.9%）（図 7-B）。

第 2 液による試験の結果、浸漬 L-OD の溶出率は、全ての測定時点で 100%未満であった。なお、硬水による XG-sol の場合、溶出率が最も低かった（試験開始 30 分後で 2.3%）（図 8-B）。

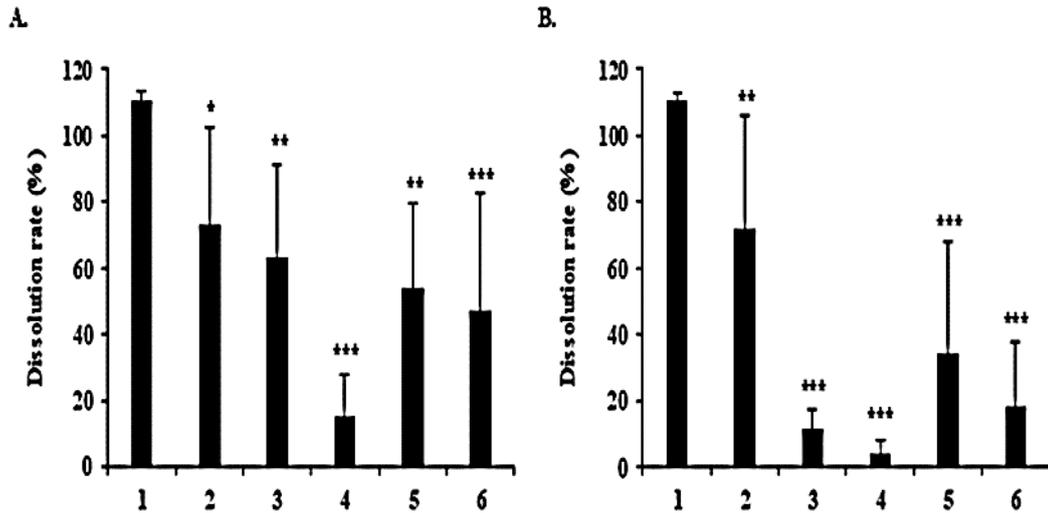


図7 TQ-sol、XG-sol に浸漬させた L-OD の溶出試験 第1液

Dissolution rates of levofloxacin from levofloxacin OD tablets 500 mg (L-OD) immersed in the TQ-sol and XG-sol with the first fluid (pH 1.2)

(A) Dissolution rate of TQ-sol-immersed-L-OD

(B) Dissolution rate of XG-sol-immersed-L-OD

1: Control (Non immersing) 2: Soft water 3: Hard water 4: Milk

5: Orange juice 6: Miso soup *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001 (vs Control).

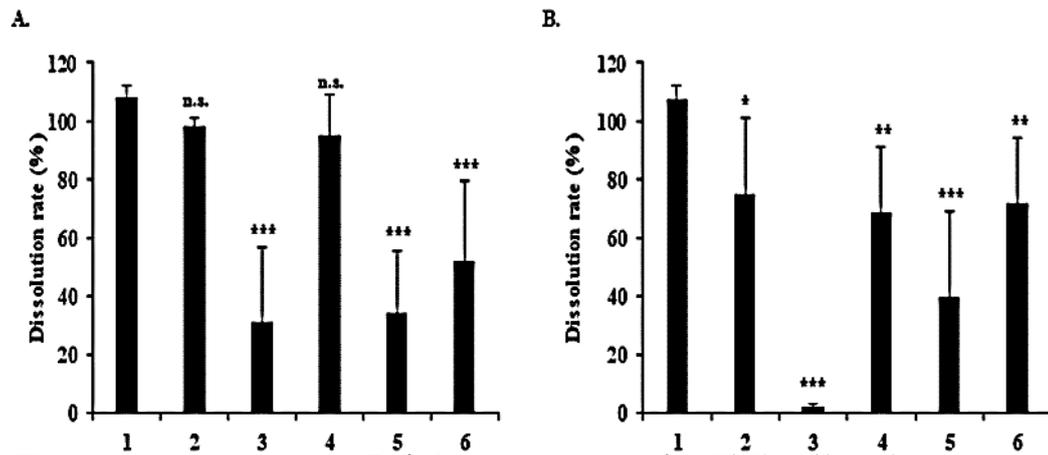


図8 TQ-sol、XG-sol に浸漬させた L-OD の溶出試験 第2液

Dissolution rates of L-OD immersed in the TQ-sol and XG-sol with the second fluid (pH 6.8)

(A) Dissolution rate of TQ-sol-immersed-L-OD

(B) Dissolution rate of XG-sol-immersed-L-OD

1: Control (Non immersing) 2: Soft water 3: Hard water 4: Milk

5: Orange juice 6: Miso soup

*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001, n.s.: not significant (vs Control).

第4節 考察

日本摂食・嚥下リハビリテーション学会では、汎用されているキサントガム系のとろみ液について、LST 値を指標にして、薄いとろみ (LST 値: 36~43)、中間のとろみ (LST 値: 32~36)、濃いとろみ (LST 値: 30~32) に分類して、その粘度を標準化している⁴⁶⁾。本研究における XG-sol と TQ-sol の LST 値を比較した場合、硬水の XG-sol は、TQ-sol と同様に「中間のとろみ」に分類された。軟水、味噌汁、オレンジジュースの XG-sol は、TQ-sol よりもとろみの程度が「濃い」傾向を示した。逆に、牛乳の XG-sol は、TQ-sol よりもとろみの程度が「薄い」傾向を示した。これまでの研究によって、LST 値を低値に調製した (とろみが濃い) TQ-sol ほど、酸化マグネシウム錠 (速崩壊性錠剤) の崩壊時間が延長する傾向が認められている⁴³⁾。しかし、本研究では、5 種類の溶媒による TQ-sol の LST 値に大きな差が認められなかったにも関わらず、第 1 液による崩壊試験の場合、牛乳による TQ-sol で浸漬 L-OD の崩壊時間が最も延長し、第 2 液による崩壊試験の場合、硬水による TQ-sol で浸漬 L-OD の崩壊時間が最も延長した。これらの結果から、TQ-sol の LST 値が同程度であったとしても、溶媒の種類によって、TQ-sol に浸漬させた L-OD の崩壊に及ぼす影響が異なることが示唆された。

牛乳に含まれるカゼインは、pH の低下によって、ゲル化することが示されている⁴⁷⁾。本研究では、第 1 液 (pH1.2) による崩壊試験の結果、牛乳による TQ-sol の場合、浸漬 L-OD の崩壊時間が最も延長することを明らかにした。また、牛乳による XG-sol でも同様の傾向が認められた。このことは pH6.8 の条件下では pH1.2 の条件下に比較して崩壊時間が有意に短いことから考察される。錠剤は、内部に侵入した水が崩壊剤に吸収され、崩壊することから、錠剤の崩壊には、

錠剤内部への水の侵入が最も重要である。pH1.2 の条件下では、ゲル化したカゼインを含む TQ-sol が L-OD の表面を覆い、L-OD 内への水の侵入速度が遅くなり、結果として、崩壊時間が延長した機序が考察された。

本研究では、カチオンを高濃度で含有する硬水で調製した TQ-sol の場合、pH6.8 の条件下で、浸漬 L-OD の溶出率が最も低下した。カチオンの存在下では、キサンタンガム側鎖のマイナスイオンが中和され、キサンタンガム分子同士が接近する機序が示唆されている⁴⁸⁾。そのため、分子間力が強固になったキサンタンガムが L-OD からのレボフロキサシンの溶出に影響し、溶出率が低下した機序が考察された。

pH1.2 と pH6.8 の両条件下では、オレンジジュース、味噌汁で調製した TQ-sol の場合、浸漬 L-OD の溶出率は共に低下した。オレンジジュースや味噌汁には、炭水化物を主とする可溶性固形成分が他の溶液に比較して多く含まれる。そのため、とろみ液に含まれる増粘多糖類が膨潤し、崩壊するために必要な自由水を確保できず、崩壊の遅延につながったと考察された。

