

セドロールのリラククス効果と導眠効果の検証のための予備試験

Preliminary study to investigate relaxation and sleep-inducing effect of cedrol

田村裕子¹⁾、小森照久²⁾、三井雅之³⁾、松井純⁴⁾、上井大輔⁴⁾、青木新治⁶⁾

Yuko Tamura¹⁾ Teruhisa Komori²⁾ Masayuki Mitsui³⁾ Jun Matsui⁴⁾ Daisuke Uei⁴⁾ Shinji Aoki⁶⁾

キーワード

セドロール、リラククス効果、導眠効果、クロソバーオープン試験

1. はじめに

現代の過密な車社会における車の運転においては、渋滞や横入りなどのストレスサーが存在する。運転中のストレスは集中力を低下させ、交通事故にも繋がる因子であることから、安全な運転のためには、ストレスを緩和することが一つの方策と言える。

近年、抑うつ状態やストレス緩和、認知症の症状改善などにおいて香りの曝露による効果の研究が盛んになってきている。その中でフイトンチッドの一つであり杉やヒノキの香りに含まれるセスキテルペンアルコール類に属する組成成分であり、かつアロマセラピーにも応用されている香り成分セドロールが注目されている。本成分は、リラククス効果があり¹⁾、これを車内に香らせることでリラククスを促すことは、安全運転確保の一助となると考えられる。しかし、セドロールには導眠効果もあることが報告²⁾されており、運転の安全性に大きな障害となる可能性がある。

したがって、車の運転時にセドロールを香らせることが、リラククス効果による利点と導眠効果による欠点とのどちらをもたらずか、あるいは欠

点が見られず利点だけが現れるにはどうすればよいかを見極めることは重要な課題となる。

本試験は、車の運転時における安全性を考慮し、セドロールのリラククス効果を確認するとともに、導眠効果の有無を確認することを目的とした試験系の確立のための予備試験である。

2. 方法

1) 被験者

被験者は20歳以上の健康な男性6名で、平均年齢 22.7 ± 2.07 歳であった。研究の目的、方法について説明し、全員から同意を得た。本研究は三重大学医学部研究倫理委員会の承認を得た。

2) 被験物質および暴露方法

プラセボとして、ブチルカルビトール（ダウケミカル日本（株））を、被験物質としてはセドロール（純度98.0%）を、東京化成工業（株）をダウケミカル日本（株））においてブチルカルビトールと混合させたもの（以下、本稿ではセドロールと記す）を用いた。香気曝露に際しては、シャーレに適量のプラセボおよびセドロールを入れ、60°Cに

1) 三重大学大学院医学系研究科精神看護学分野

2) 三重大学大学院医学系研究科ストレス健康科学分野

3) 三井コンサルティング

4) 三重大学社会連携センター社会連携研究室

5) 株式会社三重 TLO

6) 株式会社デンソー

Dept Psychiatric Nursing, Mie Univ Graduate Sch Med

Dept Stress Health Sci, Mie Univ Graduate Sch Med

Mitsui Consulting

Community- Univ Res Cooperation Res Center, Mie Univ

Mie Technology Licensing Organization Co., Ltd.

DENSO CORPORATION

設定したホットプレート上に静置した。曝露は、 $1.5\text{ m} \times 1.5\text{ m} \times 1.9\text{ m}$ の枠組みにビニルシートを被せたテント室を使用し、小型扇風機で室内空気を攪拌した。

3) 試験方法

試験はクロスオーバーオープン試験とした。被験者6名をコンピュータで発生させた乱数に基づき無作為に1群3名の2群に割り付けた。各群は図1のスケジュールで香氣曝露を行った。



試験開始前までは、被験者を別室にて待機させた。試験では、被験者が試験室に入室し、10分間、座位にて安静にさせた。その後、心電計と脳波計を装着し、測定した。次いで血圧計を用いて、収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍を測定し、イライラ感についてVAS(visual analogue scale)を記載させた。次いで肉体的および精神的ストレッチャーを負荷した。すなわち、正座位にて7.5kgのダンベルを利き手と逆の手で3分間持ち、次いで単純計算作業であるクレペリンテスト1クール(15分間計算+5分間休憩+15分間計算)を行い、さらに再度ダンベル持ちを3分間行った。再度心電図、脳波、血圧、VASの測定記録を行った後に、プラセボ(媒体: プラチカルビトール)またはセドロール(約 $200\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ に設定)曝露室に入室し、臭気評価票に記入の上、20分間、座位にて安静とした。その後、心電図、脳波、血圧およびVASの測定記録を行った。これらの一連の作業を午前に3名(プラセボ曝露)、午後には3名(セドロール曝露)実施し、第2日目の曝露室使用時には曝露室を囲むシートをすべて交換した

