

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

温泉利用が健康づくりにもたらす総合的効果についてのエビデンスに関する研究

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 前田 豊樹

平成 26 (2014) 年 5 月

目 次

I . 総括研究報告		
温泉利用が健康づくりにもたらす総合的効果についてのエビデンスに関する研究	--	1
前田豊樹		
(資料) 別府市高齢者「温泉と健康」のアンケート調査中間結果集計グラフ		
II . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	7
III . 研究成果の刊行物・別刷	-----	9

研究要旨

本研究では、温泉地在住の高齢者対象の疫学的調査、臨床例における温泉治療効果検証、細胞レベルを含む基礎的実験で温熱にいる抗老化効果検証という3点から多面的に温泉療法の医学的效果を検証するもので、平成24年度より開始している。疫学的調査では、別府市の65歳以上の高齢者2万人を対象としたアンケートを行ったが、有効回答11,058例の解析により、これまでのところ、連日の温泉入浴を続けている集団では、全体では、毎日温泉入浴群では、非毎日群に比較して、虚血性心疾患、脳卒中、高血圧、不整脈、喘息、糖尿病、腎臓病、うつ病の既往者が少なく、男女別に見ると男性の連日温泉入浴群では、脳卒中と腎臓病が少なく、女性では、虚血性心疾患、脳卒中、不整脈、喘息、糖尿病、うつ病が少なかった。このことは、温泉入浴が男女それぞれ別種の疾病に対する予防効果を有することを伺わせる。臨床的検討では、温泉治療による褥瘡治癒促進例のほか、パイロットスタディで、鉱泥浴による線維筋痛症患者の疼痛軽減効果を確認している。基礎的検討では、高温培養下血管内皮細胞でテロメラーゼ量の変化など抗老化にかかわる遺伝子群の発現を確認し報告した。これらの結果から、温泉の利用は、主としてその温熱効果により、疾病予防や、抗老化が図れると期待できる。

A. 研究目的

本研究は温泉療法の医学的效果を疫学、臨床効果、基礎医学的検討と多面的に検証し、温泉治療の汎用性向上に向けて、その根拠となる種々の疾病の予防効果あるいは補助的治療効果を検証することを目的としている。本邦では高齢化が世界最速で進み、低コストで、安全性が高く、快適に利用できる温泉療法の具体的医療への取り込みは急務となってきたと言えるが、温泉をすでに保険医療として行っているヨーロッパ諸国に遅れをとっていると云わざるを得ない。

温泉利用による疾病の予防効果さらには治療効果を研究し検証することは世界的温

泉地に立地する当院の使命であると考えます。

温泉治療効果には、以前より抗炎症、抗うつ、免疫増強、抗がんなどの作用があると報告がされてきた。しかし、古いものや極限られたケースを対象としたもの、外国で入浴携帯が本邦と異なるものが含まれるなど、現在の日本の医療にそのまま取り入れられるだけの根拠となりにくいものも多い。

その点で、本研究にあるような、現時点での大規模な疫学研究が重要な意味を持つてくる。しかし、小規模な研究の積み重ねを決して否定するものではなく、本研究でも、温泉治療効果の実地検証として、小規模ながら線維筋痛症患者に対する温泉治療

効果を地道に追跡しているとともに、これまでの温泉利用による補助的な臨床治療効果の実例を過去にさかのぼって掘り起こしている。なお、鉱泥浴の線維筋痛症に対する治療効果の確認として、原疾患の治療効果すなわち疼痛緩和の程度の把握に加え、普遍的な尺度の候補として末梢白血球のゲノム変化から温泉治療の医学的効果をアンチエイジングの観点から検証するというユニークな立場を取っている。ゲノム変化は末梢白血球のテロメア解析にて捉える。申請者らの研究を含め、内外の研究により、テロメアに加齢変化が、身体的、精神的にストレスやダメージを引き起こす様々な病的状態下で促進されることが示されてきている。そして、本研究でも、温泉の医学的効果の検証にこれを応用している。温泉の温熱効果は、ヒト血管内皮細胞を用いた基礎実験でも確認する。

