

慢性閉塞性肺疾患における呼吸リハビリテーションとしての温泉療法

光延文裕

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 老年医学, 岡山大学医学部・歯学部附属病院 三朝医療センター

キーワード: 慢性閉塞性肺疾患, 呼吸リハビリテーション, 温泉療法, 肺機能, 高分解能 CT

Spa therapy as pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease

Fumihiro Mitsunobu

Department of Longevity and Social Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Misasa Medical Center, Okayama University Hospital

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) は, 2006年11月に全面改訂された GOLD ガイドラインにおいて, 「予防可能・治療可能な疾患であり, 個々の患者の重症度には注目すべき肺外症状が関与することがある。肺症状は, 完全には可逆的ではない気流制限を特徴とする。この気流制限は通常進行性で, 有害な粒子やガスに対する肺の異常な炎症反応と関与している。」と定義されている¹⁾。この定義には, 疾患概念の説明に2つの新しい視点が組み込まれている。第1は, 「COPDは予防と治療が可能な疾患である。」との見解が入ったことである。これは, 禁煙による治療はもちろんのこと, 様々な治療によって増悪の予防や生活の質 (quality of life; QOL) の改善, さらに, 予後をも改善し得るということを示したものである。第2は, COPDが肺の疾患にとどまらず全身に影響を及ぼす“全身疾患である”という見解が強調されたことである。肺の炎症や呼吸不全の

結果が二次的に全身他臓器に波及するのか, あるいは, COPD肺に起こる炎症と同じメカニズムの炎症がはじめから他の臓器にも同時進行的に観察されるのかは, 今後の研究課題である。

COPDの治療目標としては, 表1に示した項目が挙げられる。そのための治療計画としては, (1)疾患の評価と経過観察, (2)危険因子の削減, (3)安定期 COPDの管理, (4)増悪の管理が重要となる。COPDは早期に診断し治療を開始すれば, 呼吸機能の低下を防ぎ, QOLを維持することができる。GOLD¹⁾や日本呼吸器学会のガイドライン²⁾では, 重症度に応じた段階的な治療が推奨されており, 禁煙, ワクチン, 薬物療法, 呼吸リハビリテーション, 酸素療法, 外科的治療などを重症度に応じて段階的に追加して用いる。表2に気管支拡張

表1 COPDの治療目標 (文献1より引用)

症状の軽減
疾患の進行の予防
運動耐容能の改善
健康状態の改善
合併症の予防と治療
増悪の予防と治療
死亡率の低減

平成21年1月受理

〒682-1092 鳥取県東伯郡三朝町山田827

電話: 0858-43-1211 FAX: 0858-43-1305

E-mail: fumin@cc.okayama-u.ac.jp

◆プロフィール◆



昭和59年岡山大学医学部卒業。昭和63年岡山大学大学院医学研究科博士課程終了。医学博士。平成2年岡山大学医学部附属病院三朝分院助手, 平成6年同講師, 平成13年同助教授, 平成14年岡山大学医歯薬学総合研究科老年医学助教授。平成20年6月岡山大学医歯薬学総合研究科老年医学教授に就任。岡山大学病院三朝医療センター長併任。老年期の呼吸器疾患・消化器疾患・運動器疾患・生活習慣病などの病態的特徴の解明及びその治療法の開発に関する研究を行っている。特に, 気管支喘息・慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を対象に, 肺機能および高分解能CTなどを用いた早期の病態把握と進行の予防, そしてより適切な治療法の開発を試みている。また, n-3系多価不飽和脂肪酸 (PUFA) を多く含むエゴマ油添加の食事療法を試み, その臨床的有用性を検討している。さらに, 高齢者に対する温泉療法, 温熱療法, 運動療法, 理学療法の作用機序に関する研究も行っている。

張薬投与後のFEV₁に基づいた COPD の重症度分類および図 1 に重症度別の COPD の治療方針を示している。

増悪予防のために、全ての安定期 COPD 患者に禁煙とインフルエンザワクチンの接種が薦められる。肺炎球菌ワクチンも同様に推奨される。

軽症以上の全ての患者では薬物療法が必要であるが、最初は症状のある時のみの気管支拡張薬の頓用でよい。中等症以上になると、日常的な気管支拡張薬の服薬が必要となる。気管支拡張薬は、単剤から開始し必要に応じて多剤の併用を行う。重症では、これらに吸入ステロイドを追加する。最重症ではこれらの全ての治療に加え、慢性呼吸不全や合併症の治療を行い、

