# トドマツから抽出した精油を用いた芳香療法が認知機能に与える影響についての検討

河月稔1、小澤洋平2、金子俊彦2、浦上克哉1)

## Evaluation of the effect of aromatherapy with todomatsu (Abies sachalinensis) essential oil on cognitive function.

Minoru Kouzuki 1), Yohei Ozawa 2), Toshihiko Kaneko 2), Katsuya Urakami 1)

要約 本研究では北海道に分布し二酸化窒素除去能をはじめ様々な作用が期待されているドマツの枝葉から抽出した精油を用いた芳香療法の認知機能や睡眠、精神面、身体面、嗅覚機能への影響について検討することを目的とした. 対象は認知機能障害を認める高齢者 17 名 (アルツハイマー型認知症:7 名, 軽度認知障害:10 名)である. 本研究は二重盲検ランダム化比較試験であり、対象者を 30%ドマツ精油使用群あるいは 100%ドマツ精油使用群のいずれかに割付を行い、2 群とも芳香療法を午前と午後に 2 時間ずつ行ってもらった. 介入期間は 4 週間とし、介入開始前、介入終了時、介入終了 4 週間後の 3 回の検査結果を評価に用いた. 検査内容は Touch Panel-type Dementia Assessment Scale (TDAS)による認知機能検査、トドマツの香りや睡眠、精神面への影響を評価するアンケート調査、身体面への影響を評価する血液検査、においスティックを用いた嗅覚検査である. 介入開始前と介入終了時は全ての検査を行い、介入終了 4 週間後は TDAS のみ実施した. 100%ドマツ精油使用群、30%ドマツ精油使用群ともに研究期間中に認知機能、血液検査、アンケート結果、嗅覚機能の有意な変動は認めなかった. しかし、介入終了後に 100%ドマツ使用群では 77.8%の人が認知機能の改善を示し(TDAS が平均 2.7 点改善)、30%ドマツ使用群では 57.1%の人が認知機能の改善を示した(TDAS が平均 1.7 点改善). TDAS の変化率に統計学的な有意差は認めていないが 100%ドマツ使用群のほうが認知機能の改善率が高かったことより濃度の違いによる差があることが示唆され、トドマツを使用した芳香療法が認知機能改善に何らかの作用を及ぼしていた可能性が考えられた. 一方、睡眠、精神面、身体面、嗅覚機能への影響については本研究では認めなかった.

Keywords:認知症,軽度認知障害,認知機能,トドマツ,芳香療法

#### 1. 緒言

北海道に分布するマツ科モミ属の針葉樹であるトドマツ は建材として使用されている一方で、トドマツの間伐の際 に廃棄されていた枝葉の成分に関する効果が注目されてい る. 先行研究において、トドマツの葉から抽出した精油は 二酸化窒素浄化能が高く、特にトドマツ精油に含まれる

2019年11月12日受付,2020年3月28日受理

- 1) 鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座 Department of Biological Regulation, School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University
- 2) 日本かおり研究所株式会社 Japan Aroma Laboratory Co., Ltd

myrcene, Ocimene, 1. 4-cineol, γ-terpinene, terpinolene,  $\beta$ -phellandrene 等のモノテルペン類が活性物質として作 用していたことが報告されている<sup>1)</sup>. トドマツの葉から得 られる精油成分の組成は抽出法により異なることが報告さ れており、水蒸気蒸留法に比べて減圧式マイクロ波水蒸気 蒸留法 (VMSD) ではモノテルペン類 (α-pinene, camphene, β-phellandrene 等)の相対割合が増加していたことが示 されている  $^{2}$ . また, モノテルペン類の $\alpha$ -pinene による 嗅覚刺激によって、副交感神経活動の指標である心拍変動 における高周波成分が有意に増加したことや 3, 副交感神 経活動の増加や唾液中コルチゾールの低下等の作用が確認 された森林の空気を調査したところα-pinene が2番目に 多く含まれていたことが報告されている <sup>4</sup>. 以上のことよ り, α-pinene を含んでいるトドマツ精油には生理的リラ ックス効果がある可能性も示唆される. これまでにトドマ ツ精油には様々な作用があることが明らかとなってきてい るが、芳香療法としてヒトへの効果を検証した研究報告は 少ないのが現状である.

