

国際医療福祉大学審査学位論文（博士）

大学院薬学研究科博士課程

アロマセラピーの臨床応用に向けた  
ゼラニウム精油の効果に関する研究

2021 年度

医療・生命薬学専攻

学籍番号：18R3003 氏名：増渕 龍一郎

研究指導教員：佐藤 忠章 准教授

副研究指導教員：辻 稔 教授

## アロマセラピーの臨床応用に向けたゼラニウム精油の効果に関する研究

18R3003 氏名：増渕 龍一郎

### 要旨

現在、芳香植物療法（アロマセラピー）は一部の医療機関においてリラクゼーションを目的として用いられていることもあるが、科学的根拠の不十分さから積極的に治療の補助として用いられることはない。著者は、植物精油を用いたアロマセラピーがそのリラクゼーション効果により、難渋する本来治療遂行の一助となると考え、積極的な臨床応用を目指して植物精油効果の研究を行っている。

本研究では、心と体のバランスをとるために用いられるゼラニウム (*Pelargonium graveolens*) 精油 (EOPG) の効果を明らかにするため、基礎研究および臨床研究の実施を試みた。動物実験に加えて、線維筋痛症患者に EOPG を用いたアロマセラピーを行い、痛みストレスの緩和について検討を行った。

その結果、EOPG によるアロマセラピーが自律神経調整作用やストレス緩和作用を示す可能性が見出された。本結果はアロマセラピーが、治療に難渋する疾患における患者の QOL 向上をもたらす可能性を示唆している。

キーワード：アロマセラピー，ゼラニウム精油，自律神経調節作用，線維筋痛症

The effects of geranium essential oil in aromatherapy for clinical applications.

18R3003 Ryuichiro Masubuchi

### Abstract

Aromatherapy is currently used for relaxation purposes in some medical institutions and can help to improve lives of patients by relieving pain and stress. However, due to insufficient scientific evidence, it is not actively used as an adjunct to treatment. The author thinks that aromatic phytotherapy (aromatherapy) using plant essential oils can be one of useful tools for difficult-to-treat diseases. Therefore, the author planned to study the effects of geranium essential oil in aromatherapy toward its clinical applications.

In this study, we attempted to conduct basic and clinical research to clarify effects of essential oil of geranium (*Pelargonium graveolens*) (EOPG), which is used to coordinate physical and mental health. In addition to experiments on animals, which are less susceptible to placebo effects, we conducted aromatherapy using EOPG on fibromyalgia patients to investigate the alleviation of pain stress.

The aromatherapy showed a possibility of autonomic regulation and stress relief, and it is expected to be applied to help patients with difficult-to-treat diseases and to improve their QOL.

Keywords: Aromatherapy, Geranium essential oil, Autonomic regulation, Fibromyalgia

## 略語表

略語	正式名称	意味
<b>EOPG</b>	<i>Pelargonium graveolens essential oil</i>	ゼラニウム精油
<b>GC</b>	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
<b>FM</b>	Fibromyalgia	線維筋痛症
<b>QOL</b>	Quality of Life	生活の質
<b>ADL</b>	Activities of Daily Living	日常生活動作
<b>CgA</b>	Chromogranin A	クロモグラニン A
<b>AOT</b>	Aroma Oil Treatment	アロマオイルトリートメント
<b>STAI</b>	State-Trait Anxiety Inventory	状態-特性不安尺度
<b>S-Anxiety</b>	the State Anxiety scale	状態不安
<b>T-Anxiety</b>	the Trait Anxiety scale	特性不安

# 目次

第1章：基礎研究.....	5
1.1 基礎研究の背景・目的.....	5
1.2 基礎研究の方法.....	5
1.2.1 使用動物.....	5
1.2.2 GCによる成分分析.....	6
1.2.3 ICR系雄性マウスの血圧・心拍数の測定.....	7
1.2.4 ICR系雄性マウスの精油吸入投与と脳内移行精油成分の分析.....	7
1.2.5 基礎研究に関する倫理審査.....	8
1.3 基礎研究の結果.....	8
1.3.1 ICR系雄性マウスへの精油吸入投与による血圧と心拍数への影響.....	8
1.3.2 GCによる成分分析結果.....	9
1.3.3 ICR系雄性マウスにおける精油成分の脳内移行性.....	9
1.4 基礎研究の考察.....	10
第2章：臨床研究.....	13
2.1 臨床研究の背景・目的.....	13
2.2 臨床研究の方法.....	14
2.2.1 臨床研究の対象者.....	14
2.2.2 臨床研究デザイン.....	15
2.2.3 臨床研究における測定項目・データ分析.....	16
2.2.4 臨床研究にて用いるアロマオイル.....	19
2.2.5 臨床研究に関する倫理審査.....	20
2.3 臨床研究の結果.....	20
2.3.1 臨床研究対象者の血圧および脈拍数の測定.....	20
2.3.2 臨床研究の開始時と終了時のSTAIスコア（特性不安・状態不安）の比較.....	24
2.3.3 臨床研究における再診毎のSTAIスコア（特性不安・状態不安）の平均値.....	25
2.3.4 臨床研究における再診毎の唾液ストレスマーカー変化.....	25
2.3.5 臨床研究期間中の併用薬.....	26
2.3.6 研究参加者からの意見.....	27
2.4 臨床研究の考察.....	27
総括.....	32
謝辞.....	34
主査・副査名.....	35
参考文献.....	36

## 緒言

現代医療において、アロマセラピー（芳香植物療法）が治療の選択肢として重要視される事はほとんどない。その理由として、アロマセラピーには多くの課題がある。例として、国内におけるアロマセラピーは、主にリラクゼーション効果を目的とされる事が多く本質的な治療の品質が求められていない。また、臨床に取り入れられている例もあるがプラセボ効果と判別がしにくく、エビデンスの高い研究が要求されているのが現状である。

アロマセラピーはかおりを用いる代替医療の一つである。かおりとして知覚される揮発性化学物質（かおり分子）は、分子量が 300 程度までの揮発性の低分子化合物で鼻の嗅細胞（olfactory sensory neuron）によって検出される。嗅細胞は、ヒトでは約 5 cm<sup>2</sup>ある鼻腔の一部を覆う特殊化した嗅上皮（olfactory epithelium）の中に埋め込まれており、グリア様の支持細胞（supporting cell）と存在している。嗅細胞は双極性の神経細胞であり、鼻腔を覆う粘液中へ無数の細い線毛を突出させ、かおり分子を認識する受容体と、感覚信号を増幅し電気信号へ変換する機構を備えている。類似した分子構造であっても、かおりが異なるものとして認識されるなど、分子構造とかおりの関係は完全には解明されていない。Buck および Axel は、1991 年に嗅覚受容体の遺伝子群の同定に成功し<sup>1)</sup>、嗅覚作用の分子医学的解明に貢献したことで 2004 年のノーベル生理学・医学賞を受賞した。マウスには約 1000 種類、ヒトは約 400 種類の嗅覚受容体が存在し、Buck らの報告によるとそれらの嗅覚受容体は、G タンパク質共役受容体特有の 7 回膜貫通領域を有し、その遺伝子配列は 40% - 80%のアミノ酸同一性を持つタンパク質をコードしている。一般的に、単一の嗅覚受容体は複数のかおり分子を認識し、

単一のかおり分子は特定の組合せの受容体群によって認識される。つまり、異なるかおり分子は、複数の異なる受容体の組合せによって検出されている。哺乳類は、この受容体の多様な組合せによりかおり分子を符号化し、構造的に類似したかおり分子を識別することができる<sup>2)</sup>。嗅覚は、情動系と親和性を持ち、あるかおりはストレスを引き起こし、あるかおりはストレスを抑制するという特徴がある。嗅皮質からの出力は高次皮質野と辺縁皮質に到達する事がわかっており、嗅覚は扁桃体や海馬の機能と強く関連している可能性がある<sup>3)</sup>。また、特異的嗅覚消失等によって嗅覚力には個人差が存在するが、かおりは自律神経系に生理的反応を引き起こすこともわかっている。不快な嫌悪臭は非侵襲的なストレスを引き起こし、心地よいかおりは哺乳類において治癒やリラクゼーションを促進する<sup>4)</sup>。しかし、嗅覚刺激による反応は個人差が大きく、科学的な解明は不十分である。

アロマセラピーの嗅覚以外の先行研究として、EOPG とレモングラス (*Cymbopogon citratus*) の精油のウイルスに対する抑制効果<sup>5)</sup>、テンジクアオイ (*Pelargonium asperum*) とカミツレ (*Ormenis mixta*) の精油の抗酸化作用と抗菌作用が報告されている<sup>6)</sup>。さらに、EOPG とセイロンニッケイ (*Cinnamomum verum*)、ハナハッカ (*Thymus capitatus*)、チョウジ (*Syzygium aromaticum*) の精油には、病原性カンジダ菌に対する抗真菌作用が報告されている<sup>7,8)</sup>。臨床応用例としては、ラベンダー (*Lavandula angustifolia*) 精油を使用した研究において、更年期障害のある患者に対してストレスの軽減や鎮静作用が報告されている<sup>9)</sup>。このように、植物精油が既存薬物治療の補助やストレス緩和によって臨床応用できる事が示唆されているが、その作用機序は不明な点が多い。特に、心と体のバランスを整える自律神経調節に EOPG が及

ぼす影響を調べた基礎研究は未だ無い。

そこで、植物精油効果の科学的な解明のために EOPG を用いた以下の研究を行った。まず、基礎研究として、1) EOPG に含まれる成分の解析、2) ICR 系雄性マウスに対する EOPG の血圧および心拍への影響、および 3) EOPG 成分の脳内移行性、を検討した。さらに、臨床研究として、線維筋痛症患者に対する EOPG を用いたアロマセラピーの施術による疼痛ストレスの緩和効果を検証した。この際、効果の指標として 1) 血圧および心拍、2) 状態—特性不安尺度 (STAI)、および 3) 唾液中のストレスマーカー、を用いた。

