

平成 8 年12月

総 説

温 泉 と 免 疫

福岡市千代町林病院

延 永 正

Balneotherapy and Immune System

Masashi NOBUNAGA

Hayashi Hospital

Abstract

It has been said that a common cold is rather rare among hot spring bathers. Furthermore a balneotherapy is still very popular in patients with rheumatoid arthritis (RA) which is known as an autoimmune disease. Therefore the influence of balneotherapy on the immune systems is our great interest. The study on this issue, however, has been done insufficiently sofar. Shirakura reported an immunosuppressive effect of bathing in Kusatsu spa, which is very hot (47°C) and highly acidic (pH 1.7), for 3 weeks using healthy adult men. Watanabe et al observed almost no remarkable effects of bathing in an usual hot spring (42°C) of Noboribetsu spa for 4 weeks on the lymphocyte subpopulations in RA patients. We studied on the effect of bathing in very cold springs, Kan no Jigoku, which is simple thermals of 14°C in temperature, twice a day for 3 weeks on the T cell subpopulations of RA patients. As the result of it % of OKT4 cells slightly, but significantly decreased, while % decrease of OKT3 and OKT8 cells was not significant. An OKT4/OKT8 ratio was slightly and insignificantly elevated. So the bathing in very cold simple thermals appears to result in an immunosuppressive effect, rather than immunostimulating, as a whole.

An epidemiological study on the relationship between daily bathing in hot springs and susceptibility to a common cold in the school children had revealed that the frequency of catching a cold was less in the group of hot springs bathing than that in the group of plain water bathing, suggesting a hot spring bathing may make children a cold resistant.

After the bentonite flocculation test for rheumatoid factors, we used the mineral mud from Bozu Jigoku hot spring in Beppu as the carrier of  $\gamma$ -globulin for the detection of rheumatoid factor, with a satisfactory success.

1. はじめに

「温泉に入ると風邪を引かない」とか「夏に海水浴をするとその冬は風邪を引かない」とかは

俗間よく耳にすることである。九州の山間地、九重には「寒の地獄」と呼ばれる冷鉱泉があるが、ここでも御他聞に漏れず上記を含めていろいろな効用が喧伝されている。一方、慢性関節リウマチ(RA)は昔から温泉の適応症の第一にあげられる疾患であるが、この病気の本態は免疫異常である。したがって上述の俚諺も含めて温泉と免疫の関係は非常に興味深いテーマであるが、残念ながらこれに関する研究は十分なされているとはいえない。一つには方法論的に困難が伴ったこともその理由であろうが、なかなかはっきりとしたデータが得にくい点も研究者を戸惑わせているものと思われる。

以上から十分な結論を得ることはもちろん困難ではあるが、現時点での成績をわれわれのものも含めてreviewしてみたいと思う。

## 2. 温泉と免疫に関する従来の研究成績

以前から温泉浴にはアルサス現象や、受身皮膚アナフィラキシー反応などを抑制する作用のあることが動物を用いた実験的研究によって明らかにされている<sup>1,2)</sup>。これは抗原抗体反応の抑制、ヒスタミンなどの生成化学物質に対する感受性の低下によって説明されており、温泉の生体に対する作用の一つとして抗アレルギー作用があることを示すものである。

Güntherらは37℃のラドン含有Bad Gastein温泉にRA患者を3週間連浴せしめて治療した結果、関節機能の改善に引き続いて疾患活動性の低下も認めたが、血沈、CRP、C3、C4値には有意の変動がみられなかったと言っている<sup>3)</sup>。

免疫反応にはTリンパ球とBリンパ球が関与しており、T細胞には免疫反応を抑えるサプレッサーT細胞(OKT8あるいはCD8細胞)と免疫反応を賦活するヘルパーT細胞(OKT4あるいはCD4細胞)があることが明らかとなったが、これらリンパ球に対する温泉浴の影響についてはなお十分研究がなされているとはいえない。白倉は高温(47℃)、強酸性(pH 1.7)の草津温泉に健康成人を21日間連浴せしめて(1回3分、1日3回)、その免疫系に及ぼす影響を観察した結果、OKT4細胞が1週間後増加の後漸減し3週間後有意に減少したこと、その間OKT8細胞は変化しなかったためOKT4/OKT8比もOKT4細胞と同様の経過をとったこと、PHAやConAに対するリンパ球の反応が3週間連浴中には変化しかなかったが、浴終了後2週目において有意に低下したこと、などを認めている<sup>4)</sup>。つまり高温強酸性泉浴はリンパ球に対しても抑制的に働いたようであるが、Schmidtも過度のhyperthermiaは免疫抑制的に働くと言っている<sup>5)</sup>。

