

## 平成30年度学部学生による自主研究奨励事業研究成果報告書

ふりがな 氏名	やすい まき 安井 麻姫	学部 学科	薬学部 薬学科	学年	3年
ふりがな 共同 研究者氏名	いその ともみ 磯野 友美	学部 学科	薬学部 薬学科	学年	3年
	かげやま ひろと 影山 寛人		薬学部 薬学科		3年
	なかむら ほのか 中村 穂香		薬学部 薬学科		3年
アドバイザー教員 氏名	仁木 一順	所属	薬学部		
研究課題名	小児でも苦い薬を簡単に飲めるように！ ～視覚・嗅覚への刺激で味を変えられないか？～				
研究成果の概要	研究目的、研究計画、研究方法、研究経過、研究成果等について記述すること。必要に応じて用紙を追加してもよい。(先行する研究を引用する場合は、「阪大生のためのアカデミックライティング入門」に従い、盗作剽窃にならないように引用部分を明示し文末に参考文献リストをつけること。)				

**【研究目的】**

医薬品の苦味は患者の負担となるのみならず、アドヒアランスの低下による治療効果の低下につながりうる<sup>1</sup>。特に、嚥下機能が未発達な上に薬の意義を理解できない小児にとって、苦くて服用できない薬はストレス以外の何物でもなく、服薬を介助する家族にとっても大きな負担となる。このような場合には、他の食べ物や飲み物と一緒に服用する、服薬補助ゼリーやオブラートを使用するなどの工夫が試みられることがあるが、薬が飲食物に溶け出すことで苦味が増強する場合や、幼少期に薬を混ぜて飲ませた食材が後々苦手になるなどの心理的影響を引き起こす恐れもある。一方で、ヒトの感覚器官の内、味覚に大きく関与するものが視覚や嗅覚であるといわれている<sup>2-5</sup>。そこで私達は、小児の新たな服薬支援法の開発につなげるために、苦味をマスクしうる視覚、嗅覚刺激に関する知見の集積を試みている。しかし、このような取り組みは前例がないため、まずはパイロットスタディを実施する必要がある。そのため、今回はパイロットスタディを実施するにあたって必要となる種々の条件を検討したので、その結果を報告する。

**【研究方法】****1.実験に用いる苦味溶液濃度の検討**

過去の報告<sup>6</sup>を参考にし、3段階の濃度（0.015%、0.0075%、0.00375%）のキニーネ水溶液を調製し、それぞれをボランティア4名に味わってもらい、7段階（-3：とても苦い～+3：とても甘い）の官能試験において-1（やや苦い）に該当すると思われる濃度を回答してもらった。

**2.甘味を感じる画像、においの選抜**

3種類（ショートケーキ、ロールケーキ、みかんケーキ）の180° Virtual reality (VR) 画像を、また、4種類（オレンジスイート、オレンジブラッド、マンダリン、カモミールローマン）のにおいをボランティア10名に体験してもらい、甘味を感じそうな順について回答してもらった。VR画像の閲覧には、スマートフォン（Galaxy S7 edge）とヘッドセット（Zeiss VR ONE Plus）を用いた。なお、VR画像の撮影には、Galaxy GEAR 360（Samsung）を用い、においはそれぞれのボトル（5 mL）を鼻に近づけてもらうことで嗅いでもらった。

### 3. VR 画像が苦味に与える影響の検討

ボランティア 5 名を対象とした。ボランティアはまずスクリーニングのための味覚検査を受け、次に、ベースラインとなる味を提示された後、苦味に関する評価を行った。各行程の詳細は以下に記載した。

#### (i) スクリーニングのための味覚検査

テーストディスク® (三和化学研究所) を用いた全口腔法を実施した。甘味、塩味、酸味、苦味の 4 基本味について 5 段階の濃度がキットとして設定されており、ボランティアは、低濃度の溶液 (No.1) から順に口腔内に 0.5 mL 滴下され、その味を 4 種類 (甘味、塩味、酸味、苦味) の中から選択回答した。正答できなかった場合は、濃度を 1 段階高くし、再度口腔内へ 0.5 mL 滴下した。これを正答するまで繰り返し、正答した濃度の段階により味覚機能を判定した。味質を変える場合は、口腔内を水ですすぎ、1 分以上間隔をあけて検査を実施した。テーストディスク®の添付文書に基づき、3 段階目 (No.3) 以内で正答できた場合を味覚正常と判定することとした。

