

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24年度～26年度 総合研究報告書

研究代表者 前田 豊樹

平成 27 (2015) 年 5 月

目 次

I. 総合研究報告	
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」のアンケート調査票な	
(資料) 調査結果集計表・グラフ	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 28
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 31

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）
総合研究報告書

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

研究代表者 前田 豊樹 九州大学病院別府病院内科准教授

研究要旨

温泉地別府市の65歳以上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、動物温浴実験による生体への効果の確認、細胞レベルを含む基礎的実験で温熱による抗老化効果検証と、多面的に温泉療法の医学的効果を検討した。疫学的調査では、別府市の65歳以上の高齢者2万人のアンケート調査で、11,058通の有効回答を得た。統計解析により、温泉入浴の頻度、期間、泉質により、高血圧、高脂血症、うつ病、気管支喘息、慢性肝炎の発症を抑制する可能性が示唆された。臨床的検討では、温泉治療によるねたきり患者の褥瘡治癒促進を確認した他、鉱泥浴による線維筋痛症患者の疼痛軽減効果と抗炎症作用を確認した。高温培養では、血管内皮細胞の抗老化にかかわる遺伝子群の発現を確認し報告した。これらの結果は、温泉の利用は、その抗老化効果から健康増進、疾病予防と、治療効果として創傷治癒促進、慢性難治性疼痛緩和効果を認め、現代医療において、簡便で、高齢者にも安全に使える補助療法の一つとして、もっと汎用されるべきものであると考えられる。

A. 研究目的

別府市は古来、湯治場として知られており、一地域に存在する温泉源泉数としては世界一を誇る。さらにこの中に地球上に存在する全11泉質すべてが存在しており、このうち放射能泉以外の10泉質が入湯利用されている。このことから温泉利用法と疾患予防効果を探る大規模疫学調査を行うのに最適な地域と言える。一方、申請者が所属する九州大学病院別府病院は、その別府市に立地している。当院は昭和6年に九州帝国大学温泉治療学研究所として発足し、わが国の温泉医学研究拠点の一つとして温泉の医用効果を研究してきた歴史を有する。このような背景に加え、わが国が世界的にも類を見ない超高齢化を迎えており、疾患

ジャンルを問わず高齢者に向けた副作用の少ない非侵襲性治療の整備が急務となっている。その中であって、温泉治療が本邦の医療現状にあった統合医療の一つとしてクローズアップされるのは自然な医療社会における潮流と言える。本研究は、九州大学病院別府病院が、別府市、別府市医師会との共同で進める疫学調査を中心に、臨床研究、動物実験、細胞実験を合わせて駆使し、温泉の医用効果を検証し、わが国の医療における温泉医療応用を推進することを目的としている。

B. 研究方法

疫学研究：疾患既往歴と温泉利用状況をアンケート調査して、温泉利用が疾病罹患

に影響するかどうかを検証するものである。疾病既往に関しては高齢者である方が、情報量が多いと予想され、65歳以上の高齢別府市民を対象とした。別府市福祉保健部健康づくり推進課において2万人の対象者を無作為抽出し、性別、年齢、泉質割り出しのための給湯設備に関する情報、温泉入浴頻度、温泉浸漬時間、温泉利用期間、温泉利用時間帯、生活習慣病をふくむ14疾患と異なる種類の17種の悪性腫瘍性疾患の既往の有無、同疾患の1年以内の既往の質問アンケートを郵送配布し回答を得た（添付資料1）。生涯データにより、各温泉入浴条件について各条件の違いによる既往頻度の違いや疾患ごとの温泉利用条件の違いから特定の疾病既往とある種の温泉利用法との間の大まかな関連を見いだした後、それら候補疾患について、最近1年の既往に関する温泉利用分析結果を照合して因果関係を検証した。

臨床研究：九州大学病院別府病院内科に受診する患者を対象に、心筋症患者32名に対する2週間の入院温泉治療前後の心機能検査ならびに臨床検査値変化の追跡、平均4週間の入院鉱泥浴治療による16名の線維筋痛症患者の疼痛緩和効果の検証、4週間連日の炭酸入浴剤利用による8人の外来糖尿病患者におけるヒト血管内皮機能の変化の追跡の3つの臨床研究を行った

動物実験：疾患モデルラットのひとつ高血圧発症ラット（6週齢）に4週間高食塩食を摂取させ、その間小動物入浴ケージで連日40℃10分間入浴させることで高血圧

発症を抑制できるかどうかを、血中のサイトカインレベルの変化、各臓器における老化抑制効果の有無を老化関連酵素テロメラーゼの発現量の変化とともに追跡して検証した（図1）。

細胞実験：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、通常培地で37℃条件下と42℃条件下で培養して、1~3日間で培養期間を区切ってサザンブロット法によるテロメア長解析と、ウェスタンブ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、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）

アンケート調査ならびに人工炭酸入浴の効果の研究は、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。個人の特定を防いでいる。ラット温浴実験は、九州大学動物実験委員会に届け出て承認を得ている。温泉治療適用者におけるテロメア解析は、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。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

アンケート疫学調査：平成24年度にアンケート調査について施設内倫理委員会の承認を得た後、2万人アンケート郵送配布し、2ヶ月の11,146通の回答を受け取った。

このうち年齢性別の回答の無いものを除いた 11,058 通について有効回答として解析を進めた。有効回答者の男女の分布がほぼ同じであり（図 2）、また年齢分布が、別府市のそれと比較し 80 歳以上の割合がやや少ないものの概ね同等であり（図 3）、概ね全体像を反映していることを確認した。さらに、入浴頻度については、連日か、またはほとんど入らない、また、利用年数も 10 年未満か 40 年以上の両極端の傾向が見られたため、頻度については主に連日利用と非連日利用に分け、利用年数は 10 年未満と 40 年以上について解析することとした（図 4、5）。浸漬時間は 11～20 分がピークであった（図 6）。20 分未満と 20 分以上に分けて解析した。温泉利用頻度頻度については、性差、年齢層ごとの差は認められなかったが（図 7、8）、浸漬時間については、性差はないものの高齢者でより長い傾向が見られた（図 9、10）。高齢者の方が、既往疾患が多いことから、浸漬時間が長くなることで既往率が高くなるような疾患が、見いだされた場合は年齢別の検討を加える必要があった。入浴頻度については、連日か、またはほとんど入らない、の両極端の傾向が見られたため、連日利用と非連日利用に分けて解析することとした。ついで、泉質関連情報から回答者の利用泉質の割り出しに着手した。泉質情報が判明するまでの間、平成 25 年度には、温泉の連日利用者と非連日利用者間の疾患既往の有意差を求め（表 1）、さらにそれを温泉利用期間 10 年未満と 40 年以上別に検討し

たが（表 2）、それに加え、疾患未既往群と各疾患既往者とを温泉利用状況ごとに対比させて、利用条件ごとの利用率の有意差を検討して、浸漬時間、温泉利用時間帯、利用泉質別に各疾患既往との関連を検討した（表 3～表 8）。各群間の比較には Student t-test を用いた。こうして温泉の利用状況とその既往率が関連すると見られるいくつかの疾患について、平成 25 年度終盤に判明した利用泉質状況についてさらに検討を加えた。利用泉質は 10 種類あるが、利用数から統計解析に耐えるものは、単純泉、塩化物泉、炭酸水素塩泉の 3 つであった。これらについて各疾患患者の利用泉質割合を求め、疾患未既往群のそれと対比して疾患既往と関連する泉質を割り出した。いずれの場合も男女別に検討した。これらのことから温泉利用状況と関連する既往の差のある疾患を割り出すことで、温泉利用法を工夫することにより疾患の罹患率に影響があると予想される疾患の候補を男女別に浮かび上がらせることができた。平成 26 年度中盤以降は、疾患予防効果が想定される温泉利用条件とその関連疾患の因果関係に関する事で、温泉利用状況が、疾患発症に影響しているのか、疾患発症により温泉利用状況が変化したのかを突き止めるために、アンケート質問項目に過去 1 年以内の疾患発症についての質問項目を設けた（表 9、10）。浮かび上がってきた疾患関連利用状況が、生涯既往と 1 年以内既往のいずれも同様の結果であれば、温泉利用が疾患発症に何らかの影響を及ぼしたと予想され、反

