

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：34604

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23593274

研究課題名(和文)「柚子」のタッチによる終末期がん患者の倦怠感とQOLに関する多施設共同前向き試験

研究課題名(英文) Aroma touch therapy with Citrus junos oil for malaise relief and improvement in quality of life of end-stage cancer patients: a prospective multicenter study

研究代表者

坊垣 友美 (BOHGAKI, TOMOMI)

奈良学園大学・保健医療学部・教授

研究者番号：00469545

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：慢性疼痛を伴う癌患者の倦怠感緩和法確立を目的にした柚子のタッチセラピー(YTT)は、直腸癌術後肺肝転移の患者の倦怠感と疼痛を漸減、QOL・闘病意欲を高め、症状・心理的改善が定量的に裏付けられた。深部脳活動を反映する後頭部 2リズムパワー(10-13Hz)の定量化による原理検証研究を健常者で行った。精油吸入は前頭部 1低減と後頭部01の 2リズムパワーを維持し脳が覚醒作用を受けた時に運動誘因倦怠感の緩和作用を示した。疑似疼痛下YTTは、感情状態とは頓着せず、深部脳活動指数と疼痛評価のV型の相関と動態から後頭部 2リズムパワーの緩徐な変動成分を最適化し最適強度では一部の被験者に無痛状態を誘導した。

研究成果の概要(英文)：The efficacy of aroma touch therapy with Citrus junos oil, intended to relieve malaise in patients with cancer associated with chronic pain, was proven quantitatively in patients with lung and liver metastases after surgery for rectal cancer. The therapy decreased malaise and pain, improving patient's symptoms and psychological state as well as quality of life and strength to fight the disease. We verified this by quantifying deep brain activity in healthy individuals using occipital alpha-2 rhythm powers (10-13 Hz). The essential oil relieved post-exercise malaise by rejuvenating the brain, which manifested as decreased sincipital alpha-1 rhythm powers and stable occipital (O1) alpha-2 rhythm powers. The correlation between the deep brain activity index and pain ratings exhibited a V-shaped curve and dynamics. Under simulated pain that was independent of emotional states, YTT optimized the slow fluctuation components of the occipital alpha-2 rhythm powers and induced analgesia.

研究分野：臨床看護学

キーワード：柚子 アロマセラピー 倦怠感 疼痛 脳波計測 2リズムパワー がん 補完代替療法

8う1. 研究開始当初の背景

緩和医療の発展は目指しいにも関わらず、がんの倦怠感や疼痛は十分に緩和できておらず、早急に取り組むべき課題である。本研究で使用する芳香性揮発性有機化合物である精油（アロマ）は、がんの症状として倦怠感や疼痛を認知する脳機能全体に作用し、予防医学として期待されており、また化学製剤を用いる通常医療を補完・代替する対策を確立する上で有用と思われる。アロマセラピーの研究は、種々の精油を用いてホスピスにおける癌を含む倦怠感や慢性疼痛の軽減と QOL を維持することが散見されるものの、不安やうつを中心としたストレス緩和が主眼である。アロマセラピーの作用は、心地よさやリラクセスといった心理的鎮静への誘導と考えられており、そのメカニズムの詳細およびストレス緩和の応用として症状緩和機序は解明されていない。

2. 研究の目的

(1) 日本の文化的に受け入れやすい柚子精油を使用して、直腸癌術後、肺・肝臓転移のある患者へ柚子タッチセラピー（YTT）のパイロットスタディを行い、その効果を検証する。

(2) 精油の嗅覚および触覚刺激による倦怠感および疼痛への作用機序を解明する。健常被験者に対して倦怠感・疼痛の緩和作用を厳密に試験した結果、アロマセラピーの作用が心理的鎮静を誘導してストレスを緩和するという定説と異なる作用があることが判明したため、脳機能計測を中心とする生理指標を基準に精油の作用の全容解明をがん患者の介入試験より優先した。

