

## 4 4

助成番号 0044

## 炭酸泉浴と食塩泉浴の心・循環生理機能に対する効果の分離評価

助成研究者：橋本 眞明 (旭川医科大学 医学科生理学第1講座)  
 共同研究者：山本 憲志 (日本赤十字北海道看護大学 看護学科)  
 黒島 晨汎 (旭川医科大学 医学科生理学第1講座)

各種の生理機能に対する天然の炭酸泉浴の効果が、含有する高濃度遊離炭酸ガス(1000 ppm)や塩類の単独作用か複合作用かを検討するために、麻酔下のラットを用いて分離評価を試みた。

ウレタンで麻酔したウイスター系雄ラットを剃毛し、皮膚と直腸温度、動脈血圧、心拍数を記録しながら、35℃に維持された浴水に頭部を上、腋下まで浸漬した。浴水は人工炭酸泉作製装置(MPE-SPA、三菱レイヨン・エンジニアリング、東京)を用いて人工単純炭酸泉(炭酸ガス濃度約1000 ppm、水温35℃)を作成した。その炭酸水と同温度の水道水を用い、食塩0%、0.4%、1.5%、4.0%の浴水を作成した。1つの浴水には約30分間浸漬し、排水した後、異なる浴水を水位がそろそろ浴槽へ注水した。比重や浸透圧の効果を検討するために、食塩の代わりに蔗糖を用い同様な実験を行った。

食塩濃度によらず、また、蔗糖溶解液においても心拍数は、水道水に比べて炭酸水で有意に小さかった。血圧にはどの浴水間においても有意な差はなかった。動脈血圧の変動係数( $CV_{BP}$ )は1.5%以上の食塩を含む浴水で水道水に比べ炭酸水の方が有意に小さかった。水道水に食塩を溶解した浴水では、 $CV_{BP}$ の食塩濃度間での差がなかった。炭酸水を用いた浴水間で比較すると、食塩を加えない浴水に対し、食塩を加えた浴水では $CV_{BP}$ が小さい傾向にあり、1.5%、4.0%の食塩を含む浴水中での値との間に有意差があった。同様な差が心拍数の変動係数でも観察された。これらの変化は比重を1.5%食塩水とそろえた蔗糖含有浴水中では見られなかった。また、食塩1.5~4.0%の浴水と同じ浸透圧の蔗糖含有浴水においてもこれら変動係数の差は検出されなかった。

浴水中の高濃度炭酸ガスのみ、または、食塩のみでは見られない心機能への作用が、両者を混合することで観察された。炭酸泉浴が交感神経心臓枝の活動を変調すること、浴水中の炭酸ガスが皮膚を通過し近傍の炭酸ガス分圧を上昇させることなどが知られており、未知ではあるが、浴水中の高濃度の炭酸ガスや食塩が、おそらく皮膚近傍で受容され、中枢神経系を介して全身性の反応を引き起こす機構が存在する可能性を示すと考えられる。



## 9

助成番号 0044

## 炭酸泉浴と食塩泉浴の心・循環生理機能に対する効果の分離評価

助成研究者：橋本 眞明 (旭川医科大学 医学科生理学第1講座)

共同研究者：山本 憲志 (日本赤十字北海道看護大学 看護学科)

黒島 晨汎 (旭川医科大学 医学科生理学第1講座)

## 1 研究目的

ドイツを初め、ヨーロッパ各地では古くから温泉浴が専門資格を持つ医師により治療的に処方されている。日本でも古来より湯治目的の利用はあるが、民間療法の域を出ず、温泉浴の様々な効能も流布されてはいるが、その裏付けとなるべき科学的根拠が明らかでないものが多かった。温泉治療を目的とした研究が進められているが、泉源ごとに成分組成は多様で、現在でも温泉浴の生体への作用やその機構が明らかなものは多くない。申請者らは、ヨーロッパで一般的な泉質である高濃度の遊離炭酸ガスを含む炭酸泉（遊離炭酸ガス濃度 $>1000\text{ppm}$ ）が心臓・循環器系疾患、特に高血圧の治療目的に多用されていることに着目し、未解明であるそのメカニズムの実験的解析を始めた。ヒトでは、体温調節反応を引き起こさず心臓への負荷も少ないとされる中性水温（ $35^{\circ}\text{C}$ ）付近での炭酸泉浴により、交感神経系の活動抑制、血圧低下、皮膚血流の増加などが生ずると報告されている（1, 2）。我々は、麻酔下のラットを用い、 $35^{\circ}\text{C}$ 付近の水温では、高濃度の人工炭酸水浴が真水浴に比べ交感神経の活動を抑制することにより心臓の拍動数を減少させている可能性を示す結果を報告した（3）。血中炭酸ガス濃度の上昇は心拍数の増加を招くので、水面から発生した炭酸ガスの吸入による効果で無いことは明らかであり、どのような刺激受容・伝達機構が介在するのか検討中である。