対に生涯既往の解析結果が1年以内発症分の解析結果とずれれば、疾患の発症により温泉の利用状況が変わったと予想される。先の温泉関連疾患について、この解析で因果関係を確認して、温泉入浴が疾患予防につながる可能性のある疾患群候補を割り出した。その結果、高血圧、高脂血症、うつ病、慢性肝炎、気管支喘息が候補として残った（表11）。

心筋症患者に対する温浴の効果：拡張型心筋症または虚血性心筋障害による慢性心不全患者32名（治療群16名、対照群16名、いずれもNYHAIまたはIII度）を対象に、入院温浴治療（40℃10分2週間）の効果を検証した。治療期間終了後、治療群において心機能マーカーであるBNPや炎症マーカーである高感度CRPが、対照群に比べ有意に低下していた。（図11）

糖尿病患者における炭酸入浴：同年齢層の24名の糖尿病患者を対象に、炭酸入浴剤入りの湯（~200ppm炭酸ガス）に連日4週間入浴（16名）した際の、血管内皮機能への影響を、通常浴の8患者と比較して検討した。その結果、血圧や血糖、HbA1cに変化はなかったが、脈波伝導速度の低下とHbA1c8.0%以下の患者での血管拡張が観察された。（表12、図12）

線維筋痛症患者への鉱泥浴の鎮痛効果：慢性疼痛性疾患である線維筋痛症患者16名に対する鉱泥浴の鎮痛効果を頸椎症、腰痛症など、他の慢性疼痛性疾患で鉱泥浴以外の理学療法を受けた患者9名での鎮痛効果と比較した。線維筋痛症患者は、全員鉱

泥浴治療を希望で来院したため、線維筋痛症患者群の中で鉱泥浴治療群と鉱泥浴非治療群でグループ分けすることが倫理的にできなかったため、やむを得ず鉱泥浴を行わない他の慢性疼痛性疾患患者を対照とした。4週間の40℃10分平日連日鉱泥浴入浴前後で比較すると、疼痛、うつ状態スケールの改善と、もともと正常範囲ながらCRPの更なる低下を有意に認めた（図13）。CRPの変化は、対照群には見られなかった。

ラット温浴実験：ダール食塩感受性ラットを4週間、通常餌、高食塩餌、高食塩+熱ショック蛋白90（HSP90）の阻害剤（17-DMAG）含餌+HSP90を与え、連日40℃10分、温浴ケージで入浴させた（図1）。その結果、連日温浴群で高血圧発症が部分的に抑制され、その効果はHSP90阻害剤で阻害された（表13）。また、心筋の抗老化酵素マーカーとしてのテロメラーゼ活性も高食塩食による活性低下が部分的に抑制され、その効果はHSP90の阻害剤で抑制された（図14）。

ヒト臍帯静脈内皮細胞高温培養実験：37℃、39℃、42℃の24時間培養でのテロメラーゼ活性および細胞機能もしくはアポトーシス関連の蛋白発現を追跡した。その結果、主として42℃で、テロメラーゼ蛋白や熱ショック蛋白発現の上昇やリン酸化p53の出現、抗アポトーシス効果が誘導されるなど抗アポトーシスに働くと考えられる一連の蛋白発現変化を認めた（図15）。

D. 考察

アンケート調査結果：まず粗データのうち生涯にわたる期間に関する解析から始め、男女別に温泉利用と関連する既往率を示す疾患を拾い上げ、ついで温泉利用法と最近1年間の既往との関連を割り出し、生涯分と最近1年分で同じ傾向を示すものを、温泉利用の結果既往率に差が生じたものと考えた。このようにして温泉の効能が期待できる疾患を絞り込んだ。この結果、高血圧、高脂血症、うつ病、慢性肝炎、気管支喘息が候補として残った。前半の検討で、候補疾患としたもののうち、虚血性心疾患と脳卒中については、温泉利用について過去1年以内の発症と生涯発症との比較で、全く変わらないか、あるいは逆の傾向が現れたため、疾患発症により、温泉の利用頻度が減少したもので、温泉利用が発症抑制につながったと言えなかったため候補から外さざるを得なかった。しかし、温泉入浴により高血圧や高脂血症の発症が抑制される可能性があれば、虚血性心疾患、脳卒中のいずれの発症抑制にもつながる可能性は残っている。本解析では、発症の結果温泉利用しなくなった集団の存在で、その傾向が打ち消されている可能性がある。このような視点から、高血圧、高脂血症に対する温泉の効果が伺えることから、これらの疾患がベースとなる動脈硬化性疾患の多く、すなわち虚血性心疾患、脳卒中、腎臓病、不整脈の一部など、についても、温泉利用による発症抑止効果が潜在的に存在すると予想される。泉質については、最終候補に残った疾患について、炭酸水素塩泉浴と塩化物

泉浴に有用性が認められた。炭酸水素塩泉では、詳しいメカニズムは不明ながら、炭酸による血管拡張効果から温熱浸透効果が高いことが効果につながった可能性を考えている。

心筋症患者に対する温浴の効果：

慢性心不全患者において、温泉治療によりBNPや高感度CRPが低下したことから、水浴の静水圧による心筋トレーニング効果に加えて、温泉特有の深部体温上昇効率の高い温熱効果による血管拡張による循環動態への影響から、心不全に伴う有害な全身性の炎症性因子の排出を促進している可能性が考えられる。慢性心不全の心臓リハビリテーションにおいて温泉プール浴が、特に有効であることを改めて示すものと考えている。先の疫学調査結果と対比すれば、温泉入浴は高血圧や高脂血症の予防のみならず、心疾患に対する治療効果も期待できると言える。

糖尿病患者における炭酸入浴：

炭酸入浴では、温浴による末梢血管拡張効果に加え、経皮吸収された炭酸ガスによる血管拡張作用が加わり、末梢循環が著しく改善されることが考えられる。これを一定期間繰り返すことが、血管内皮機能を改善し、末梢動脈を拡張させたものと考えられる。血圧への影響は認められていないが、今回の検討では、末梢小動脈への影響に留まり、中大動脈に影響を及ぼすには至っていない事によると推定している。本研究により、炭酸浴は血糖降下にはつながらないかもしれないが、末梢の動脈硬化の伸展抑

制には有効である可能性が示唆された。

線維筋痛症患者への鉱泥浴の鎮痛効果：

鉱泥浴は、比熱が低いために熱伝導効率が高く、真水の温浴や他種の温泉入浴に比べ、格段に深部体温が上昇する。当院では40℃10分以内の温浴として過度の深部体温上昇を防いでいるが、それでも利用者の多くで入浴後30～60分後も著明な発汗が続く。このことが、疼痛原因物質の対外排出を促している可能性があると考えている。またリラックス効果により、中枢性の疼痛緩和ももたらされている可能性があると考えている。今回の検討では、全員が他院で様々な投薬治療を試行された上で当院に来院しており、一般医家では難治性の線維筋痛症が対象であったといえる。調査人数は少ないものの、これらの患者で鉱泥浴治療により疼痛の程度が概ね半分ほどに低下していることは注目すべきである。本邦における本症の潜在患者数は200万人と言われる一方、本症と診断がついて病院に受診しているケースは、全体の1%にも満たないと言われており、今後本症への診療ニーズが急激に増大すると予想される中で、この結果により本疾患の治療における温泉治療の占める部分は大きなものとなることを示していると考えている。また、退院後鉱泥浴を一切行わない場合、3日から3週間程度で再び疼痛が元の程度にまで悪化するケースがほとんどで、連日鉱泥浴治療に通院できる患者以外の遠方の患者について鉱泥浴治療間欠期の対応が問題となっている。