このように、多面的に温泉の医学的効果を分析して、総合的な温泉の医学的効果を立証し、今後のさらなる温泉治療の医療応用の推進を目的とする。

B. 研究方法

温泉と健康アンケート調査：初年度に、65歳以上の別府市民2万人に、温泉入浴状況と既往歴に関するアンケートを郵送して、有効回答11,058通を得た。この結果を元に、第2年度では、温泉の利用頻度、利用期間と各種疾患（がん、虚血性心疾患、脳卒中、不整脈、高血圧、痛風、気管支喘息、糖尿病、高脂血症、腎臓病、うつ病、

慢性肝炎、膠原病、アレルギー性疾患）の既往率の相関を男女別に検討した。また、別府市で利用されている10泉質と既往歴との相関も検討し、利用泉質と既往歴に何らかの関連があるかどうかを検討している。鉱泥浴の臨床効果：昨年度連日の入院鉱泥浴治療を行った線維筋痛症患者7名の解析結果を示したが、さらに患者数を増やして臨床経過とアンチエイジング指標であるテロメア関連パラメータの推移を確認する。これらをまとめて、最終年度報告として行く。臨床経過については、後述するように新たに改善が確認された血液検査項目のいくつかについて症例数を挙げて追跡するとともに、引き続き末梢血サザンプロット法にてテロメア関連パラメータを追跡する。

培養実験による温熱効果の検証：温熱の生物学的効果の検証を目的とした培養細胞実験は、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞を用い、37条件下と42条件下で培養して、培養期間を区切ってサザンプロット法によるテロメア長解析と、ウエスタンプロットによる各種テロメア関連蛋白、ヒートショック蛋白の他、アポトーシス関連蛋白の発現の推移を観察した。

（倫理面への配慮）

アンケート調査は無記名であり、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会により承認されている（許可番号24-105）。個人の特定を防いでいる。テロメア解析は、九州大学大学院医学研究院ヒトゲノム・遺伝子解析倫理委員会より承認されている（承認番号第412-00号）。血液検体採取で

は文書同意を得た上、連結匿名化により個人情報 を保護している。

C. 研究結果

アンケート調査結果：男性の連日温泉入浴者（連日入浴者既往率：非連日入浴者既往率）では、脳卒中(3.0%：4.2%)と腎臓病(3.8%：5.4%)が少なく、女性の連日温泉入浴者では、虚血性心疾患(3.8%：5.1%)、脳卒中(1.1%：2.3%)、不整脈(6.7%：8.4%)、気管支ぜんそく(2.9%：4.6%)、うつ病(1.6%：3.3%)が少なかった（添付表1、図1、図2）。このうち男性の腎疾患とは、女性の不整脈は、連日利用者の中でも、10年以下に比べて40年以上の利用者で少なかった（添付表2、図3、図4）。泉質分析では、これまで、温泉利用者中の4559名で利用泉質が判明しており、2659名は単純温泉の利用者であり、他の泉質の利用者が1900名であった。単純温泉の連日利用者では、不整脈と糖尿病が少なく、単純温泉以外の泉質利用者では、喘息、腎臓病、うつ病が少なかった（添付図5、図6）。

鉱泥浴の治療効果：2年度目の解析で、線維筋痛症に対する鎮痛効果に加え、うつ病スケールの改善ならびに栄養状態の改善を認めた。すなわち、初年度に確認した鉱泥浴によるアルブミン回復、貧血改善効果に加えて、筋肉量維持、コレステロール値回復、炎症反応抑制効果を認めた(添付表3)。最終年度は、症例数を上げてこれらの確認と初年度より累積しているテロメア指標の解析結果を加えて、総合評価を行い報

告する。臨床例のテロメア解析は、これまで、様々な疾病状況下において例外なく変容を示していることを確認しており（論文参照）温泉浴の医用効果の評価利用に向けて鉱泥浴例での解析を引き続き進める。