外科療法（肺容量減少術、肺移植）の適応を検討する。

また、COPD 患者の運動耐容能・QOL を維持していくためには、呼吸リハビリテーションが必要となる。息切れのために運動しないと、さらに運動耐容能が低下し、さらに運動しなくなるという悪循環が進行するため、中等症以上の患者に推奨される。さらに、COPD 患者では栄養障害を認めることが多く、その程度は予後とも関連するので、食事指導や栄養補給療法なども考慮する必要がある。これらの非薬物療法も COPD の管理には重要である。

本稿では、COPD 治療における呼吸リハビリテーションとその一環として三朝医療センターで行っている温泉療法について概説する。

表 2 気管支拡張薬投与後の FEV₁に基づいた COPD の重症度分類（文献 1 より改変，引用）

I 期：軽 症	○FEV ₁ /FVC < 70% ○FEV ₁ ≥ 80% 予測値
II 期：中等症	○FEV ₁ /FVC < 70% ○50% ≤ FEV ₁ < 80% 予測値
III 期：重 症	○FEV ₁ /FVC < 70% ○30% ≤ FEV ₁ < 50% 予測値
IV 期：最重症	○FEV ₁ /FVC < 70% ○FEV ₁ < 30% 予測値あるいは FEV ₁ < 50% 予測値 + 慢性呼吸不全

FEV₁：1 秒量，FVC：努力肺活量

COPD に対する呼吸リハビリテーション

COPD の運動制限因子として、換気制限、動的肺過膨張、換気効率の低下、ガス交換障害、呼吸筋疲労、肺循環障害、骨格筋の機能障害・心理的要素等が知られている³⁾が、近年、動的肺過膨張⁴⁾と骨格筋の機能障害が特に注目されている。呼気 airflow 制限により、労作時には、呼気時に呼吸器系の力学的平衡に達する前に吸気が開始される。呼気終末肺気量は急速に増加、肺はさらなる過膨張をきたす。横隔膜がより低位となり、呼気時の圧出力が抑制される。この呼吸筋、呼吸補助筋への呼吸仕事量の過剰な負荷は、労作時の呼吸困難に大きく関与する。呼吸法や呼吸のリズム、胸郭の柔

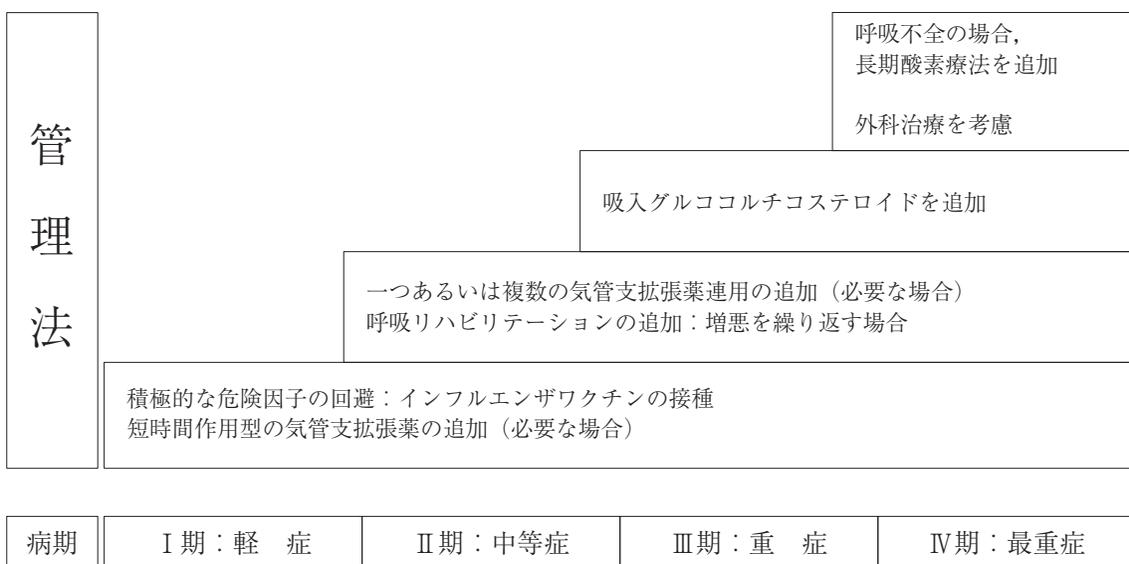


図 1 安定期 COPD の重症度別治療（文献 1 より改変，引用）

軟性の改善による動的肺過膨張の抑制は、気管支拡張薬と共通する呼吸リハビリテーションの目的の一つである。一方、COPDの骨格筋は、筋力・筋持久力の低下・易疲労性など、労作時呼吸困難による廃用に加えて機能異常を示し⁵⁾、筋質量は体重減少を示さない症例においても減少している。