ラット温浴実験：

本研究は、高血圧発症抑制効果を動物実験で示したものと言える。食塩過剰摂取による高血圧発症を完全ではないものの部分的に抑制していることが示されている。また、心筋そのもののテロメラーゼ活性が高まっており心筋のアポトーシスも抑制されていることが伺える。継続的温浴により心筋細胞機能の回復、長寿化がもたらされていることが示唆されている。これは、温泉疫学調査において見られた、温泉入浴による高血圧の低既往と平行する結果であり、温泉における高血圧の予防効果がさらに裏付けられたことになる。無論、本実験におけるラット温浴は真水温浴であるが、溶質を含む温泉水は真水より幾分比熱が下がるため、体温上昇効果がより高いと考えられるため、真水温浴以上の効果が期待できると考えている。

ヒト臍帯静脈内皮細胞高温培養実験：

39℃では、あまり変化が無かったが、42℃では、かなり劇的な変化が認められた。42℃は、深部体温で言えば、蛋白が一部凝固する可能性もある危険域にさしかかる温度であるが、抗アポトーシス効果が、一種のフォルミシス効果として現れている可能性がある。従って、温度をもう少し落として、短時間であれば、細胞にとって、さらに抗老化効果を含む好ましい効果を期待できると思われる。このような効果が、前述のヒトや動物実験結果に反映されていると考えられる。

E. 結論

温泉浴に高血圧、高脂血症、うつ病、慢性肝炎、気管支喘息の予防効果、動脈硬化の伸展抑止効果、慢性疼痛緩和効果、心機能の改善効果、体細胞の抗老化促進効果が伺える調査結果を得た。これは、疫学調査した以外にも、慢性心不全、線維筋痛症に対して、好ましい影響があることが示唆されたことになる。これらの疾患は、直接的、間接的に健康寿命、QOL に影響を及ぼす疾患である。それぞれの頻度も高いが、高血圧や高脂血症が動脈硬化性疾患につながることから、虚血性心疾患、脳卒中、慢性腎臓病、動脈硬化性閉塞症、呼吸不全、肝硬変、肝がんを裏側に含んでいると言える。これらの疾患は、超高齢社会を抱える本邦において、その予防と治療の一層の充実が求められているところであるが、社会の急速な高齢化に伴い、本邦の高齢者医療費は膨大化する一方である。これらの疾患の予防、治療に温泉治療を現在の医療システムに積極的に取り入れれば、医療費増大抑制を図ることができ、その医療経済的恩恵は計り知れないと考える。例えば、本研究の成果の一部を用いて、高血圧について概試算すると、降圧剤の市場規模は年間 1000 億円以上と言われるが、疫学調査結果に示したように温泉利用で 2%程度発症が抑止できれば、単純計算で年間 20 億円以上の節約になる。また、全国に潜在患者を含んで 200 万人と言われる線維筋痛症患者の QOL 低下は、家族や職場の社会活動にも影響を与え、その経済損失は 10 兆円を超えると試

算する向きもある。現在の一般的な消炎鎮痛剤の市場規模は年間数百億円と見積もられているが、線維筋痛症ではこういった薬剤が無効であることがほとんどであり、現在世界各国で開発中の新規鎮痛剤が日本国内に出回れば、鎮痛剤の国内市場が年間 2000 億円規模に拡大するとも言われている。また、線維筋痛症患者は 99%以上が潜在的患者と言われるが、受診率診断率が向上すれば、この新規薬剤の開発と相まって関連する医療費が爆発的に増大する可能性をはらんでいる。温泉治療でこの疼痛を半分程度に抑えることが出来れば、増大する医療費に歯止めがかけられると思われる。わが国は火山国であり、温泉は至る所に存在する。この地の利を生かし、現代医療において、温泉医療の実際的応用を展開することは、副作用が少なく、高齢者に優しく、医療費負担も少ないという、本邦が目指すべき医療の姿の具現化に大いに資するものであると確信している。

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6報、2015年に5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

(資料：アンケート用紙)

温泉と健康に関するアンケート

次の質問にお答え下さい。あてはまる番号に ○ をつけて下さい。カッコ内はわかる範囲で書き込んで下さい。また不明の場合は、「不明」とお書き下さい。

問1 性別

- ① 男性 ② 女性

問2 年齢

- ① 65～69歳 ② 70～74歳 ③ 75～79歳 ④ 80～84歳 ⑤ 85歳以上

問3 日頃温泉を利用していますか。 (※週1回以上温泉を利用される方は ① に ○ をつけて下さい。)

- ① はい ② いいえ (沸かし湯など)

 **問4から問9もご回答下さい。**



「① はい」と答えた方にお尋ねします。それはどのような温泉ですか。
ア・イ・ウ・エ から **1つ**選んで下さい。

ア) 温泉施設 (温泉名)
例：市営○○温泉 ・ 区営□□温泉 民間温泉施設など

イ) 自宅 《自家泉源》 (泉質)
※ 泉質がわかれば記入して下さい。

※
ウ) 自宅 《引き湯》 (お住まいの町名)

次の該当する給湯会社名等に ○ をつけて下さい。

- ① 日本地熱興業(株) ② (財) 別府市総合振興センター
③ 泉都温泉給湯(株) ④ 杉乃井リゾート(株)
⑤ (株) 岡本製作所(ラクテンチ) ⑥ 鉄輪温泉管理組合
⑦ その他() ⑧ わからない

エ) その他 《マンション等の共同浴場など》 (泉質)
※ 泉質がわかれば記入して下さい。

問4 温泉の利用頻度について (※ほとんど温泉に入らない方は ① に ○ をつけて下さい。)

- ① 月に1回以下 ② 週1回 ③ 週に2～3回 ④ 週4～5回 ⑤ 日に1回以上

問5 入浴時間 (浴槽につかっている時間の1日の合計)

- ① 10分以下 ② 11～20分 ③ 21～30分 ④ 31分以上

問6 温泉の利用期間 (※日頃温泉を利用していない方は①に○をつけて下さい。)

- ① 10年未満 ② 10～20年未満 ③ 20～30年未満 ④ 30～40年未満
⑤ 40年以上

問7 入浴する時間帯

- ① 午前9時より早い ② 9～12時 ③ 13～18時 ④ 19時～

問8 今までかかったすべての病気に○をつけてください。
(ここ1年で新たにかった病気には◎をつけて下さい。)

- ① がん ② 心筋こうそく・狭心症 ③ 不整脈 ④ 高血圧 ⑤ 脳卒中
⑥ 痛風 ⑦ ぜんそく ⑧ 糖尿病 ⑨ 高脂血症 ⑩ じん臓病 ⑪ うつ病 ⑫ 慢性
肝炎 ⑬ 膠原病 (関節リウマチなど) ⑭ アレルギー (病名)
⑮ その他の病気 (病名)

問9 がんにかかった方にお尋ねします。かかったすべてのがんに関し○をつけて下さい。
(ここ1年でかかったがんは◎をつけて下さい。)

