

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861880

研究課題名(和文) ライフ・アロマセラピー治療患者に対するアロマセラピーを用いた予防医療の試み

研究課題名(英文) Randomized control trial of effect of aromatherapy to prevent hypothyroidism during I-131 ablation in patients with differentiated thyroid cancer.

研究代表者

中山 理寛 (NAKAYAMA, MICHIMIRO)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号：00516776

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：分化型甲状腺癌の放射性ヨード内用療法におけるアロマセラピーの導入(れもん、しょうがオイル)により、治療に伴う不安・ストレスの軽減、ホルモン休薬に伴う甲状腺機能低下症状(食欲不振、抑うつ傾向等)を軽減する可能性が示唆された。また治療による唾液分泌能低下を予防し、照射に伴う唾液腺障害軽減に関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigated the physiological and psychological effects of aromatherapy in patients undergoing radioactive iodine (I-131) ablation with differentiated thyroid cancer. The subjects were 71 patients with DTC. They were divided into aromatherapy group and a control group. Some physiological and psychological indices were measured before and during I-131 ablation. Physiological effect was measured using salivary amylase activity, Saxon test, and salivary gland scintigraphy. Psychological effect was measured using the State Trait Anxiety Inventory-Form JYZ (STAI). The aromatic effects may alleviate negative emotional stress, which, at least in part, would contribute to the suppression of sympathetic nervous system activity.

研究分野：核医学

キーワード：甲状腺癌 アロマセラピー

1. 研究開始当初の背景

(1) 日本における甲状腺癌と治療法の現状

今日の日本では放射線被曝と甲状腺癌について国民の認知度は高くなっていると考えられるが、甲状腺癌は1970年代初期から、その発生率が2倍以上になっている。実際、甲状腺癌は女性の間で新たな発症例(新規発症例は年間33,500例程度)が最も急激に増加している癌の一つでもある。甲状腺癌の術後の追加治療として、放射性ヨード内用療法は顕微鏡的な癌細胞の残存や転移巣を破壊することによって生存率を延ばし、生活の質を上げることができるということで、長年支持されている¹⁾。

(2) 放射性ヨード (I-131) 治療の現状

患者は放射性ヨードを体内に効率よく取り込むために、ヨード制限食や甲状腺ホルモン剤を休薬する必要がある。それに伴い、食欲不振や嘔気、全身倦怠感、疼痛や味覚低下、心機能低下によるバイタルサインの変動、浮腫の出現等などの甲状腺機能低下に由来するさまざまな症状の出現、放射線ヨード取り込みによる唾液線被曝に伴う唾液分泌低下や消化管被曝による消化器症状を高頻度に経験する。これに対して、現状では制吐剤や精神安定剤を使用しているが、ホルモン由来の複雑に絡み合った症状の十分な改善には至らない状況であり、時には治療困難となる状態にも遭遇する。以前10代の患者においてはヨード制限に伴う精神的苦痛から、再治療を拒否された事例や、中高年の患者に至っては複数回の治療による唾液腺分泌障害に甲状腺機能低下の症状が合併し、摂食困難となった事例も経験している。

放射線ヨード内服後、患者から放出されるγ線が基準値以下になるまでの期間は、患者は他者への被曝防止のために非密封線源治療病室(RI治療室)という特殊な病室に入ることになり、外部との接触の遮断と室外へ出ることを制限される。このような家族のみならず医療スタッフとの接触も制限されるこの特殊な環境で、一人治療に臨む患者の心身にかかる負担は、決して軽いものではない。不安やストレスの訴え、2回目以降の治療患者では入室時から気分不快を訴える場合もあり、時には治療困難となる状態にも遭遇する。

放射性ヨード治療の予後に関するエビデンスがあるにも関わらず、現状ではホルモン剤の休薬等の前処置やストレスという治療内容と直接関わらない影響により治療困難となる状況が見受けられる。甲状腺癌の発生率が増え続けるなか、今後社会経験の浅い低年齢であればなおさら治療に影響を与え得ると懸念される。