呼吸リハビリテーションの適応はⅡ期（中等症）以上のCOPDであり^{1,2)}、長時間作用型気管支拡張薬との併用により、さらに相加的な改善効果を得ることができる。呼吸リハビリテーションは、COPDの息切れを軽減し、健康関連QOL（HRQOL）を改善する。その効果は、すでに薬物療法において症状が軽減している患者においても、さらに上乘せの改善効果として得ることができる。これは運動療法の作用機序（骨格筋のディコンディショニングの改善等）が気管支拡張薬とは異なることによる。COPDの入院日数や医療資源の利用を減少させ、包括的呼吸リハビリテーションは心理社会的効果をもたらす。COPDに対する生命予後改善効果は、十分なデータが得られてなく、今後の検討課題である⁶⁾。

呼吸リハビリテーションの方法としては、下肢を用いた全身持久力トレーニングが最も強く推奨される。開始時、特に重症例では、効率のよい運動トレーニングをめざしたコンディショニング作り（コンディショニング）のため、時間をかけて呼吸パターンの修正や柔軟性のトレーニングを行う。

呼吸リハビリテーションとしての温泉療法

運動療法を含む呼吸リハビリテーションが、COPD患者に対して重要であることは前項で述べたとおりである。しかし、動作時の息切れ・呼吸困難のため体動制限を余儀なくされ、運動の継続が困難である症例もしばしば認められる。そこで我々は、呼吸困難感を軽減し体動制限を緩和するために、従来の呼吸リハビリテーションに温泉療法を併用することを考案した。

温泉療法とは、温泉浴や飲泉のように温泉水そのものを利用する治療の他、リラクゼーションや温熱療法などのような理学療法、食事療法、温水プールでの水中運動を含めた種々の運動療法、さらに気候や環境を利用した転地療養を組み合わせた複合療法として定義される⁷⁾。その禁忌症は他の疾患に対するものと同様で、急性炎症性疾患、各種疾患の急性期、伝染性疾患、全身状態不良などである。

呼吸器疾患に対する温泉療法は、1982年岡山大学医学部附属病院三朝分院（現三朝医療センター）において、気管支喘息を対象として開始された⁸⁾。これまでの検討により、気管支喘息では、気管支攣縮が主体の症例に比較して、喀痰の多い症例や細気管支領域の閉塞が主体の症例においてより高い有効性が得られることが明らかとなった^{9,10)}。

温泉の生体に及ぼす影響は、物理作用（静水圧、浮力、粘性、摩擦抵抗）、温熱作用、含有成分の化学・薬理作用、非特異的変調作用（総合的生体調整作用）の4つに分類される。物理作用と温熱作用は、真湯と温泉に共通する生理作用である⁷⁾。

1. 物理作用（静水圧、浮力、粘性、摩擦抵抗）

水中に没した身体部分には水の重量分の圧力（静水圧）がかかってくる。水中では静水圧による胸郭圧迫や腹圧上昇によって、肺・循環系や右心系に負荷がかかる。さらに、皮膚表面の静脈系が圧迫されることによって、心臓へ還流する血液量が増加し、その結果心拍出量も増加する。そのため、過度の負荷には注意が必要であるが、COPD患者においては死腔の減少、肺血流の増加、呼吸筋力の増強などの効果が期待できる。また、浮力によって、空気中では起立や歩行の困難な患者も水中では起立やゆっくりした歩行が容易にできるようになる。水中での運動は水の粘（稠）性による摩擦抵抗を受けるため、全身の筋力維持・増強に有効である。