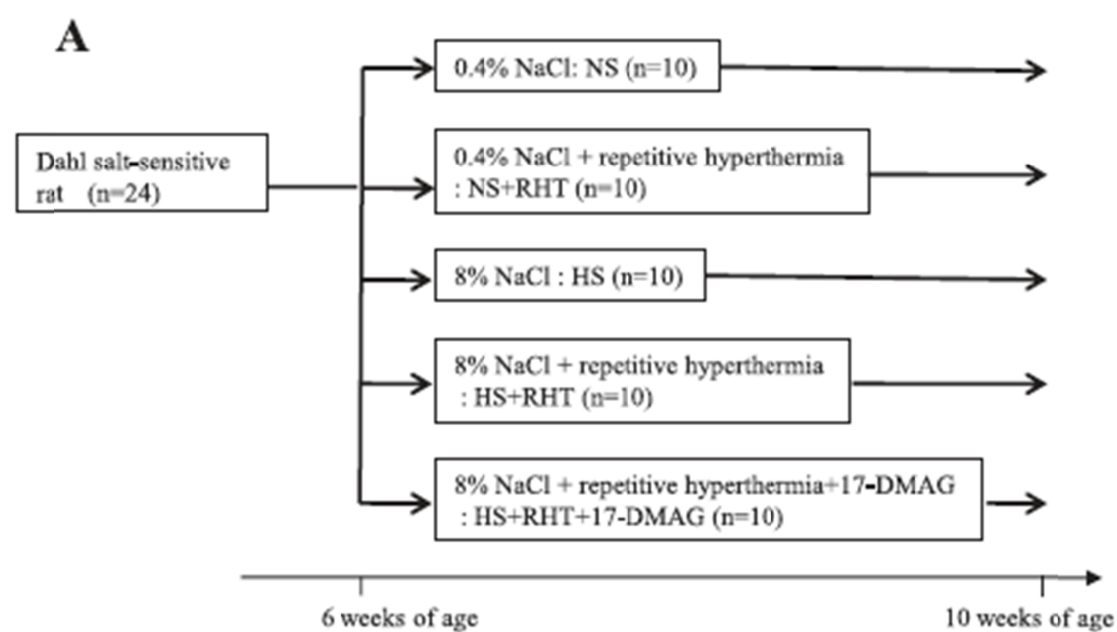
- ① 胃 ② 大腸 ③ すい臓 ④ 肝臓 ⑤ 乳房 ⑥ 子宮 ⑦ 卵巣
⑧ 肺 ⑨ 喉頭 ⑩ 甲状腺 ⑪ 皮膚 ⑫ じん臓 ⑬ ぼうこう ⑭ 前立腺
⑮ 脳しゅよう ⑯ 白血病・悪性リンパ腫 ⑰ 骨や軟骨 ⑱ その他のがん
(病名)

※アンケートに対するご意見やコメントなどございましたらご記入下さい。

[

ご協力ありがとうございました。

(図表)



