

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

大塚吉則、中谷 純
北海道大学保健管理センター
及川隆司
国立弟子屈病院

Stress Relieving Effect and Immunological Changes by Balneotherapy with a Simple Thermals

Yoshinori OHTSUKA, Jun NAKAYA
Health Administration Center, Hokkaido University
Takashi OIKAWA
Teshikaga National Hospital

Summary

It is reported that changes in immunological system are one of the underlining mechanisms of balneotherapy effects. Since there is no study concerning the mechanisms how balneotherapy with a simple thermals works, we tried to examine both the changes of immunological functions and stress relieving effect of balneotherapy. Fourteen inpatients (mean age 63 years) suffering from such as cerebrovascular diseases participated in the present study. Before and after 6-week balneotherapy, lymphocyte subset counts, levels of cytokines (IL-4, IL-6, IF- γ etc.) were determined and lymphocyte blastogenetic tests were also performed. In addition, stress barometers (urinary 17-ketosteroidsulfate (17KSS) / 17hydroxycorticosteroid (17OHCS)) were measured. As a result, no significant changes in cytokine levels were observed. Percentage of T cell count decreased and that of B cell increased. Percentage of suppressor T cell count decreased and that of helper and killer T cell tended to increase (not significant). Lymphocyte blastogenetic tests by ConA and PWM showed enhanced responses and urinary 17KSS / 17OHCS levels increased after balneotherapy. From these findings, it is suggested that 6-week balneotherapy with a simple thermals has a potential of augmenting immunological functions and also possesses stress relieving effect.

I 緒言

温泉療法の作用機序の一つに免疫系への影響が挙げられており、短期温泉浴のもたらず影響に関する報告¹⁻⁴⁾や、3週間以上にわたる長期間の温泉療法前後での変化を検討した報告^{1, 5, 6)}が認められている。しかしながら単純泉における温泉療法による影響を検討した報告は渉猟し得た限りでは見当たらない。さらには温泉療法の有効性は単純泉においても認められているが、特定の有効成分含量の少ない単純泉と、真湯での毎日の入浴との相違がはたして存在しているのかという疑問がしばしば提起される。そこで今回、単純泉を利用した温泉療法前後で免疫機能の変化を検討し、同時にストレスパロメーター^{7, 8)}を測定して温泉療法の脱ストレス作用を検討したので報告する。

II 対象と方法

国立弟子屈病院に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、Table 1)を対象に、前もってインフォームドコンセントを得た後に、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℃の温泉プールでの水中運動を30分間、体調に応じて一日1~2回行った。

温泉療法前後において早朝空腹時に末梢血を採血し、リンパ球サブセットのCD2、CD19(T、B cell); CD4、CD29: CD4、CD45RA(helper, suppressor inducer, naive); TCR γ δ 、CD3(heat shock protein 関連); CD8、CD11b(suppressor, killer, NK); CD57、CD16(NK 活性); CD4、CD8(helper, suppressor)とサイトカイン関連値(IL-4、IL-6、soluble-IL-2 receptor、インター

フェロン γ)を測定し、またConA、PWM、PHAなどの刺激によるリンパ球幼弱化学験も行って免疫機能を評価した。

同時に温泉療法の前後で就寝時から翌朝起床時までの夜間尿を畜尿して、尿中17-ケトステロイド硫酸(17KSS)値、17-ヒドロキシコルチコステロイド(17OHCS)値と尿中クレアチニン値を測定し、ストレスパロメーター(17KSS/17OHCS)の変化を検討した。ストレスパロメーターの単位は年齢を一致させた正常対象者群に対するパーセント表示で示した。

採血は各項目別に5名からサンプルを得ることができ、ストレスパロメーターの検査は8名において行うことができた。統計学的処理はPaired t-testを用いて行い、 $p < 0.05$ をもって有意とした。結果は平均±SDで表した。

III 結果

6週間の温泉療法により、患者11名のBarthel indexは平均64.5から76.8へ改善した(Table 1、 $p < 0.02$)。

IL-4、IL-6、soluble-IL-2 receptor、インターフェロン γ 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(データは示さない)。

リンパ球サブセットではT細胞割合の減少(Fig.1a、 $p < 0.05$)、B細胞割合の増加(Fig.1b、 $p < 0.05$)が認められた。NK活性の変化をFig. 2に示す。比較的活性度の低いNK細胞割合の減少(Fig.2a、 $p < 0.02$)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(Fig.2b、c)。また、suppressor T細胞割合は有意に減少し(Fig.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(Fig.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

