イソソルビドのゼリー化の試み

一服薬コンプライアンス向上のためにー

桎葉 恵子・瀬尾 徹・坂 直樹

Study for Making Isosorbide Jelly to Increase Compliance

Keiko Kashiba, Toru Seo and Naoki Saka

(Takarazuka Municipal Hospital)

Pathophysiology of Meniere's disease has been thought to be endolymphatic hydrops. Osmotic diuretics are a reasonable medication for Meniere's disease to reduce the hydrops. Isosorbide (Isobide®) is widely used to treat Meniere's disease. However, some patients with Meniere's disease cannot drink Isosorbide, because of the bitter taste. They feel discomfort of the mouth and throat after drinking. If such discomfort is alleviated, medication compliance should increase. We compared ease of drinking between original liquid Isosorbide (ISO-L) and Isosorbide jelly (ISO-J).

Subjects were 12 normal healthy volunteers who had never drunk ISO-L (normal group) and 4 patients with Meniere's disease who had already drunk it (patients group). Each subject drank ISO-L and ISO-J. Then they evaluated the score for ease of drinking of both medicines. Score 1; easy to drink, score 2; able to drink with slightly discomfort, score 3; able to drink with severe discomfort, score 4; unable to drink.

In 9 of 12 subjects of the normal group, the scores of ISO-J were smaller than those of ISO-L. In all subjects of the normal group, the score of ISO-J was no larger than that of ISO-L. One subject could not drink ISO-L (score 4) but could drink ISO-J (score 3). In 2 of 4 subjects in the patients group, the score of ISO-J was improved over that of ISO-L. However, in one subject the score of ISO-J was larger than that of ISO-L.

It was suggested that patients who cannot take ISO-L, can take ISO-J. Jelly formation is useful to increase Isosorbide compliance. To further avoid bitter taste, quick swallowing of ISO-J after chewing twice or three times is needed.

Key words : jelly, isosorbide, Meniere's disease

はじめに

山川¹⁾による側頭骨病理の報告によって、メニエール病の本態は内リンパ水腫であると考えられている。そのためメニエール病の治療に、内リンパ水腫の軽減の目的で利尿剤を投与することは合目的である。本邦における内服薬でメニエール病の適応がある利尿剤は、アセタゾラミドとイソソルビドのみであるが、メニエール病の治療についてはイソソルビドがもっとも使いやすい薬剤で

あるとされる²⁾。市販のイソソルビドの剤形は70%の液剤(イソバイド®)で、独特の苦味がある。そのため、内服が困難である患者も存在する。以前より、冷やしたり、レモン汁で味付けたり、希釈することで飲みやすくなるとされており³⁾、また最近では、オレンジジュース、リンゴ酢ジュースによる希釈が飲みやすくなるとの報告もある⁴⁾。しかし、これらの工夫を講じて、なお内服できないと訴える患者もいる。苦味のある薬剤の内服に対

して、カプセル化、錠剤化、オブラート包装などで、苦味を隠蔽する方法が知られている。しかしイソソルビドのような液剤についてはこれらの方法は不可能である。われわれは、イソソルビドは苦味が口中、咽頭に残存し、内服後の不快感を訴えることが多い点に着目し、薬剤を口中、咽頭に残存させないようにゼリー化し一気に嚥下させることでこの不快感が除去できるのではないかと考えた。今回、イソソルビドのゼリー化を試み、イソソルビド原液との飲みやすさの比較を行ったので報告する。

予備実験

市販の調理材料を用いイソソルビド液をゼリー化できるかどうかを検討した。

方 法

市販の粉ゼラチン(コープゼラチン, 株式会社ニッポ), 板ゼラチン(ゼラチンリーフ, マルハ株式会社), 味付きゼラチン(カップゼリーグレープフルーツ味, 伊那食品工業株式会社), 粉寒天(コープぶるっと寒天の粉, 伊那食品工業株式会社), 棒寒天(かんてん, 松木寒天産業株式会社)を用いた(図1)。配合比率は製品の説明書に準じ, おおむねイソソルビド液 100 ml に対しゼラチンは 4 g, 寒天は 2 g とした。

図 1 市販のゼラチン, 寒天の素。上段左より粉ゼラチン, 板ゼラチン, 味付きゼラチン, 下段左より粉寒天, 棒寒天を示す。

結 果

ゼラチン, 寒天ではゼリー化可能であったが, 味付きゼラチンではゼリー化は不可能であった。そこで次の研究については, ゼラチン, 寒天を用いてゼリー化を行い, これらをイソソルビドゼリーと呼ぶこととした。

