

サイクリック GMP、血糖、遊離脂酸、乳酸など。

2. 25℃冷水浴で日内差異のあるもの

コルチゾール(男性)、アルドステロン、サイクリック AMP、サイクリック GMP、血糖、遊離脂酸など。

3. 温度刺激に対し分泌増加反応はあるが日内

差異を認めないもの

成長ホルモン、ノルアドレナリン、アドレナリンなど。

4. 温度刺激に反応しないもの LH、FSH、TSH、甲状腺ホルモン、グルカゴンなど。

表 1 水温と入浴時刻による内分泌・代謝系の反応のまとめ

	水温	9時	21時		水温	9時	21時
コルチゾール 男	42℃ 25℃	→ ↑	↑ →	ノルアドレナリン	42℃ 25℃	↑ ↑	↑ ↑
コルチゾール 女	42℃ 25℃	↑ →	↑ →	アドレナリン	42℃ 25℃	↑ →	↑ →
成長ホルモン(GH)	42℃ 25℃	↑ ↗	↑ ↗	尿中ナトリウム 排泄量	42℃ 25℃	→ →	→ →
乳汁分泌ホルモン (プロラクチン)	42℃ 25℃	↑ ↘	↑ ↘	尿中カリウム 排泄量	42℃ 25℃	↗ ↓	↗ ↓
甲状腺刺激 ホルモン(TSH)	42℃ 25℃	→ →	→ →	血糖	42℃ 25℃	→ →	↑ ↓
黄体化ホルモン (LH)、卵胞刺激ホル モン(FSH)	42℃ 25℃	→ →	→ →	遊離脂肪酸	42℃ 25℃	↑ ↑	→ →
抗利尿ホルモン (ADH)	42℃ 25℃	↑ ↘	↑ ↘	乳酸	42℃ 25℃	↑ ↗	↑ ↘
レニン	42℃ 25℃	↑ ↘	↗ ↘	インスリン	42℃ 25℃	→ →	↑ →
アルドステロン	42℃ 25℃	→ ↑	↗ ↗				

V 長期温泉療法と代謝・内分泌機能

泉浴や運動を反復負荷する温泉療法では、病的状態にある生体機能が、治療環境に適応して

再調整が行われ、機能の正常化がみられる。代謝・内分泌機能の面から温泉療法による適応過程を検討すると次のような性質がみられる。

1. ホルモン分泌の概日 (circadian) リズムに対する影響

ホルモンの基礎分泌には circadian リズムを示すものが多い。4週間の温泉療法によりホルモン分泌の内因性リズムが如何に影響を受けるかを療法開始後1週間間隔で circadian リズムを測定して検討した。血中コルチゾールは頂点位相が 6:00 で、00:00 に最低値を示す circadian リズムがある。このリズムは、温泉療法の3週間目までは経過とともに漸次振幅の狭小化と頂点位相値の降下が見られる。同じ副腎皮質から分泌されるアルドステロンはやはり 6:00 に頂点位相をもつ circadian リズムがあるが、この経過変動では位相の変化がみられ

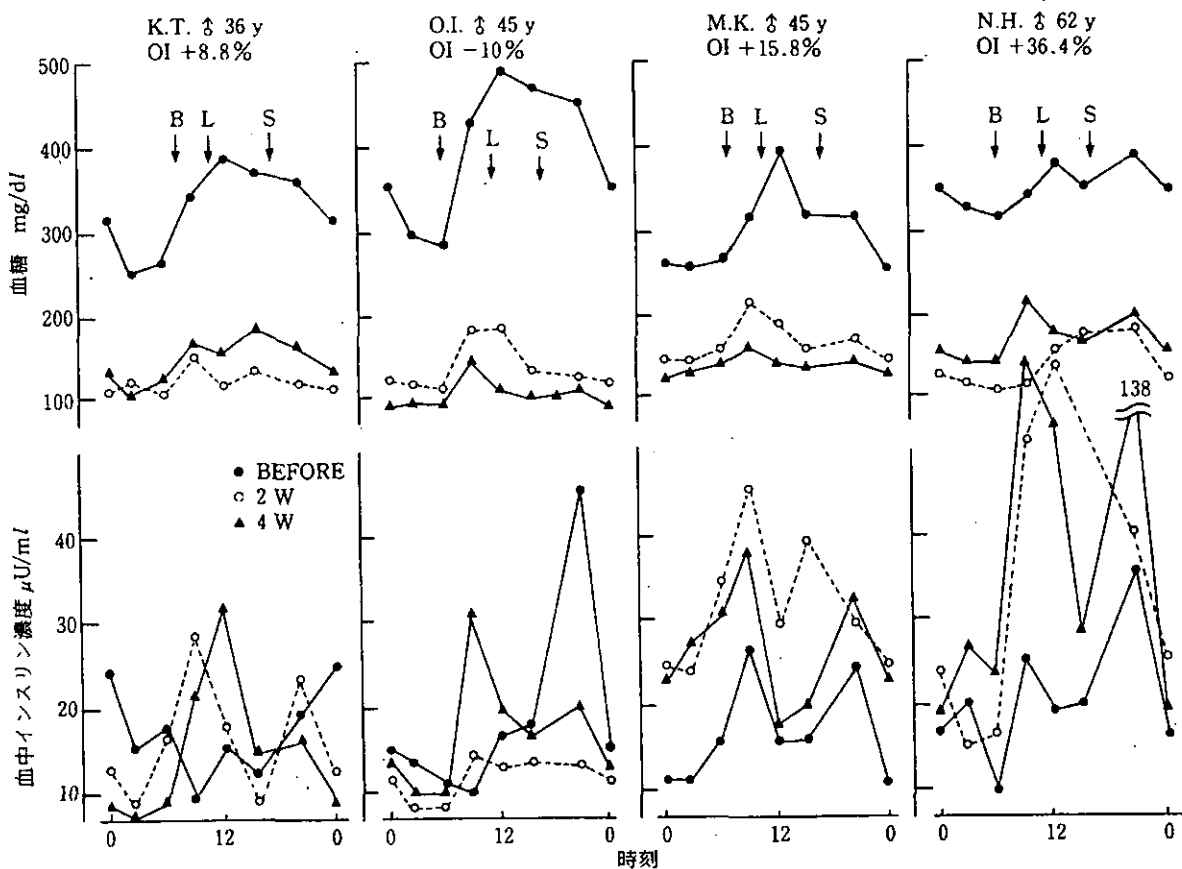
るが、振幅には変化がなかった。

ノルアドレナリンの circadian リズムは、9:00 に頂点位相があるが、その経過変動はコルチゾールの場合と同様の推移を示し、3週間目で頂点位相値の漸次降下傾向と、振幅の狭小化がみられた。これに対し、アドレナリンでは位相の変化、周期の増加がみられたが、振幅には有意の変化がなかった。

2. 糖尿病における温泉療法の効果

糖尿病患者で薬物療法を行わずに、温泉療法のみを4週間行った群で検討した。

図5 温泉療法前後における血糖値とインスリン値の日内変動(B 朝食、L 昼食、S 夕食)

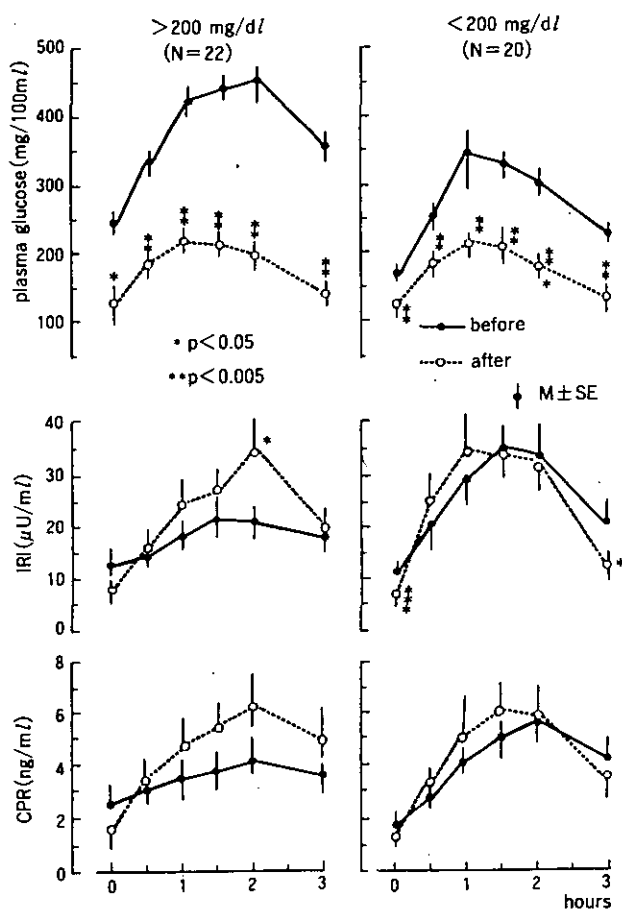


1) 血糖値、血中インスリン値の日内変動は、治療前の空腹時血糖値が 200mg/dl 以上の例でも、温泉療法開始後 2 週間には血糖値のコントロールやインスリン分泌の反応性が改善する例が多かった。