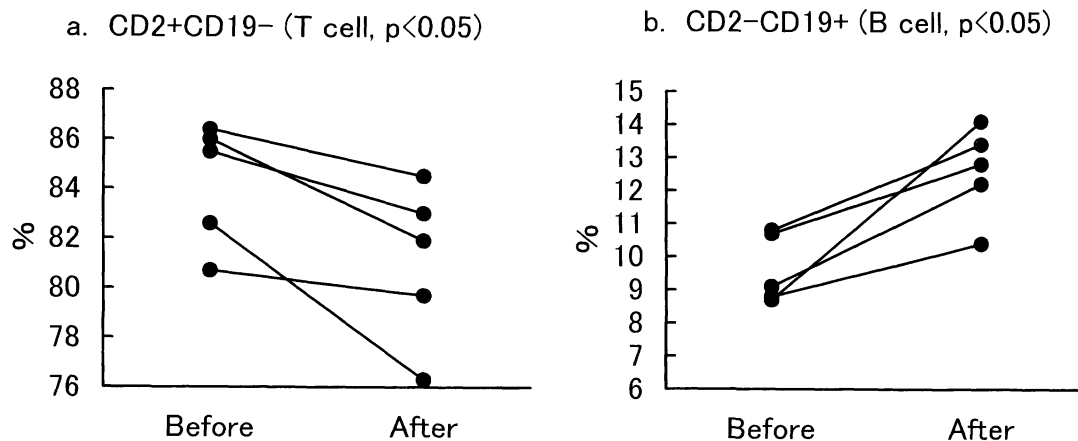


Fig. 1 Changes in lymphocyte subsets (T, B cells) after 6-week balneotherapy with a simple thermal.

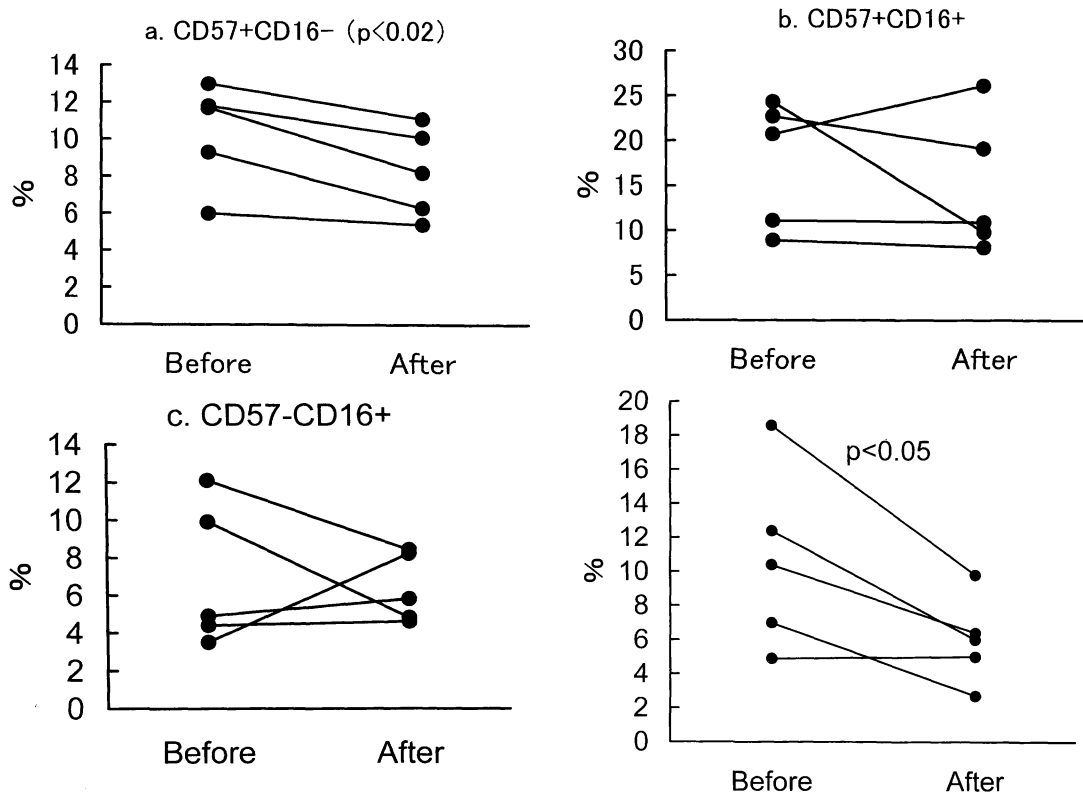


Fig. 2 Changes in NK cell subsets
 a. low NK activity
 b. moderate NK activity
 c. high NK activity