本研究の結果から、キサンタンガム系のとろみ剤の調製に用いる溶媒の種類によって、OD 錠の崩壊時間、溶出率に及ぼす影響が異なることが示唆された。よって、嚥下困難者がとろみ液で OD 錠を服薬する場合、とろみ剤の調製に用いる溶媒として、カゼインを含む牛乳、可溶性固形成分の含量が多いオレンジジュースや味噌汁、カチオンの含量が多い硬水は適していないことが考察された。

今回は OD 錠を対象としたが、とろみ溶解液を使用して服薬する高齢者は錠剤、糖衣錠、カプセル剤など多岐にわたる剤型の薬剤を服用している。今後は他の剤型の薬剤や増粘剤によるさらなる研究が必要と考える。

第3章

アロマ成分含有食品摂取時の口腔内衛生環境の変化

～要介護者における探索的研究～

第1節 諸言

加齢とともに身体の機能が衰え日常生活自立度の低下が認められると、自発的に口腔内の衛生状態を整えることが難しくなる^{49,50)}。日常生活自立度の低下とともに、唾液分泌能の低下^{51,57,60)}や免疫機能の低下⁵²⁾、咀嚼及び嚥下機能の低下⁵⁰⁾、食形態^{50,53)}、義歯^{51-53,55,56)}等、口腔内衛生環境に関与する因子の報告は多数見受けられる。唾液分泌能の低下と全身疾患治療薬や服用薬数との間には強い関係性があるという報告もあり^{54,57,58)}、慢性疾患が多い患者の服薬にも支障が出やすい^{59,60)}。唾液には浄化作用・緩衝作用・抗菌作用・消化作用・排出作用があり、生体防御機能や口腔内常在菌叢の維持に重要な役目を担っている⁶¹⁾が、唾液分泌能の低下は齲蝕や歯周病を誘発^{62,63)}し、舌苔の増加や雑菌の繁殖による口臭⁵⁰⁾、口腔カンジダ症の原因にもなる^{53,64,65)}。また義歯の装着と口腔カンジダ症の関連も指摘されている^{66,67)}。嚥下機能の低下は、食物や唾液が口腔内細菌とともに気管や肺に入り誤嚥性肺炎を誘発する⁵⁴⁾こともある。誤嚥性肺炎は高齢者に多くみられ⁵⁴⁾、睡眠時唾液でも起こる^{54,68)}。口腔衛生状態の保持は誤嚥性肺炎予防のために重要な役割であると考えられている⁶⁹⁻⁷¹⁾。

従来、口腔内の衛生状態を維持する方法としては、歯磨き、うがい等の口腔洗浄が一般的である。しかし、歯の表面をブラッシングして行う歯磨きや補助具清掃具を用いる機械的方法では、プラークコントロールが容易ではなく^{72,73)}、

うがいでは、非水溶性物質の除去は困難である。プラークコントロールが良好なほど、歯周ポケットに付着する歯周病菌等の殺菌効果、増殖抑制効果が得られるため、殺菌効果、増殖抑制効果の持続性に優れ、さらには日常的に高頻度で使用できる、人体に対して極めて安全なものが強く求められている。

安部らの研究グループにより生まれたアロマ成分含有キャンディ（商品名：UHA シタクリアキャンディ）は、低分子化ライチポリフェノール、シナモン、シトラール、カプリン酸といった食品原料をアロマ成分として含み、各成分が相乗的に作用し、口腔内環境を整えることが示されている⁷⁴⁻⁷⁹⁾。当該キャンディは2016年8月に一般市場に向けてUHA 味覚糖株式会社から、食品として、既に販売されている。また、タブレットも2018年1月から販売されている。

今回、UHA シタクリアキャンディの新剤型として、プロタミン分解物⁸⁰⁾、低分子化ライチポリフェノール⁷⁶⁾、シナモン⁷⁸⁾、シトラール⁷⁵⁾、カプリン酸⁷⁷⁾を含んだ要介護高齢者にも使いやすいジェルを開発し、口腔内の衛生状態保持効果を調べた。その効果について報告する。

第2節 対象と方法

1. 被験者の背景

対象は、社会福祉法人ウエルガーデン伊興園に入所者のうち、重篤な疾患がある者、嚥下が極めて困難であると思われる者、その他主治医等が本研究の対象として不適当と判断した者を除き、本研究に賛同の意思を表明し、文書にて同意を得た48名を対象とした。性別は男性9名、女性39名、年齢は59歳から97歳であり平均年齢は84.3歳であった。要介護度については要介護3が12名、要介護4が24名、要介護5が12名であった(表6)。

表6 被験者の性別・年齢・要介護度

項目		値
年齢(歳)	平均	84.3
	最小値	59
	最大値	97
性別	男性/女性(n)	9/39
	男性/女性(%)	18.8/81.2
要介護度(n)	要介護3	12
	要介護4	24
	要介護5	12

2. 被験者の口腔内状態と口腔ケア状況

口腔内状態に関しては残存歯がない対象者は14名、その内総義歯がない対象者が4名だった。残存歯があり部分義歯の対象者は9名であり、何らかの義歯を使用している対象者は19名である(表7)。口腔の清掃自立度は自立が11名、

一部介助が 17 名、全介助が 20 名であった（表 8）。また被験者の口腔清掃意識はありが 19 人、なしが 29 人であった（表 9）。

表7 被験者の口腔内状態

	男性(n)	女性(n)	計(n)
残存歯がなく総義歯あり	1	9	10
残存歯がなく総義歯なし	0	4	4
残存歯があり部分義歯	3	6	9
残存歯があり部分義歯なし	5	20	25
計	9	39	48

表 8 被験者の口腔ケア状況

口腔内清掃自立度	被験者数(n)
自立	11
一部介助	17
全介助	20

表9 被験者の口腔清掃意識

口腔清掃意識	被験者数(n)
あり	19
なし	29

3. 倫理的配慮

本研究は岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会（承認番号：2018-042）及び岐阜薬科大学（承認番号：30-14）承認のもとに行った。

4. 検体採取法

本研究の口腔内総細菌数測定には PHC ホールディングス社の細菌カウンタを使用した。検体は、被験者の舌背中央部より採取した。採取方法は付属の定圧検体採取器具に滅菌綿棒をセットし、被験者の舌背中央部に綿球が定圧検体採取器具と水平になった状態で長さ 1cm 分の長さにて 3 往復擦過した。測定は 0 週、2 週後、4 週後の 3 回同様の測定を行った。また、同時に日和見感染菌のうち、MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）、MSSA（メチシリン感受性黄色ブドウ球菌）、緑膿菌、 β 溶連菌、肺炎球菌、H.influenzae、K.pneumoniae、S.marcescens、B.catarrhalis、カンジダについて BML 社の検査キットを用いて培養を行った。検体の培養条件として 6 種類の培地に塗布し、24 - 48 時間、炭酸ガス培養後、目的とする菌のコロニーをそれぞれの確認培地及び同定キットを用いて同定した。検体採取は同一の歯科衛生士により起床直後朝食前（午前 6 時半）に実施した。さらに性別、年齢、要介護度、口臭の有無について聞き取り調査を行い、口腔内総細菌数との関連について検討した。被験者の口腔内診査は、ジェル摂取前に主治医の歯科医師が義歯、残存歯、口臭、口腔乾燥、口腔清掃状態について診査を行い、口腔内総細菌数と関連性の検討を行った。

5. 試験食品アロマ成分含有ジェルの組成と摂取方法

試験食品として、アロマ成分含有ジェルである UHA シタクリアオーラルクリアジェル（UHA 味覚糖株式会社製）を使用した（以下ジェルとする）。

ジェルの有効成分はプロタミン分解物、低分子化ライチポリフェノール、シナモン、シトラール、カプリン酸などである。成分の濃度はプロタミン分解物 0.6%、低分子化ライチポリフェノール 0.06%、シナモン 0.006%、シトラール

