



Title	川湯硫黄泉飲泉による血糖値に及ぼす影響
Author(s)	西川, 浩司; Nishikawa, Kouji; 大塚, 吉則 他
Citation	日本温泉気候物理医学会雑誌, 67(2), 59-70
Issue Date	2004-02-01
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/44175
Type	journal article
File Information	NOKB67-2_59-70.pdf



川湯硫黄泉飲泉による血糖値に及ぼす影響

西川浩司¹⁾、大塚吉則²⁾

1) 医療法人社団平成会川湯温泉病院

2) 北海道大学保健管理センター

Effects of Hot Spring Water Drinking on Blood Glucose Levels in Kawayu Spa

Kouji NISHIKAWA¹⁾ Yoshinori OHTSUKA²⁾

1) Kawayu Onsen Hospital

2) Health Administration Center, Hokkaido University

Summary

We investigated the effects of hot spring water drinking in Kawayu on blood glucose levels and insulin secretions. Kawayu hot spring water is characterized “acid alum vitriol hydrogensulfide” with a pH of 1.98. First, a glucose tolerance test (GTT) was performed on eight non-diabetic people and nine diabetic patients after drinking of tap water or Kawayu hot spring water at a one-week interval. Plasma glucose levels after pre-drinking spring water showed significantly ($p=0.05$) decreasing compared with those after pre-drinking tap water. Serum immunoreactive insulin (IRI) levels after pre-drinking hot spring water were tend to be higher at the early phase of GTT than those after pre-drinking tap water. And, we confirmed the correlation between the total decreasing of blood glucose levels and the reactions of insulin secretion at early phase of GTT after spring water drinking. Second, GTT was performed on seven diabetic patients before and after four-week drinking of Kawayu hot spring water. The results showed that hemoglobin A1c levels and total cholesterol levels were decreased significantly ($p<0.05$). Total blood glucose levels of tested GTT were, however, almost similar before and after drinking treatment. These findings suggest that drinking of Kawayu hot spring water is beneficial for diabetic patients.

I 緒言

硫黄泉飲泉の糖尿病に対する効果は以前より知られていたが、科学的に証明した研究は少ない。欧州では入浴運動療法とあわせて温泉水の飲泉が疾患の治療に対して積極的に行われている。我が国において、古来より温泉入浴療法は盛んであり、研究もされその成果をあげている。しかし、飲泉療法に関しては一部の地域でのみ行われているに過ぎない。また、実際の飲泉方法について、個々がそれぞれ温泉水の飲泉量や期間等を決めている場合が多く専門医の指導のもと飲泉療法を行える施設はほとんどない。そこで、我々は、飲泉の適応として糖尿病との記載がある川湯硫黄泉を飲泉させ被験者の血糖値等にどのような影響を及ぼすかを検討した。

II 対象及び方法

1. 川湯硫黄泉

北海道川上郡弟子屈町川湯温泉御園ホテル飲用硫黄泉を使用し、今回の検討を行った。川湯硫黄泉の泉質は酸性含硫黄-鉄(II)-ナトリウム-アルミニウム-硫酸塩・塩化物泉(硫化水素型)であり、泉温54.1℃、pH 1.98の酸性低張性高温泉である。

2. 対象患者及び方法

1) 一回飲泉試験

非糖尿病患者8例、糖尿病患者9例の計17例(男性8例、女性9例 24~84歳:平均60.8歳)の被験者に同意を得て、対照試験としてお湯200mlを飲んだ後に75g経口ブドウ糖負荷試験(GTT)を実施(対照試験)し、1週間後、お湯のかわりに川湯硫黄泉5倍希釈水200mlを飲用させGTTを実施(一回飲泉試験)した。なお、前日夜9時以降の飲食は禁止し、検査当日の食事、インスリンの皮下注射および服薬は中止した。本研究でのGTTは、空腹時を前として採血し、その後お湯・硫黄泉をそれぞれ30分かけて飲用させ採血を行い0分とした。0分の採血後速やかに75gブドウ糖

(トレーラン[®]G75)を経口摂取させ、30・60・90・120・180分後採血を行った。

2) 長期飲泉試験

空腹時血糖値およびヘモグロビンA1c(HbA1c)の推移が比較的一定で、試験前約1ヶ月以上治療内容が変わっていない糖尿病患者7名(男性1名、女性6名 年齢67~84歳:平均76歳)に対し検査に同意を得て、4週間連日5倍希釈川湯硫黄泉を200ml朝・夕食30分前に飲泉させた。飲泉終了翌日に対照試験同様お湯200mlを飲んだ後GTTを行った。検査条件、採血回数は対照試験・一回飲泉試験と同様である。

また、長期飲泉試験前及び終了時の、HbA1c、総コレステロール(T-Cho)、中性脂肪(TG)、HDL-コレステロール(HDL-Cho)値を測定した。HbA1cに関しては、長期飲泉終了時よりさらに4週間後(この間の飲泉は行っていない)追加測定を行った。なお、この期間中、糖尿病・高脂血症に関しての治療や食事内容の変更は行っていない。