4) 測定項目

① 心電図

携帯心電計(チェックマイハート、Daily Care BioMedical社製)を用いて、左右の前腕内側部

に電極を装着し、5分間計測した。付属のソフトウェアを用いて、AR法のDetrendで求められたHF(HF補正值)、LF(LF補正值)およびLF/HFを計測した。

② 脳波

高性能簡易型脳波測定器 handheld high-powered EEG (FM919、Futek Electronics Co., Ltd.)を用いて、前頭部にセンサーストランド(2電極)をとめ、耳でアースをとって脳波を3分間記録した。記録された脳波はFFT変換されたデータであり、 α 、 β 、 θ および δ 各波について、各波長幅の活動電位($\mu\text{ V}$)の平均を求めた。なお、便宜上、3.0HZで $20\text{ }\mu\text{ V}$ 以上を示す秒のデータはアーティファクトとして除外した。

α 波: $8\sim<13\text{ Hz}$: 脳が快適でリラックスしている時

β 波: $13\sim<30\text{ Hz}$: 考え事をしていたりイライラしている時

θ 波: $4\sim<8\text{ Hz}$: 眠たい時

δ 波: $3\sim<4\text{ Hz}$: 脳が休息している睡眠中など

③ 血圧および脈拍

血圧計(HEM-8731、OMRON Co., Ltd.)を用いて、収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍を測定・記録した。

④ VAS(Visual analog scale)スコア(フェーススケール)

イライラ感について、左に「全く感じない」、右に「非常に感じる」を配した10cmの直線に対して、現在の被験者の感情を直感的に矢印で記させた。左端からの距離(mm)をイライラ感のポイントとした。

⑤ 曝露室内セドロール濃度

香氣曝露時に各曝露室退室5分前より1Lの空気を採取し、ガスクロマトグラフを用いてセドロール濃度を㈱日産アークにて測定した。

5) 統計解析

データは、群間に関しては、対応のある因子と対応のある因子の二元配置分散分析を行い、交互作用が認められた場合には、対応のあるt検定を、

群内に関しては、対応のあるデータの多重比較検定 (Dunnett 型多重比較検定) を行った。なお、検定は SPSS 22.0 (IBM 社) を用いて、両側検定で有意水準を 5% とした。温湿度データおよび臭気評価データについては、検定は行わなかった。

3. 結果

1) 曝露室内セドロール濃度

表1 曝露室内セドロール濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)			
テナント室番号	1	2	3
第1日	105	234	103
第2日	201	206	162

各曝露室内のセドロール濃度測定結果を表 1 に示す。第 1 日目のセドロール曝露において、テナント室番号 1 および 3 では $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ までしか、濃度が上がっていないかった。これは、ホットプレートが濃度探索時に使用したものは異なり、熱伝導が異なったためと考えられた。第 2 日においては、調整を行ったが、曝露室番号 3 では $162 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と低かった。これに対応する被験者番号は、セドロール群の 3、4 および 6 であった。

2) クレペリンテスト総解答数

第 1 日目と第 2 日目のクレペリンテストの総解答を比較し、慣れがあるか否かについて検討した結果、第 1 日目は、1922 問に対し、第 2 日目では 2039 問とやや増加していたが、統計学的には有意差はなく、試験に影響するような慣れはなく同等のストレッサーとして働いたものと考えられた。

3) 心電図

① HF 成分

プラセボ群とセドロール群の間には交互作用はみられず、ストレスの影響は検出されなかった。セドロール群内でセドロール曝露濃度による明らかな傾向はみられなかった。

② LF/HF 比

プラセボ群とセドロール群の間には交互作用はみられず、ストレスの影響およびセドロール曝露の影響は検出されなかった。セドロール群内でセドロール曝露濃度による明らかな傾向はみられな

かった。

4) 血圧および脈拍

① 収縮期血圧

プラセボ群とセドロール群の間には交互作用はみられず、ストレスの影響およびセドロール曝露の影響はみられなかった。セドロール群内でセドロール曝露濃度による明らかな傾向はみられなかった。