本研究のポイントは、プラセボ効果の影響を受けにくいとされる動物実験により、植物精油の効果を科学的に評価できることである。さらに、動物実験に使用した ICR 系マウスとヒトでの種差はあるが、基礎研究にて精油効果を確立してから臨床研究に繋げることができる。動物実験で得られた結果が臨床試験でも再現できる様になれば、臨床応用が可能となり、治療の選択肢の 1 つとなる可能性がある。

現在のところ、アロマセラピーの基礎となる決定的な全体的メカニズムは確立されていないが、精油の吸入による嗅覚刺激に伴う神経学的伝達経路<sup>10)</sup>、末梢<sup>11, 12)</sup>または中枢に伴う薬物学的伝達経路<sup>13, 14)</sup>などの作用機序が報告されている。神経学的伝達経路では、かおり成分による嗅覚刺激により脳への「神経伝達」が起きている事が考えられている。嗅覚刺激は知覚作用であるため、ヒトでの評価時には知覚による心理作用が影響し、プラセボ効果が強く出ることがある。一方で、薬物学的伝達経路では、かおり成分の嗅覚粘膜からの吸収により直接脳内へ移行する経路と、かおり成分の吸入によって肺から血液へ移行、血液脳関門を経

て脳内へ移行する経路が考えられている。今回使用した EOPG には、脂溶性低分子化合物が含まれており、これらは血液脳関門を通過し、脳内移行すると考えられる。精油を腹腔内投与する事により、研究・評価を行っている報告<sup>15)</sup>もあることから精油の血液から脳内移行をすることで薬物学的伝達経路による作用発現がある可能性は十分に考えられるものである。今回の研究では、かおりによる嗅覚刺激だけでなく、薬物学的伝達経路による精油の効果を仮説としている。

本研究は、心身のバランスを整える植物精油として現在も広く利用されている EOPG の有効性を科学的に明らかにする事を目的としている。本研究によって、アロマセラピーが既存薬物治療の補助や患者 QOL 向上のための有用なツールとなることが期待される。

## 第1章：基礎研究

### 「ICR系雄性マウスにおけるゼラニウム精油の吸入投与が血圧および心拍数に及ぼす影響」

#### 1.1 基礎研究の背景・目的

一般的に吸入とトリートメント施術の両方が行われるがアロマセラピーは経験的で、そのメカニズムの科学的な機序は未だに解明されていない。そこで、当研究グループではアロマセラピーのメカニズムを解明し、臨床応用を目指した効果的な治療法を確立するために基礎研究を行っている。研究課題のひとつに、かおりによるプラセボ効果がある。今回の研究1においては、アロマセラピーの科学的メカニズムを解明することを目的としてプラセボ効果を排除して考える事の出来る動物実験を行った。

今回の研究では、自律神経が循環器系、特に心臓と血管の働きに関わり全身の血流を調節していることから、マウスの血圧と心拍数の測定により心身のバランス、自律神経調節作用の評価を行った。

また、使用したEOPGの成分分析を行った。さらに、マウスを用いてEOPGの効果に中枢作用が関与しているか否かを明らかにするためにガスクロマトグラフィー（GC）を用いて精油の脳内移行性を調べた。

#### 1.2 基礎研究の方法

##### 1.2.1 使用動物

基礎研究には、5週齢のICR系雄性マウス（日本エスエルシー株式会社、静岡）を使用した。全てのマウスは、恒温室（24°C±5°C）に設置したプラスチックケージで、12時間の明

暗条件下（明期 8:00～20:00）で単独に飼育を行った。マウスは餌（ラボ MR ストック（固形飼料）、日本農産工業株式会社、神奈川）および水を自由に摂取することができた。また、1 匹の ICR マウスは 1 回の実験にのみ使用した。

### 1.2.2 GC による成分分析

実験に使用した精油は、*Pelargonium graveolens* (Geraniaceae) の葉から水蒸気蒸留法で抽出されたグリーンフラスコ株式会社製を使用した。

GC の実験分析には、GC-MS-QP2010（島津製作所）および GC-2010（島津製作所）を用いた。分析サンプルは、EOPG をヘキサンで希釈・調製し、分析用のキャピラリーカラムは、DB-5ms キャピラリーカラム（30 m×0.25 mmID、0.25 μm、無極性カラム；アジレント・テクノロジー株式会社）を使用した。キャリアガスには、ヘリウム（99.9995%、1.82 mL/min）を使用した。インレットラインの温度とソースの温度は 250°C、カラムオーブンの温度は 40°C で 2 分間処理、40°C から 200°C まで 5°C/min で昇温させ、その後 200°C で 2 分間処理した。検出は、電子衝撃質量分析（EIMS）を用い、電子イオン化の電圧は 70eV で行った。成分の同定は、GC-MS NIST02 スペクトルライブラリー（National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg）、線形保持指標（LRI : Linear Retention Index）、または標準化合物との比較により行った<sup>16)</sup>。なお、GC-MS では化合物の同定などの定性分析を中心に行い、GC-FID では(-)-linalool（東京化成工業、東京）を用いた絶対検量線法による定量分析を同様の分析条件で行った。

### 1.2.3 ICR 系雄性マウスの血圧・心拍数の測定

動物実験には、各実験開始時に 5 週齢の ICR 系雄性マウスを用いた。ステンレス製の容器 (10 L、φ240×240 mm) 上面に EOPG を 50 μL 染み込ませた濾紙を置き、容器内の EOPG 濃度を 5 μL/L air とした。容器内にマウスを入れて 90 分間精油の吸入を行った。この精油群に対して、コントロール群は EOPG の代わりに水 (5 μL/L air) を染み込ませた濾紙を使用した。その後、3 種類の混合麻酔を使用し、鎮静を行った。マウスの体温を 37°C に保持した状態で、30 分後に非侵襲的血圧計 (MK-2000、室町機械) を用いて、尾動脈にて血圧と心拍数を測定した ( $n=8$ )。使用した麻酔は、塩酸メドミジン (日本全薬工業株式会社、福島) (0.3 mg/kg)、酒石酸ブトルファノール (Meiji Seika ファルマ株式会社、東京) (5 mg/kg)、ミダゾラム (丸石製薬株式会社、大阪) (4 mg/kg) の 3 種類を混合したものである<sup>17)</sup>。

### 1.2.4 ICR 系雄性マウスの精油吸入投与と脳内移行精油成分の分析

1.2.3 と同様の手順にて、ステンレス容器にて ICR 系雄性マウスに EOPG (15 μL/L air) を 90 分間吸入させた。吸入直後にマウスを断頭し、全脳を取り出した ( $n=3$ )。それぞれの脳を 1 mL のヘキサン中で超音波破碎機 (THU-80、株式会社アズワン) を用いてホモジナイズした。血中への精油成分の移行や脳内移行を確認するため、ICR 系雄性マウスに EOPG を腹腔内投与 (150 μL/mouse) した群を比較対象とした。全脳のヘキサン抽出物を 1.2.2 と同様の条件にて GC 分析を行った。EOPG の主要成分である linalool、citronellol、geraniol は、標準化合物の(-)-linalool (東京化成工業) を指標として定量分析を行った。

### 1.2.5 基礎研究に関する倫理審査

すべての実験は、国際医療福祉大学の動物研究委員会が承認した「実験課題：かおりが脳の機能障害に及ぼす影響についての研究（動物実験計画書承認番号：No.17004）」における実験動物の飼育に関するガイドラインに沿って行われた。

## 1.3 基礎研究の結果

### 1.3.1 ICR 系雄性マウスへの精油吸入投与による血圧と心拍数への影響

EOPG または精製水を 90 分間吸入させ、鎮静後 30 分時点でのマウスの血圧と心拍数の比較を行った。それぞれの群の血圧および心拍数の比較を Figure 1 に示した。コントロール群の血圧値は  $80.0 \pm 2.4$  mmHg であり、精油群の血圧は  $68.3 \pm 3.8$  mmHg であった。また、心拍数はコントロール群が  $564.8 \pm 13.4$  回/分であり、精油群は  $496.4 \pm 27.9$  回/分であった。EOPG を使用した精油群はコントロール群と比較して血圧 ( $p=0.02$ ) および心拍数 ( $p=0.04$ ) のいずれも有意な低下を示した。

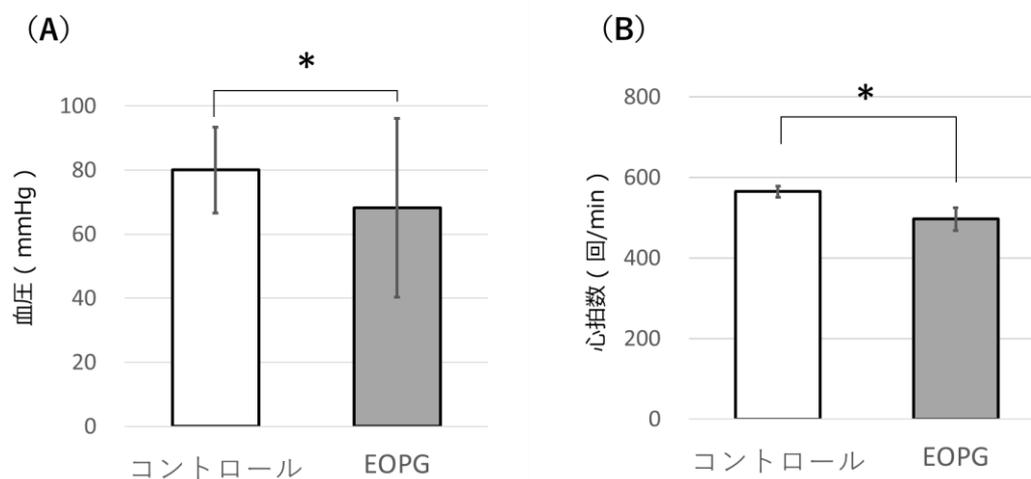


Figure 1 EOPG 吸入 ( $5 \mu\text{L/L air}$ ) 後の血圧 (A) および心拍数 (B) 値は、平均値  $\pm$  標準誤差、 $n=8$ 、 $t$  検定 \* :  $p < 0.05$