2) 糖負荷試験からみた温泉療法前後の比較

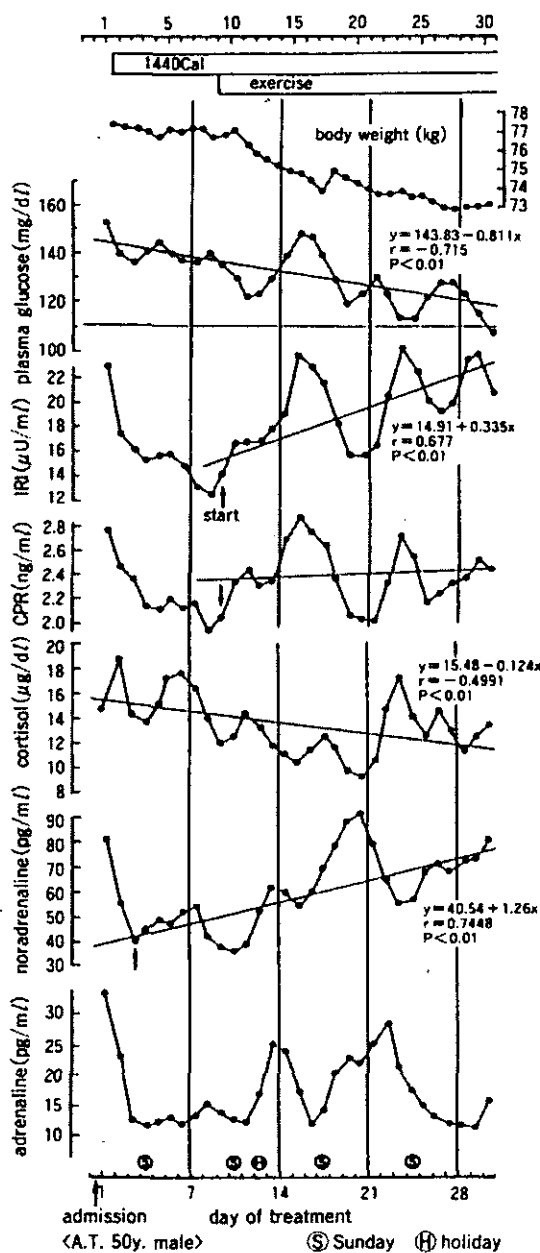
日内変動の経過と同様に、入院時の空腹時血糖値が 200mg/dl 以上でも以下でも、糖負荷後の血糖値の上昇度は減少し、インスリン分泌の反応性が改善された。

図 6 温泉療法前後における糖負荷試験に対する血糖値とインスリン値の変化



3) 温泉療法中の代謝・内分泌系の経日変動 (図 7)

図 7 温泉療法中の代謝・内分泌系の経日変動



plasma glucose: 血糖

IRI: インスリン

CPR: C ペプチド (インスリンと関連)

Cortisol: コルチゾール

Noradrenaline: ノルアドレナリン

Adrenaline: アドレナリン

Admission: 入院

温泉療法(入院)開始より、4週間にわたり連日6:00に採血して、血中ホルモンやその他の代謝性指標を測定し、その変動をみた。振動障害の11例でみると、血中コルチゾールの動きは最初の1週間は比較的高値を維持した。その後はcircaseptan(およそ7日)リズム性の変動を示しながら低下した。アルドステロンも同様な傾向の変化がみられた。アドレナリンは療法開始後2週目に大きな上昇ピークがあり、その後漸次低下傾向はあるが有意ではなかった。ノルアドレナリンは、波動性変動を示しながら漸次上昇した。これらの成績から、温泉療法という治療環境に適応していく過程で、副腎皮質、中枢・副腎髄質機能、交感神経系機能はそれぞれ独立した系として反応することが示唆された。なお、温泉療法でcircaseptanリズム性を示すものには、基礎代謝、血中中性脂肪、血漿総蛋白、血糖値、体重、血中免疫グロブリンなどがある。

文献

- 1) 阿岸祐幸：代謝・内分泌系と温泉療法。温泉医学提要（日本温泉気候物理医学会編），交通印刷株式会社，東京，1983；p139-147.
- 2) 阿岸祐幸：代謝・内分泌系と温泉療法。温泉医学（日本温泉気候物理医学会編），交通印刷株式会社，東京，1999；p217-227.
- 3) 阿岸祐幸、美甘 達、藪中宗之：生体リズムからみた温泉療法と内分泌動態。ホルモンと臨床 1991；39：601-609.

III. - (5) 代謝系

大塚 吉則 北海道大学保健管理センター

研究要旨

2型糖尿病、高脂血症、高尿酸血症（含痛風）は生活習慣病であり、肥満を伴うことが多く、その治療は食事・運動療法が基本となる。不感温度(35-36℃)以上の温浴では熱エネルギーの体内移行が生じるので代謝が活発になる。ところが日常行われる入浴でのカロリー消費量は意外に少なく、10分間の入浴で30-70 kcal程度、または体重(kg)あたり1分間で0.0606、0.0585 kcalなどと計算されている。このように消費カロリーが少なくとも、連浴による血糖値改善作用は認められている。

コレステロール値は連浴により下がる場合があるが、体重減少を伴わないとその効果は少ないようである。

尿酸の尿中排泄は高温浴で低下し、38-39℃での入浴では増加する。一回入浴では尿のpHは変化しないが、アルカリ性泉への連浴、飲泉などによる尿のアルカリ化が期待できれば、尿酸排泄に役立つ。一方、尿の酸化還元電位(ORP)は浴水のORPの影響を受けることがある。尿のORP値は尿酸クリアランスと負相関があり、ORPの低い鳴子温泉硫黄泉浴では低下するので、尿中尿酸排泄の促進が期待できる。

I はじめに

2型糖尿病、高脂血症、高尿酸血症（含痛風）は生活習慣病の一つととらえられており、肥満を伴うことが多く、基本としての食事・運動療法が重要である。ここでは（温泉）入浴そのものが糖・脂質・尿酸代謝にどのように影響を与えているのかを検討する。

II 入浴温度と消費カロリー

1. 熱エネルギーの移動

水中では水温に応じて人体と水との間で熱エネルギーの移動が生じる。例えば42℃、10分間あるいは40℃、20分間の水浴で約110 kcalの熱エネルギーが人体に移行する。この際、42℃、10分では舌下温で2℃程度体温は上昇し、基礎代謝量が増加する。一方、25℃の冷水浴では20分間の水浴で約120 kcalの

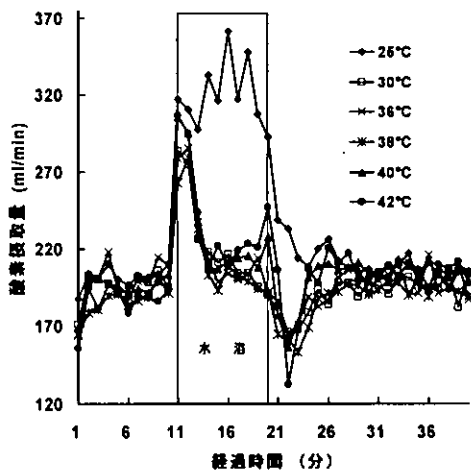
熱エネルギーが人体から奪われて水中へ移行する¹⁾。つまり、人体は120 kcalの熱量を産生して体温の下降を防いでいるのであり、言い換えれば120 kcal消費しているのである。また、熱くも冷たくも感じない不感温度浴（日本人では35-36℃）では、熱エネルギーの移行はほとんど生じていない（入浴生理総論と予防医学的意義参照）。

2. 消費カロリー

日常生活と消費カロリーの表、消費カロリーの計算式などが数多く報告されている。入浴に関しては体重、年齢、性などで異なるが10分間の入浴で30-70 kcal程度の消費量として紹介されている。また、体重(kg)あたり1分間で0.0606、0.0585 kcalなどの記載もあり、入浴による消費カロリーはおおよそ

