

温泉連浴の生体に及ぼす影響

2. ノルアドレナリン注射による血漿成分の変動

妹 尾 敏 伸

岡山大学温泉研究所温泉内科学部門

(指導：森 永 寛 教授)

1981年1月6日受付

序 言

暑熱に生体が適応すると甲状腺機能の低下 (CHAYOTH, 1976), グルカゴン分泌の低下 (KUROSHIMA, *et al.* 1978), noradrenaline 生合成の低下 (SHUM, *et al.* 1969) 等により脂質動員, 糖新生, 糖原分解の抑制が起こり, これによって熱産生が抑制されることが小型の哺乳動物を用いた実験によって明らかにされている。

淡水の温浴を繰り返し行い熱刺激を間欠的に与えた場合でも, 生体はそれに対して精神的にも物理化学的にも適応していくと考えられ, それらもエネルギー代謝の変動として捉えることが可能であると思われる。また, 温泉浴を繰り返し行くと浴に対する生体の反応型が淡水浴と多くの点で異なることが古くから知られている (大島, 1949, 1952. 森永, 1949)。本論文ではこれらの温連浴をラットを用いて行ったとき, 産熱ホルモンとして重要な noradrenaline の代謝作用がどのように変化するかを検討することにより, 温連浴の生体への作用機序の一端を明らかにしようとした。

実験方法

実験動物として6週令の Wistar 系雄ラットを用い, 1群5匹として 40°C 水道水浴群, 40°C 温泉浴群そして対照非入浴群の3群に分け, 既に報告した通り (妹尾, 1981) に, 飼育し1日1回10分間, 1週間または4週間にわたり入浴を行った。なお, 温泉は岡大研究所泉 (含食塩・重曹・放射能泉) 水を使用した。

ノルアドレナリン (NA) の影響は 20 µg/100 g を, 対照群では生理食塩水 (生食) をそれぞれ皮下に注射し, 30分後に断頭し血液を採取して検討した。

血漿中の遊離脂肪酸 (FFA), トリグリセライド (TG) および糖はそれぞれ, 和光純薬工業の Reagent-kit による Duncombe 法 (DUNCOMBE, 1964) の変法, 酵素法 (BUCCOLO and DAVID, 1973) および O-アミノビフェニル法 (柴田・北村, 1964) によって測定した。β-hydroxybutyrate は OLSEN (1971) の方法による。

結 果

NA の糖, 脂質に対する代謝作用への温連浴の影響を知るために, NA 投与 30 分後の血漿中のエネルギー基質を測定した結果を Table 1 に示す。

血漿中の FFA レベルは, 対照生食注射で1週間または4週間の温連浴群と非入浴群との間に, それぞれ差はほとんど認められなかったが ($p > 0.1$), 以前に報告した通り (妹尾, 1981), 温連浴群が非入浴群よりも増加する傾向にあった。NA 注射は FFA レベルを1週間の温連浴群, 非入浴群ともに有意に上昇させた ($p < 0.05$)。しかし4週間の温連浴群では温泉浴群において有意な上昇は認められなかった ($p > 0.1$)。NA 注射による上昇度は4週間の水道水浴群が非入浴群よりも有意に大きかった ($p < 0.01$)。逆に温泉浴群は非入浴群よりも有意に小さかった ($p < 0.03$)。

TG レベルは対照生食注射で, 1週間の水道水浴群が非入浴群に比較して有意に低かったが ($p < 0.02$), 温泉浴群では非入浴群との差はなかった。一方4週間の温連浴群は非入浴群よりも抑制傾向にあったが有意ではなかった ($p > 0.1$)。NA 注射は1週間の温連浴群では非入浴群と共に TG レベルを上昇させる傾向にあり, 特に水道水浴群では有意な上昇を示した ($p < 0.02$)。しかしながら, 4週間の連浴群では非入浴群と共に, NA 注射によって FFA レベルは逆に低下する傾向を示した。その低下度は非入浴群が最も大きかったがなお有意とはいえなかった ($0.07 < p < 0.08$)。

β-hydroxybutyrate は対照生食注射では, 連浴群でも非入浴群でも変化はみられなかった。NA 注射によってそのレベルはそれぞれ有意な上昇 ($p < 0.05$) を示したが, 上昇度には差は認められなかった。

糖レベルも対照生食注射では, 1週間および4週間の温連浴と非入浴群との間に差は認められなかった。NA 注射によってそのレベルはそれぞれ有意の上昇を示した ($p < 0.01$), 1週間の温連浴群と非入浴群との間には上昇度に差は認められなかったが4週間の温連浴群では非

Table 1. Changes in plasma metabolites after the injection of noradrenaline(NA) in bathing rats.