- ① 運動誘因性疲労（末梢疲労）におけるアロマ吸入による抗疲労効果およびその脳内メカニズムを実験的に明らかにする。
- ② 精油の脳活動に関する作用の客観的解明のため種々の精油に対して「覚醒」または「鎮静」といった作用に関する強度を定量的に明らかにする。
- ③ がんの倦怠感の要因である疼痛について、精油の嗅覚刺激およびYTTの疼痛緩和効果の作用機序を神経生理学・神経心理学的に明らかにする。
- ④ YTTによる終末期がん患者の倦怠感とQOLに関する他施設共同前向き試験を行う。

3. 研究の方法

(1) 直腸癌術後、複数臓器に転移のある患者への柚子タッチセラピー

早期臨床試験開始を目途に、パイロット的に直腸癌術後、肺・肝臓転移のある60代の患者にYTTを6日間実施した。介入前と6回目の介入20分後のpre-postのデータを取得した。唾液は口腔内に1分間保持させ、唾液吸引装

置を用いて舌下部から唾液を採取後、遠心分離して-20℃凍結し、IgA・Cortisol・CgA濃度についてELISA法で神戸大学大学院保健学研究科にて解析した。心拍変動は、ポータブル心拍変動測定器を使用して臥床状態で5分間計測し、修正第一誘導心電図から心拍変動のパワースペクトルのHF(high frequency)成分とLF(low frequency)成分を解析した。自動血圧計により脈拍・血圧、呼吸および体温を計測した。疼痛はNumeric Rating Scale (NRS) 値、倦怠感はFNRS値と多面的倦怠感Cancer Fatigue Scaleの自記式質問票を得点化した。また健康関連QOLであるSF-8™ Health Survey (Japanese version)の自記式質問票から身体機能、日常役割機能(身体): 体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能: 日常役割機能(精神)、心の健康の8領域の得点と、それらから算出される身体的健康、精神的健康を得点化した。さらに半構成面接により個人の生活の質を直接重み付けする評価法(The Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life-Direct Weighting: SEIQoL-DW)から個人の生活の質を評価した。

(2) 精油の嗅覚および触覚刺激による倦怠感および疼痛への作用機序

① 運動誘因性疲労についてアロマ吸入の抗疲労効果およびその脳内メカニズムを実験的に明らかにするために、健康な20代前半の男性のボランティアに対してエルゴメータ75XLによる100ワット8分とアイシング1分の運動を負荷し、単極誘導型脳波計測を行い、自発脳波から推定される深部脳活動指数の動態、指尖脈波、呼吸、疲労感と気分のVASについて精油の吸入の有無で比較した。

② 標準注意検査の一つとして実施されているcontinuous performance test (CPT)を用い、精油の覚醒/鎮静について脳活動の定量化を試みた。CPTの計測対象である単純反応時間は大脳基底核を中心とする感覚-運動ループの活動により決まるものであり、皮質での情報処理の影響を排除しつつアロマの直接的効果を抽出することが期待できる。健康な30代後半から50代の成人男女4人について複数の精油を嗅覚から吸入しながら、ランダムな間隔でPC画面の中心に"7"に対応してSpace keyを押す注意反応試験を実施した。各被験者の反応時間(RT)で、平均反応時間を評価した。鎮静/覚醒系精油の分類法は、随伴性陰性変動(CNV)を抑制する効果がある精油を鎮静系、CNVを増高する精油を刺激系(覚醒系)に分類する鳥居ら[1]が行った方法を踏襲した。実験では、精油を1種類、または3種類を混合したものを被験者に吸入してもらった。

[1] 鳥居鎮夫:アロマセラピーの科学, p.26-30, 朝倉書店, 2006.

③ 柚子タッチセラピーの疼痛緩和の作用機序
 健常な被験者 13 人に対して、疑似慢性痛は Transient Receptor Potential Ankyrin 1 をターゲットにした C 線維を刺激する寒冷疼痛試験 (cold pressor task) を適用した。実験は 3 条件：ベースライン、コントロールと YTT (柚子+セサミオイル) について疼痛緩和効果を比較した。疼痛評価は NRS と客観性をもたせるため近赤外線脳血流(NIR-HEG)センサーを併用した。視床活動を賦活することで疼痛を緩和する知見をもとに、視床活動は EEG 計測により深部脳活動を反映する後頭部 α パワーの変動成分 (10-13Hz) を定量化した。神経心理学的調査には、STAI form JYZ, Global Scale for Depression, 痛みの感情要件は快 - 不快, 覚醒-眠さ, 興奮-鎮静, 痛み関連症状について 100mm Visual Analog Scale を採用した。