## 3. 慢性関節リウマチと温泉

WatanabeらはRA患者を42℃の登別温泉に5分間入浴させ、リンパ球の変動を観察し次の結果を得た。すなわち白血球総数とリンパ球数は浴直後に一過性に増加し、出浴1時間後には前値に復した。Tリンパ球は浴直後一過性に減少し、NK(Natural Killer)細胞は一過性に増加したが出浴1時間後にはいずれも前値に復した。CD4細胞と活性化CD4細胞ならびにnaiveT細胞(CD4陽性でCD45RA陽性)は浴直後一過性に減少したが出浴1時間後には前値に復した。CD8細胞と活性化CD8細胞は浴直後一過性に増加し、1時間後には前値に復したが、有意の変動はCD8細胞のみであった。B細胞と活性化B細胞は浴直後一過性に増加傾向を示したが1時間後には前値に復した。しかし4週間連浴後の変動はT、CD4、naiveTの各細胞において増加傾向を、B、活性化B、CD8、活性化CD4、活性化CD8、NKの各細胞において減少傾向を認めたが、有意ではなかった<sup>6)</sup>。RAではT、naiveT、CD8の各細胞は有意の減少あるいは減少傾向を、CD4、

活性化CD4, 活性化CD8, B, 活性化Bの各細胞は有意の増加ないし増加傾向を, CD4/8は有意の上昇を示すので上記連浴の結果は温泉浴の免疫担当細胞に対する正常化作用を示唆するような成績であるが, 有意の変動ではない。

Watanabeらはさらに健康成人に及ぼす冷水浴(25℃, 10分)の影響をみているが, NK細胞のみが浴直後一過性に増加し, 30分後前値に復した。他のCD4, naiveT, CD8, B細胞には明らかな変動はみられなかったとしている<sup>7)</sup>。

我々は九重にある冷泉, 寒の地獄泉浴のRA患者に対する影響を観察した<sup>8)</sup>。本泉は単純硫化水素泉で, 夏でも14℃と非常に冷たく, 浴前, 浴後にストーブにて体を暖めるのが一般である。それでも入浴後数分で震えが来る程であるが, 入浴を繰り返すうちに次第に馴れて, 5~10分, さらには15分位浴することが可能になる。かくてRA患者を午前10時と午後3時の2回, 5~15分間ずつ入浴せしめ, これを21日間継続した。すなわち最初の3日間は5分間, 第4~7日は10分間, 第8日以降は15分間とした。この浴法でRA患者は臨床的に改善をみることが確められている<sup>9)</sup>が, 免疫学的には白血球数は血液の稀釈(1週後)によって軽度減少し, 濃縮(2週後)によって増加したものの有意の変動ではなかった。このうちOKT3細胞(T細胞)は初期値が高いものは3週後減少し(4例), 初期値が低いものは3週後増加し(2例), 正常化傾向がみられたが, 全体としては軽度減少した。OKT3細胞の正常基準値は69.5%とされるので, 当該患者の初期値は高いものが多かった。OKT4細胞は7例全例において3週後有意に減少した(図1)。OKT4細胞の基準値は38.1%とされるのでやはり前値は高いものが多かった。OKT8細胞は前値が高い2例は3週後減少し, 前値が低い5例中2例において増加, 他の3例はさらに減少した。本細胞の基準値は28.8%とされるので前値は低いものが多かった。OKT4/8比は2例において低下, 4例において上昇, 1例は不変であった(図2)。この値の基準値は1.35とされるので当該患者においては前値からして既に高値のものが多かった。かくて寒の地獄泉連浴のリンパ球数に及ぼす影響は全体的に正常化の方向に働くものが多く, 特にOKT4は有意の減少を示したものの, OKT4/8比でみる限り前値が既に高値であるにも拘らず連浴後さらに上昇するものが多いという結果