一方、天然の炭酸泉には、一般的に高濃度の塩類が含まれている。天然炭酸泉浴の効果として報告されている、心臓、循環器系への影響が、高濃度炭酸ガス単独の作用によるものか、または、塩類独自の作用か、あるいは両者の相互作用かについては明らかにされておらず、重要な検討課題である。本研究では、天然炭酸泉浴の生体に及ぼす効果が、浴水中に含まれる炭酸ガスの作用によるものか、含有する塩によるものかを分離評価するためにおこなわれた。本研究は、その相互作用を検討する端緒として、高濃度遊離炭酸ガスと、塩類の中でも多くの源泉に含まれる食塩に注目し、それらが心臓・血液循環に与える影響について検討した。

## 2 研究方法

## 2.1 動物と記録装置

実験には、これまでの結果の蓄積がある、Wistar系雄ラット（体重 $330 \pm 60$  g）を動物モデルとして用いた。動物をウレタン（Ethyl carbamate、 $1\sim 1.5$  g/kg、腹腔内投与）で麻酔し、腋窩付近から尾側の体毛を刈り、必要な部分はさらに剃毛した。結腸と浸漬部の皮膚表面、浴水の各温度は銅—コンスタンタン熱伝対を用いて測定した。左脚大腿動脈にヘパリン生理食塩水を満たしたサフロー針を刺入・留置し、ライフキット（DX-360、日本光電、東京）を介してポリグラフシステム（日本光電）に接続した。その血圧出力をマルチペンレコーダー（RIKADENKI、東京）の記録用紙上と、内蔵の通信回線を介してパーソナルコンピュータに送り、1秒毎にデジタル記録した。解析にはデジタル記録されたデータを用いた。また、血圧脈波からポリグラフシステムにより、心拍数を計数、記録した。浸漬部皮膚血流を測定するために、浸漬部皮膚にレーザー・ドップラー組織血流計用の円盤状プローブを皮膚より約1 mmの距離を置いて固定し本体（ALF-21、アドバンス、東京）に接続した。浴水の侵入を防ぐため、皮膚の切開部はアクリル系瞬間接着剤で密閉し、実験終了後に浸水が無かったことを確認した。各プローブの留置が終了した動物は、粘着テープでプラスチック製格子板上に伏臥位でゆるく固定され、水温制御可能な恒温水槽中のプラスチック浴槽に鼻先が浴槽上辺を越えるよう、水平から約30度の角度で格子板を固定した（図1）。

## 2. 2 試料水（浴水）

温・冷両水道水と医療用高圧炭酸ガスを人工炭酸泉作製装置（MPE-SPA、三菱レイヨン・エンジニアリング、東京）に導き、水温 $35^{\circ}\text{C}$ 、含有遊離炭酸ガス濃度約1000ppmの浴水（以後、炭酸水と記す）を作成した。対照実験用の浴水は、炭酸ガスの供給を絶つことで同温度の水道水を作製した。食塩の濃度は体液浸透圧を考慮し、0.4、1.5、4.0%の濃度とし、上記の通り作製した炭酸水、水道水に溶解した。高濃度の食塩水は炭酸水との混合が困難で、強く攪拌すれば炭酸ガス濃度低下を招き、攪拌が弱すぎると、浴槽中に濃度勾配が生じ、それが温度勾配をも生じさせる。本件助成により購入した液送ポンプ（RP-2100、EYELA、東京）を用い、浴水を静かに攪拌した。浴槽内の炭酸ガス濃度は水素イオン濃度を測定し、水道水のアルカリ度から含有遊離炭酸ガス濃度を算出した。