4. 研究成果

(1) 直腸癌術後、複数臓器に転移のある患者への柚子タッチセラピー

直腸癌術後肺・肝臓に転移のある患者に YTT を 6 日間実施した結果、心拍変動のから推定される自律神経活動では副交感神経が優位となり、唾液クロモグラニン A 濃度も有意に低下した。また介入開始後 3 日間は突出痛の発現がなくレスキュー・ドーズを必要としなかった。倦怠感(CFS)は介入 3 日後から漸減し、闘病意欲が高まる発言が聞かれた。血圧と呼吸数は低下傾向にあった。健康関連 QOL (SF8: 図 1) と個人の生活の質 (SEIQoL-DW) の全ての項目の得点が上昇し、心理的改善が定量的に裏付けられた。

(2) 精油の嗅覚および触覚刺激による倦怠感および疼痛への作用機序

① アロマ吸入による運動誘因性疲労における抗疲労効果およびその脳内メカニズムを明らかにするため、運動負荷中の α 波の変化を、精油の有無について比較した (図 2)。精油なしの運動負荷は前頭前野の α 波が消失傾向になるが、後頭部 O1 の $\alpha 2$ は消失しなかった。一方、精油ありでは、前頭部の $\alpha 1$ の低減と後頭部 O1 の $\alpha 2$ は維持された。さらに $\alpha 2$ の周波数を、fast (11 - 14Hz), mid (9 - 11Hz), low (7-9Hz) から解析した脳波では精油なしでは low wave の低減、beta wave が徐々に強くなり不快感が強くなっていく。精油ありでは皮質機能の低下はなく、後頭部優位 mid wave が時間の経過とともに全体に広がっていった。開始前の気分を 0 として精油有無の変化率は、精油ありでは気分をリラックスさせ、疲労感を低下した。精油吸入では VLF はゆっくりとした交感神経活動を表し、青斑核のノルアドレナリン作動性ニューロンの関与が推測できる。心拍と呼吸の Coherence は無相関を示し、皮膚電気伝導度は精油なしと比較してリラクゼーション

傾向であった。以上のことから、運動負荷中の精油吸入は、前頭部 $\alpha 1$ の低減と後頭部 O1 の $\alpha 2$ の維持をし、疲労感を低減させ、リラクゼーション効果をもつ。以上の実験結果より脳が覚醒作用を受けた時に顕著な倦怠感の緩和作用が示された。前頭前野の活動の低下とともに側坐核、扁桃核内のドーパミン分泌が促進される報告があることから、精油により前頭前野が賦活されたために、報酬系の中心となる側坐核が賦活して深部脳 (脳幹・視床・視床下部など) のモノアミン神経活動を上昇させ、同時に賦活した扁桃核の亢進を深部脳および深部脳が支える前部帯状回が抑制しているものと推測された。覚醒作用のある嗅覚刺激に対して顕著な倦怠感緩和効果があると結論付けた。

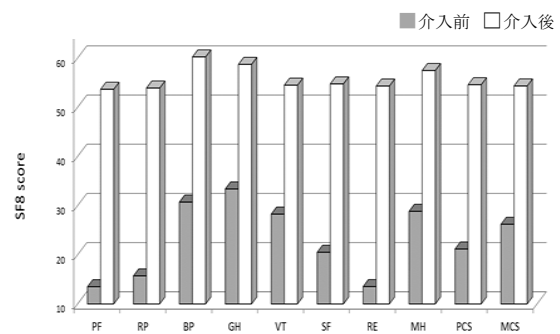


図 1 柚子タッチング介入前後の SF-8™ Health Survey (Japanese version) の変化

PF(Physical functioning): 身体機能, RP(Rolephysical): 日常役割機能: 身体, BP(Bodily pain): 体の痛み, GH(General health perception): 全体的健康感, VT(Vitality): 活力, SF(Social functioning): 社会生活機能, RE(Role emotional): 日常役割機能・精神, MH(Mental health): 心の健康, PCS (Physical component summary): 身体的健康をあらわすサマリースコア, MCS(mental component summary): 精神的健康をあらわすサマリースコア