### 1.3.2 GCによる成分分析結果

EOPG 構成成分の GC 分析を行った結果を Table 1 に示した。検出された成分は、主に citronellol (21.9%)、geraniol (13.3%)、citronellyl formate (8.6%)、linalool (6.3%) であり、成分の同定は、GC-MS NIST02 スペクトルライブラリー (National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg)、線形保持指標 (LRI : Linear Retention Index)、または標準化合物との比較により行った。本研究において使用した精油の組成は全てこの通りである。

Table 1 ゼラニウム精油 (EOPG) 精油成分含有量一覧

	LRI (measurement)	LRI (reference)	Name	Concentration (mL/L)
1	986	988	$\beta$ -Myrcenc	3.6
2	1024	1024	Limonene	10.1
3	1102	1095	Linalool	63.0
4	1111	1107	Phenyl ethyl alcohol	2.9
5	1152	1148	Menthone	7.5
6	1194	1186	$\alpha$ -Terpineol	2.3
7	1233	1223	Citronellol	219.0
8	1256	1249	Geraniol	133.0
9	1273	1271	Citronellyl formate	86.0
10	1297	1298	Geranyl formate	71.1
11	1376	1379	Geranyl acetate	26.7
12	1445	1452	Neryl propionate	12.5
13	1467	1476	Geranyl propionate	21.3
14	1522	1530	Citronellyl butanoate	3.3
15	1618	1624	Citronellyl pentanoate	9.3
16	1660	1670	Bulnesol	12.7

LRI : 線形保持指標 (Linear Retention Index)

### 1.3.3 ICR 系雄性マウスにおける精油成分の脳内移行性

精油吸入後の成分脳内移行性を確認するために、精油吸入直後のマウス全脳を利用した GC 分析を行った。ここでは、1.2.2 の GC 分析によって含有量が高かった 3 成分 (linalool、citronellol、geraniol) を指標として精油成分の脳内移行を確認し、その結果を Figure 2 に示した。EOPG i.h.群において、linalool ( $0.2 \pm 0.1$  nL/g)、citronellol ( $0.4 \pm 0.3$  nL/g)、geraniol ( $0.1 \pm 0.04$  nL/g)

が検出され、i.p.群においても同様に、linalool ( $10.7 \pm 1.3$  nL/g)、citronellol l ( $10.5 \pm 3.1$  nL/g)、geraniol l ( $3.7 \pm 0.9$  nL/g) が脳内から検出された。

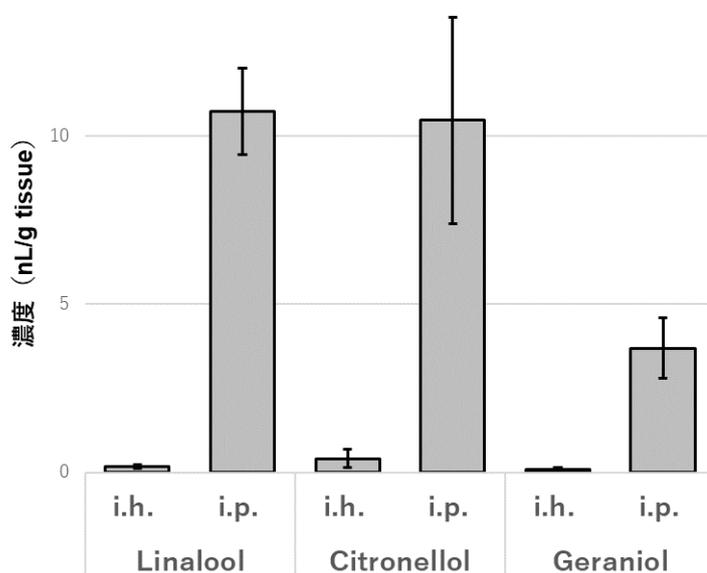


Figure 2 EOPG 主成分の脳内移行性

i.h.は吸入投与群、i.p.は腹腔内投与群のデータを示す。

値は、平均値  $\pm$  標準誤差、 $n = 3$

#### 1.4 基礎研究の考察

自律神経において交感神経と副交感神経が身体のバランスをとり、特に循環器系の心臓と血管の働きに関わり全身血流を調節している。慢性的にストレスが負荷される様な場合、自律神経のバランスが崩れ身体症状を呈する事がある。本研究においては、EOPG の自律神経調節作用に注目し、これを評価するために自律神経の影響を受けやすい血圧と心拍数の測定を行った。先行研究においては、グレープフルーツ精油の吸入または、EOPG 構成成分の1つである linalool を吸入投与することで自律神経に作用する事が報告されている<sup>18)</sup>。1.3.1 の結果より、EOPG を吸入すると血圧と心拍数の両方の測定値が下降することから副交感神経優

位となる循環器系への影響が示唆され、EOPG が自律神経系を調整している可能性がある事が示された。本実験で行った非侵襲的血压計 (MK-2000、室町機械) による覚醒下での測定はマウスの自発行動や拘束ストレスによるバイタルの変動が大きかったため、安定した血压と心拍数の測定を行う事を目的に三種混合麻酔での鎮静を併用し、血压・心拍数の測定を行った。

また、1.3.3 において EOPG を吸入または腹腔内投与した両群において脳内から精油成分が検出された。指標とした EOPG に含まれる 3 成分 (linalool、citronellol、geraniol) の様な、モノテルペンアルコールは血中へ移行しやすく、脳内移行性も良好であることが報告されており、吸入刺激よりも腹腔内投与の方が脳内移行しやすいことも報告されている<sup>19)</sup>。今回の結果では、先行研究と同様に投与方法の違いに起因する脳内移行する成分量に違いが認められたが、吸入および腹腔内投与のどちらにおいても EOPG の精油成分の脳内移行性が認められた。これらの事から、精油の吸入投与によって精油成分が血中移行することが示唆され、1.3.1 の結果におけるマウスの血压・心拍数の降下作用が、嗅覚刺激による作用だけでなく薬物学的伝達経路を介した精油成分による中枢作用が関わっている可能性がある。しかし、嗅覚刺激や末梢血管の変化による影響<sup>10)</sup>も完全には否定できない。また、植物精油において、精油含有化合物の組合せによって同一成分でも脳内移行性に差が出る事が報告されている<sup>20, 21)</sup>。本研究では、EOPG に含まれる linalool、citronellol、geraniol を指標としたが、3 成分のうち最も含有量の低い linalool の脳内移行量は腹腔内投与では最も大きく、吸入投与においては citronellol の次に大きかった。また、精油成分含有量 (Table 1) と 1.3.3 の結果を比較しても、

成分含有量と脳内移行量は比例しない。このことから、精油成分含有量の大きさと脳内移行量に相関が無いことが考えられ、先行研究の結果と整合性のとれる結果であった。

今後、さらに動物実験において詳細な研究を行う必要があるが、リラックス効果や自律神経調節作用を期待して EOPG の吸入を患者の治療に応用できる可能性がある。

本実験の課題として、血圧・心拍数の下降作用が EOPG 吸入投与による効果に加えて 3 種混合麻酔薬の鎮静効果も影響している可能性を除外しきれない。そのため、現在は麻酔薬の鎮静効果を除外することを目的に、可能な限り侵襲の少ないパルスオキシメーターを使用して覚醒下マウスのバイタルを継続的に測定しながら研究を進めている。

## 第2章：臨床研究

### 「線維筋痛症患者に対するアロマオイルトリートメントの臨床応用に関する研究」

#### 2.1 臨床研究の背景・目的

線維筋痛症（FM：fibromyalgia）は、全身性のこわばりと原因不明の慢性疼痛を主徴候とした機能性身体症候群（FSS：functional somatic syndrome）に属する特異なリウマチ性疾患である<sup>22)</sup>。QOL、ADLは著しく低下し、疼痛や睡眠障害に対して鎮痛剤、ガバペンチノイド、抗うつ剤等による薬物治療や精神・心理療法、理学療法などが行われているが、治療に難渋しているのが現状である。

一方でアロマセラピーは、一部の医療機関においてリラクゼーションを目的として用いられ、疼痛やストレスの緩和により生活改善の一助となる場合もある。

アロマセラピーに用いられる精油のうち、リラックス効果や血圧に影響するものとして、ラベンダーやイランイラン、ネロリ等がある。ラベンダーは神経系のバランスを整えて不眠症を緩和する。イランイランは心拍や血圧の調整、ネロリは不眠症やうつ病に効果がある。主な化学成分として linalyl acetate、terpinen-4-ol、benzyl acetate、limonene が挙げられる<sup>23)</sup>。これらの精油等を疼痛緩和やストレス緩和に対して用いた報告はあるが<sup>24,25)</sup>、リラックス効果が期待される EOPG で評価を行っている報告はない。当研究グループは、心身のバランスを整える植物精油として現在広く利用されている EOPG のリラックス効果について基礎研究を行い、吸入投与によって血圧・心拍数が有意に低下する事を報告した<sup>26)</sup>。また、今日、ストレスを客観的に評価する方法として、血中や唾液中のホルモン濃度測定が用いられており、精神的ストレス反応との相関がある事が知られている。唾液検体の採取は、血液や尿と比較

して簡便であり、精神的ストレスの評価研究において広く用いられている。本研究では、AOTの精神的ストレスに対する影響を明らかにする目的で唾液中のコルチゾール濃度とクロモグラニン A (CgA) 濃度の測定を行った。コルチゾールは強い緊張や不安を伴うストレスに応じてその濃度を増加させるが、認知やその他の単純作業に対しては増加しない事が知られている<sup>27)</sup>。CgA はカテコールアミンとの関連性と精神的ストレスに伴う交感神経-副腎髄質系のストレス経路賦活を反映するストレスマーカーとして知られており、精神的ストレスや作業負荷に対して一過性の増加を示すことが報告されている<sup>28)</sup>ため、コルチゾールと異なる観点でストレス反応の評価が期待できる。