高濃度遊離炭酸ガスと食塩濃度との相互作用が、食塩独自のものか、あるいは同様な物理的性質を持つ物質でも代替可能かを検討するため、浴水の比重と浸透圧に注目し、食塩の代わりに蔗糖を用い、同様な実験を行った。

## 2. 3 手順

各記録パラメーターが室温（ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ）下で安定した後、試料水を腋窩付近まで浴槽に注ぎ、ラットの浸漬実験を開始した。1つの試料水には約30分間浸漬し、排水した後、別の試料水と交換した。データは浴水交換に伴う影響を避けるため、交換後20分間のデータの平均値をその試料水への浸漬結果として採用した。結果は群比較が対比較のt-検定、または、Wilcoxon signed rank testを用い、5%水準で統計的有意差を判定した。

### 3 研究結果

#### 3. 1 食塩と高濃度炭酸ガス

溶質の種類によらず、35℃の浴水への浸漬は一過性の心拍、血圧の変動を引き起こす。図2は、水道水、炭酸水、それらに1.5%の食塩を溶解した浴水に浸漬された1匹のラットからの記録を示す。図3～6は、16匹のラットから得られた結果の平均値とその標準誤差をまとめたものである。浸漬中の動脈血圧は記録中、62～124mmHg であつたが、水道水、炭酸水、また、それらに食塩を溶解した液の間で有意な差は見られなかった(図3)。心拍数は、水道水に比べて炭酸水で有意に小さかった。これは、実験に用いた全ての食塩濃度で同様であった(図4)。また、食塩の濃度間での差や濃度変化に応じた一定の傾向は見られなかった。図5は平均動脈血圧の変動係数(CVBP: 20分間のデータの標準偏差を平均値で除した値の百分率)を表す。実験条件下では1.5%以上の食塩を含む浴水で水道水に比べ炭酸水の方が有意に血圧の変動係数が小さかった。水道水に食塩を溶解した浴水では、血圧変動係数の食塩濃度間での有意差がなかった。炭酸水を用いた浴水間で比較すると、食塩を加えない浴水に対し、食塩を加えた浴水では血圧変動係数が小さい傾向にあり、1.5%、4.0%の食塩を含む浴水中での値との間に統計的な有意差が検出された(図5)。同様な差が心拍数の変動係数でも観察された(図6)。1.5%以上の食塩を含む浴水中では、水道水に比べ炭酸水の方が有意に心拍数の変動係数が小さかった。また、水道水に食塩を溶解した浴水では、その変動係数に食塩濃度間で差がなかったが、炭酸水を用いた浴水間で比較すると、食塩0%に対し、1.5%、4.0%を含む浴水中で心拍数の変動係数が有意に小さかった(図6)。

#### 3. 2 浴水の比重と浸透圧の検討

血圧の変動係数に水道水と炭酸水で有意な差が確認された1.5%、4.0%の食塩濃度で浴水の比重の効果を検討するために4.0%の蔗糖を溶解し、同様な実験を行った。7例の結果では、水道水に蔗糖を溶解した浴水中での血圧、心拍数の変動係数はそれぞれ、 $2.80 \pm 1.13\%$ 、 $1.67 \pm 0.90$ 、また、炭酸水に蔗糖を溶解した浴水中での、血圧、心拍数の変動係数は $2.73 \pm 0.63$ 、 $1.50 \pm 0.66$ であった。水道水、炭酸水間で両変動係数に有意な差は無かった。

さらに、浴水の浸透圧による効果を検討するため、食塩で効果のあった1.5%、4.0%の食塩濃度に相当する蔗糖濃度として20%を用い同様な実験を行った。浴水作成に用いた水道水の比重は $2 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$ 、水道水で作成した0.4%、1.5%、4.0%の食塩水はそれぞれ155、521、1296  $\text{mOsm/kgH}_2\text{O}$ であった。炭酸水で作成した食塩水の浸透圧も、ほぼ同様で差は見られなかった。20%蔗糖液は744  $\text{mOsm/kgH}_2\text{O}$ であった。7匹のラットから得られた結果では、水道水に蔗糖を溶解した浴水中での血圧、心拍数の変動係数はそれぞれ、 $2.56 \pm 1.02\%$ 、 $1.46 \pm 0.54$ 、また、炭酸水に蔗糖を溶解した浴水中での、血圧、心拍数の変動係数は $1.46 \pm 0.54$ 、 $1.08 \pm 0.67$ であった。水道水、炭酸水間で両変動係