(3) 症状緩和及び予防医療としてのアロマセラピーの可能性

アロマセラピーは、植物から抽出された芳香物質である精油の薬理作用を利用し、人間が本来持っている自然治癒力を高め、心身の

疾患の予防や治療を行う植物療法の一つとされている。欧州では“精油を薬剤として用いた医療”というのが一般的な定義であり、ベルギーではすでに25種類の精油が健康保険の適用されている。フランスでは現在研究が進み、抗がん剤治療や放射線療法による食欲低下や唾液分泌低下に対しての有効性も報告されている。今日、日本の緩和医療でも“補完代替医療”として取入れられ始め、2008年日本緩和医療学会によるがん補完代替医療ガイドラインにおいて、“アロマセラピーはがん患者の身体的、心理的症状を改善するのか”という項目において推奨度B(行うよう進められる)として挙げられるようになった。

今回、放射性ヨード(I-131)内用療法中の補助療法としてアロマセラピーの可能性に着目したのは、この特殊な非密封線源治療病室(RI治療室)という環境を補助し得る“薬理作用”と“芳香”としての特性にある。一つ一つの精油中には数十から数百種類の芳香成分が含まれており、その複雑な組成からも様々な作用の発揮が期待できる。精油成分は吸入による場合、呼吸器系・肺胞表面の毛細血管から吸収され血中に入り、最終的には腎臓、肝臓での代謝を経て汗、尿、便、呼吸から排泄される。同時に、嗅覚刺激が嗅上皮を経てインパルスとして大脳辺縁系扁桃体や海馬に伝えられるため本能行動や記憶への刺激にもつながる。我々自身が実際に自覚できる“香り”としての嗅覚刺激は、快い香りも不快な香りも一瞬で我々の情動を変化させる。身体症状と精神状態が相互に影響し合うことも踏まえ、双方に同時にアプローチできることは、患者と非接触下での援助として有効性の高い方法と考えられる。

2. 研究の目的

分化型甲状腺癌術後の放射性ヨード(RI)内用療法時に、以下の点に関して、症状緩和及び予防医療としてのアロマセラピーの有用性を検討することを目的とする。

(1) 食事制限(ヨード制限食)やホルモン剤の休薬に伴う甲状腺機能低下症状の予防及び症状軽減の有無の評価。

(2) 放射性ヨード(I-131)内用療法中に伴う唾液腺障害の予防及び軽減の有無の評価。

(3) 放射性ヨード(I-131)内用療法及び、RI治療室という特殊な制限区域から受けるストレスに対する予防及び緩和の有無の評価。

3. 研究の方法

(1) 方法

①入院前または入院初日にアロマセラピーについて説明し、実施に関して必要な説明を行った上で、実施の承諾をいただいた方に書面で同意書をいただく(介入群)。

②介入期間は入院時から退院までとする。

③RI治療患者を無作為にアロマセラピー介入群(n=35)と非介入群(n=36)に分けて行う。

④介入群と非介入群に関しては、事前に患

者に知らせることによる本研究結果に与える影響を考慮し、どちらの群に所属するかは知らせずに実施する。

⑤月曜日と火曜日に各1名ずつR I治療室に入る患者を無作為に抽出し、元々の趣味嗜好による偏りが生じないようにする。

⑥介入方法は、芳香浴とし、それぞれ指定の時間と希望時実施可能とする。

一般病室；他患への影響を最小限にするため携帯型で拡散能力の強くないディフューザーを用いる。

R I治療室；一日のバイオリズムを整えるためにも、規定の時間（下記表参照）で消化促進作用もある下記の精油を使用した。

	<i>Citrus limon</i> *	<i>Zingiber officinale</i> **
7:00-7:30	○	
11:30-12:00	○	○
17:30-18:00		○

**Citrus limon* (株式会社エコロジー四万十, Lot. No. 140606, 含有成分: *limonene* 59.59%, 減圧水蒸気蒸留法, 果皮) 国産レモン果皮を減圧水蒸気蒸留することで、压榨法でみられる光毒性もなく、間接加熱及び冷却・減圧(〜7.38kpa)することで従来法よりコゲ臭が少ない、香り成分の特徴がよく引き立つアロマ精油が抽出されている。