培養実験による温熱効果の検証：ヒト血管内皮細胞で培養温度42℃条件下では1~3日の間に、テロメア長の分布変化とテロメラーゼ春源上昇に加えて、種々のストレス抵抗性のタンパク質の発現上昇を確認して、昨年引き続き論文報告した。（論文参照）

D. 考察

アンケート調査結果：昨年の3大疾患(がん、心臓病(虚血性心疾患)、脳卒中)に加えて、さらに11疾患について、男女別に連日温泉浴の効果を調べた。当初男女を分けずに解析した段階では、連日温泉利用者では虚血性心疾患、脳卒中、高血圧、気管支喘息、糖尿病、腎臓病、うつ病が少なかった。これを男女別で見ると意外なことに既往の少ない疾患が、性別により、分かれた結果となった。脳卒中と高血圧では性差が認められなかったが、それ以外は、男女で分かれ、性差により温泉の効能が異なる可能性が示唆された。また、このように男女で分かれた疾患については、既往疾患により温泉に入らなくなったというよりも温泉の効果で既往が少なかった可能性を伺わせる。また、男性の腎臓病や不整脈では長期利用者ではその既往が少なかったことから、長期利用に限って疾患への影響が出る場合があることも示された。さらに、泉質ごと

の結果についても単純温泉利用とそれ以外の泉質利用で差が見られたことから、泉質ごとに異なる疾患に効能がある可能性が示された。さらに細かい泉質ごとの差は、今後の解析を待たねばならない。

鉱泥浴の効果：鉱泥浴は、他の温浴より深部体温の上昇効果にすぐれ、深部体温上昇による医用効果が著しい。昨年に示した鎮痛効果、一部の栄養改善効果に加え、ストレス緩和にともなううつスケールの軽減、筋肉、コレステロール保持、炎症反応低下などが確認できた。栄養改善効果は、鉱泥浴治療開始前後で、食事摂取量に変化が認められないことから、原因として深部体温上昇による消化管の消化吸收機能の改善を想定している。炎症反応(CRP)は、線維筋痛症では異常がないとされるため、病院との関連は不明ながら、体深部血流増大による炎症性サイトカインの「洗い流し効果」によることが推定される。

高温条件下培養細胞の変容：昨年報告した比較的高温環境（42℃）下で示したヒートショック蛋白やテロメラーゼの発現以外にも細胞ストレスやアポトーシスに関連した蛋白の発現上昇が確認できたことから、昨年確認されたよりもより広い範囲での、温熱による細胞におけるホルミシス効果の内分けをさらに確認できたといえる（論文参照）。テロメラーゼの発現上昇は、ゲノム老化に抑制性に作用すると考えられた。このことは、温熱刺激は、生体にダメージを与える可能性があるが、短時間であれば、温熱に対抗するホルミシス効果としてのア

ンチエイジング効果につながる生体作用を誘導する可能性があることを示していると考えられる。

E. 結論

温泉アンケート調査：温泉の連日入浴は、男性では、腎臓病の進展予防に、また女性では、虚血性疾患、不整脈、気管支喘息、糖尿病、うつ病の予防や進展抑制に繋がる可能性がある。また、これらの効果は利用泉質により異なると考えられる。

鉱泥浴の医用効果：鉱泥浴には、昨年報告した鎮痛効果、栄養改善効果に加え、ストレス緩和効果、抗炎症効果、おそらく消化管機能改善による、より広範囲の栄養状態改善効果を認めた。

血管内皮細胞の比較的高温下培養：昨年来、比較的高温下で示された血管内皮細胞の熱ストレスによるホルミシス効果候補としての細胞保護作用ならびにアンチエイジング作用は、今回のストレス抵抗性蛋白発現上昇の確認によりさらに裏付けされた。

F. 健康危険情報

目下のところ、温泉利用が、疾病の罹患、増悪などの危険を増大させることを示す証拠は得られていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

（2012年に7報、2013年に5報、2014年に3報報告している。（II. 研究成果の刊行に関する一覧表を参照）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