#### (ii) ベースラインとなる味の提示

ボランティアにシヨ糖 20%水溶液およびキニーネ 0.1%水溶液を味わってもらうことで、官能試験の基準 (シヨ糖 20%水溶液を+3, キニーネ 0.1%水溶液を-3) を提示した。味わう順番はシヨ糖水溶液、キニーネ水溶液の順とした。味質を変える場合は、口腔内を水ですすぎ、1 分間の間隔をあけた。

#### (iii) 苦味についての評価

ボランティアはまず、キニーネ 0.00375%水溶液を味わい、服用直後および服用 15、30 秒後において苦味に関する 11 段階 (0: 全く苦く [甘く] ない~10: とても苦い [甘い]) の Numerical Rating Scale (NRS) 評価の官能試験を行った (測定条件①)。その後、ボランティアは 180°VR 画像 (ケーキ[測定条件②]、星[食べ物に関係のない画像として]測定条件③) を閲覧しながら、キニーネ 0.00375%水溶液を味わった。ボランティアは VR ヘッドセットを装着し次第すぐにキニーネ 0.00375%水溶液をテイスティングし、服用直後および 15、30 秒後において苦味についての評価を行った。星空画像閲覧時には、キニーネ 0.00375%水溶液をテイスティングした後に、シヨ糖 20%水溶液をテイスティングし、服用直後および 15、30 秒後において苦味についての評価を行った (測定条件④)。なお、各味質のテイスティング後は口腔内を水ですすぎ、1 分間の間隔をあけて検査を実施した。上記の各測定条件を Table 1 にまとめた。

### 4. 統計解析

甘味を感じそうなにおい順について、1 位から 4 位まで順に 4 点、3 点、2 点、1 点を付与し、各においの平均得点をクラスカルワールス検定により比較した。また、各測定条件、各テイスティング後経過時間における NRS、官能試験のスコアは、ウィルコクソンの符号順位検定により比較した。

Table 1. 苦味についての評価時の測定条件

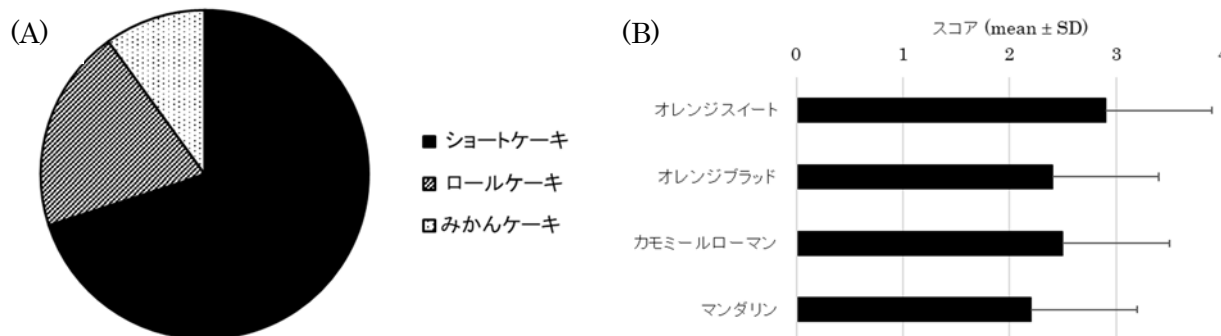
	VR ヘッドセット装着	閲覧 VR 画像	味質
条件①	-	なし	0.00375%キニーネ水溶液
条件②	+	ショートケーキ	0.00375%キニーネ水溶液
条件③	+	星空	0.00375%キニーネ水溶液
条件④	+	星空	20%シヨ糖水溶液

