

原著 前頭葉の酸素ヘモグロビン濃度変化に及ぼす 匂い刺激の効果

— 光トポグラフィー装置を用いての検討 —

昭和大学大学院保健医療学研究科

草山 聡子 小林 今日子

昭和大学保健医療学部生理学

浅野 和仁

要約：光トポグラフィー装置（NIRS）を用い、匂い刺激の酸素ヘモグロビン（ HbO_2 ）濃度変化におよぼす効果を前頭葉を対象に検討した。被験者19名（女性10名、男性9名）の前頭葉にNIRSのプロープを装着し、100%エタノールに1%の割合で溶解した匂い物質、リナロール、リモネン、酢酸ベンジル、バニリンをそれぞれ30秒間曝露した。リナロールとリモネンを被験者に曝露したところ、前頭葉の HbO_2 濃度が著明に増加したものの、酢酸ベンジル、バニリンの曝露では前頭葉の HbO_2 濃度変化に著明な影響は観察されなかった。また、前頭葉を左右前頭眼窩野外側、前頭眼窩野正中に区分し、 HbO_2 濃度増加部位の検討を行ったところ、リナロールとリモネンでは上記区分のすべてで HbO_2 濃度の増加が観察された。しかし、酢酸ベンジルとバニリンでは左右の前頭眼窩野外側においてのみ、 HbO_2 濃度の増加が認められた。NIRSで観察される HbO_2 濃度の変化は脳の活性化状態を反映していることが示されていることから、上述した結果は匂い分子の種類の違いにより、脳の活性化部位に変動が認められることを示唆している。したがって、本実験の結果は、脳の活性化誘導を目的とした補完代替医療でアロマセラピーを使用する場合は匂い物質を慎重に選択する必要があることを示唆している。

キーワード：光トポグラフィー、酸素ヘモグロビン、前頭葉、匂い刺激

アロマセラピーは花や木などの植物に由来する芳香成分、いわゆる精油やお香等を用いて生活の中に自然の香を取り入れ、ヒトが本来有している自然治癒力を高め、心身の健康や美容を増進する技術もしくは行為を示す言葉である^{1,2)}。一方、近年、アロマセラピーにより生体のストレス反応の抑制³⁾や癌性疼痛とそれに伴う不安感の軽減等⁴⁾が観察・報告されるとともに、芳香成分の科学的な研究も進展していることから、健康や美容の増進のみならず、アロマセラピーは補完代替医療の1つとしても注目されている^{5,6)}。

アロマセラピーの主役である芳香成分が心身に作用する経路としては2つあるとされ、その1つとしては蒸発した芳香成分が嗅覚刺激物質として作用し、嗅覚神経系を経由して生体に作用することが挙げられている。また、芳香成分が吸気とともに呼吸

器系に侵入し、粘膜を介して、あるいは皮膚から直接吸収され、血中に侵入、効果を発揮することが考えられているものの、本経路は空気中の香気成分の濃度や皮膚の構造から考え、二次的な経路とされている。このような観点から、香気成分の生体に及ぼす作用機序の解析は香気成分を吸入させ、神経系に及ぼす効果の検討を中心に行われている。その結果、ヒト心電図の波形解析や血圧変動のパワースペクトル解析から、香気成分は交感神経を活性化すると副交感神経を活性化するものの2種類に大別できることが報告されている⁷⁾。また、実験動物を用いて、体重と体温の変動を指標に自律神経系の活動に及ぼす香気成分の効果を検討し、香気成分には上記と同様に交感神経活動増強作用を有するものと同神経活動抑制作用を有するものの存在が示されている⁸⁾。香気成分の中樞神経活動に及ぼす効果とし

ては匂い負荷時に脳波や嗅覚誘発電位を測定したところ、老年層では若年層と比較し、嗅覚誘発電位の潜時が延長すること⁹⁾、さらには快の香りは脳の左半球で、不快な香りは右半球で認知されることなどが報告されている¹⁰⁾。さらに近年、神経伝達物質の産生を指標に香気成分の中樞神経系に及ぼす効果がラットを用いて検討され、アルコールとその誘導体、フェノール誘導体に分類される香気成分には視床下部のベーターエンドルフィン産生能を増強する作用があることが観察¹¹⁾され、この結果から香気成分は中枢神経活性化作用を有することが報告されているものの、その詳細については不明な点が多い。

