

香味成分およびカフェインを添加した歯磨剤の神経生理学的効果について

左達秀敏, 村上義徳, 細矢 学, 矢田幸博

花王株式会社 東京研究所

抄録：香味成分およびカフェインを添加した歯磨剤の神経生理学的効果について：左達秀敏ほか。花王株式会社

東京研究所—目的：これまでに我々は、歯磨き行為が疲労低減方法の一つとして、積極的休息に応用できることを報告している。そこで、本研究では、歯磨きの疲労低減効果を高めるために歯磨剤に着目した。対象と方法：香味成分およびカフェインを配合することによる効果をフリッカー値、事象関連電位 P300 および気分尺度を用いて検証した。まず、13名の健康な男女成人（男性6名、女性7名、平均年齢±標準偏差；28.2±6.5歳）にパソコン上で25分の計算課題を実施させた。その後本歯磨剤で歯磨きを行わせ、再度計算課題を実施させた。結果：香味成分・カフェインを配合した歯磨剤では、香味成分・カフェイン無配合歯磨剤に比べてP300頂点潜時が有意に短縮し（ $p < 0.01$ ）、計算課題後でP300頂点潜時の延長が有意に抑制された（ $p < 0.01$ ）。さらに、計算課題の正答率が増加傾向にあった（ $p < 0.1$ ）。気分尺度においては、「全体的疲労」の低下傾向（ $p < 0.1$ ）、「倦怠」の有意な低下（ $p < 0.05$ ）、「爽快感」や「頭のすっきり感」の有意な増加（各 $p < 0.01$, $p < 0.05$ ）が認められた。考察：以上の結果から、歯磨剤に香味成分・カフェインを配合することで、歯磨剤の疲労低減方法としての有用性が示唆された。

（産衛誌 2010; 52: 172-181）

キーワード：Active rest, Event-related potentials, Mood scale, P300, Toothpaste

I. 緒言

近年、疲労低減・緩和方法としてよく採り入れられているのは、入浴、コーヒー摂取などであり、効果が多く認識されているものは、アロマセラピーや指圧であるという調査報告がある¹⁾。一方、我々は、歯磨き行為の積極的休息^{2, 3)}への応用について検証してきた。その結果、歯磨き行為によりフリッカー値⁴⁾の増加および気分尺度⁵⁻⁹⁾の変化が認められたことから、歯磨き行為が積極的休息による疲労低減方法として有用である可能性が示唆されたことを報告している¹⁰⁾。

しかしながら、疲労低減・緩和方法としての可能性の提案はされているものの、その効果を高める有効成分の評価や使用条件などを詳細に検討した研究はほとんど見当たらない。また、我々が行った歯磨き行為の積極的休息への応用に関する検討も、従来より報告されている疲労低減・緩和方法として一つの可能性が示唆されたに過ぎない。

そこで、本研究では、歯磨き行為による疲労低減効果を高めることを目的として、歯磨剤に着目した。一般的な歯磨剤には基本成分として湿潤剤（ソルビトール液等）、清掃剤（炭酸カルシウム等）、粘結剤（キサンタンガム等）、発泡剤（ラウリル硫酸塩等）、基剤（精製水等）が配合されている。なお、場合によっては、粘度調整剤（無水ケイ酸等）、薬用成分（ポリエチレングリコール等）、香味剤（香料）、清涼剤（メントール）、着色剤（酸化チタン等）が含まれることもある。特に香味成分には清涼感による口腔清掃実感の付与や口臭予防など重要な役割を演じているほか、歯磨き後の爽快感からくる気分転換作用が期待される¹¹⁾。さらに、香味成分は自律神経系や中枢神経系に作用し、血圧上昇にみられる交感神経活動亢進効果¹²⁾、気分状態や作業効率に影響を与える効果¹³⁾、ストレス反応の回復増進効果や覚醒効果¹⁴⁾、さらには、作業ストレスに対する情報処理能力低下を抑制する効果¹⁵⁾についても報告がなされている。従って、歯磨剤に覚醒作用のある香味成分を配合することによ

2010年1月15日受付；2010年3月30日受理

J-STAGE 早期公開日：2010年4月28日

連絡先：左達秀敏 〒131-8501 東京都墨田区文花2-1-3

花王株式会社 東京研究所

(e-mail : sadachi.hidetoshi@kao.co.jp)

り、積極的休息による疲労低減効果を高める可能性が期待される。さらに、大脳皮質への直接的覚醒効果¹⁶⁾が確認されているカフェイン^{17, 18)}を配合することで、歯磨きの疲労低減効果を相加・相乗的に高める可能性が考えられる。

本研究では、歯磨剤の香味成分とカフェインにより脳内の情報処理能力が亢進されるか、さらには、精神的疲労に対する情報処理能力の低下を抑制できるか否かを明らかにするために主観的評価やフリッカー値測定に加え、情報処理能力と密接に関与することが以前より示唆されている事象関連電位 P300 の頂点潜時と振幅¹⁹⁻²¹⁾の測定を新たに加えることで、神経生理学的検証を併せて行った。

II. 対象および方法

1. 対象

聴力および視力（矯正視力含む）が正常であると自己報告を得た健常男女 14 名（男性 7 名、女性 7 名、平均年齢 28.2 ± 6.3 歳、右利き）を被験者とした。また、被験者の口腔内には明らかな外傷がなく、現在治療中ではない歯・歯肉であることを自己申告により確認した。実験前に各被験者に実験内容を説明し、実験参加同意書を得た。最終的には、脳波への artifact の混入が少なく、聴覚オドボール課題全てで解析可能だった 13 名の結果を分析対象とした。また、本実験のプロトコルは花王株式会社ヒト試験倫理委員会の承認を得て、実施した。

2. 方法

13 名の被験者を 2 群に分け（先に試験製剤条件を試行する群：7 名、先に対照製剤条件を試行する群：6 名）、全員に試験製剤条件および対照製剤条件の 2 条件の実験を実施した。実験開始時間は、昼食の影響を考えて、昼食・休憩 1 時間後にあたる 13 時に設定した。実験は、クロスオーバー・ランダム比較試験であり、被験者を無作為化割付および単盲検化法により、試験製剤条