0.06 kcal/kg/min 程度と考えられる。ところがこれらの記載には水温に関する記載はまったくない。II-1 で述べたように冷水浴でのカロリー消費量の増大は明らかであるが、高温浴でのカロリー消費量に関する具体的な記載は見当たらない。水温と消費カロリーの分野は水泳、水中運動時の検討が積極的に行われているが、水温は高くとも 30℃前後であり、入浴、特に 42℃のような高温浴で運動を行っていない状態での検討は皆無である。高温浴では確かに体温は上昇し脈拍も増加（42℃では入浴直後から約 30 拍/分）²⁾ するので代謝が亢進していることは間違いない。

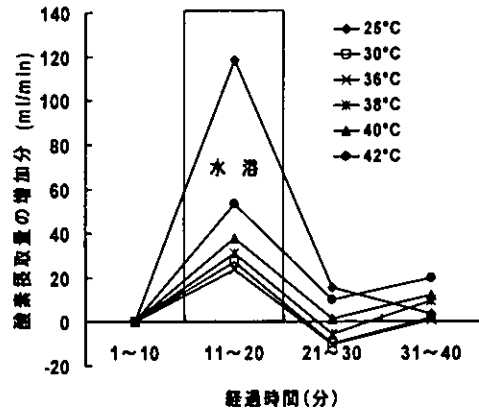
図 1 浴水温と酸素摂取量



人体のエネルギー代謝量は酸素摂取量 (VO_2) を測定することで計算される。そこで水温と VO_2 の関係を検討した登別分院での藤澤らの成績を紹介する。図 1 に VO_2 の変化を示す。25℃では明らかに VO_2 の増加が水浴直後から現れ、水浴中高値を維持していた。その他の水温では、水浴直後に一過性に VO_2 は増加したが 5 分後には前値に戻っているように見え、42℃では他の温度よりも VO_2 は高い傾向にあるが、25℃で見られるような明らかな高値は示さなかった。そこで、水浴前の安静状態 10 分間の VO_2 の平均値を安静時 VO_2 としてその値からの

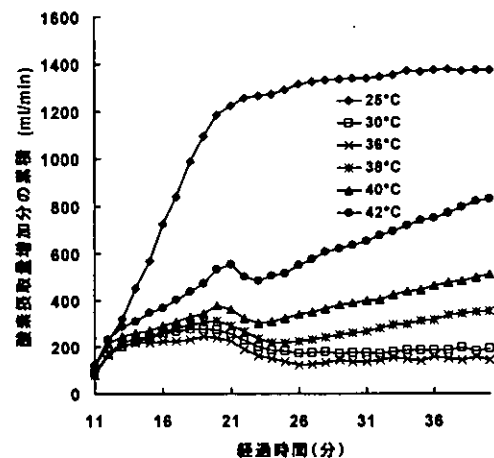
増加分を計算した図を作成した (図 2)。すると 42℃では 25℃に次いで VO_2 の増加割合が大きいのがわかり、30、36、38℃に比して有意に増加度が高かった。一方、40℃では 30、36、38℃との間に増加分に有意差がなかった。

図 2 酸素摂取量増加分の 10 分毎の平均値



次に、増加分を時間の経過を追って累積した図を作成した (図 3)。これを見ると 42℃では水浴終了後も VO_2 は増加し続けていることがわかる。つまり、42℃での水浴は出浴後もエネルギー消費量が安静時よりも高いことが明らかであり、このことは出浴後 20 分の時点でも体温、脈拍が安静時よりも高い²⁾ ことと関係しているのであろう。

図 3 浴水温と酸素摂取量の累積値 (安静時の平均 VO_2 を水浴時の VO_2 より減じた VO_2 の増加分を累積した値)



さて、実際にどの程度消費カロリーが増加しているのかを計算してみる。酸素 1 リットル摂取することで 5kcal の消費と考えると、この実験では、42°Cでの 10 分間の入浴中と出浴後 20 分までの酸素摂取量は計 832.5ml 空気中安静時より増加していたので、約 4.2kcal となり消費カロリーの増大は微々たるものである。実際の入浴時には体を洗う、洗髪するなどの動作を伴うのももう少し高いだろうが、単なる水浸のみでは意外と消費するカロリーは少ないという印象である。それでは入浴では血糖値は低下しないのであろうか？

Ⅲ 入浴と血糖値

8名の2型糖尿病患者(43-68歳)に、週6日、1回30分の全身浴(真湯)を3週間行った報告³⁾がある。その際の水温は37.8-41.0°Cであり、入浴により体温は口腔温で0.8°C程度上昇した。その結果、10日後には1名の患者で低血糖をきたしたためインスリン使用量を減量した。また、血糖値は182±37mg/dlから159±42 mg/dlへ有意に下降し、HbA1c値も11.3±3.1%から10.3±2.6%へと有意の減少を示した。この報告から反復入浴には血糖値低下作用があることがわかる。この著者らは血糖値低下作用の機序として、骨格筋の血流はインスリン依存性の骨格筋への糖の取り込みを調整するように作用しており、温熱作用による骨格筋血流量の増加が糖の取り込みを促進して血糖値を下げるように作用すると考えている。また、Ⅱ-2で述べたように一回の入浴では30-70Kcal程度の消費であるが、このような連浴や温泉療法では一日3回の入浴を連日繰り返すので、カロリー消費効果も得られるものと考えられる。

Ⅳ その他の血糖値に与える因子

高温浴ではインスリン拮抗ホルモンである

アドレナリンの分泌亢進が見られるが、朝9:00の高温浴では血糖値の変動はなく、夜9:00の高温浴時に血糖上昇とそれに伴うインスリン分泌の亢進が認められる⁴⁾ので、血糖値の反応には浴温の他に日内変動があると考えられる。

温泉水中に存在する微量元素特に亜鉛、マンガン、銅、硫酸イオン(SO₄²⁻)などが経皮吸収されて、血糖値を低下させているとの説もあるが詳細は不明である。しかしながら亜鉛化合物の経口摂取や腹腔内投与で糖尿病マウスの血糖値の改善が認められた報告、マンガン化合物経口摂取による糖尿病マウスでの血糖値低下作用、糖尿病ラットへの銅化合物の注射にでの血糖値低下作用の他、クロム化合物、バナジウム化合物の糖尿病患者への経口投与で血糖値のコントロールが改善された報告^{5,6)}など、多くのデータが発表されており、作用機序の一つとしてインスリン様作用の発現が確認されている。これらの報告から、経口摂取や注射による投与と皮膚からの吸収の差異はあるが、浴水中の微量元素が体内に吸収されて血糖値の低下に寄与している可能性が存在し、今後詳細な検討が必要と思われる。

Ⅴ 入浴と脂質代謝

一回入浴の脂質値に与える影響に関する報告はない。ラットを用いた実験では4週間の三朝温泉水浴で真湯浴と比べて有意の総コレステロール(TC)値の低下が報告されている⁷⁾。ヒトにおいては、温泉連浴によりTC値に一定の変動を示さなかったという報告(Jena大学病院、ドイツ)、減少したがコントロールグループとの差がなかったという報告(硫酸イオン含有泉)があるが、TC値、HDLコレステロール(HDL-C)値、LDLコレステロール(LDL-C)値、中性脂肪(TG)値の有意の低下(Bad Hall、オーストリアでのヨードサプリメント併用)、

硫黄泉連浴での TC 値と LDL 値の有意の低下、Bad Tatzmannsdorf(オーストリア)での温泉療法による TC 値、HDL-C 値、LDL-C 値の低下の報告もある。また、ここでの検討では体重減少率とコレステロールの低下率とは有意に相関しており、さらには、このコレステロール低下作用は季節変動があり、秋に多く春に少ないことが明らかとなっている⁸⁾。これらの脂質低下作用には温泉水中の硫黄が関与している可能性が、動物実験において示されている。

VI 入浴と尿酸代謝

三朝温泉一回入浴時の尿酸クリアランスの変化は水温により異なり、43-44℃、5 分間の入浴ではクリアランスの低下傾向、38-39℃、20 分間の入浴ではクリアランスの増加が認められており⁹⁾、水温に関しては高温浴は好ましくないようであるが、両浴ともに尿中尿酸排泄量は増加傾向、血中濃度は低下していたので、尿酸排泄には他の因子の関与の方が大きいかもしれない。入浴による静水圧のため下肢、腹部などが圧迫されて循環血液量が増加するとともに、腎血流量は増加してくる。このことが尿中への尿酸排泄量増加に寄与している可能性がある。また、温熱作用による血管拡張作用、末梢血管抵抗の減少なども、循環血液量の増加に関係している。一方、尿の pH は一回入浴では温泉水の pH に影響を受けないので、尿のアルカリ化による尿酸排泄量の増加には影響しない。尿の pH と尿中尿酸/クレアチニン比は正の相関を示す(図 4)ので、アルカリ性泉への温泉連浴、飲泉などによる尿のアルカリ化が期待できれば、尿酸排泄に役立つ。一方、尿の酸化還元電位(ORP)は浴水の ORP の影響を受けることがある。水道水浴では ORP は上昇し、ORP の低い鳴子温泉硫黄泉浴では低下¹⁰⁾する。尿の ORP は尿中尿酸/クレアチニン比と負の相関を示す(図 5)