著者は、アロマセラピーが治療の選択肢の 1 つとなる事で、そのリラクゼーション効果により既存薬物治療遂行の補助や患者 QOL 向上に繋がると考え、難渋する疾患の治療に対するアロマセラピーの臨床応用を目指している。本研究では、慢性的な疼痛に加え、情緒不安定や睡眠障害などにより QOL が低下する傾向がある線維筋痛症患者に EOPG を用いたアロマオイルトリートメント (AOT) を行い、自律神経調節作用による痛みストレスの変動について、再診毎の血圧・心拍数、状態-特性不安尺度 (STAI) および唾液中のストレスマーカーを指標として検討を行った。

## 2.2 臨床研究の方法

### 2.2.1 臨床研究の対象者

対象者は Table 2 に示した女性 5 名、2019 年 6 月 1 日から 2020 年 6 月 1 日の間に国際医療

福祉大学塩谷病院のペインクリニック外来を受診した患者である。また、2018年10月以降、国際医療福祉大学病院ペインクリニック外来通院加療中患者でアメリカリウマチ学会が2016年に発表した線維筋痛症診断基準を満たした患者も対象とした。この線維筋痛症診断基準は、広範囲の疼痛指標（全身19か所の疼痛部位を評価する **widespread pain index (WPI)**）と重症度（倦怠、睡眠、認知機能、全身症状等の **symptom severity (SS)**）をスコア化し、一定以上の基準を満たす状態が3ヶ月以上持続することを条件とする<sup>22)</sup>。

患者には、診察時にあらかじめ書面および口頭で研究内容を説明し、研究への参加の同意を得た。

Table 2 対象患者背景

項目	平均値 ± 標準偏差 (n=5)	
	男 (0)	女 (5)
性別		
年齢 (歳)	59 ± 19.8	
身長 (cm)	152.6 ± 2.5	
体重 (kg)	63.0 ± 21.4	
主な既往歴 (線維筋痛症を除く)	高血圧、心臓病、関節リウマチ、リウマチ性多発筋痛症、側頭動脈炎、脊柱管狭窄症、肉芽腫、右肺上葉小結節、緑内障、慢性疲労症候群 など	

### 2.2.2 臨床研究デザイン

研究対象者を2つの群に分け、クロスオーバー試験を行った。コントロール群は、ベースオイルのみでオイルトリートメントを各自行ってもらう群である。もう1つは精油群として1% EOPG を含んだオイルでトリートメントを各自行ってもらう群に分けた。今回の研究で

は、2人がコントロール群から、残りの3人が精油群から始める事とした。また、ベースオイルには民間的にスキンケアにも用いられており、浸透性の良いマカデミアナッツ油を使用した。介入期間は、EOPGを用いた精油群、アロマオイルのベースオイルのみを用いたコントロール群のどちらも3ヵ月間とした。クロスオーバー試験のため、研究参加期間は約6ヶ月間となった。クロスオーバーにてオイルが変わる際には、wash outとして次回の再診時（約2週間後）にオイルの種類を変更して施術を行ってもらった（Figure 3）。

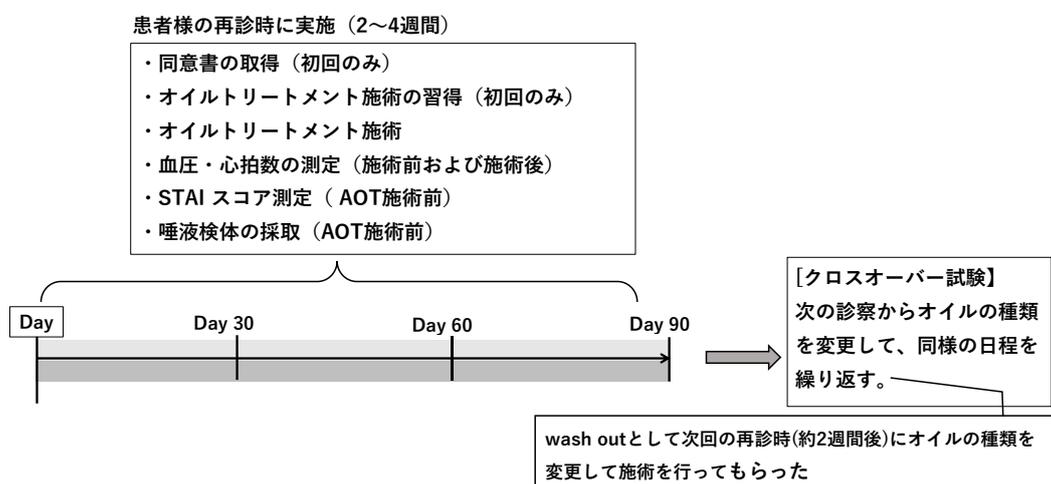


Figure 3 実験日程

### 2.2.3 臨床研究における測定項目・データ分析

2020年2月より研究協力の同意を得て、通常を受診診療に加え、アロマオイルトリートメント（AOT）の施術を行なった。Figure 4 のプロトコールに従い、患者の再診毎に講習を受けた薬剤師が AOT の施術を行った。オイルの使用前には研究対象者全員に EOPG のアレルギー反応を確認するためのパッチテストを行った<sup>29)</sup>。使用するアロマオイルと同様にしてマカデミアナッツオイルを基剤として、1% EOPG を上腕内側皮膚に密封貼付を行った。即時反

応を観察するために貼付 30 分後の貼付部位において、紅斑等のアレルギー反応が無いことを確認した。また、パッチテスト後の再診時にも同様にしてアレルギー反応について確認を行った。診察時の対応およびバイタルの測定は通常診療と同様に外来看護師が行った。また、初回施術時には患者自身または家族が AOT を行えるように講習を行った。AOT は、院内にて開催したアロマセラピストによる AOT 講習を受けた薬剤師が、主治医同席のもとで初回導入時にマニュアルを用いて指導を行った。通院時の AOT 施術は、片腕の肘から指先までを対処として 15 分程度の施術を行った。患者自身または家族の施術において自宅でも 1 日 1~2 回程度の AOT を行ってもらった。更に慢性疼痛を伴うストレスや不安の評価として、状態 - 特性不安尺度 (STAI) を用いた調査および唾液中のストレスマーカーの測定を介入期間中の外来受診時に毎回行った。トリートメント用のオイルは患者の再診 (2~4 週間) 毎に配布を行った。

各群の受診時には、下記の項目について測定を行った。

- ①AOT 施術前後の血圧
- ②AOT 施術前後の心拍数
- ③受診時、AOT 施術前の STAI スコア
- ④唾液中ストレスマーカー (CgA、コルチゾール)

収集した本研究のデータの検定には、統計ソフト Excel 統計を用いて二群間比較を  $t$  検定、ストレスマーカーの経時的結果の比較は ANOVA の反復測定分散分析を行った。有意水準は 5%とした。

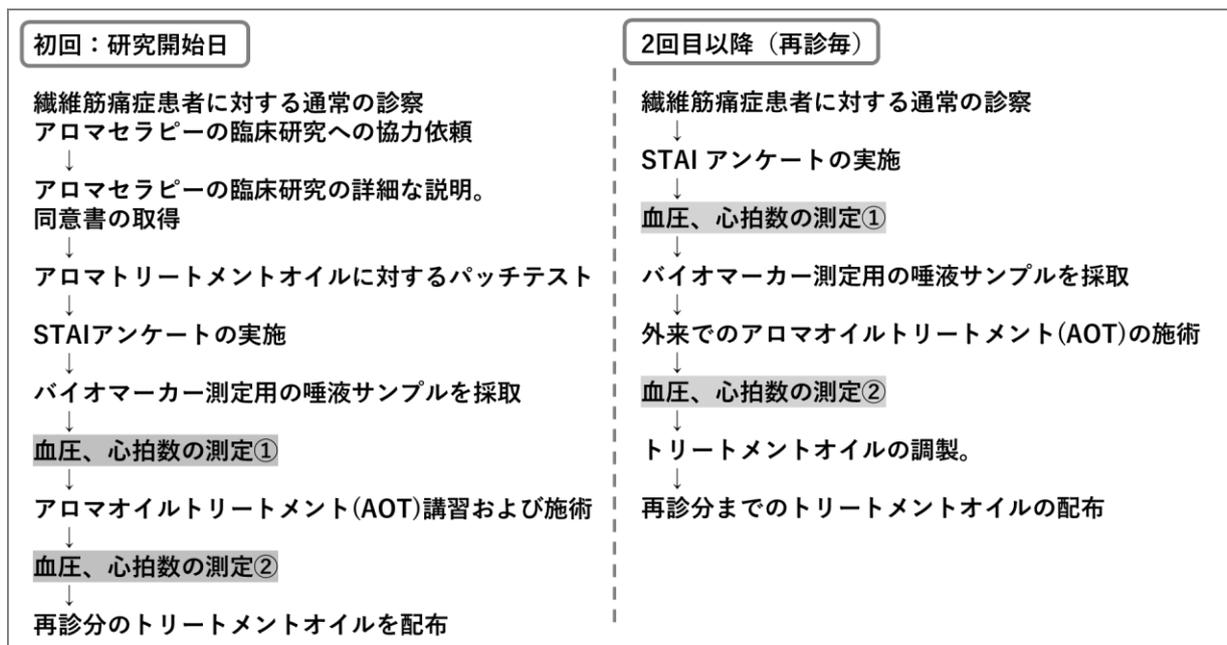


Figure 4 診察時の AOT プロトコール

i) 心拍数および血圧

EOPG のリラックス効果は、精油成分の薬物学的伝達経路を介した末梢血管拡張作用や抗不安作用による副交感神経優位となる自律神経調節機能に起因するものと考えており、このリラックス効果を簡易的に評価するための項目として、今回の研究では心拍数および血圧の測定値および変動量を使用した。心拍数と血圧は、AOT 施術期間（Day 1 と Day 90）の前後比較、および各 AOT 施術時の前後の測定値を比較した。AOT 施術期間（Day 1 と Day 90）で比較する測定値は、いずれも診察時 AOT 施術前の測定値を用いた。

ii) 状態-特性不安尺度（State-Trait Anxiety Inventory : STAI)