2. 温熱作用

温熱作用は、水温によって作用が異なる。水温が、38℃以上になると心拍数、心拍出量が増加するとともに、末梢循環系では、毛細血管、小動脈、静脈が拡張し血液量や血流速度が増加し、末梢血管抵抗が減少する。微温浴ではその変化は軽度であり、副交感神経系優位で精神的にもリラックスした状態となる。一方、高温浴は交感神経系を緊張させ、精神的にも肉体的にも活動的な状態をつくるため、エネルギー消費量も大きい。適度な温度は、精神的リラックス効果・胸郭の柔軟性の改善・骨格筋のディコンディショニングの改善をもたらすと考えられる。

3. 含有成分の化学・薬理作用

温泉の含有成分の作用は温泉特有の作用で、いわゆる泉質はこの含有主成分によって分けられる。温泉のうち、温度、含有成分の質・量などから、「医療効果を期待できるもの」を療養泉といい、療養泉は、含有成

分が一定値に達していないが（温泉水1kg中の固形物質が1g以下）、泉源で水温が25℃以上ある単純泉と、療養に値する成分を含む8種類（二酸化炭素泉、炭酸水素塩泉、塩化物泉、硫酸塩泉、鉄泉、硫黄泉、酸性泉、放射能泉）の計9種類に分類される。

4. 非特異的変調作用（総合的生体調整作用）

温泉地環境、温泉浴、運動などの刺激に対して、生体は中枢神経系、自律神経系、内分泌系や免疫系などを介して非特異的に反応し、順応して生体機能の変調が起きる。その結果、病的機能が正常化したり、内外の異常刺激に対する抵抗性や生体防御能が強化されたりする。生体機能のリズムを変える変調作用は、温泉地刺激を受ける生体側の反応の仕方と程度が問題となる。すなわち、特定因子に起因する特定反応ではないので、これを温泉地の非特異的変調作用（総合的生体調整作用）といい、このような機能の変調には一般的に3～4週間を必要とする。

三朝医療センターでの温泉療法の実際

1. 温泉プールでの水中運動⁷⁾

温泉プールでの水中運動は、温度や湿度が一定に保たれた室内温泉プール（水温30～32℃、室温26℃）の中で、1回30分間の運動訓練（歩行、水泳、屈伸運動など）を行うものである。

○歩行運動はできるだけ膝を高く上げ、胸郭を開くような姿勢でゆっくり行う。

○水泳訓練は胸郭の動きの大きい平泳ぎを原則とする。

○水中屈伸運動は、プールの手すりを持ち、膝を屈曲しながら水中で呼気を、膝を伸展しながら水上で吸気を行うものである。

これらの運動の利点は、①温暖・多湿の環境であり、水圧により過呼吸が生じにくいことから労作時呼吸困難を誘発しにくいこと、②温暖・多湿の環境での呼吸によって喀痰の排出が容易になること、③水中呼気時の気道内圧の上昇により末梢気道の虚脱が低減できること¹¹⁾、④呼吸筋を含めた全身筋力の増強、そしてそれに伴う呼吸状態および全身状態の改善も期待されることなどが挙げられる。

2. 鉍泥湿布療法¹²⁾

粘土質の泥を釜で80℃まで暖め、それを布で被い42から43℃程度とし、背中にあてたまま、ベッドで仰臥位となる。このままの姿勢で、上半身をタオルケットで被い、30分間背中を中心に暖める。この治療法によ

り、小・細気管支領域の気道内分泌物の粘度が低下し、排出されやすくなる。

3. 吸入療法¹³⁾

温泉水の吸入も試みられたことがあるが、効果が不安定であったため、現在ヨードカリ溶液（ヨウ化カリウム134mg/l、塩化ナトリウム14.664g/l）のネブライザーによる吸入を我々は行っている。ヨードカリ溶液1mlを朝、夕の2回ネブライザーにより吸入するもので、気道の殺菌、浄化に有用である。

4. 温泉浴

COPD患者では入浴による加温が呼吸困難を増強させることがあるため、呼吸困難が高度な場合には入浴は避けるべきであり、高度ではなくても呼吸困難を認める場合には入浴温度や時間に注意しなければならない。また気管支拡張薬による心刺激作用に、呼吸困難（低酸素血症）、その上加温による負荷が加われば、不整脈などの症状が出現してくる可能性がある。微温浴や高温浴はむしろ不適切で、その中間の温度（40～42℃）で2～5分の入浴時間が望ましいと考えられる。湯気の充満した浴室でゆっくり身体を温めることが、気道内の分泌物の除去に役立つ。