件もしくは対照製剤条件を 1 日 1 回ずつ計 2 回の試行を行った。室内の温度は、摂氏 25 度、湿度 50% Rh に設定した。被験者には、安静状態（Rest）を測定後、1 回目の計算課題（Load1）を 25 分間行わせた。Load1 後に歯磨き（Care）を行い、その後 2 回目の計算課題（Load2）を実施した。なお、Rest 直後（pre Load1）、Load1 直後（post Load1）、Care 直後（pre Load2）、Load2 直後（post Load2）のそれぞれの時点でフリッカーテストを実施したのち、さらにその時点での気分について 3 種類の質問紙に回答させた。また、質問紙記入後に聴覚オドボール課題を行った。これら実験手順を Fig. 1 に示した。

1) ハミガキ製剤

市販されている歯磨剤をベースにしたもの（基剤（精製水）、湿潤剤（ソルビトール液）、甘味剤（サッカリンナトリウム）、粘結剤（カルボキシメチルセルロースナトリウム）、発泡剤（ラウリル硫酸塩）、清掃剤（炭酸カルシウム、無水ケイ酸）、薬用成分（モノフルオロリン酸ナトリウム等）配合）にシトラス系香味成分（1.4%）（以下、香味成分と省略）および無水カフェイン（1.0%）を配合させた歯磨剤（試験製剤）を使用し、対照としては、香味成分および無水カフェインを含まない歯磨剤（対照製剤）を使用した。両条件とも歯磨剤 1g（香味成分：14mg、無水カフェイン：10mg 含有）を歯ブラシにとり歯および歯肉をブラッシングさせた。歯磨き時間は 1 分間と設定し、その後コップ一杯 150cc の水で数回に分け口をゆすがせた。

2) 聴覚オドボール課題

1kHz と 2kHz の音刺激を用いた聴覚オドボール課題を実施した。被験者席後方に設置された左右 1 対のスピーカーから持続時間 100ms、立ち上がり/下がり各 10ms、刺激インターバル 1500ms、刺激間隔はランダム率 25% とし、2kHz の音刺激を低頻度刺激 ($p = 0.20$)、1kHz の音刺激を高頻度刺激 ($p = 0.80$) とし、ランダムに呈示した。被験者には、低頻度の刺激時に

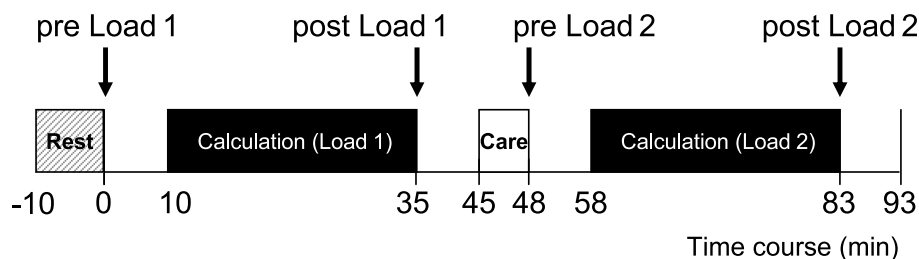


Fig. 1. Experimental protocol of this study. Flicker test, ERPs (Event-Related Potentials) and subjective questionnaires using VAS (Visual Analogue Scale), MMS (Multiple Mood Scale) and SSS (Stanford Sleepiness Scale) are shown by arrows (\downarrow). A continuous calculation task was done for 25 min, shown by the closed box (\blacksquare). Tooth brushing is shown by the open box (\square). Rest is shown by the hatched box (\square).

きるだけ早く正確にボタンを押すよう指示するとともに、瞬目や眼球運動をできるだけ抑えるよう併せて指示した。なお、正しくボタンを押した際の反応時間を解析に使用した。

3) フリッカーテスト

まず、被験者にハンディフリッカ (NEITZ社製 ハンディフリッカ HF-II) を用いて 70 Hz で明滅する緑色発光ダイオード (主波長; 555 nm) の視標 ($\Phi 8.7$ mm) を注視 (視標部と被検眼との距離: 約 25 cm, 視角: 約 2°) させ、ちらつきを感じないことを確認させた。次に被験者の右親指でボタンを押し続け、ちらつきを感じたときにボタンから指を離させた。その時の周波数をフリッカー値として求めた。1回のテストで連続5回試行し、解析には最大値および最小値を除いた3回の平均値を用いた。

4) 計算課題

被験者の疲労の程度を統制するために我々が開発した計算課題ソフトを 25 分間実施した。本ソフトは、内田クレペリン試験様式を模したもので、1桁の数字がランダムに表示され、2数字をランダムに表示される加算あるいは乗算記号に従って計算し、その答えの1桁のみをテンキー上の数字で入力させるものである。課題実施前にできるだけ速く正確に入力するように指示した。

5) 質問紙

本研究では、以下に示す3種類の質問紙を用いた。なお、被験者には熟考せず直感で記入するよう予め指導した。

1. Visual Analogue Scale (VAS)^{5, 6)}: “全体的疲労感”, “自覚的ストレス”, “退屈感”, “頭のすっきり感”, “集中力”, “意欲”, “爽快感” の7項目を用いた。

2. 多面的感情状態尺度短縮版^{7, 8)}: “抑鬱・不安”, “倦怠”, “活動的快”, “非活動的快” の4下位尺度20項目を用いた。“まったく感じていない” (1) から “はっきり感じている” (4) の4段階評定で主観評価を求めた。1から4を単純加算し、合計得点が高いほど各項目感情が高いことを示す。

3. スタンフォード眠気尺度 (Stanford Sleepiness Scale: SSS)⁹⁾ の日本語訳版: “活気や気力がみなぎっている, はっきり目覚めている” (1) から “目をあけていることができない, すぐに眠ってしまいそうである” (7) の7段階評定で主観評価させた。

6) ERP 記録

脳波は、国際 10-20 法に基づき、Fz, Cz, Pz の3部位から右乳様突起部 (A1) を基準として導出した。接地電極は、前額部に装着し、皿型の銀-塩化銀電極を用いた。生体信号は、携帯型多用途生体アンプ ((株) デジテックス研究所製 Polymate AP1000) により時定数 1.0 s, 高域遮断周波数 30 Hz (バンドパスフィルタ