3) 川湯御園ホテル飲用硫黄泉の水質検査

今回使用した川湯温泉御園ホテル飲用硫黄泉の水質検査をエヌ・エス・環境科学株式会社(本社:札幌)に依頼した。

4) 統計学的検討

対照試験と一回飲泉試験における時間経過ごとの血糖上昇値及びインスリン増加値の平均値に対して、繰り返しのない二元配置分散分析を用い解析した(Fig.1-a,b,c,2)。他の統計学的な検討はFig.5を除きStudentのt検定を用いた。今回、すべての統計学的検討に関して、 $p \leq 0.05$ を有意とした。

III 結果

1. 一回飲泉試験

対照試験・一回飲泉試験GTTの結果、採血0分を基準とした血糖増加値が時間経過でどのように変化したかをグラフに示す(Fig.1-a:全17

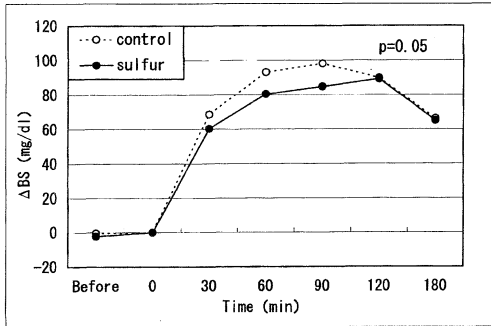
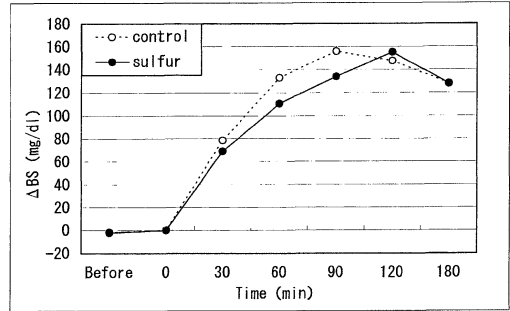


Fig.1-a Changes in plasma glucose levels (BS) of glucose tolerance tests performed for all 17 subjects.

Glucose tolerance tests were performed after drinking tap water (control) or Kawayu spring hot water (sulfur) at one-week interval. Data are shown as mean values. Spring water was 5 times diluted with hot water.



p=N.S : not significant

Fig.1-c Changes in plasma glucose levels (BS) of glucose tolerance tests performed for nine diabetic patients.

Data are shown as mean values.

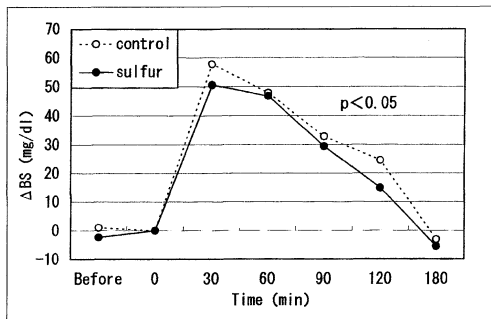
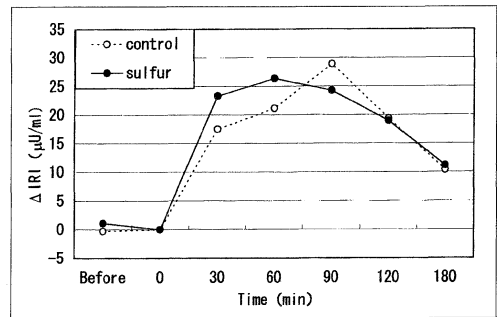


Fig.1-b Changes in plasma glucose levels (BS) of glucose tolerance tests performed for eight non-diabetic people.

Data are shown as mean values.



p=N.S : not significant

Fig.2 Changes in serum immunoreactive insulin (IRI) levels on all 17 subjects.

The IRI data were measured with plasma glucose at the same time. Data are shown as mean values. Spring water was 5 times diluted with hot water.

症例、Fig.1-b: 非糖尿病患者8例、Fig.1-c: 糖尿病患者9例)。対照試験と比べ一回飲泉試験において、有意差 ($p=0.05$) を持って血糖値の増加が抑制された。また、非糖尿病患者、糖尿病患者に対象者を分けて検討した結果、非糖尿病患者は有意 ($p<0.05$) に血糖値の増加が硫黄泉の飲泉で抑制されていた。一方、糖尿病患者に有意差は認めなかったが、同様に血糖値の上昇が抑制される傾向にあった。

これに対し、インスリンの採血0分を基準とした経時的変化 (Fig.2) は、一回飲泉試験の糖負荷後30分と60分後において対照試験よりインスリン分泌が増加している傾向にはあるものの、有意差は認めなかった。

次に、インスリンの早期分泌能を示すと言われる、糖負荷30分後のインスリン増加分を糖負荷30分の血糖値増加分を除した値 ($\Delta IRI/\Delta BS$) を計算した (Table 1)。 $\Delta IRI/\Delta BS$ 値は硫

Table 1 Calculated Δ IRI/ Δ BS, $\Sigma\Delta$ BS 30',60', $\Sigma\Delta$ BS 30' ~ 180', $\Sigma\Delta$ IRI 30',60' and $\Sigma\Delta$ IRI 30' ~ 180' data of GTT after tap water (control) and spring water drinking (sulfur).