5. 熱気浴（サウナ）

熱気浴も呼吸器疾患の治療には有効である。室温40～43℃、湿度75～87%の熱気浴室に、5～10分間隔で、4～5回出たり入ったりを繰り返しながら治療を行う。気道内の分泌物の多い患者やアレルギー性鼻炎を合併して鼻閉の強い患者に適応がある。

呼吸器疾患に対する温泉療法としては、温泉プールでの水中運動、鉍泥湿布療法、ヨードカリ溶液吸入療法3つの温泉療法がその基本となっており¹⁴⁾、複合温泉療法と呼んでいる。これらの治療法は、入院中は毎日施行することができるが、退院後に継続することは通常困難である。温泉療法の効果をできるだけ持続させるためには、以下のような維持療法が必要であると考える¹⁵⁾。維持療法としては、温泉あるいは温水プールでの水中運動を週1回ないし2回定期的にできるだけ長期間にわたって継続することが望ましいと考えられる。ヨードカリ溶液の吸入は、必要に応じて家庭で続けることができる。

温泉療法の効果

気管支喘息に対する温泉療法では、臨床症状・換気機能・気道過敏性・副腎皮質機能の改善などが認めら

れる¹⁶⁻²⁰。さらに、免疫系や自律神経系の安定化作用、精神的リラククス作用²¹、抗酸化機能の活性化²²、薬剤費の低減効果の可能性²³なども観察されている。

COPD に対する温泉療法においては、1 秒量の改善傾向はあるものの、統計学的に有意差は認められなかった。一方、残気量の減少傾向は有意であった^{24,25}。また、高分解能 CT (high-resolution computed tomography ; HRCT) 上の -950 Hounsfield Units (HU) 以下の low attenuation area (LAA) は、COPD 患者における肺気腫変化および肺過膨張を表現することが報告されているが、我々は、この指標を用いた温泉療法の有効性の評価を行ってきた。その結果、2 年間の温泉療法によって、肺気腫変化が比較的軽度の症例では % LAA (肺野面積に対する LAA 面積の割合) の改善が観察されること²⁶、並びに、5 年間の温泉療法によって、肺気腫変化が進行した症例でも % LAA の増加が防止できる可能性があることを報告してきた²⁷。以上、残気量および % LAA による評価により、COPD に対する温泉療法は肺過膨張の改善効果を有すると考えられる。また、肺拡散能 (% DLco) の改善も認められ、これは肺血流の改善によるものと推察されるが、その作用機序については今後の検討が必要である。

さらに、我々は、4 週間の温泉療法によって努力肺活量、1 秒量、安静時および運動時の動脈血酸素飽和度 (SpO₂) においては有意な改善を示さなかったものの、6 分間歩行試験による歩行距離 (図 2)、修正 Borg スケール (呼吸困難感) が有意に改善すること、そして、6 分間歩行距離の増加量は、努力肺活量、1 秒量、安静時および運動時 SpO₂ の増加量と有意の相関を示すことを報告した。以上より、温泉療法により COPD 患者における運動耐容能の改善が期待できることが示唆された²⁸。

しかし、従来の温泉療法の有効性に関する検討は、主として前後比較研究によるものであった。その理由として、三朝医療センターの症例のみでは、温泉療法介入の有無による割付ができないことが最も大きな要因であった。そこで、今後は他施設との共同研究としてコホート研究を実施し、温泉療法の有効性を明らかにする必要があると考えられる。