0.16-30 Hz) をかけて増幅し、サンプリング周波数 1 kHz でノートパソコン (NEC VersaPro VY16E/R-1) に記録した。聴覚刺激呈示前 200 ms から刺激呈示後 800 ms までの 1,000 ms 間を加算平均して ERP 波形を求めた。なお、瞬きなどのアーチファクトを視認できた試行は、加算平均処理から除外した。ベースラインは、刺激呈示前 200 ms 間の平均電位にそろえた。得られた波形は、Matlab 6.0 ソフトを用いて 31 データ数ずつの移動平均処理を行った。

3. 統計解析

各計算課題前後 (pre・post) における各項目について両条件間 (試験製剤・対照製剤) および各条件内比較を行うため、反復測定による分散分析 (Repeated measure ANOVA) を用いて検定を行った (P300 頂点潜時・振幅; 3要因 (条件 (試験製剤 / 対照製剤) × 課題 (pre / post) × 部位 (Fz / Cz / Pz)), ERP ボタン押し反応時間, フリッカー値, 気分尺度; 2要因 (条件 (試験製剤 / 対照製剤) × 課題 (pre / post))). 下位検定には、Fisher's PLSD 法を用いた。また、計算課題の正答率および平均反応時間は、Load1 を基準とした変化値を解析に用い、条件間比較には対応のある *t* 検定 (Student's paired *t*-test) を用いて検定した。解析ソフトは StatView (5.0) を用い、全ての分散分析、*t* 検定の有意水準は、5% とした。

III. 結 果

1. ERP

Figure 2 に Fz, Cz, Pz における両条件の総加算平均 ERP 波形を示した。両条件ともに 200-700 ms の潜時区間に大きな陽性電位が生じ、頭頂部で優勢であった。極性・分布・潜時のパターンからこれらの成分を P300 と同定した。

2. P300 潜時

Figure 3 に Load1 前後 (pre / post Load1) の P300 頂点潜時を示した。まず、疲労の程度を統制するために行った Load1 の影響を調べるために、オドボール課題において各条件での反応を確認した。条件 (試験製剤 / 対照製剤) × 課題 (pre / post) × 部位 (Fz / Cz / Pz) の ANOVA を行ったところ、課題の主効果が認められた ($p < 0.0001$)。Post Load1 において、両条件とも3部位においてオドボール課題全体の P300 頂点潜時が有意に延長していた。しかし、部位差は得られなかったため、Fig. 3 には3部位の平均値を示した。

さらに、Load2 前後 (pre / post Load2) のオドボール課題に対する試験製剤及び対照製剤の P300 頂点潜時を比較検討した。条件 × 課題 × 部位の ANOVA を行っ

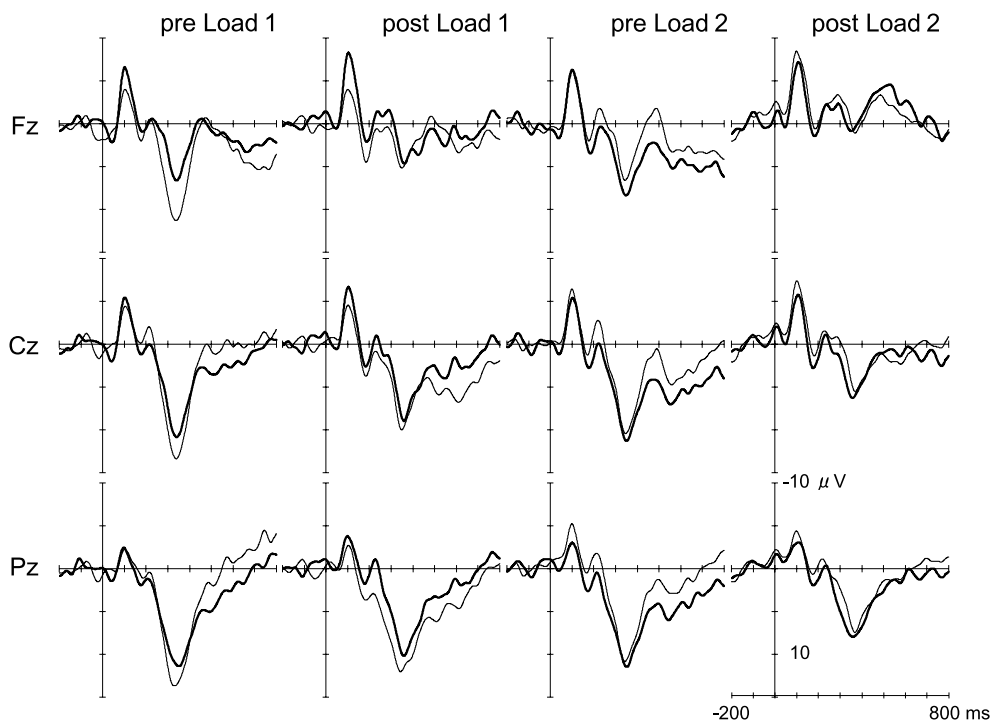


Fig. 2. Average waveform of event-related potentials (ERPs) of 3 areas elicited by a target stimulus before and after the use of the test (—) or control (—) toothpaste.

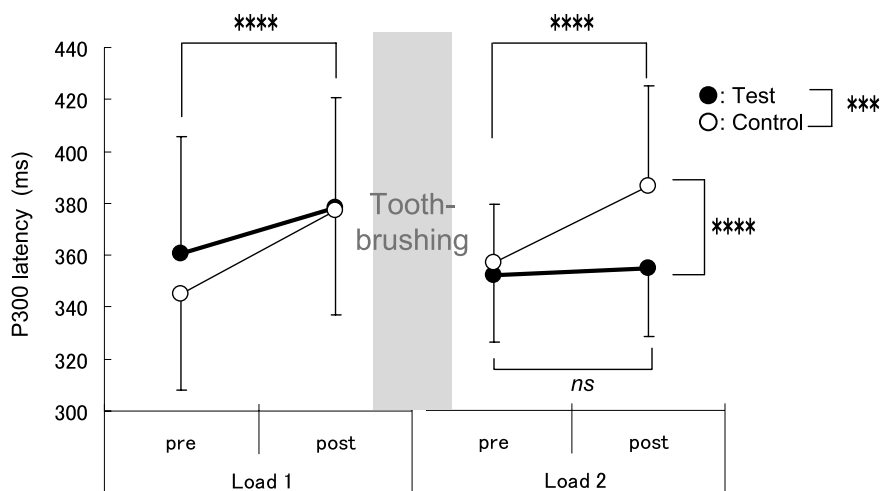


Fig. 3. P300 latency (ms) before and after (pre / post) calculation (Load1 / Load2) before and after using the test (●) or control (○) toothpaste. Mean \pm S.D., N=13, **** p <0.0001, *** p <0.001.