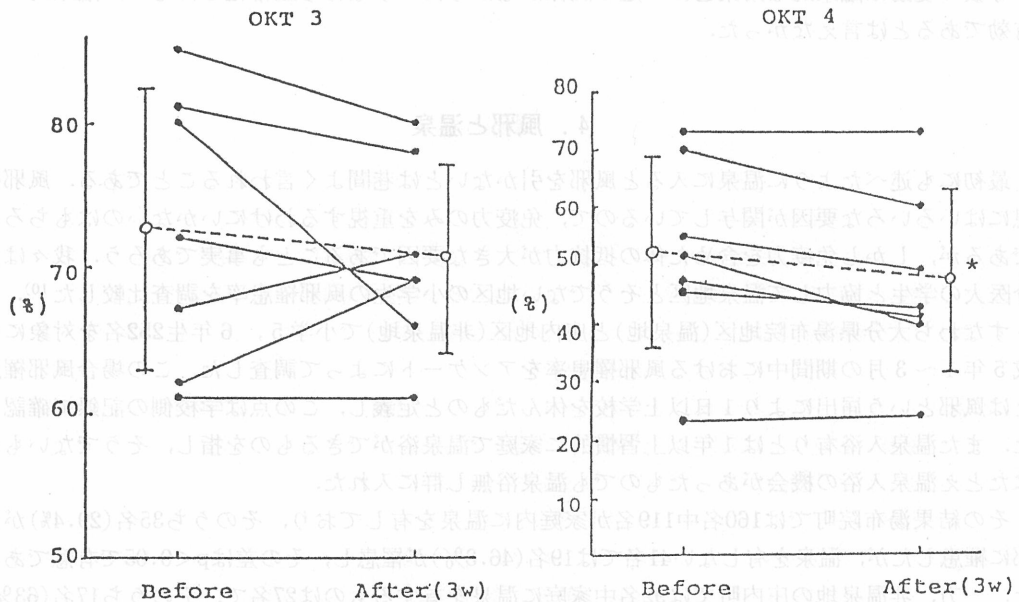


図1 寒の地獄泉連浴のTリンパ球数に及ぼす影響(1) \*p<0.05

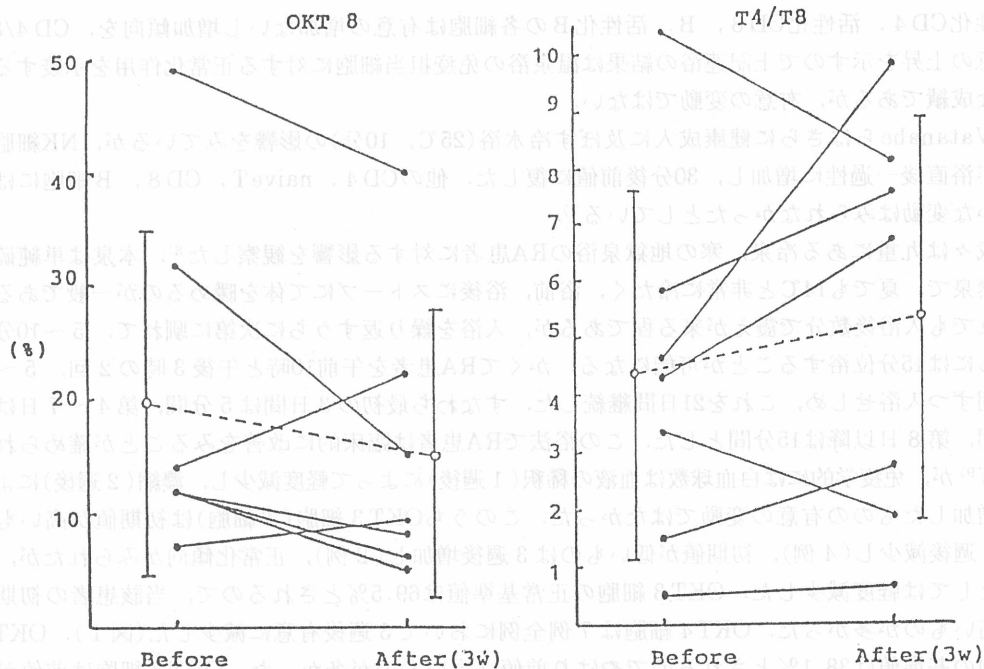


図2 寒の地獄泉連浴のTリンパ球数に及ぼす影響(2)

であり、先のWatanabeの成績と同様明確な結論を得ることはできなかった。ただいずれのT細胞も減少するものが多かった点より、免疫賦活よりはむしろ抑制的に作用した可能性の方が考えられ、健常成人の高温・酸性浴における白倉の成績と相通じるものがあった。すなわち過度の低温浴も過度の高温浴と同様に免疫系に対しては抑制的に働くのかもしれない。なお上記のTリンパ球数の変動は臨床的な効果とは一定の関係がなかった。すなわち正常化したものが臨床的にも有効であるとは言えなかった。

#### 4. 風邪と温泉

最初にも述べたように温泉に入ると風邪を引かないとは巷間よく言われることである。風邪罹患にはいろいろな要因が関与しているので、免疫力のみを重視するわけにいかないのはもちろんであるが、しかし免疫力を含めた体の抵抗力が大きな要因であることも事実であろう。我々は大分医大の学生と協力して温泉地区とそうでない地区の小学生の風邪罹患率を調査比較した<sup>10)</sup>。