数に有意な差は無かった。

#### 4 考察

人工的に作成した単純炭酸泉での水浴の効果は、その刺激受容機構を始め、どのような機序で浴水中に高濃度で含まれる遊離炭酸ガスが心拍数を減少させるのか明らかではないが、交感神経心臓枝を介した反応と考えられることから、おそらく、皮膚近傍で受容された信号が、中枢神経系を介して全身性の反応を引き起こす機構が存在すると推定される(3)。本研究結果は、さらに、一般の天然炭酸泉に普遍的に含まれる食塩をそれに加えると、少なくとも1.5%以上の塩濃度では血圧、心拍の変動を抑制している可能性が示された。浴水中に高濃度の遊離炭酸ガスまたは、1.5%以上の食塩のみでは変動係数の抑制が見られなかったため、少なくとも実験条件下においてはその両者の相互効果と考えて良いかもしれない。

しかしながら、気温30℃の室内で、水温38.2~38.3℃の人工海水に15分間、健康成人を半仰臥位で頸下浸漬すると、浸漬中心拍数は上昇を続け、上昇の程度は塩類濃度7%までは濃度と上昇の程度に正の相関があると報告されている(4)。さらに、この時、心電図R-R間隔の変動係数( $CV_{R-R}$ )は1%以上の塩濃度で入浴前に比べて有意に低下していたが淡水では差が無かった。ヒトでの結果であり、含まれる陽イオンが複数であること、水温も今回の実験に用いたものより約3℃高いことなどの相違点は多いが、海水の主たる塩は塩化ナトリウムであり、心拍数の変動係数と等価と考えられる $CV_{R-R}$ が淡水浴に比べて塩水浴中で低値であったことは、浴水中の塩自体に心拍変動を抑制する作用があるのかもしれない。

浴水中の炭酸ガスが浸漬部の皮膚の血管を拡張させる。そのメカニズムは、未知の部分が多いけれども、現象的には確認された事実である。それに加え、ヒトの炭酸泉浴中には、35℃付近の水温では、交感神経系機能の抑制も報告されており(1,2)、交感神経心臓枝の活動低下のように、ラットにおいても観察できる現象がある。浴水中の高濃度炭酸ガスが、未知ではあるが、何らかの入力機構と中枢神経機構を介して心臓枝の活動変調のような全身性の作用を発揮する可能性が示された。また、浴水の浸透圧測定の結果と蔗糖を用いた実験結果は、炭酸ガスと塩との相互作用が、塩の溶解による浴水の比重や浸透圧のちがいでよるものではない可能性を示した。

ヒトでは、多様な塩類を含む温泉浴の浴後の効果として「ほてりが残る」、「湯冷めしない」等と表現される皮膚温度を高く維持した時にしばしば申告される現象が報告されている。実験的に確認された証拠を知らないが、皮膚表面での生体高分子と浴水由来の塩との錯体形成によるものと説明されており、食塩は、他の塩と比べ、その効果が高いとされている(5)。また、このように、これまで浴水中の塩の作用は、末梢的、局所的なものが中心と考えられていたが、今回の実験結果は宮島らのヒトの結果(4)とあわせ考えると、

ラットにおいて炭酸ガスとの相互効果として検出されたものではあるが、浴水中の塩が、なんらかの受容機構と中枢神経系の機構を介し、全身性の作用を発揮する可能性を示している。大崎らは入浴剤を用い低濃度の炭酸ガス（初期濃度 260ppm）とナトリウムを含有した38℃の人工温泉水を作成し、健康人を10分間、長座位で腋下浸漬した(6)。結果、淡水では浸漬中  $CV_{R-R}$  が低下したが、人工温泉水浸漬中には有意な変化が無かったと報告している。浴水中の炭酸ガスや塩の効果は、その濃度により効果が大きく異なると考えられる。浴水の温度、浸漬時の水位が結果を左右することも考慮しなければならない(5)。