方法と対象

ゼリーは混合するゼラチン, 寒天の量によって硬度が異なることが知られており, ゼリーの性状と飲みやすさについて検討した。作製したイソソルビドゼリーは次の 5 種類である。ゼリー A: イソソルビド液 180 ml にゼラチン 4 g 配合, ゼリー B: イソソルビド液 180 ml にゼラチン 8 g 配合, ゼリー C: イソソルビド液 180 ml にゼラチン 12 g 配合, ゼリー D: イソソルビド液 180 ml に寒天 2 g 配合, ゼリー E: イソソルビド液 180 ml に寒天 4 g 配合とした(図 2)。なお配合する量が多いほどゼリーは硬くなる。

対象は健康成人 12 名(男性 5 名, 女性 7 名)メニエール病患者 4 名(男性 1 名, 女性 3 名)である。いずれも当院およびその関連施設の職員であり, 事前にこの研究の目的, 方法およびイソソルビドの薬理作用などを十分に説明した上で, 同意を得たものである。それぞれの被検者に, あらかじめイソソルビド液を内服したあと, 各イソソルビドゼリーを内服させ, その飲みやすさについて評価させた。この際に, 個人の嗜好による好き嫌いの評価ではなく, 飲みやすさの評価である旨を説明した。また, 飲みやすさの評価は次の 4 段階に点数化した。1: 飲めない, 2: かなり抵抗があるが飲める, 3: 少し抵抗があるが飲める, 4: 抵抗なく飲める。

結 果

正常人, メニエール病患者における飲みやすさの評価を示す(表 1, 表 2)。個人間においてもゼリーの性状によるばらつきが大きく, ある程度嗜好が含まれると思われる。そこで, 各個人で最も飲みやすかった評価をイソソルビドゼリーの評価とした(図 3, 図 4)。正常人について検討すると, 12 名のうち 9 名はイソソルビドゼリーの方が飲みやすいと答えた。また 4 点をつけたものはイソソルビド液では 1 名であったが, イソソルビドゼリーでは 4 名であった。3 名はイソソルビド液, イソソルビドゼリーの点数は変化がなかった。イソソルビドゼリーの方がイソソルビド液より点数が低かったものはなかった。

a

b

c

- 図 2 a: 準備するもの: 調理用コンロ, 調理用鍋, 搅拌棒, 計量カップなど, 材料: イソソルビド液, 市販のゼラチンあるいは寒天.
- b: 製品の説明書に従って作製する. ゼラチンでは, 計量したイソソルビド液を鍋に入れコンロでいったん加熱し, 決められた量のゼラチン末を混入し搅拌する. 容器に移し替え冷蔵庫で冷却すると数十分で硬化する. 寒天の場合も同様であるが混入後常温で硬化する.
- c: 完成したイソソルビドゼリー. 1 回内服量 (イソソルビド液 30 ml に相当) を示す.

た. またイソソルビド液を飲めないと答えた 1 名は, イソソルビドゼリーは何とか飲めると答えた. メニエール病患者について検討すると, 4 名中 2 名はイソソルビドゼリーの方が点数は高かった. 別の 1 例はイソソルビド液, イソソルビドゼリーともに 4 点をつけていた. ただし 1 例は, イソソルビド液の方が点数は高かった. イソソルビド液を飲めないと評価したものはなかった.

考 察

われわれはイソソルビド液が飲みにくいあるいは飲めないという理由として, 服薬後の口内の不快感によるものが重要であると考えた. このようなコンプライアンスが良好でない薬剤として血清カリウム抑制剤のカリメート[®]が知られている. カリメートは甘みを加え, 味付け

しゼリー化することでカリウム抑制効果には影響を及ぼさずコンプライアンスの改善がみられたという報告がある⁵⁾⁶⁾. 今回のイソソルビドのゼリー化は, この報告にヒントを得たものである.

本来は液剤であるイソソルビドのゼリー化は, 剤形の変化ととらえると, もとの薬剤と成分, 効能について同等なものであるのかが問題となる. 本研究の目的はコンプライアンスの向上への試行であり, 今回はこれらの点について検討していない. ゼラチンは動物性タンパク由来のコラーゲンであり, 体温で容易に融解し, また体内に吸収されることが知られる. 一方, 寒天は海藻類から抽出された多糖体アガロースを主成分とした食物繊維であり, 寒天自体は体内に吸収されない. このようにゼラチンと寒天との間には, 経口摂取後の吸収につい

表 1 健康成人におけるイソソルビド液, 各種イソソルビドゼリーの飲みやすさ.

ID	年齢	性	イソソルビド液	ゼリー A	ゼリー B	ゼリー C	ゼリー D	ゼリー E
1	32	女	4	2	3	4	2	4
2	34	女	2	1	3	2	3	2
3	43	男	2	3	4	3	3	3
4	53	女	2	3	4	3	4	3
5	31	女	2	2	3	4	3	3
6	27	女	3	3	3	3	2	3
7	36	女	3	3	4	4	3	2
8	42	女	2	2	3	3	2	3
9	52	男	3	2	2	2	2	3
10	35	男	2	3	3	3	4	2
11	38	男	2	3	3	4	3	3
12	33	男	1	2	2	2	2	2

表 2 メニエール病患者におけるイソソルビド液, 各種イソソルビドゼリーの飲みやすさ.