たところ、条件および課題の主効果が得られた。対照製剤に比して試験製剤でP300頂点潜時が有意に短縮していた ($p < 0.001$)。また、pre Load2と比べてpost Load2では、P300頂点潜時が有意に延長した ($p < 0.0001$)。しかし、Load1による結果と同様に部位の主効果は得られなかったため、Fig. 3には3部位の平均値を示した。また、条件と課題の交互作用が認められた ($p < 0.001$)。Load2前後 (pre / post Load2) のオドボ

ール課題において、対照製剤では、P300頂点潜時の遅延がみられたが、試験製剤では、認められなかった (試験製剤; ns , 対照製剤: $p < 0.0001$)。また、3部位の平均値を用いて多重比較したところ、post Load2においてのみ、試験製剤 (355 ms) のP300頂点潜時が、対照製剤 (386 ms) よりも有意に短かった ($p < 0.0001$)。

3. P300 振幅

Figure 4にLoad1前後 (pre / post Load1) のP300頂点振幅を示した。まず、疲労の程度を統制するために行ったLoad1の影響を調べるため、オドボール課題において各条件での反応を確認した。条件×課題×部位のANOVAを行ったところ、課題および部位の主効果が認められた (課題; $p < 0.01$, 部位; $p < 0.01$)。両条件において、PzのP300頂点振幅がFzに比べて有意に大きく ($p < 0.01$)、CzのP300頂点振幅がFzに比べて有意に大きかった ($p < 0.05$)。Post Load1で両条件・全部位において有意に小さくなった。

次に、Load2に対する2条件の影響を調べるために、Load2前後 (pre / post Load2) のオドボール課題に対するこれら2種の歯磨剤のP300頂点振幅を比較検討した。条件×課題×部位のANOVAを行ったところ、部

位および課題の主効果が得られた (課題; $p < 0.0001$, 部位; $p < 0.01$)。両条件においてPzのP300頂点振幅がFzに比べて有意に大きく ($p < 0.001$)、CzのP300頂点振幅がFzに比べて有意に大きかった ($p < 0.01$)。Post Load2に両条件・全部位において有意に小さかった。

4. 聴覚オドボール課題

Figure 5にLoad1前後 (pre / post Load1) のERP測定時のオドボール課題に対するボタン押し反応時間 (reaction time: RT) を示した。まず、疲労の程度を統制するために行ったLoad1の影響を調べるため、オドボール課題において各条件での反応を確認した。まず、条件×課題のANOVAを行ったところ、課題の主効果が認められ、post Load1に両条件において反応

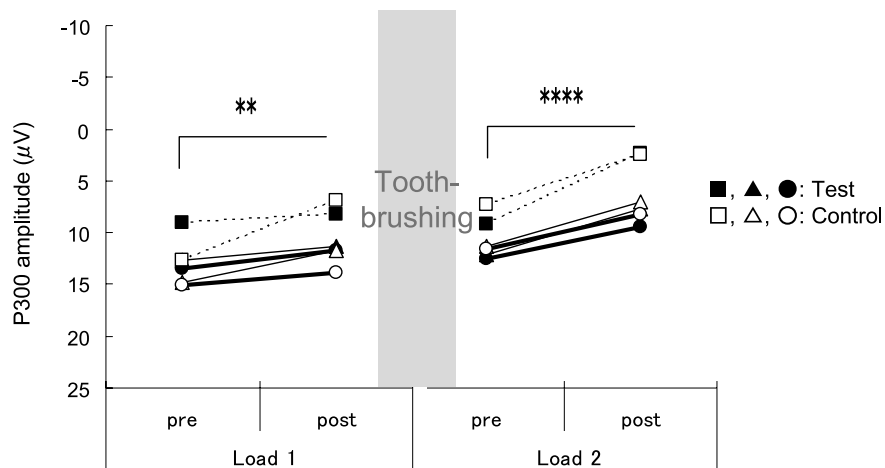


Fig. 4. P300 amplitude (μV) before and after (pre / post) calculation (Load1 / Load2) before and after using the test (■, ▲, ●) or control (□, △, ○) toothpaste. Mean, $N=13$, **** $p < 0.0001$, ** $p < 0.01$. ■, □: Fz, ▲, △: Cz, ●, ○: Pz.

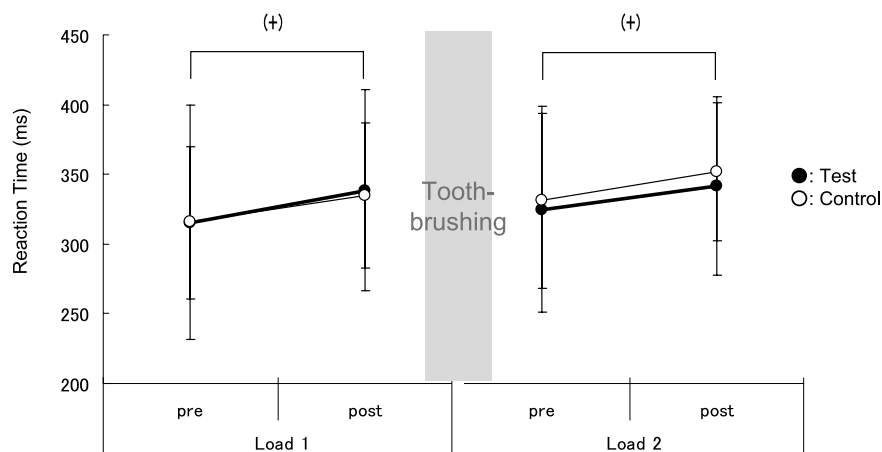


Fig. 5. Reaction time (ms) of oddball paradigm before and after (pre / post) calculation (Load1 / Load2) before and after using the test (●) or control (○) toothpaste. Mean \pm S.D., $N=13$, (+) $p < 0.1$.