芳香療法は認知症の症状に対する非薬物的介入の一つと して注目されている. 我々が行った先行研究において、認 知症患者を対象に9時~11時にローズマリーカンファーと レモンをブレンドした精油,19時半~21時半に真正ラベ ンダーとスイートオレンジをブレンドした精油をディフュ ーザーで散布する方法で芳香療法を実施することにより、 認知機能の改善効果があったことを報告した<sup>5)</sup>. また, 認 知症高齢者への芳香療法により認知症の行動・心理症状 (BPSD) を評価する Neuropsychiatric Inventory (NPI) ス コアの改善を認め、特に興奮、易刺激性、夜間行動のスコ アの改善が大きかったとする報告や 6, 睡眠の持続性や早 朝覚醒回数を改善させたことが報告されている 7. 他にも、 いくつかのレビュー論文で認知症患者への芳香療法の効果 がまとめられており 8-10), 認知症の症状への効果を認めな かったとする研究も取り上げられていたが、芳香療法は認 知機能と BPSD の両方を改善させる効果が期待されている. さらに、先行研究において、4種類のにおい(レモン、バ ラ, ユーカリ, クローブ) を1日2回嗅ぐことで, 健康な 対象者のMRIで評価した嗅球体積が増加したことや11),嗅 覚障害を有する対象者の約30%で嗅覚検査のスコアが改善 したこと 12) が報告されている. 認知症患者での知見は不明 であるが、芳香療法により嗅覚を刺激することで、嗅覚機 能を増強できる可能性も推測される.

本研究では、トドマツ精油を用いた芳香療法に注目し、 新たな適用の可能性を見出すために認知機能や睡眠、精神 面、身体面、嗅覚機能に対する効果を検証することを目的 とした.

#### 2. 方法と対象

## 2.1 対象

本研究では2017年4月から2018年11月の間に医療法人専仁会信生病院に通院されていたアルツハイマー型認知症(AD),あるいは軽度認知障害(MCI)と診断した者を対象とした。ADはDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5)の診断基準<sup>13)</sup>を満たし、MCIはPetersenらの診断基準<sup>14,15)</sup>を満たした者とした。AD患者のうちドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンのいずれかの抗認知症薬を服用している者は、維持量に達し認知機能が安定していることを組み入れの条件とした。除外基準は、重篤なアレルギー性疾患を有する者、既に原因の明らかな嗅覚障害と診断されている者、重篤な心疾患を有する者、てんかんの既往のある者とした。選択基準と除外基準に照らし合わせて、最終的に17名が本研究に参加した。

本研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認を得て実施し(承認番号:1609B045),研究対象者及びその関係者には文書で同意を得ている。また、この研究はUMIN 臨床試験登録システムに登録されている(試験 ID:UMIN000027692).

## 2.2 実施手順

本研究は二重盲検ランダム化比較試験である。研究スケ ジュールを Figurel に示す. 抗認知症薬を服用していた者 のみ開始時検査として認知機能検査を実施した. その後, 4 週間の観察期間を設け、介入前検査を実施した. 尚、抗 認知症薬を服用していなかった対象者は介入前検査から研 究を開始した. 置換ブロック法により対象者を 30%トドマ ツ使用群、100%トドマツ使用群に割付を行い、4週間の芳 香療法を実施した. 本研究では、VMSD によりトドマツの枝 葉から抽出した精油を用い、精油の原液を100%トドマツ精 油とし、原液を天然のホホバオイルで 30%に希釈した精油 を 30%トドマツ精油として使用した. 芳香療法の実施時間 は午前中12時までに2時間と午後20時以降に2時間の1 日4時間とし、午前中はアロマペンダント、午後20時以降 はタイマー式の拡散器を用いて自宅で行ってもらった. 毎 日の使用状況については日誌に記録してもらい、適切に使 用されているかを確認した. 4 週間の介入期間の後に介入 終了時検査を実施し、その後4週間の観察期間を設け、最 後にフォロー終了時検査を行った. 開始時検査とフォロー 終了時検査は Touch Panel-type Dementia Assessment Scale (TDAS) を実施し、介入前検査と介入終了時検査は TDAS, 血液検査, アンケート調査, においスティック (Odor Stick Identification Test for Japanese: OSIT-J) を実 施した. 尚, 基本的には全ての検査は Figure 1 に示したス ケジュールで行ったが、対象者がスケジュール通りに来院 困難な場合は予定していた検査日から最大でも1週間以内 に検査を行った.

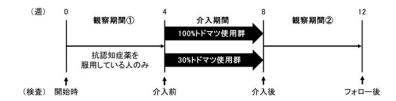


Figure 1 研究のデザイン

#### 2.3 認知機能検査

認知機能はTDAS(日本光電社製)を用いて評価を行った
<sup>16</sup>. TDAS は AD の進行度合いや治療効果の判定法として用

いられている Alzheimer's disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-cog) <sup>17)</sup>を一部改変し、タッチパネル式コンピュータに導入した認知機能検査であり、コンピュータの指示に従って対象者本人が行う検査である。検査項目は、単語再認、口頭命令、図形認識、概念理解、名称記憶、日時の見当識、お金の計算、道具の理解、時計の理解の9項目である。全問正解で0点、全問不正解で101点となり、点数が高いほど認知機能障害が重度と評価する。また、妥当性の評価として先行研究においてTDASとADAS-cogとの間に有意な相関があったことが確認されている<sup>16)</sup>