STAI は、自己報告により現存の不安症状と重症度、不安になる傾向の測定を 40 項目の質問によって評価するものである。その項目は、状態不安（the State Anxiety scale）と特性不安

(the Trait Anxiety scale) のサブスケールに分かれる。S-Anxiety は現在の不安状態（不安、緊張、心配）など現時点での感情の強さを、一方 T-Anxiety は不安傾向（落ち着き、自信、安心感）など一般的な感情の頻度を評価する。スコアが高いほど不安が強いことを示す。男性と女性で異なる段階基準により、状態変化を観察する。線維筋痛症による QOL 低下の原因は疼痛だけでなく、それによる ADL への影響や疼痛が無い状態でも日常生活における予測疼痛に対する不安などの精神的ストレスが考えられる。本研究では、AOT を日常的に行ってもらった事で、疾患による精神的ストレスへの影響を評価するために患者負担の少ない STAI の測定を行う事とした。また、STAI スコアの調査は再診毎に AOT 施術前に被験者に記入してもらったデータを使用した。

### iii) 唾液中ストレスマーカー

ストレスを客観的に評価する方法として、唾液中の CgA とコルチゾール濃度の測定を行った。唾液検体は、患者再診毎の AOT 施術前に採取を行った。

## 2.2.4 臨床研究にて用いるアロマオイル

AOT 用の精油にはローズゼラニウム (*Pelargonium graveolens*) の葉から水蒸気蒸留法で抽出した EOPG (グリーンフラスコ社)、ベースオイルにはマカデミアナッツ油 (金田油店) を使用した。今回使用する EOPG は、当研究室にて GC-MS を用いて成分分析を行ったものを使用しており、主な成分として citronellol を 21.9%、geraniol 13.3%、linalool 6.3%が含まれて

いる<sup>26)</sup>。トリートメントオイルとして、EOPG 0.6 mL に対してマカデミアナッツ油にて全量を 60 mL とした 1% EOPG を用いた。外用瓶に充填し、60 mL をおよそ 1 週間分とした。一方で、コントロール群には精油を含まないベースオイルのみでの AOT を行ってもらった。

## 2.2.5 臨床研究に関する倫理審査

すべての実験は、国際医療福祉大学塩谷病院および国際医療福祉大学病院の倫理審査委員会が承認した「実験課題：線維筋痛症患者に対するアロマセラピーの臨床応用に関する研究（承認番号：No.13-B-373/UMIN000043490）」において、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って行われた。

## 2.3 臨床研究の結果

### 2.3.1 臨床研究対象者の血圧および脈拍数の測定

アロマセラピーによる自律神経調節作用の評価のために、AOT 施術前後の血圧と心拍数の測定を行った。

#### 2.3.1.1 臨床研究の開始時と終了時の血圧と心拍数の比較

Table 3 に示した通り、各患者において研究開始日を Day 1、終了時を Day 90 として研究開始時と終了時の血圧と心拍数の変動を比較した。Day 1 と Day 90 での血圧および心拍数を比較したところ、コントロール群と精油群のどちらの群においても有意な差は認められなかった。

Table 3 Day 1 と Day 90 における血圧及び心拍数の比較

(値は、平均値 ± 標準偏差、 $n=5$ 、 $t$  検定 \* :  $p < 0.05$  \*\* :  $p < 0.01$ )

	Day 1	Day 90	$p$
<b>収縮期血圧 (mmHg)</b>			
コントロール群	126.6 ± 26.5	131.6 ± 26.7	0.80
精油群	114.6 ± 32.8	120.4 ± 21.4	0.78
<b>拡張期血圧 (mmHg)</b>			
コントロール群	63.2 ± 7.5	69.2 ± 7.7	0.85
精油群	57.6 ± 17.0	69.8 ± 10.8	0.26
<b>心拍数 (回/min)</b>			
コントロール群	86.0 ± 10.5	71.3 ± 6.6	0.85
精油群	91.2 ± 13.5	75.2 ± 6.3	0.24

### 2.3.1.2 AOT 施術前後の血圧と心拍数の比較

AOT の即時的な効果を見るために、患者の再診毎に測定した AOT 施術前後の血圧と心拍数を比較した (Table 4)。また個別の血圧、心拍数測定データを患者毎および全体の平均値の推移として、Figure 5 と Figure 6 にそれぞれ示した。施術前後で測定した精油群の血圧は、収縮期と拡張期のどちらも AOT 施術後で有意な差を示さなかった。コントロール群では拡張期血圧において有意な上昇がみられた ( $p = 0.02$ )。

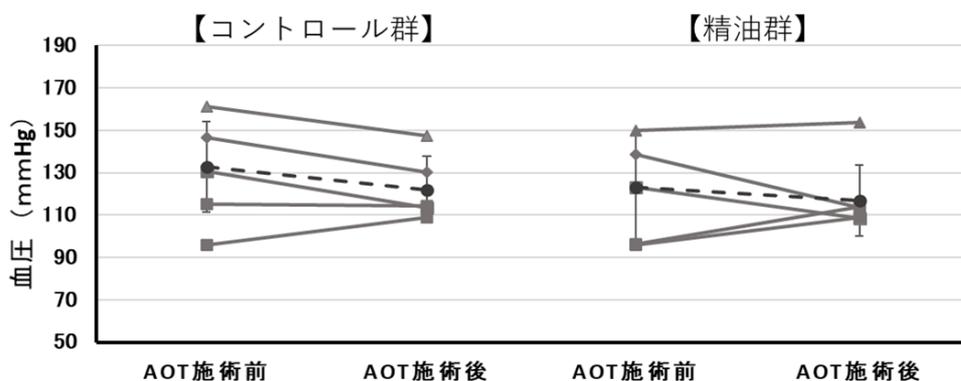
一方で、心拍数において、両群の施術前後の測定値では AOT 施術後の心拍数は、どちらの群においても施術前心拍数に対して、有意な低下を示した ( $p < 0.001$ )。

Table 4 AOT 施術前後における血圧と心拍数

(値は、平均値 ± 標準偏差、 $n=5$ 、 $t$  検定 \* :  $p < 0.05$  \*\* :  $p < 0.01$ )

	AOT 施術前	AOT 施術後	$p$
<b>収縮期血圧 (mmHg)</b>			
コントロール群	132.8 ± 21.5	122.1 ± 15.8	0.11
精油群	123.3 ± 25.1	116.9 ± 16.8	0.10
<b>拡張期血圧 (mmHg)</b>			
コントロール群	68.1 ± 7.2	75.4 ± 9.8	0.02 *
精油群	65.4 ± 13.5	71.2 ± 5.2	0.11
<b>心拍数 (回/min)</b>			
コントロール群	90.1 ± 9.5	75.8 ± 7.8	<0.001 **
精油群	90.0 ± 13.4	74.9 ± 6.0	<0.001 **

A: [収縮期血圧]



B: [拡張期血圧]

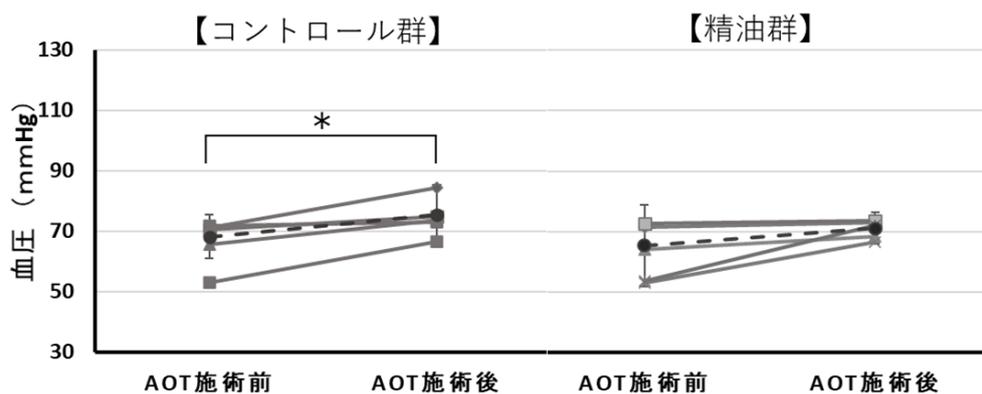


Figure 5 AOT 施術前後の収縮期血圧 (A) と拡張期血圧 (B)

再診時における AOT 施術の前後の血圧測定値。点線で示したデータは平均値 ± 標準偏差、実線は患者毎の平均値。n = 5、t 検定 \* : p < 0.05

コントロール群はマカデミアナッツ油、精油群はマカデミアナッツ油をベースとした 1% EOPG で AOT を行った。

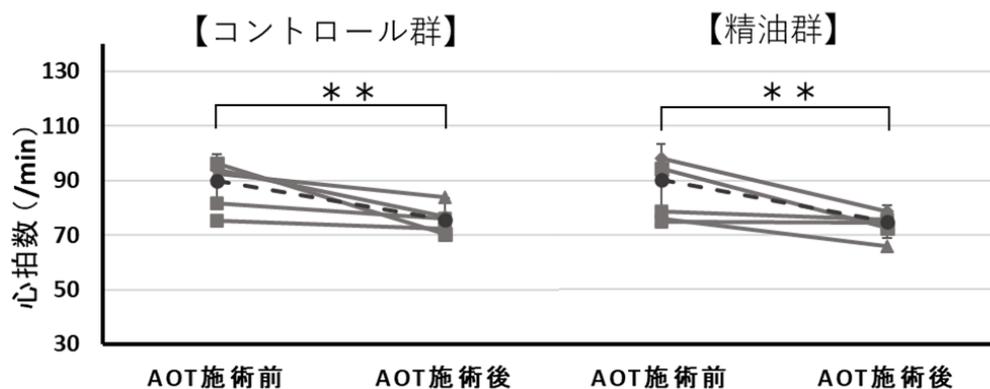


Figure 6 AOT 施術前後の平均心拍数 (回/min)

再診時における AOT 施術の前後の心拍数測定値。点線で示したデータは平均値 ± 標準偏差、実線は患者毎の平均値。n = 5、t 検定、\* : p < 0.05、\*\* : p < 0.01