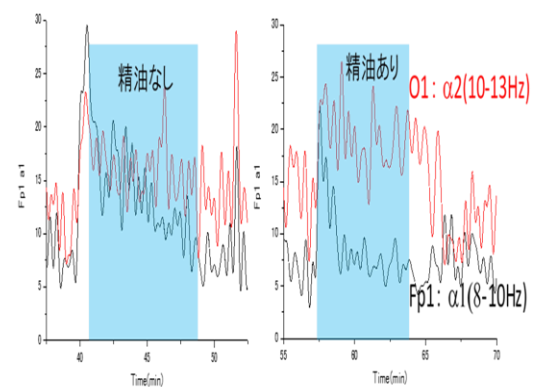


図 2 精油の有無による前頭部 $\alpha 1$ と後頭部の $\alpha 2$ の動態

② 精油の覚醒/鎮静について脳活動は、覚醒系の精油はコントロールよりも反応時間が短く、逆に鎮静系はコントロールよりも長くなる傾向にあった(図 3)。反応時間は 80 回の試行を通じて大きな変化はなく、注意機能は試験を通じて一貫して一定であり、試験による注意機能の減少や増大はなかった。鎮静系の精油では反応時間が全体的に長くなるのではなく、試行により極度に応答時間が

長くなるバースト現象がみられた。中間系の柚子精油については、ベースラインより反応時間が短くなり、覚醒系の性質を示すことが判明した。なお、このような精油の種類と反応時間との関係は同一被験者内で日内変動の影響を大きく受けず、また被験者間での大きな個人差がないことを実験により確認した。

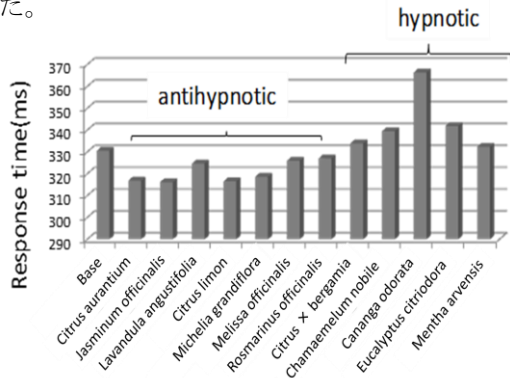


図3 様々なエッセンシャルオイルの吸入によるCPTの反応時間 Base: 水を使用。

③ 健常者への疑似疼痛による柚子タッチセラピーの原理検証実験
3条件によるYTTにおける疼痛緩和効果について後頭部 α パワーの変動成分(10-13Hz)を定量化し比較した(図4)。

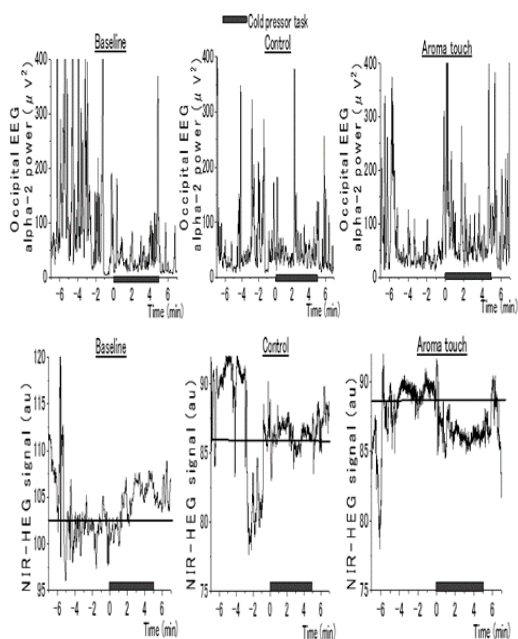


図4 寒冷疼痛負荷時のNIR-HEGと後頭部 α パワーによる深部脳活動の動態
X軸は分単位時間、X軸上のバーは疼痛負荷(寒冷昇圧試験: CPT)期間、0は疼痛負荷開始点を示す。Control: セサミオイルのタッチ。Aroma touch: YTT。

その結果、NRSの痛み評価が後頭部 α パワーの変動成分と強く相関しており、YTTでは高度な深部脳活性領域では減少、一方低い深部脳活性領域で増加する間、痛み評価は減少するというV型の曲線が認められた(図5)。感