時間が延長する傾向が認められた ($p < 0.1$)。次に、Load2に対する2条件の影響を調べるため、Load2前後 (pre / post Load2) におけるオドボール課題において比較を行った。条件×課題のANOVAを行ったところ、課題の主効果の傾向のみ認められ、post Load2に両条件において反応時間が延長する傾向が認められた ($p < 0.1$)。

5. フリッカー値

Figure 6にLoad1前後 (pre / post Load1) のフリッカー値を示した。まず、Load1に対する条件の影響を調べるため、条件×課題のANOVAを行ったところ、課題の主効果のみが認められ、両条件においてLoad1によりフリッカー値が有意に低下した ($p < 0.001$)。次に、Load2に対する2条件の影響を調べるためLoad2前後 (pre / post Load2) のこれら2種の歯磨剤の比較を行っ

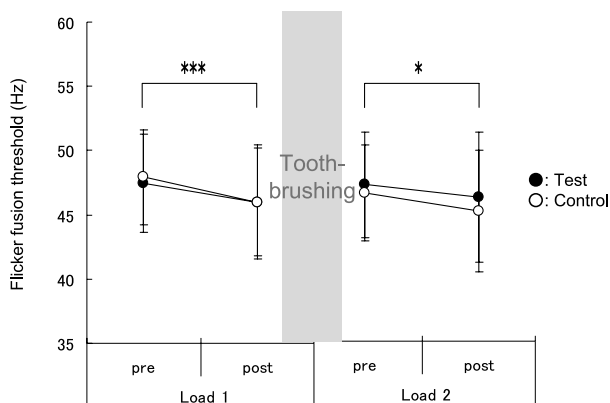


Fig. 6. Flicker fusion threshold (Hz) before and after (pre / post) calculation (Load1 / Load2) before and after using the test (●) or control (○) toothpaste. Mean ± S.D., N=13, *** $p < 0.001$, * $p < 0.05$.

た。条件×課題のANOVAを行ったところ、課題の主効果のみが認められ、両条件においてLoad2によってフリッカー値が有意に低下した ($p < 0.05$)。

6. 計算課題

Table 1に計算課題における正答率および反応時間の変化量 (Load2 - Load1) を示した。2条件間で、反応時間に差異は認められなかったが、正答率は、試験製剤が対照製剤よりも正答率が増加する傾向が認められた ($p < 0.1$)。

7. 気分得点

Table 2, 3にpre Load1を基準とした各質問紙により得られた気分得点の変化量 (差分) を示した。まず、Load1への2条件の影響を調べるため条件×課題 (pre / post Load1) のANOVAを行ったところ、全項目に関して課題の主効果のみが認められ、「全体的疲労感」、「自覚的ストレス」、「退屈感」、「倦怠」、「活動的快」、「眠気」の感情が有意に増加し、「意欲」、「集中力」、「爽快感」、「頭のすっきり感」、「抑鬱・不安」、「非活動的快」の感情が有意に減少した (「全体的疲労感」、「自覚的ストレス」、「眠気」、「意欲」、「集中力」、「爽快感」、「頭の

Table 1. Change value and standard deviations of calculation reaction time (RT) and percentage of correct answers (CA) from Load1 after using the test or control toothpaste

	RT (ms)	p	CA (%)	p
Control	-0.09 ± 0.18		0.30 ± 2.28	} (+)
Test	-0.13 ± 0.15		1.51 ± 3.27	

Mean ± S.D., N=13. p : Student's paired t -tests were used to examine the difference between test and control toothpaste. (+) $p < 0.1$.

Table 2. Change value and standard deviation of VAS (Visual Analogue Scale) from rest before and after using the test or control toothpaste

	Load1			Load2					
	post		p^a	pre			post		
	Control	Test		Control	Test	p^a	Control	Test	$p^{a,b}$
General fatigue	35.2 ± 26.2	30.8 ± 25.0		28.5 ± 25.4	3.9 ± 21.0		37.8 ± 31.4	23.6 ± 23.9	(#)
Subjective stress	33.8 ± 26.4	32.7 ± 28.8		26.6 ± 24.4	11.2 ± 26.1		36.6 ± 28.8	27.2 ± 30.2	
Boredom	12.5 ± 37.3	21.7 ± 24.6		-0.5 ± 21.7	14.3 ± 22.6		13.1 ± 25.0	28.2 ± 26.2	(#)
Eagerness	-27.8 ± 26.1	-16.8 ± 18.4		-16.7 ± 15.6	-0.5 ± 17.9		-25.3 ± 26.3	-16.7 ± 19.3	(#)
Concentration power	-28.2 ± 23.7	-33.4 ± 23.2		-10.6 ± 15.1	2.7 ± 18.9		-22.9 ± 18.8	-21.1 ± 27.8	
Feeling of being refreshed	-23.1 ± 19.5	-17.5 ± 19.6		-9.0 ± 16.3	27.2 ± 28.9	**	-19.3 ± 18.0	1.4 ± 30.3	*, ###
Feeling of clear-headedness	-23.5 ± 25.6	-32.2 ± 22.2		-8.1 ± 15.7	11.8 ± 25.1	*	-19.8 ± 15.6	-15.8 ± 32.8	

Mean ± S.D., N=13. ^a p : two-factor repeated measure ANOVA was used to examine the difference between test and control toothpaste in pre or post: ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$. ^b p : two-factor repeated measure ANOVA was used to examine the difference between test and control toothpaste in Load2: ### $p < 0.01$, (#) $p < 0.1$.

Table 3. Change value and standard deviation of MMM (Multiple Mood Scale) and sleepiness by SSS (Stanford Sleepiness Scale) from rest before and after using the test or control toothpaste

	Load1			Load2					
	post			pre			post		
	Control	Test	p^a	Control	Test	p^a	Control	Test	p^b
Depression/Anxiety	-0.5 ± 1.6	-1.1 ± 1.8		-1.2 ± 1.5	-1.1 ± 2.0		-1.2 ± 2.0	-1.4 ± 1.6	
Lassitude	2.2 ± 2.2	1.8 ± 2.2		1.3 ± 2.1	-0.1 ± 2.7	*	1.9 ± 2.6	1.7 ± 2.9	
Active comfort	0.5 ± 1.2	0.8 ± 1.6		0.5 ± 1.6	-0.2 ± 1.4		0.2 ± 2.5	-0.2 ± 1.4	
Passive comfort	-2.1 ± 2.8	-1.9 ± 1.8		-1.2 ± 2.6	-1.2 ± 2.2		-2.5 ± 3.2	-2.4 ± 2.8	
Sleepiness	1.6 ± 1.0	1.6 ± 1.0		0.6 ± 0.8	-0.2 ± 0.7		1.4 ± 1.0	1.0 ± 0.8	##

Mean ± S.D., N=13. ^a p : two-factor repeated measure ANOVA was used to examine the difference between test and control toothpaste in pre or post. * p <0.05. ^b p : two-factor repeated measure ANOVA was used to examine the difference between test and control toothpaste in Load2. ## p <0.05.