おわりに

COPD は、社会の高齢化に伴い今後増加することが予想される。COPD の増悪による死亡を防ぐのみなら

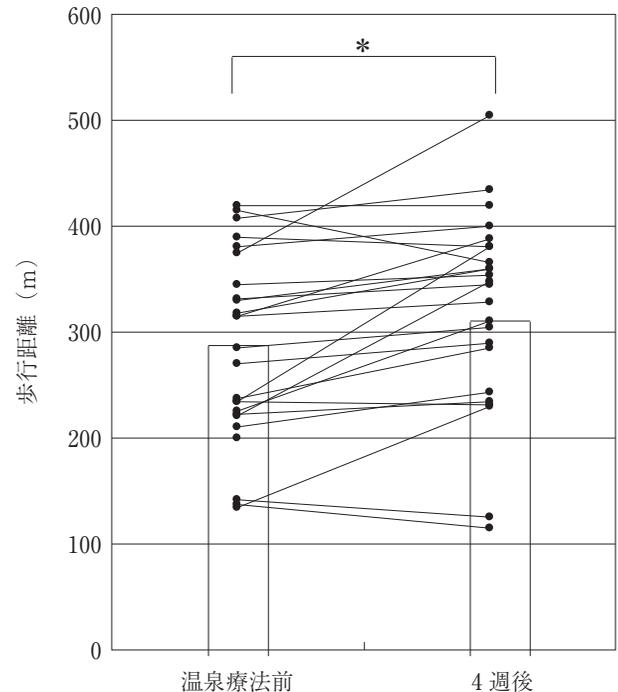


図 2 温泉療法前と 4 週後における 6 分間歩行試験による歩行距離の比較 (文献 28 より改変, 引用)
* $p < 0.05$

ず、患者の QOL を高めるために体動制限を緩和し、同時に薬剤の副作用が出ないように治療の重要性はますます高まってくる。

温泉療法は、その喀痰排出作用により薬物療法、特に吸入療法がより効果的になるとともに、呼吸筋の強化・運動耐容能の改善などの作用によって薬物を減量、全身状態を改善すると考えられる。したがって、薬物療法に呼吸リハビリテーションとして温泉療法を併用することによって、お互いにその効果を補完し、最良の治療効果が期待されることになる。

文 献

- 1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, NHLBI/WHO Workshop Report ; in GOLD website (www.goldcopd.com), National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, April, 2001 (Update 2006), (2006).
- 2) COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第 2 版, 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 2 版作成委員会編, メディカルレビュー社, 東京 (2004).
- 3) 呼吸リハビリテーションマニュアルー運動療法一, 日本呼吸管理学会呼吸リハビリテーションガイドライン作成委員会, 日本呼吸器学会ガイドライン施行管理委員会, 日本理

学療法士協会呼吸リハビリテーションガイドライン作成委員会編, 照林社, 東京 (2003).

