



GAVIN PUBLISHERS



## Journal Of Nursing and Women's Health

研究論文

Yanagisawa Y, et al. J Nurs Women's Health 5:168.

DOI: 10.29011/2577-1450.100068

### ポリフェノール摂取量増加が女性ガンサバイバーの関節痛、気分、ホットフラッシュに与える効果について—予備的実世界評価

Yuuki Yanagisawa<sup>1</sup>, Madelaine Williams<sup>2</sup>, Arisa Sugino<sup>3</sup>, Jaap Spreeuw<sup>4</sup>, Robert Thomas<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Bedford Hospital, Bedford MK42 9DJ, United Kingdom

<sup>2</sup>Research Manager, The Primrose Unit, Bedford Hospital, Bedford MK42 9DJ, United Kingdom

<sup>3</sup>College of Liberal Arts, International Christian University, 3-10-2 Osawa, Mitaka-shi, Tokyo 181-8585, Japan

<sup>4</sup>School of Mathematics and Statistics, Business School City, University of London, Northampton Square, London, United Kingdom

<sup>5</sup>Consultant Oncologist, Bedford & Addenbrooke's Hospitals, Cambridge University NHS Trust, Professor of Biological And Exercise Science Bedford University, United Kingdom

**\*Corresponding author:** Robert Thomas, Consultant Oncologist, Bedford & Addenbrooke's Hospitals, Cambridge University NHS Trust, Professor of Biological And Exercise Science Bedford University, United Kingdom

**Citation:** Yanagisawa Y, Williams M, Sugino A, Spreeuw J, Thomas R (2021) The effect of polyphenol intake for women's cancer survivors on arthralgia, mood and hot flushes - a pilot real World evaluation. J Nurs Women's Health 5: 168. DOI: 10.29011/2577-1450.100068

**Received Date:** February 04, 2021; **Accepted Date:** February 16, 2021; **Published Date:** February 22, 2021

#### 概要

**目的:** 乳がんや他のがんによく起こる関節炎などの遅発性毒性は QOL に影響を与え、運動能力に制限をもたらす。疫学研究ではポリフェノールを多く含む食品を摂取することで関節炎を減らすことができると示している。臨床介入試験はないものの、実験室研究ではこうした食品は関節内の炎症や酸化ストレスを減らし、可動性を上げることを示している。

**方法:** ポリフェノールを多く含む自然食品サプリメント (Pomi-T) を日本の女性特有のがん患者会のメンバーに提供するという非盲検評価によって行われた。120 人のうち 44 人の女性が参加してくれた。検証済質問票により、ベースラインと Pomi-T を 2 ヶ月摂取した後において関節の不快感、可動域、気分やホットフラッシュについて記録が行われた。44 人中 38 人が事前と事後の質問に答えてくれた。(26 歳から 62 歳、平均年齢は 48 歳。)

**結果:** 気分の平均改善率は 1.9 (19.96-18.06) で対応 t 検定は  $p=0.01$ 。ホットフラッシュの平均減少率は 6.68 (38.41-31.71) を記録し、両側符号検定は  $p=0.016$  だった。関節の痛み、こわばり、可動性の低下の平均減少率は 3.84 (25.21-21.37)、両側符号検定で  $p=0.011$  だった。肯定的なコメントには、予期せぬ花粉症の症状の軽減を挙げた患者が 8 人含まれていた。

**結論:** この非盲検研究では乳がんや他のがんを持つ有症の女性たちがポリフェノールを多く含むサプリメントを摂取することにより関節痛、ホットフラッシュ、気分について統計的に有意な改善が見られた。花粉症の症状の減少については別途検証が必要ではあるが、この予備的研究は更なる強固でしっかりとした二重盲無作為ランダム化比較試験を進めることに十分な後押しと正当化を与えるものである。

**キーワード:** 乳がん、ポリフェノール、関節炎、気分、ホットフラッシュ

#### はじめに

関節の不快感やこわばりはがん治療後の女性には多くみられることであり、研究では 55%以上の確率で可動性や長期

的な QOL に悪影響があることが一貫して報告されている[1-3]。これらのやっかいな症状が一般の人に比べて乳がん患者になぜ多く発生するかについては、いくつかの理由がある。タキソテルやオキサリプラチンなどの抗がん剤は、特に早い時期に閉経を迎えた女性や追加のハーセプチン治療を受けた人に慢性的に持続する関節痛を起こす可能性がある。乳がんの治療を受けた女性は腋窩手術や放射線療法による同側性

の肩凝りを経験する可能性があり、タモキシフェンを服用した女性の 1/3 は関節痛の症状を報告している。この 10 年間で閉経後の女性の標準治療はよりアロマトターゼ阻害剤(AI)に重点を置いており、50%以上の患者に面倒な AI 関連の筋骨格症状(AIMSS)が見られる[4-5]。

こわばりをもたらすだけでなく、持続的な関節炎はホルモン療法への適応を減少させることで補助療法の効果を減らす可能性がある[5]。関節炎やこわばりの苦痛を経験する女性のアロマトターゼ阻害剤の中断率は 30%にも上る[3,6]。AI 治療の低い参加意欲は乳がんの無病生存率や全生存率の低下を招く[7]。加えて、関節炎は患者の運動能力に大きな影響を与え、これは更なる症状の悪化やがんに関する合併症を招く恐れがある[8,9]。特に定期的な運動は体重の増加、ホットフラッシュ、倦怠感、末梢神経障害、勃起機能、関節炎そのものや骨粗鬆症を軽減し、さらには服薬遵守、気分や睡眠パターンの改善をも促す可能性がある[6,8,10,11]。コホート研究では常に乳がんを含むいくつかの違うタイプのがんを経験した人のなかで、身体機能が活発な人たちの再発率の低下と延命効果に関連があると位置づけていることから、可動性の制限は患者にさらに不利な結果をもたらすと思われる[8,12-16]。