脳の活性化を体外から非侵襲的に測定する方法としては上述した脳波測定以外にも、機能的磁気共鳴画像 (f-MRI)、陽電子放射断層撮影 (PET)、さらには電気生理学的な脳機能観察方法として知られている脳磁計 (MEG) や事象関連電位の測定などがある。しかし、これらの方法では特殊な測定場所が必要なばかりでなく、被験者を拘束する必要があり、脳機能の変動を測定するための一般的な方法とは言い難い面がある。一方、光トポグラフィ装置 (NIRS) は頭皮上に装着したプローブから波長約 690 nm と約 830 nm の近赤外線を照射し、酸素ヘモグロビン (HbO₂) と還元型ヘモグロビンに反射した近赤外線を頭皮上で測定する装置で、被験者は運動制限等を受けることなく脳機能に及ぼす各種刺激の効果を測定できる装置である¹²⁾。また、HbO₂ 濃度の変化から間接的ではあるものの脳の活性化や脳血流量の変化をも観察できる利点を有している¹²⁾。そこで今回、本装置を使用、健常者に匂い刺激を負荷し、脳の活性化に及ぼす匂いの効果を前頭葉の HbO₂ 濃度変化を指標に検討した。

研究方法

1. 被験者

本研究の被験者は A 大学に在籍中の学生 19 名 (女性 10 名, 男性 9 名) であった。

2. 研究期間と研究場所

本研究の実施期間は 2011 年 10 月から 2012 年 3 月で、実施場所は広さ 40 m² の昭和大学保健医療学部 304 号教室を使用した。また、研究実施に当たっては、暖房機と加湿器を使用し、室温約 25℃、湿度約 33% に保持した。

3. 被験香料

本研究では、匂い負荷による被験者の逃避行動を避けるため、研究開始前に 15 種類の匂いを被験者に嗅がせ、全員が好感を示したりナロール、リモネン、酢酸ベンジル、バニリンの 4 種類の香料を被験香料とした。これらの香料はいずれも小川香料 (株) から分与していただいた香料の原末あるいは原液であった。使用に当たってはこれらの香料を 100% エタノールに 1.0% の比率になるように溶解した。

4. HbO₂ 濃度測定装置と測定方法

本研究で使用した HbO₂ 測定装置は日立メディコ社製の NIRS (ETG4000) であった。HbO₂ 濃度測定に際しては近赤外線照射プローブと同受光プローブを 3 cm 間隔で配置したホルダーを脳波測定時に使用する電極配置方法である 10/20 法に準じて被験者の前額部に装着した。装着後全プローブが正常に近赤外線を受光できることを確認し、測定を開始した。なお、本装置で使用する近赤外線の波長は 695 nm と 833 nm の 2 波長で、測定チャンネル数は 3 × 11 に配置した発光部と受光部使用で全 48 チャンネルであった。また、HbO₂ 濃度測定間隔は 0.1 秒で、その結果を mM-mm で記録・保存した。また、測定結果を画像として表示する際には HbO₂ 濃度とその変化を示す画像上の赤色反応が比例する様に機器を設定した。

5. 香料の負荷

香料溶解液 10 ml を内径 2.0 cm、高さ 5.0 cm のガラス製バイアル瓶にいれ、肘置きが付いた椅子に閉眼・安静状態で座位の姿勢をとっている被験者の鼻孔 5 cm の距離で匂いを負荷した。匂いの負荷時間、負荷する匂いの順番は図 1 に示した通りである。尚、匂い負荷に際しては昭和大学保健医療学部倫理委員会において承認された (承認番号 169) 内容を、口頭と書面で被験者に説明し、理解が得られ、書面にて承諾が得られた者のみを対象とした。

6. 結果の表示

測定結果を図として表示する際には HbO₂ 濃度測定結果をそのままグラフとして表示する方法と、匂い負荷時の HbO₂ 濃度測定値から 30 秒間の安静時の平均値を引いた値をグラフとして表示する方法のいずれかとした。