0.0036%、カプリン酸 0.00014%である。当該ジェルは、すでに市販されている UHAシタクリアキャンディと同等程度のアロマ成分複合体が摂取できる 1 日摂取量を設定した。すなわち、1 日摂取量として 10g (7.8ml) を 1 日 2 回に分け、1 回の摂取量を 5 g (3.9ml) に設定した。食後にゆっくり舐める方法により 4 週間摂取を行った。

6. 統計解析

ジェル摂取 0 週、2 週後、4 週後の口腔内細菌数について記述統計量を用いて要約するとともに、要約時の経時推移をグラフで示した。併せて試験食品摂取前(ベースライン値)からの試験食品摂取 2 週後及び 4 週後の口腔内細菌数の変化を反復測定分散分析及びデータの対応を考慮して経時的に評価した。口腔内総細菌数は、層別解析として、介護度別、年齢別、性別に分けた分析を行った。解析方法は記述統計量の算出、二元配置反復測定分散分析を用いた。

有害事象については、被験者ごとの一覧（事象名、発現日、転帰日、持続時間、転帰、重篤度、因果関係）を示す。また有害事象の事象別、重症度別に発現件数（例数）及び発現割合を集計することとした。

統計ソフトは IBM SPSS Statistics 25（日本 IBM，東京）を使用し、 $p < 0.05$ 以下を有意差があるとした。

第3節 結果

1. ジェルを使用した被験者の口腔内総細菌数経時変化

対象者は施設入所者で重篤な疾患が無く、調査期間中に発熱などの体調変化がなかった48名（男性9名、女性39名、平均年齢84.3歳）で、口腔内総細菌数経時変化を図9に示した。

ジェル未使用時の口腔内総細菌数の平均は 3.66×10^7 (cfu/ml)であった。摂取2週目の平均は 2.40×10^7 (cfu/ml)、摂取4週目の平均は 2.25×10^7 (cfu/ml)であった(表10)。反復測定分散分析(Repeated-Measure Analysis of Variance; ANOVA)を行い、ジェルを4週間摂取した結果 $p = 0.008$ となり有意差が認められた。ジェル摂取前と比較して2週間後および4週間後には口腔内総細菌数が有意に減少しており、ジェルの摂取を継続することにより効果は持続できることが明らかになった(図9)。

表10 ジェルを使用した被験者の口腔内総細菌数

項目		Baseline	Week 2	Week 4
総細菌数 $\times 10^7$ (cfu/mL)	平均	3.66	2.40	2.25
	標準偏差	2.84	2.00	2.20
	最小値	0.24	0.01	0.01
	中央値	2.94	1.93	1.61
	最大値	10.00	8.69	9.75
	欠測	0	1	1
	95%信頼区間	[2.83,4.48]	[1.80,2.98]	[1.60,2.89]

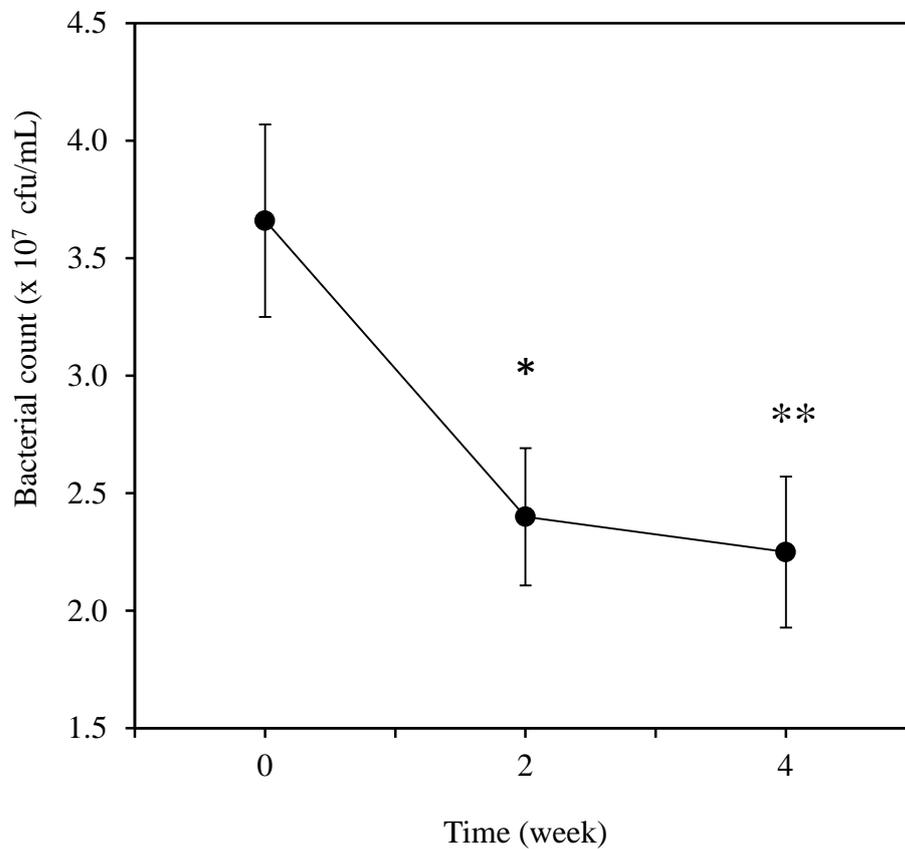


図9 ジェルを塗布した被験者の口腔内細菌数の推移

The p values were obtained using the Wilcoxon signed rank sum test (adjustment method: Holm) (*; p = 0.015 (week 0 vs. week 2), **; p = 0.0004 (week 0 vs. week 4)). Data were expressed as mean ± S.E. (n=48)

2. ジェルを使用した被験者の年齢と口腔内総細菌数との相関性

ベースラインの年齢と総菌数の相関係数は 0.09 で、被験者の年齢と口腔内総細菌数の相関性がないことを確認した。今回、ジェルを年齢が異なる被験者に用いて口腔内環境の評価を行ったが、被験者の年齢は口腔内環境に影響を与える因子ではないことから、被験者に年齢差があることには問題はないと判断し

た。

ジェルの摂取は口腔内総細菌数の減少を引き起こすが(表10)、年齢と総細菌数の相関係数は、塗布 2 週目で -0.09 、塗布 4 週目で -0.03 となっており(図10、図11)、相関性は認められなかった。すなわち、ジェルが口腔内総細菌数を減少させる効果は、被験者の年齢に依存しないことが明らかとなり、ジェルは高齢者全般に有効性を示すと考えられた。