関節炎の治療のゴールは主に痛みを緩和することにあるが、非ステロイド性消炎鎮痛薬などの鎮痛剤は重い長期にわたる心血管、腎臓、胃腸に対するリスクを持つ[3,17]。鍼、ヨガ、ピラティスなどの補完療法は関節可動性を保ち、もしくは改善するのに役に立ち、関節の強さを増加し、関節炎による障害を最小にすることを助けてくれる[2,18]。それに加えて食事療法も体重の減少に大きな役割を持つ。多くの果物、ハーブ、野菜を摂る人たちは様々な理由で関節炎のリスクが下がるが、その理由の一つがこれらの食品に含まれるファイトケミカルである[19,20]。ファイトケミカルは自然の植物に含まれる化学成分で、植物性食品の色、味、そして香りをつかさどる。定期的に摂取することが、がんのリスクの低下、がん進行の抑制、関節炎のリスクの減少、既存の痛みの重症度を下げ、運動能力を向上させることに結び付くといわれている[20-22]。摂取量を上げることで運動能力を強化し、可動性を上げることで関節痛を和らげ、関節炎の進行を妨げると考えられることから、がんサバイバーにとっては特に重要になってくる[12,23-28]。さらにファイトケミカルを多く摂取することは、慢性変性疾患のリスクを下げ、つまりは定期的な摂取によりがん治療の後に多く起こる様々な症状の重症度や発症率を下げることに繋がるとされている[19,29]。最近のレビューでは、ファイトケミカルの症候的な利点は複数の生物学的経路に影響を与えるためだと考えられると説明され要約されている[20]。これはプレバイオティクな特性を通して消化管の健康を改善させるということを含み、体重を減少し、過剰な関節の炎症を制御し、軟骨組織の変性を抑制する助けとなっている[9,21,30]。特にポリフェノールは、細胞外マトリックス（軟骨-コラーゲンとプロテオグリカンアグリカン）の変性の原因であるマトリックスメタロプロテアーゼ酵素（MMPs）の過剰生産を阻害することで関節を直接保護する特性も持っており、MMPs は [30]。またポリフェノールは、酸化ストレスや炎症にさらされた関節内の軟骨細胞に抗アポトーシス効果を発揮し、さらなる軟骨の変性を減少させる[9]。

ハーブ、スパイス、お茶、アブラナ科の野菜、フルーツなどのポリフェノールを多く含む自然食品を定期的に摂取することが関節痛を緩和するとされているが、関節炎や筋骨格

症状を持つ人達は市販薬（OTC）の方を特に好む。Real World のレポートには関節痛に悩む人の 50%以上がいくつもの OTC 商品を病気のあるステージにおいて使用したことがあるという調査があり、この割合は関節痛を持つがん患者では 75%を超える[31-33]。チャリティー団体 Arthritis Research UK は 30 の OTC 栄養補助食品を包括的に調べ、その潜在的な利点にハイライトを当てたが、未だ調査されていない重要な事柄もあることを強調した[9,32-36]。よく使用される OTC サプリメントはグルコサミン、魚油、コンドロイチンとポリフェノールを多く含む自然食品を濃縮したカプセルが含まれる[37,38]。

自然食品のサプリメントはポリフェノールを多く含む食品をたくさん摂取するのに便利な方法で一日を通して持続的な摂取が可能となる。ポリフェノールを多く含むサプリメントの介入試験では関節痛を減少させ、消化を助けがん進行のマーカー値を減らすなどの健康上の利点があることが論証された[1,39-43]。OTC サプリメント、Pomi-T はこの試験の対象に選ばれ、無作為試験で高い安全プロフィールが論証され、さらに参加者たちが関節のこわばりが改善されたと報告した[1,43]。Pomi-T は乳がんの持続や再発の要因になりうるフィトエストロゲンポリフェノールを含んでいない。Pomi-T の成分（ザクロ、ターメリック、緑茶、ブロッコリー）には関節を保護する特性があり、以下その特性と含まれる有効なファイトケミカルを簡単にまとめる。

**ザクロ (Punica granatum)** : 果実全体、特にザクロの挽いた種子はアントシアニン、フラボノイド、没食子酸、エラグ酸ケルセチンそれにエラギタンニンが豊富です。実験室での研究では、ザクロ抽出物がインターロイキン-1 ベータ (IL-1 $\beta$ ) によって誘発されるマトリックスメタロプロテイナーゼ MMP の発現を阻害することにより、関節を毒性曝露から保護することが示されている[44]。ヒトでの試験では、ザクロ抽出物の摂取は、痛みのコントロールを助け、血清酸化ストレスといくつかの炎症マーカーの発現を減少させている[45]。ザクロは、豊富な柑橘類のバイオフィラボノイドとビタミン C の含有量が一酸化窒素 (NO) に変換される植物硝酸塩の優れた供給源でもある。NO は、ザクロ抽出物が運動能力と筋肉の回復を改善すると報告されている理由の 1 つである[46-51]。

**ウコン (Curcuma longa)** : ウコンにはその鮮やかな黄色の由来となる多数の分子標的と相互作用する能力を持つ炎症に関与するクルクミノイドポリフェノールが含まれている[19]。ある注目すべき実験室研究では、ラットに関節炎を誘発する毒素を投与する前にターメリックで治療すると、核因子カッパー軽鎖エンハンサーの非活性化を介して活性化 B 細胞 (NF-kappa B)、シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2)、および核因子カッパー B (RANK) の受容体活性化因子[52] により関節の炎症が抑制されることがわかった。これにより、関節周囲の関節破壊と破骨細胞形成が減少した。ヒトでは、ターメリック食品サプリメントの 3 ヶ月投与の効果を研究するランダム化比較試験 (RCT) でプラセボと比較して、痛みの重症度と障害スコアが大幅に改善された[41]。別の RCT 研究では、8 週間のターメリック根抽出物が関節痛の重症度と日常の活動を行う能力を改善し、こわばりスコアを低下させた[40]。さらなる研究により、既存の関節炎患者の鎮痛および関節の可動性において、ターメリックがイブプロフェンよりも優れていることが確認された。ウコンの栄養補助食品を摂取した患者は、動かしときに有意に低い疼痛レベルを示した[41]。最後に、

運動パフォーマンスの観点から、ターメリックカプセルは、運動誘発性の筋肉損傷後の回復中に生物学的炎症を減少させ、その後の運動セッション中の機能的能力を高めた[39]。

**緑茶 (*Camellia sinensis*)** : 特に乾燥した全葉抽出物は、エピガロカテキン 3-ガレート(EGCG) を含むカテキンが豊富です[20,53-55]。変形性関節症 (OA) および関節リウマチ (RA) 軟骨から得られたウシおよびヒトの軟骨細胞を使用した多くの *in vitro* は茶抽出物または純粋な EGCG とのブレインキューベーションが、酸化ストレスにさらされた場合の IL-1 $\beta$ 、腫瘍壊死因子  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )、IL-6、プロスタグランジン E<sub>2</sub>、COX-2 などの炎症誘発性サイトカインなどの炎症誘発性サイトカインの発現を減少させたと示した。炎症誘発性サイトカインのレベルが低下すると、マトリックス分解性 MMP の活性化が抑制される[44,56-64]。

前向き臨床 RCT は、関節炎患者における緑茶抽出物の有効性が欠けているが、多くの研究により、中程度のお茶の摂取と関節炎の発生率の低下との関連が確認されている[55,65]。