B **Therapy of repetitive hyperthermia**

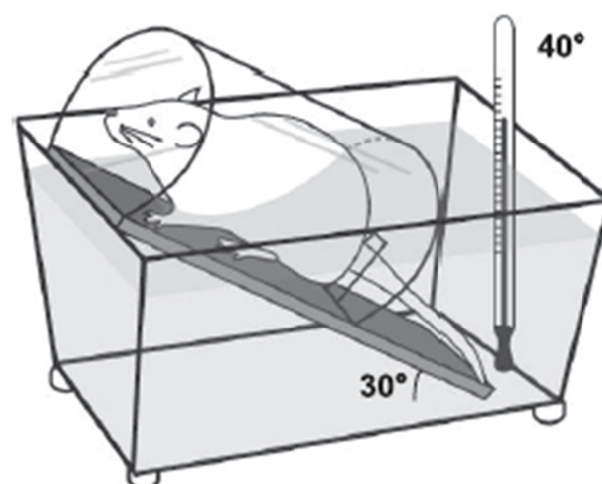


图1

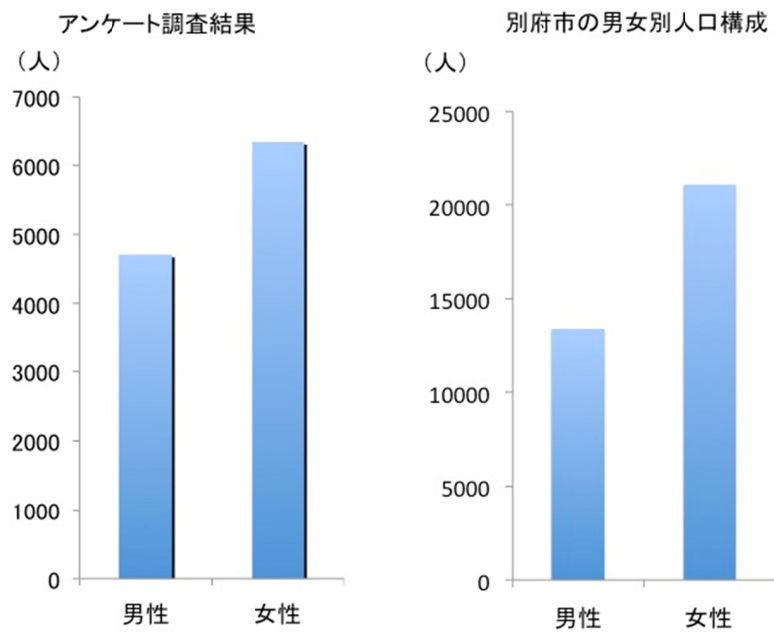


図2

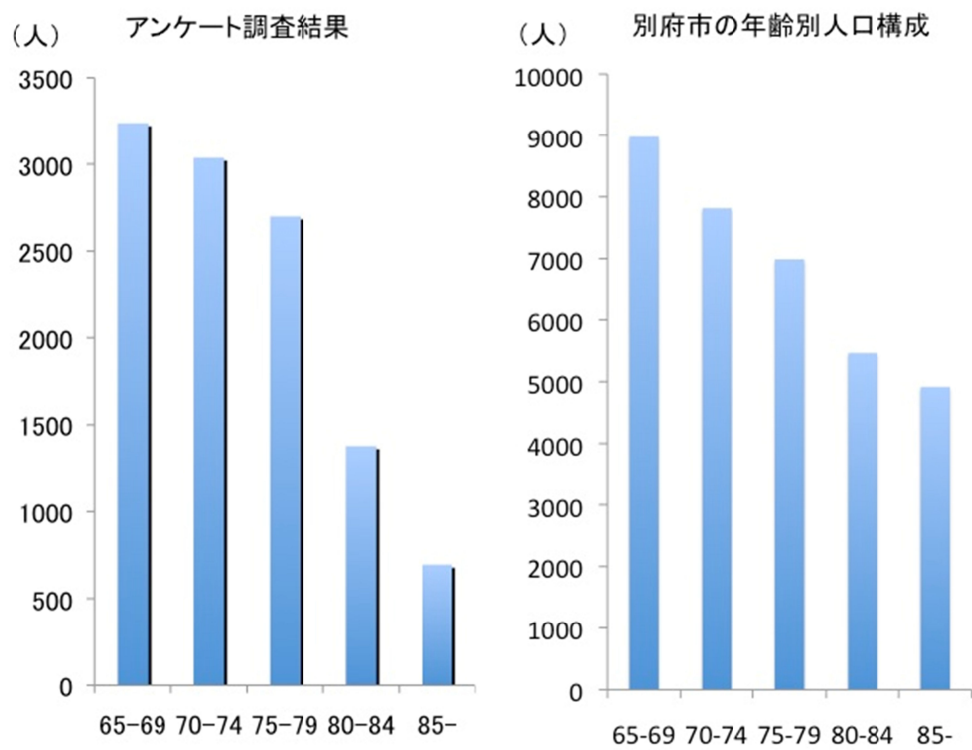


図3

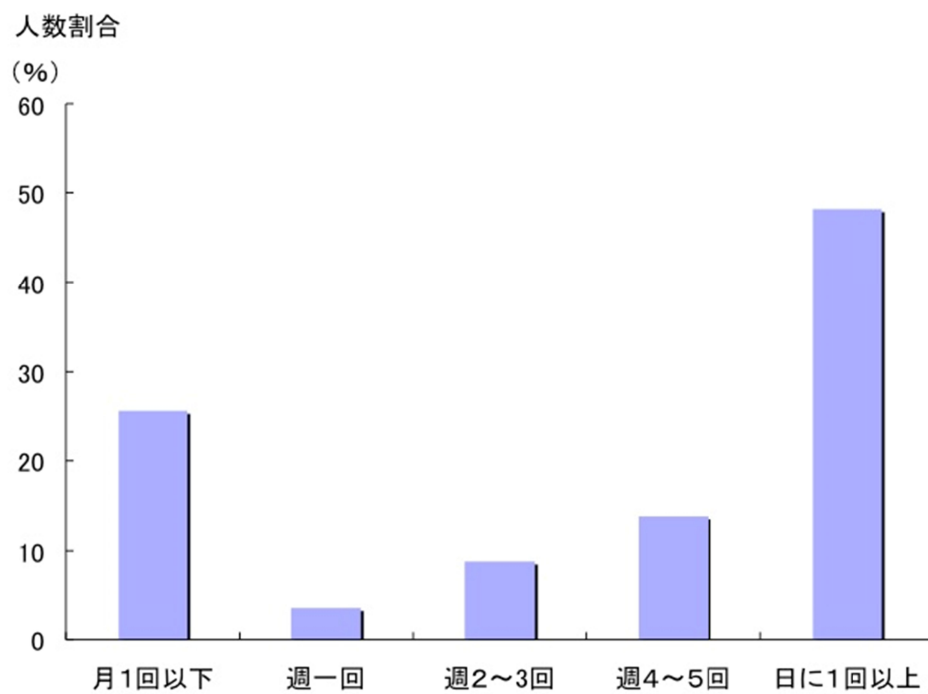


図4

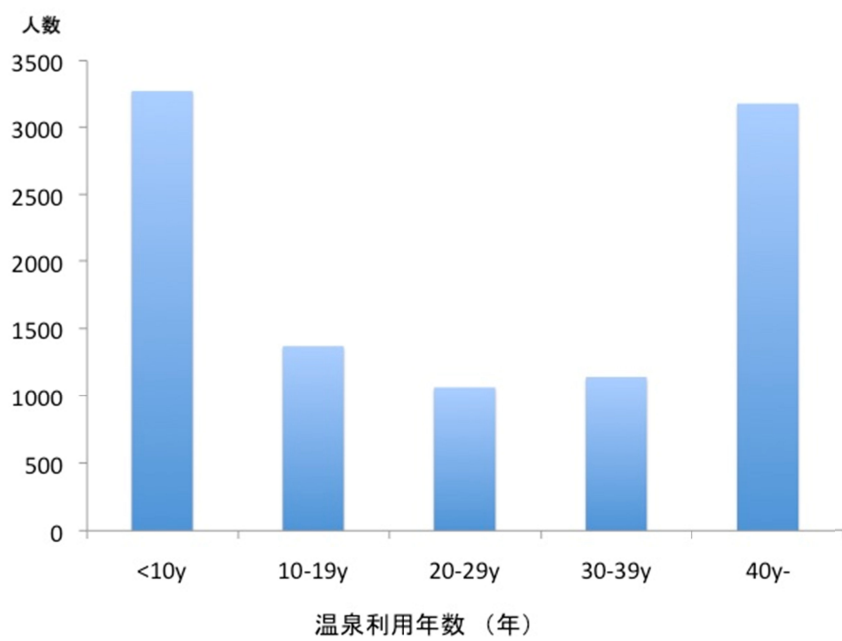


図5

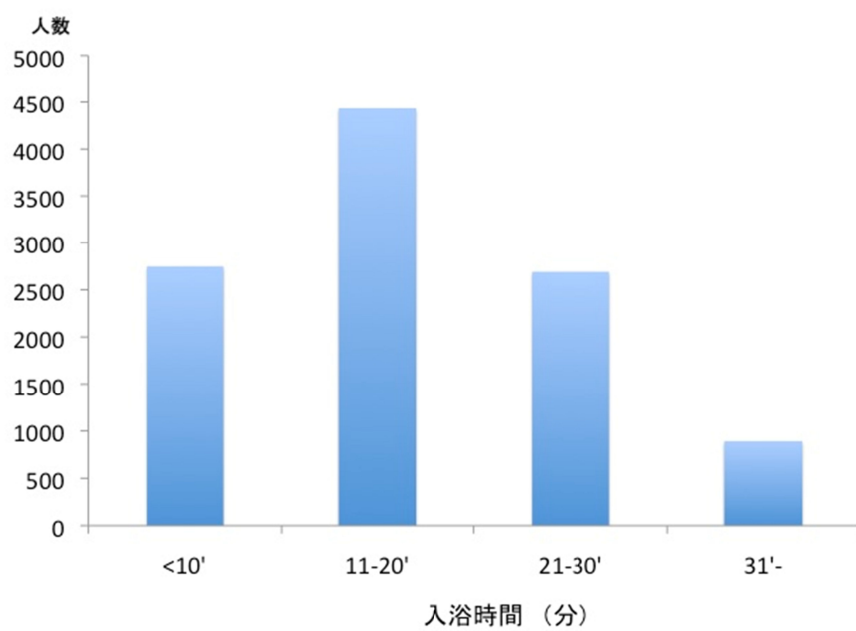


図6

毎日温泉利用している人の男女別割合

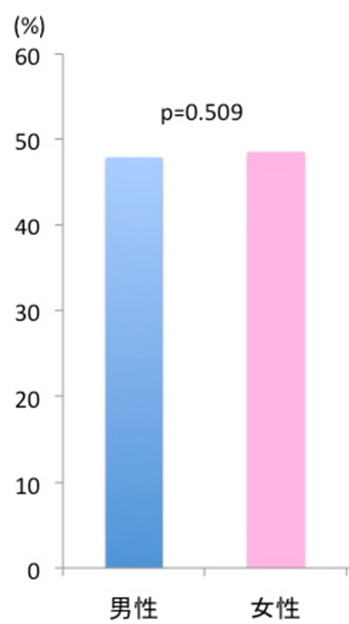


図7

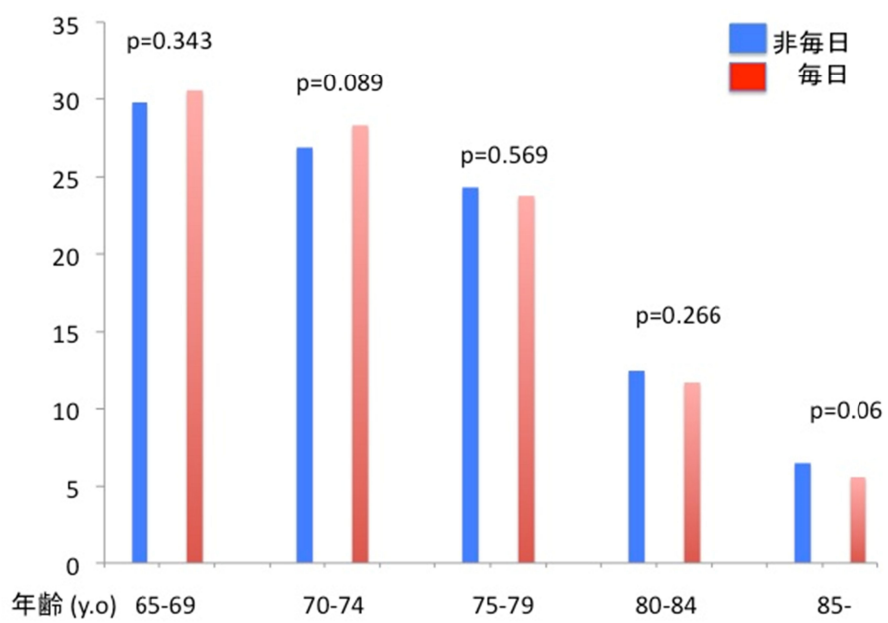


図8

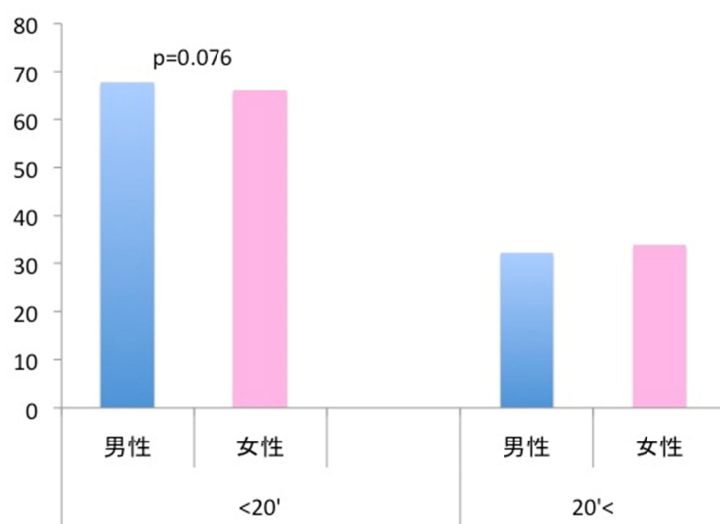


図9

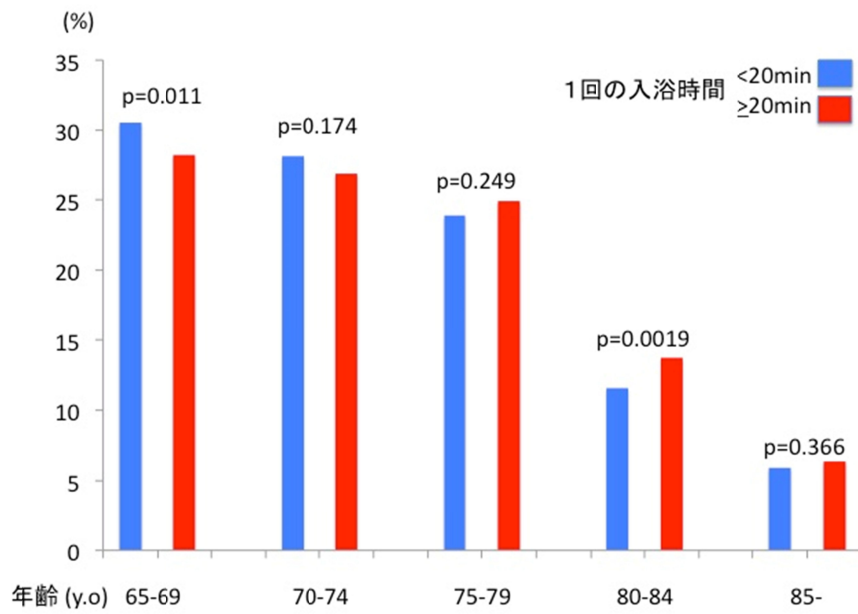


図10

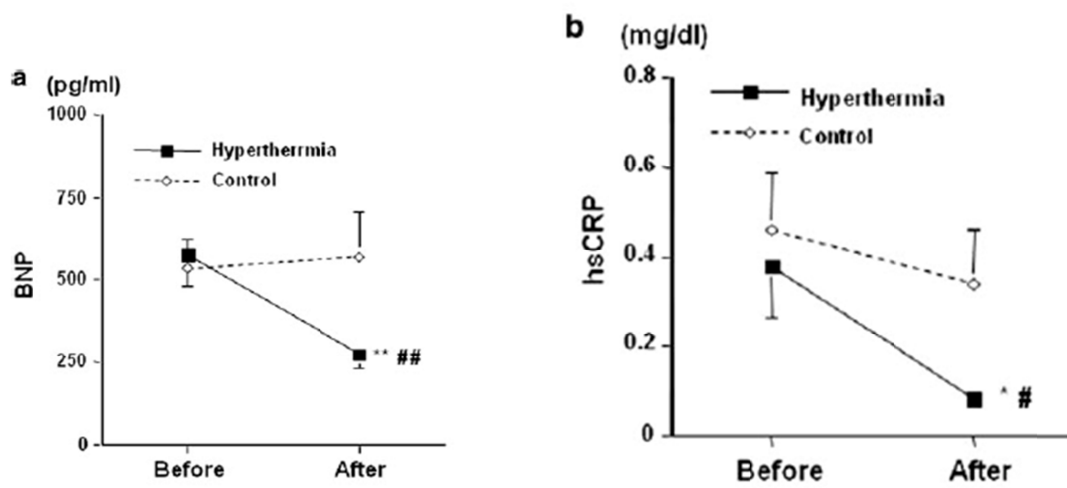


図11 慢性心不全患者の温浴治療の効果

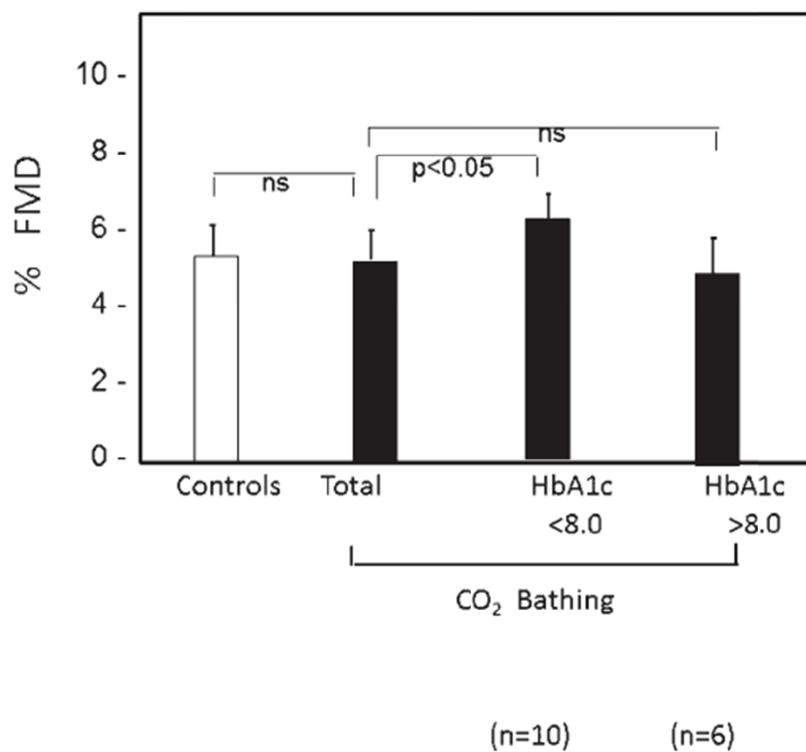


図12 炭酸浴治療による軽症糖尿病患者における前腕血管内皮機能の改善効果

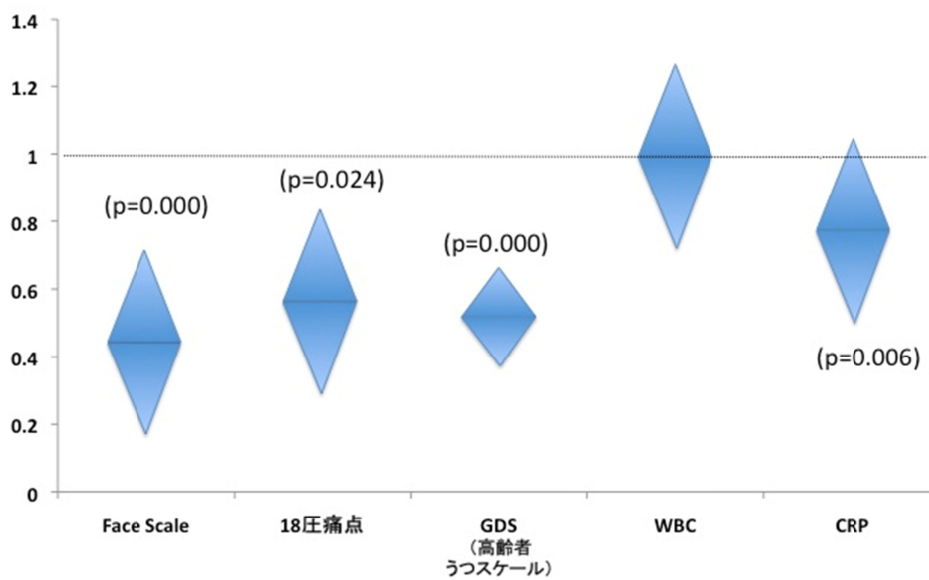


図13 鈣泥浴治療による線維筋痛症患者の疼痛緩和、うつ状態改善、抗炎症効果

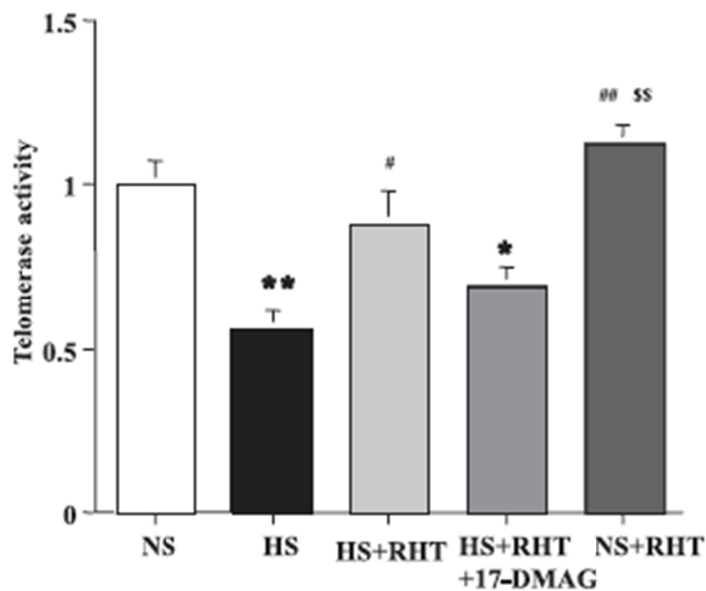


図14 高血圧発症ラットの高食塩食による心筋テロメラーゼ活性低下の反復温浴による回復
NS 対照、HS 高食塩食、RHT 反復入浴、熱ショック蛋白90阻害薬 17-DMAG