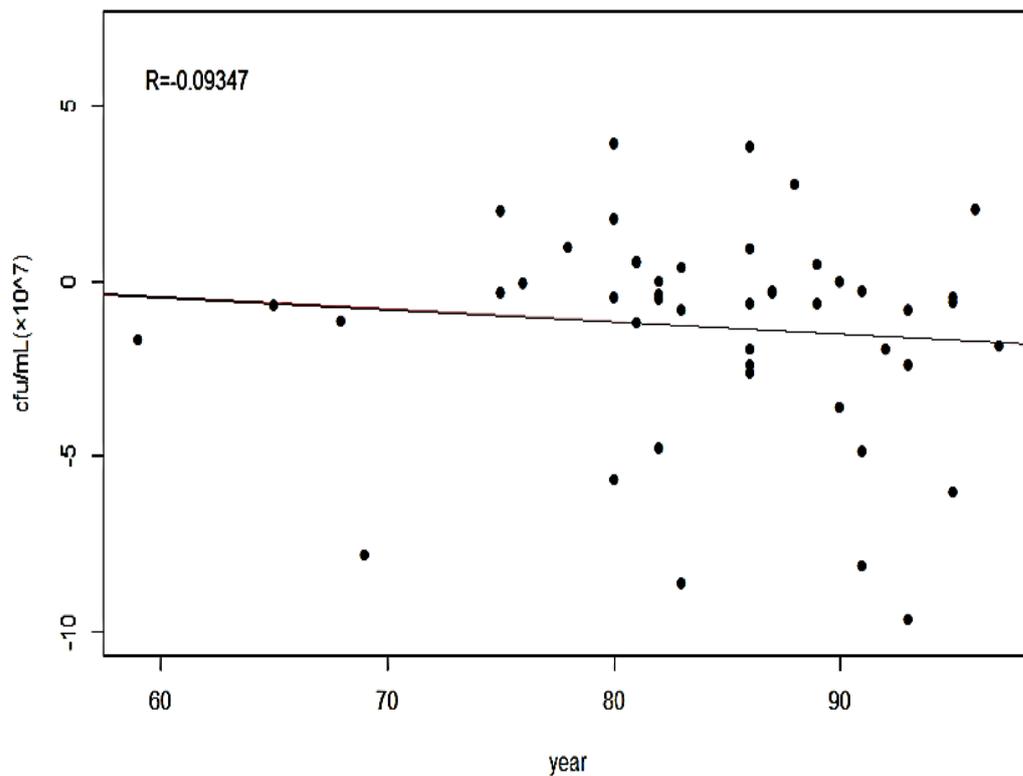


図10 年齢と口腔内細菌数の相関;2 週

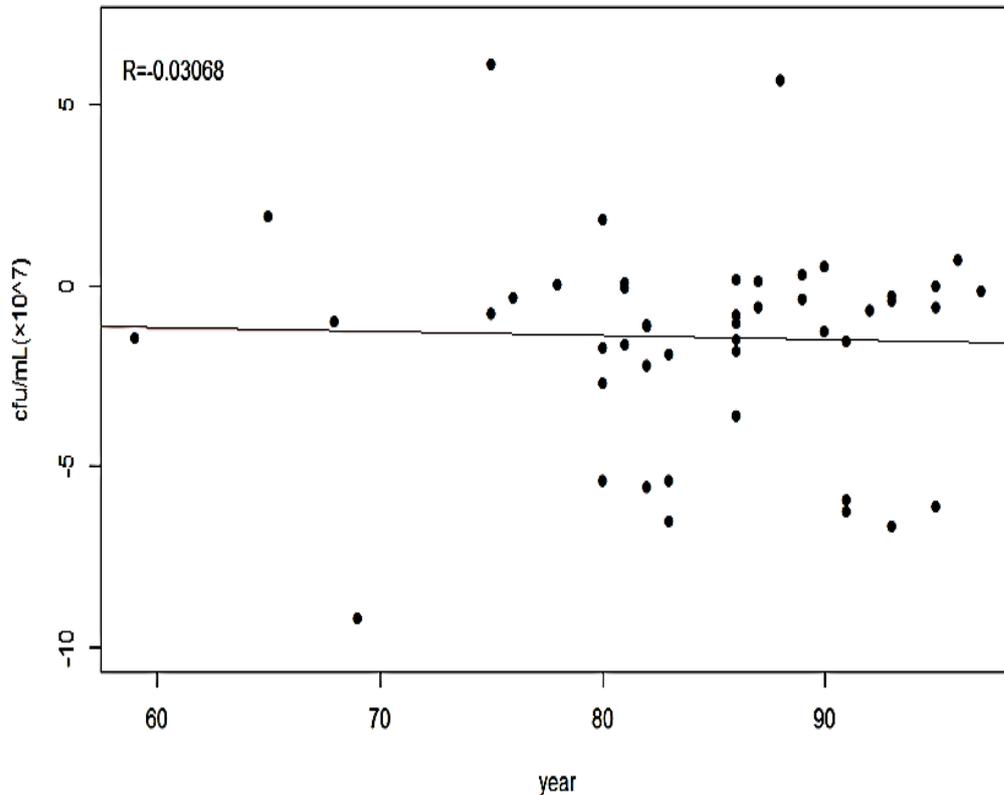


図11 年齢と口腔内細菌数の相関;4週

3. ジェルの口腔内総細菌数減少作用と性差との相関性

性別とジェルの口腔内総細菌数の関係を図 11 に示した。性別経時変化について反復測定二元配置分散分析を行ったところ、性別間で $p = 0.01$ と有意差があることが確認できた。また今回の測定により男性より女性の方が初回測定時における口腔内総細菌数の増加が認められた。被験者の口腔内状態を男女で比較すると、残存歯は男性 9 人中 8 人に残存歯があり (88.9%)、女性は 39 人中 26 名に残存歯があった (66.7%)。また口腔乾燥について男性は全員の口腔乾燥が認められなかったが、女性は 39 人中 6 名に口腔乾燥が認められた (15.4%)。口腔乾燥が認められた女性の年齢は 86 歳から 95 歳であり、何れも被験者の平均年

齢を超えていた。

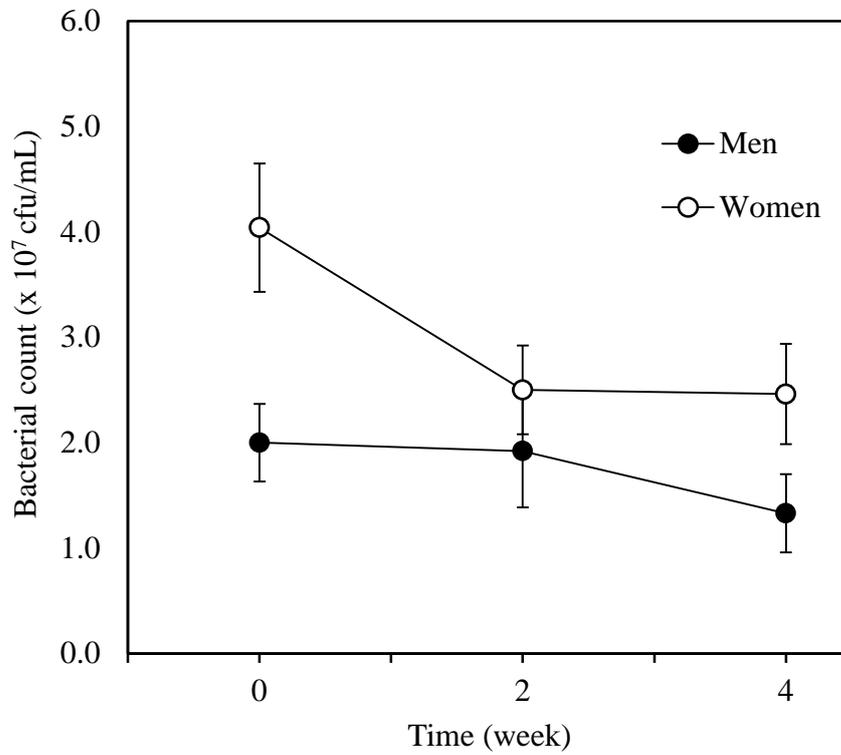


図12 性別ごとの口腔内総細菌数経時変化

A significant difference was observed related to gender ($p = 0.01$). The p values were obtained using two-way repeated measures analysis of variance. Data were expressed as mean \pm S.E.