すっきり感」; p < 0.0001, 「退屈感」; p < 0.05, 「倦怠」; p < 0.001, 「活動的快」; p < 0.05, 「抑鬱・不安」; p < 0.05, 「非活動的快」; p < 0.001).

次に, Load2 に対する 2 条件の影響を調べるために, Load2 前後 (pre / post Load2) の 2 条件の比較を行った. 条件 × 課題の ANOVA を行ったところ, 「抑鬱・不安」と「活動的快」以外で課題の主効果が認められた. 「全体的疲労感」, 「自覚的ストレス」, 「退屈感」, 「倦怠」, 「眠気」が有意に増加し, 「意欲」, 「集中力」, 「爽快感」, 「頭のすっきり感」, 「非活動的快」が有意に低下した (「全体的疲労感」; p < 0.001, 「自覚的ストレス」; p < 0.01, 「退屈感」; p < 0.001, 「倦怠」; p < 0.001, 「眠気」, 「集中力」, 「頭のすっきり感」; p < 0.0001, 「意欲」; p < 0.001, 「爽快感」; p < 0.001, 「非活動的快」; p < 0.01). さらに, 「爽快感」, 「眠気」において条件の主効果が認められ, 「爽快感」は, 対照製剤に比べて試験製剤の方が有意に高くなり (p < 0.01), 「眠気」は, 対照製剤に比べて試験製剤の方が有意に低くなった (p < 0.05). また, 「全体的疲労感」, 「退屈感」, 「意欲」において条件の主効果傾向が認められ, 「全体的疲労感」と「退屈感」は, 対照製剤に比して試験製剤の方が低くなる傾向が認められた. 一方, 「意欲」は, 高くなる傾向が認められた (「全体的疲労感」; p < 0.1, 「退屈感」; p < 0.1, 「意欲」; p < 0.1). また, 「頭のすっきり感」において条件と課題の交互作用が認められた. さらに「爽快感」と「倦怠」において条件と課題に交互作用の傾向が認められた (「頭のすっきり感」; p < 0.05, 「爽快感」; p < 0.1, 「倦怠」; p < 0.1). そこで, pre および post Load2 で条件の効果を検討したところ, 「頭のすっきり感」, 「爽快感」は pre Load2 において対照製剤に比して試験製剤の方が有意に高く, 「倦怠」は有意に低かった (「頭のすっきり感」; p < 0.05, 「爽快感」; p < 0.01, 「倦怠」; p < 0.05). さらに, 「爽快感」は post Load2 においても対照製剤に比して試験製剤の

方が有意に高く, 効果が持続していた (p < 0.05).

IV. 考 察

まず, 両条件の疲労の程度をそろえるため精神的負荷として計算課題 (Load1) を実施した. その結果, P300 頂点潜時の有意な延長, P300 振幅の有意な低下, ERP ボタン押し反応時間の有意な延長が認められた. さらにフリッカー値の有意な低下および疲労感の増加, 爽快感に代表されるポジティブな気分の有意な低下が認められたことにより, 確かな疲労状態にあることが推察された^{2, 20, 22}. この疲労状態から試験製剤及び対照製剤の影響を比較検討した.

次に, 計算課題 (Load2) 前後のオドボール課題について頂点潜時および振幅を解析した. これまで Pz は, 能動的な刺激処理過程に伴って, 中心-頭頂部で高振幅に出現すると言われていたが^{23, 24}, 本研究でも Pz で最大振幅を示し, Cz でもほぼ同様な振幅が記録され, Fz において最も振幅が小さいという結果であった. なお, 課題に対する試験製剤と対照製剤とに差異は認められなかったものの, 対照製剤に比して試験製剤の使用で頂点潜時が早まっていたことから計算課題に対する情報処理速度が促進され, 選択的注意力²⁰ が強まった可能性が示唆された. これは, P300 が認知文脈の更新を反映しているという認知的解釈²¹ に関する報告とも一致している. 一方, 対照製剤の使用では, P300 頂点潜時の遅延が確認されたことから, 計算課題 (Load2) という精神的負荷により脳内の情報処理速度が抑制された状態にあったことが推察された.

また, オドボール課題時のボタン押し反応時間に対する試験製剤の効果は認められなかったことから, 計算課題 (Load2) による精神的負荷の影響を一過性に受けた結果と考えられる. この要因としては, オドボール課題におけるボタン押し反応時間は, ボタン押し自体が単純作業であり, ワーキングメモリへの負荷が弱かったため,

対照製剤との差異が得られにくかった可能性が考えられる。

我々のこれまでの知見では、歯磨きをしない場合、休息後でもフリッカー値は、元の状態には回復せずに低下したままであった。このようなフリッカー値低下の要因は、知覚機能低下を反映しており、知覚連合皮質における視覚情報能力の減少を表わしているものと解釈できる^{25, 26)}。一方、歯磨きをすることでフリッカー値が増加したことから歯磨き行為が大脳皮質の活動を亢進させ、積極的休息としての効果を発現したものと考えられた。なお、本研究におけるフリッカー値の測定では、試験製剤の効果は認められなかったことから、オドボール課題のボタン押しと同様に計算課題 (Load2) による精神的負荷の影響を一過性に受けたものと推察される。従って、試験製剤では、視覚情報能力低下を抑制することができなかったと考察される。

また、計算課題の作業効率に関しては、両条件とも反応時間が短縮した。さらに試験製剤では、正答率が上昇する傾向になることも明らかになった。作業効率が上昇したことは、計算課題による精神的負荷により引き起こされた疲労から回復したためか、あるいは、その疲労の影響が抑制されたためと考えられる。