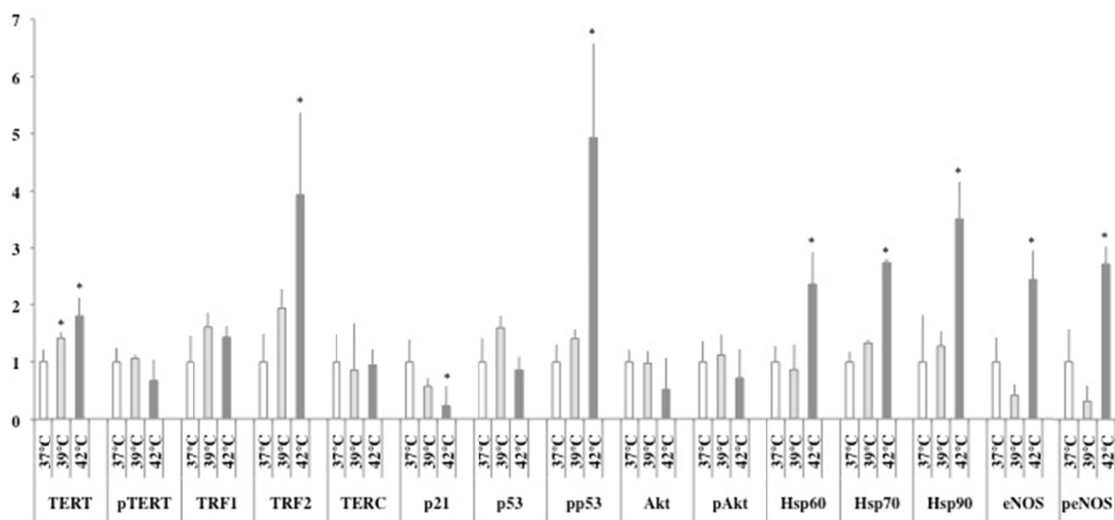


図15 ヒト臍帯静脈内皮細胞に対する高温培養条件下の老化関連遺伝子発現量変化
縦軸は37°Cでの発現量を1とした場合の比率 アステリスクは 37°Cに比べて有意差がある場合を示す

表1 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、連日利用と非連日利用の間で有意差のある場合を示している（以下表4まで同じ）

表2 温泉利用期間10年未満と40年以上別の連日利用者と非連日利用者間の疾患既往

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

表3 男性既往疾患別の温泉利用条件（浸漬時間 利用期間）ごとの利用割合

	浸漬<10 分	浸漬>20 分	期間<10 年	期間>40 年
全体	24.59	31.41	30.30	27.56
がん	23.53	30.88	32.19	26.14
虚血性心疾患	25.81	30.54	31.40	27.74
不整脈	26.65	28.31	33.88	25.83
高血圧	25.71	30.82	32.50	27.39
脳卒中	24.14	37.93	31.03	32.18
痛風	26.72	33.07	32.54	26.98
喘息	26.01	26.59	32.95	27.17
糖尿病	23.91	33.68	30.46	28.39
高脂血症	25.47	32.24	38.32	21.73
腎臓病	18.64	35.00	28.18	27.27
うつ病	34.62	24.36	33.33	14.10
慢性肝炎	22.68	30.93	32.99	27.84
膠原病	22.06	35.29	32.35	22.06
アレルギー	28.89	25.56	29.44	32.22

全体の平均値と比較して有意差がある場合を赤字で示してある（以下表10まで同じ）

表4 女性既往疾患別の温泉利用条件（浸漬時間 利用期間）ごとの利用割合

	浸漬<10 分	浸漬>20 分	期間<10 年	期間>40 年