第4節 考察

要介護高齢者口腔内の衛生環境は個人によって大きく異なる⁵⁴⁾。免疫機能の低下や口腔ケアの方法、服用薬剤、唾液分泌能の低下など影響を受ける因子が多数報告されている。また就寝中の唾液分泌能低下の条件下では細菌増殖が促進されるため、特に夜間就寝中に誤嚥する唾液に含まれる細菌が肺炎の原因であるという報告もある^{51,68)}。そのため、今回の研究では1日2回のジェル塗布のうち1回は就寝前に行い、起床時における口腔内総細菌数の変化を確認した。

先行研究で使用したアロマキャンディは、無理なく続けることが出来る手軽な口腔ケア食品として非常に優れたものであると言える。しかしながら、介護が必要な高齢者の中には、寝たきりや麻痺により口腔内でキャンディを摂取することは誤嚥の原因にもなり得ると考えられ、介護施設では使用を控える傾向が実情である。

本研究では、特別養護老人ホームに入所している要介護3から要介護5の入所者を対象とした。ジェルを1か月摂取した被験者48名（年齢平均84.3歳）の口腔内総細菌数の経時変化を検討した。ジェルの摂取開始前総細菌数の平均値が 3.66×10^7 (CFU/ml) に対し2週間後で 2.40×10^7 (CFU/ml)、4週間後では 2.25×10^7 (CFU/ml) と有意に低下した（図9）。図9からも明らかなように特にジェル摂取前から2週目でより顕著な減少が認められた。総細菌数減少の原因は本研究では明らかにならなかったが、先行研究であるアロマキャンディの報告では、口腔内に一定量以上の *Candida albicans* を保有している被験者からはアロマキャンディ摂取前と比較して *C. albicans* が有意に減少することが示されている⁴⁹⁾。また、ジェルの有効成分であるプロタミン分解物、低分子化ライチポリフェノール、シナモン、シトラール、カプリン酸について大腸菌や黄色ブドウ球菌な

ども抗菌活性を示すことが明らかになっている⁷⁵⁾。ジェル剤型はキャンディと異なり舌を転がす形態ではないため、接着面での舌圧による外的因子の影響は受けにくいと考えられる。したがって本究で使用したジェルは、常在真菌の *C. albicans* のみならず、口腔内細菌に対して抗菌作用を示し口腔衛生の改善効果を発揮するものと考えられた。介護施設や在宅ケアにおいて要介護者における口腔ケアの負担が大きい条件下で、本ジェルは短時間で手軽に安全でおいしく使用できる口腔ケア商品として、より適した剤型であると考えられる。

本研究は要介護者を対象とした研究であったが、被験者全員が 28 日間 1 日 2 回ジェルの摂取を継続することが出来た。歯科医師の所見においても口腔内一般状態の悪化は認められなかった。ジェルの摂取期間に入院した者はいなかった。この結果から今回用いたジェルは、要介護高齢者にとって安全に摂取できる食品と考えられる。

ジェルの摂取前、摂取後の状態について要介護度、障害高齢者自立度、認知高齢者自立度、身体麻痺、移動手段、誤嚥性肺炎罹患既往、食形態、口臭、口腔乾燥の聞き取り調査を行った。摂取期間が 28 日だったため、大きな改善には至らなかったが状態の悪化は無かった。口臭については、もともと口臭がなかった 27 名に、新たな口臭の発現はなく、開始前に口臭があった 21 名のうち 5 名は介入によって改善した。口臭改善者要介護度は要介護 3 が 3 人、要介護 4 が 1 人、要介護 5 が 1 人であり、介護度の違いによる有意差は得られなかった。

年齢と総細菌数の関係については、**図10**、**図11**より経過時間とともにどの年齢でも口腔内総細菌数の減少が見られた。

性別と総細菌数経時変化においては性差間で有意差があることが確認できた(**図12**)。特に摂取前における口腔内環境の悪化は女性の方が顕著に認められた。

口腔内総菌数は男性に比べ女性で有意に高い状態であり、口腔内環境の悪化が指摘されている報告もある^{81,82)}。口腔乾燥や舌痛の主訴を持ち受診をしている患者も男性より女性が多い⁸³⁾。女性の口腔内環境が悪化する要因として、閉経後の女性における唾液分泌能と、女性ホルモンの関与が認められている⁸¹⁾。また体内水分量は男性より女性が有意に低く、起床直後朝食前の口腔粘膜水分量は舌背水分量で男性の水分量と比較して女性が有意に減少していることが報告されている⁸³⁾。しかし、ジェルの摂取により、男女ともに有意に総菌数を減少させることができることから(図9)、男女ともに十分効果を発揮できると考えられた。

アロマ成分含有ジェルは、高齢者に対しても女性に対しても総菌数の減少を引き起こす効果が認められたことから、汎用の高い口腔環境改善剤として応用可能と考えられる。

今回は口腔内総細菌数とジェルの関係を探ったが、誤嚥性肺炎の主要な原因菌である日和見感染菌についても、10項目を評価項目として菌数測定を行った。10項目中感染菌による罹患者が認められた項目は5項目であった。日和見感染菌の感染菌罹患者数は摂取期間の28日間においてMRSAが4名、MSSAが5名、緑膿菌が6名、肺炎桿菌が13名、カンジダ菌が8名だった(表11)。介護施設におけるMRSAの発生については問題視されているが⁸⁴⁾、本製品成分中の低分子化ライチポリフェノールはMRSAの発育をほぼ阻止することが明らかになっている⁷⁷⁾。本研究の測定開始時は4名(4/48 = 8.3%)の検出者がいたが、その後増加することなく測定終了時には2名となっていた(表11)。

今後の課題として、総菌数が減少したメカニズムの解明を通して、アロマ成分含有ジェルの有効性についてさらにデータ取得を行う必要がある。また、要介護高齢者がジェルを長期的に摂取した場合のQOL改善や、介護者の口腔ケア

にかかる負担の軽減にも目を向けてみたい。さらに今回は有意差がつかなかったが、ジェルに含まれる成分には、細菌に対する抗菌試験で有用な成分を含有しており⁸²⁾、今後は、誤嚥性肺炎の主要な原因菌である日和見感染症予防についての有効性検討もすすめる予定である。

表11 日和見感染菌検出数

項目	検出被験者数(n)			期間中の 検出被験者数 (n)
	Baseline	Week 2	Week 4	
MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)	4	3	2	4
MSSA (メチシリン感受性黄色ブドウ球菌)	2	2	3	5
緑膿菌	5	1	1	6
β 溶連菌	0	0	0	0
肺炎球菌	0	0	0	0
<i>H. influenzae</i>	0	0	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	10	11	12	13
<i>S. marcescens</i>	0	0	0	0
<i>B. catarrhalis</i>	0	0	0	0
カンジダ	7	3	3	8

総 括

今後の超高齢社会での医療の在り方を俯瞰すると、従来の「命を助ける」という急性期医療の役割から、医療サービスの提供だけではなく生活を支える公衆衛生分野にまで拡大していくことが求められている。つまり、治療や介護という視点に加えて、予防や備えという日常生活に密着した自発的健康訴求の概念へ広がりつつあるといえる。今後の医療は病院医療から地元密着型の地域医療へ拡大し、薬局も健康サポート薬局に姿を変えていき、対象者も家族や地域にまで広がっていくと考えられる。その一方で、医療が変化しつつも変わらないものも当然ながら存在する。服薬という行為が経口投与・経口摂取を前提とするという事を考えると、服薬支援環境を構築することは薬剤師業務の本質であり、口腔に関する視点は非常に親和性が高い。また、高齢者の誤嚥性肺炎の予防や、服薬補助剤の使用など、日常生活と紐づく口腔内環境の補助方法が確立されていない現状を見れば、公衆衛生の専門職として薬剤師が生活支援を主導することが、今後ますます期待されると考えている。

そこで本研究では、薬剤師が高齢者の服薬支援にかかわる諸問題を日常生活の視点より検証し、その薬学的介入の有用性を明らかにすることを目的として、以下に示す知見を得た。第 1 章では介護施設を対象として服薬時における嚥下補助製品の使用実態を調査し、服薬時のとろみ剤溶解液や服薬ゼリー製品の使用実態や介護者による調整方法などを明らかにした。本研究によって、介護保険施設に入居している高齢者が内服薬を服用する際、補助剤としてキサンタンガム系のとろみ剤溶解液を使用していた現状が明らかになり、内服薬の薬効に及ぼす影響の可能性が併せて示唆された。第 2 章ではとろみ調整食品の調整に使用する溶媒がレボフロキサシン口腔内崩壊錠の崩壊時間、溶出率に及ぼす影