7. 統計学的処理

測定した HbO₂ 濃度変動をフリードマン検定し、

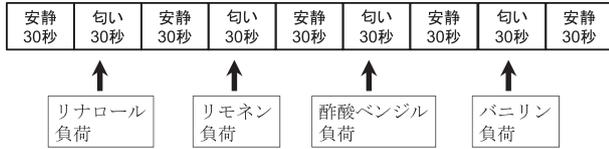


図1 実験スケジュールと香料曝露順

有意差が認められた場合はシェッフエの方法による対比較を行った。危険率0.05%以下をもって統計学的に有意と判断した。

結果

1. 前頭葉のHbO₂濃度変化におよぼす匂い負荷の効果

被験者にリナロール、リモネン、酢酸ベンジル、バニリンの匂いを嗅がせ、前頭葉のHbO₂濃度変化におよぼす香料の効果を検討した。被験者19名から無作為に抽出した男女2名ずつの測定結果を代表例として図2(女性)と図3(男性)に示した。これらの結果から男女を問わず、リナロールとリモネンを被験者に負荷すると前頭葉のHbO₂濃度が増加するものの、酢酸ベンジルとバニリンの負荷では前頭葉のHbO₂濃度の増加が起きないことが判明した。今回の香料負荷に際しては香料原末を100%エタノールに溶解し、被験者に嗅がせたことから、上述した結果がアルコールの匂いに起因しているか否かを検討する必要がある。そこで、被験者にアルコールの匂いのみを負荷し、前頭葉のHbO₂濃度変化を調べた。図4に被験者19名から無作為に抽出した男女2名ずつの結果を示してある。この結果から、アルコールの匂いのみを負荷では前頭葉のHbO₂濃度に著明な変動が起きないことが判明した。次に、全被験者19名を対象に、匂い負荷時のHbO₂濃度測定値から安静時の平均値を引いた値を求め、香料刺激の前頭葉HbO₂濃度変化におよぼす効果を検討した。図5に示したように男女を問わず、リナロールとリモネンの負荷ではHbO₂濃度が香料負荷により著明に増加したものの、酢酸ベンジルとバニリンの負荷ではHbO₂濃度増加は前二者と比較し、有意に低かった。