#### 2.4 血液検査

血液を採取後に血清分離によって得た血清をポリプロピレンの容器に分注し、 $-80^{\circ}$ Cのフリーザーに凍結保存した後に検査を行った、測定項目は、尿素窒素(基準値:8.0-20.0 mg/dL),クレアチニン(基準値:男性0.61-1.04 mg/dL,女性0.47-0.79 mg/dL),ALT(基準値:5-45 U/L),AST(基準値:10-40 U/L),総蛋白(基準値:6.7-8.3 g/dL),diacron reactive oxygen metabolites (d-ROMs) テスト(基準値:200-300 U. CARR),biological anti-oxidant potential (BAP)テスト(基準値: $\ge 2200 \ \mu mol/L$ )である。 尿素窒素,クレアチニン,ALT,AST,総蛋白は株式会社LSIメディエンスに外注して検査を行い,d-ROMs テスト,BAPテストはフリーラジカル自動分析装置 FREE carpe diem (株式会社ウイスマー製)を用いて測定を実施した。

#### 2.5 アンケート調査

トドマツ精油の香りの強さや嗜好の関するアンケートと 睡眠や精神面へ影響を評価するためのアンケートを実施した。トドマツ精油の香りの強さや嗜好に関しては、対象者 本人に5段階で評価を行ってもらった。香りの強さは、非 常に匂う、匂う、時々匂う、あまり匂わない、全く匂わない、の5段階とし、香りの嗜好は、非常に良い、良い、普 通、悪い、非常に悪い、の5段階とした。睡眠や精神面へ の影響を評価するためのアンケートの項目は、夜間の睡眠 の質の良さ、朝の目覚めの良さ、昼間の眠気の無さ、元気 の度合い、イライラの無さ、の5項目とし、対象者本人に 3段階で評価を行ってもらった。全ての項目において、点 数が高いほど状態が良いことを示す。

#### 2.6 嗅覚検査

嗅覚機能は OSIT-J (第一薬品産業株式会社製) を用いて評価を行った <sup>18)</sup>. OSIT-J はにおいがマクロカプセル化され、スティック型の容器に納められている. スティックを薬包紙に塗り付けて、その薬包紙を 5 回擦り合わせてにおいを揮発させ、対象者に嗅いでもらい、6 つの選択肢から答え

てもらう. においは日本人に馴染みのある 12 種類のにおい(墨汁, 材木, 香水, メントール, みかん, カレー, 家庭用のガス, バラ, ヒノキ, 蒸れた靴下・汗臭い, 練乳, 炒めたにんにく)で構成されている. 正解で1点, 不正解あるいはわからない, あるいは無臭と解答した場合は0点として評価した. 全問正解で12点, 全問不正解で0点となり, 点数が低いほど嗅覚機能障害が重度と評価する.

# 2.7 評価項目

本研究の主要な目的は、トドマツから抽出した精油を用いた芳香療法を実施することが認知機能の改善および悪化予防効果があるかを検証することである。認知機能はTDASの結果を基に評価を行った。また、副次評価として、アンケート調査にて芳香療法の睡眠や精神面への影響や血液検査にて芳香療法の身体への影響を評価した。さらに、探索的評価として、芳香療法が嗅覚機能に与える影響をOSIT-Jによって検証した。

### 2.8 統計解析

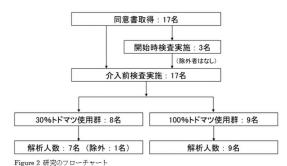
サンプルサイズは60名(各群30名)で考えていたが、 リクルートが困難で最終的に17名となった。認知機能に 対するトドマツ精油の効果を評価した先行研究がなく、サ ンプルサイズの計算で効果サイズを推測することはできな かったため、本研究ではパワーアナリシスは行っていない。 しかし、先行研究において<sup>5</sup>、TDASを用いて芳香療法の認 知機能改善効果を検証した研究において、17名のADを対 象に実施しており、脱落者も考慮して各群30名でも効果 を立証できると考えていた。

解析は、芳香療法の実施日数が全体の3分の2以下だっ た対象者および抗認知症薬を服用していた者のうち介入前 の観察期間で TDAS が 7 点以上改善を認めた者を除外した 集団を対象とした (Per Protocol Set). 統計ソフトは IBM SPSS Statistics Ver. 25 を使用した. 正規性の検定には Shapiro-Wilk 検定を用いた. 介入前の人口統計学的特徴の 比較には、Student's t 検定、Mann-Whitney U 検定、ある いはFisher の正確確率検定を使用した. 各群のトドマツ精 油使用前後の認知機能検査結果の変動は, one-way repeated measures analysis of variance を用いて評価し た. 一方, 各群のトドマツ精油使用前後の認知機能検査以 外の結果の変動は、paired t 検定、Wilcoxon の符号順位検 定を用いて評価した. 認知機能検査や嗅覚検査の結果の変 動を 2 群間で比較する際は、Student's t 検定、Mann-Whitney U検定を使用して評価を行った. すべての統計は 両側検定で実施し、p<0.05を有意水準とした.