ので、尿 ORP を低下させるような温泉水に入浴することにより、尿中尿酸排泄の促進が期待できる。

図 4 尿 pH と尿中尿酸/クレアチニン比

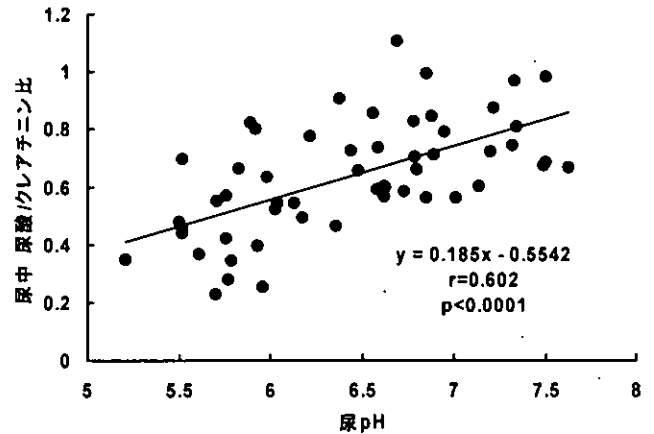
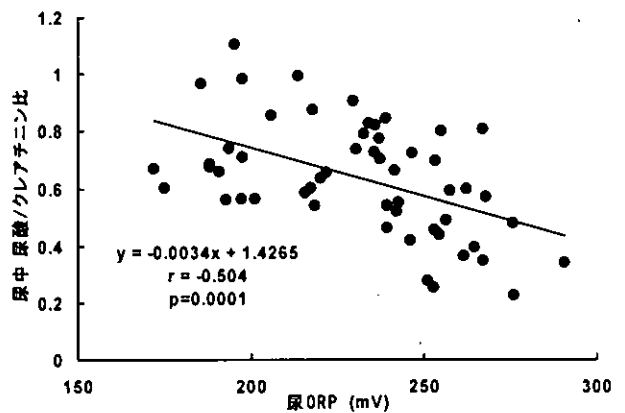


図 5 尿酸化還元電位(ORP)と尿中尿酸/クレアチニン比



文献

- 1) Drexel H: Hydro- und Thermotheapie. In: Klinisches Lehrbuch der Physikalischen Therapie, Grober J (ed), G Fisher Verlag, Stuttgart, 1970;p261-332.
- 2) 大塚吉則:温泉療法—癒しへのアプローチ—(改訂2版2刷)南山堂,東京,2003.
- 3) Hooper PL: Hot-tub therapy for type 2

diabetes mellitus. N Engl J Med
1999;341:924-925.

- 4) 阿岸祐幸、美甘 達、藪中宗之：生体リズムからみた温泉療法と内分泌動態. ホルモンと臨床 1991 ; 39 : 75-83.
- 5) Gina J R, Wanko SN, Redman RA, et al. : Chromium as adjunctive treatment for type 2 diabetes. Ann Pharmacother 2003;37:876-885.
- 6) Yoshikawa Y, Ueda E, Sakurai H, et al. : Anti-diabetes effects of Zn(II)/carnitine complex by oral administration. Chem Pharm Bull 2003;51:230-231.
- 7) 妹尾敏伸、原田英雄、御船政明：ラット血中代謝物質の日内変動に及ぼす温連浴の影響. 岡山大学温泉研究所報告 1985 ; 5 : 35-43.
- 8) Strauss-Blasche G, Ekmekcioglu C, Leibetseder V, et al. : Seasonal variation of lipid-lowering effects of complex spa therapy. Forsch Komplement Klass Naturheilkd 2003;10:78-84.
- 9) 森永 寛：リウマチ性疾患の温泉療養. 温泉医学 (温泉気候物理医学会編), 交通印刷株式会社, 東京, 1999;p269-277.
- 10) 高橋伸彦、大塚吉則：温泉入浴が尿酸排泄に及ぼす影響について. 日温気物医誌 67、79-86, 2004.

III. - (6) 酸化ストレス・活性酸素防御系

大塚 吉則 北海道大学保健管理センター

研究要旨

健常人を温水あるいは冷水に浸けて温熱あるいは寒冷ストレスを与えて、抗酸化防御機構の一つである赤血球のグルタチオン代謝の変化を検討した。また同時に赤血球の過酸化脂質濃度を測定した。その結果、39℃、10 分間では赤血球グルタチオン代謝、過酸化脂質濃度とも有意の変化は認められなかった。42℃、10 分間の熱ストレスでは還元型グルタチオン(GSH)濃度とグルタチオン過酸化酵素(GPX)活性値の減少、過酸化脂質濃度(LPO)の増加が認められた。一方 25℃、10 分間の寒冷ストレスでは GSH 濃度、GPX 活性値、活性型グルタチオン還元酵素(GR)活性の増加が認められたが、LPO 値は変化しなかった。

したがって、42℃の高温浴は酸化的ストレスとして生体に作用し、その防御のため GSH が消費されて減少したものと考えられた。さらにこの温度では、H₂O₂ などを除去する GPX 活性値も減少しており、酸化的ストレスに対する防御能の低下が示唆された。一方、25℃の冷水浴では GSH 値は上昇し、GR 活性値も増加していることから、抗酸化防御能を高める作用があると考えられる。

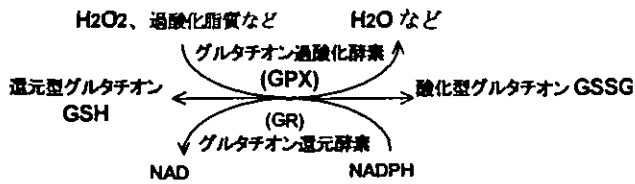
糖尿病患者では抗酸化防御機構が障害されて酸化的ストレスの増加した状態になっており、合併症の発症、進展を促進していることが明らかになっている。さらには老化、発癌をはじめとして、種々の疾患と酸化的ストレスとの関連が証明されてきている。したがって、高温浴は酸化的ストレスを増加させるので好ましくないと考える。

I はじめに

酸素呼吸をしている生物は絶えず酸素毒(酸化的ストレス)に曝されているが、生体には酸化的ストレスに対する防御機構(抗酸化防御機構)が存在しており、生体内で発生した活性酸素種(スーパーオキシド、ヒドロキシラジカル、過酸化水素など)を速やかに除去している。一方、癌の温熱療法の際には、局所において発生した活性酸素種が重要な役割を担っていることが知られている。そこで、入浴温度によって活性酸素種の産生量や抗酸化防御機構が影響を受けるのではないかと予測し実験を行った。

II 方法

赤血球を用いて、抗酸化防御機構の一つであるグルタチオン代謝に着目して検討した。また同時に赤血球中の過酸化脂質値も測定した。還元型グルタチオン(GSH)は過酸化水素(H₂O₂)などの過酸化物質があると、グルタチオン過酸化酵素(GPX)の働きで、それ自身は酸化されてグルタチオンが2つ結合した酸化型グルタチオン(GSSG)に変化する。この際、過酸化物質は解毒されて除去される。GSSGはグルタチオン還元酵素(GR)の働きでNADPHの存在下で還元され、元のGSHに変化して、再び過酸化物質の解毒に利用される。



以下に水温と酸化ストレスの関係を提示する。42℃、10分間の高温浴では赤血球中の過酸化脂質値が増加している(図1)ことから、この温度では何らかの活性酸素種が生体内に産生されており、それを除去する目的で還元型グルタチオンが消費されて減少している(図2)。さらにこの水温では、H₂O₂などを除去するグルタチオン過酸化酵素活性値も減少している(図3)。一方、25℃の冷水浴ではGSH値は上昇し、GR活性値も増加していることから、抗酸化防御能を高める作用があると考えられる。39℃の水温では特に変化はなかった。