以上

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

論文 番号	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻 号	ペー ジ	出版 年
1	Guan JZ, Guan WP, Maeda T, Makino N.	Different levels of hypoxia regulate telomere length and telomerase activity	Aging Clin Exp Res	24	213-217	2012
2	Maeda T, Guan JZ, Koyanagi M, Higuchi Y, Makino N.	Aging-associated alteration of telomere length and subtelomeric status in female patients with Parkinson's disease.	J Neurogenetics	26	241-251	2012
3	Guan JZ, Guan WP, Maeda T, Makino N.	Alteration of telomere length and subtelomeric methylation in human endothelial cell under different levels of hypoxia.	Arch Med Res	43	15-20	2012
4	Oyama JI, Yamamoto H, Maeda T, Ito A, Node K, Makino N.	Continuous Positive Airway Pressure Therapy Improves Vascular Dysfunction and Decreases Oxidative Stress in Patients With the Metabolic Syndrome and Obstructive Sleep Apnea Syndrome.	Clin Cardiol	35	231-236	2012
5	Oyama JI, Maeda T, Sasaki M, Higuchi Y, Node K, Makino N.	Repetitive hyperthermia attenuates progression of left ventricular hypertrophy and increases telomerase activity in hypertensive rats.	Am J Physiol-Circ Physiol	302	H 2092 - 2101	2012
6	Maeda T, Jing-Zhi Guan, Koyanagi M, Makino N.	The gender-related alterations in the telomere length and subtelomeric methylation status in patients	Ageing Res	4	61-66	2012

		with Parkinson ' s disease.				
7	Maeda T, Nakamura K, Atsumi K, Hirakawa M, Ueda Y, Makino N.	Radiation-associated telomere length changes of peripheral leukocytes of inpatients with cancer.	Int J Rad Biol	89	106-109	2012
8	Guan JZ, Maeda T, Makino N.	Analysis of telomere length and subtelomeric methylation of circulating leucocytes in female patients with Alzheimer ' s disease.	Aging Clin Exp Res	25	17-23	2013
9	Oyama J-I, Kudo Y, Maeda T, Node K, Makino N.	Hyperthermia by bathing in a hot spring improves the cardiovascular functions and reduces the production of inflammatory cytokines in patients with chronic heart failure.	Heart Vessels	13	774-782	2013
10	Maeda T, Guan JZ, Koyanagi M, and Makino N.	Telomerase activity and telomere length distribution in vascular endothelial cell in a short-term culture under the presence of hydrogen peroxide.	Geriatr Gerontol Int	13	774-782	2013
11	Maeda T, Guan JZ, Koyanagi M, Makino N.	Alterations in the telomere length distribution and the subtelomeric methylation status in human vascular endothelial cells under elevated temperature in culture condition.	Ageing Clin Exp Res	25	231-238	2013
12	前田豊樹	別府市高齢者に置ける温泉利用の実態と既往歴との関連の調査につ	日本温泉気候物理	77	26-28	2013

		いて	医学会雑誌			
13	Gardner M, Bann D, Wiley L, Cooper R, Hardy R, Nitsch D, Martin-Ruiz C, Shiels P, et al. Maeda T, , von Zglinicki T, Ben-Shlomo Y; Halcyon study team.	Gender and telomere length: systematic review and meta-analysis.	Exp Gerontol	25	15-27	2014
14	Maeda T, Guan JZ, Koyanagi M, Makino N.	Vascular endothelial cell surviving through under prolonged elevated temperature shows persistent or transient up-regulation of telomerase and stress-associated proteins.	Appl Cell Biol	x	2	2014
15	Maeda T, Guan JZ, Koyanagi M, Makino N.	X-irradiation alters the telomerase activity and the telomere length distribution of cultured human vascular endothelial cells.	Appl Cell Biol	x	3	2014