**ブロッコリー** : ブロッコリーはアブラナ科の野菜イソチオシアネートやその代謝物のスルフォラファン (SFN) が豊富である。これらの植物化学物質は大きな健康上の利点があり、ガン、アテローム性動脈硬化症および多数の炎症性疾患の予防と治療に効果があると報告されている[20,66-68]。関節炎のいくつかの動物モデルでは、SFN が豊富なブロッコリーを加えた食事はいつかの生化学的経路の深刻な影響による軟骨破壊を大幅に減少した[69-71]。SFN はグルタチオン産生を直接増強し転写因子核因子の赤血球 2 関連因子 2 (NRF2) の強力な誘導因子である。NRF2 は、関節を含む組織内の遺伝的損傷を軽減する過剰な酸化ストレスの存在下で、適応性のある抗酸化酵素応答を促進する[66,67,72-74]。さらに、NRF2 はエピジェネティック効果を介して軟骨細胞の MMP 発現を直接調節する[75-77]。これにより、IL および TNF 炎症性サイトカインの産生が鈍化し、直接的な軟骨保護特性を持つヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害剤の産生が増加される[71,77]。

大規模なコホート試験では、気分の改善と食事中的ポリフェノール含有量の増加との関連が報告されており、多くの場合、認知機能の強化と組み合わされている[78-80]。これには多くの潜在的な説明が可能である。第一に、関節の健康が改善されると、運動能力が改善され、エンドルフィンとセロトニンのレベルが上昇する[8,10,81-83]。ポリフェノールはまた、腸の健康を増強することができるプレバイオティクス特性を持っており、全身性炎症を抑制する。どちらも認知障害の軽減に大きな効果をもたらす、気分がポジティブな影響を与えることが知られている[78,84,85]。同様に植物の硝酸塩はポリフェノールとビタミン C の存在下で NO に変換され、植物の硝酸塩は、動脈壁に作用して脳と組織の酸素化を増加させる。最後に、緑茶に含まれる EGCG などのポリフェノールとウコンに含まれるクルクミンは、過剰な酸化ストレスを改善することによって脳に直接良好な作用を与える。そして、細胞代謝とシナプス可塑性の間の界面で作用する分子をつなぐシグナル伝達経路に関与する[78-80]。

## 方法

ポリフェノールを多く含む自然食品サプリメントを非盲検評価で、日本の女性特有のがん患者会のボランティアのメンバーに提供された。ボランティア募集の案内は内部メールで 120 の対象メンバーに送られた。2020 年 4 月から 5 月の間に 50 人の女性が参加し、2 か月分の自然食品サプリメント (Pomi-T) が渡され、ベースラインと 2 か月後に 3 つの検証済質問票が送られた。最初の質問票に答えた 44 人の参加者のうち、38 人が事前と事後の書類に答えてくれた。38 人の参加者の平均は 48 歳 (26 歳から 62 歳の範囲) で、組織学的に確認されたがんを持っていた。そのほかの人口統計データは記録されていない。

参加者たちは自分で質問票を記入し、コーディネイトサポートグループのオフィスへと送り返した。主に膝や腰のような大きな関節の症状に有効な WOMAC 質問票により、大きな関節の症状が記録された。WOMAC 質問票は、12 の質問を痛み、こわばり、日常の活動の困難さに細分化している。参加者たちは症状の重さをゼロ (0) からとても強い (5) の 5 点段階で記録した[87]。研究の日本人コーディネーターにより質問票から合計スコアが一つにまとめられた。気分は Mood Rating Scale (MRS) で記録され、これは度合いをしめした 6 つのアンカーポイントを含む 150 ミリの視覚的アナログスケールからなり、通常気分を測定する自己報告測定である。サブスケールは、緊張-リラックス、悲しい-嬉しい、疲れた-元気だ、混乱している-はっきりしている、イライラしている-気楽だ、自信がない-自信がある、であった[88,89]。6 つのサブスケールはまとめて一つの合計スコアとなるよう合算される。ホットフラッシュは検証済みの 7 日分のホットフラッシュ質問票によって記録された。各ホットフラッシュは 4 ポイントスケール (弱いから強い) で参加者自身が評価した。トータルスコアは各ホットフラッシュのグレードを 7 日間にわたって合計した[90]。質問票の匿名で結果はエクセルのスプレッドシートにまとめられ、UK の独立した統計学者に送られた。

女性たちは 2 ヶ月にわたる期間の最後に、個人的な観察を自由コメント欄に記録するよう求められた。これらのコメントは研究の日本人サポーターにより英語に翻訳され、表 1 に自身の言葉で記録された。