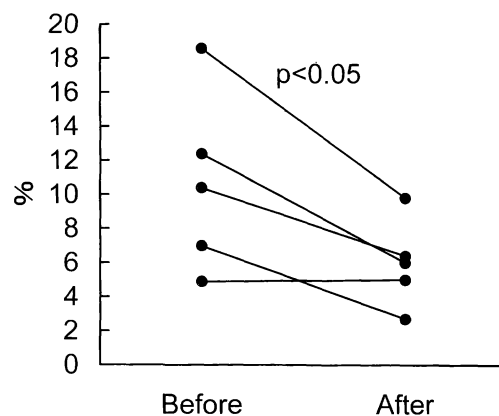


Fig. 3 Changes of suppressor T cell (CD11b+CD8+) subset

Table 1 Characteristics of the patients

Name	Age	Sex	Disease	BI Before →After	S/OH Before →After
UK	54	M	Cerebral hemorrhage, rt. Hemiplegia	55→75	29→74
KI	65	M	Cerebral hemorrhage, lt. Hemiplegia	85→85	13→83
SS	72	F	Subarachnoidal hemorrhage	-	-
SM	51	F	Thalamic hemorrhage, lt. Hemiplegia	70→80	-
DM	56	F	Cerebral infarction, rt. Hemiplegia	65→85	20→33
TS	72	M	Cerebral infarction, Cerebellar infarction, rt. Hemiplegia, Parkinsonism	95→95	-
TT	61	M	Spinal infarction, Spinal stenosis, Tetraplegia	75→80	-
TK	62	M	Cerebral infarction, lt. Hemiplegia	45→65	25→36
NC	76	F	Cerebral infarction, lt. Hemiplegia	55→50	25→31
MR	54	F	Cerebral hemorrhage, lt. Hemiplegia	30→75	15→22
MR	72	M	Cerebral infarction, Paraplegia, Parkinsonism	-	-
YH	66	M	Spinal cord injury, OPLL, lower limbs paraplegia	-	-
YM	54	M	Cerebral infarction, lt. Hemiplegia	90→95	53→71
YH	62	M	Putamen hemorrhage, lt. Hemiplegia	55→70	35→63

BI: Barthel index

S/OH: Urinary 17KSS/17OHCS, percentage compared with the values from age matched normal controls

OPLL: Ossification of posterior longitudinal ligament

- : not done

かった ($p=0.11$, データーは示さない)。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 (データーは示さない)。

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 (データーは示さない)、ConA (Fig.5, $p<0.03$)、PWM (Fig.6, $p<0.05$) 刺激によるリンパ球幼弱化反応の有意の亢進が認められた。

また、ストレスバロメーターは全例で増加し、平均 $26.9 \pm 4.5\%$ から $51.6 \pm 8.3\%$ へと有

意の上昇を示した (Table 1, Fig.7, $p<0.02$)。

IV 考察

温泉療法・温泉入浴および温泉水そのものが免疫機能に影響を与えていることは以前から報告されている⁹⁾。しかしながら、リンパ球サブセットの変動を検討した報告は最近になってからである。Watanabe ら¹⁾ は 42°C 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