添付資料

表1 連日、非連日温泉入浴者間の各疾患既往疾患頻度

疾患名	入浴頻度	男+女(%)	男(%)	女(%)
がん	非毎日	10.44	12.08	9.24
	毎日	10.22	12.45	8.42
虚血性心疾患	非毎日	7.16	9.72	5.10
	毎日	6.19	9.32	3.83
脳卒中	非毎日	3.09	4.20	2.25
	毎日	1.97	3.08	1.12
高血圧	非毎日	38.53	40.26	37.17
	毎日	36.24	37.67	35.28
不整脈	非毎日	9.46	10.79	8.37
	毎日	7.89	9.51	6.67
痛風	非毎日	3.81	7.79	0.76
	毎日	3.80	7.97	0.63
喘息	非毎日	4.40	4.03	4.60
	毎日	3.05	3.26	2.88
糖尿病	非毎日	14.25	18.50	10.82
	毎日	12.43	17.48	8.60
高脂質血症	非毎日	11.14	9.81	12.21
	毎日	10.65	8.48	12.36
腎臓病	非毎日	3.87	5.35	2.78
	毎日	2.95	3.78	2.35
うつ病	非毎日	2.70	1.88	3.31
	毎日	1.49	1.35	1.61
慢性肝炎	非毎日	1.83	2.23	1.52
	毎日	1.95	1.96	1.97
膠原病	非毎日	2.55	1.41	3.41
	毎日	2.23	1.40	2.84
アレルギー疾患	非毎日	5.37	3.64	6.69
	毎日	5.38	3.87	6.49

赤字は、有意差のある場合。

表2 温泉利用期間別連日非連日温泉入浴群間における各疾患の既往頻度

疾患	温泉入浴頻度	男性(利用<10y)	男性(利用>40y)	女性(利用<10y)	女性(利用>40y)
		既往率(%)	既往率(%)	既往率(%)	既往率(%)
がん	非毎日	13.01	11.44	8.58	10.36
	毎日	12.77	11.61	11.89	8.60
虚血性心疾患	非毎日	9.94	10.63	5.11	5.98
	毎日	7.98	9.26	3.78	4.34
脳卒中	非毎日	4.06	4.90	2.46	2.79
	毎日	2.13	3.79	0.00	1.10
高血圧	非毎日	41.34	41.42	38.11	38.05
	毎日	40.96	37.05	31.89	37.78
不整脈	非毎日	11.60	8.72	7.95	10.96
	毎日	9.57	10.16	8.65	6.62
痛風	非毎日	7.87	10.08	0.50	0.80
	毎日	11.17	6.70	0.00	0.79
喘息	非毎日	3.65	5.45	4.04	5.38
	毎日	4.79	2.90	0.00	2.92
糖尿病	非毎日	18.48	20.98	9.97	10.36
	毎日	16.49	17.97	8.65	9.38
高脂質血症	非毎日	11.10	8.99	13.19	10.16
	毎日	13.83	6.47	15.14	11.12
腎臓病	非毎日	4.56	7.36	2.97	2.79
	毎日	3.19	3.57	2.16	2.52
うつ病	非毎日	1.74	1.09	3.60	2.79
	毎日	1.60	0.78	1.08	1.18
慢性肝炎	非毎日	2.40	0.82	1.64	1.20
	毎日	1.60	2.46	3.24	2.60
膠原病	非毎日	1.49	0.54	3.15	4.18
	毎日	1.06	1.23	3.24	2.68
アレルギー疾患	非毎日	3.81	3.81	7.32	5.98
	毎日	2.66	4.35	11.89	6.31