全体	24.70	32.71	28.79	29.33
がん	26.43	31.48	28.96	30.81
虚血性心疾患	24.30	25.00	32.39	33.10
不整脈	26.53	31.84	30.41	31.22
高血圧	28.20	31.29	29.97	30.61
脳卒中	30.36	32.14	36.61	27.68
痛風	26.00	30.00	16.00	34.00
喘息	28.46	32.11	27.24	29.27
糖尿病	25.12	31.24	29.04	30.30
高脂血症	25.88	31.76	32.42	26.27
腎臓病	24.70	30.12	33.13	30.72
うつ病	22.56	24.39	37.80	20.73
慢性肝炎	21.43	34.82	29.46	36.61
膠原病	24.04	33.65	29.33	26.92
アレルギー	22.82	36.17	34.95	27.67

表5 男性既往疾患別の温泉利用時間帯別の利用割合

	9時前	9～12時	13～18時	19時以降
全体	12.54	10.75	40.46	32.83
がん	9.48	10.95	42.81	33.17
虚血性心疾患	11.18	13.98	41.51	30.75
不整脈	11.78	10.74	44.01	31.40
高血圧	13.21	10.87	43.10	30.11
脳卒中	13.22	17.24	47.13	18.97
痛風	16.40	8.20	43.92	29.10
喘息	13.87	12.14	42.20	28.32
糖尿病	13.22	11.15	41.95	30.46
高脂血症	10.28	9.81	42.76	35.51
腎臓病	12.73	14.55	38.64	29.55
うつ病	8.97	19.23	43.59	24.36
慢性肝炎	12.37	7.22	42.27	35.05
膠原病	16.18	10.29	30.88	41.18
アレルギー	12.22	11.67	37.78	36.67