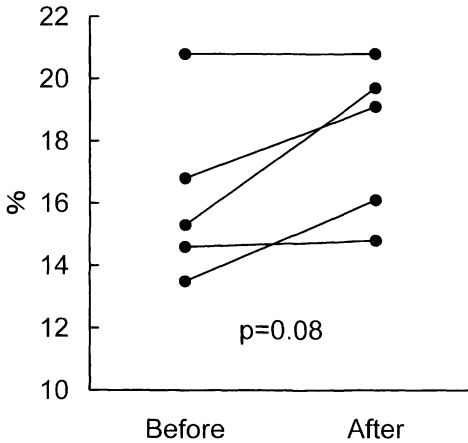


Fig. 4 Changes of killer T cell (CD11b-CD8+) subset

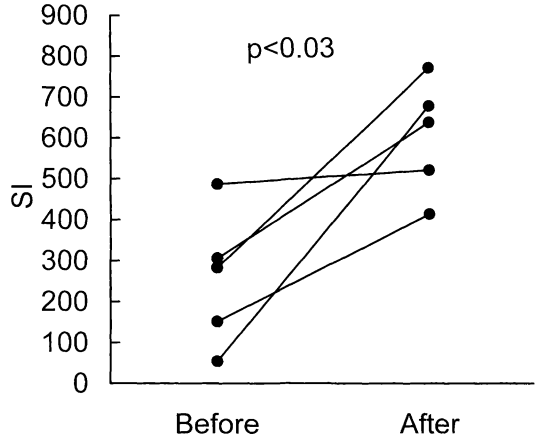


Fig. 5 Changes of stimulation index (SI) by ConA

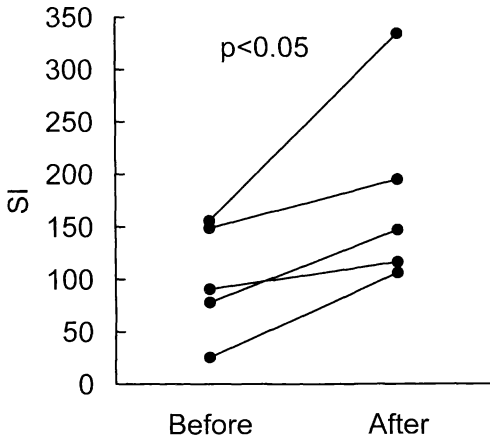


Fig. 6 Changes of stimulation index (SI) by PWM

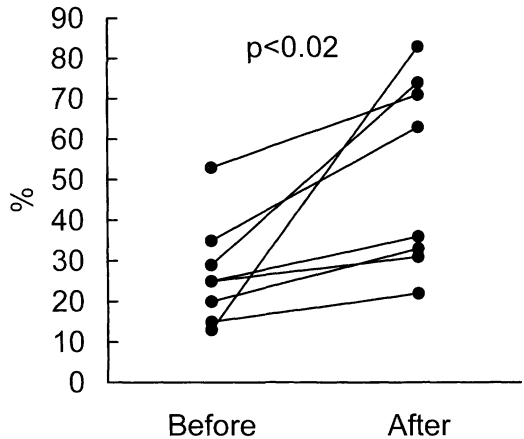


Fig. 7 Changes of stress barometers (17KSS/17OHCS) % : compared with age-matched controls

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っており一過性的変化であった。温泉療法では1回入浴の繰り返しが行われるので、これら免疫担当細胞の変動が持続する可能性があるが、実際今回の検討と一致したのはT細胞割合の減少のみであった。泉質、入浴回数、対象患者の相違などがこの差に影響を与えている可能性がある。しかしながら1回入浴の際に認められた変動は健康人における運動やストレス時の反応と同じ現象であり¹⁾、今回の検討での変化

はやはり温泉入浴を繰り返し、周りの自然環境の影響も加わる温泉療法の効果であると思われる。

また、健康人を対象に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²⁻⁴⁾。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。今回の対象者はすべて51歳以上であったが、上述の変化とは一致しなかった。また、今回の実験では白血球分画による対象者の分類は行わなかったため、その差は比較できない。彼らの実験では午後4時に採血し、その夜1～2回と翌朝に1回の入浴後、午後4時に採血を行うという方法をとっている。この方法では連浴の効果を見るには入浴回数が少なく、1回入浴の効果を見るには採血までの時間が空きすぎており、その間の日常生活の影響がかなり加味されている可能性があり、今回や他者の実験結果とは比較できないかもしれない。

次に、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）での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いう報告¹⁾や、健康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⁵⁾。また、寒の地獄温泉（13℃、単純硫化水素泉）での3週間の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比の減少傾向が認められている⁶⁾。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は、リンパ球サブセットなどの更に詳細な検討が必要だが、免疫反応を抑制する方向に働くように思われる。一方、今回の単純泉における6週間の温泉療法の検討では、suppressor T細胞割合が減少し、細胞障害性のkiller T細胞割合の増加傾向、CD4/CD8比の上昇傾

向が認められ、さらにはConA、PWM刺激に対する反応性の増強などがあり、免疫機能を高めている可能性が示唆された。一方、NK細胞割合の減少が認められたが、比較的活性の低いNK細胞の減少がその原因であると思われ、NK細胞の変化に関しては免疫機能への影響は少ないものと考えられる。