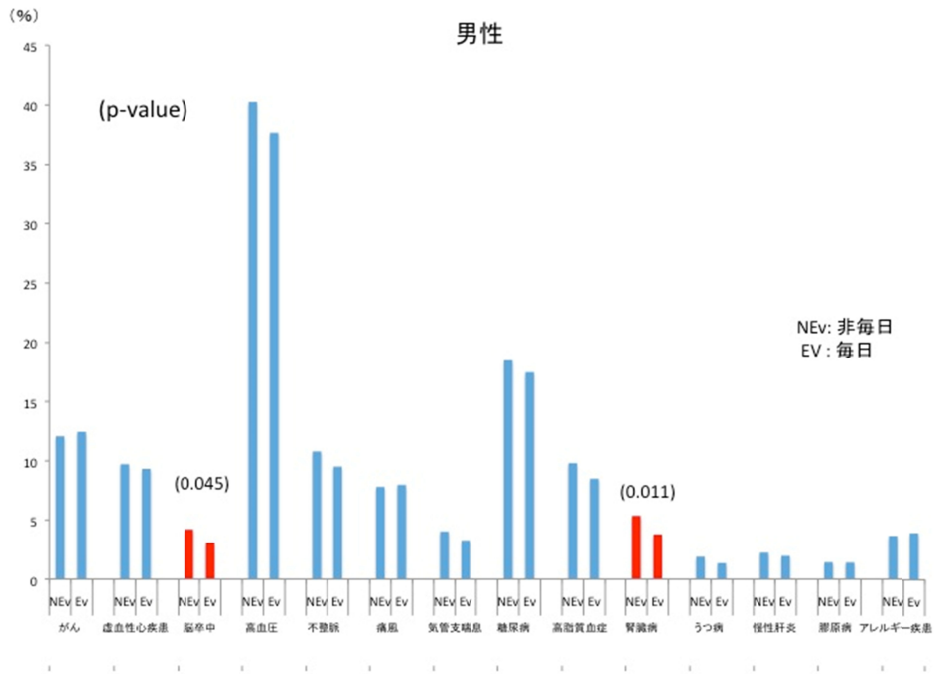


図1 男性の連日、非連日温泉入浴者間の各疾患既往疾患頻度
赤棒は、有意差のある場合。カッコ内に t-test による p 値を示す。(以下同じ)