すなわち大分県湯布院地区(温泉地)と庄内地区(非温泉地)で小学5, 6年生252名を対象に平成5年1~3月の期間中における風邪罹患率をアンケートによって調査した。この場合風邪罹患とは風邪という届出により1日以上学校を休んだものと定義し、この点は学校側の記録で確認した。また温泉入浴有りとは1年以上習慣的に家庭で温泉浴ができるものを指し、そうでないものはたとえ温泉入浴の機会があったものでも温泉浴無し群に入れた。

その結果湯布院町では160名中119名が家庭内に温泉を有しており、そのうち35名(29.4%)が風邪に罹患したが、温泉を有しない41名では19名(46.3%)が罹患し、その差は $p < 0.05$ で有意であった。一方、非温泉地の庄内町では92名中家庭に温泉を有するものは27名で、そのうち17名(63%)が風邪に罹患したが、温泉を有しない65名でも41名(63.1%)が罹患し両群間に有意差はなかった。

以上を合計すると表1のようになり、総数252名中146名が温泉を有し、そのうち52名(35.6%)が風邪に罹患したが、温泉を有しない106名では60名(56.6%)が罹患したことになり両群間には明らかな差がみられた(p<0.001)。すなわち習慣的な温泉入浴者はそうでない者に比べて有意に風邪に罹患しにくいという成績であった。

先に述べたように風邪罹患には多くの要因が関与しており、温泉入浴者が風邪にかかりにくい理由として体の保温、皮膚の清潔なども当然考慮されるべきであろうが、同時に免疫力を含めた体の抵抗性の増強も無視できないと思われる。Schmidtも適度の全身保温は免疫力を高めると言っている<sup>5)</sup>。

表1 学童の風邪罹患と習慣的温泉浴の関係(湯布院町+庄内町)

		風 邪 罹 患		合 計
		+	-	
温 泉	+	52 (35.6%)	94 (64.4%)	146
	-	60 (56.6%)	46 (43.4%)	106
合計		112	140	252

$\chi^2$ 検定 p<0.001

### 5. 鉱泥の免疫反応試験への応用

この項は生体の免疫とは全く関係のないことであるが、温泉と免疫を広くとらえ、免疫学的検査への温泉の応用について述べてみたい。

免疫学的検査、すなわち抗原抗体反応は従来、沈降反応、凝集反応、補体結合反応などによってなされてきたが、凝集反応には細菌や赤血球が担体として主に使用されている。ところが1956年にSingerらは天然ゴムから人工的に作成されたポリスチレン・ラテックス粒子が凝集反応の担体として有用であることを見出し、これをリウマトイド因子検出法に応用した<sup>11)</sup>。その後ラテックス粒子は入手の容易さ、保存や再現性の良さなどから他の多くの試験にも繁用されているが、さらにカオリンや、珪酸アルミニウムを主成分とするベントナイトなどの無機物も凝集反応の担体として用いることが明らかとなった<sup>12)</sup>。別府温泉の坊主地獄は鉱泥温泉であるがその成分中には珪酸やアルミニウムを多く含んでおり(大分県鉱泉誌、1970によるとSiO<sub>2</sub> 52.05%、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 36.02%、SO<sub>3</sub> 3.9%、Mn<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 1.85%、Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 1.8%、Na<sub>2</sub>O 1.38%、K<sub>2</sub>O 1.36%とされている)、しかも自然のままでも極めて微細な粒子であるため、凝集反応の担体としても用いるのではないかと考え若干の検討を加えた。すなわち本坊主地獄の鉱泥に10倍量のグリシン緩衝液(0.1mol/l, pH 8.2)を加えて混合、静置し、緩衝液中に浮遊する粒子を集めて担体粒子とし、これにヒトIgG分画(Cohn Fraction II)を加えて凝集反応試薬とした。凝集反応はこの試薬にRA患者血清を加えて凝集が起こるか否かをみるのであるが、図3に示したように正常血清では全く凝集が起こらないのに対して、RA患者血清では明瞭な凝集が起り、その程度は市販のラテックス凝集反応試薬であるRAテストと何ら変わるところはなかつ