2. 匂い刺激負荷時の前頭葉HbO₂濃度増加部位の検討

NIRSを用いた脳のHbO₂濃度変化の測定では、

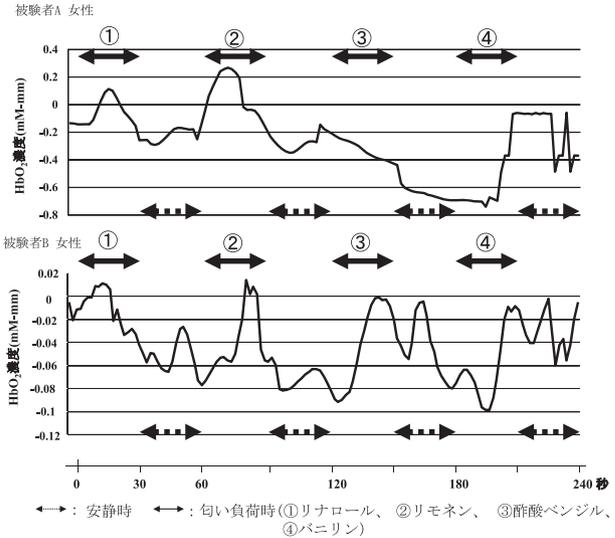


図2 香料曝露時の前頭葉酸素ヘモグロビン(HbO₂)濃度の経時的変動—女性の代表的2例—

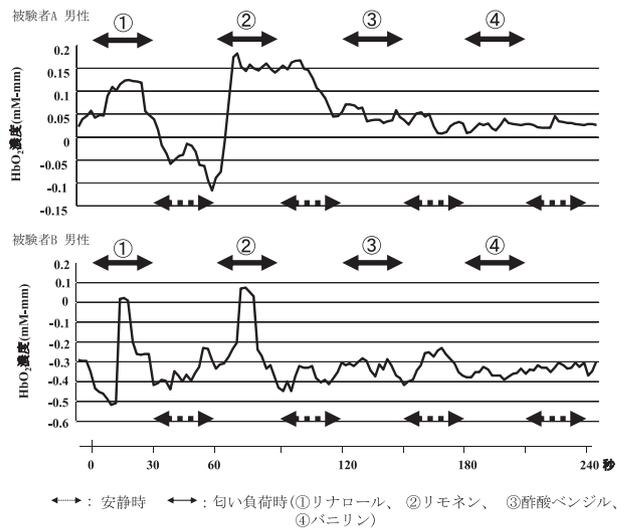


図3 香料曝露時の前頭葉酸素ヘモグロビン(HbO₂)濃度の経時的変動—男性の代表的2例—

近赤外線発光プローブと同受光プローブが3cm間隔で配置されていることから、HbO₂濃度変化部位のおおよその同定が可能であるとされている。そこで、上記4種類の香料を被験者に負荷した時に観察されるHbO₂濃度変化が前頭葉のどの部位で発現しているのかを検討した。まず、測定結果を画像表示し、部位の特定を試みた。図6に被験者19名から無作為に抽出した男女1名ずつの結果を示した。図6に示すように被験者にリナロールとリモネンを負