**【結果】****1. 実験に用いる苦味溶液濃度の検討**

ボランティア 5 名全員が、0.00375%のキニーネ水溶液が官能試験において-1 に該当すると回答した。

**2. 甘味を感じる画像、においの選抜**

アンケート結果を Fig. 1 に示す。ショートケーキが最も甘く感じそうだという回答が 7 名 (70%) で最多であった (Fig. 1A)。最も甘く感じるにおいについては、オレンジスイートが  $2.9 \pm 0.6$  点 (mean  $\pm$  standard deviation, SD) と最高であった。4 種類のにおい間の平均得点には、有意な差が認められなかった (Fig. 1B,  $p = 0.57$ )。



**Fig. 1** 甘味を感じる画像、においに関するアンケート結果

(A)最も甘く感じた画像, (B)最も甘く感じたにおい

**3. VR 画像が苦味に与える影響の検討**

苦味についての評価結果を Table 2 に示す。甘味に関する NRS では、どの測定条件下およびテイスティング後経過時間でも、その値は 0 (全く甘くない) であった。苦味に関する NRS では、どのテイスティング後経過時間においても、測定条件①と②の間で有意に、測定条件②の値の方が低かった [条件① vs. 条件② (Median [95% confidence interval, CI]) ; 0 s: 4.0 [1.3] vs. 3.0 [1.3],  $p = 0.04$ , 15 s: 4.0 [1.3] vs. 3.0 [1.3],  $p = 0.04$ , 30 s: 3.0 [1.6] vs. 2.0 [1.6],  $p = 0.04$ , Table 3]。また、どの測定条件下においても、テイスティング直後に比べ 30 秒後では、スコアが低下した。

官能試験では、テイスティング直後および 15 秒後には、測定条件①と②の間で変化は認められなかったものの、テイスティング 30 秒後では、甘味を示す傾向に有意なスコアの増加が認められた [条件① vs. 条件② (Median [95% CI]) ; 0 s: -1.0 [0.4] vs. -1.0 [0.4],  $p = N/A$ , 15 s: -1.0 [0.4] vs. -1.0 [0.4],  $p = N/A$ , 30 s: -1.0 [0.4] vs. 0.0 [0.4],  $p = 0.04$ , Table 4]。苦味についての NRS、官能試験のいずれでも、測定条件 1 と 3 の間には、どのテイスティング後経過時間においても変化がみられなかった。

また、測定条件④では、官能試験においてテイスティング直後、15 秒後でその値は 3 であったが、テイスティング 30 秒後では、その値は 1 に有意に変化していた (Table 5)。

**Table 2. 甘味についての NRS**

Median (95%CI)	条件①	条件②	条件③	p-value
0 s	0 (N/A)	0 (N/A)	0 (N/A)	①vs.②: N/A, ①vs.③: N/A
15 s	0 (N/A)	0 (N/A)	0 (N/A)	①vs.②: N/A, ①vs.③: N/A
30 s	0 (N/A)	0 (N/A)	0 (N/A)	①vs.②: N/A, ①vs.③: N/A
p-value	0 s vs. 15 s: N/A, 0 s vs. 15 s: N/A, 0 s vs. 15 s: N/A, 0 s vs. 30 s: N/A 0 s vs. 30 s: N/A 0 s vs. 30 s: N/A			

Abbreviation: NRS, Numerical Rating Scale; CI, confidence interval; N/A, not applicable

**Table 3. 苦味についての NRS**

Median (95%CI)	条件①	条件②	条件③	p-value
0 s	4.0 (1.3)	3.0 (1.3)	4.0 (1.7)	①vs.②: 0.04
15 s	4.0 (1.3)	3.0 (1.3)	4.0 (1.7)	①vs.②: 0.04
30 s	3.0 (1.6)	2.0 (1.6)	3.0 (1.6)	①vs.②: 0.04
p-value	0 s vs. 15 s: N/A, 0 s vs. 15 s: N/A, 0 s vs. 15 s: N/A, 0 s vs. 30 s: 0.07 0 s vs. 30 s: 0.07 0 s vs. 30 s: 0.04			

Abbreviation: NRS, Numerical Rating Scale; CI, confidence interval; N/A, not applicable