	FFA (μ Eq/l)		T G (mg/dl)		β -hydroxybutyrate (mM/l)		Glucose (mg/dl)	
	Saline	NA	Saline	NA	Saline	NA	Saline	NA
1 week-serial bathing								
non-treated controls	213 $\pm$ 68	404 $\pm$ 69*	90 $\pm$ 14	100 $\pm$ 18	0.06 $\pm$ 0.005	0.09 $\pm$ 0.03*	126 $\pm$ 5	200 $\pm$ 38**
city water bathing group	210 $\pm$ 43	303 $\pm$ 63*	65 $\pm$ 14 ^a	118 $\pm$ 27*	0.05 $\pm$ 0.008	0.09 $\pm$ 0.02*	127 $\pm$ 6	212 $\pm$ 32**
hot spring bathing group	248 $\pm$ 75	429 $\pm$ 103*	92 $\pm$ 25	105 $\pm$ 22	0.05 $\pm$ 0.004	0.08 $\pm$ 0.02*	131 $\pm$ 5	203 $\pm$ 24**
4 weeks-serial bathing								
non-treated controls	214 $\pm$ 56	386 $\pm$ 83* b	204 $\pm$ 45	156 $\pm$ 27	0.07 $\pm$ 0.007	0.1 $\pm$ 0.02*	141 $\pm$ 12	242 $\pm$ 29**
city water bathing group	232 $\pm$ 65	587 $\pm$ 79**	163 $\pm$ 47	143 $\pm$ 35	0.06 $\pm$ 0.006	0.09 $\pm$ 0.01*	139 $\pm$ 12	206 $\pm$ 22**
hot spring bathing group	227 $\pm$ 41	262 $\pm$ 49 ^a	167 $\pm$ 44	161 $\pm$ 44	0.06 $\pm$ 0.005	0.09 $\pm$ 0.01*	142 $\pm$ 11	215 $\pm$ 29**

Values are mean $\pm$ standard deviation.

*, ** : $p < 0.05$, $p < 0.01$, respectively vs saline control.

a, b : $p < 0.05$, $p < 0.01$, respectively vs non-treated corresponding controls.

入浴群に比較して抑制傾向にあり、その低下度は水道水浴群が最も大きかったが、なお有意とはいえなかった ($0.06 < p < 0.07$).

考 察

暑熱馴化のラットでは NA の非ふるえ熱産生が、完全に抑制されていることが報告されているが (PETROVIĆ and MARKOVIĆ-GIAJA, 1973), NA の血中 FFA レベルや糖レベルの上昇作用への影響についてはまだ検討されていないようである。NA を生体内に投与すると、血中の FFA や糖レベルはすみやかに上昇する。FFA レベルは主に脂肪組織よりの動員と肝、筋その他末梢組織による摂取の二面によって決定されるが (STEINBERG, 1964), NA は脂肪組織に作用し、このリパーゼを活性化することにより FFA の動員をもたらす (Björntorp, 1962)。一方糖レベルの上昇は、肝でのグリコーゲン分解とブドウ糖の放出促進や、腸管からの吸収促進、その他インシュリン分泌の抑制によるものである (伊藤, 1976)。

温浴を行うと生体には特に温熱作用、さらに物理的刺激が加えられ、連浴によるそれらの作用の繰返しによって NA の代謝作用も変化すると考えられるが、本実験ではそれは特に FFA に対してみられた。即ち 1 週間連浴では NA による血中 FFA 上昇効果は、水道水浴群が温泉浴群や非入浴群よりも小さかったが、これと対照的に血中 TG は最も著明な増加を示し、肝での FFA より TG の合成、放出が促進されている可能性が示唆され