1	朝の手指のこぼりがほとんど気にならない。ひざ関節の痛みがひどく、朝階段を降りるのが大変だったが、今はひざの痛みはほとんどなく楽になった。花粉症が薬を1回も飲まずに乗り越えられた。なんとなく心も体も軽くなったような気がする。
2	カプセルが大きすぎて飲みづらかったです。花粉症の症状は軽い気がします。
3	パッケージが収納しやすい、効果があった。気分の落ち込みが軽減される。イライラ感少ない。股関節、かかとの痛みが軽減される。アレルギー症状（ハウスダスト）が軽減される。ホットフラッシュは気にならない。疲労感が軽減される。まとめ：気分の落ち込み、イライラ感の軽減に効果があった。下半身の関節痛は軽減された。
4	お薬の形が大きく、服用し辛かった。ホットフラッシュの頻度に変化はなかった。服用前後で体調に変化はなかった。
5	カプセルが大きい。臭いが強い。
6	残念ながらサプリメントによるホットフラッシュの改善はありませんでした。
7	喘息の症状が少し軽くなったように感じた。肌の状態は良いように思う。
8	ホットフラッシュの頻度が少し減ったような実感あり。すぐ治まることはあまりなし。
9	朝起きるときの足の痛みは確実に小さくなりました。カプセルは大きいのでもう少し小さくして。
10	Pomi-Tは少し大きいので飲みづらい感がありました。
11	服用中は少しホットフラッシュの症状が軽く（少なく）なってきたような気がします。
12	2か月服用して、その前後で体調等の変化は特に感じませんでした。私は栄養バランスに元々かなり気をつけていて、野菜もよく食べます。野菜の取り方の少ない人にはこのようなサプリメントが有効かもしれないと思いました。
13	夜中にホットフラッシュで毎回暑くて起きることがつらかったが、少し軽減された感じがある。全体的にホットフラッシュの回数（時間）も少なくなった感じがする。ポミティを飲むことによって安心感を得られた。
14	ホットフラッシュの回数が減った。関節痛が気持ち軽くなった。コロナで心配すぎ、呼吸が苦しく感じていたりしたが、飲み続けたら落ち着いて普通に呼吸ができるようになった。
15	サイズが大きい、小粒が良いかと思います。
16	服用してから少し強めのホットフラッシュが増えてしまったように感じます。ただ服用中はいつもよりお通じがとても快適でした。1粒のサイズが大きく飲みにくい感じがあったのでもう少し小さいサイズだと毎日飲み続けやすいかなあと思いました。
17	服用して2〜3日で両手小指のバネ指の症状が軽くなりだし、今ではほとんど感じなくなりました。関節痛も肘や膝にありましたが、こちらもあまり感じなくなりました。また花粉アレルギー、ハウスダストの症状があり、今シーズンから始めたのでこのサプリメント自体の効きめがどこまでかはわかりませんが、症状の改善がみえました。
18	花粉症の症状が軽くなり、気分も安定した。Pomi-Tの成分は体にいいものしか入っていないので安心できる。サプリメントは大きくて飲みにくいのでできればもう1サイズ小さいと良い。
19	最初はあまり変化を感じなかったが、1か月位してからホットフラッシュを感じる回数が減ったと思った。右ひざが階段を降りるときや体の方向を変える時等に痛みがあったが、軽減されたように感じた。頭痛があまり改善されなかった。手足の冷えが改善された。
20	特に変化はありませんでしたが、6か月服用したころから関節痛もあまり感じる事がなくなりました。
21	2か月服用してホットフラッシュがましになった。ホットフラッシュの緩和に効果があると感じました。
22	サプリメントの服用による変化は特に感じられませんでした。
23	4月中旬より胃もたれがつづき、下旬から服用を中止し様子をみさせていただきました。ホットフラッシュには効果があったのかもしれないと思っています。
24	2か月試して、太ももの筋肉のいたみは大きく減ったように思う。2か月前に比べて痛みが減ったのは確かなので続けていけたらいい。もう少し安いとありがたい。
25	腰痛が少し緩和された
26	カプセルが飲みこみにくいと感じることが多かったです。花粉症は例年より軽くすみました。
27	最初の1か月はあまり気づきませんでしたが、最近目じりのしわが少なくなった様な気がします。
28	手首の骨を少し押すだけでも痛みがあったが今はなし。花粉の反応が少なかった。飲み始めてから数日たち、関節痛が少し強くなった気がする。
29	ホットフラッシュが少し軽くなった気がする
30	ホットフラッシュが軽減されることを期待していましたが、残念ながら変化を感じることはできませんでした。2か月という短い期間では時間が足りないのかな？と思いました。
31	花粉症が例年ほどつらくなかった。
32	便秘が少しよくなった感じがある。つかれがとれやすくなった。
33	ホットフラッシュは軽減されなかったのですが、花粉症は例年に比べて軽減された気がすると思います。
34	気持ちが楽になった。ホットフラッシュが以前より大分軽くなった。足のしびれも楽になった気がします。
35	肌が少し明るくなったと感じました。
36	関節の痛みも朝起床時、日中、椅子からの立ち上がり等も軽くなったのを感じています。ホットフラッシュの症状が軽くなるのを、回数が減ってきたのを感じました。
37	もともと弱いホットフラッシュしかなかったが、飲み始めてからはホットフラッシュが起きなかった。また弱い関節の違和感も服用中感じなかった。

表1・参加者たちの自分たちの言葉による自己報告

**Pomi-T サプリメント**：各植物性カプセルにはホールザクロパウダー (*Punica granatum*) 150 ミリグラム、5 対 1 に抽出した挽いた緑茶 (*Camellia sinensis*) 30 ミリグラム (全葉 150 ミリグラム相当)、挽いたホールターメリック 150 ミリグラム、挽いたホールブロッコリーの蕾 (*Brassica oleracea*) が含まれている。スイスのメーカー (Helsinn Integrative) は適正製造基準に沿っており、重金属を含まない、純粋性と信ぴょう性の社内分析をすべてのバッチに行っている。日本のディストリビューターである PT Plus (〒125-0041 東京都葛飾区東金町 5-48-28) によって女性の参加者たちに無料で提供された。

## 結果

統計的な分析はトライアル委員会とは独立して行われた。分析には Social Statistics のソフトが使われた (<https://www.socscistatistics.com/>)。各参加者の合計スコアは妥当性公開プロセスによって各質問票より計算された [87,88,90]。気分、ホットフラッシュ、関節痛は前後のスコアを比較しながらそれぞれ分析された (ベースライン対 2 ヶ月後)。

**気分**：データは正規分布されたため、対応のある t 検定が使用された。気分の向上の平均は 1.9 で(19.96-18.06)T-test 値の計算は 2.55, p=0.01 だった。

**ホットフラッシュ**：データは正規分布されなかったため、患者のスコアの比較と両側符号検定が使用された。ホットフラッシュスコアの平均減少は 6.68 (38.41-31.71) だった。Z 値は 2.41404, p=0.0157 だった。

**関節痛**：両側符号統計的仮説検定が使われた。平均の関節痛、こわばり、不動性のスコアは 3.84 (25.21-21.37) だった。Z 値は 2.556, p=0.011 だった。

参加者の自由意見は表 1 に記載されている。この意見には統計分析は行われていない。この表により、14 人の参加者はホットフラッシュが改善されたと述べている。13 人は関節痛、こわばり、不動性の減少を経験した。8 人は花粉症の症状が改善し、抗アレルギー薬の使用が減少したか、まったく必要なくなった。6 人は気分がよくなり、元気がでたと述べている。1 人は消化不良を体験していたが、その症状はなくなった。ほかの人たちも 2 ヶ月の研究を最後まで終えた。

## 考察

この非ランダム化小規模パイロット評価は、いくつもの方法論的弱さがある。しかし、この研究に統計的に欠けているものは目新しさや関節炎、気分、ホットフラッシュの管理の潜在的重要性によって補われていると考える。これは栄養介入が乳がんをもつ女性の症状に対する治療にもたらす影響につき評価した初めての研究である。関節痛、ホットフラッシュ、気分の変化は特に面倒な症状で、ホルモン療法を受けている乳がん後の患者の半分以上に影響を与えている [1-5]。多くの標準的な薬理学に基づく治療がこれらの症状を管理できず、更なる副作用のリスクを抱える中、補完的な自助療法を取り入れる患者が増えている。この療法の効果は様々だが、その多くにエビデンスがない [35,91]。この研究は、これまで前立腺がん後の患者に対する二重盲検 RCT で安全で忍容性が高いと報告されてきた、広く入手可能な OTC 栄養サプ