## 5 今後の課題

天然の炭酸泉には、高濃度の遊離炭酸ガスに加え塩類も含まれており、各種の生理機能に対する炭酸泉浴の効果が炭酸ガス独自の作用か、塩類との相互作用かを分離評価した研究は極めて少ない。ヒトでは、水温や浸漬時間の制限から、統計的解析に十分なデータの蓄積が困難であったこと、また、動物実験においても、安価で速やかな十分量の高濃度炭酸水を実験室に供給することが困難であったこと、などが研究の進展の障害となっていたと考えられる。本研究に用いた炭酸泉作製装置では即座に炭酸泉の定義を満たす1000ppm程度の遊離炭酸ガスを含む炭酸水が作成できることから、当該分野の研究が飛躍的に進展すると期待される。

浴水の浸透圧と比重は観察された変動係数への作用と無関係との結果が得られているので、今後は、ナトリウム、塩素各イオンの作用か否かを異なるイオン組成の塩を用いて検討する必要がある。また、これらイオンと遊離炭酸ガスの相互作用がどのような受容・制御機構を介して発揮されるのかなど、については今後の検討課題となる。

## 6 参考文献

- 1) Hartmann, B., Pittler, M., Drews, B. 小動脈閉塞性疾患の CO<sub>2</sub> 温泉療養：生理と臨床  
Journal of Carbon Dioxide (CO<sub>2</sub>) Balneotherapy 1:10-16, 1998
- 2) Schmid, K.L 炭酸浴（炭酸泉）、Journal of CO<sub>2</sub> Balneotherapy. 1:5-9, 1998
- 3) 橋本眞明 炭酸泉浴の心臓・循環器系機能に対する効果：麻酔ラットを用いた人工炭酸泉浸漬時の徐脈と関連する自律神経機構の解析、Journal of CO<sub>2</sub> Balneotherapy 3:21-27, 2000
- 4) 宮島成江、清水富弘、森谷潔、水野徳子、小田史郎、阿岸祐幸 人工海水温浴における塩類濃度が心電図に与える影響、日本生気象学会雑誌 37(4):123-129, 2001
- 5) 田中信行 循環器疾患と温泉療法、総合リハビリテーション 17(8):581-588, 1989
- 6) 大崎紀子、落合龍史、時光一郎、西條一止 人工炭酸泉浴の自律神経機能に及ぼす影響、日本温泉気候物理医学会雑誌 63(2):91-96, 2000

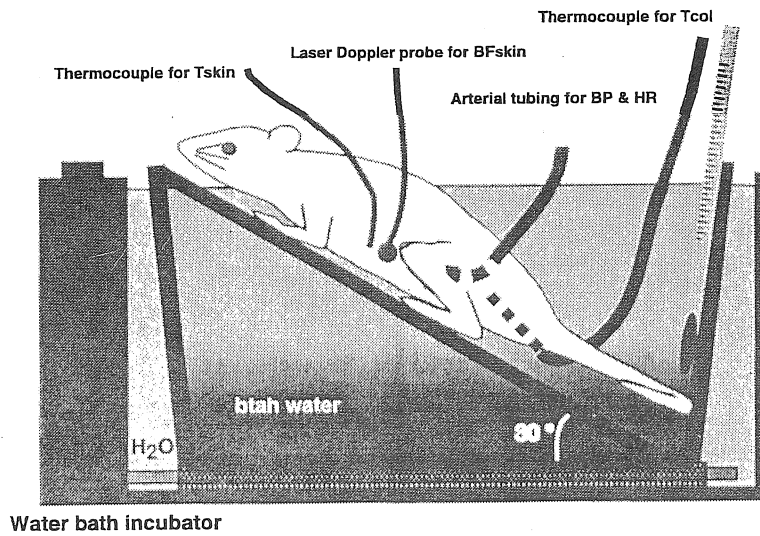


Figure 1. Schematic illustration of animal with measuring probes in the bath.