匂い刺激による前頭葉酸素ヘモグロビン濃度変化

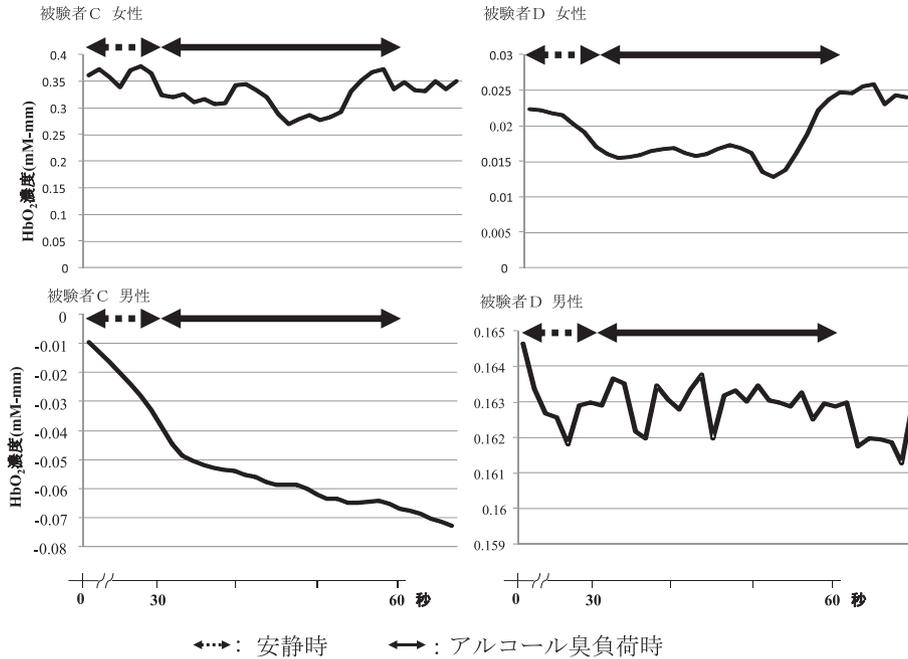


図 4 アルコール臭負荷時の前頭葉酸素ヘモグロビン (HbO₂) 濃度の経時的变化—男女の代表的2例—

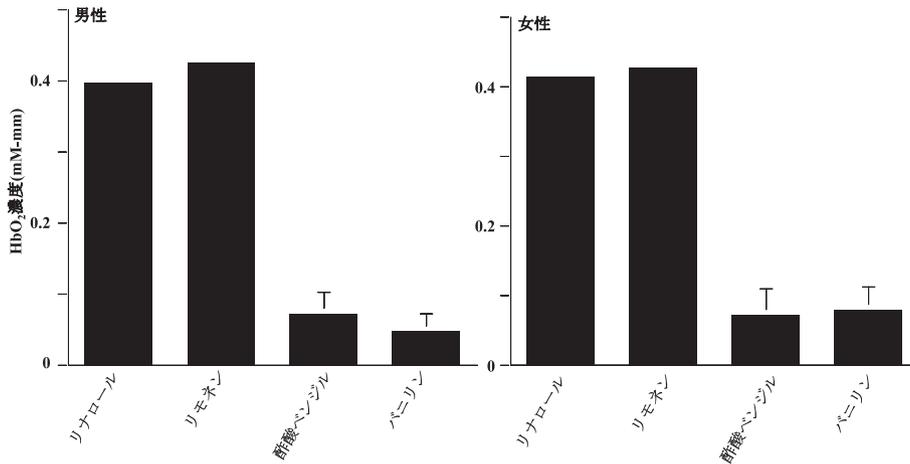


図 5 各種香料曝露時の前頭葉酸素ヘモグロビン (HbO₂) 濃度変化

荷したところ前頭葉全体で HbO₂ 濃度増加を示す赤色反応が観察された。一方、酢酸ベンジルとバニリンの負荷では側頭葉に近い部位でのみ HbO₂ 濃度増加が認められた。また、この匂いの種類の違いによる HbO₂ 濃度増加部位の違いは男女間で大きな相違は観察されなかった (図 6)。そこで次に、図 7 に示したように前頭葉を大きく 3 分割し、それぞれの HbO₂ 濃度変化を数値で示し、比較検討した。男性の被験者を対象に検討したところ、4 種類の匂い刺

激すべてで、右側ならびに左側前頭眼窩野外側付近の HbO₂ 濃度増加が観察された (図 8)。一方、前頭眼窩野正中付近ではリナロールとリモネンを負荷した時のみ HbO₂ 濃度の増加が認められたものの、酢酸ベンジルとバニリンの匂い負荷では HbO₂ 濃度が安静時のそれより著明に低下した (図 8)。この HbO₂ の変動は女性の被験者を対象に解析しても同様であった (図 8)。

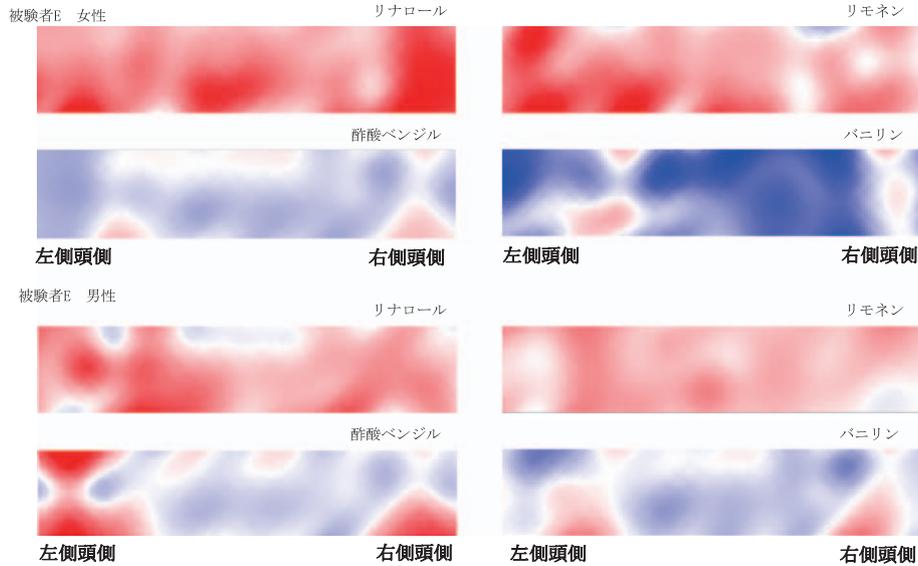


図 6 各種香料負荷時の前頭葉酸素ヘモグロビン (HbO₂) 濃度変化の画像表示
—男女各1例の代表例—

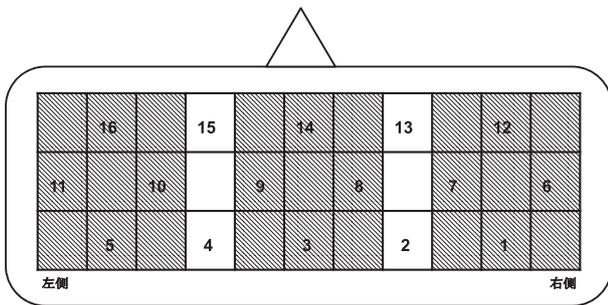


図 7 前頭葉酸素ヘモグロビン (HbO₂) 濃度変化の解析部位
匂いを被験者に負荷し、斜線部の HbO₂ 濃度変化を解析した。

考 察

近年、心身のリラックス、美容や健康維持、疲労回復に植物由来の香りを用いたアロマセラピーが取り入れられ、その効果が実証されている^{1,2,5,6}。アロマセラピーの目的はいくつかあるものの、その一つとして生体の恒常性の維持と促進が挙げられ、その効果は香りを嗅いだり、体表に匂い物質を塗布することによって得られると考えられている。生体の恒常性の維持には自律神経系が必須の役割を果たしていることから、香りを嗅ぐこと、すなわち匂い刺激の自律神経系に及ぼす効果について検討され、匂