All 17 subjects (means \pm SD)				
Non-diabetic (means)	Diabetic (means)	control		sulfur
Δ IRI/ Δ BS		0.33 \pm 0.23		0.43 \pm 0.40
			*	
		0.49	0.18	0.70
				0.19
Σ Δ BS 30',60'		161.7 \pm 111.6		140.8 \pm 86.8
(mg/dl)		105.6	211.6	97.3
Σ Δ BS 30' ~ 180'		415.6 \pm 354.5		379.8 \pm 327.4
(mg/dl)		159.8	643.1	136.1
				596.4
Σ Δ IRI 30',60'		38.6 \pm 23.9		49.6 \pm 55.4
(μ U/ml)		55.9	23.2	65.9
Σ Δ IRI 30' ~ 180'		97.2 \pm 47.7		103.9 \pm 78.1
(μ U/ml)		119.4	77.4	125.1
				85.1
		Non-diabetic (n=8), Diabetic (n=9)		* p<0.05

Δ IRI/ Δ BS = (IRI30' - fasting IRI) / (BS30' - fasting BS)

Σ Δ BS30',60' = Δ BS30' + Δ BS60'

Σ Δ BS30' ~ 180' = Δ BS30' + Δ BS60' + Δ BS90' + Δ BS120' + Δ BS180'

Σ Δ IRI30',60' = Δ IRI30' + Δ IRI60'

Σ Δ IRI30' ~ 180' = Δ IRI30' + Δ IRI60' + Δ IRI90' + Δ IRI120' + Δ IRI180'

Δ BS30' = BS30' - BS 0' Δ IRI30' = IRI30' - IRI 0'

Δ BS60' = BS60' - BS 0' Δ IRI60' = IRI60' - IRI 0'

Δ BS90', Δ BS120', Δ BS180' and Δ IRI90', Δ IRI120', Δ IRI180' were similarly calculated respectively.

Kawayu spring water was 5 times diluted with hot water.

黄泉の飲泉により、非糖尿病患者では有意に上昇した (p<0.05)。

また、糖負荷後30分と60分の0分を基準とした血糖値増加の和 Σ Δ BS30', 60' 及び、同様に計算した負荷後30分から180分までの血糖値増加分の総和 Σ Δ BS30' ~ 180' は、統計学的

有意差は得られなかったが、非糖尿病患者・糖尿病患者ともに一回飲泉試験で減少していた (Table 1)。一方、 Σ Δ BSと同様に計算したインスリン値増加の総和 Σ Δ IRI30', 60' と Σ Δ IRI30' ~ 180' は、有意差はなかったが、一回飲泉試験において非糖尿病患者・糖尿病患者両方

とも増加していた。ただし、 $\Sigma \Delta \text{IRI}30', 60'$ と $\Sigma \Delta \text{IRI}30' \sim 180'$ 値を比較すると、インスリン分泌は硫黄泉飲泉によって糖負荷後早期優位に亢進するものと考えられた。

さらに、全17症例のうち $\Sigma \Delta \text{BS}30' \sim 180'$ が対照試験と比較し一回硫黄泉飲泉によって減少した10症例を $\Sigma \Delta \text{BS}$ 反応例群、逆に増加した7症例を $\Sigma \Delta \text{BS}$ 低反応例群と定義し、 $\Delta \text{IRI}/\Delta \text{BS}$ 、 $\Sigma \Delta \text{BS}30', 60'$ 、 $\Sigma \Delta \text{IRI}30', 60'$ 、 $\Sigma \Delta \text{IRI}30' \sim 180'$ をそれぞれ計算した (Table 2)。その結果、 $\Sigma \Delta \text{BS}$ 反応例群はもともとのインスリン分泌能 (control $\Sigma \Delta \text{IRI}30' \sim 180'$) が $\Sigma \Delta \text{BS}$ 低反応例群と比較し有意 ($p < 0.05$) に高かった。また、硫黄泉を飲泉させることによって、 $\Sigma \Delta \text{BS}$ 反応例群は低反応例群と比べ、糖負荷後60分までのインスリン分泌反応 (sulfur $\Sigma \Delta$