コントロール群はマカデミアナッツ油、精油群はマカデミアナッツ油をベースとした 1% EOPG で AOT を行った。

### 2.3.1.3 AOT 施術前後における血圧と心拍数変動量の比較

EOPG による AOT 施術前後で血圧と心拍数が変動した絶対値を変動量として、精油群とコントロール群で比較した。各測定値の AOT 施術前後の変動量を算出したところ (Table 5)、精油群において収縮期血圧の変動が有意に大きかった (p = 0.04)。

Table 5 AOT 施術前後の血圧および心拍数の変動量

(値は、平均値 ± 標準偏差、n = 5、t 検定 \* : p < 0.05)

バイタルの変動	コントロール群	精油群	p
収縮期血圧 (mmHg)	14.7 ± 7.3	23.9 ± 14.3	0.04 *
拡張期血圧 (mmHg)	8.2 ± 6.9	10.7 ± 10.5	0.41
心拍数 (回/min)	14.9 ± 10.6	18.1 ± 6.3	0.25

### 2.3.2 臨床研究の開始時と終了時の STAI スコア（特性不安・状態不安）の比較

血圧や心拍数と同様にしてアロマセラピー実施期間での日常ストレス、不安傾向への影響を見るために、STAI における状態不安と特性不安のそれぞれのスコアを比較した。開始日と終了日を 2.3.1.1 と同様に設定して STAI スコアの変動を比較した。状態不安においては、コントロール群 Day 1 ( $53.0 \pm 14.3$ ) から Day 90 ( $49.2 \pm 11.1$ )、精油群では Day 1 ( $55.8 \pm 16.0$ ) から Day 90 ( $54.0 \pm 10.8$ ) とほぼ横ばいとなった。特性不安のスコアは、コントロール群 Day 1 ( $55.4 \pm 9.5$ ) から Day 90 ( $55.8 \pm 17.4$ )、精油群が Day 1 ( $58.0 \pm 16.4$ ) から Day 90 ( $60.0 \pm 10.0$ ) にかけて両群共にほぼ横ばいの推移がみられた (Figure 7)。状態不安と特性不安におけるスコアは Day 1 と Day 90 において有意差は認められなかった。

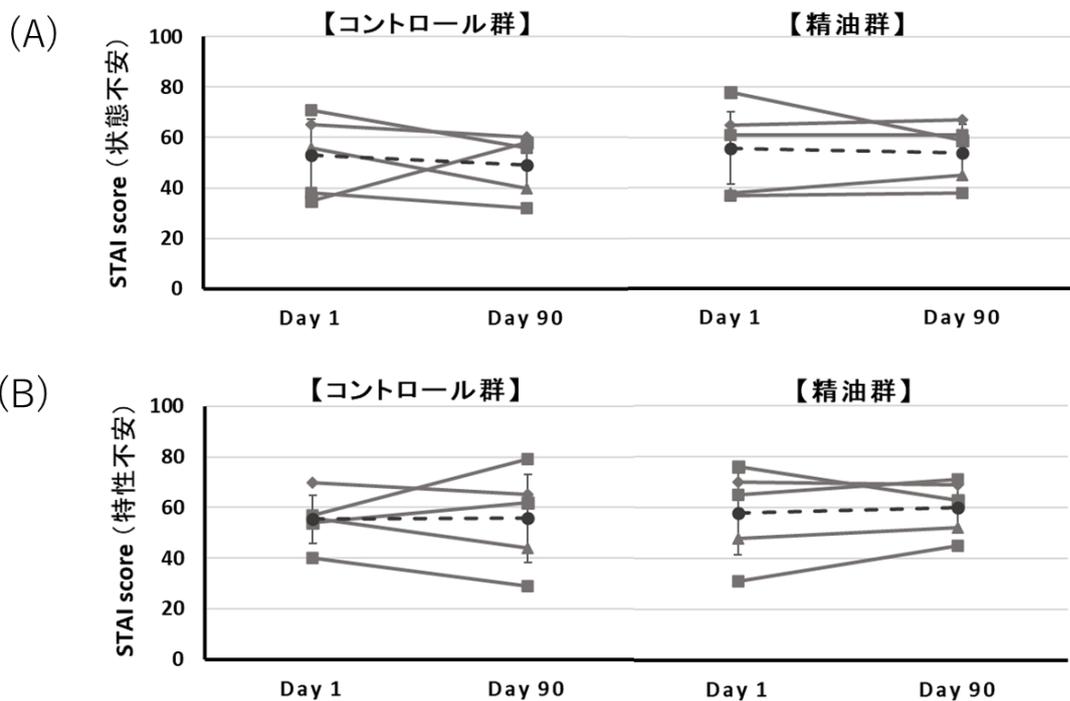


Figure 7 AOT 施術期間の 3 ヶ月経過後の STAI スコア (A) 状態不安、(B) 特性不安  
 点線で示したデータは平均値  $\pm$  標準偏差、実線は患者毎の平均値。  
 $n=5$ ,  $t$  検定 \* :  $p < 0.05$ 。コントロール群はマカデミアナッツ油、精油群はマカデミアナッツ油に 1% EOPG を混合したもので AOT を行った。

### 2.3.3 臨床研究における再診毎の STAI スコア（特性不安・状態不安）の平均値

再診毎の STAI スコアの平均値を Figure 8 に示すとおり、比較した。STAI における状態不安の項目では、コントロール群 ( $53.8 \pm 11.1$ ) と比較して精油群 ( $58.6 \pm 9.8$ ) のスコアが高い傾向が見られた ( $p=0.06$ )。特性不安においては、コントロール群 ( $59.1 \pm 13.9$ ) と精油群 ( $63.2 \pm 9.3$ ) は有意差を認めなかった ( $p=0.12$ )。

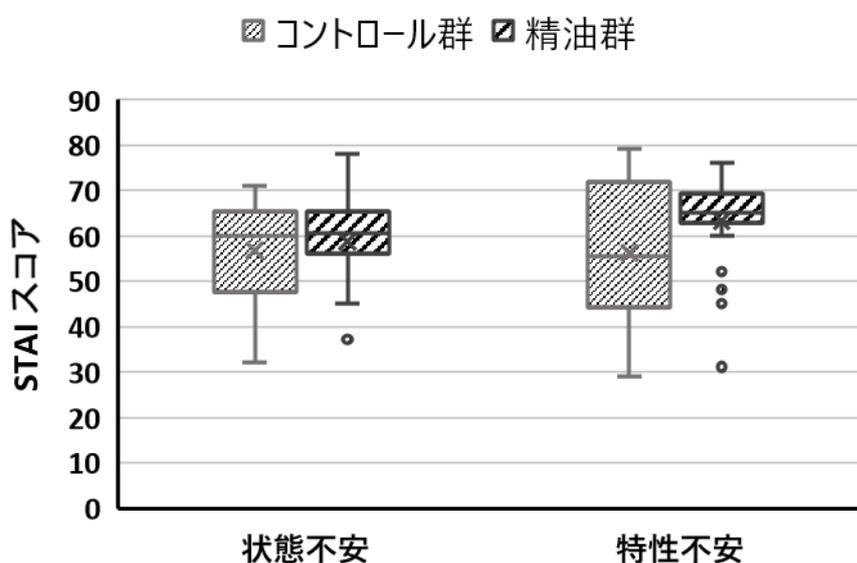


Figure 8 再診毎の STAI 状態不安スコアと特性不安スコア  
コントロール群はマカデミアナッツ油、精油群はマカデミアナッツ油をベースとした 1% EOPG で AOT を行った。

### 2.3.4 臨床研究における再診毎の唾液ストレスマーカー変化

自己評価型の心理検査である STAI に対して、より客観的なストレス緩和の評価を行うために唾液検体中のストレスマーカーである CgA とコルチゾールの測定を行った (Figure 9)。CgA ( $p=0.96$ ) とコルチゾール ( $p=0.08$ ) のどちらも有意差は認められなかったが、EOPG を使用した AOT 施術期間でコルチゾールの上昇を抑制する傾向が認められた。

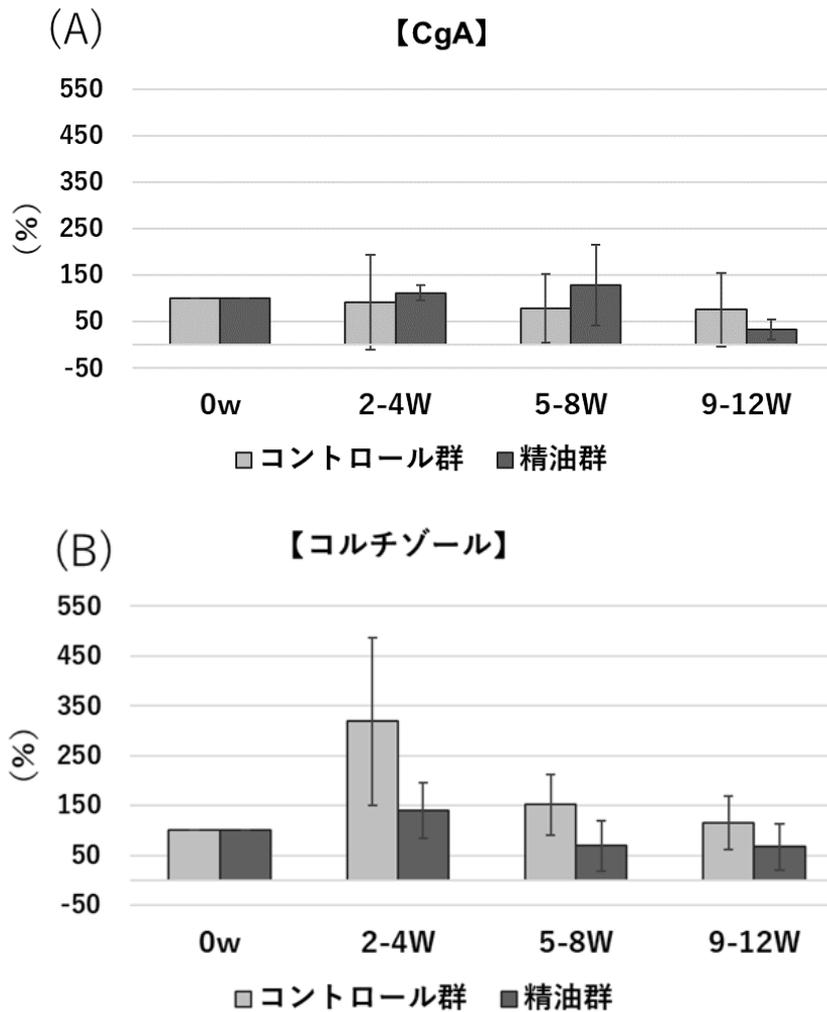


Figure 9 唾液中ストレスマーカー濃度の推移 (A) CgA、(B) コルチゾール値は、研究開始時のストレスマーカー (CgA およびコルチゾール) の唾液中濃度となる基準を 100 として、ストレスマーカーの推移を百分率でそれぞれグラフに示した。平均値 ± 標準偏差、 $n=4$ 、ANOVA の反復測定分散分析