表6 女性既往疾患別の温泉利用時間帯別の利用割合

	9時前	9～12時	13～18時	19時以降
全体	10.99	10.67	35.61	38.60
がん	10.10	11.78	37.04	37.04
虚血性心疾患	9.15	13.38	37.32	37.68
不整脈	9.18	10.41	39.80	37.35
高血圧	11.39	10.54	37.55	37.04
脳卒中	7.14	18.75	36.61	33.93
痛風	10.00	12.00	44.00	30.00
喘息	11.38	10.98	38.62	34.15
糖尿病	10.68	13.97	36.11	35.16
高脂血症	8.76	9.28	33.99	45.36
腎臓病	9.04	10.84	37.35	39.16
うつ病	10.98	14.63	38.41	27.44
慢性肝炎	13.39	6.25	33.93	42.86
膠原病	15.38	12.02	32.69	34.62
アレルギー	9.47	8.98	31.80	46.84

表7 男性既往疾患別の泉質別の利用割合

	単純温泉	塩化物泉	炭酸水素塩泉
全体	24.80	12.39	3.42
がん	26.14	12.25	2.78
虚血性心疾患	24.95	12.69	4.09
不整脈	24.59	11.36	3.31
高血圧	25.54	11.68	3.04
脳卒中	22.41	7.47	2.30
痛風	24.07	12.17	3.17
喘息	23.70	15.03	2.31
糖尿病	22.99	10.92	2.64
高脂血症	21.50	14.25	1.64
腎臓病	29.09	12.27	3.64
うつ病	19.23	6.41	3.85
慢性肝炎	22.68	10.31	1.03
膠原病	23.53	8.82	4.41
アレルギー	24.44	13.89	2.78

表8 女性既往疾患別の泉質別の利用割合

	単純温泉	塩化物泉	炭酸水素塩泉
全体	23.21	11.65	3.84
がん	25.08	11.78	2.86
虚血性心疾患	19.72	13.38	3.52
不整脈	22.24	12.65	5.31
高血圧	23.45	11.52	3.13
脳卒中	21.43	8.04	5.36
痛風	36.00	10.00	4.00
喘息	25.61	10.98	5.69
糖尿病	24.65	10.36	4.87
高脂血症	24.44	8.63	2.35
腎臓病	24.10	14.46	4.82
うつ病	19.51	7.32	4.88
慢性肝炎	20.54	12.50	2.68
膠原病	27.40	10.10	3.85
アレルギー	24.27	11.41	4.61

表9 温泉連日利用者と非連日利用者の過去1年以内に罹患した疾患数（男性）

	非毎日	毎日
がん	24	24
虚血性心疾患	9	7
脳卒中	0	3
高血圧	16	16
不整脈	3	5
痛風	9	4
喘息	2	1
糖尿病	12	10
高脂血症	3	2
腎臓病	3	2
うつ病	1	0
慢性肝炎	0	0
膠原病	2	1
アレルギー	0	4
全体	2335	2145

表10 温泉連日利用者と非連日利用者の過去1年以内に罹患した疾患数（女性）

	非毎日	毎日
がん	19	13
虚血性心疾患	3	3
脳卒中	1	2
高血圧	45	27
不整脈	5	5
痛風	2	2
喘息	4	3
糖尿病	11	12
高脂血症	8	5
腎臓病	5	1
うつ病	2	5
慢性肝炎	5	0
膠原病	5	4
アレルギー	5	1
全体	3021	2849

表11 疾病予防効果が期待で切る温泉の利用パターン

	男 性	女 性
<u>高血圧</u>	夜間入浴	毎日 10 分以上
<u>高脂血症</u>	長年の入浴 炭酸水素塩泉	長年の入浴 塩化物泉
<u>うつ病</u>	塩化物泉	塩化物泉
喘息	－	毎日
慢性肝炎	炭酸水素塩泉	－

下線の疾患項目は、年齢により温泉利用の差が生じないような年齢区分でも疾患予防効果が再確認できたもの

表12 炭酸浴による血圧、脈波の低減効果

	Controls (n=8)	CO ₂ bathing (n=16)	
		Pre-CO ₂	post-CO ₂
s-BP(mmHg)	141±14	134±11	134±14
d-BP(mmHg)	76±5.8	80±5.1	82±6.2
%FMD	5.4±.51	5.9±0.53	5.2±0.48
b-IMT(mm)	0.31±0.03	0.32±0.03	0.30±0.02
ABI(Rt)	1.16±0.06	1.23±0.08	1.17±0.06
ABI(Lt)	1.12±0.04	1.25±0.06	1.16±0.85
rt-PWV(m/sec)	1792±128	1840±125	1749±143 [†]
lt-PWV(m/sec)	1821±170	1879±132	1726±122 [†]
CVR-R(%)	2.33±0.17	2.68±0.12	3.65±0.25 [†]
BS(2hr;mg/dl)	148±14	162±12	168±18
HbA1c(%)	7.42 ±0.51	7.71±0.41	7.74±0.38

S-BP; systolic blood pressure, d-BP; diastolic pressure, % FMD: %flow mediated dilation, b-IMT; brachial intima-media thickness, ABI; ankle brachial index, PWV; pulse wave velocity, CVR-R (%); % coefficient of variation of R-R intervals, BS; blood sugar level. Data are means ± SD. *: p < 0.05 vs control subjects; † : p < 0.05 vs values at before.

表13 高血圧ラットに対する温浴の効果

	対照	高食塩食	高食塩食+温浴	高食塩食+温浴 +17-DMAG	対照+温浴
匹数	10	10	10	10	10
最高血圧 mmHg	126.3±2.2	202.6±5.3	169.9±3.3	179.6±5.3	123.6±3.3

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 Neurogene tics	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-H eart 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 with Parkinson ' s disease.	Ageing Res	4	61-66	2012
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	Hyperthermia by bathing in a hot spring improves the	Heart Vessels	13	774-782	2013

	K, Makino N.	cardiovascular functions and reduces the production of inflammatory cytokines in patients with chronic heart failure.				
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いて	日本温泉気候物理医学会雑誌	77	26-28	2013
13	Gardner M, Bann D, Wiley L, Cooper R, Hardy R, Nitsch D, Martin-Ruiz C, Shiels P, 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	1-8	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	2-9	3	2014
16	Guan JZ, Guan WP, Maeda T, Makino	Changes in telomere length distribution in low-dose	Mol Cell Biochem.	396	129-135	2014

	N.	X-ray-irradiated human umbilical vein endothelial cells.				
17	Maeda T, Guan JZ, Koyanagi M, Makino N.	Altered expression of genes associated with telomere maintenance and cell function of human vascular endothelial cell at elevated temperature.	Mol Cell Biochem.	397	305-312	2014
18	Maeda T.	The questionnaire about the hot sprong use and the anamnesis for Beppu resitents aged 65 and over.	J Jpn Soc Balneol Climatol Phys Med	77	520-521	2014
19	J-ZGuan, W-P Guan, T Maeda, XG,Wan, N Makino.	Patients with multiple sclerosis show increased oxidative stress markers and somatic telomere length shortening.	Mol Cell Biochem	400	183-187	2015
20	T Maeda, N Makino.	Hot-spring-bathing accelerates wound healing of pressure ulcer of an unconscious patient.	Appl Cell Biol	4	1-3	2015
21	T Maeda, N Makino.	Hot spring footbath is effective for low back pain.	Appl Cell Biol	4	4-5	2015
22	N Makino, T Maeda, N Abe.	Effects of Immersion in Artificial Carbon Dioxide on Endothelial Function Assessed with Flow-Mediated Dilation in Patients with Type 2 Diabetes.	J Jpn Soc Balneol Climatol Phys Med	78	1-9	2015
23	Makino N, Oyama J, Maeda T, Koyanagi M, Higuchi Y, Tsuchida K.	Calorie restriction increases telomerase activity, enhances autophagy, and improves diastolic dysfunction in diabetic rat hearts.	Mol Cell Biochem.	403	1-11	2015