$\text{IRI}30', 60'$)、および負荷後180分までのインスリン分泌反応 (sulfur $\Sigma \Delta \text{IRI}30' \sim 180'$) が有意 ($p < 0.05$) に亢進していた。この $\Sigma \Delta \text{BS}$ 反応例群におけるインスリン分泌反応の変化も、sulfur $\Sigma \Delta \text{IRI}30', 60'$ と sulfur $\Sigma \Delta \text{IRI}30' \sim 180'$ の値を比較すると、糖負荷後早期優位の反応が硫黄泉飲泉によって起っていると考えられた。

最後に、インスリン早期分泌効果に関して全被験者17例のうち、 $\Delta \text{IRI}/\Delta \text{BS}$ が硫黄泉一回飲泉で上昇した10例を $\Delta \text{IRI}/\Delta \text{BS}$ 反応例群、減少した7例を $\Delta \text{IRI}/\Delta \text{BS}$ 低反応例群に区分し、この2群で $\Sigma \Delta \text{BS}30', 60'$ 、 $\Sigma \Delta \text{BS}30' \sim 180'$ 、 $\Sigma \Delta \text{IRI}30', 60'$ 、 $\Sigma \Delta \text{IRI}30' \sim 180'$ をそれぞれ計算した (Table 3)。対照試験において値の差異は2群間で軽微であったが、 $\Delta \text{IRI}/\Delta \text{BS}$ 反応例群では硫黄泉飲泉によって sulfur $\Sigma \Delta \text{BS}30', 60'$ 、

Table 2 Calculated $\Delta \text{IRI}/\Delta \text{BS}$, $\Sigma \Delta \text{BS}30', 60'$, $\Sigma \Delta \text{IRI}30', 60'$, and $\Sigma \Delta \text{IRI}30' \sim 180'$ respectively in the case of $\Sigma \Delta \text{BS}$ classification.

	$\Sigma \Delta \text{BS}$ Responder (n=10)	$\Sigma \Delta \text{BS}$ Non-responder (n=7)
control/sulfur $\Sigma \Delta \text{BS}30' \sim 180'$ (mg/dl)	421.1/322.2	407.9/462.1
control/sulfur $\Delta \text{IRI}/\Delta \text{BS}$	0.40/0.56	0.22/0.24
control/sulfur $\Sigma \Delta \text{BS}30', 60'$ (mg/dl)	168.4/130.2	152.1/156.0
control/sulfur $\Sigma \Delta \text{IRI}30', 60'$ ($\mu\text{U/ml}$)	47.1/67.9	26.4/23.6
control/sulfur $\Sigma \Delta \text{IRI}30' \sim 180'$ ($\mu\text{U/ml}$)	120.8/133.7	63.4/61.4

* $p < 0.05$

Control means results of GTT after drinking tap water, and sulfur is meaning of hot spring water drinking. Data are shown as mean values.

Table 3 Calculated $\Sigma\Delta\text{BS}30'$, $60'$, $\Sigma\Delta\text{BS}30'\sim 180'$, $\Sigma\Delta\text{IRI}30'$, $60'$, and $\Sigma\Delta\text{IRI}30'\sim 180'$ in the case of $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}$ classification.

	$\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}$ Responder (n=10)	$\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}$ Non-responder (n=7)
<i>control/sulfur</i> $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}$	0.39/0.65	0.24/0.13
<i>control/sulfur</i> $\Sigma\Delta\text{BS}30',60'$ (mg/dl)	175.3/139.1	142.3/143.3
<i>control/sulfur</i> $\Sigma\Delta\text{BS}30'\sim 180'$ (mg/dl)	398.2/337.7	440.6/440.0
<i>control/sulfur</i> $\Sigma\Delta\text{IRI}30',60'$ ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	44.2/67.8	30.6/23.7
<i>control/sulfur</i> $\Sigma\Delta\text{IRI}30'\sim 180'$ ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	104.7/119.5	86.4/81.7

p=N.S : not significant

Control means results of GTT after drinking tap water, and sulfur is meaning of hot spring water drinking. Data are shown as mean values.

sulfur $\Sigma\Delta\text{BS}30'\sim 180'$ 値は共に有意差はないが減少し、 $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}$ 低反応例群では変化がなかった。 $\Sigma\Delta\text{IRI}$ に関しても対照試験においては大きな差異を認めなかったが、 $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}$ 反応例群では一回飲泉試験においてsulfur $\Sigma\Delta\text{IRI}30',60'$ とsulfur $\Sigma\Delta\text{IRI}30'\sim 180'$ は有意ではないものの共に増加した。しかし、 $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}$ 低反応例群では共に変化を認めなかった。

2. 長期飲泉試験

飲泉前と比較し、硫黄泉4週間飲泉終了時のHbA1cは7例中6例がわずかではあるが7.1 \pm 2.7%から6.8 \pm 2.6% (平均 \pm SD)と有意に ($p < 0.05$) 低下し、飲泉終了時より4週間後の