プリメントの効果を評価するものである [1,43]。Pomi-T サプリメントは乾燥した自然食品や濃縮自然食品を含み、以前の研究で懸念が示された化学分離物ではない、ポリフェノールの摂取を高める方法である [19,20]。この研究で Pomi-T の摂取を 2 ヶ月が経過する以前に中止した参加者はわずか一人で、多くの女性が研究終了後もサプリメントを飲み続けたいと表明した。

関節痛や関節のこわばりの緩和はサンプル数が少ないが統計的に重要で、38 人中 13 人の参加者が関節の症状が改善したとコメントしていることから、この発見は臨床的に関連があると思われる。ポリフェノールが全身や関節の炎症を減らす根底にあるメカニズムは以前から説明されている。WOMAC 質問票で示されたように大きな関節に加えて、手や足などの小さな関節でも症状が改善するのか、将来の研究で判明すれば有益であろう。同様に、WOMAC 質問票には可動性に関する質問も含まれていたが [87]、さらに握力モニター、ステップカウンターや歩行テストなど運動固有の客観的尺度を加えることも有益と考える。

2 ヶ月の Pomi-T の治療により、気分にも重要な改善が見られた。MRS はこのセッティングで信頼性のある有効なツールであり、したがって次回の研究にも利用されるだろう。しかし、気分がポリフェノールを多く含む食品により直接に生物学的影響があるのか、間接的に関節痛が減少し、可動性が増すことで健康状態がよくなったためなのか、ただ単にプラセボ効果なのかはまだわかっていない。次の二重盲検プラセボ対照試験では特にサブグループ分析によりこれにもっと光を当て、関節痛や運動レベルから独立して気分を評価できるよう計画されている。

更年期疫学研究によると、ホットフラッシュは閉経を迎えた女性が医療ケアや OTC 療法を求める主な理由の一つである [92]。女性がホットフラッシュに対処する手助けをしてくれるのが様々なライフスタイルによる介入であり [93]、体重を減らすプログラムが最も効果的である [94]。しかし 2 ヶ月の介入期間では大きな体重減少の効果を得るには短かったためか、この研究の参加者のホットフラッシュがなぜ大きく改善したのかはわかっていない。関節痛の軽減は運動能力を向上させるが、研究では運動を増やすことがホットフラッシュを減らすことに確実につながるとはわかっていない [95]。最近の研究ではポリフェノールを多く含む食品は、酸化ストレスを強く制限することで閉経症状を経験している女性の助けになることを示唆しているが、この仮説を立証するにはさらに研究が必要だ [95]。高いレベルのポリフェノールを食生活に取り入れている女性は更年期症状が少ないとされているが、エストロゲン食品サプリメントの多くのロバスト試験はこの点につき実証していない。さらに、濃縮エストロゲンの乳がんの女性に対する発がん性の懸念にも正当性がある [96]。ファイトケミカルが潜在的にどのようなメカニズムで働くのかを確立するには更なる生化学的評価が必要となる。

この研究では公式に花粉症の症状を測定は行わず、8 人の参加者のコメントは自発的なものだった。ポリフェノールには抗アレルギー効果があることが以前のモデルや人の臨床試験で発見されていたことから、これはまったく予想していなかったことではない [97]。抗炎症特性はマスト細胞や他の免疫細胞を粘膜に補充することが知られている [98]。さらに内因性抗酸化特性はアレルギー症状のフリーラジカルによる細胞傷害を制限することが報告されている [99]。この研究は高い花粉数が観測される桜開花前の晩春の日本で行われた。

Pomi-T が花粉症に有益な効果があるという確固たる結論は得られていないが、アレルギー症状の重大度を判定する指定される正式な方法を使い、同じ期間で今度は花粉症に悩む人々に対する Pomi-T 効果にフォーカスを当て、この研究を繰り返すのも面白いかもしれない。

結論として、OTC サプリメントは慢性の症状を軽減したい乳がんの女性たちがよく利用するおおむね低価な自助治療であるといえる。しかし、その人気にもかかわらず、多くの既成の OTC サプリメントは正式な研究がなされておらず、その価格と知的財産として保護されていないことがスポンサーの投資回収を妨げる要因となっている。しかしながら、世界中の何万人もの女性たちに対する臨床的効果が潜在することから、ポリフェノールサプリメントの症状性効果を確認する、もしくは反証する臨床的ニーズが強く存在する。この小規模自由観察研究により、統計的に重要な結果が確認でき、参加者たちのコメントは興味深く洞察に満ちていた。このデータはより多くのロバスト確認臨床試験の必要性を正当化するものだった。これにより、2021 年後半にアカデミック二重盲検プラセボ対照 RCT が非商業資金によって計画されている。

## 謝辞

この研究を手伝ってくれた、日本 Peer Ring 東京支部に感謝したい。Peer Ring は乳がん、卵巣がんやその他女性に影響のあるがんに関連するソーシャルネットワークワーキンググループである。6000 人のメンバーが登録していて、拠点は東京にあるが日本中にメンバーが存在し、活動も各地で行っている。ウェブサイト上 (<https://peer-ring.com/>) で情報を提供し、さらに電話相談、カウンセリングや関連施設でのセミナーやグループセッションも行っている。またこの研究のためにポリフェノールを多く含む自然食品サプリメント(Pomi-T) を惜しみなく無料で提供してくれた PT Plus (〒125-0041 東京都葛飾区東金町 5-48-28) にもお礼を申し上げる。

## 倫理基準の準拠

### 資金

市販食品サプリメント(Pomi-T)は PT Plus ジャパンにより、参加者たちに無料で提供された。統計分析のための資金は Primrose Research Fund Bedford によって得られた。

### 利益相反

すべての著者に PT Plus ジャパンや日本の女性特有のがん患者会ピアリング・Peer Ring との関連はない。リサーチチームのすべてのメンバーがこの学術研究に関して、直接的間接的に関わらず金銭を受け取ったことはない。