図1 水温と赤血球過酸化脂質(LPO)値の変動
健康人9名を日を変えて10分間入浴させて検討。

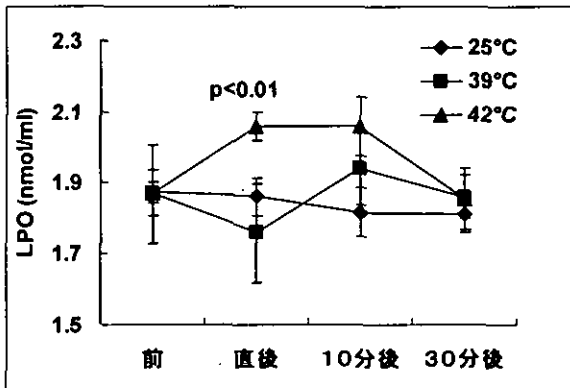


図2 水温と赤血球還元型グルタチオン値の変化

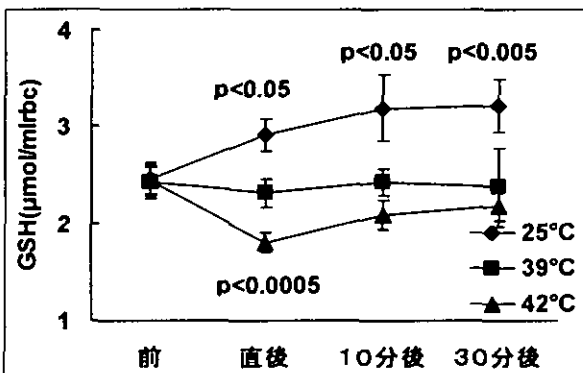
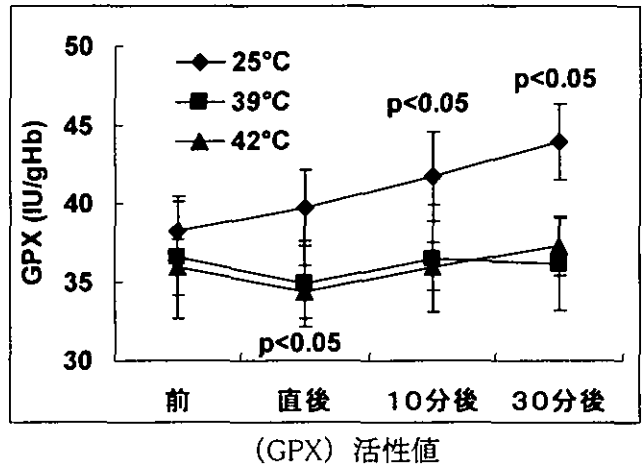


図3 水温と赤血球グルタチオン過酸化酵素



ところで、糖尿病患者では抗酸化防御機構が障害されて酸化ストレスの増加した状態になっており、合併症の発症、進展を促進していることが明らかになっている。さらには老化、発癌をはじめとして、種々の疾患と酸化ストレスとの関連が証明されてきている。糖尿病では赤血球中のGSH値、GPX、GR活性値の低下、GSSG値の上昇が認められている。つまり、糖尿病患者では抗酸化防御機構が障害されており、酸化ストレスが増している状況といえる。したがって、高温浴は酸化ストレスを増加させるので、糖尿病患者には好ましくないと考える。さらに酸化ストレスは糖尿病ばかりでなく色々な疾患、例えば虚血性心疾患の患者でも増加している。したがってそれらの患者においても高温浴は好ましくない。また酸化ストレスは高温浴のみならず、鉄鋼業などの高温環境下での作業や高温環境における運動療法の際にも生じていると考えられ、酸化ストレスの増加している患者はこの様な環境もできれば避けた方がよい。

さて、九州には「寒の地獄」という冷鉱泉があり、この水温は約13℃である。ここは慢性関節リウマチに有効だが、なぜ身体が冷え切ってしまう(実際、ここでは出浴後にヒー

ターを使用して身体を温めている) 冷鉱泉が有効なのかは不明でした。今までは、寒冷刺激により生体の防御能や自然治癒力が高められた結果、QOL が改善してくるものと考えられていた。リウマチに侵された関節腔内には白血球などの炎症細胞がたくさん出現してきている。これらの細胞が活性酸素種を放出して局所に炎症を引き起こしていることが知られている。したがって、今回の実験の水温は25℃と13℃よりは高いが、抗酸化防御機構の改善がリウマチ性関節炎を軽減させるように働いていることが想像される。

このような高温浴によるグルタチオン代謝障害は一過性の現象と考えられ、健常人においてはさほどこのこと自体による悪影響はまずないと思うが、糖尿病患者や、抗酸化防御機構の障害されている患者では、高温浴の繰り返し病態を悪化させる可能性が充分考えられるので、高温浴を避けてぬるめのお湯に浸かることを推奨する。また、25℃での入浴は抗酸化防御能を改善させるが、心循環器系に与える負担が大きく一般には勧められない。

文献

- 1) 大塚吉則、薮中宗之、渡部一郎、阿岸祐幸：温熱療法と酸化的ストレス、日生気誌30、19-24、1993
- 2) Ohtsuka, Y., Yabunaka, N., Fujisawa, H., Watanabe, I. and Agishi, Y. : Effect of thermal stress on glutathione metabolism in human erythrocytes. *Eur. J. Appl. Physiol.* 68, 87-91, 1994
- 3) Ohtsuka, Y., Kondo, T. and Kawakami, Y. : Oxidative stresses induced the cystine transport activity in human erythrocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 155, 160-166, 1988

Ⅲ. 一 (7) 自律神経系

大塚 吉則 北海道大学保健管理センター

研究要旨

自律神経活動を知る指標として、心電図を用いた心拍変動係数、パワースペクトラム解析などが行われるようになり、非侵襲的に交感神経、副交感神経の両者を同時に測定できるようになった。入浴による物理化学的な刺激は生体に種々の生理的な変化をもたらすが、主に心循環系が影響を受けて血圧、脈拍、体温などが変化してくる。

20-28歳の健常男性における検討では、水温34℃、36℃での入浴では自律神経系の活動にほとんど変化が現れず、38℃、41℃で副交感神経系の活動が低下する。逆に交感神経活動は38℃で有意に増加した。48-72歳の脳梗塞既往患者における検討では、水温38℃の入浴で副交感神経系の亢進と交感神経系の低下が認められ、自立神経の反応は年齢に影響されることが明らかとなった。

入浴剤等の影響として、人工炭酸泉浴後交感神経系、副交感神経系ともに活性化しており、人工炭酸泉浴は自律神経の反射を高める作用がある。ラベンダー湯入浴は副交感神経機能を優位にする作用が強く、心理的にも快適感を増加させて、リラックス効果を生んでいるものと思われる。淡水浴に比して人工海水浴は心循環系・自律神経機能に大きな影響を与えることが明らかとなった。風呂のサイズも重要であり、大きなお風呂に入った方が交感神経系の緊張がとれて、副交感神経系が優位になることが示されている。

I はじめに

水浴（入浴）によると自律神経活動の変化を知る指標として、以前は採血によるカテコラミン濃度の変動を測定して、主に交感神経系の活動を評価していたが、現在では心電図を用いた心拍変動係数、パワースペクトラム解析などが行われるようになり、非侵襲的に交感神経、副交感神経の両者を同時に測定できるようになってきている。

入浴による物理化学的な刺激は生体に種々の生理的な変化をもたらす。この際、主に心循環系が影響を受けて例えば血圧、脈拍、体温などが変化してくる。これらについては1. 入浴生理総論と予防医学的意義の項で述べているので、ここでは入浴条件をさらに細かく設定して検討してみる。

II 水温による影響

1. 20-28歳の健常男性における検討¹⁾

水温34℃、36℃での入浴では心拍数、心拍変動パワースペクトラム解析による低周波成分(LF、交感神経・副交感神経両者の活動を表す)、高周波成分(HF、副交感神経系の活動を表す)、LF/HF(交感神経系活動を表す)に有意の変化を認めなかった。このことは不感温度浴では自律神経系の活動にほとんど変化が現れないことを示している。水温が38℃でHFは低下し、41℃ではさらに低下して消失する被験者も多かった。逆にLF/HFは38℃で有意に増加した。41℃ではHFが消失するためLF/HFを測定できなかった。

2. 48-72歳の脳梗塞既往患者における検討²⁾

水温 38°C、30 分の入浴で LF、LF/HF に変化を認めず、HF は有意に上昇した。1. の結果と比較すると、加齢に伴い水温に対する自律神経の反応性が変化することを示している。