② 拡張期血圧

プラセボ群とセドロール群の間には交互作用はみられず、ストレスの影響およびセドロール曝露の影響はみられなかった。セドロール群内でセドロール曝露濃度による明らかな傾向はみられなかった。

③ 脈拍

プラセボ群とセドロール群の間には交互作用はみられず、ストレスの影響およびセドロール曝露の影響はみられなかった。セドロール群内でセドロール曝露濃度による明らかな傾向はみられなかった。

5) VAS スコア

イライラ感を示す VAS スコアの推移を図 2 に示す。プラセボ群とセドロール群の間に交互作用はみられなかった。プラセボ群およびセドロール群でストレス負荷後、有意な増加を示し、プラセボ群では香気曝露後も有意に高く、セドロール群での減少幅が大きい傾向がみられた。VAS スコアは気分尺度であることから、必ずしもストレスと同義とみなすことはできないが、他の生物学的指標では検出できなかったストレス反応が生じていたと考えられ、セドロールに何らかの気分改善作用、すなわちリラクゼーション効果があることが示唆された。セドロール群内でセドロール曝露濃度による相違がみられ、濃度が低い被験者で変動が大きかった。

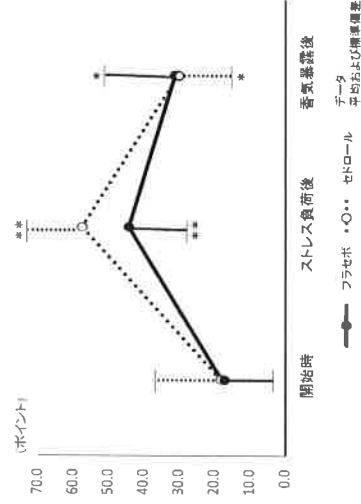


図2 VAS(イライラ感)スコア推移
* or **: $p < 0.05$ or $p < 0.01$ vs 開始時

用はなく、やはりストレス状態は検出できず、セドロールの影響も認められなかった。セドロール群内でセドロール曝露濃度による明らかかな傾向はみられなかった。

③ θ 波

プラセボ群とセドロール群の間には交互作用はみられず、ストレスの影響およびセドロール曝露の影響はみられなかった。セドロール群内でセドロール曝露濃度の低い例で香気曝露後の値が低かった。

④ δ 波

プラセボ群とセドロール群の間には交互作用はみられず、ストレスの影響およびセドロール曝露の影響はみられなかった。セドロール群内でセドロール曝露濃度の低い例で香気曝露後の値が低かった。

以上、脳波各波とともに統計学的に有意なストレス負荷および香気曝露の影響は認められなかった。

7) 臭気評価

臭気評価票の回答では、『「においの感知」に関しては「楽に感知できる」との回答が多かったが、必ずしもセドロール独特の「木の香り」を感じておらず、媒体あるいはテントのビニルシート臭いの方が影響している感がある。『感じ』としては、感知できていないためか、「好ましい」から「嫌な」までの分布にプラセボとセドロールの差はみられなかった。『感知時間』に関しては、プラセボでは多くが、「すぐに慣れた」としており、セドロールでは「直ぐに慣れた」と「変化なく感じた」が半々であった。『何のにおいに近いのか』の問題に関しては、「木の香りに近い」という回答は少なく、基本的にはセドロールは感知できていなかった。

4. 考察

曝露室の湿度に試験日による差があった。湿度が低いとにおいの感知能力がさがるとの報告があるが、臭気評価票の結果では感知できていない可能性が高く、試験への影響は小さいと推察される。臭気評価票で「好ましいにおい」と「嫌いな

6) 脳波

① α 波

プラセボ群とセドロール群の間には交互作用はみられず、ストレスの影響およびセドロール曝露の影響はみられなかった。セドロール群内でセドロール曝露濃度による明らかかな傾向はみられなかった。そこで、小林らの報告³⁾にならって、 $\alpha 1$ 波および $\alpha 2$ 波に分別し、解析した。