### 倫理審査による承認

すぐに入手できる OTC サプリメントの使用評価のため、正式な倫理審査による承認は必要なかった。

### 参加に対する同意

参加者たちは自ら志願したため、同意を得るは必要なかった。

## データや素材へのアクセス

読者は集められたすべての一次データにアクセス可能であり、著者たちは要請があればジャーナルが批評することに同意している。

## 文献

1. Thomas R (2016) Patient ranking of late symptoms after breast and prostate cancer and their influence on self-initiated nutritional therapies-The Bedford Real World Study. Multidisciplinary Conference of Supportive Care (Adelaide). *International Journal of Supportive Care*.
2. Crew KD, Capodice JL, Greenlee H, Brafman L, Fuentes D, et al. (2010) Randomized, blinded, sham-controlled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 28: 1154-1160.
3. Henry NL, Unger JM, Schott A, Fehrenbacher L, Flynn PJ, et al. (2018) Randomized, multicentre, placebo-controlled trial of duloxetine versus placebo for aromatase inhibitor-associated arthralgia in early stage breast cancer: SWOG S1202. *J Clin Oncol* 36: 326-332.
4. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, Raptis G, Brafman L, et al. (2007) Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 3877-3883.
5. Thomas R, Williams M, Marshall C, Walker L (2008) Switching to letrozole or exemestane improves hot flushes, mood and quality of life in tamoxifen intolerant women. *Br J Cancer* 98: 1494-1499.
6. Irwin ML, Cartmel B, Gross CP, Ercolano E, Li F, et al. (2015) Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivor. *J Clin Oncol* 33: 1104-1111.
7. Chrigwin JH, Giobbie-Hurder A, Coates AS, Price KN, Ejlertsen B, et al. (2016) Treatment adherence and its impact on disease-free survival in the Breast International Group 1-98 trial of tamoxifen and letrozole, alone and in sequence. *J Clin Oncol* 34: 2452-2459.
8. Thomas RJ, Kenfield SA, Jimenez A (2017) Exercise-induced biochemical changes and their potential influence on cancer: a scientific review. *British Journal of Sports Medicine* 51: 640-644.
9. Shen CL, Smith BJ, Lo DF, Chyu MC, Dunn DM, et al. (2012) Dietary polyphenols and mechanisms of osteoarthritis. *J Nutr Biochem* 23: 1367-1377.
10. Thomas R, Holmes M (2014). The benefits of exercise after cancer- An international review of the clinical and microbiological benefits. *Br J Med Pract* 7: 2-9.
11. Roberts KE, Rickett K, Feng S, Vagenas D, Woodward NE (2020) Exercise therapies for preventing or treating aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms in early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018: CD012988.
12. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, Parker BA, Greenberg ER, et al. (2007) Influence of fibre, vegetables and exercise after breast cancer. *JAMA* 298: 289-298.
13. Haydon AMM, MacInnis RJ, English DR, Giles GG (2006) Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. *Gut* 55: 62-67.
14. Haydon AMM, MacInnis RJ, English DR, Morris H, Giles GG (2006) Physical activity, insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3, and survival from colorectal cancer. *Gut* 55: 689-694.
15. Markes M, Brockow T, Resch KL (2006) Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4: CD005001.
16. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, et al. (2006) Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*

- 175: 34-41.
17. Reddy KS, Roya A (2013) Cardiovascular risk of NSAIDs: Time to translate knowledge into practice. *PLoS Med* 10: e1001389.
  18. Haslock I, Monro R, Nagarathna R, Nagendra HR, Raghuram NV (1994) Measuring the effects of yoga in rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology* 33: 787-788.
  19. Thomas R, Yang D, Zollaman C (2017) Phytochemicals in cancer management. *Current Research in Complementary and Alternative Therapy* 105: 2-8.
  20. Thomas R, Butler E, Macchi F, Williams M (2015) Phytochemicals in cancer prevention and management. *Br J Med Pract* 8: 1-9.
  21. Hosnijeh FS, Siebuhr AS, Uitterlinden AG, Oei EHG, Hofman A, et al. (2016) Association between biomarkers of tissue inflammation and progression of osteoarthritis: evidence from the Rotterdam study cohort. *Arthritis Res Ther* 18: 81.
  22. Boer CG, Radjabzadeh D, Medina-Gomez C, Garmaeva S, Schipof D, et al. (2019) Intestinal microbiome composition and its relation to joint pain and inflammation. *Nat Commun* 10: 4881.
  23. Wang Y, Hodge A, Wluka A, English D, Giles G, et al. (2007) Effect of antioxidants on knee cartilage and bone in healthy, middle-aged subjects: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 9: R66.
  24. Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ (2014) Fruit, vegetable and fibre intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr* 100: 394-398.
  25. Block G, Patterson B, Subar A (1992) Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 18: 1-29.
  26. Buck K, Vrieling A, Zaineddin AK, Becker S, Husing A, et al. (2011) Serum enterolactone and prognosis of postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 3730-3738.
  27. Key TJ (2011) Fruit and vegetables and cancer risk. *Br J Cancer* 104: 6-11.
  28. Hu F, Wang Yi B, Zhang W, Liang J, Lin C, et al. (2012) Carotenoids and breast cancer risk: a meta-analysis and meta-regression. *Breast Cancer Res Treat* 131: 239-253.
  29. Martin C, Zhang Y, Tonelli C, Petroni K (2013) Plants, diet, and health. *Annual Review of Plant Biology* 64: 19-46.
  30. Dahlberg L, Billingham RC, Nelson F, Webb G, Lonescu M, et al. (2000) Selective enhancement of collagenase-mediated cleavage of resident type II collagen in cultured osteoarthritic cartilage and arrest with a synthetic inhibitor that spares collagenase 1 (matrix metalloproteinase 1). *Arthritis Rheum* 43: 673-682.
  31. Bishop FL, Yardley L, Lewith GT (2007) A systematic review of beliefs involved in the use of complementary and alternative medicine. *J Health Psychol* 12: 851-867.
  32. Thomas K, Coleman P (2004) Use of complementary or alternative medicine in a general population in Great Britain. Results from the National Omnibus survey. *J Public Health (Oxf)* 26: 152-157.
  33. Thomas KJ, Nicholl JP, Coleman P (2001) Use and expenditure on complementary medicine in England: a population-based survey. *Complement Ther Med* 9: 2-11.
  34. Macfarlane GH, El-Metwally A, Bird G, Cade J, Ernst E, et al. (2012) Complementary and alternative medicines for the treatment of rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Research UK*.
  35. Richardson J, Pilkington K, Thomas R (2005) Complementary and alternative medicine online for cancer. *British Journal of Cancer Management* 2: 9-11.
  36. Kikuchi M, Matsuura K, Matsumoto Y, Inagaki T, Ueda R (2009) Bibliographical investigation of complementary alternative medicines for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Geriatrics & Gerontology International* 9: 29-40.
  37. Fox BA, Stephens MM (2009) Glucosamine/chondroitin/primorine combination therapy for osteoarthritis. *Drugs Today* 45: 21-31.
  38. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpy J, et al. (2005) Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 18: CD002946.
  39. Davis JM, Murphy EA, Carmichael MD, Zielinski MR, Groschwitz CM, et al. (2007) Curcumin effects on inflammation and performance recovery following eccentric exercise-induced muscle damage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: R2168-R2173.
  40. Kuptniratsaikul V, Thanakhumtorn S, Chinswangwatanakul P, Wattanamongkorsil L, Thamlikitkul V (2009) Efficacy and safety of curcuma domestica extracts in patients with knee osteoarthritis. *J Altern Complement Med* 15: 891-897.
  41. Kulkarni EE, Patki PS, Jog VP, Gandage SG, Patwardhan B (1991) Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Ethnopharmacol* 33: 91-95.
  42. Nieman DC, Shanely RA, Luo B, Dew D, Meaney MP, et al. (2013) A commercialized dietary supplement alleviates joint pain in community adults: a double-blind, placebo-controlled community trial. *Nutr J* 12: 154.
  43. Thomas R, Williams M, Sharma H, Chaudry A, Bellamy P (2014) A double-blind, placebo-controlled randomised trial evaluating the effect of a polyphenol-rich whole food supplement on PSA progression in men with prostate cancer-the UK NCRN Pomi-T study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 17: 180-186.
  44. Ahmed S, Wang N, Hafeez BB, Cheruvu VK, Haqqi TM (2005) *Punica granatum* L. extract inhibits IL-1 $\beta$ -induced expression of matrix metalloproteinases by inhibiting the activation of MAP Kinases and NAF-kB in human chondrocytes *in vitro*. *J Nutr* 135: 2096-2102.
  45. Balbir-Gurman A, Fuhrman B, Braun-Moscovici Y, Markovits D, Aviram M (2011) Consumption of pomegranate decreases serum oxidative stress and reduces disease activity in patients with active rheumatoid arthritis: a pilot study. *Isr Med Assoc J* 13: 474-479.
  46. Lundberg JO, Carlstrom M, Larsen FJ, Weitzberg E (2011) Roles of dietary inorganic nitrate in cardiovascular health and disease. *Cardiovascular Research* 89: 525-532.
  47. Torregrosa-Garcia A, Avila-Gandia V, Luque-Rubia AJ, Abellan-Ruiz MS, Querol-Calderon M, et al. (2019) Pomegranate extract improves maximal performance of trained cyclists after an exhausting endurance trial: A randomised controlled trial. *Nutrients* 11: 721-735.
  48. Trexler ET, Smith-Ryan AE, Melvin MN, Roelofs EJ, Wingfield HL (2014) The effects of pomegranate extract on blood flow and running time to exhaustion. *Appl Physiol Nutr Metab* 39: 1038-1042.
  49. Roelofs EJ, Smith-Ryan AE, Trexler ET, Hirsch KR, Mock MG (2017) Effects of pomegranate extract on blood flow and vessel diameter after high-intensity exercise in young, healthy adults. *European Journal of Sports Science* 17: 317-325.
  50. Urbaniak A, Basta P, Ast K, Woloszyn A, Kurianska-Wolozyn J, et al. (2018) The impact of supplementation with pomegranate fruit (*Punica granatum* L.) juice on selected antioxidant parameters and markers of iron metabolism in rowers. *J Int Soc Sports Nutr* 15: 35.
  51. Overdevest E, Wouters JA, Wolfs KHM, Van Leeuwen JJM, Possemiers S (2018) Citrus flavonoid supplementation improves exercise performance in trained athletes. *Journal of Sports Science & Medicine* 17: 24-30.
  52. Funk JL, Frye JB, Oyarzo JN, Kuscuoglu N, Wilson J, et al. (2006) Efficacy and mechanism of action of turmeric supplements in treatment of experimental arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 54: 3452-3464.
  53. Manning J, Roberts JC (2009) Analysis of catechin content of commercial green tea products. *Journal of Herbal Pharmacology* 3: 19-32.
  54. Doss MX, Potta SP, Hescheler J, Sachinidis A (2005) Trapping of growth factors by catechins: a possible therapeutic target for prevention of proliferative diseases. *The Journal of Nutritional biochemistry* 16: 259-266.
  55. Cooper R, Morre DJ, Morre DM (2005) Medicinal benefits of