#### 3. 結果

## 3.1 フローチャートと人口統計学的特徴

Figure 2 に対象者のフローチャートを示す. 同意を取得した17名の対象者のうち,抗認知症薬を服用していた3名のみ開始時検査を実施した.3名の開始時のTDASの点数はそれぞれ35点,24点,8点で,介入前のTDASの点数はそれぞれ32点,32点,13点であり,3名とも解析から除外していない.30%トドマツ使用群と100%トドマツ使用群に割付を行い,最終的に16名の対象者がすべての検査を実施した.内訳は、30%トドマツ使用群が7名(AD:2名,MCI:5名),100%トドマツ使用群が9名(AD:4名,MCI:5名)であった.各群の対象者の特性についてはTable 1に示す.2群間で年齢、性別、TDAS、OSIT-J、血液検査、アンケート結果に有意差は認めなかった.芳香療法の実施の有無について記載していただいた自己申告式の日誌からの芳香療法実施日数の調査では、トドマツ精油の使用日数が4週間の介入期間のうち3分の2に満たない対象者はいなかった.



rigure 2 wigeos y E - y v - p

Table 1 介入前の人口統計学的特徴

	30%トドマツ使用群	100%トドマツ使用群	P値
対象者(人)	7	9	-
年齢(歳)	78.9 ± 6.7	80.3 ± 4.7	0.637
性別(男性:女性)	2:5	3:6	1.000
診断の内訳(n/%)			
アルツハイマー型認知症	2/28.6	4/44.4	100
軽度認知障害	5/71.4	5/55.6	-
TDAS(平均±SD)	16.1 ± 9.4	16.4 ± 9.1	0.953
osiT-J(平均±sD)	3.1 ± 2.6	3.6 ± 2.8	0.783
血液検査(平均±SD)			
尿素窒素	24.2 ± 18.4	15.8 ± 2.4	0.368
クレアチニン	12 ± 12	0.7 ± 0.1	0.560
ALT	6.3 ± 2.1	7.7 ± 3.6	0.413
AST	18.6 ± 3.5	17.8 ± 5.4	0.755
総蛋白	6.7 ± 0.2	6.9 ± 0.4	0.312
d-ROMs	349.4 ± 44.1	318.0 ± 36.4	0.166
BAP	2435.6 ± 325.6	2243.5 ± 275.2	0.252
アンケート(平均±SD)			
睡眠の質の良さ	$2.7 \pm 0.7$	2.6 ± 0.8	0.696
朝の目覚めの良さ	$2.6 \pm 0.7$	$2.8 \pm 0.6$	0.437
昼間の眠気の無さ	$2.3 \pm 0.9$	1.8 ± 0.9	0.297
元気の度合い	$2.7 \pm 0.5$	2.9 ± 0.3	0.390
イライラの無さ	$2.3 \pm 0.9$	$2.6 \pm 0.7$	0.581

TDAS, Touch Panel-type Dementia Assessment Scale; OSIT-J, Odor Stick Identification
Test for Japanese; d-ROMs, diacron reactive oxygen metabolites; BAP, biological antioxidant potential; SD, standard deviation.

#### 3.2 認知機能検査の結果

TDAS の結果を Figure 3 に示す. 30%トドマツ使用群, 100%トドマツ使用群のいずれにおいても研究期間中に有意なスコアの変動は示さなかった (Figure 3A, B) . また,介入前検査を起点として変化率の比較を行ったが,介入後もフォロー終了後も2 群間で TDAS の変動に有意な差は認めなかった (Figure 3C) . しかし,介入後の平均変動スコアは30%トドマツ使用群で-1.71点,100%トドマツ使用群で-2.67点であり,2群とも介入後に平均スコアは改善を示した. さらに,1点でもTDAS の点数が改善していた人の割合は、30%トドマツ使用群で4人(57.1%),100%トドマツ使用群で7人(77.8%)であった.

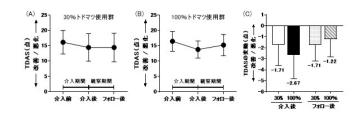


Figure 3 認知機能検査 (Touch Panel-type Dementia Assessment Scale: TDAS) の結果 介入前,介入後,フォロー後の,(A)30%トドマツ使用群のTDASの変動と(B)100%トドマツ使用群のTDASの変動を示す。2 群とも研究期間中に有意なスコアの変動は示さなかった。(C)介入前検査を起点としたTDASの変化量を示す。介入後もフォロー終了後も2 詳間でTDASの変化量に有意差は認めなかった。

# 3.3 その他の検査の結果

血液検査と睡眠や精神面への影響を評価したアンケート 調査の結果を Table 2 に示す. 30%トドマツ使用群, 100%ト ドマツ使用群ともに血液検査とアンケート調査の全ての項 目において,介入前後で有意な変動は認めなかった.

トドマツ精油の香りの強さと嗜好に関するアンケート調査の結果を Table 3 に示す. 香りの強さに関しては、30%トドマツ使用群, 100%トドマツ使用群ともに「非常に匂う」や「匂う」と回答した割合と「あまり匂わない」や「全く匂わない」と回答した割合がほぼ同程度であった. 香りの嗜好については、30%トドマツ使用群, 100%トドマツ使用群ともに「普通」と回答した人が最も多かった.