$\alpha 1$ 波：8～<10Hz：覚醒度の低いリラククス状態

$\alpha 2$ 波：10～<13Hz：覚醒度の高いリラククス状態

覚醒醒度の低いリラククス状態を示す $\alpha 1$ 波については、プラセボ群とセドロール群の間には交互作用はみられず、ストレスの影響およびセドロール曝露の影響はみられなかった。覚醒度の高いリラククス状態を示す $\alpha 2$ 波については、交互作用がみられたものの、群間比較では有意差は認められなかった。セドロール群内でセドロール曝露濃度による明らかかな傾向はみられなかった。

② β 波

プラセボ群とセドロール群の間に交互作用がみられたものの、群間比較では有意差は認められず、ストレス負荷の影響およびセドロール曝露の影響は認められなかった。セドロール群内でセドロール曝露濃度による明らかかな傾向はみられなかった。なお、田口の報告⁴⁾の報告を参考にリラククス度を簡易式(α/β)により求めたが、 α 波の動きと β 波の動きが必ずしも連動しておらず、交互作

において)に分かれた。好き嫌いでリラックス効果
が変動する臭いがあるとの報告⁶⁾もあるが、臭気
評価票の結果ではプラセボ群とセドロール群との
間に好き嫌いの分布の差はなく、好き嫌いが影響
している可能性は低いと推察される。さらにセド
ロールは嗅覚を障害させたラットでも鎮静効果が
あること⁷⁾、喉頭全摘した患者においてもセドロ
ールの自律神経系への作用は同等であること⁸⁾が
報告されていることから、臭いの感知および好き
嫌いなどの要因は、本試験系には影響を及ぼさな
いと推察される。

セドロール曝露に関しては、第1日目の試験で
2つの曝露室で予定の約半分の濃度、第2日目で
1つの曝露室で約3/4の濃度であった。ホットブ
レートの温度設定または媒体との混合物の均一性
に問題があった可能性もある。データを個別にみ
る限り(セドロール群の被験者番号4および6が
約半分の濃度、セドロール群の被験者番号3が約
3/4の濃度)、低濃度曝露によると考えられる大
きな変動は認められないものの、少ない例数で群
としてまとめて判断することには問題が少なから
ずある。

本試験においては、ストレッサーの作用を明確
に検出できず、ストレス反応がみられ、かつセド
ロールの効果がみられたVASスコアを除き有意
な変化とはならなかった。個人差が大きく、また
例数も少ないことから、開始時の値を1として、
それに対する比率を求めて検討したが、大きな相
違はなかった。また各検査項目において、2回と
もにストレッサーが作用したと考えられる個体を
洗い出してみると、心電図では被験者番号5およ
び6がストレスを受け、HF成分の減少とLF/HF
比の増加がみられ、セドロール曝露後には、HF
成分では増加し、LF/HF比は減少しており、リラ
ックス状態を示した(図3および図4)。この2例
では θ 波および δ 波は増加しておらず、導眠作用
はみられなかった。

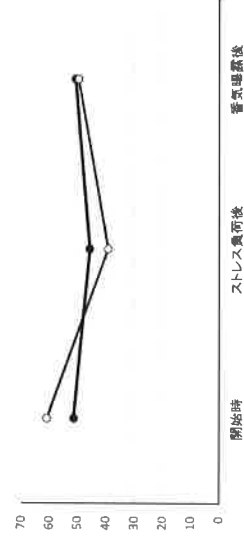


図3 被験者番号5および6のセドロール曝露時のHF成分推移

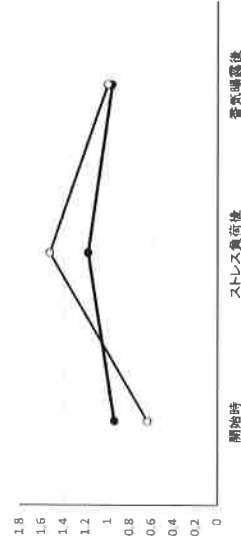


図4 被験者番号5および6のセドロール曝露時のLF/HF比推移

一方、脳波では、明らかなストレス状態を示す
個体はなく、また血圧および脈拍では、いずれの
個体においても明らかなストレス反応は検出でき
なかった。今後、ストレス反応の出現時期、継続
時間などを明らかにする必要がある。また、バラ
ツキが大きいため被験者数を増やすことによ
り、より明確な反応が検出されると考える。