- green tea: Part I. Review of noncancer health benefits. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 11: 521-528.
56. Ahmed S, Wang N, Lalonde M, Goldberg VM, Haqqi TM (2004) Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG) differentially inhibits interleukin-1 beta-induced expression of matrix metalloproteinase-1 and -13 in human chondrocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 308: 767-773.
57. Ahmed S, Rahman A, Hasnain A, Lalonde M, Goldberg VM, et al. (2002) Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits the IL-1 beta-induced activity and expression of cyclooxygenase-2 and nitric oxide synthase-2 in human chondrocytes. *Free Radical Biology & Medicine* 33: 1097-1105.
58. Ahmed S, Pakozdi A, Koch AE (2006) Regulation of interleukin-1 beta-induced chemokine production and matrix metalloproteinase 2 activation by epigallocatechin-3-gallate in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis and Rheumatism* 54: 2393-2401.
59. Adcocks C, Collin P, Buttle DJ (2002) Catechins from green tea (*Camellia sinensis*) inhibit bovine and human cartilage proteoglycan and type II collagen degradation *in vitro*. *J Nutr* 132: 341-346.
60. Vankemmelbeke MN, Jones GC, Fowles C, Ilic MZ, Handley CJ, et al. (2003) Selective inhibition of ADAMTS-1, -4 and -5 by catechin gallate esters. *Eur J Biochem* 270: 2394-2403.
61. Singh R, Ahmed S, Malemud CJ, Goldberg VM, Haqqi TM (2003) Epigallocatechin-3-gallate selectively inhibits interleukin-1 beta-induced activation of mitogen activated protein kinase subgroup c-Jun N-terminal kinase in human osteoarthritis chondrocytes. *Journal of Orthopaedic Research* 21: 102-109.
62. Ahmed S (2010) Green tea polyphenol epigallocatechin 3-gallate in arthritis: progress and promise. *Arthritis Res Ther* 12: 208.
63. Samuels J, Krasnokutsky S, Abramson SB (2008) Osteoarthritis: a tale of three tissues. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 66: 244-250.
64. Malemud CJ, Islam N, Haqqi TM (2003) Pathophysiological mechanisms in osteoarthritis lead to novel therapeutic strategies. *Cells, Tissues, Organs* 174: 34-48.
65. Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL (2000) Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health-System Pharmacy* 57: 1221-1227.
66. Juge N, Mithen RF, Traka M (2007) Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: a comprehensive review. *Cellular and Molecular Life Sciences* 64: 1105-1127.
67. Dinkova-Kostova AT, Kostov RV (2012) Glucosinolates and isothiocyanates in health and disease. *Trends in Molecular Medicine* 18: 337-347.
68. Zakkar M, Van der Heiden K, Luong LA, Chaudhury H, Cuhlmann S, et al (2009) Activation of Nrf2 in endothelial cells protects arteries from exhibiting a proinflammatory state. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 29: 1851-1857.
69. Chen WP, Bao JP, Hu PF, Feng J, Wu LD (2010) Alleviation of osteoarthritis by Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, in experimental osteoarthritis. *Molecular Biology Reports* 37: 3967-3972.
70. Culley KL, Hui W, Barter MJ, Davidson RK, Swingle TE, et al. (2013) Class I histone deacetylase inhibition modulates metalloproteinase expression and blocks cytokine-induced cartilage degeneration. *Arthritis & Rheumatism* 65: 1822-1830.
71. Kong JS, Yoo SA, Kim HA, Yea K, Ryu SH, et al. (2010) Inhibition of synovial hyperplasia, rheumatoid T cell activation, and experimental arthritis in mice by sulforaphane, a naturally occurring isothiocyanate. *Arthritis & Rheumatism* 62: 159-170.
72. Moore LE, Brennan P, Karami S, Hung RJ, Hsu C, et al. (2007) Glutathione S-transferase polymorphisms, cruciferous vegetable intake and cancer risk in the Central and Eastern European Kidney Cancer Study. *Carcinogenesis* 28: 1960-1964.
73. Cornelis MC, El-Sohehy A, Campos H (2007) GSTT1 genotype modifies the association between cruciferous vegetable intake and the risk of myocardial infarction. *American Journal of Clinical Nutrition* 86: 752-758.
74. Brandenburg LO, Kipp M, Lucius R, Pufe T, Wruck CJ (2010) Sulforaphane suppresses LPS-induced inflammation in primary rat microglia. *Inflammation Research* 59: 443-450.
75. Megias J, Guillen MI, Clerigues V, Rojo AI, Cuadrado A, et al. (2009) Heme oxygenase-1 induction modulates microsomal prostaglandin E synthase-1 expression and prostaglandin E<sub>2</sub> production in osteoarthritic chondrocytes. *Biochem Pharmacol* 77: 1806-1813.
76. Kim HA, Yeo Y, Jung HA, Jung YO, Park SJ, et al. (2012) Phase 2 enzyme induced sulforaphane blocks prostaglandin and nitric oxide synthesis in human articular chondrocytes and inhibits cartilage matrix degradation. *Rheumatology* 51: 1006-1016.
77. Young DA, Lakey RL, Pennington CJ, Jones D, Kevorkian L, et al. (2005) Histone deacetylase inhibitors modulate metalloproteinase gene expression in chondrocytes and block cartilage resorption. *Arthritis Res Ther* 7: 503-512.
78. Lopresti AL, Maes M, Maker GL, Hood SD, Drummond PD (2014) Curcumin for the treatment of major depression: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Affective Disorders* 167: 368-375.
79. Gomez-Pinilla F, Nguyen TTJ (2012) Natural mood foods: The actions of polyphenols against psychiatric and cognitive disorders. *Nutritional Neuroscience* 15: 127-133.
80. Letenneur L, Proust-Lima C, Le Gouge A, Dartigues JF, Barberger-Gateau P (2007) Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *Am J Epidemiol* 165: 1364-1371.
81. Craft LL, Perna FM (2004) The benefits of exercise for the clinically depressed. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 6: 104-111.
82. Salmon P (2001) Effects of physical exercise on anxiety, depression and sensitivity to stress: a unifying theory. *Clinical Psychology Review* 21: 33-61.
83. Young SN (2007) How to increase serotonin in the human brain without drugs. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 32: 394-399.
84. Huang T, Lai J, Du Y, Xu Y, Ruan LM, et al. (2019) Current understanding of gut microbiota in mood disorders: An update of human studies. *Frontiers in Genetics* 10: 1-12.
85. Barton DL, Liu H, Dakhil SR, Linquist B, Sloan JA, et al. (2013) Wisconsin ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: A randomized, double-blind trial, N07C2. *Journal of the National Cancer Institute* 105: 1230-1238.
86. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, et al. (2015) Oxidative stress in obesity: A critical component in human diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 16: 378-400.
87. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW (1998) Validation study of a WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Journal of Rheumatology* 15: 1833-1840.
88. Anderson J, Walker MB, Walker LG (2000) The Mood Rating Scale: A brief, acceptable, reliable and valid state measure of normal mood. *Psycho-Oncology* 9.
89. Walker LG, Walker MB, Ogston K, Heys SD, Ah-See AK, et al. (1999) Psychological, clinical and pathological effects of relaxation training and guided imagery during chemotherapy. *British Journal of Cancer* 80: 262-268.
90. Simon JA, Chandler J, Gottesdiener K, Lazarus N, He W, et al. (2014) Diary of hot flashes reported upon occurrence: Results of a randomized double-blind study of raloxifene, placebo and paroxetine. *Menopause* 21: 938-944.
91. Thomas R, Richardson A (2004) The NICE guidelines on