HbA1c値 (7.2 \pm 2.9% : 平均 \pm SD) は飲泉終了時と比較し有意ではないが軽度上昇していた (Fig.3)。また、長期飲泉前と比べ、終了時の総コレステロール値 (202.6 \pm 58.6 vs. 183.0 \pm 44.3 mg/dl : 平均 \pm SD) も有意差 ($p < 0.05$) を持って減少した (Fig.4)。一方、TG及びHDL-Cho値には有意な変化が認められなかった (data not shown)。GTTの結果では、対照試験と比較し4週間飲泉後における $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}$ 、 $\Sigma\Delta\text{BS}$ および $\Sigma\Delta\text{IRI}$ の値にほとんど変化を認めず、一回飲泉で見られた血糖増加抑制やインスリン分泌増加を認めなかった (Table 4)。

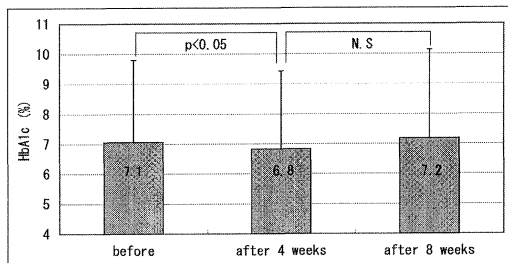


Fig.3 Hemoglobin A1c (HbA1c) levels before and after (after 4 weeks) 4-week drinking treatment with Kawayu hot spring water for 7 diabetic patients.

HbA1c was also measured at the 8-week point (after 8 weeks), which contained non-drinking period of hot spring water for four weeks after end of drinking treatments. Data show the means±SD.

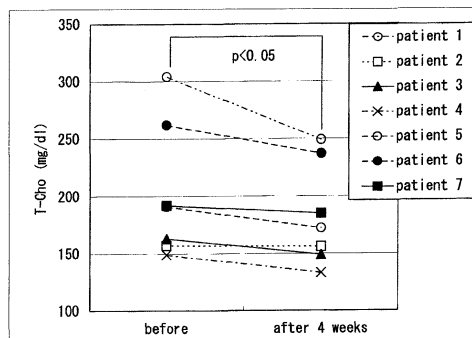


Fig.4 Total cholesterol (T-Cho) levels before and after (after 4 weeks) 4-week drinking treatment with Kawayu hot spring water for 7 diabetic patients.

T-Cho levels of control vs. after 4 weeks were 202.6±58.6 vs. 183.0±44.3 (mean±SD) mg/dl respectively.

Total cholesterol : normal level 130~220mg/dl

Table 4 Calculated Δ IRI/ Δ BS, Σ Δ BS 30',60', Σ Δ BS 30'~180', Σ Δ IRI 30',60' and Σ Δ IRI 30'~180' data of GTT on seven diabetic patients who received 4-week drinking treatment with kawayu spring water.

	control	sulfur	after 4 weeks
Δ IRI/ Δ BS	0.14±0.12	0.20±0.29	0.07±0.07
Σ Δ BS 30',60' (mg/dl)	213.4±155.7	186.0±107.4	218.0±92.1
Σ Δ BS 30'~180' (mg/dl)	663.7±398.5	600.1±355.6	709.1±256.2
Σ Δ IRI 30',60' (μ U/ml)	16.4±10.6	37.6±62.9	16.0±12.3
Σ Δ IRI 30'~180' (μ U/ml)	62.3±61.0	76.57±93.54	46.6±40.5

p=N.S : not significant

Data are shown as mean values ± SD.

control : Data of GTT after drinking tap water.

sulfur : After spring water drinking once.

after 4 weeks : After drinking treatment every morning and evening with 5 times diluted hot spring water for four weeks.

IV 考察

1. 硫黄泉の一回飲泉効果に関する検討

今回、被験者に川湯硫黄泉を一回飲泉させることで、血糖値の上昇抑制と糖負荷後早期優位のインスリン分泌亢進が起っていることが示された。泉質は違うがチェコのKarlsbad(含二酸化炭素-ナトリウム-炭酸水素泉・硫酸塩泉)にて、糖尿病患者の飲泉10分後をピークとする血中インスリン分泌亢進が認められた報告がある¹⁾。しかし、この報告は、飲泉のみで糖負荷等がないため、飲泉の直接作用(含有成分)によるインスリン分泌亢進と考えられる。我々は、経口ブドウ糖負荷による一回飲泉試験で血糖値の増加が抑制され、インスリン分泌増加が認められた健常者2例に、経静脈的ブドウ糖負荷試験を行ったが、硫黄泉飲泉による血糖上昇抑制及びインスリン分泌亢進の効果はほとんど認められなかった(data not shown)。この結果から、糖質が腸管から吸収され門脈血の血糖値が上昇したことによる膵臓からの早期インスリン分泌量を硫黄泉が何らかの機序で増加させているのではないかと考えられた。