- 4) O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA : Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* (2001) 164, 770-777.
- 5) Casaburi R : Skeletal muscle function in COPD. *Chest* (2000) 117, S267-271.
- 6) Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, Make B, Rochester CL, Zuwallack R, Herrerias C : Pulmonary Rehabilitation : Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* (2007) 131, S4-42.
- 7) 新温泉医学, 谷崎勝朗, 猪熊茂子, 大塚吉則, 鏡森定信, 田中信行編, 日本温泉気候物理医学会, 東京 (2004).
- 8) 光延文裕, 保崎泰弘, 芦田耕三, 岩垣尚史, 高田真吾, 菊池宏, 濱田全紀 : 呼吸器疾患の温泉療法—25年間の入院症例2762例を対象に一—. 岡大三朝医療センター研究報告 (2008) 76, 1-11.
- 9) Mitsunobu F, Kitani H, Mifune T, Kajimoto K, Nakagiri Y, Tanizaki Y, Ochi K, Harada H, Kimura I : Clinical effects of spa therapy on bronchial asthma. 12. Effects on asthma with hypersecretion. *J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol* (1993) 56, 203-210.
- 10) Tanizaki Y, Kitani H, Okazaki M, Mifune T, Mitsunobu F, Okuda H, Ochi K, Takahashi K, Kimura I : Clinical effects of spa therapy on bronchial asthma. 10. Effects on asthma with bronchiolar obstruction. *J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol* (1993) 56, 143-150.
- 11) Kurabayashi H, Machida I, Tamura K, Iwai F, Tamura J, Kubota K : Breathing out into water during subtotal immersion : a therapy for chronic pulmonary emphysema. *Am J Phys Med Rehabil* (2000) 79, 150-153.
- 12) Kitani H, Mitsunobu F, Mifune T, Okazaki M, Tanizaki Y : Clinical effects of spa therapy on bronchial asthma. 3. Efficacy of fango therapy. *J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol* (1992) 55, 127-133.
- 13) Tanizaki Y, Kitani H, Okazaki M, Mifune T, Mitsunobu F : Clinical effects of spa therapy on bronchial asthma. 5. Efficacy of inhalation with iodine salt solution. *J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol* (1992) 55, 179-184.
- 14) Mitsunobu F, Kitani H, Okazaki M, Mifune T, Okuda H, Tanizaki Y : Clinical effects of spa therapy on bronchial asthma. 6. Comparison among three kinds of spa therapies. *J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol* (1992) 55, 185-190.
- 15) Hosaki Y, Mifune T, Mitsunobu F, Yokota S, Tanizaki Y, Ochi K, Harada H, Ikeda S, Taketa K : Spa therapy for patients with respiratory disease from distant areas. *J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol* (1996) 59, 141-147.
- 16) Tanizaki Y, Kitani H, Okazaki M, Mifune T, Mitsunobu F, Okuda H, Takatori A, Ochi K, Harada H : Clinical effects of spa therapy on bronchial asthma. 2. Relationship to ventilatory function. *J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol* (1992) 55, 82-86.
- 17) Tanizaki Y, Kitani H, Okazaki M, Mifune T, Mitsunobu F, Ochi K, Harada H, Kimura I : Spa therapy improves ventilatory function in the small airways of patients with steroid-dependent intractable asthma (SDIA). *Acta Med Okayama* (1992) 46, 175-178.
- 18) Tanizaki Y, Kitani H, Okazaki M, Mifune T, Mitsunobu F, Okuda H, Ochi K, Takahashi K, Kimura I : Clinical effects of spa therapy on bronchial asthma. 9. Suppression of bronchial hyperresponsiveness. *J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol* (1993) 56, 135-142.
- 19) Tanizaki Y, Kitani H, Okazaki M, Mifune T, Mitsunobu F, Okuda H, Ochi K, Harada H, Takahashi K, Kimura I : Clinical effects of spa therapy on bronchial asthma. 8. Effects on suppressed function of adrenocortical glands. *J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol* (1993) 56, 87-94.
- 20) Mitsunobu F, Hosaki Y, Ashida K, Iwagaki N, Nagata T, Fujii M, Takata S, Hamada M, Tanizaki Y : Improvement of hyperinflation of the lungs by spa therapy in patients with asthma. *J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol* (2004) 67, 195-201.
- 21) 横田 聡, 御船尚志, 光延文裕, 保崎泰弘, 柘野浩史, 谷崎勝朗, 多田慎也, 原田実根 : 気管支喘息に対する温泉療法の心理学的検査による評価. *アレルギー* (1997) 46, 511-519.
- 22) Mitsunobu F, Yamaoka K, Hanamoto K, Kojima S, Hosaki Y, Ashida K, Sugita K, Tanizaki Y : Elevation of antioxidant enzymes in the clinical effects of radon and thermal therapy for bronchial asthma. *J Radiat Res* (2003) 44, 95-99.
- 23) Ashida K, Mitsunobu F, Hosaki Y, Hamada M, Iwagaki N, Fujii M, Takata S, Tanizaki Y : Reduction in costs of drugs used for the treatment of asthma by spa therapy in relation to disease severity. *J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol* (2005) 68, 166-174.
- 24) Mitsunobu F, Mifune T, Hosaki Y, Ashida K, Tsugeno H, Okamoto M, Harada S, Tanizaki Y, Ochi K, Harada H : Effects of spa therapy on patients with pulmonary emphysema. Relationship to disease severity evaluated by low attenuation area of the lung on high resolution computed tomography. *J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol* (1998) 61, 79-86.
- 25) Mitsunobu F, Mifune T, Hosaki Y, Ashida K, Tsugeno H, Okamoto M, Harada S, Tanizaki Y, Ochi K, Harada H : Improvement of pulmonary function by spa therapy in patients with emphysema, evaluated by residual volume (RV) and low attenuation area (LAA) of high-resolution computed tomography (HRCT). *J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol* (1999) 62, 121-128.
- 26) Mitsunobu F, Hosaki Y, Ashida K, Tsugeno H, Okamoto

- M, Nishida N, Nagata T, Takata S, Yokoi T, Tanizaki Y : Long-term spa therapy prevents the progressive pathophysiological changes of the lung in patients with pulmonary emphysema. *J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol* (2003) 66, 91-98.
- 27) Mitsunobu F, Hosaki Y, Ashida K, Iwagaki N, Nagata T, Fujii M, Takata S, Hamada M, Tanizaki Y : Five-year observation of the effects of spa therapy for patients with pulmonary emphysema, evaluated by % low attenuation area (% LAA) of the lungs on high resolution CT, % DLco, and % residual volume (RV). *J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol* (2004) 67, 148-154.
- 28) Takata S, Ashida K, Hosaki Y, Iwagaki N, Kikuchi H, Mitsunobu F : Effect of spa therapy on the six-minute walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol* (2008) 71, 241-249.