響について検証し、とろみ調整食品を使用した薬剤服用時の有効溶媒を明らかにした。嚥下困難者がとろみ液でレボフロキサシン口腔内崩壊錠を服用する場合、とろみ剤の調製に用いる溶媒として、カゼインを含む牛乳、可溶性固形成分の含量が多いオレンジジュースや味噌汁、カチオンの含有量が多い硬水は適していないことが考察された。第3章では実際にとろみ調整食品を使用する可能性がある中重度の介護高齢者に、不顕性誤嚥の予防という観点よりアロマ成分含有のジェルを作成し、起床時口腔内総細菌数の減少を確立させた。今回用いたジェルは、要介護高齢者にとって安全に摂取できる食品と考えられる。アロマ成分含有ジェルは、性差や年齢を問わず、汎用性の高い口腔衛生改善製品として応用可能と考えられる。これらのことより健康サポート薬局機能に挙げられる日常生活の視点から、服薬支援に薬剤師が関わる必要性を見出した。

病院から在宅へ、個別支援から生活支援へと拡大する医療分野にあって、高齢者の重篤な疾患としての誤嚥性肺炎に関わる口腔内環境に焦点を当て今回の研究テーマとした。

医療機関の内外を問わず、在宅や施設介護も網羅しながら、日常生活の中にあって手軽に身近で安全な方法で口腔ケアを行う手段が切実に求められて来る。つまり、高齢者の生活を病態に応じて日常的に支えるための生活支援の視点及び研究が求められているといわざるを得ない。生活支援の観点からは薬の服用と食品の摂取を区別することなく患者の嚥下機能に応じた最適な方法を提供することは薬剤師の重要な職能であり、生活支援の中にこそ改めて薬剤師の役割が見直され、社会全体に向けた健康支援の大きなインフラとして確立する時代が到来する。

本論文をご高覧いただくにあたり、本研究が公衆衛生の専門職としての薬剤師の新たなスタートとして、その端緒を開くことになれば幸いである。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、最期まで多大なご指導を賜った岐阜薬科大学実践薬学大講座実践社会薬学研究室教授 杉山正教授に深甚なる謝意を表します。

また、帝京平成大学薬学部薬学科教授 富田隆先生、岩手医科大学薬学部 臨床薬学講座 臨床薬剤学分野教授 工藤賢三先生、岩手医科大学 薬学部 医療薬科学講座 創剤学分野助教 松尾泰佑先生に深く感謝致します。

本研究にご協力いただきました社会福祉法人ウエルガーデン理事長 鈴木大先生、ならびに特別養護老人ホームウエルガーデン伊興園諸氏に深謝申し上げます。

本研究に多くのご尽力を頂きました静岡県立大学薬学部薬学科医薬品情報解析学分野教授 山田浩先生、静岡県立大学薬学部薬学科医薬品情報解析学分野助教 古島大資先生に心からの感謝を申し上げます。

本研究にご支援いただいた岐阜薬科大学実践薬学大講座実践社会薬学研究室准教授 林秀樹先生、岐阜薬科大学地域医療薬学寄付講座特任講師 生木庸寛先生に感謝致します。

本研究にご懇切な指導、ご鞭撻を賜りました UHA 味覚糖株式会社代表取締役社長 山田泰正様、執行役員技術開発セクションリーダー松川泰治様、技術開発セクション主任加藤梨那様に心より感謝致します。

最後に本研究を実施する機会を与えて頂きましたウエルシア HD 株式会社代表取締役会長 池野隆光様、ウエルシア薬局代表取締役社長 松本忠久様、取締役 畑和彦様に甚大なる感謝を申し上げます。

引用文献

- 1) 国立社会保障・人口問題研究所. 日本の将来推計人口（平成 29 年推計）. www.ipss.go.jp/pp-zenkoku/j/zenkoku2017/pp29_gaiyou.pdf.（最終アクセス 2020 年 1 月 20 日）.
- 2) 内閣府 高齢社会対策大綱(平成 30 年度 2 月 16 日閣議決定), 第 2 分野別の基本的施策 2 健康・福祉.
<https://www8.cao.go.jp/kourei/measure/taikou/h29/hon-index.html>（最終アクセス 2020 年 1 月 20 日）
- 3) 荒井秀典, フレイルの意義, 日老医誌, 51: 497-501, 2014.
- 4) Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie, MA, Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56: M146-M157, 2001.
- 5) 飯島勝矢, 虚弱・サルコペニア予防における医科歯科連携の重要性: ~新概念「オーラルフレイル」から高齢者の食力の維持・向上を目指す~, 日補綴歯会誌, 7: 92-101, 2015.
- 6) Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa K, Matsuse T, High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan, *J Am Geriatr Soc*, 56: 577-579, 2008.
- 7) Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa K, Matsuse T, High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. *J Am Geriatr Soc* 56: 577-579, 2008.

- 8) 厚生労働省, 平成 29 年 (2017) 人口動態統計 (確定数) の概況,
www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei17/dl/00_all.pdf. (最終アクセス
2020 年 1 月 20 日) .
- 9) 国際連合, 高齢化に関する国際行動計画および高齢者のための国連原則,
1999, <https://www.unic.or.jp/files/elderly.pdf>. (最終アクセス 2020 年 1 月 20 日).
- 10) 平野浩彦, オーラルフレイルの概念構築の経緯, 老年歯科医学, 31: 400-414,
2017.
- 11) 桑澤実希, 米山武義, 佐藤裕二, 北川昇, 今井智子, 山口麻子, 竹内沙和子,
施設における誤嚥性肺炎・気道感染症発祥の関連要因の検討, *Dental Med Res*,
31: 7-15, 2011.
- 12) 米山武義, 鴨田博司, 口腔ケアと誤嚥性肺炎予防, 老年歯科医学, 16, 3-13,
2001.
- 13) 北村哲, 中井雅智, 大谷秀樹, 大畑幸生, 加納洋人, 糸井寛之, 木次谷賢志,
木村礼志, 木村隆夫, 唯野貢司, 下山哲哉, 伊藤邦彦, 小林道也, 保険薬局に
おける高齢者嚥下機能低下の実態調査とリスク因子の解析, 日老薬会誌, 1:
8-13, 2018.
- 14) 奥町恭代, 山下大輔, 肥後智子, 高田俊宏, 一般市中病院で死亡した高度認
知症高齢者の病態および死亡時病名の検討, 日老医誌, 52: 354-358, 2015.
- 15) 篠原治征, 杉浦正, 笹谷賀子, 大澤幸治, 堀川直樹, 急性期病院における誤
嚥性肺炎患者の口腔内細菌叢と栄養状態に関する研究, 日静脈経腸栄会誌,
32: 1334-1339, 2017.
- 16) 大類孝, 高齢者肺炎の現状と新たな予防策, 日老医誌, 51, 222-224, 2014.
- 17) 富田隆, 後藤英和, 吉村勇哉, 坪内良子, 中西利恵, 小島千賀子, 米島美穂子,
吉田正, 田中勝也, 住谷賢治, 幸田幸直, とろみ調整食品が酸化マグネシウ