ストレッサーは肉体的ストレスと精神的ストレ
スの混合としたが、精神的ストレスについては、
クレペリンテストでストレスが負荷されたとの報
告があり、唾液中アミラーゼ活性の増加^{9,10)}、 α
波の低下および β 波の上昇¹¹⁾が報告されている。
またストレス負荷時には血圧上昇、脈拍数増加な
ども一般に知られている事象である。本試験にお
いては、さらにダンベル持ちという肉体的ストレ
スを負荷していたにも拘らず、ストレス反応が明
確に捉えられなかった。文献としては報告され
ていないが、著者らの知見としては、近年の若者は
コンピュータをよく使用すること、携帯ゲームに
よく行うことなどにより、クレペリンテストに対
してストレスを感じない傾向にあるように思われ
る。実際に被験者に問診した場合、「達成感がある」

との回答も多い。その他、各検査項目が負荷から10分程度かけて行われていることも検出力を弱めた一つの要因と考えられる。今後の研究を進めるに当たってはストレスサワーを何にすべきか、ストレス反応の表れる時期、持続時間を継続的に測定できるようにホルター心電計などを使用して検討する必要がある。また車の運転におけるストレスはそれほど強度の高いものとは考えにくく、今回のストレス負荷よりも強度の高いものを採用することは現実的ではなく、弱～中程度のストレス負荷が妥当と考えられる。

セドロール曝露において、群でみた場合、覚醒度の低いリラククス状態を示す $\alpha 1$ 波は高くなり、入眠時(眠気)に出てくる θ 波も増加せず、また測定限界から一部の波長しか記録されていないため参考データではあるが、熟睡時に出る δ 波も増加していないかった。しかし、前述のごとくセドロールの曝露濃度に差があることから、被験者別脳波データをみた場合、 $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 曝露された被験者番号1、2および5では θ 波が曝露後高値を示し、 δ 波も同様であった。このことはセドロールが一定濃度以上になった場合には、導眠作用を持つことを示唆しているかのように見える。しかし、ブラセボ群においても同様の現象が全例で出現していることから、導眠作用はないと推察するのが妥当であると考ええる。

本試験では、例数が少なく、バラツキも大きかったため、群としての比較では明確な結論を導き出せなかったが、個体別の解析では、セドロールはリラククス効果を有する可能性および本試験条件下では導眠作用はないことが示唆された。

今後、本試験を行う際に際しては、時間的余裕をもって予備検討課題を精査し、条件を整え、被験者数の増数および機器をそろえた状態で臨むことが肝要であると判断される。

参考文献

- 1) Dayawansa S *et al.* : Automatic responses during inhalation of natural fragrance of Cedrol in humans. *Auton Neurosci.* 108(1-2): 79-86, 2003.
- 2) 山本由華史, 白川修一郎, 永瀬義直 他: 香気成分セドロールが睡眠に及ぼす影響. *日本生理人類学誌*, 8(2):25-29, 2003.
- 3) 小林加奈理ら: L-テアニンのヒトの脳波に及ぼす影響. *日本農芸化学会誌*, 72:153-157, 1998.
- 4) 田口 寛: 『健康長寿の比肩』参加ストレスと精神的ストレスの低減. *FFI Journal*, 21:76-89, 2012.
- 5) 清水則夫ら: 湿度と臭いの関係について. *空気調和・衛生工科学術講演会講演論文集*, pp153-156, 1993.
- 6) 秋吉久美子: ニオイの好き嫌いの程度がヒトに及ぼすリラククス効果について. *奈良看護紀要*, 9:23-31, 2013.
- 7) Kagawa D *et al.* : The sedative effects and mechanism of action of cedrol inhalation with behavioral pharmacological evaluation. *Planta Med.*, 69:637-641, 2003.
- 8) Umeno K *et al.* : Effects of direct cedrol inhalation into the lower airway on autonomic nervous activity in totally laryngectomized subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 65:188-196, 2007.
- 9) 森 久子ら: 茶抽出物でγ-アミノ酪酸を生成する乳酸菌 *Lactobacillus brevis mh4219* の分離とそれを利用した発酵茶飲料のストレス軽減効果. *生物工学会誌*, 85:521-526, 2007.
- 10) 村田辰夫ら: 唾液中ストレス応答物質によるストレス評価とブラキシズムによる影響. *岐歯学誌*, 35:135-148, 2009.
- 11) 村松 仁ら: 精神負荷に対するグレープフルーツの香りの効果. *山梨医大紀要*, 17:42-47, 2000.