OSIT-Jの結果をFigure 4に示す.30%トドマツ使用群,100%トドマツ使用群のいずれにおいても介入期間中に有意なスコアの変動は示さなかった(Figure 4A,B). また,介入前検査を起点として介入後の変化率の比較を行ったが,2 群間でOSIT-Jの変動に有意な差は認めなかった(Figure 4C).

Table 2 血液検査とアンケート調査の結果

		30%トドマン使用群				100%トドマン使用群		
	n	入前	介.	入後	P値	介入前	介入後	P値
血液検査(平均±SD)								
尿素窒素	24.2	± 18.4	24.5	± 21.7	0.672	15.8 ± 2.4	15.9 ± 4.0	0.95
クレアチニン	1.2	± 1.2	1.2	± 1.2	0.499	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.81
ALT	6.3	± 2.1	4.7	± 2.8	0.268	7.7 ± 3.6	6.9 ± 3.0	0.69
AST	18.6	± 3.5	16.9	± 3.4	0.231	17.8 ± 5.4	17.9 ± 5.1	0.99
総蛋白	6.7	± 0.2	6.5	± 0.3	0.182	6.9 ± 0.4	6.8 ± 0.4	0.67
d-ROMs	349.4	± 44.1	341.4	± 57.3	0.635	318.0 ± 36.4	339.8 ± 60.6	0.26
BAP	2435.6	± 325.6	2355.7	± 288.6	0.450	2243.5 ± 275.2	2202.4 ± 220.2	0.56
アンケート(平均±SD)								
睡眠の質の良さ	2.7	± 0.7	2.7	± 0.7	-	2.6 ± 0.8	$2.9 \pm 0.3$	0.27
朝の目覚めの良さ	2.6	± 0.7	2.9	± 0.3	0.414	2.8 ± 0.6	3.0	0.31
昼間の眠気の無さ	2.3	± 0.9	2.3	± 0.9	=	1.8 ± 0.9	2.1 ± 1.0	0.18
元気の度合い	2.7	± 0.5	2.6	± 0.7	0.564	2.9 ± 0.3	2.6 ± 0.7	0.08
イライラの無さ	2.3	± 0.9	2.4	± 0.9	0.317	2.6 ± 0.7	2.6 ± 0.8	0.99

<sup>「·」</sup>は介入の前後で検査結果の変動が無かったため統計解析が実施できなかったことを意味する。

d-ROMs, diacron reactive oxygen metabolites; BAP, biological anti-oxidant potential; SD, standard deviation.

Table 3 トドマツ精油の香りの強さと嗜好

	30%トドマツ使用群	100%トドマツ使用群		
香りの強さ (n(%))				
非常に包う	1 (14.3)	2 (22.2)		
句う	2 (28.6)	2 (22.2)		
時々匂う	0(0)	1 (11.1)		
あまり匂わない	2 (28.6)	3 (33.3)		
全く匂わない	2 (28.6)	1 (11.1)		
香りの嗜好 (n(%))				
非常に良い	2 (28.6)	0(0)		
良い	0(0)	0(0)		
普通	3 (42.9)	7 (77.8)		
悪い	0(0)	1 (11.1)		
非常に悪い	0(0)	0(0)		
匂わないため未回答	2 (28.6)	1 (11.1)		

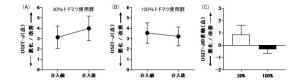


Figure 4 嗅覚検査 (Odor Stick Identification Test for Japanese: OSIT-J) の結果 介入前, 介入後の、(A) 30%トドマツ使用群の OSIT-J の変動と (B) 100%トドマツ使用群の OSIT-J の変動を示す。2 群とも介入期間中に有意なスコアの変動は示さなかった。(C) 介入前検査を起点とした OSIT-J の変化量を示す。2 群間で介入後の OSIT-J の変化量に有意差は認めなかった。

### 3.4 有害事象

30%トドマツ使用群において 1 名の対象者が左被殼出血のため研究中止となった. ただし, 左被殼出血の発症前 4 日間はトドマツ精油を用いた芳香療法を行っていなかったことや天然のトドマツから抽出した精油を用いていることを考えると因果関係は否定的であると考えられた. しかし, 倫理審査委員会では「明確に因果関係が否定できる根拠がない」という結論となり, 重篤な有害事象との因果関係が完全に否定できないとの判断となった. 上記以外に有害事象が生じた対象者はいなかった.