情状態とは相関はほとんどなかった。YTTは、深部脳活動指数と疼痛評価のV型の相関と動態から、後頭部 α_2 リズムパワーの緩徐な変動成分を調整(最適化)し、その最適強度では一部の被験者に無痛状態を誘導し得ることが分かった(図6)。加えて鬱傾向や過度の緊張状態を改善した。

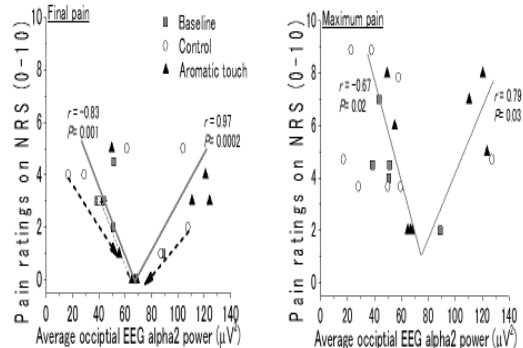


図5 CPT中の最大および最終痛み評価と後頭部脳波 α_2 リズムパワーから評価された深部脳活動

平均深部脳活動指数と最終・最大の痛み評価を示す。全ての被験者のデータは強い負と正の相関(ピアソンの相関係数)のV型を示した。矢印は、個人の最適点であると考えられる方向に向かう動態を示す。

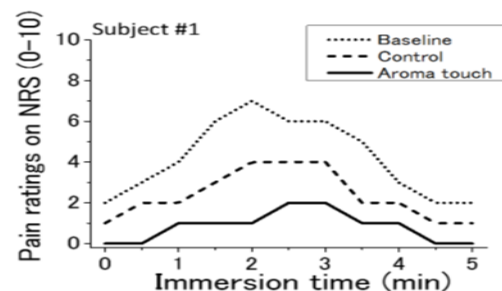


図6 高い鎮痛効果グループの被験者例

YTTで一部の被験者に無痛状態を示した。

④ YTTの適用条件の全貌を明らかにした上で、多施設共同試験を行う。

研究成果のまとめ

柚子タッチセラピーは、深部脳活動活性を最適化することで個別的にがんの症状を緩和する可能性がある。誘導された除痛状態では無痛(analgesia)に達する。そして柚子タッチセラピーは、倦怠感や疼痛またはその不快感を軽減すると同時に、鬱傾向を改善、あるいは過度の緊張状態を改善することで総合的に終末期患者のQOL向上に資すると考える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- ① Tomomi Bohgaki, Yoshitada Katagiri, Makoto Usami, Pain-Relief Effects of

Aroma Touch Therapy with Citrus junos Oil Evaluated by Quantitative EEG Occipital Alpha-2 Rhythm Powers. Journal of Behavioral and Brain Science, 2014, 4, 11-22. 査読あり

DOI: org/10.4236/jbbs.2014.41002

- ② 坊垣友美, 末期直腸がん患者の症状緩和および QOL 向上に柚子タッチセラピーが有効であった 1 例, 日本アロマセラピー学会雑誌, 15(1), 2016. 受理済み. 査読あり
- ③ 坊垣友美, 北原信子, 藤田智恵子, ホームホスピスにおける看取りの現状と展望, ナーシングケアリサーチ, 4(1), 131-139, 2015. 査読あり

[学会発表] (計 17 件)