- ム錠の崩壊と溶出に及ぼす影響, 薬学雑誌, 135: 835-840, 2015.
- 18) 水川真二郎, 患者、家族および医療従事者に対する「高齢者の終末期医療」についての意識調査, 日老医誌, 45: 50-58, 2008.
- 19) 厚生労働省:「患者のための薬局ビジョン」
https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/gaiyou_1.pdf, (最終アクセス 2020年1月20日) .
- 20) 金地夏実, 鈴木学, 國府田真綾, 桑原千明, 福本実咲, 林秀樹, 亀山千里, 生木庸寛, 小原道子, 棚瀬友啓, 杉山正, かかりつけ薬剤師が在籍する薬局の業務分析, 医療薬学, 44: 313-320, 2018.
- 21) 藤谷順子, 摂食・嚥下障害の看護と介護, 薬局, 51, 1350-1355, 2000.
- 22) 大越ひろ, テクスチャー調整食品—最近の傾向と使い方のヒント, 臨床栄養, 51: 178-185, 2004.
- 23) 大越ひろ, 増粘剤(トロミ調整剤)の適切な使用方法, *Med Rehabil*, 57, 132-139, 2005.
- 24) 出戸綾子, 山縣誉志江, 栢下淳, 各種市販トロミ調整食品の物性に及ぼす温度の影響, 県立広島大人間文化紀, 2: 39-47, 2007.
- 25) 中村愛実, 吉田智, 西郊靖子, 林静子, 鈴木靖志, 食材の物性に及ぼす影響から見た市販トロミ調整食品の分類, 栄養学雑誌, 70: 59-70, 2012.
- 26) O’Gara JA, Dietary adjustments and nutritional therapy during treatment for oral-pharyngeal dysphagia, *Dysphagia*, 4: 209-212, 1990.
- 27) Kuhlemeier KV, Palmer JB, Rosenberg D, Effect of liquid bolus consistency and delivery method on aspiration and pharyngeal retention in dysphagia patients, *Dysphagia*, 16: 119-122, 2001.
- 28) Penman JP, A review of the textured diets developed for the management of

- dysphagia, *J Hum Nutr Diet*, 11, 51–60, 1998.
- 29) Garcia JM, Chambers E 4th, Matta Z, Clark M, Viscosity measurements of nectar- and honey-thick liquids: product, liquid, and time comparisons, *Dysphagia*, 20: 325–335, 2005.
 - 30) 森田俊博, 高根浩, 大坪健司, 家入 一郎: 食品用粘度調整剤と嚥下補助剤の薬物動態への影響, *医療薬学*, 37: 13–19, 2011.
 - 31) Mabuchi S, Ouchi S, Suzuki R, Sasaki M, Nakamura M, Izumimoto N, Hakamada T, Toyoshima K, Abe Y, Kaneko E, Shimokado K, Case report of an undisintegrated magnesium oxide tablet in the stool in an elderly patient taking food thickener, *Geriatr Gerontol Int*, 17: 2615–2616, 2017.
 - 32) 富田隆, 後藤英和, 吉村勇哉, 坪内良子, 中西利恵, 小島千賀子, 米島美穂子, 吉田正, 田中勝也, 住谷賢治, 幸田幸直, とろみ調整食品が酸化マグネシウム錠の崩壊と溶出に及ぼす影響, *薬学雑誌*, 135: 835–840, 2015.
 - 33) Tomita T, Goto H, Yoshimura Y, Kato K, Yoshida T, Tanaka K, Sumiya K, Kohda Y, Effect of food thickener on dissolution and laxative activity of magnesium oxide tablets in mice, *Biol Pharm Bull*, 39: 648–651, 2016.
 - 34) Tomita T, Goto H, Sumiya K, Yoshida T, Tanaka K, Kohda Y, Effects of food thickener on the inhibitory effect of voglibose oral-disintegrating tablet on post-prandial elevation of blood sugar levels, *Yakugaku Zasshi*, 136: 1171–1176, 2016.
 - 35) Tomita T, Goto H, Sumiya K, Yoshida T, Tanaka K, Kudo K, Kohda Y, Effect of food thickener on the inhibitory effect of mitiglinide tablets on post-prandial elevation of blood glucose levels, *Dysphagia*, 32: 449–453, 2017.
 - 36) 大越ひろ, トロミ調整食品の基礎知識と使うときに気をつけたいこと, 臨床

- 看護, 35: 506–511, 2009.
- 37) 藤谷順子, 「飲み込む」ケアと口内のケア 摂食・嚥下障害の看護と介護, 薬局, 51: 1350–1355, 2000.
- 38) 大越ひろ, テクスチャー調整食品 最近の傾向と使い方のヒント, 臨床栄養, 105: 178–185, 2004.
- 39) 大越ひろ, 栄養摂取方法 増粘剤(トロミ調整剤)の適切な使用方法, *Med Rehabil*, 57: 132–139, 2005.
- 40) 出戸綾子, 山縣誉志江, 栢下淳, 各種市販トロミ調整食品の物性に及ぼす温度の影響, 県立広島大人間文化紀, 2: 39–47, 2007.
- 41) Nakamura M, Yoshida S, Nishioka Y, Hayashi S, Suzuki YA, Categorization of commercial thickeners on the basis of their effects on the physical properties of foods. *Jpn J Nutr Diet*, 70: 59–70, 2012.
- 42) Tomita T, Sakai A, Sato Y, Takanohashi S, Fukui T, Obara M, Nishimura N, Sasahara S, Tachiki H, Yoshida S, Kudo K, The use of deglutition aids for oral administration of medication in long-term care health facilities. *Jpn J Dysphagia Rehabil*, 23: 37-43, 2019.
- 43) Mabuchi S, Ouchi S, Suzuki R, Sasaki M, Nakamura M, Izumimoto N, Hakamada T, Toyoshima K, Kaneko E, Shimokado K, Case report of an undisintegrated magnesium oxide tablet in the stool in an elderly patient taking food thickener. *Geriatr Gerontol Int*, 17: 2615-2616, 2017.
- 44) 富田隆, 後藤英和, 吉村勇哉, 坪内良子, 中西利恵, 小島千賀子, 米島美穂子, 吉田正, 田中勝也, 住谷賢治, 幸田幸直, とろみ調整食品が酸化マグネシウム錠の崩壊と溶出に及ぼす影響, 薬学雑誌, 135: 835–840, 2015.
- 45) Tomita T, Goto H, Yoshimura Y, Kato K, Yoshida T, Tanaka K, Sumiya K, Kohda Y,

- Effect of food thickener on dissolution and laxative activity of magnesium oxide tablets in mice. *Biol Pharm Bull*, 39: 648–651, 2016.
- 46) Tomita T, Goto H, Sumiya K, Yoshida T, Tanaka K, Kohda Y, Effects of food thickeners on the inhibitory effect of voglibose oral-disintegrating tablets on postprandial elevation of blood sugar levels. *Yakugaku Zasshi*, 136: 1171–1176, 2016.
- 47) The Japanese society of dysphagia rehabilitation. Japanese dysphagia diet 2013 by the JS DR dysphagia diet committee. *Jpn J Dysphagia Rehabil*, 17: 255-267, 2013.
- 48) 仁木良哉, 牛乳酸性ゲルの物性, ミルクサイエンス, 51: 111-120, 2002.
- 49) Asai I, Omoto T, Koda H, Forming of physical property in food with polysaccharides, *J Appl Glycosci*, 43: 385-392, 1996.
- 50) 鈴木基文, 羽山和美, 高橋美貴, 江澤邦夫, 山崎正利, 松川泰治, 來住明宣, 佐藤喜哉, 安部 茂, カンジダ保有高齢者の口腔カンジダ生菌数および口腔内衛生に及ぼすアロマキャンディ摂取の影響に関する研究, *Med Myco J*, 56J: J31-J40, 2015.
- 51) 寺岡加代, 石川正夫, 渋谷耕司, 浅香次夫, 森谷俊樹, 武井典子, 市橋透, 要介護高齢者における舌苔の揮発性硫化物産生能に関する研究, 口腔衛会誌, 48: 261-266, 1998.
- 52) 阪本真弥, 栗和田しづ子, 丸茂町子, 高齢者の口腔乾燥症に関する疫学調査研究, 老年歯学, 11: 81-87, 1996.
- 53) 大泉誠, 年齢と義歯装着に伴う口腔内常在菌叢の変動について, 補綴誌, 38: 1195-1204, 1994.
- 54) 菊谷武, 鈴木章, 稲葉繁, 齊藤昇, 高齢入院患者における舌背上のカンジダについて 摂取食形態, 唾液分泌量との関係, 老年歯学, 13: 23-28, 1998.