い刺激によって交感神経の活動に変動がもたらされることが報告されている^{7,8}。一方、生体内の自律神経を含む各種神経の活動は神経伝達物質によって生体の恒常性維持に寄与している各種器官に伝えられることから、匂い刺激の神経伝達物質産生に及ぼす効果も実験動物を対象に検討されている¹¹。その結果、アルコール類、フェノール誘導体、ケトン体に分類される香気成分をラットに曝露すると視床下部のベーターエンドルフィン産生量が著増することが報告されている¹¹。また、マウスにリナロールを曝露すると中枢神経系における興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の作用が拮抗されることや、ラベンダーの曝露によりマウスの脳ではGABAの産生が増強され、その結果これらマウスでは興奮性の低下や傾眠傾向が強まることも報告されている¹³。これらの報告は生体に香気成分を曝露すると末梢神経のみならず、中枢神経系の活動に変動が起きることを示唆していると考えられる。しかしながら、これら香気成分の中枢神経系に及ぼす効果については実験動物を中心に検討されたものであることから、この結果を直接ヒトに当てはめるには難があると考えられる。そこで今回、健常者を対象に中枢神経系の変動に及ぼす香気成分曝露の効果を前頭葉を中心にNIRSを用いて検討した。

健常者に、リナロール、リモネン、酢酸ベンジ

匂い刺激による前頭葉酸素ヘモグロビン濃度変化

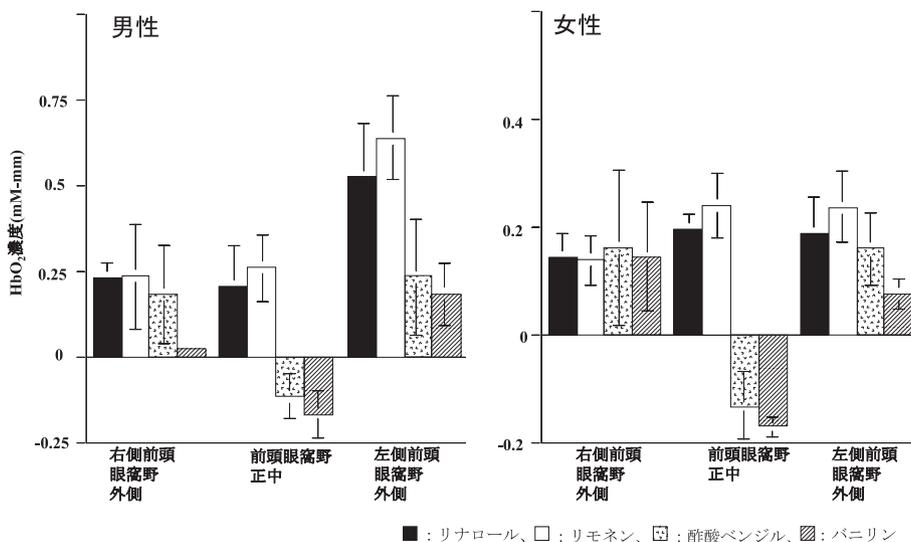


図 8 各種香料負荷時の前頭葉 3 分割部における酸素ヘモグロビン (HbO₂) 濃度変化

ル、バニリンを 30 秒間負荷し、前頭葉の HbO₂ 濃度を測定したところ、前 2 者では匂い曝露により前頭葉で著明な HbO₂ 濃度の上昇が観察されたものの、酢酸ベンジル、バニリンでは前頭葉の HbO₂ 濃度の上昇は観察されなかった。脳は生命活動を営む上で最も重要な器官であることから、安静時であっても心拍出量の約 15% に相当する血液が供給されている¹⁴⁾。また、脳の酸素消費量は安静時全身で消費される酸素量の約 20% とされている¹⁴⁾。このように安静時であっても大量の血液と酸素を必要としている脳に刺激が負荷され、脳神経細胞が活性化するとエネルギー源となっているブドウ糖と酸素を脳に運搬するために脳血流量が増加するとともに、酸素消費量も安静時と比較し、数十%増加する。生体内に取り込まれた酸素は赤血球に含まれるヘモグロビンと結合し、脳を含む酸素消費器官に運ばれる。近赤外線は皮膚や骨を透過するが、生体は照射された近赤外線を強く散乱する性質を有している。本研究で使用した NIRS は波長 833 nm の近赤外線を頭皮上から照射し、HbO₂ に反射した近赤外線を頭皮上に装着したプローブで検出、HbO₂ 濃度変化を調べることによって脳の活性化状態を測定する装置である¹²⁾。したがって、上述した結果は、生体にリナロールとリモネンを負荷すると前頭葉の活性化が誘発され、その結果、前頭葉の HbO₂ 濃度が増加したこと、さらには、酢酸ベンジルとバニリンには前頭