### 2.3.5 臨床研究期間中の併用薬

研究対象者の併用薬において心血管系に影響を及ぼす可能性がある薬を使用していた患者は、5名中3名であった。該当患者は本研究期間を通して、それらの薬剤の変更、追加は認められなかった。また、唾液中のホルモン量は個人のホルモン分泌のバランスによって変動するが、研究期間内の女性避妊薬等のホルモン剤の使用も無かった。

### 2.3.6 研究参加者からの意見

本研究を終えて、実際にアロマセラピーを使用した患者からは、自分や家族が何か治療に関われる機会を求めていること、アロマセラピーを行う時間で心身リラックスした時間が取れたこと、治療を続けていく生活における精神的な重圧が緩和されたこと等、多くの意見を頂いた。

## 2.4 臨床研究の考察

本研究の結果より、EOPG を用いた AOT 施術において、EOPG が血圧の変動に寄与している可能性が示唆された。また、STAI の状態不安において、コントロール群と比較して精油群の方が高いスコアになる傾向が認められた。しかし、スコアのばらつきが小さくなっていることから、EOPG が状態不安の変動を一定に保ち、感情の起伏を抑制している可能性が示された (Figure 8)。また、2.3.4 における唾液ストレスマーカの推移から、アロマセラピーによる精神的ストレスの減少傾向がみられた。

本研究では、EOPG を使用した AOT のリラックス効果 (自律神経調整作用) を簡易的に評価するために血圧や心拍数の測定を行った。血圧や心拍数の降下作用には差は見られなかったが、EOPG を用いた AOT によって施術後の血圧の測定値のばらつきがコントロール群より小さくなった。精油による血圧、心拍数の変動は降下作用だけでなく上昇作用の報告もある<sup>18)</sup>。そこで、今回の結果では自律神経調節作用によるバイタル測定値の上昇も考え、測定値の降下作用だけでなく血圧と心拍数の各測定値の AOT 施術前後の変動量を比較した。血圧降下

作用に注目した場合には両群に有意差は見られなかったが、AOT 施術前後での変動量を比較すると、EOPG を使用した AOT が血圧変動に寄与し、収縮期血圧を上昇または下降させている事が示唆された。一方で、心拍数においては 2.3.1.3 の結果より AOT による測定値の変動量に両群間に有意差は無かった。つまり、今回の研究では EOPG が心拍数変動に影響が無かったことが示唆された。このことから、2.3.1.2 の結果において AOT 施術前後で両群が心拍数減少に有意差が認められた要因として、オイルトリートメントの施術自体が EOPG の有無に関わらず心拍数減少に影響していることが考えられた。以上のように血圧の一定値への収束がみられたことから、個人差のあるヒトでの研究において、ベースとなるバイタルがもともと低い値の場合は精油の自律神経調整作用によってバイタル値が上昇する可能性も考えられる。

EOPG に含まれる成分化合物の linalool は、末梢血管拡張作用や抗不安作用が報告されており<sup>17, 30)</sup>、心機能に影響しないことから、EOPG の自律神経調節作用によるバイタルの調整作用の可能性が認められ、アロマセラピーの効果がみられた。

唾液中ストレスマーカーとして CgA やコルチゾール濃度は、自律神経刺激により唾液中で変動し、被験者の精神的ストレス反応の指標とされている<sup>27, 28)</sup>。線維筋痛症は日常生活において慢性的な疼痛ストレス負荷がかかる疾患であり、研究期間中の疼痛ストレス反応を CgA とコルチゾールを測定する事で評価した。CgA およびコルチゾールは日内変動がある事から、各オイルの使用期間内での経時的変化を観察した。AOT 施術に EOPG を用いる事でコルチゾールが低下する傾向がみられ、特に 2 週目から 4 週目という早い段階でコルチゾールの上昇

を抑制している傾向が示された。一方で、コントロール群では同時期にコルチゾールの上昇が認められた。これは、既存治療に加えて AOT を習慣として行う事に対する精神的ストレスや不安が反映されている可能性がある。一般的に CgA は作業負荷に対する一過性の増加を示し、コルチゾールは緊張や不安が起因となるストレスを反映し、単純作業に対しては増加しないことが報告されている<sup>27, 28)</sup>。線維筋痛症患者は精神的ストレス負荷を伴う疼痛関連ストレスを有する事から、EOPG を用いた AOT によって特にコルチゾールの上昇が抑制された可能性が示唆された。STAI での主観的な不安尺度においては EOPG によって感情の起伏が安定化することが示唆され、客観的な指標となる唾液中ストレスマーカーではストレスの抑制傾向が観察された。これらは、EOPG を用いたアロマセラピーがストレス反応を抑制する可能性を示した。今後さらなるエビデンスを構築していくことで、リラクゼーション目的として経験的に使用されてきたアロマセラピーをストレス反応の抑制等に対して臨床応用することが期待できる。

また、数値化はできないが研究参加者からアロマセラピーを実際に使用した感想や日頃からの治療への想いを意見として頂き、アロマセラピーの臨床応用は患者自身とその家族が治療に携われる機会を作れる 1 つの手段となる可能性が示唆された。治療に携われる機会が増える事で、患者とその家族のアドヒアランス向上、慢性的な疾患治療における治療意欲の向上に繋がる可能性がある。

当研究グループが行ってきた基礎研究において、同じ EOPG を動物実験にて使用し、血圧と心拍数が有意に低下するデータが得られている<sup>26)</sup>。今回、線維筋痛症患者の治療に対して

アロマセラピーの導入を試みた。動物実験と同様に EOPG を用いることで、基礎研究と臨床研究の結果を比較した。臨床研究で得られたデータでは、EOPG を使用したアロマセラピーが収縮期血圧変動に関わるデータが得られたが、動物実験のように有意な血圧・心拍数降下作用は認められなかった。この一因として、臨床研究ではバイタルの個人差や対象者が日常的に疾患に伴うストレスに晒されている事が考えられる。動物実験では飼育環境を揃える事で、対象へのストレス負荷のコントロールが可能となるが、臨床研究においては対象個人のストレスや倫理的観点による研究の条件設定等から、動物実験のように研究環境を整える事は困難である。今後は被験者数の増加や、パルスオキシメーターを用いたバイタル変動の継続的測定による自律神経機能の評価など、より客観的な評価項目検討してエビデンスを構築していく必要がある。

一方で、臨床研究では血圧や心拍数の低下作用だけでなく、上昇させる症例も確認できた事で、バイタルの一定値への調節作用がある可能性が示唆された。また、EOPG の様な植物精油は複数化合物が混合した物であり、当研究グループでは EOPG に含まれる単独の化合物がもつ作用にも着目をしている。例として、EOPG には linalool が含まれているが、この成分には心血管系に影響を与える事が報告されている<sup>31,32)</sup>。また、Aponso ら<sup>33)</sup>により、linalool 含有精油であるラベンダー (*Lavendula angustifolia*) やローズマリー (*Salvia rosmarinus*) の抽出物を含むエッセンシャルオイルが酸化ストレスの調節因子であるアスコルビン酸の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 産生抑制効果を引き起こし、抗不安作用を発現することが示唆されている。加えて、linalool の抗不安作用は、ベンゾジアゼピン応答性 GABA<sub>A</sub> 受容体を介した  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) 作動

性伝達を介して引き起こされることも報告されている<sup>34)</sup>。この様に精油に含まれる単体の化合物自体が自律神経への作用を有しており、この混合物である精油は化合物同士の相加・相乗効果によってアロマセラピーとして効果を発現している可能性がある。EOPG の効果発現について今後さらに構成成分化合物の作用を解明していく必要がある。本結果から、EOPG のバイタル変動やストレス緩和等の効果発現に精油成分が関わっている可能性があり、当研究グループは現在 linalool についても動物実験による研究を進めている。特に心拍数の変動解析は、自律神経系の非侵襲的な評価ツールとして用いられており、心電図の QRS 波から次の QRS 波までの間隔 (RR 間隔) 変動が用いられる<sup>35)</sup>。 これを利用して、linalool の自律神経への影響を明らかにするためにパルスオキシメーターを用いて心拍変動解析の研究を行っている。更なる自律神経調節作用の解明を行うために、バイタル変動や RR 間隔等を指標として AOT の評価を行い、アロマセラピーの臨床応用への更なる可能性を検討していきたい。

## 総括

病院薬剤師として研究に関わる中で、データとして数値化できない患者自身の気持ちや意見を多く頂いた(2.3.6 参照)。このように、患者自身とその家族が治療に携われる機会を作れることも、アロマセラピーを臨床現場に導入するメリットのひとつではないだろうか。このような患者の声を反映させる事は治療におけるコンコーダンスの推進にも繋がり、全人的な医療を行うために必要なものである。

これまでに、患者や他職種の医療従事者と関わる中で、治療に難渋しアロマセラピーが治療の一助となりうる現場に出会ってきた。しかし、その医療現場での実践は現状において簡単ではない。また、本研究による結果だけでは実際の臨床応用に直結させることは難しい。