主観的アンケートによる気分尺度については、試験製剤により「全体的疲労感」が、低下傾向を示した。「意欲」および「退屈感」は、増加傾向を示したが、特に、「爽快感」は、有意に増加した。さらに「爽快感」は、歯磨き直後から計算課題後まで対照製剤に比して有意に高く、「頭のすっきり感」も歯磨き直後で有意に高かった。一方、「退屈感」に関しては、これまでの我々の歯磨き行為に関する研究結果¹⁰⁾と同様に増加した。なお、退屈感は、教育上の低成績や低パフォーマンスと正相関することが知られている²⁷⁾ものの、退屈感を自覚することでより創造性への欲求が高まることや多様性への欲求の上昇などポジティブな側面^{28, 29)}も報告されている。したがって、本研究における「退屈感」の増加という結果が必ずしも、試験製剤による気分転換作用を否定するものではないと考えられる。なお、自覚的ストレスに関しては、試験製剤の効果は、認められなかった。また、「抑鬱・不安」、「活動的快」、「非活動的快」については、試験製剤の効果は、認められなかったものの、「倦怠」や「眠気」については、試験製剤では、歯磨き直後に有意に低下した。これらの結果から、本試験製剤は、精神的負荷に対する疲労感を抑制し、爽快感を亢進させるといった気分転換作用を有していたものと考えられる。

本研究では、試験製剤によりP300頂点潜時が短縮した。これは、脳内情報処理能力が亢進し、選択的注意力が高まったことを示すものと考えられる²⁰⁾。さらに、計算課題の正答率および爽快感の増加など大脳皮質の賦

活に伴う作業効率向上や気分変化にも影響を及ぼすことが明らかになった。これらの作業効率向上や気分変化は、これまで報告されている計算成績に及ぼす効果とも一致する結果である^{8, 30-32)}。今回、脳内情報処理過程の指標を用いて歯磨剤が疲労低減作用を有する可能性が見出されたことは、歯磨剤による口腔環境適正化という本来の目的とは別に産業衛生上の疲労改善や気分転換などの有用性に関する知見が得られたものと考えられる。

以上の結果から、本試験製剤のような歯磨剤が疲労低減効果を発現する要因は、本試験製剤に配合されたシトラス系香味成分及びカフェインの併用的な効果によるものと考えられる。たとえば、グレープフルーツの香りによる作業ストレスに対する情報処理能力低下抑制効果¹⁵⁾の報告と同様の結果が得られたものと考えられる。さらに、歯磨剤の香味成分による嗅覚神経の刺激は、鼻腔からの香り (鼻先香) のみならず直接口腔からの香り (戻香) によるものとも考えられる³³⁻³⁵⁾ことから、単純に香味成分を嗅ぐ鼻先香だけの効果よりもより強く抑制効果が現れた可能性が考えられる^{36, 37)}。

一方、カフェインの効果は、低濃度 (0.032重量%) のカフェイン含有飲料を摂取した際にP300頂点潜時の短縮がおこるなど認知機能への効果³⁸⁾が報告されていることから歯磨剤に配合した際に口腔内粘膜から直接的に体内に吸収された結果、脳の情報処理能力に影響を及ぼした可能性が考えられる。しかしながら、現状では、十分な確証が得られていないので、今後、さらなる検討が必要であろう。

ところで、積極的休息に関する神経生理学的研究報告は、脳波を指標とした報告³⁹⁾等があるものの非常に少なく、今回、新たに事象関連電位P300を用いて神経活動を脳波により捉えることで積極的休息としての神経生理学的知見が得られたことは、疲労低減作用の機序の解明や今後の応用研究においても大変重要な指標の一つになるものと考えられる。つまり、精神疲労に対する積極的休息の評価は、主観的气分の変化のみを効果として示すのではなく、脳機能レベルでの生理評価検証が大変重要となってきている。しかしながら、本研究では、市販ベースの歯磨剤に香味成分とカフェインを配合した製剤で評価を行い、まずはその可能性を見出したに過ぎない。今後、これらの成分の濃度依存性をはじめ、作用機序についても詳細に検討していく必要がある。さらに、産業衛生の視点からは、日常的な活動場面での使用による疲労低減効果を検証していくことが重要であろう。