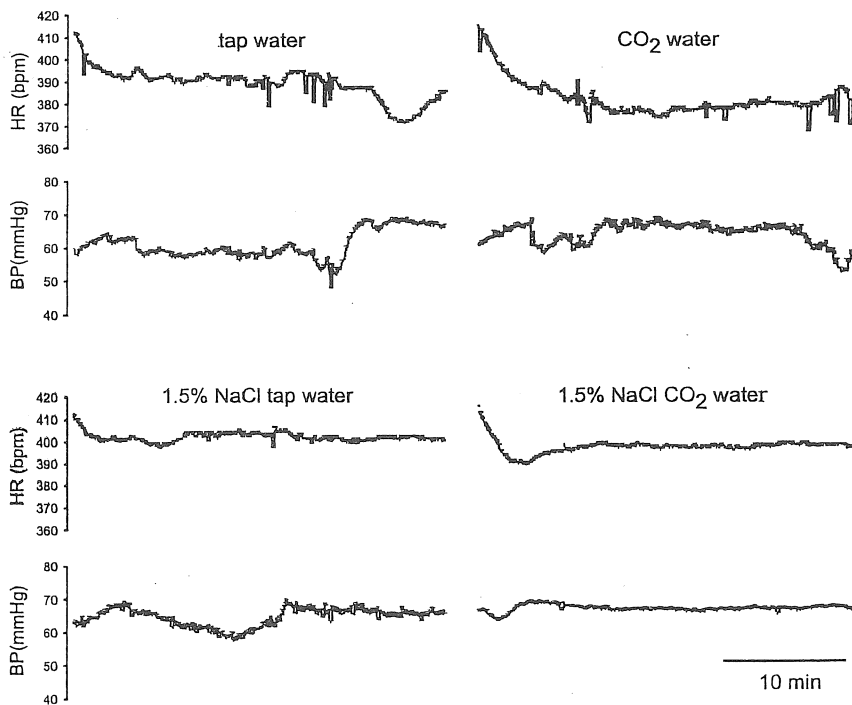


Figure 2. Representative recordings of the heart rate (HR) and mean arterial blood pressure (BP) in one rat during immersion of tap water, high concentration of CO<sub>2</sub> containing water (CO<sub>2</sub> water), 1.5%-NaCl containing tap (1.5%NaCl tap water) and 1.5%-NaCl containing CO<sub>2</sub> water (1.5%NaCl CO<sub>2</sub> water). Water temperature was maintained at around 35 °C throughout the recordings.



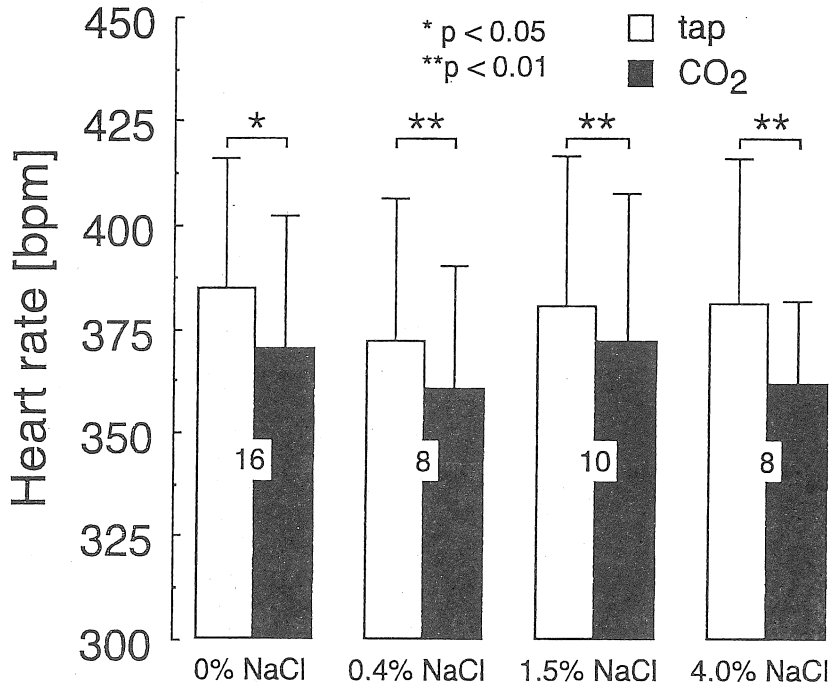


Figure 3. Effect of NaCl concentration and high concentration of free CO<sub>2</sub> gas in bath water on heart rate. Open columns with bars show mean and SEM of heart rates during immersion in tap water containing NaCl at a concentration shown below. Closed columns with bars show mean and SEM of heart rates during immersion in CO<sub>2</sub> water containing NaCl. Numbers of used rats are shown in columns. \*: p<0.05, \*\*: p<0.01. Means of all these symbol are same in the following figures.