***Zingiber officinalis* (株式会社エコロジー四万十, Lot. No. 140606, 含有成分: α -*zingiberene* 22.56%, 水蒸気蒸留法, 根茎)

(2) 対象

①甲状腺癌で放射性ヨード治療 (I-131) 内容療法を行う患者

②同意書取得時において年齢 18 歳以上の患者

③認知機能に問題がない患者

④本研究への参加に関して文書同意が得られた患者 (途中での同意撤回も可能)

⑤本研究期間中に複数回治療を行う患者に関しても研究対象とする。

(3) 評価

以下の検査項目を、介入群と非介入群の両群を比較し、統計学的有意差を検討した。

①唾液アミラーゼ活性測定 (ストレスマーカー)

②Saxon test (唾液分泌能検査)

③唾液腺シンチグラフィ

ヨード I-131 内服前後の耳下腺と顎下腺における集積率及び排泄率を比較した。

④State Trait Anxiety Inventory-Form JYZ (STAI).

入院期間中、毎日実施する。

(4) 被験者への説明と同意

①被験者に対して、外来前外来または入院初日に同意説明文書を用いて、文書及び高騰に夜十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で取得する。

②同意文書は原本をカルテに保管し、その写しを被験者に渡す。

③同意語も随意同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けないものとする。

4. 研究成果

(1) 唾液アミラーゼ活性測定

唾液アミラーゼ活性の変化率で見ると、内服治療時にコントロール群 (非介入群) では唾液アミラーゼ活性が非常に高い値 (55.64%) を呈し、介入群に比較し有意に増加 ($p < 0.03$) した。アロマセラピー群 (介入群) ではそれを抑制 (-4.44%) しており、有意な変化はなかった。介入群ではストレスの上昇が抑制されていることがわかる (図 1, 2)。

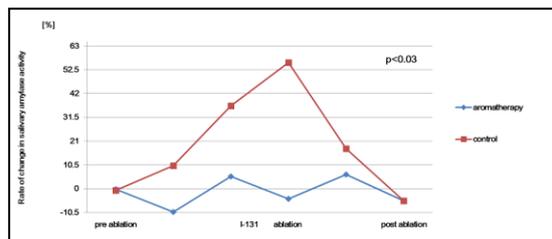


図 1. Rate of change in salivary amylase activity

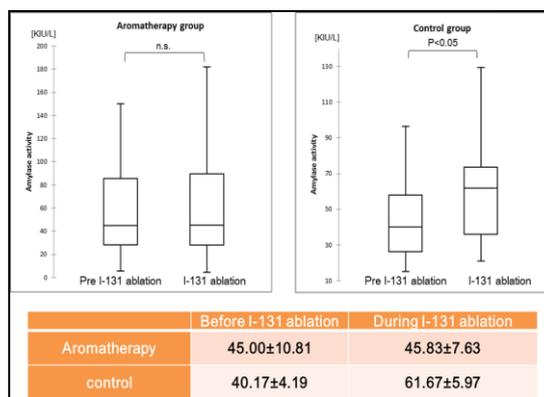


図 2. Salivary amylase activity

(2) Saxon test

非介入群では、治療後に有意に低下 ($p < 0.05$) したが、介入群ではいずれも有意な変化なく、介入群では唾液分泌能低下の抑制を認めた (図 3)。

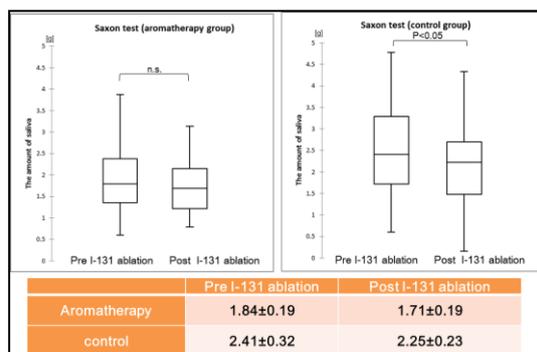


図 3. Saxon test

(3) 唾液腺シンチグラフィ

集積率の治療前後の変化率は、耳下腺 (図 4) 及び顎下腺 (図 5) 両方の唾液腺において、介入群が、非介入群に比較し、有意に増加した ($P < 0.05$)。