倉林ら¹⁰⁾は免疫機能の増強は理学療法を行った場合にも認められると報告している。一般に脳血管障害患者の温泉療法では、陸上、水中運動はもとより、各種理学療法を併用することが多く、今回の患者群でも施行している。したがって今回の変化を温泉療法の効果とするには、厳密には温泉入浴を行わず、温泉プールでの水中運動も行わない都会型のリハビリテーションを行った場合と比較検討する必要がある。しかしながら理学療法を併用したからといって温泉療法の影響を否定する根拠にはならないし、理学療法の併用もまた温泉療法の一部とも考えられる。温泉療法により内分泌・代謝系、自律神経系の機能は7日から10日周期でリズム性を持って正常化してくることが知られている¹¹⁾。今回の単純泉における温泉療法では、このいわゆる温泉療法の総合的生体調整作用（非特異的変調作用）が生体が本来持っている自然治癒力・生体防御能を刺激して、免疫機能を高めたものと考えられる。

ストレスの度合いを示す代表的な指標として副腎皮質ホルモンがあるが、14日間の温泉療法後に血中コルチゾール値の正常化したことが報告されている¹²⁾。一方、西風ら^{7, 8)}はストレスは生体を摩耗させるように働き、その際上昇してくるコルチゾール（尿中代謝産物は17OHCs）を摩耗関連物質として捉え、摩耗した状態から生体を修復させる物質として尿中17KSS（DHEA-S：デヒドロエピアンドロステロン硫酸の代謝産物）を修復関連物質として見出した。つまり17KSSは17OHCsと異なり、ストレス時に低下し、健康時に上昇することを示し、

17KSS/170HCS(S/OH)比をストレスバロメーターとして提唱した。この S/OH 比は肉体的な疾患である心筋梗塞、脳梗塞、各種臓器の悪性腫瘍などの罹患時に低下するばかりでなく、家庭・仕事での悩み事・心配事など心理社会的ストレスに対しても反応して低下することが知られている。今回の検討では、測定し得た全例において S/OH 比が上昇しており、単純温泉においても温泉療法における脱ストレス作用が証明されたと考えられる。この際、Barthel index が改善していない例や低下している例においても S/OH 比が上昇しており (Table 1)、肉体的な機能改善による S/OH 比の上昇ばかりでなく、今回の単純泉での温泉療法では精神的なストレスも軽減していることが示唆される。この温泉療法の脱ストレス作用が免疫機能の亢進作用に関係している可能性があるが、詳細は不明であり今後の検討課題である。また、今回の検討では統計に用いた例数が少なく、さらに症例数を増やして検討する必要があると思われる。

V 結論

単純泉における6週間の温泉療法は免疫機能に影響を与えてその機能を高めるように作用し、同時に脱ストレス作用も有することが示唆された。

VI 謝辞

この研究は日本健康開発財団の助成により行った。

(本研究の要旨の一部は第66回日本温泉気候物理医学会総会シンポジウムで報告した)

参考文献

- 1) 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.
- 2) 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—量的変化—. 日温気物医誌 1999 ; 62 : 129-134.
- 3) 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.
- 4) Kitada Y, Wan W, Matsui K, et al. : Regulation of peripheral white blood cells in numbers and functions through hot-spring bathing during a short term—studies in control experiments—. J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol 2000 ; 63 : 151-164.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 西風脩, 古屋悦子: ストレスと抗コルチゾールホルモン—組織修復マーカーとしての17-ケトステロイド硫酸抱合体—. 産業医科大学雑誌 1998 ; 20 : 273-295.
- 8) 西風脩, 古屋悦子: 高齢者のストレス対応. 日老医誌 2000 ; 37 : 68-73.
- 9) 大塚吉則: 温泉入浴の免疫機能に与える影響. 温泉療法—癒しへのアプローチ—, 大塚吉則著, 南山堂, 東京, 1999 ; p36-38.
- 10) 倉林均, 久保田一雄: 理学療法の脳血管障害患者のリンパ球サブセット, リンパ球反応性及び血清サイトカイン濃度に及ぼす影響. 日温気物医誌 1998 ; 62 : 12-13.
- 11) 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, 東京, 1990 ; p217-222.
- 12) 鈴木仁一: 温泉利用ストレス保養学の構想. 心身医療 1991 ; 3 : 102-110.