**Table 4. 官能試験**

Median (95%CI)	条件①	条件②	条件③	p-value
0 s	-1.0 (0.4)	-1.0 (0.4)	-1.0 (0.7)	①vs.②: N/A
15 s	-1.0 (0.4)	-1.0 (0.4)	-1.0 (0.7)	①vs.②: N/A
30 s	-1.0 (0.4)	0.0 (0.4)	-1.0 (0.4)	①vs.②: 0.04
p-value	0 s vs. 15 s: N/A, 0 s vs. 15 s: N/A, 0 s vs. 15 s: N/A, 0 s vs. 30 s: N/A 0 s vs. 30 s: 0.04 0 s vs. 30 s: 0.18			

Abbreviation: CI, confidence interval; N/A, not applicable

**Table 5. 条件④における苦味についての評価**

Median (95%CI)	NRS (甘味)	NRS (苦味)	官能試験
0 s	6.0 (1.3)	0 (N/A)	3.0 (0.5)
15 s	6.0 (1.3)	0 (N/A)	3.0 (0.5)
30 s	4.0 (1.1)	0 (0.8)	1.0 (0.5)
p-value	0 s vs. 15 s: N/A, 0 s vs. 30 s: 0.04	0 s vs. 15 s: N/A, 0 s vs. 30 s: 0.18	0 s vs. 15 s: N/A, 0 s vs. 30 s: 0.04

Abbreviation: NRS, Numerical Rating Scale; CI, confidence interval; N/A, not applicable

**【考察】**

ボランティア 5 名中全員から、0.00375%のキニーネ水溶液が官能試験において-1 に該当するとい

う回答が得られたことから、実験に用いる苦味溶液としてこの濃度が妥当だと考えられた。甘味を感じる画像、においの選抜の検討の結果、ショートケーキの画像、オレンジスイートのにおいを実験に用いるのが適切であろうと考えられた。ケーキは、Muto ら<sup>7</sup>が報告した、4 歳児、5 歳児の嗜好性が高い飲食物の内、4 歳児の第 2 位、5 歳児の第 4 位に入っており、小児に受け入れられやすい視覚情報であると考えられる。

VR 画像が苦味に与える影響の検討した結果、苦味に関する NRS では、どのテイasting後経過時間においても、測定条件①に比べて条件②では苦味が軽減していた。さらに、官能試験でも、テイasting 30 秒後においては、甘味を感じる方向にスコアが変化していたため、ケーキの VR 画像を見ることによって苦味が軽減された可能性が示唆された。視覚と味覚は関連していることが報告されており、坂井らは、ジュースの甘さや酸っぱさを評定する際に、ジュースと同時に果物の写真を提示すると、写真を提示されない時に比べて甘さや酸っぱさの評定値が上昇することを明らかにしている<sup>5</sup>。

今回、キニーネ水溶液の味が次の味質をテイastingする際に残っている気がするという感想が得られた。また、測定条件④において、テイasting直後に比べ 30 秒後では、苦味を感じる方にスコアが有意に変化していたことから、苦味が口に残りやすかったのではないかと推察される。本検討で使用した検査キット（テーストディスク<sup>®</sup>）の添付文書では、「残味を防ぐため水でよく含嗽させた後、1 分間以上の間隔をおき、次の味質へ移る。」と記載されているため、まず本検討では 1 分間の間隔を設定した。しかし、テーストディスク<sup>®</sup>で定められているこの時間設定は、ろ紙ディスク法という少量の溶液を用いた検査法を行う場合の設定なので、本検討のような、ろ紙ディスク法よりも多くの溶液を用いる全口腔法を行う場合には、適切な時間間隔を検討する必要があると考えられた。一方、本検討ではテイasting直後、15 秒後、30 秒後の 3 点でテイastingを行った結果、テイasting直後と 15 秒後には変化がなく、30 秒後には有意に苦味スコアが低下した。さらに、ボランティア全員から、15 秒で回答するのは時間が短すぎるという感想が得られた。小林ら<sup>8</sup>が、メトホルミンの味について官能試験を行った際には、テイasting直後と 15 秒後で有意な差が得られていた。この研究では、官能試験のみであり NRS は用いられていない。本検討では、官能試験に加え NRS も実施したので、時間的余裕がなくなってしまったと思われる。これらの結果を踏まえると、テイasting 30 秒後に苦味に関する評価を行うのが望ましいと考えられた。しかし、小児にとって苦いとされている代表的な粉薬であるジスロマック<sup>®</sup>細粒は、苦味をマスクするためのコーティングが施されているため、苦味が後から出てくるという特徴がある。従って、今後の検討では、本結果を考慮しつつ、実薬に応じた回答時間の設定も必要であると考えられる。