阿岸ら²⁾によれば、北大温研泉(ナトリウム-硫酸塩・炭酸水素塩泉)を用い、検査食負荷後のインスリン分泌増加を認め、さらにガストリン・セクレチン・胆汁酸の値が水道水を飲用した群に比べ、温泉水の飲泉群において明らかに増加するという興味深い結果を示した。当研究では内分泌ホルモンに関しての測定は行っていないが、硫黄泉の含有成分がガストリン、セクレチンやコレチストキニン等の内分泌ホルモンを介して内因性のインスリン分泌を高めている可能性が考えられ今後の追加検討を要する。

しかし、この川湯硫黄泉による血糖上昇抑制作用及び糖負荷後早期優位のインスリン分泌増加作用が被験者全員に見られたわけではなかった。我々は、硫黄泉が血糖上昇を抑制した指標として $\Sigma \Delta BS_{30' \sim 180'}$ 、インスリン早期分泌の指標として $\Delta IRI / \Delta BS$ を計算した。そ

の値をもとに、硫黄泉一回飲泉の $\Sigma \Delta BS$ 反応分類及び $\Delta IRI / \Delta BS$ 反応分類に対する、それぞれの反応例群・低反応例群を区分したが、 $\Sigma \Delta BS$ 反応例群がすべて $\Delta IRI / \Delta BS$ 反応例群に分類されるわけではなかった。そこで、一回飲泉;sulfur / 対照試験;control(以後S / Cと略す) $\Sigma \Delta BS_{30' \sim 180'}$ 値及びS / C $\Delta IRI / \Delta BS$ 値を17例全ての被験者に対して計算し、回帰分析を行いそれらの相関について検討した(Fig.5)。この結果、硫黄泉の一回飲泉における血糖上昇抑制(S / C $\Sigma \Delta BS_{30' \sim 180'}$)とインスリン早期分泌反応(S / C $\Delta IRI / \Delta BS$)の間には統計学的に有意な相関($r = -0.506$, $p < 0.05$)を認めた。また、糖尿病患者9例のみの検討で、S / C $\Sigma \Delta BS_{30' \sim 180'}$ とS / C $\Delta IRI / \Delta BS$ との間に有意差は認めなかったが、ある程度の相関を認めた($r = -0.63$, $p = 0.07$: N.S)。この結果より血糖上昇抑制効果(S / C $\Sigma \Delta BS_{30' \sim 180'}$)とインスリン早期分泌反応(S / C $\Delta IRI / \Delta BS$)の間には相関があり、一回飲泉によってインスリン早期分泌反応が上昇する例は硫黄泉の血糖上昇抑制効果すなわち糖尿病の治療効果が高い可能性を示唆すると思われる。また、別の面から考えると、対照試験と硫黄泉一回飲泉による $\Delta IRI / \Delta BS$ の反応を見ることで、糖尿病に対する硫黄泉飲泉の適応患者を選別することがある程度可能であるとも考えられる。

2. 長期飲泉の安全性に関する検討

長期飲泉についてはまず被験者の安全性を第一に考えなければならない。今回、硫黄泉を飲泉してもらった対象被験者の選定に際し、現在急性胃潰瘍で治療中の患者さんは除外した。さらに、長期飲泉による歯牙の損傷を防ぐために、5倍希釈の硫黄泉はストローを使って飲んでもらった。また、硫黄泉飲泉の副作用として下痢の出現があげられるが、今回の長期飲泉において、1名に下痢が出現したため対症的に止痢剤を投与し、すみやかに回復した。その他の副作用や、飲泉終了時における採血データには異

常を認めなかった。

長期飲泉の問題点の一つとして、重金属摂取による慢性障害の問題が指摘される。法律や学会等でも、一ヶ月程度の連用飲泉に際し、重金属等に関して1日摂取量の限界を定めている³⁾。具体的には、ヒ素0.3mg、銅2mg、鉛0.2mg、水銀0.002mg、フッ素1.6mgである。水道法に基づく水道水の基準値とともに、今回使用した硫黄泉の水質検査の結果をTable 5に示す。この結果と上記の摂取量の限界を比較すると、一日500mℓ程度は川湯硫黄泉の飲泉が可能であると思われる。今回、硫黄泉の一日摂取量は80mℓ、飲泉期間は4週間であり重金属による影響はほとんどないと考えられる。ただし、飲泉療法による重金属摂取の具体的なデータに関してはほとんど報告されておらず、1日摂取限界量、飲泉期間や飲泉療法を繰り返す場合どれくらいの間隔をあけるべきか等についても、更なるデータ蓄積による検討が必要と思われる。

最近、温泉入浴施設における浴槽やろ過装置等のレジオネラ菌汚染が注目されているが、飲泉に関してもレジオネラ肺炎発症の報告⁴⁾がなされており、飲泉を行っている施設に関しては浴槽とあわせて飲泉場でのレジオネラ菌培養検査を追加する必要があると考えられる。なお、御園ホテル飲泉場でのレジオネラ菌培養結果は陰性であった。