謝辞：本研究において、ご指導とご校閲を賜りました千葉大学フロンティアメディカル工学研究開発センター脳機能計測解析研究部門の下山一郎教授に深謝致します。

文 献

- 1) 渡辺恭良. 疲労の分子神経メカニズム 疲労の科学. *Mol Med* 2004; 41: 1210-15.
- 2) 和泉光保. 暗算における積極的休息が暗算作業量に及ぼす影響について. *近畿福祉大学紀要* 2007; 8: 139-44.
- 3) 佐田吉隆. 朗読による精神面での積極的休息が知覚—運動学習に及ぼす効果. *教育心理学研究* 2000; 48: 138-44.
- 4) 橋本邦衛. Flicker 値の生理学的意味と測定上の諸問題—Flicker Test の理論と実際—. *産業医学* 1963; 5: 563-78.
- 5) Folstein M, Luria R. Reliability, validity, and clinical application of the visual analogue mood scale. *Psychol Med* 1973; 3: 479-86.
- 6) Cline ME, Herman J, Shaw ER, Morton RD. Standardization of the visual analogue scale. *Nurs Res* 1992; 41: 378-80.
- 7) 寺崎正治, 岸本陽一, 古賀愛人. 多面的感情状態尺度の作成. *Shinrigaku Kenkyu* 1992; 62: 350-6.
- 8) 原奈津子. 気分—多面的感情状態尺度 (寺崎・岸本・古賀, 1992 など). 山本眞理子編. *心理測定尺度集 I—人間の内面を探る<自己・個人内過程>*. 東京: サイエンス社, 2001: 241-8.
- 9) Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973; 10: 431-6.
- 10) 左達秀敏, 村上義徳, 外村 学, 矢田幸博, 下山一郎. 歯磨き行為の積極的休息への応用について. *産衛誌* 2009; 52: 67-73.
- 11) 鈴木幸一, 土居ゆかり, 小川葉月, 吉田倫幸. 歯磨剤の快適性評価. *Proceedings of the 5th Annual Conference of JSKE* 2003; 158.
- 12) Heuberger E, Hongratanaworakit T, Böhm C, Weber R, Buchbauer G. Effects of chiral fragrances on human autonomic nervous system parameters and self-evaluation. *Chem Senses* 2001; 26: 281-92.
- 13) Bensafi M, Rouby C, Farget V, Bertrand B, Vigouroux M, Holley A. Autonomic nervous system responses to odours: the role of pleasantness and arousal. *Chem Senses* 2002; 27: 703-9.
- 14) 武田宗博, 児玉昌久. ストレス反応の回復増進効果とニオイ評価に関する研究. *Aroma Research* 2008; 9: 162-8.
- 15) 大野洋美, 齋藤順子, 和田万紀, 永井正則. グレープフルーツの香り吸入が課題遂行に伴う集中力低下を防ぐ. *Aroma Research* 2007; 8: 168-71.
- 16) Montenegro M, Veiga H, Deslandes A, et al. Neuromodulatory effects of caffeine and bromazepam on visual event-related potential (P300)—a comparative study. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(2-B): 410-5.
- 17) Lieberman HR, Wurtman RJ, Emde GG, Roberts C, Coviella ILG. The effects of low dose of caffeine on human performance and mood. *Psychopharmacology* 1987; 92: 308-12.
- 18) Bruce M, Scott N, Lader M, Marks V. The psychopharmacological and electrophysiological effects of single dose of caffeine in healthy human subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 81-7.
- 19) 花谷隆志, 太田義隆, 野田哲朗. 事象関連電位. 山崎勝男, 藤澤 清, 柿木昇治編. *新生理心理学 (3巻)—新しい生理心理学の展望—*. 京都: 北大路書房, 1998: 52-4.
- 20) Naatanen R. Selective attention and evoked potentials in humans — a critical review. *Bio Psychol* 1975; 2: 237-307.
- 21) Donchin E. Surprise!...Suprise? *Psychophysiology* 1981; 18: 493-513.
- 22) 岡村法宜. 長時間の計算作業による精神疲労が事象関連電位 P300 に及ぼす影響. *産衛誌* 2007; 49: 203-8.
- 23) Squires NK, Squires KC, Hillyard SA. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975; 38: 387-401.
- 24) Morstyn R, Duffy F, Mccarley RW. Altered P300 topography in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 729-34.
- 25) 神代雅晴. 生理的機能の測定と評価. 長町三生編. *現代の人間工学*. 東京: 朝倉書店, 1990: 53-8.
- 26) 円田善英. 運動と脳明瞭度との関係 (1) 運動中のフリッカー融合閾値の変動. *日本体育大学紀要* 1971; 2: 19-28.
- 27) Maroldo GK. Shyness, boredom, and grade point average among college students. *Psychol Rep* 1986; 59: 385-98.
- 28) Schubert DC. Creativity and coping with boredom. *Psychiatr Ann* 1978; 8: 46-54.
- 29) Vodanovich SJ, Kass SJ. A factor analytic study of the boredom proneness scale. *J Pers Assess* 1990; 55: 115-23.
- 30) 谷嶋喜代志, 長田一臣. 積極的休息の再検討. *スポーツ心理学研究* 1979; 6: 49-57.
- 31) Harrison AB. Effects of selected techniques on recovery from fatigue and impairment in athletes. *Research Quarterly* 1960; 31: 136-41.
- 32) 松田生米夫, 藤田信義, 渡辺 謙. 身体運動が計算成績に及ぼす効果. *体育学研究* 1973; 18: 135-43.
- 33) 堀内哲嗣郎. においを感じる嗅覚. 矢内雅人編. *においの分析・評価と最新脱臭/消臭技術実務集*. 東京: 技術情報協会, 2008: 11-2.
- 34) 渋谷達明, 外池光雄編著. *ヒトの嗅覚器の構造と組織*. アロマサイエンスシリーズ 21 におい受容. 東京: フレグランスジャーナル社, 2002: 1: 51-2.
- 35) 境田博至, 渡司奈穂子, 中原徳昭, ほか. Retronasal Aroma Simulator を用いた穀類本格焼酎の含み香と立ち香分析. *日本食品科学工学会誌* 2005; 52: 19-26.
- 36) Small DM, Gerber JC, Mak YE, Hummel T. Differential neural responses evoked by orthonasal versus retronasal odorant perception in humans. *Neuron* 2005; 47: 593-605.
- 37) Sun BC, Halpern BP. Identification of air phase retronasal and orthonasal odorant pairs. *Chem Senses* 2005; 30: 693-706.
- 38) Seidl R, Peyrl A, Nicham R, Hauser E. A taurine and caffeine-containing drink stimulates cognitive performance and well-being. *Amino Acids* 2000; 19: 635-42.
- 39) 黒田 稔. 筋反復運動における積極的休息効果と脳波. *日本体育大学紀要* 1993; 23: 55-9.

Neurophysiological Effect of Flavor and Caffeine Added to Toothpaste

Hidetoshi SADACHI, Yoshinori MURAKAMI, Manabu HOSOYA and Yukihiro YADA

Tokyo Laboratory, Kao Corporation, 2-1-3, Bunka, Sumida-ku, Tokyo 131-8501, Japan

Abstract: Objectives: We previously reported that tooth brushing can be used for active resting as a fatigue-reducing method. In this study, we focused on toothpaste, aiming at increasing the fatigue-reducing effect of tooth brushing. **Methods:** Flavoring and caffeine were added to toothpaste, and their effects were investigated employing the Flicker value, event-related potential P300, and mood scale. Thirteen healthy male and female adults (6 males and 7 females, mean age \pm standard deviation: 28.2 ± 6.5 yr) performed a 25-minute calculation task using a personal computer, brushed their teeth using the toothpaste, and then repeated the calculation task. **Results:** The P300 peak latency was significantly shortened after tooth brushing with the toothpaste containing flavoring and caffeine,

compared to that after brushing with toothpaste containing no additives ($p < 0.01$), and prolongation of the P300 peak latency after the calculation task was significantly inhibited ($p < 0.01$). In addition, the accuracy of the calculation task tended to increase ($p < 0.1$). Regarding the mood scale, “general fatigue” decreased ($p < 0.1$), “lassitude” was significantly reduced ($p < 0.05$), and “feeling of being refreshed” and “feeling of clear-headedness” were significantly increased ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively). **Conclusions:** These findings suggest the usefulness of tooth brushing with toothpaste with added flavoring and caffeine as a fatigue-reducing method.

(*San Ei Shi* 2010; 52: 172-181)