- ① Tomomi Bohgaki, Yoshitada Katagiri, Pain relief optimization of the Aroma touch therapy with Citrus Junos oil evaluated by quantitative EEG occipital alpha-2 rhythm powers. The 7th International Conference of Health Behavioral Science, 9/15/2014, London.
- ② 片桐祥雅, 坊垣友美, 瀬藤乃理子, 脳波による深部脳活動度評価法と快適性制御への応用, 第 13 回電子情報通信学会, 平成 25 年 12 月 18 日, 愛媛.
- ③ 坊垣友美, 直腸がん術後多臓器転移のある患者への柚子タッチングの効果, 第 33 回日本看護科学学会学術集会, 平成 25 年 12 月 7 日, 大阪.
- ④ Tomomi Bohgaki, Yoshitada Katagiri, Optimal neural activity for reducing chronic pain ratings by using aromatic touch therapies. ACBIT'2013, 9/16/2013, Aizu.
- ⑤ Yoshitada Katagiri, Tomomi Bohgaki, Dual pathway for controlling attention ability in the central nerve system, ACBIT'2013, 9/16/2013, Aizu.
- ⑥ 坊垣友美, 片桐祥雅, 柚子タッチによる寒冷疼痛刺激に対する無痛状態の出現と神経生理学的考察, 平成 25 年 4 月 17 日, 第 14 回人間情報学会, 東京.
- ⑦ 片桐祥雅, 坊垣友美, 精油吸引による注意機能の特異的変容に関する一考察, 第 14 回人間情報学会, 平成 25 年 4 月 17 日, 東京.
- ⑧ 坊垣友美, 片桐祥雅, 宇佐美眞, 精油の疼痛緩和の特異性, 第 13 回人間情報学会, 平成 24 年 12 月 17 日, 東京.
- ⑨ 片桐祥雅, 坊垣友美, 注意機能維持効果の基幹脳神経ペプチド仮説と実験検証 第 13 回人間情報学会, 平成 24 年 12 月 17 日, 東京.
- ⑩ 坊垣友美, 片桐祥雅, 宇佐美眞, 精油の疼痛・倦怠感抑制作用の神経科学的検証, 平成 24 年電子情報通信学会, 平成 24 年 12 月 12 日, 熊本.
- ⑪ 坊垣友美, 片桐祥雅, 宇佐美眞, 精油の

嗅覚投与が注意機能に及ぼす影響, 第 12 回人間情報学会, 平成 24 年 9 月 11 日, 東京.

- ⑫ 坊垣友美, 片桐祥雅, 宇佐美眞, 覚醒作用を伴う精油の嗅覚刺激による疲労と疼痛制御, 第 14 回日本ヒト脳機能マッピング学会, 平成 24 年 7 月 12 日, 北海道.
- ⑬ 坊垣友美, 片桐祥雅, 宇佐美眞, 寒冷性疼痛と精油吸入による疼痛制御の深部脳機能メカニズム, 第 11 回人間情報学会, 平成 24 年 6 月 29 日, 東京.
- ⑭ 坊垣友美, 片桐祥雅, 宇佐美眞, 精油吸入による運動誘発性疲労軽減効果と脳内メカニズム, 第 10 回人間情報学会平成 24 年 3 月 14 日, 東京.
- ⑮ 坊垣友美, 片桐祥雅, 宇佐美眞, 覚醒的匂い刺激による除痛効果, 第 9 回人間情報学会, 平成 23 年 12 月 12 日, 東京.
- ⑯ 坊垣友美, 片桐祥雅, 川原靖弘, 宇佐美眞, アロマ吸入の脳・循環器生理機能へ及ぼす効果と緩和ケア効用, 電子情報通信学会 HCG シンポジウム, 平成 23 年 12 月 9 日, 香川.
- ⑰ 坊垣友美, 片桐祥雅, 宇佐美眞, 臨床アロマセラピーの疼痛制御の神経生理学的検討, 第 8 回人間情報学会, 平成 23 年 9 月 6 日, 東京.

[図書] (計 1 件)

- ① Yoshitada Katagiri, Tomomi Bohgaki, Dual pathway for controlling attention ability in the central nerve system, Biomedical Informatics and Technology: First International Conference, ACBIT 2013, Aizu-Wakamatsu, Japan, September 16-17, 2013. Revised Selected Papers (Communications in Computer and Information Science), p.294-299, Springer; 04/11/2014.

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
坊垣友美 (BOHGAKI TOMOMI)
奈良学園大学・保健医療学部・教授
研究者番号: 00469545
- (2) 研究分担者
片桐祥雅 (KATAGIRI YOSHITADA)
独立行政法人情報通信研究機構・研究員
研究者番号: 60462876
- 白川卓 (SHIRAKAWA TAKU)
神戸大学大学院・保健学研究科・准教授
研究者番号: 30171044
- 宇佐美眞 (USAMI MAKOTO)
神戸大学大学院・保健学研究科・教授
研究者番号: 00193855