3. 硫黄泉の長期飲泉効果に関する検討

硫黄泉4週間飲泉によりHbA1cは7例中6例がわずかではあるが有意($P < 0.05$)に低下した。また、飲泉終了時よりさらに4週間後に測定したHbA1cは治療内容に変化がないにもかかわらず軽度上昇していた。このことは、硫黄泉飲泉によって食後の高血糖状態が抑制された結果ではないかと考えられる。今回、飲泉回数は一日2回であったが、飲泉回数を増やすことでさらに血糖上昇を抑制し、HbA1c値の改善が期待できると考えられる。

長期飲泉後におけるGTTの結果、対照試験

とほぼ変化がなく、一回飲泉試験と比較し Δ IRI/ Δ BSの増加をはじめ血糖上昇抑制やインスリン分泌増加は見られなかった。この理由として、長期飲泉後のGTTは、対照試験同様にお湯を飲ませての検査であることより、対照試験の結果と差異を認めなかった可能性、あるいは一回飲泉と長期飲泉における硫黄泉の作用は異なっており、長期飲泉では生体の硫黄泉に対する慣れが生じた可能性などが考えられた。また、長期飲泉7例を一回飲泉での $\Sigma \Delta$ BS反応分類と Δ IRI/ Δ BS反応分類で反応例・低反応例とに区分し検討を行ったが、症例数が少なくデータでの差異を見いだすことができなかった(data not shown)。この点に関しては症例数を増やし更なる検討が必要である。

今回の研究では、長期の硫黄泉飲泉によって、血糖コントロールの有意な改善(HbA1c値の改善)に加えて総コレステロール値も有意差を持って改善した。この理由として、糖及び脂質代謝において微量元素(亜鉛・クロム：特に3価クロム・バナジウム等)が重要な役割を果たしていることが報告^{5) 6) 7) 8)}されており、臨床的な研究^{9) 10)}も行われている。今回、バナジウム・総および3価クロム値は測定していないが、川湯硫黄泉に含まれる亜鉛の量は水道水で定められた基準値以下であるため亜鉛の関与は考えにくい。この原因機序の究明に関しては他の含有成分や微量元素を含め追加検討を要する。

また、近年、酸化ストレスがインスリン抵抗性・糖尿病・高血圧さらには老化等の成因及び病態に深く関与している報告^{11) 12)}がなされている。Moserら¹³⁾はBad Hall(含ヨウ素-食塩泉)にて61名の患者を2群に分けて温泉療法を実施し、飲泉療法を加えた群において有意に総コレステロール値および血漿中のglutathione peroxidase (GSH-PX)活性の上昇を認め、糖尿病や動脈硬化における抗酸化機能の重要性を述べた。また、Ekmeckiogluら¹⁴⁾は変形性関節症の患者38例を2群に区分し、3週間の単

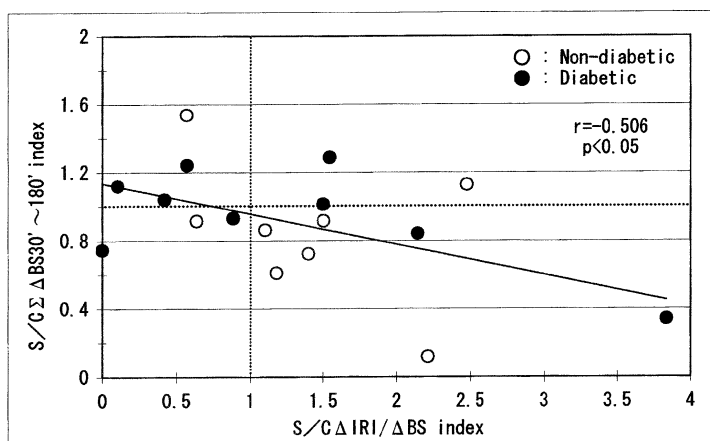


Fig.5 The correlation between $\Sigma\Delta BS$ and $\Delta IRI/\Delta BS$ classification.

The figure shows correlation between the index of $S/C\Delta IRI/\Delta BS$ and $S/C\Sigma\Delta BS30' \sim 120'$. S/C : sulfur (after drinking hot spring water) / control (after tap water drinking).

Table 5 Analyses of element and metal levels contained in Kawayu spring water.

	Definite value of spring water in a day	Definitive value of tap water	Measured value of Kawayu spring water
Cd		<0.01mg/l	0.013mg/l
Hg	<0.002mg/day	<0.0005mg/l	<0.0005mg/l
Se		<0.01mg/l	<0.001mg/l
Pb	0.2mg/day	<0.01mg/l	0.0016mg/l
As	0.3mg/day	<0.01mg/l	0.017mg/l
Cr		<0.05mg/l	<0.001mg/l
CN		<0.01mg/l	0.24mg/l
F	1.6mg/day	<0.8mg/l	3.1mg/l
Zn		<1.0mg/l	0.0148mg/l
Fe		<0.3mg/l	0.0083mg/l
Cu	2mg/day	<1.0mg/l	<0.001mg/l
Mn		<0.05mg/l	0.0018mg/l
Al		<0.2mg/l*	1.1mg/l

* Reference value

These analyses were performed by N.S. Environmental Science Co., Ltd.