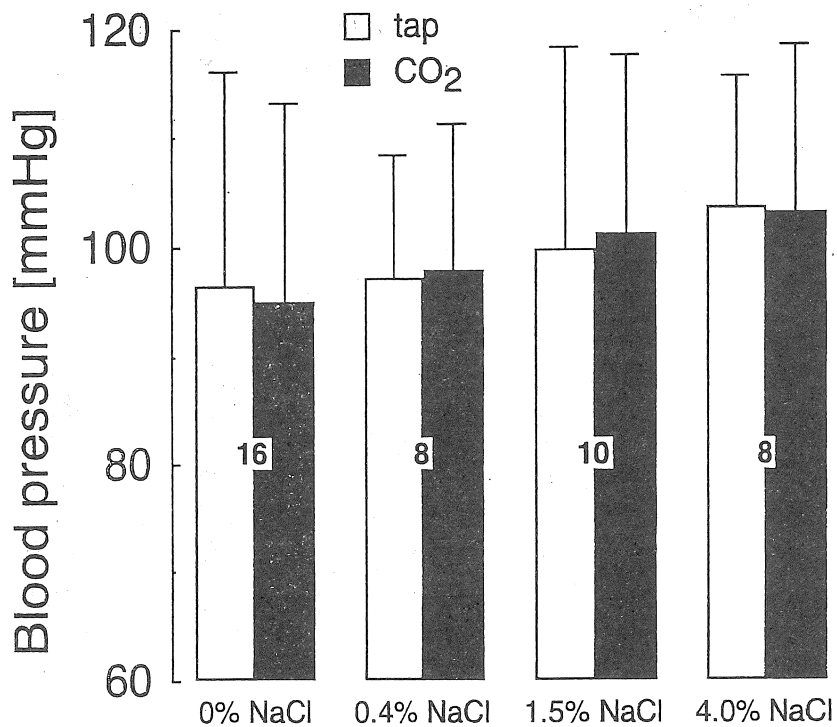


Figure 4. Effect of NaCl concentration and high concentration of free CO<sub>2</sub> gas in bath water on mean arterial blood pressure.

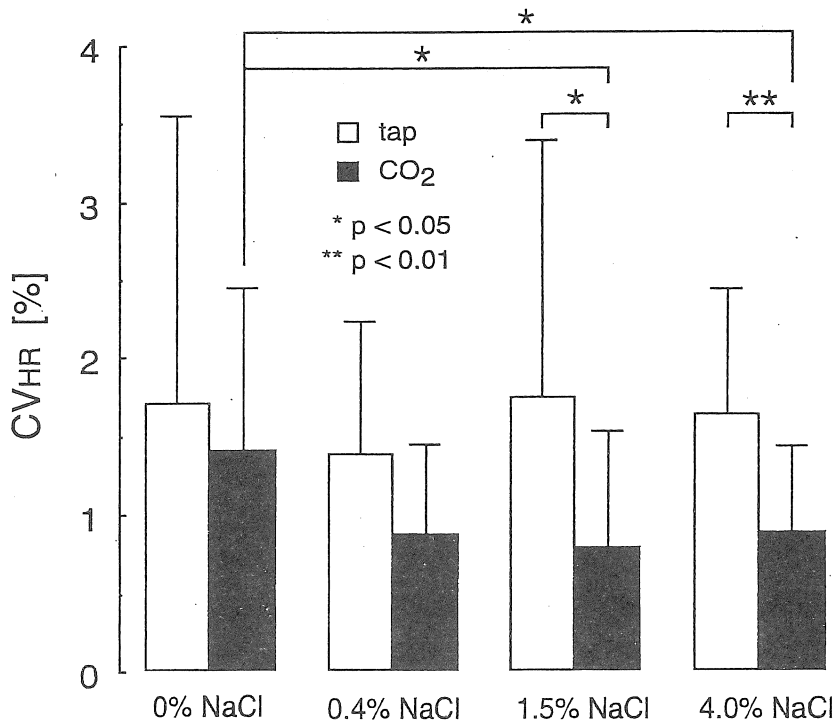


Figure 5. Effect of NaCl concentration and high concentration of free CO<sub>2</sub> gas in bath water on coefficient of variation of heart rates (CV<sub>HR</sub>).