苦味についての NRS、官能試験のいずれでも、測定条件①と③の間には、どのテイasting後経過時間においても変化がみられなかったこと、ならびに、測定条件④での官能試験においてテイasting直後、15 秒後では、その値はベースラインとして提示したショ糖 20%水溶液のスコア (+3) と変わらなかったことから、“ヘッドセットを装着した状態で、食べ物に関係ない画像として星空を閲覧”という条件が、今後の試験のプラセボ群として妥当であると考えられた。

なお、今回の条件検討では、においが味覚に与える影響は調べていないが、坂井らは、バニラのにおいをかぎながらアスパムテールの甘さを評定すると、においを嗅がない時よりも、より強い甘みが評定されることを明らかにしている<sup>9</sup>。今後、においが味覚に与える影響や VR 画像とにおいを同時に提示した際の味覚への影響を検討していきたいと考えている。

#### 【結論】

本研究では、パイロットスタディを実施するにあたって種々の条件を検討し、用いる画像やにおい、

苦味物質の濃度を決定することができた。また、テイスティング間隔や評価するタイミングの検討が必要であるなど、課題を明らかにすることができた。今後、これらの課題を改善したパイロットスタディならびに本試験を行うことで、小児の新たな服薬支援法の開発につなげていきたいと考えている。

#### 【参考文献】

- 1.石黒 貴. 患者に優しい製剤を目指して：シクロデキストリンで薬の苦味をマスクする (特集 関西油化学講習会(油技術講座)：「感性」を評価し、使いこなす!). *オレオサイエンス* 2015; 15(9): 423-30.
- 2.Rozin P. TASTE-SMELL CONFUSIONS AND THE DUALITY OF THE OLFACTORY SENSE. *Perception & Psychophysics* 1982; 31(4): 397-401.
- 3.Stevenson RJ, Prescott J, Boakes RA. Confusing tastes and smells: How odours can influence the perception of sweet and sour tastes. *Chemical Senses* 1999; 24(6): 627-635.
- 4.Clydesdale FM. Color as a factor in food choice. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1993; 33(1): 83-101.
- 5.坂井 信之, 森川 直. 食物のおいしさ評定における視覚イメージの役割. *日本味と匂学会誌 = The Japanese journal of taste and smell research* 2006; 13(3): 463-466.
- 6.石井 克枝, 西村 敏英, 小野 太恵子, 畑江 敬子, 島田 淳子. 小麦グルテンの酵素水解物中のペプチドの呈味性. *日本家政学会誌* 1994; 45(7): 615-620.
- 7.Muto S, Fujikura J, Ikeda H, Segawa Y, Surasak B. Comparison study of food preference of school children in Thailand and Japan. *38<sup>th</sup> Conference of Asia-Pacific Consortium for Public Health* 2006 (Bangkok, Thailand), 127-128.
- 8.小林 真理子, 渡辺 賢一, アルムガム ソマスンダラム, et al. メトホルミン塩酸塩フィルムコーティング製剤の溶出性と味覚評価の関係. *ジェネリック研究：日本ジェネリック医薬品学会機関誌* 2016; 10(2): 82-86.
- 9.Sakai N, Kobayakawa T, Gotow N, Saito S, Imada S. Enhancement of sweetness ratings of aspartame by a vanilla odor presented either by orthonasal or retronasal routes. *Perceptual and Motor Skills* 2001; 92(3): 1002-1008.