## 4. 考察

本研究では、30%トドマツ精油あるいは 100%トドマツ精 油を使用した芳香療法の前後で有意な認知機能の変動は認 めなかった. 我々の研究室が行った先行研究において、認 知症患者を対象に朝と夜で異なるにおいをディフューザー で散布する方法で芳香療法を実施することにより、TDASで 評価した認知機能の改善効果があったことを報告した 5. 詳細なメカニズムは解明には至っていないが、嗅覚からの 刺激が海馬を活性化することに起因していると考えている. ラベンダーオイルによる脳の活性化を機能的磁気共鳴画像 法(fMRI)で評価した研究において、刺激による海馬や一 次嗅覚野の活性化率は Control と比較して AD や MCI で有 意に低かったことが示されているが<sup>19</sup>, 嗅覚機能が低下す ることが過去の研究から報告されている AD や MCI におい ても 20-24), 嗅覚刺激により海馬へのシグナル伝達が生じて いると考えることができる. さらに, 0.10%, 0.33%, 1.00% の3濃度のラベンダーオイルを用いて嗅覚刺激を行い、一 次嗅覚野の活性を fMRI で調べた研究において, AD や MCI では濃度依存性に活性が増加していたことが報告されてい る<sup>25)</sup>. AD やMCI では嗅覚閾値が上昇しているため、十分な シグナル伝達を得るにはある程度の濃度が必要なのかもし れない. 本研究では、介入後のTDASの点数が改善した人の 割合や平均TDAS変動スコアの改善は30%トドマツ使用群と 比較して 100%トドマツ使用群の方が大きかったことより、 先行研究と同様に濃度依存的な作用の違いがあることが示 唆された. また、100%トドマツ使用群では介入後の検査と 比較してフォロー終了後の検査において平均 TDAS スコア は悪化していたことも考慮すると、トドマツ精油を用いた 芳香療法が脳へのシグナル伝達を増強し、認知機能に影響 を及ぼした可能性があると考えられた. ただし, 香りに関 するアンケート調査の結果より、約半数の対象者は100%ト ドマツ精油でも主観的には弱い香りと感じていたと思われ

芳香療法による睡眠や BPSD への効果が報告されており  $^{6.7}$ , 本研究ではアンケート調査により睡眠や精神面への評価を行ったが、全ての項目において介入の前後で有意な変化は認めなかった。その理由としては、3 段階で評価してもらった簡易なアンケート調査であったことや、介入前において良い睡眠習慣と良い精神状態の対象者が多かったことが考えられた。トドマツ精油に含まれるモノテルペン類の $\alpha$ -pinene には、生理的リラックス効果をもたらす可能性があり  $^{3}$ 、精神面に与える効果については今後さらなる検討の余地があると考える。また、身体面への影響を血液検査にて評価を行ったが、尿素窒素、クレアチニン、ALT、AST、総蛋白において介入の前後で有意な変化を示しておら

ず、腎機能や肝機能への有害な影響は認めなかった.トドマツ精油には強い酸化性を有する二酸化窒素の除去作用があることが報告されていたので  $^{1}$ )、血液検査では酸化マーカーの  $^{1}$ のの  $^{1}$ ので  $^{1}$ のの  $^{1}$ ので  $^{1}$ のの  $^{1}$ ので  $^{1}$ のの  $^{1}$ のの  $^{1}$ ので  $^{1}$ のの  $^{1}$ ので  $^{1}$ のの  $^{1}$ のの

嗅神経細胞は再生する能力を有していることが知られて いるが 28,29), 新生された嗅神経細胞はにおいの入力が無い と、既存の神経回路に組み込まれずに細胞死に至ることが 報告されている<sup>30)</sup>. また, Pekala らが報告したシステマテ イックレビューとメタ解析を行った研究において 31),特定 の香りをかぐことによる嗅覚トレーニングは嗅覚障害を有 する対象者への効果的な介入方法であると結論付けられて いた. さらに、神経変性疾患であるパーキンソン病に対し て4種類のにおいを用いた嗅覚トレーニングを12週間行 うと嗅覚検査のスコアが有意に改善していたことも報告さ れている 32). したがって、芳香療法により嗅覚を刺激する ことで、嗅覚機能を増強できる可能性が推測されるが、本 研究で AD や MCI を対象にトドマツ精油を用いた芳香療法 を実施したところ、嗅覚機能の改善は認めなかった. 方法 論の違いによって結果が異なる可能性はあるが、本研究の 手法では、神経変性により嗅覚機能が低下した高齢者の嗅 覚機能改善への効果は否定的であった.

最後に本研究の限界について述べる. 1 つ目は、研究の 対象者が少ないことである. 当初の予定では各群 30 名の 組み入れを予定していたが、リクルートが困難で予定人数 に達しなかった。サンプルサイズが小さい研究成果であっ たが、認知機能改善効果の可能性が期待されたため、さら に例数を増やして結論付ける必要があると考える. 2 つ目 は、トドマツ精油の拡散率である。本研究は自宅で行って もらったため、特に午後20時以降の芳香療法は部屋の広 さの違いにより吸入濃度に差が生じていた可能性が考えら れる.3つ目は、対照群の設定である。本研究では30%トド マツ精油使用群と 100%トドマツ精油使用群の比較により 効果を検証しており、純粋なプラセボ対照試験になってい ない. プラセボとしてホホバオイルやサンフラワーオイル のような精油を希釈する際に使用されるにおいの少ない植 物油を使用していた研究もある6,33).しかし、嗅覚脱失の ように全くにおいを感じない状態であれば無臭の溶剤をプ