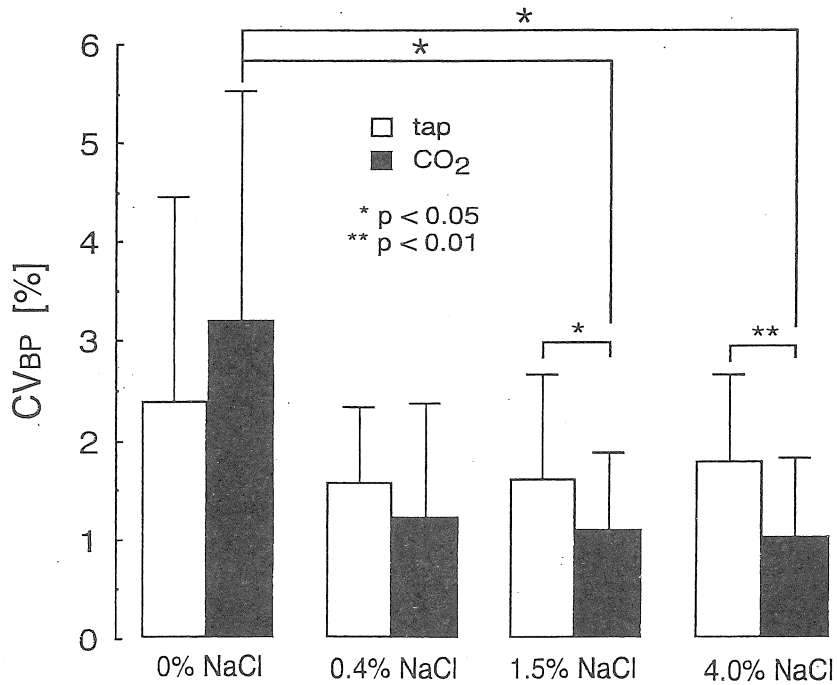


Figure 6. Effect of NaCl concentration and high concentration of free CO<sub>2</sub> gas in bath water on coefficient of variation of mean arterial blood pressure (CV<sub>BP</sub>).

**Evaluation of hot spring bath on the cardiovascular functions:  
Combined effects of high concentration of CO<sub>2</sub> and salt**

Masaaki Hashimoto, Noriyuki Yamamoto\*, Akihiro Kuroshima  
Department of Physiology, Asahikawa Medical University School of Medicine  
\*Human Performance Lab., Japanese Red Cross Hokkaido College of Nursing

**Summary**

The present study was performed to investigate the influence of salt concentration on cardiovascular responses of the anesthetized rat bathing in artificial CO<sub>2</sub> hot spring water. We have observed that heart rate of the anesthetized animals was significantly decreased in bath water containing high concentration of CO<sub>2</sub> (1000 ppm) in comparison with tap water bath at the neutral temperature (35°C). Though a similar observations are reported in human subjects in natural CO<sub>2</sub> hot spring bath, whether the bradycardia in natural CO<sub>2</sub> spring is caused by sole influence of CO<sub>2</sub> ingredient is not known, because natural hot spring water generally contains many kinds of salt. Male Wistar rats were used in the experiments. Animals were anesthetized with urethane, shaved fur around the chest, abdomen and legs, and equipped with arterial catheter for blood pressure and heart rate measurements. Tissue blood flow and temperatures of the immersed skin and rectum were measured with laser Doppler flowmetry and thermometry using thermocouples, respectively. All animals were immersed into bath water (35 °C) to the axillary level after base lines of all recording parameters became almost constant under the room temperature (25 ± 2 °C). CO<sub>2</sub> water (1000 ppm) was produced by MRE-SPA (Mitsubishi Rayon Engineering Co.). NaCl a common salt of natural hot spring water, was dissolved in tap water or CO<sub>2</sub> water at the concentration of 0.4, 1.5 or 4.0 %. Heart rate of the anesthetized rats immersed in CO<sub>2</sub> water was significantly lower than that in tap water irrespective of the salt concentration. Result suggests that NaCl in natural spring water is not a factor for bradycardia in CO<sub>2</sub> hot spring bath. The coefficient of variation (CV) of heart rate fluctuation was significantly smaller in CO<sub>2</sub> water than in tap water with salt(1.5%, 4.0%). The similar tendency was also observed in CV of the blood pressure. These effects on CV were not observed in rats immersed into CO<sub>2</sub> water bath without salt. The results suggest that the observed stabilization on haemodynamic parameters might be caused by some combination effect of CO<sub>2</sub> with NaCl.