Citation: Yanagisawa Y, Williams M, Sugino A, Spreeuw J, Thomas R (2021) The effect of polyphenol intake for women's cancer survivors on arthralgia, mood and hot flashes - a pilot real World evaluation. *J Nurs Women's Health* 5: 168. DOI: 10.29011/2577-1450.100068

- supportive and palliative care- implications for oncology teams. *Clinical Oncology* 16: 420-424.
92. Kronenberg F (2010) Menopausal hot flashes: A review of physiology and biosociocultural perspective of methods of assessment. *J Nutr* 140: 1380S-1385S.
93. Keep Healthy (2016) Hot flushes.
94. Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW, McCarter RJ, Kjerulff KH, et al. (2003) Smoking, body mass and flashes in midlife women. *Obstetrics and Gynaecology* 101: 264-272.
95. Doshi SB, Agarwal A (2013) The role of oxidative stress in menopause. *Journal of Mid-Life Health* 4: 140-146.
96. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost A, Sloan JA, et al. (2000) Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol* 18: 1068-1074.
97. Singh A, Holvoet S, Mercenier A (2011) Dietary polyphenols in the prevention and treatment of allergic diseases. *Clinical and Experimental Allergy* 41: 1346-1359.
98. Kumazawa Y, Takimoto H, Matsumoto T, Kawaguchi K (2014) Potential use of dietary natural products, especially polyphenols, for improving type-1 allergic symptoms. *Current Pharmaceutical Design* 20: 857- 863.
99. Chirumbolo S (2014) Dietary assumption of plant polyphenols and prevention of allergy. *Current Pharmaceutical Design* 20: 811-839.