ラセボに用いても気づかないかもしれないが、においの感覚が減弱した状態である嗅覚低下の場合はプラセボと気づく可能性が極めて高い。また、自宅で行ってもらったため家族や介護者等の第三者が気づき、試験へ影響を及ぼす可能性を完全に排除することは難しい。ホーソン効果により認知症の症状が改善する可能性もあるため、実薬群とプラセボ群で同様の頻度での接触を行うことも重要であるとされている<sup>34</sup>. 以上のように、純粋に芳香療法の科学的根拠を創出するための試験設計は困難を極めるため、本研究の試験デザインは最適ではないが好ましい手法であったと思われる。また、クロスオーバー試験も有用な試験デザインであると考えられるが、対照として純粋なプラセボを用いることは上記の理由により難しく、芳香療法の研究においてプラセボに何を用いるのかに関する議論は尽きることが無いと考える.

本研究ではトドマツ精油を用いた芳香療法により TDAS の変化率に統計学的な有意差は認めていないが 30%トドマ ツ使用群と比較して 100%トドマツ使用群のほうが認知機 能の改善率が高かったことより濃度の違いによる差がある ことが示唆され、トドマツを使用した芳香療法が認知機能 改善に何らかの作用を及ぼしていた可能性が考えられた. 一方、睡眠、精神面、身体面、嗅覚機能への影響について は本研究では認めなかった、過去の研究のシステマティッ クレビューより芳香療法の実施方法の違いにより結果が異 なっていたことが報告されており 9, 芳香療法の効果を得 るには、実施方法、実施時間、適切な対象者を考慮する必 要があることが示唆される、本研究の手法において期待す る効果は得られなかったが、可能性が見出されたトドマツ 精油による芳香療法の認知機能に与える影響については、 方法論の改良等による今後の検討の余地があると考える. 対象者数を増やした研究が重要であると考えるが、対象者 数の問題以外にも、介入をより長期間(例えば 12 週間程 度) にする、部屋の広さに応じて精油の拡散率を調整でき る拡散器を使用する、睡眠や精神面への評価に関しては簡 易なものではなく既存の評価スケールを活用する、ことも 重要な検討課題であると考えている. さらに、 臨床試験だ けでなく分子レベルでの作用メカニズムについての知見も 含めて、さらなるエビデンスの創出が認知機能低下予防に おける芳香療法の普及には必要であると考える.

本論文の要旨は,第9回日本認知症予防学会学術集会 (2019年10月19日,名古屋)において一般演題として発表した.

#### 5. 謝辞

本研究にご協力くださった対象者およびその関係者、な らびに医療法人専仁会 信生病院の職員の皆様,鳥取大学医 学部保健学科生体制御学講座の大学院生に深謝申し上げま す. 本研究は日本かおり研究所株式会社から研究費の支援 を受けて実施した.

#### 6. 利益相反

河月稔は開示すべき利益相反関係にある企業等はない. 浦上克哉は TDAS の特許を取得しており、日本光電工業株 式会社よりロイヤリティを受領している. 小澤洋平と金子 俊彦は日本かおり研究所株式会社の職員である.

# 7. 文献

- 1. 大平辰朗. 樹木精油成分による空気質の改善. 木材学会
- 誌. 2015; 61(3): 226-231. 2. 大平辰朗, 松井直之, 金子俊彦, 田中雄一. 減圧式マイクロ波水蒸気蒸留法による樹木精油の効率的抽出. AROMA RESEARCH. 2010; 11(2): 148-155.
- 3. Ikei H, Song C, Miyazaki Y. Effects of olfactory stimulation by α-pinene on autonomic nervous activity. J Wood Sci. 2016; 62: 568-572.
- 4. Lee J, Park BJ, Tsunetsugu Y, Ohira T, Kagawa T, Miyazaki Y. Effect of forest bathing on physiological and psychological responses in young Japanese male subjects. Public Health. 2011; 125(2): 93-100.
- 5. Jimbo D, Kimura Y, Taniguchi M, Inoue M, Urakami K. Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease. Psychogeriatrics. 2009; 9: 173-179.
- 6. Lin PW, Chan WC, Ng BF, Lam LC. Efficacy of aromatherapy (Lavandula angustifolia) as an intervention for agitated behaviours in Chinese older persons with dementia: a cross-over randomized trial. Int J Geriatr Psychiatry. 2007; 22(5): 405-410.
- 7. Takeda A, Watanuki E, Koyama S. Effects of Inhalation Aromatherapy on Symptoms of Sleep Disturbance in the Elderly with Dementia. Evid Based Complement Alternat Med. 2017; 2017: 1902807.
- 8. Strøm BS, Ytrehus S, Grov EK. Sensory stimulation for persons with dementia: a review of the literature. J Clin Nurs. 2016; 25: 1805-1834.
- 9. Press-Sandler O, Freud T, Volkov I, Peleg R, Press Y. Aromatherapy for the Treatment of Patients with Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Descriptive Analysis of RCTs. J Altern Complement Med. 2016; 22: 422-428.
- 10. Scales K, Zimmerman S, Miller SJ. Evidence-Based Nonpharmacological Practices to Address Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. Gerontologist. 2018; 58(suppl\_1): S88-S102.
- 11. Negoias S, Pietsch K, Hummel T. Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. Brain Imaging Behav. 2017; 11: 998-1005.
- 12. Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink KB. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. Laryngoscope. 2009; 119: 496-499.
- 13. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Arlington: Psychiatric Association, 2013.
- 14. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med. 2004; 256: 183-194.
  - 15. Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. N Engl J Med. 2011; 364: 2227-2234.