心拍変動は呼吸数により影響を受けるが、1. 2. の検討では呼吸数を一定に保ってはいない。38°Cでは呼吸数と1回換気量の増加傾向を示したという報告³⁾があり、呼吸数増加による影響を換気量の増加で打ち消している可能性に触れている¹⁾。また後者では、血中ノルアドレナリン、アドレナリンの減少も伴っていることから、副交感神経系が優位になっていることが確認されている²⁾。19-28歳男性で水浸時の呼吸数を一定にさせた(15回/分)研究では⁴⁾、38°Cで副交感神経系の若干の減少と交感神経系活動の亢進の可能性を示したが、大きな変化は生じないと結論している。そして、呼吸に影響される可能性のある心拍数、心拍変動パワースペクトラム解析以外の新たな指標の必要性を提言している。

III 人工炭酸泉浴による影響⁵⁾

呼吸数を15回/分と一定にさせた25-35歳の健康女性における検討がある。臥位から立位への心拍数変化より動的自律神経観察法を用いている。それによると人工炭酸泉浴後交感神経系、副交感神経系ともに活性化しており、人工炭酸泉浴は自律神経の反射を高める作用があると、考案している。

IV ラベンダー湯入浴の影響⁶⁾

20台の健康な男女各5名をラベンダー精油入りのお風呂(39°C)に入浴させ、心電図のR-R間隔の変動を検討した。その結果、①男性で出浴後心拍数の低下が大きかった。②CVR-Rは入浴中から出浴後も女性で増加していた。③心理評価では女性で快適性気分の増加が大

きかった、などから、ラベンダー湯入浴は副交感神経機能を優位にする作用が強く、心理的にも快適感を増加させて、リラックス効果を生んでいるものと思われる。

図1 男性における心拍数の変化
点線:淡水浴 実線:ラベンダー浴

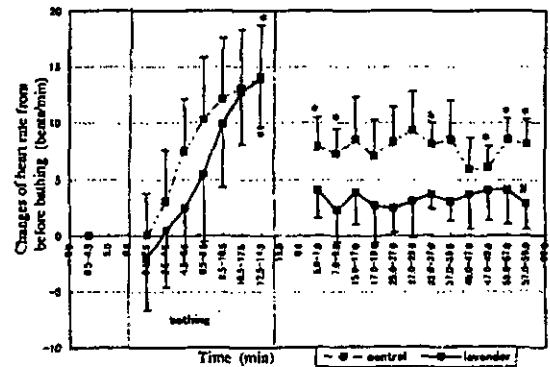
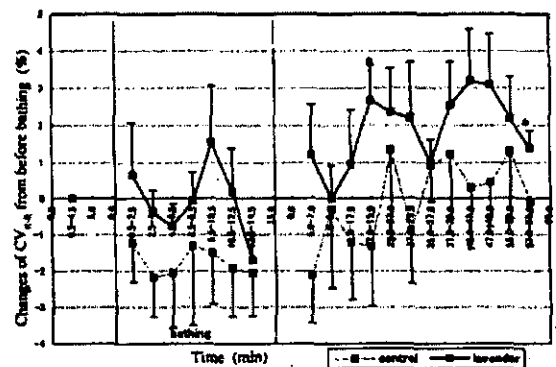


図2 女性におけるCVR-Rの変化
点線:淡水浴 実線:ラベンダー浴



V 人工海水温浴の影響⁷⁾

人工海水濃度を1% (低濃度)、3.5% (標準濃度)、7% (高濃度)になるように粉末状海水塩類を溶かした約38°Cの浴水に、20台の健康男性6名が入浴した。CVR-Rの計測とパワースペクトラム法を用いて自律神経機能の変化を測定した。その結果①入浴中心拍数は有意に増加し、7%濃度では他の条件よりも増加度が大きい傾向にあった。また、出浴後は7%濃度でのみ、直後の心拍数が有意に高めであり、7%濃度では出浴後まで影響が残って

いた。②CVR-Rはすべての濃度の人工海水温浴で低下したことから、人工海水温浴は副交感神経機能を抑制することが示唆された。③入浴中 LH/HF（交換神経活動を示す）は1%濃度でのみ一過性に高値を示し、3.5%、7%では高値の傾向はあったが、バラツキが大きく有意ではなかった。以上より淡水浴に比して人工海水浴は心循環系・自律神経機能に大きな影響を与えることが明らかとなった。

図3 人工海水温浴の心拍数に与える影響

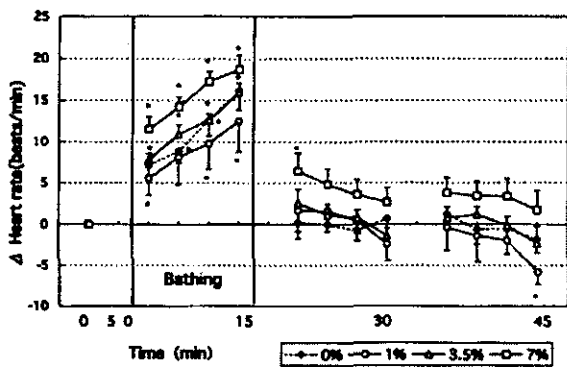


図4 人工海水温浴のCVR-Rに与える影響

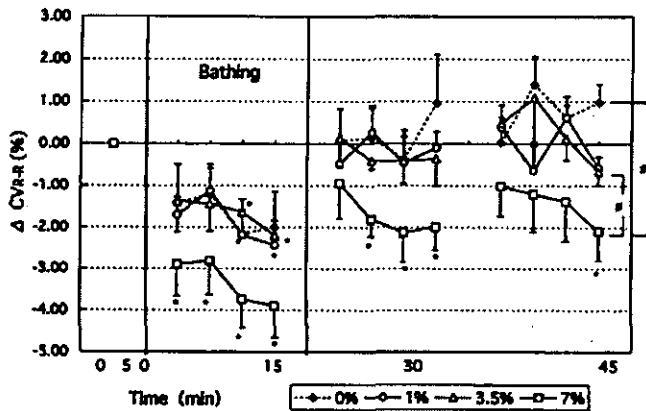
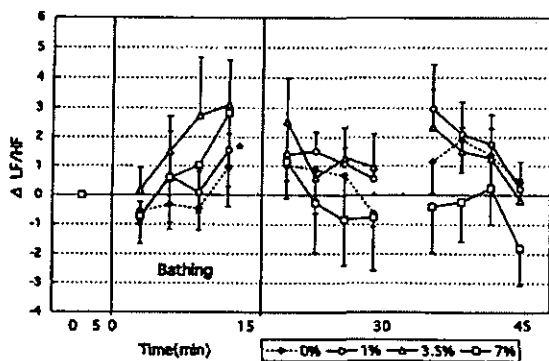


図5 人工海水温浴のLF/HFに与える影響



VI その他

1. 風呂のサイズも重要であり、総論で述べたように大きなお風呂に入った方が交感神経系の緊張がとれて、副交感神経系が優位になることが示されている。

文献

- 1) 木住野孝子, 永浜明子, 笹川克美, 他: 静水浴および動水浴が心拍変動に及ぼす影響. 日温気物医誌 1996 ; 59 : 175-183.
- 2) 加藤ゆみ, 吉田敏明, 相原真理子, 他: 38°C, 30 分間の入浴が止血機能と自律神経に与える効果—脳梗塞既往者を対象にして—. 日温気物医誌 2001 ; 64 : 93-101.
- 3) 藤澤宏幸, 大塚吉則, 藪中宗之, 他: 水浸時呼吸調節における水温の影響. 日温気物医誌 1995 ; 58 : 109-114.
- 4) 木住野孝子, 松田光生: 水温 27°C, 34°C, 38°Cにおける短時間水浸が心臓自律神経系活動に及ぼす影響—呼吸の影響を考慮した検討—. 日温気物医誌 1998 ; 61 : 148-156.
- 5) 大崎紀子, 落合龍史, 時光一郎, 他: 人工炭酸泉浴の自律神経機能に及ぼす影響. 日温気物医誌 2000 ; 63 : 91-96.
- 6) 宮島成江, 森谷 絜, 阿岸祐幸: 心拍応答と気分の指標から見たラベンダー湯入浴のリラクゼーション効果. 日生氣誌 1997 ; 34 : 131-138.
- 7) 宮島成江, 清水富弘, 森谷 絜, 他: 人工海水温浴における塩類濃度が心電図に与える影響. 日生氣誌 2000 ; 37 : 123-129.