葉活性化作用がないことを示唆している。

本機器では近赤外線照射プローブ（発光プローブ）と近赤外線受光プローブ（受光プローブ）を 3 cm 間隔に配置したホルダーを頭皮上に密着させていることから、刺激によって活性化された脳部位のおおよその同定ができるとされている¹²⁾。

吸気とともに鼻腔内に侵入した匂い分子が嗅上皮内に存在する嗅細胞上の受容体に結合すると当該細胞では起動電位が発生する。この起動電位が嗅神経の閾値を超えると活動電位として神経を伝導、嗅球に投射し、統合される。その後、活動電位は嗅結節、梨状皮質を経て、側頭葉の嗅内野皮質に至る。ここを経由した神経線維が前頭眼窩野外側に投射し、匂いとして認識される。一方、前頭眼窩野正中は意思決定や期待、さらには報酬に関連した行動、いわゆる情動行動の計画を制御する部位であることが示されている^{15,16)}。また、前頭眼窩野正中は主観的な快楽性の追求に重要な役割を果たしていることも示唆されている¹⁶⁾。したがって、これら報告と本実験の結果を併せ、考察するとリナロールやリモネンを曝露された被験者では、情動行動が発現し、その結果、前頭眼窩野正中の活性化が誘導された可能性があること、さらには被験者に酢酸ベンジルとバニリンを曝露すると匂いとしては認知されても、これら匂い刺激は被験者に情動反応に関連した行動を惹起しえないことを示唆していると思われる。この

点に関しては、今後匂い刺激後の情動評価等を行い、より詳細に検討する必要があると考えられる。

匂い分子は上述したような自律神経活動に及ぼす効果による分類のみならず、匂い曝露によって発現する情動反応によっても分類が可能なことが報告されている¹⁷⁾。この情動反応発現等に及ぼす効果によって匂い分子を分類すると鎮静系と興奮系に分類され、鎮静系の匂いでは脳血流量が減少し、興奮系では増加することが報告されている¹⁷⁾ことから、本実験の結果はリナロールやリモネンは興奮系の匂いに、酢酸ベンジルとバニリンは鎮静系の匂いに分類されることが示唆された。したがって、医療機関においてアロマセラピーを行う場合は、その目的に応じた匂い物質の選択が必須であることが推察された。

看護分野におけるアロマセラピーの研究は質問紙による調査研究（質的研究）が最も多く、実験的研究によって客観的な評価を行ったものは非常に少ない。このことから、アロマセラピーの看護における有用性を示すには十分とは言えず、エビデンスの確率を示すまでには至っていないと指摘されている¹⁸⁾。本研究は、アロマセラピーに用いられる精油に含まれる匂い物質を使用し、脳活動に及ぼす効果の検討を行った点において看護領域で価値のあるものと言えるであろう。

謝辞 本研究で使用した香料を提供していただいた小川香料（株）に深謝いたします。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Scott E. Complementary therapies. Body and soul. *Nurs Stand*. 1995;9:22-23.
- 2) Stevenson C. Aromatherapy: the essentials (continuing education credit). *Nurs Stand*. 1994;9 (9 Suppl Nu):3-8.
- 3) Rimmer L. The clinical use of aromatherapy in the reduction of stress. *Home Healthc Nurse*. 1998;16:123-126.
- 4) Louis M, Kowalski SD. Use of aromatherapy with hospice patients to decrease pain, anxiety, and depression and to promote an increase sense of well-being. *Am J Hosp Palliat Care*. 2002;19:381-386.