- 16. Inoue M, Jimbo D, Taniguchi M, Urakami K. Touch Paneltype Dementia Assessment Scale: a new computer-based rating scale for Alzheimer's disease. Psychogeriatrics. 2011; 11: 28-33
- 17. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 1984; 141: 1356-1364.
- 18. Saito S, Ayabe-Kanamura S, Takashima Y, Gotow N, Naito N, Nozawa T, Mise M, Deguchi Y, Kobayakawa T. Development of a smell identification test using a novel stick-type odor
- presentation kit. Chem Senses. 2006; 31: 379-391.

  19. Vasavada MM, Wang J, Eslinger PJ, Gill DJ, Sun X, Karunanayaka P, Yang QX. Olfactory cortex degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis. 2015; 45(3):947-958.
- 20. Roalf DR, Moberg MJ, Turetsky BI, Brennan L, Kabadi S, Wolk DA, Moberg PJ. A quantitative meta-analysis of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017; 88(3): 226-232.
- 21. Djordjevic J, Jones-Gotman M, De Sousa K, Chertkow H. Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2008; 29: 693-706.
- 22. Quarmley M, Moberg PJ, Mechanic-Hamilton D, Kabadi S, Arnold SE, Wolk DA, Roalf DR. Odor Identification Screening Improves Diagnostic Classification in Incipient Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2017; 55(4): 1497-
- 23. Tabert MH, Liu X, Doty RL, Serby M, Zamora D, Pelton GH, Marder K, Albers MW, Stern Y, Devanand DP. A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. Ann Neurol. 2005; 58(1): 155-160.
- 24. Kouzuki M, Suzuki T, Nagano M, Nakamura S, Katsumata Y, Takamura A, Urakami K. Comparison of olfactory and gustatory disorders in Alzheimer's disease. Neurol Sci. 2018; 39: 321-328.
- 25. Zhang H, Ji D, Yin J, Wang Z, Zhou Y, Ni H, Liu Y. Olfactory fMRI Activation Pattern Across Different Concentrations Changes in Alzheimer's Disease. Front Neurosci. 2019; 13: 786.
- 26. Hatanaka H, Hanyu H, Fukasawa R, Hirao K, Shimizu S, Kanetaka H, Iwamoto T. Differences in peripheral oxidative stress markers in Alzheimer's disease, vascular dementia and mixed dementia patients. Geriatr Gerontol Int. 2015; 15 Suppl
- 27. Horvat P, Kubinova R, Pajak A, Tamosiunas A, Schöttker B, Pikhart H, Peasey A, Kozela M, Jansen E, Singh-Manoux A, Bobak M. Blood-Based Oxidative Stress Markers and Cognitive Performance in Early Old Age: The HAPIEE Study. Dement Geriatr Cogn Disord. 2016; 42(5-6): 297-309.
- 28. Farbman AI. Olfactory neurogenesis: genetic or environmental controls? Trends Neurosci. 1990; 13: 362-365.
- 29. Schwob JE. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. Anat Rec. 2002; 269(1): 33-49.
- 30. Kikuta S, Sakamoto T, Nagayama S, Kanaya K, Kinoshita M, Kondo K, Tsunoda K, Mori K, Yamasoba T. Sensory deprivation disrupts homeostatic regeneration of newly generated olfactory sensory neurons after injury in adult mice. J Neurosci. 2015; 35(6): 2657-2673.
- 31. Pekala K, Chandra RK, Turner JH. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol. 2016; 6(3): 299-307.
- 32. Haehner A, Tosch C, Wolz M, Klingelhoefer L, Fauser M, Storch A, Reichmann H, Hummel T. Olfactory training in patients with Parkinson's disease. PLoS One. 2013; 8(4): e61680.
- 33. O'Connor DW, Eppingstall B, Taffe J, van der Ploeg ES. A randomized, controlled cross-over trial of dermally-applied lavender (Lavandula angustifolia) oil as a treatment of agitated behaviour in dementia. BMC Complement Altern Med. 2013; 13: 315.

34. Holmes C, Ballard C. Aromatherapy in dementia. Advances in Psychiatric Treatment. 2004; 10: 296-300.