Cd : cadmium

Hg : mercury

Se : selenium

Pb : lead

As : arsenic

Cr : chromium

CN : cyanide

F : fluorine

Zn : zinc

Fe : iron

Cu : copper

Mn : manganese

Al : aluminum

(Hexavalent chromium is only measured instead of total and trivalent chromium.)

純な温泉入浴療法を行った群と比較し、硫黄泉の入浴を実施した群にのみ総コレステロール、LDL-コレステロール値が有意に改善したと報告している。さらに、彼等はsuperoxide dismutase (SOD) 活性を調べ、硫黄泉入浴で有意にSOD活性が減少した結果を得て、硫黄泉に酸化ストレスの改善作用があることを示した。今後は、酸化ストレスの面からも硫黄泉の効用を詳細に検討する必要がある。

V 結語

川湯硫黄泉の一回飲泉で血糖値の上昇が抑制されたが、その機序として、硫黄泉のインスリン分泌作用、特に糖負荷後早期のインスリン分泌亢進作用が示唆された。さらに、硫黄泉飲泉による早期インスリン分泌反応と血糖上昇抑制効果の間に有意な相関を認めた。また、4週間の長期飲泉で、HbA1cおよび総コレステロール値の有意な低下が認められ、長期飲泉に関しても、川湯硫黄泉の効果が確認できた。今後、症例数を増し硫黄泉飲泉効果の再検討及び硫黄泉の血糖増加抑制やインスリン分泌増加の機序に対する検討を行っていきたい。

VI 謝辞

今回の研究に対し、快く硫黄泉を提供して頂いた川湯温泉御園ホテル根津文博社長、及び試料測定に関して助言・御指導頂いた札幌臨床検査センター釧路営業所久保田典亮主任、最後に研究に協力して頂いた被験者の方々に心よりお礼を申し上げます。

参考文献

- 1) 森永 寛：代謝疾患の温泉地療養. 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, 1990 ; p210-216.
- 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, 1990 ; p217-222.
- 3) 温泉必携 (改訂8版) (社団法人日本温泉協会, 温泉研究会編), サコー印刷株式会社, 東京, 1998 ; p349-356.
- 4) Tominaga M, Aoki Y, Haraguchi S, et al. : Legionnaires' disease associated with habitual drinking of hot spring water. Intern Med 2001 ; 40 : 1064-1067.
- 5) Shisheva A, Gefel D, Shechter Y : Insulinlike effects of zinc ion in vitro and in vivo. Preferential effects on desensitized adipocytes and induction of normoglycemia in streptozocin-induced rats. Diabetes 1992 ; 41 : 982-988.
- 6) Anderson RA : Chromium in the prevention and control of diabetes. Diabetes Metab 2000 ; 26 : 22-27 (abstract in MEDLINE).
- 7) Kojima Y, Yoshikawa Y, Ueda E, et al. : Insulinomimetic zinc (II) complexes with natural products: in vitro evaluation and blood glucose lowering effect in KK-A^y mice with type 2 diabetes mellitus. Chem Pharm Bull 2003 ; 51 : 1006-1008.
- 8) Yoshikawa Y, Ueda E, Sakurai H, et al. : Antidiabetes effect of Zn (II) /carnitine complex by oral administration. Chem Pharm Bull 2003 ; 51 : 230-231.
- 9) Ryan GJ, Wanko NS, Redman AR, et al. : Chromium as adjunctive treatment for type 2 diabetes. Ann Pharmacother 2003 ; 37 : 876-885.
- 10) Cusi K, Cukier S, DeFronzo RA, et al. : Vanadyl sulfate improves hepatic and muscle insulin sensitivity in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 1410-1417.
- 11) 安藤克之：酸化ストレス, NO 産生と糖尿病, 高血圧の関連. 内科, 南江堂出版株式会社, 東京, 2001 ; p900-904.
- 12) 田尻祐司, 梅田文夫：老化に伴うインスリン抵抗性. 内科, 南江堂出版株式会社, 東京, 2001 ; p880-883.

- 13) Moser M, Winkler R, Huber E, et al. : Changes in selenium status, antioxidant enzyme activity and lipid peroxide level after drinking cures in Bad Hall health resort. *Wien Klin Wochenschr* 1994 ; 106 : 54-59 (in German with English abstract).
- 14) Ekmekcioglu C, Strauss-Blasche G, Holzer F, et al. : Effect of sulfur baths on antioxidative defense systems, peroxide concentrations and lipid levels in patients with degenerative osteoarthritis. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2002 ; 9 : 216-220 (in German with English abstract).