- 55) 形山優子, 山本満寿美, 千田好子, 狩山玲子, 誤嚥性肺炎患者の口腔内の状態と口腔ケアおよび口腔と吸引痰からの検出菌に関する実態調査, 環境感染誌, 23: 97-103, 2008.
- 56) 品田佳世子, 寺岡加代, 浅香次夫, JGO Cordeiro, 尾崎文子, 下山和弘, 長尾正憲, 高齢者の *Candida* と *Mutans Streptococci* の口腔内分布および口腔環境との関連性について, 口腔病会誌, 64: 512-517, 1997.
- 57) Budtz-Jorgensen E, Stenderup A, Grabowski M, An epidemiologic study of yeasts in elderly denture wears, community, *Dentistry Oral Epidemiology*, 92: 412-418, 1984.
- 58) Gilbert GH, Heft MW, Duncan RP, Mouth dryness as reported by older Floridians, *Community Dent Oral Epidemiol*, 21: 390-397, 1993.
- 59) Norlen PO, Ostberg H, Bjorn AL, Relationship between general health, social factors and oral health in woman at the age of retirement, *Community Dent Oral Epidemiol*, 19: 296-301, 1990.
- 60) 三浦宏子, 荻安誠, 錠剤の大きさが虚弱高齢者の服薬に与える影響 服薬模擬調査による検討, 日老医誌, 44: 627-633, 2007.
- 61) 小城明子, 柳沢幸江, 植松 宏. 高齢者の嚥下直前の食塊水分量に関する研究—若年者との比較検討—, 老年歯医, 20: 25-33, 2005.
- 62) 山近重生, 山本健, 山田浩之, 前田伸子, 中川洋一, 口腔カンジダへ及ぼす唾液分泌機能低下の影響, 歯薬療法, 29: 15-20, 2010.
- 63) 玉置盛浩, 山本一彦, 福辻智, 石田純一, 柳生貴裕, 堀田聡, 仲川卓範, 露木基勝, 川上正良, 桐田忠昭, 口腔水分計を用いた口腔粘膜湿潤度に関する臨床的検討, 日口腔科会誌, 56: 234-240, 2007.
- 64) 山本一彦, 仲川卓範, 露木基勝, 堀田聡, 栗原都, 井上公秀, 前田雅彦, 山川

- 延宏, 桐田忠昭, 口腔乾燥症患者における保湿ジェルの効果, 日口腔粘膜会誌, 11: 1-7, 2005.
- 65) Odds FC, "Candida and Candidosis: A Review and Bibliography," Bailliere Tindale, London, 1-152, 1998.
- 66) Meitners SW, Bowen WH, Haidaris CG, Oral and esophageal *Candida albicans* infection in hyposalivatory rats, *Infect Immun*, 58: 2228-2236, 1990.
- 67) 上野尚雄, 鄭漢忠, 大類晋, 中河律子, 八角直, 泉山ゆり, 戸塚靖則, 口腔微生物叢と健康との関連についての研究(第1報) 老人保健施設入所高齢者における口腔微生物叢について, 老年歯学, 14: 265-269, 2000.
- 68) 二宮健太郎, 羽山和美, 石島早苗, 高橋美貴, 栗原順一, 安部茂, ピネン-4-オールと中鎖脂肪酸カプリン酸の併用による *Candida albicans* の菌糸形発育阻止作用とマウス口腔カンジダ症への治療効果, 薬学雑誌, 33-140, 2013.
- 69) 奥田克爾, 老人性肺炎と口腔細菌—予防のための抗菌性洗口剤—, 日歯医師会誌, 49: 4-12, 1996.
- 70) 上田貴之, 須藤るり, 渡邊幸子, 田嶋さやか, 竜正大, 田坂彰規, 大神浩一郎, 櫻井薫, 口腔ケア用ジェルを併用した舌清掃による要介護高齢者の舌苔除去効果, 老年歯学, 27: 366-372, 2013.
- 71) Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T, Sasaki H, Oral care and pneumonia. Oral Care Working Group. *Lanset*, 354: 515, 1999.
- 72) Terpenning, M. S., Taylor, G. W., Lopatin, D .E., Kerr, C. K., Dominguez, B. L., Loesche, W. J. Aspiration pneumonia: dental and oral risk factors in an older veteran population, *J Am Geriatr Soc*, 49: 557-563, 2001.
- 73) 田中宏司, 各種洗口液のプラークの付着抑制効果に関する研究, 日歯周誌, 30: 383-398, 1988.

- 74) Lindhe J, Koch G, The Effect of Supervised Oral Hygiene on the Gingiva of Children. Lack of prolonged effect of supervision, *J Periodont Res*, 2, 215-220, 1967.
- 75) 羽山和美, 高橋美貴, 鈴木基文, 江澤邦夫, 山崎正利, 松川泰治, 來住 明宣, 佐藤喜哉, 安倍 茂. アロマキャンディのカンジダ発育阻止能とマウス腔カンジダ症に対する防御効果, *Med Mycol J*, 56J: J23-J29, 2015.
- 76) 安部茂, 佐藤祐一, 井上重治, 石橋弘子, 丸山奈保, 滝沢登志雄ほか. 植物油, とくにレモングラス精油および構成テルペノイド citral の抗 *Candida albicans* 作用, *日医真菌会誌*, 44: 285-291, 2003.
- 77) 羽山和美, 石橋弘子, 北館健太郎, 山崎正利, 安部 茂. 口腔カンジダ症に対する Oligonol の効果, *日医真菌会誌*, 51: 137-142, 2010.
- 78) 高橋美貴, 井上重治, 羽山和美, 二宮健太郎, 安部 茂. 中鎖脂肪酸カプリン酸の *Candida* 菌糸形発育阻止作用と口腔カンジダ症治療効果, *日医真菌会誌*, 53: 255-261, 2012.
- 79) Taniguchi Y, Takizawa T, Ishibashi H, Sagawa T, Arai R, Inoue S, Yamaguchi H, Abe S, Therapeutic effects on murine oral candidiasis by oral administration of Cassia (*Cinnamomum cassia*) preparation, *Jpn J Med Mycol*, 51: 13-21, 2010.
- 80) 中川洋一, 山近重生, 羽山和美, 鈴木基文, 松川泰治, 安部 茂. シトラール, シンナムアルデヒド, オリゴノール®, カプリン酸を含有する飴の口腔カンジダ症に対する効果, *歯薬療法*, 37: 101-107, 2018.
- 81) 庵原啓司, 河原崎正貴, 古賀倫子, 関戸治知, 江成宏之. アルギニンリッチな配列を有する新規抗カンジダ活性ペプチド, *防菌防黴*, 37: 413-420, 2009.
- 82) 今野昭義, 伊藤永子, 岡本美孝, 加齢による唾液腺の変化と口内乾燥症, *日耳鼻会報*, 91: 1837-1988, 1988.

- 83) 老木浩之, 山本悦生, 大村正樹, 日野恵, 水上千佳司, 小形哲也, 宗田由紀, 田辺牧人, 池窪勝治. 口腔内諸症状と唾液分泌能, 口咽科, 6: 151-157, 1994.
- 84) 齊藤美香, 小野由起子, 北村信隆, 山口雅庸, 齊藤力, 高齢者の口腔粘膜水分量に関する研究(第2報) 施設入所高齢者の口腔粘膜水分量の調査, 老年歯学, 23: 97-105, 2008.

略 語

WAMNET	Welfare and medical service NETwork system
MgO	Magnesium oxide (酸化マグネシウム)
OD	Orally disintegrating (口腔内崩壊)
L-OD	レボフロキサシン OD 錠 500mg 「トーワ」(東和薬品株式会社、製造番号：B015)
TQ	つるりんこ Quickly (株式会社クリニコ)
XG	キサタンガム (MP Biomedicals, Inc)
LST	Line Spread Test
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)
MSSA	Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus (メチシリン感受性黄色ブドウ球菌)