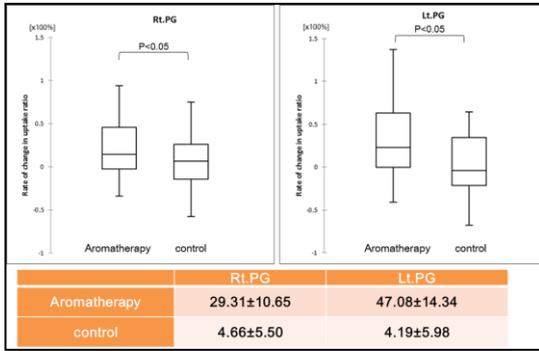


図 4. Salivary gland scintigraphy: Rate of change in uptake ratio of parotid gland

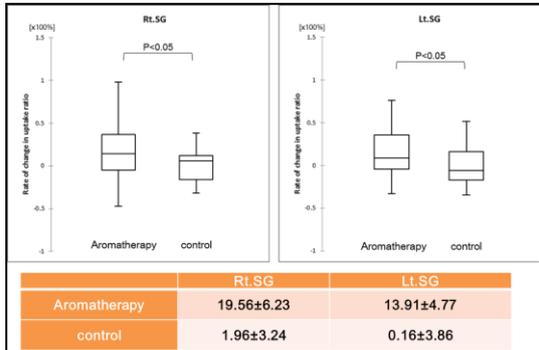


図 5. Salivary gland scintigraphy: Rate of change in uptake ratio of submandibular gland

排泄率の治療前後の変化率は、両側耳下腺 (図 6) において介入群で、非介入群に比較し有意に増加した ($P < 0.05$)。顎下腺 (図 7) においても傾向にはあるが、有意差は認めなかった。

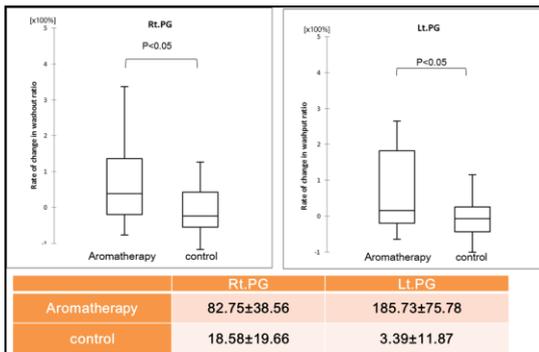


図 6. Rate of change in Washout ratio of parotid gland

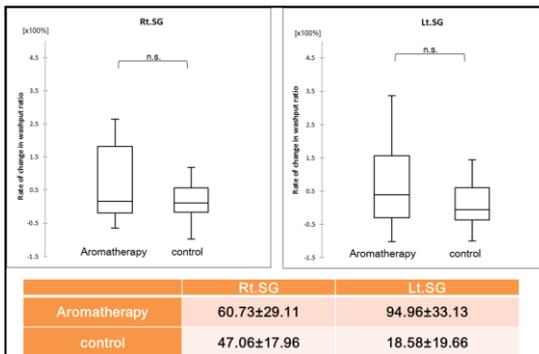


図 7. Rate of change in Washout ratio of submandibular gland

(4) STAI

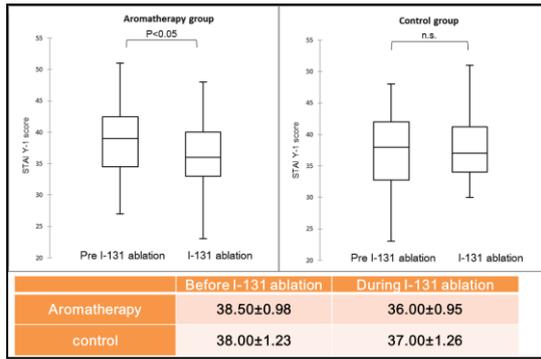


図 8. STAI Y-1

状態不安 (State Anxiety) とよばれる “刻々と変化する不安状態” が介入群では有意に低下 ($p < 0.05$) し、ストレス減少が示唆された。