III. - (8) 免疫系

大塚 吉則 北海道大学保健管理センター

研究要旨

一回の入浴による免疫機能の変化は運動時にも認められるので温熱ストレスによる一時的な変化と考えることもできる。しかしながら温泉療法に代表される毎日の温熱ストレスの繰り返しにより、免疫機能に変化が生じることが報告され、その変化は泉質により異なることが明らかとなった。温泉療法では免疫能の亢進、低下の両者が認められたが、一般に強酸性で超高温浴の草津温泉や非常に冷たい寒の地獄温泉などの刺激の強い温泉による温泉療法は、免疫反応を抑制する方向に働くように思われ、一方、単純泉のような療養向きの温泉は免疫機能を高めている可能性が考えられた。

I はじめに

毎日温泉に浸かっていると身体が丈夫になり風邪を引かなくなる、というようなことをしばしば聞く。また、温泉地で毎日温泉に入っている小学生は温泉のない都会の小学生より風邪にかかる率が少ないことが確かめられている(表1)。身体を清潔にして温める結果、風邪を引きづらくなったのかもしれないが、温泉入浴には身体の抵抗力を高める作用(免疫増強作用)があると考えられる。これを実験的に証明しようとする試みが昔からなされてきているが、リンパ球サブセットの解析、サイトカインの測定が日常的に行えるようになり、温泉入浴(療法)の免疫系に与える影響が少しずつ解明されてきている。

II 今までの研究

リンパ球を癌化させる作用を持つ Epstein-Barr (EB) ウイルスを、温泉水の存在下でリンパ球と一緒に培養すると、EB ウイルスを殺すリンパ球の免疫能が高まってその癌化が阻止され、さらには、糖尿病患者や振動障害(白蠟病)患者が1ヶ月の温泉療法

を行うと、EB ウイルス殺傷能に関わる免疫能が強化されたことが報告されている¹⁾。

表1 学童の風邪罹患と習慣的温泉浴の関係
(湯布院町と庄内町)

風邪罹患 温泉浴	あり	なし	計
あり	52 (35.6%)	94 (64.6%)	146 (100%)
なし	60 (56.6%)	46 (43.4%)	106 (100%)
計	112	140	252

χ^2 検定 $p < 0.001$

(温泉科学 1996; 46: 149-155 の表1を改変し引用)

一方、ツベルクリン反応は温熱刺激を繰り返すことにより陰性化するなど、温熱作用による免疫機能の抑制効果についての報告もある。ヒトでは以前から、呼吸器アレルギー(喘息、鼻炎)、皮膚アレルギー(蕁麻疹などの湿疹)、消化管アレルギーなどが温泉入浴により治癒したり、改善したりすることが知られているが、動物実験の歴史は1912年

に遡る。Na-塩化物泉・Na-炭酸水素塩泉をモルモットの腹腔内に注射すると、馬の血清に対するアレルギー反応が消失し、硫黄泉（硫化水素型）や Na-塩化物泉・Na-炭酸水素塩泉を皮下注射することにより、モルモットの薬剤誘発性の気管支痙攣が軽減された。Na-塩化物泉や単純泉、酸性泉にモルモットを連浴させるとアレルギー反応が起きにくくなるなど、他にも多くの報告がある²⁾。ここで注目されることは、これらの抗アレルギー作用は硫黄を含む温泉水で特に強く現れることである。アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患が硫黄泉の適応症になっているが、表皮内には免疫反応を司っているランゲルハンス（Langerhans）細胞が存在しており、この機能を低下させる作用が硫黄泉にあり³⁾、硫化水素（H₂S）ガスが皮膚より吸収されてランゲルハンス細胞に達して、身体にとって不都合な免疫反応であるアレルギー反応を抑制していると考えられる。

Ⅲ リンパ球サブセットの解析

1. 草津温泉、寒の地獄温泉における長期連浴

健常人における草津温泉（含硫化水素アルミニウム・鉄-硫酸塩泉）での高温・連続浴（47℃、3分、1日3回、21日間）後のCD4/8比は一過性の上昇の後、最終的には低下し、PHA、ConA 刺激による反応性も連浴後には低下したとの報告がある⁴⁾。また、寒の地獄温泉（13℃、単純硫化水素泉）での3週間の関節リウマチ（RA）患者における検討では、CD4細胞の有意の減少、CD8細胞の減少傾向、CD4/CD8比は一定の傾向を示さなかった⁵⁾。これらの結果から、強酸性で超高温浴の草津温泉や非常に冷たい寒の地獄温泉などの刺激の強い温泉による温泉療法の、免疫反応を抑制する方向に働くように思われ

る。したがって、免疫反応過剰状態のアトピー性皮膚炎、関節リウマチなどの温泉療法に適していると考えられ、実際、効果を挙げている。

2. 北海道大学医学部附属病院登別分院における一回入浴及び長期連浴⁶⁾

42℃のナトリウム-塩化物・炭酸水素塩・硫酸塩泉（含食塩・重曹-芒硝泉）に5分間、RAの患者に入浴してもらい、1回の温泉入浴後のリンパ球サブセットの変動を検討した。その結果、NK細胞の上昇、T細胞割合の減少、CD4細胞の減少、CD8細胞の上昇を認めたが、これらの変動は出浴後前値に戻ることから一過性の変化であり、健常人における運動やストレス時の反応と同じ現象であった。長期温泉療法後の免疫機能の変化に関しては、RA患者における4週間の温泉療法では、T、B細胞割合、CD4、CD8、NK細胞などに有意の変化を認めなかったと報告されているが、総じてRA患者における免疫異常状態を正常化する方向に働く傾向にあった。

3. 国立弟子屈病院の単純泉における長期連浴⁷⁾

単純泉における温泉療法は含有成分量が少ないにもかかわらず、疾患の治療、疲労回復などに有効であることは以前より知られているところである。その作用機序に迫る目的で国立弟子屈病院の入院患者において免疫機能の変化を検討した。

脳血管障害後遺症などのリハビリテーション目的で入院中の患者男性9名、女性5名（51-76歳、62.6±8.2歳、平均±SD）を対象に、温泉療法の効果を検討した。温泉水の泉質はアルカリ性単純温泉（アルカリ性低張性高温泉）で、泉温43.2℃、pH8.6、蒸発残留物は0.263g/kgであった。温泉療法は6週

間行い、36.5℃から37.0℃の温泉プールで水中運動を30分間、体調に応じて一日1~2回行った。その結果、IL-4、IL-6、soluble-IL-2 receptor、インターフェロングamma値などのサイトカイン関連物質は有意の変化は認められなかった。リンパ球サブセットではT細胞割合の減少(図1、 $p<0.05$)、B細胞割合の増加(図2、 $p<0.05$)が認められた。比較的活性度の低いNK細胞割合の減少($p<0.02$)が認められたが、より高い活性を持つNK細胞割合には有意の変化がなかった。また、suppressor T細胞割合は有意に減少し(図3、 $p<0.05$)、killer T細胞割合は有意ではないが増加傾向を示した(図4、 $p=0.08$)。またCD4+CD8-(helper)細胞は上昇傾向、CD4-CD8+(suppressor)細胞は減少傾向を示し、CD4/8比は測定し得た5例全例で上昇したが、統計学的には有意でなかった($p=0.11$)。その他CD4、CD45RA; TCR $\gamma\delta$ 、CD3抗原陽性細胞に関しては有意の変化は認められなかった。これらを総合的に評価するリンパ球幼弱化試験ではPHA刺激での変化は認められなかったものの、ConA(図5、 $p<0.03$)、PWM(図6、 $p<0.05$)刺激によるリンパ球幼若化反応の有意の亢進が認められた。