- 5) 柴 伸昌. アロマセラピーの臨床研究に際して運動器に対するアロマセラピー研究に携わった経験から. *日アロマセラピー会誌*. 2010;9:15-22.
- 6) 柴 伸昌, 並木文代. 変形性膝関節症に対する精油使用施術（マッサージ）の有効性について外用消炎鎮痛剤を対象としたランダム化比較試験. *日アロマセラピー会誌*. 2010;9:36-42.
- 7) 土師信一郎. 香りの心理・生理効果の評価法. *Aroma Res*. 2009;10:202-206.
- 8) 永井克也. 匂い刺激のエネルギー代謝に対する影響とその機構 グレープフルーツとラベンダーの芳香の効果. *肥満研*. 2005;11:206-208.
- 9) Murphy C, Morgan CD, Geisler MW, *et al*. Olfactory event-related potentials and aging: normative data. *Int J Psychophysiol*. 2000;36:133-145.
- 10) Henkin RI, Levy LM. Lateralization of brain activation to imagination and smell of odors using functional magnetic resonance imaging (fMRI): left hemispheric localization of pleasant and right hemispheric localization of unpleasant odors. *J Comput Assist Tomogr*. 2001;25:493-514.
- 11) 浅野和仁, 三原 智, 吉田 啓, ほか. 視床下部β-エンドルフィン濃度に及ぼす匂い刺激の効果. *日アロマセラピー会誌*. 2009;8:17-22.
- 12) Daikoku T, Ogura H, Watanabe M. The variation of hemodynamics relative to listening to consonance or dissonance during chord progression. *Neurol Res*. 2012;34:557-563.
- 13) Elisabetsky E, Marschner J, Souza DO. Effects of linalool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex. *Neurochem Res*. 1995;20:461-465.
- 14) 上田 孝, 池田善朋. 香りが脳機能に及ぼす影響 痛みと癒しの脳内メカニズム. *日アロマセラピー会誌*. 2007;6:22-27.
- 15) Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:691-702.
- 16) Bechara A, Damasio AR, Damasio H, *et al*. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994;50:7-15.
- 17) 板野 泉, 清水佐和子, 相原由花, ほか. 近赤外分光法を用いた精油の効果に関する予備的研究 脳の血流量からみる香りとの関係. *Aroma Res*. 2006;7:362-367.
- 18) 鈴木彩加, 大久保暢子. 看護分野におけるアロマセラピー研究の現状と課題. *聖路加看大紀*. 2009;35:17-27.

INFLUENCE OF ODOR STIMULATION ON THE ACTIVATION OF
THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

— Analysis with Near-infrared Spectroscopy (NIRS) —

Satoko KUSAYAMA and Kyoko KOBAYASHI

Showa University Graduate School of Nursing and Rehabilitation Sciences

Kazuhito ASANO

Showa University School of Nursing and Rehabilitation Sciences

Abstract — Aromatherapy is the well-known practice of using natural oils extracted from flowers, bark, stems and other part of plant, which are called essential oils, to enhance psychological and physical well-being. Aromatherapy is also accepted to be a form of alternative medicine and it is used for the treatment or prevention of diseases, such as pain, depression and anxiety. It is generally believed that essential oils are absorbed via the airway mucosa and the skin, where they travel through the blood-stream and can promote whole-body healing. Although the effect of essential oils on the peripheral nervous system has been well documented, the influence of essential oils on brain functions is not well understood. Therefore, in the present study, we examined the influence of odor stimulation on brain function, as assessed by measuring oxyhemoglobin (HbO_2) levels in the frontal cortex by using near-infrared spectroscopy (NIRS). The subjects (10 females, 9 males) were recruited in Showa University School of Nursing and Rehabilitation Sciences. The odors used were linalool, limonene, benzyl acetate and vanillin, which were diluted with 100% ethyl alcohol at a final concentration of 1.0%. The subjects were exposed to these odors for 30 seconds. Stimulation by linalool and limonene caused a significant increase in HbO_2 levels in the frontal cortex. On the other hand, benzyl acetate and vanillin scarcely affected HbO_2 levels in the frontal cortex. The present results strongly suggest that it is necessary to carefully choose the type of odor, when performing aromatherapy for the purpose of cerebral activation.

Key words: near-infrared spectroscopy (NIRS), odor stimulation, frontal cortex, cerebral activation

[受付 : 1月30日, 受理 : 3月5日, 2013]