今回の研究では、動物実験と臨床研究で同一の精油を使用したことで種差はあるが動物実験と臨床研究の精油効果の整合性を考察する事ができた。このように基礎研究にて確立した精油効果を臨床研究に反映させていくことがアロマセラピーの臨床応用のために必要である。

さらに、精油の効果は嗅覚刺激に加えて、薬物学的伝達経路による精油成分の脳内移行によって中枢作用が関わっている可能性が示唆された。これらの効果発現に寄与する化合物の科学的な解明も重要となる。

臨床研究において、病院の外来でアロマセラピーを実施するにあたり、それを治療の一環として使用するためには科学的根拠だけではなく、患者や医療従事者の意識の変化や啓発も必要である。今後、アロマセラピーを医療に活用するために、臨床における評価項目を検討する必要がある。そのためには基礎研究でさらなるエビデンス構築し、それを基に適切な臨

床評価を計画することが重要である。加えて、医療現場や臨床研究にて得られた知見をまた基礎研究へと反映させる事、難渋する本来治療や臨床現場へアロマセラピーを応用していく事も更なる科学的根拠の構築のために重要となる。

## 謝辞

本研究の遂行にあたり、終始御懇篤なご指導、ご鞭撻を賜り、本論文の御校閲を頂きました国際医療福祉大学大学院薬学研究科 准教授 佐藤 忠章先生に感謝と共に、謹んで厚く御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、的確にご指導頂きました国際医療福祉大学大学院薬学研究科 教授 辻 稔先生に感謝と共に、謹んで厚く御礼申し上げます

本研究に関して、丁寧かつ熱心にご指導受け賜りました国際医療福祉大学成田病院 麻醉科・集中治療部教授 倉橋 清泰先生に感謝致します。

本研究を行うにあたり、ご指導頂きました国際医療福祉大学薬学部教授 百瀬 泰行先生、准教授 前澤 佳代子先生に感謝の意を表します。

臨床現場での研究実施にご協力頂きました東京女子女子医科大学麻醉科 有山 淳 先生、国際医療福祉大学塩谷病院 整形外科教授 須田康文先生、薬剤部 佐々木 信子先生、秋元 美咲先生に感謝の意を表します。

研究の実施にあたり、精油の提供を頂きましたグリーンフラスコ株式会社 林 真一郎様に心より感謝いたします。

アロマセラピー実施について丁寧にご指導頂きましたトトラボ株式会社 村上 志緒様に心より感謝いたします。

また、研究協力を頂きました芳香植物療法分野研究室の学生の皆様に感謝申し上げます。

最後になりましたが、ここに至るまでの間、見守り、支え続けてくれた家族に心より感謝します。

## 主査・副査名

本学位論文の審査は、国際医療福祉大学大学院薬学研究科で指名された下記の審査員により行われた。

主査 国際医療福祉大学教授 博士（薬学） 猪股 浩平

副査 国際医療福祉大学教授 博士（薬学） 八木 秀樹

副査 国際医療福祉大学教授 博士（医学） 倉本 敬二

## 参考文献

- 1) Buck L: A novel multigene family may encode odorant receptors : a molecular basis for odor recognition. *Cell*, **65**, 175-187 (1991).
- 2) Kandel ER, Schwartz JH, Jessell T *et al.* . *Principles of neural science*. McGraw-Hill Medical(2014).
- 3) Gheusi G, Lledo PM: Adult neurogenesis in the olfactory system shapes odor memory and perception. *Progress in brain research*, **208**, 157-175 (2014).
- 4) Horii Y, Nagai K, Nakashima T: Order of exposure to pleasant and unpleasant odors affects autonomic nervous system response. *Behavioural brain research*, **243**, 109-117 (2013).
- 5) Ralambondrainy M, Belarbi E, Viranaicken *Wet al.* : In vitro comparison of three common essential oils mosquito repellents as inhibitors of the Ross River virus. *PloS one*, **13**, e0196757 (2018).
- 6) Ouedrhiri W, Balouiri M, Bouhdid *Set al.* : Antioxidant and antibacterial activities of *Pelargonium asperum* and *Ormenis mixta* essential oils and their synergistic antibacterial effect. *Environmental science and pollution research international*, **25**, 29860-29867 (2018).
- 7) Essid R, Hammami M, Gharbi *Det al.* : Antifungal mechanism of the combination of *Cinnamomum verum* and *Pelargonium graveolens* essential oils with fluconazole against pathogenic *Candida* strains. *Applied microbiology and biotechnology*, **101**, 6993-7006 (2017).
- 8) Juárez ZN, Bach H, Sánchez-Arreola *Eet al.* : Protective antifungal activity of essential oils

- extracted from *Buddleja perfoliata* and *Pelargonium graveolens* against fungi isolated from stored grains. *Journal of applied microbiology*, **120**, 1264-1270 (2016).
- 9) Kazemzadeh R, Nikjou R, Rostamnegad Met al. : Effect of lavender aromatherapy on menopause hot flushing: A crossover randomized clinical trial. *J Chin Med Assoc*, **79**, 489-492 (2016).
- 10) Harada H, Kashiwadani H, Kanmura Yet al. : Linalool Odor-Induced Anxiolytic Effects in Mice. *Front Behav Neurosci*, **12**, 241 (2018).
- 11) Kang P, Suh SH, Min SSet al. : The essential oil of *Citrus bergamia* Risso induces vasorelaxation of the mouse aorta by activating K(+) channels and inhibiting Ca(2+) influx. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, **65**, 745-749 (2013).
- 12) Kang P, Seol GH: Linalool elicits vasorelaxation of mouse aortae through activation of guanylyl cyclase and K(+) channels. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, **67**, 714-719 (2015).
- 13) Satou T, Hanashima Y, Mizutani Iet al. : The effect of inhalation of essential oil from *Rosmarinus officinalis* on scopolamine-induced Alzheimer's type dementia model mice. *Flavour and Fragrance Journal*, **33**, 230-234 (2018).
- 14) Satou T, Hayakawa M, Goto Yet al. : Anxiolytic-like effects of essential oil from *Thymus vulgaris* was increased during stress. *Flavour and Fragrance Journal*, **33**, 191-195 (2018).
- 15) Umezu T: Evaluation of Central Nervous System Acting Effects of Plant-Derived Essential

- Oils Using Ambulatory Activity in Mice. *Pharmacology & Pharmacy*, **04**, 160-170 (2013).
- 16) Seol GH, Kang P, Lee H *et al.* : Antioxidant activity of linalool in patients with carpal tunnel syndrome. *BMC neurology*, **16**, 17 (2016).
- 17) Umezu T, Nagano K, Ito *et al.* : Anticonflict effects of lavender oil and identification of its active constituents. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, **85**, 713-721 (2006).
- 18) Tanida M, Nijima A, Shen *et al.* : Olfactory stimulation with scent of essential oil of grapefruit affects autonomic neurotransmission and blood pressure. *Brain Res*, **1058**, 44-55 (2005).
- 19) Satou T, Hayakawa M, Kasuya *et al.* : Mouse brain concentrations of  $\alpha$ -pinene, limonene, linalool, and 1,8-cineole following inhalation. *Flavour and Fragrance Journal*, **32**, 36-39 (2017).
- 20) Satou T, Takahashi M, Kasuya *et al.* : Organ Accumulation in Mice After Inhalation of Single or Mixed Essential Oil Compounds. *Phytotherapy Research*, **27**, 306-311 (2013).
- 21) Wang W, Marín-Ramos NI, He *et al.* : NEO100 enables brain delivery of blood–brain barrier impermeable therapeutics. *Neuro-oncology*, **23**, 63-75 (2021).
- 22) 日本線維筋痛症学会: 線維筋痛症診療ガイドライン. (2017).
- 23) Battaglia S. *Complete guide to aromatherapy*. (2018).
- 24) Stress relieving effect of lavender (*Lavandula angustifolia* ssp. *angustifolia*) essential oil –

- Medical aromatherapy for stress relief during dental treatment –. *Journal of Nippon Oral Health Sciences*, **10** 58-65 (2020 ).
- 25) Kasuya H, Iida S, Ono K *et al.* : Intracerebral Distribution of  $\alpha$ -Pinene and the Anxiolytic-like Effect in Mice Following Inhaled Administration of Essential Oil from *Chamaecyparis obtuse*. *Nat Prod Commun*, **10**, 1479-1482 (2015).
- 26) Masubuchi R, Watanabe S, Satou T: Effects of Inhalation of Geranium Essential Oil on Blood Pressure and Heart Rate in Mice. *Natural Product Communications*, **14**, (2019).
- 27) Dickerson SS, Kemeny ME: Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological bulletin*, **130**, 355-391 (2004).
- 28) Kanamaru Y, Kikukawa A, Shimamura K: Salivary chromogranin-A as a marker of psychological stress during a cognitive test battery in humans. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, **9**, 127-131 (2006).
- 29) 高山かおる, 夏秋優, 古川福ら : 接触皮膚炎診療ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌*, **119**, 1757-1793 (2009).
- 30) Anjosa PJC: Cardiovascular Effects Induced by Linalool. *Z. Naturforsch.*
- 31) Adams RP. *Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectroscopy*. Allured Pub. Co.(2007).
- 32) Camargo SF, Medeiros CF, Santos VV *et al.* : Pharmacokinetics and Antihypertensive effect of linalool is improved after incorporation in  $\beta$ -cyclodextrin as a drug delivery system. *The*

*FASEB Journal*, **34**, 1-1 (2020).

- 33) Aponso M, Patti A, Hearn MTW *et al.* : Anxiolytic effects of essential oils may involve anti-oxidant regulation of the pro-oxidant effects of ascorbate in the brain. *Neurochem Int*, **150**, 105153 (2021).
- 34) Harada H, Kashiwadani H, Kanmura Y *et al.* : Linalool odor-induced anxiolytic effects in mice. *Frontiers in behavioral neuroscience*, **12**, 241 (2018).
- 35) Perini R, Veicsteinas A: Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol*, **90**, 317-325 (2003).