図1 T細胞割合の変化

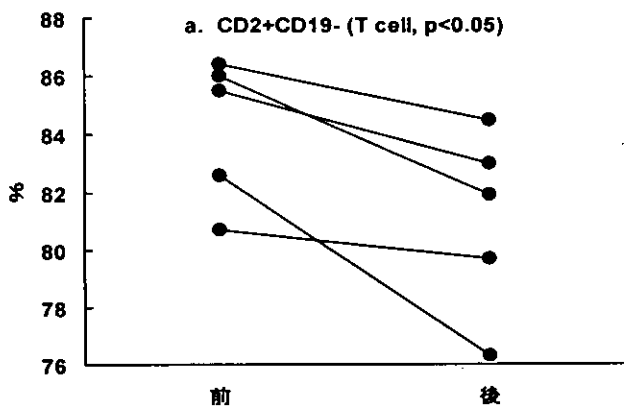


図2 B細胞割合の変化

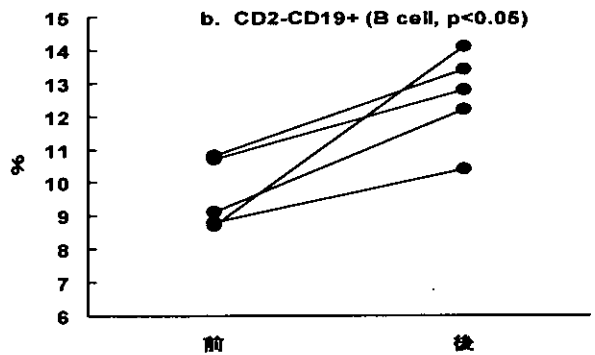


図3 suppressor T細胞割合の変化

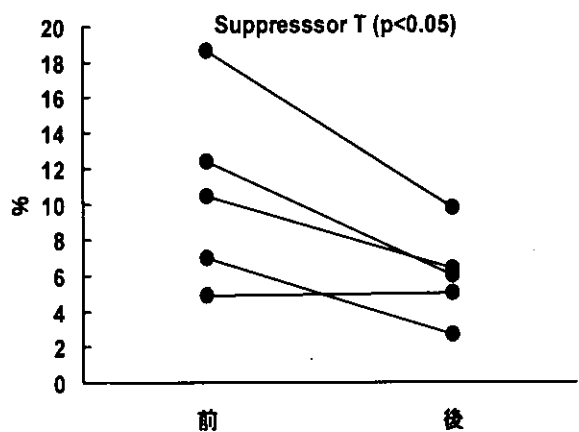


図4 Killer T細胞割合の変化

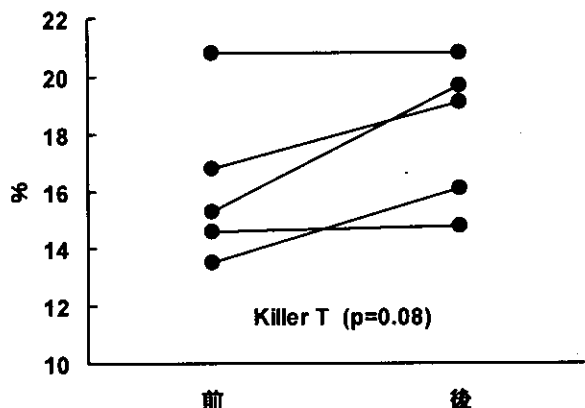


図 5 CONA によるリンパ球幼若化反応

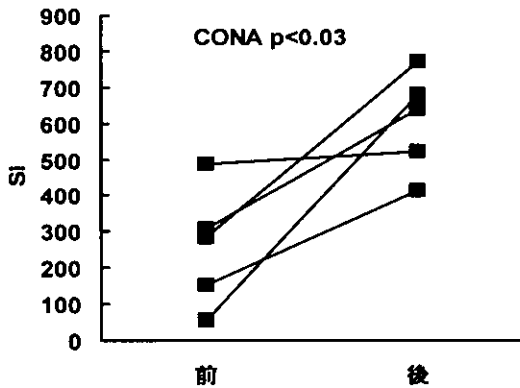
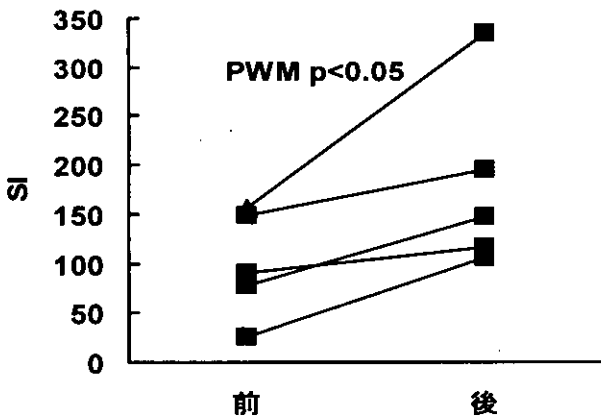


図 6 PWM によるリンパ球幼若化反応



4. 岡山大学医学部附属病院三朝分院（現：附属三朝医療センター）における長期連浴⁸⁾

気管支喘息患者において単純泉（含重曹塩放射能泉）での1-3ヶ月間の温泉療法の結果、CD4細胞の増加傾向、CD8細胞の減少傾向とCD4/8比の有意の上昇が認められた。また、カンジダ抗原、PPDに対する遅延型皮膚反応の陽性率が増加し、細胞性免疫の増強作用が認められた。一方、CD23陽性細胞の減少が認められたがIgE値に変化はなかった。連浴ではないが、ラドンの高濃度熱気浴により喘息患者、健常者ともにConAへの反応性が増

強し、健常者においてCD4/8比の増加が認められた。

5. いわゆる一泊二日旅行に相当する24時間に2-3回の温泉浴の影響^{9, 10)}

健常人を対象に24時間に2-3回の温泉入浴（41±1℃、含塩化土類強食塩泉、含重曹弱食塩泉、アルカリ性単純泉）を行って採血を施行した報告がある。この報告では泉質による反応性の相違には言及していないが、36歳以上と35歳以下、白血球分画で顆粒球優位型（顆粒球割合70%以上）とリンパ球優位型（リンパ球割合40%以上）とで、温泉入浴による免疫担当細胞の反応性が異なる場合があることが示されている。それによると、36歳以上の群ではT細胞割合に変化はないがB細胞割合の減少が認められ、NK細胞は増加していた。35歳以下ではCD8、B、NK細胞割合の増加が認められた。また、CD4/8比は36歳以上で増加、35歳以下で減少し、CD16/57比（高値ほどNK細胞の活性が高い）は年齢に関係なく増加していた。されにはこのCD4/8比はリンパ球優位型で増加、顆粒球優位型で減少し、CD16/57比は両タイプともに増加し、特に顆粒球優位型で著明であった。

IV まとめ

単回入浴の効果は温熱ストレスによる一時的な変化と考えることもできるが、温泉療法では毎日の温熱ストレスの繰り返すであり、一過性の変化にとどまらない可能性があり、実際RA患者では有意ではないが免疫状態の正常化現象が認められた。また、III-4では最終入浴より採血まで数時間以上経過しており、たとえ一泊二日程度の温泉入浴であっても免疫系に影響を与えている可能性が示唆された。

温泉療法では免疫能の亢進、低下の両者が

認められたが、一般に強酸性で超高温浴の草津温泉や非常に冷たい寒の地獄温泉などの刺激の強い温泉による温泉療法は、免疫反応を抑制する方向に働くように思われる。一方、単純泉のような療養向きの温泉は免疫機能を高めている可能性が示唆された。

文献

- 1) 大里外蒼郎、今井章介、木下俊文、他：温泉水による免疫機能の保護作用：EBウイルス特異的キラーT細胞活性について 日温気物医誌 1988;52:40-41.
- 2) 大島良雄：温泉とアレルギー 日温気物医誌 1972;35：3-10.
- 3) PRATZEL HG: Balneologically Activated Skin Functions and their Clinical Evidence. J J A Phys M Baln Clim 1993;57:11-13.
- 4) 白倉卓夫、菅井芳郎：草津温泉の医学。草津温泉（白倉卓夫編），上毛新聞社出版局，前橋，1997；p117-145.
- 5) Nobunaga M, Tatsukawa K, Ishii H, et al.: Balneotherapy for patients with rheumatoid arthritis, especially the effect of cold spring water bathing. In: New Frontiers in Health Resort Medicine, Agishi Y, Ohtsuka Y (eds), Kokoku Printing, Sapporo, 1996 ; p109-116.
- 6) Watanabe I, Ohtsuka Y, Noro H, et al.: Immunological effect of balneotherapy in rheumatoid arthritis. In: Recent Progress in Medical Balneology and Climatology, Agishi Y, Ohtsuka Y (eds), Kokoku Printing, Sapporo, 1995; p127-133.
- 7) 大塚吉則、中谷 純、及川隆司：単純泉における温泉療法による脱ストレス作用と免疫機能の変化 日温気物医誌 2002;65:121-127.
- 8) Mitsunobu F, Mifune T, Kajimoto K, et al.: Effects of spa therapy on Immune system in patients with bronchial asthma. J J A Phys M Baln Clim 1995;58:180-186.
- 9) 王秀霞、北田仁彦、松井健一郎、他：短期温泉浴と末梢血液中免疫担当細胞への影響-量的変動- 日温気物医誌 1999 ; 62 : 129-134.
- 10) 松野栄雄、王秀霞、宛 文涵、他：短期温泉浴と末梢血液中免疫担当細胞への影響-質的検討- 日温気物医誌 1999 ; 62 : 135-140.