(5) 考察

全ての評価項目で介入群が非介入群に比べて有意に、もしくはそれに近い差をもった結果を得られており、これらの結果から、放射性ヨード療法中患者の甲状腺機能低下症状、唾液腺障害及びビストレスに対しアロマセラピーが予防・緩和的な働きをする可能性が示唆された。

① 甲状腺機能低下症状

甲状腺機能低下症状に代表される食欲不振に関し、れもんの主成分であるモノテルペン炭化水素類の *limonene* 及び、しょうがの主要成分であるセスキテルペン炭化水素類の *zingiberene* の薬理作用と考えられる。あるラットを対象にした実験では、エタノール誘発胃潰瘍ラットに *limonene* を経口投与したところ、胃粘膜保護物質 PGE2 が増加し、胃潰瘍が緩和されたと報告されている。また胃粘膜保護作用が高く評価されている他に、唾液腺の分泌を促し、胃腸の機能を調整し制吐作用に働くことも報告されている²⁾。さらにしょうがには 5-HT₃ 受容体と相互作用しその作用を阻害する成分も見出されている。

② 唾液分泌機能

放射性ヨード療法を重ねるたび、唾液腺が障害され、その程度は増悪していく傾向にある。しかし、唾液分泌量が維持されることにより集積したヨードが毎回排泄され、唾液腺の障害の程度が軽減される可能性がある。回数を重ねることによる唾液腺障害を軽減できれば、途中で治療を中断せざるを得なくなる状況を回避できる可能性が広がる。理由として *zingiberene* の唾液分泌促進作用が挙げられるが、経口摂取が維持できれば無条件反射に伴う唾液分泌や、れもん・しょうがの香りを嗅ぐことによる条件反射としての唾液分泌の促進も考えられる。また、精油の分子が鼻腔の嗅粘膜嗅小毛の嗅覚受容体と結合し嗅覚伝導経路の中で海馬を経由することで、れもんやしょうがを摂取した際の記憶が刺激されることと、摂食行動に密接に関わって

いる視床や視床下部にも情報伝達が起こることによって唾液分泌に効果的な影響を与えたと考えられる。

③精神的ストレス

唾液アミラーゼは、ストレス負荷の状態での活性が上昇することが知られており、非介入群での増加に比較し、介入群では増加しなかった点から、ストレス負荷を抑制する可能性が示唆された。れもん精油の約59%を占める *limonene* の中枢神経抑制による鎮静作用や、しょうが精油の半分以上を占める、*zingiberene*, β -*sesquiphellandrene*, β -*bisabolene* など鎮静作用を有するセスキテルペン炭化水素類が影響したと考えることもできる。しかし、今回使用したれもんやしょうがの一瞬で良い気分にし得る爽やかで親しみやすい香り本来の嗅覚刺激により、リフレッシュやリラックスを引き起こした可能性も考えられる。ストレスの緩和のみを考えるならば、患者本人に馴染み深い好みの香りであれば良い影響を与える可能性もあるが、その他の甲状腺機能低下症状や唾液腺分泌機能の点も併せて考慮すると、今回のようにしょうがや柑橘系を選択することが効果的ではないかと考えられる。

<引用文献>

- ① Ernest LM, Richard TK, J Clin Endocrinol Metab 2001 86: 1447-1463
- ② Moraes TM, Kushima H, Moleiro FC, Santos RC, Rocha LR, Marques MO, Vilegas W, Hiruma-Lima CA. Effects of limonene and essential oil from *Citrus aurantium* on gastric mucosa: role of prostaglandins and gastric mucus secretion. Chem Biol Interact. 2009 180(3):499-505.

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1件)

- ① Nakayama M, Okizaki A, Ishitoya S, Uno T, Suzuki T, Sato J, Takahashi K. Effectiveness of aromatherapy on Physiology and Psychology in patients undergoing I-131 ablation with differentiated thyroid cancer. -Using Physiological and Sensory evaluation-, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 査読有, 42, 2015, S530

[学会発表] (計1件)

- ① 中山 理寛, 甲状腺癌内用療法におけるアロマセラピーの有用性, 第40回道北核医学セミナー, 2015年5月9日, 北海道旭川市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中山 理寛 (NAKAYAMA, MICHIIHIRO)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号: 00516776