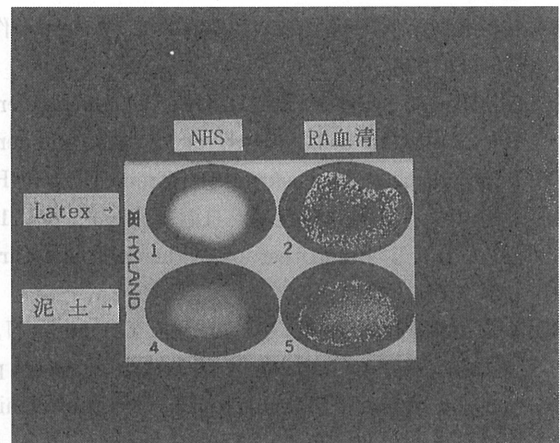


図3 鉱泥を利用したリウマチ反応試験  
上;市販のラテックス凝集反応  
下;鉱泥による凝集反応  
NHS;正常人血清  
RA;慢性関節リウマチ

た。すなわちリウマトイド因子の検出に十分用いることが明らかとなった。ただ現状では弱陽性例の検出感度に問題があり、改善の余地が残されている。

## 6. おわりに

温泉の作用機序として従来は、①温熱作用(血流改善, 代謝亢進等), ②物理作用(水圧, 浮力など), ③含有化学成分の作用(解毒, ホルモン分泌促進など), ④総合刺激作用(自律神経調整, 正常化作用)などが取り上げられており, 免疫機能についての研究はすくない。しかし免疫機能は内分泌機能や自律神経機能と密接に関連しているため, これらの機能が影響を受ける以上, 免疫系もその影響を免れ得ないのは当然である。一般にストレスにさらされると免疫機能は低下し, 感染や腫瘍に対する抵抗が減弱すると言われている。快適な温泉浴は脱ストレス的に働き, 心身ともにリラックスできるのは誰も経験するところである。すなわち通常の場合温泉浴は内臓機能を活発にするだけでなく, 免疫機能をも賦活<sup>5)</sup>, 体の抵抗力を高めるものと思われるが, 温泉地区の学童の風邪罹患率の低さはそのことを具体的に示したのものとしてはなほ興味深い。一方高温・強酸性の草津温泉の場合はOKT4細胞数やマイトゲン刺激に対するリンパ球の増殖反応でみる限り, むしろ免疫抑制的に働いているように見え, 白倉は該温泉がストレスラーとして作用したものと推定している<sup>4)</sup>。Schmidtも過度の温熱は免疫抑制的に働くと言っている<sup>5)</sup>。我々の九重寒の地獄泉の場合は有意ではないものの, やや抑制的な傾向がみられたので, 快適ではない, すなわち多少でも苦痛を伴う温泉浴では免疫機能はあるいは若干抑制されるのかもしれない。ただ今回の成績は主としてリンパ球の数からのみ見たものであり, これをもって免疫能を云々するのは適当ではないかもしれない。さらに多角的に研究を進める必要がある。

## 文 献

- 1) 岡本芳生: 泉浴のアルテュス現象に及ぼす影響に関する実験的研究. 温研紀要, **4**(4), 17-32, 1952
- 2) 小嶋碩夫, 大沢雄二郎: 温泉浴の抗アレルギー作用に関する実験的研究. 日温気物医誌, **41**, 67-74, 1978
- 3) Günther R, Spath P, Egg D, Geier W, Nachbauer E: Das Verhalten der Komplementkomponenten C3 und C4, des C-reaktiven Proteins und der Blutsenkungsgeschwindigkeit zur Aktivitätskontrolle bei Arthritiskranken während Thermo-Hydrotherapie. Z Rheumatol, **37**, 33-39, 1978
- 4) 白倉卓夫: 高温強酸性泉, 日温気物医誌, **52**, 18-20, 1988
- 5) Schmidt K L: Balneotherapy of rheumatoid arthritis: Experimental aspects. 日温気物医誌, **58**, 6-8, 1994
- 6) Watanabe I, Ohtsuka Y, Noro H, Yabunaka N, Agishi Y, Sagawa A: Immunological effect of balneotherapy in rheumatoid arthritis. Recent progress in medical balneology and climatology (ed. by Agishi Y & Ohtsuka Y), Hokkaido Univ. Sch. Med, Sapporo, p127-133, 1995
- 7) Watanabe I, Ohtsuka Y, Noro H, Yabunaka N, Agishi Y: Mobilization of circulating leucocyte and lymphocyte subpopulations after thermal stimulus by water immersion. Recent progress in medical balneology and climatology (ed. by Agishi Y & Ohtsuka Y), Hokkaido Univ. Sch. Med. Sapporo, p119-125, 1995
- 8) 延永 正, 立川啓二, 石井公展, 吉田史郎: 慢性関節リウマチに対する寒の地獄泉入浴の影