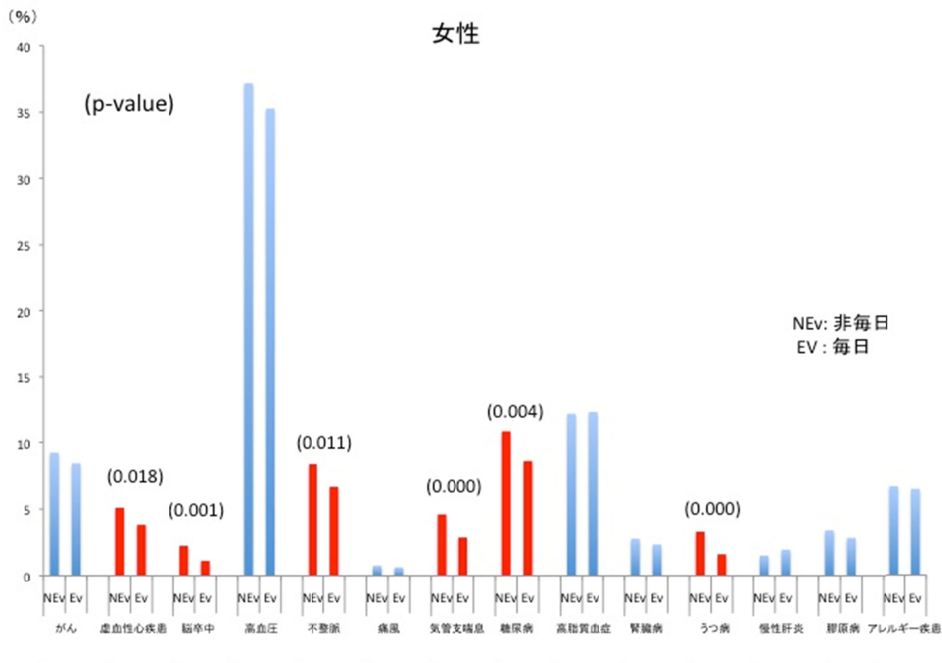


図2 女性の連日、非連日温泉入浴者間の各疾患既往疾患頻度

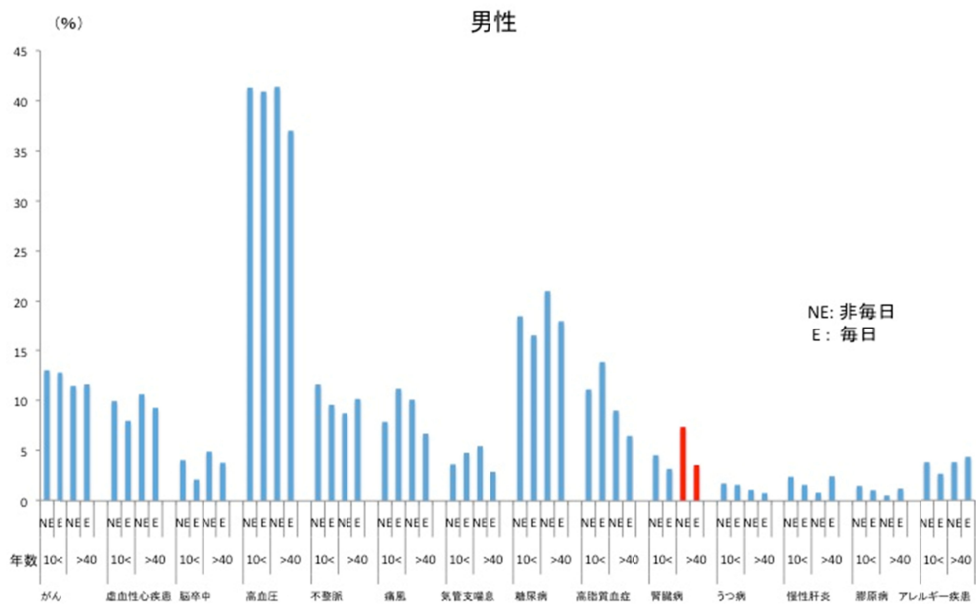


図3 男性における10年未満と40年以上の温泉量期間別に見た連日非連日温泉利用者間の既往疾患頻度の比較

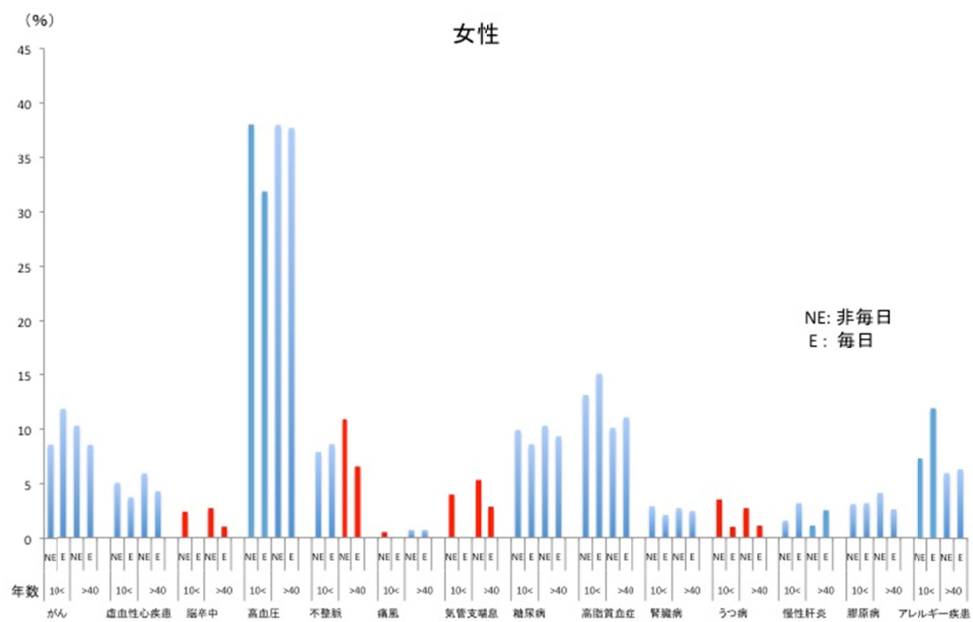