ID	年齢	性	イソソルビド液	ゼリー A	ゼリー B	ゼリー C	ゼリー D	ゼリー E
MD1	54	女	4	2	3	2	3	3
MD2	45	女	2	3	4	3	4	3
MD3	40	女	4	2	4	4	2	3
MD4	38	男	2	3	3	3	2	3

ては差異がみられる。しかし両者ともに嚥下困難症例に対する食物や薬剤のゼリー化にしばしば用いられていることから、ゼリー化したイソソルビドは体内に吸収される、同様の効能が期待できるものと考えた。

本研究の結果より、イソソルビド液の内服に抵抗を示

す患者に対し、イソソルビドゼリーによって内服の苦痛を軽減できる可能性がある。ただし多くの患者はイソソルビド液を内服することが可能であり、すべての患者にゼリー化を勧める必要はないと考える。すなわち、ゼリー化の問題点として、慣れないと作製は容易ではないこと、

図 3 健康成人におけるイソソルビド液, イソソルビドゼリーの飲みやすさ.

図 4 メニエール病患者におけるイソソルビド液, イソソルビドゼリーの飲みやすさ.

ゼラチンを用いた場合常温では溶けてしまうので冷所保存が必要であること、固形であり携帯に不便であること、1回30mlのイソソルビド液を内服するとすればゼリーとしては決して少ない量ではないこと、などが挙げられ、これらの点においてはイソソルビド液の方が優れると考えるからである。

また、メニエール病患者については、今回の対象はすべてすでにイソソルビド液を内服している患者であるので、イソソルビド液を飲むことに慣れているためか、ゼリー化しない方が飲みやすいと答えたものもあった。この点からも必ずしもすべての患者に対しゼリー化のメリットはあるわけではなく、ひとたび慣れてしまえば決して飲みにくい薬剤ではないといえる。

イソソルビドゼリーは数回咀嚼してしまうと苦味が口の中に広がってしまい、苦味を感じにくくさせるというゼリー化のメリットが失われる。菓子としてのゼリーとは異なり、あまり味わおうと咀嚼することなく2,3回の咀嚼の後にただちに嚥下する必要がある。そのためには各個人の嗜好に応じた硬さのゼリーを作成する必要がある。また市販のフレーバーで味付けすることで、さらに苦味を抑制することも可能と考えられるが、味に関しては個人の嗜好が強いと考えられ、今回はイソソルビド液を単にゼリー化したものについてのみ評価した。ただし、適切な味付けによって、さらにコンプライアンスを向上させることができる可能性はある。

まとめ

- 1) イソソルビドをゼリー化することができた。
- 2) 健康成人12名のほとんどがイソソルビド液よりイソソルビドゼリーが飲みやすいと答えた。1名はイソソルビド液を飲めないと答えたが、ゼリー化することで内

服が可能であった。

3) すでにイソソルビド液を飲んでいる患者の多くも、ゼリーの方が飲みやすいと答えた。しかし、ゼリー化しない方が飲みやすいと答えたものもあった。

4) イソソルビドゼリーは数回咀嚼すると苦味が広がるので、2,3回の咀嚼の後ただちに嚥下することで、さらに苦味を感じにくくさせることができる。

なお本論文の一部は第62回日本めまい平衡医学会(平成16年11月18,19日,高崎市)で発表した。

参考文献

- 1) 山川強四郎:メニエール氏症候ヲ呈セシ患者ノ聴器.大日耳鼻 44:2310~2312,1938.
- 2) 宮田英雄,久世文也,水田啓介,他:メニエール病に対する利尿剤による治療. Equilibrium Res 60:435~452,2001.
- 3) 厚生省前庭機能異常調査研究班:メニエール病の診断・検査・治療に関する表.メニエール病に対するイソソルビド使用のための参考資料. Equilibrium Res Suppl 7:147~149,1991.
- 4) 大井一弥,加藤隆児,小島さおり,他:イソソルビド(イソソルビド®)内用液剤の服用改善効果と情報提供書の作成.日病薬誌 39:451~452,2003.
- 5) 法岡貴子,雑賀弘子,湯川彰英,他:高カリウム血症透析患者へのカリメート®ゼリーの使用経験.診療と新薬 29:514~520,1992.
- 6) 佐々木由美,野田幸蔵,木建直哉,他:ペクシーを用いたカリメートゼリーによる高カリウム血症の是正について.診療と新薬 31:1911~1914,1994.

原稿受付:平成17年6月2日
原稿採択:平成17年8月10日
別刷請求先:極葉恵子
〒665-0827 宝塚市小浜4-5-1
宝塚市立病院耳鼻咽喉科