図4 女性における10年未満と40年以上の温泉量期間別に見た連日非連日温泉利用者間の既往疾患頻度の比較

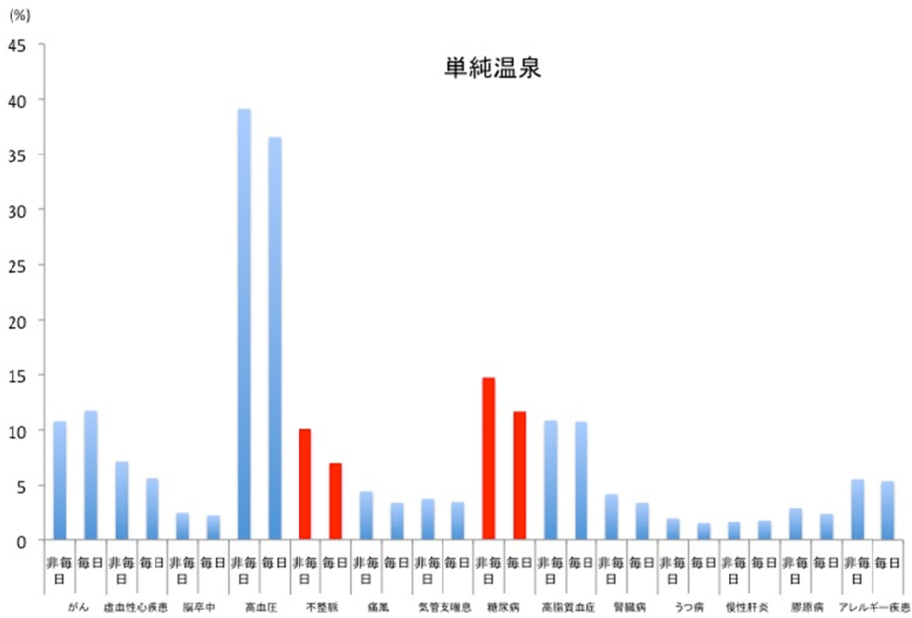


図5 単純温泉の連日非連日利用者間の各種既往疾患の頻度比較

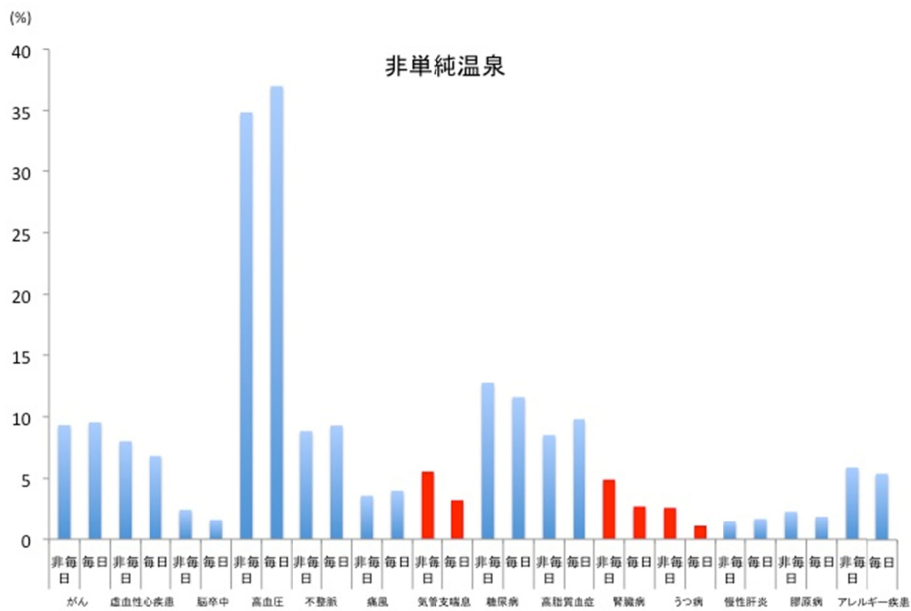


図6 単純温泉以外の泉質の温泉の連日非連日利用者間の各種既往疾患の頻度比較

以上