た。一方 4 週間連浴では、非入浴群と比較して水道水浴群が NA 注射による FFA レベルの著明な増加を示した。暑熱に適応した生体では、脂質代謝が抑制されている知見が得られているが (KUROSHIMA *et al*, 1978), 水道水浴群でも温熱への適応により FFA の利用が抑制されている可能性が考えられる。一方温泉浴群では、非入浴群に比較して NA 注射による血漿レベルのわずかな上昇度しか得られなかった。ラットを用いた温連浴では、一般に血漿中の FFA レベルは上昇することを有地 (1974), 著者 (1981) は報告しているが、本実験結果では温泉浴により NA の FFA 動員作用が抑制されることが示唆され、NA 以外の因子が関与しているか、あるいは血漿リポ蛋白の血管内における水解が促進する可能性などが考えられる。

NA 注射による血漿中の TG レベルの動態が週令の違い (3 週) により全く逆の変化を示したが、CARLSON (1965) の報告によると犬に NA を点滴静注するとまず FFA 動員をおこし、肝への FFA の供給増加となり TG の合成を促進する。その後血中への TG 放出の増加がおこるといふ。しかし本実験では NA の一回投与であること、また投与後 30 分という短時間の血中レベルを測定していること、さらに週令の差 (3 週) に基づく成長状態の違いにより、対照生食注射では血漿 TG レベルに約 2 倍の差があることなどから、生体の NA に対する感受性や利用度が異なるためと思われる。

FFA から肝で生成されるケトン体の一つである β -

hydroxybutyrate の血中レベルは、寒冷馴化のラットでは室温適応のラットに比較して増加する傾向にあり(八幡剛浩, 1977), さらにその利用が亢進しているために NA の投与によって血中レベルは異なった変動を示すことから(前久保博士, 1976), 熱産生機構におけるエネルギー基質として重要な役割をもつことが示唆されている。しかし暑熱馴化のラットの血中レベルは室温馴化のラットのそれとはほとんど変わらず(KUROSHIMA *et al*, 1978), 温連浴でも対照生食注射ではほとんど変動はみいだされなかった。また入浴群, 非入浴群共に NA 注射によって有意な上昇を示したが, その値に差はほとんどなく温連浴による代謝の変動は少ないと思われる。糖レベルも対照生食注射では, 入浴群と非入浴群との間に有意な差は認められず, ヒトの温泉連浴や暑熱馴化のラットでは低下するという報告(阿岸ら, 1972. KUROSHIMA *et al*, 1978)と一致しなかった。しかし NA 注射によって上昇した値は水道水の 4 週間連浴群と非入浴群とでは前者がわずかに上昇度が大きい傾向にあった($0.06 < p < 0.07$)。このことは既に報告されているように(CHAYOTH, 1976), 温熱の適応による糖原分解の抑制か, 糖利用の抑制が考えられる。

本実験結果より, 温連浴は脂質への NA の代謝作用に著明な変化をもたらすこと, また温泉浴と淡水浴とではその作用が異なることが明らかとなったが, その機序についてはレセプターレベルの問題か, あるいは FFA の代謝回転速度等の問題点なのか不明な点があり, 今後さらに検討する必要がある。

結 語

ラットを用いて 1 日 1 回 1 週間と 4 週間の水道水, 温泉連浴(浴温は共に 40°C)を行い, ノルアドレナリン(NA)の糖, 脂質に対する代謝作用への影響を検討した。

20 $\mu\text{g}/100\text{g}$ の NA を皮下投与した結果, 1 週間の温連浴では NA 注射による血漿中の遊離脂肪酸(FFA), 糖の上昇度に顕著な差は認められなかったが, トリグリセライド(TG)において, 水道水浴で低下した血漿中のレベルが NA 注射によって著明に増加した。一方 4 週間の温連浴では, 水道水浴群と温泉浴群, およびそれらの入浴群と対照非浴群との間に, 共に NA 注射による血漿 FFA レベルの上昇反応に著明な差がみいだされた。しかしこのとき, 血漿の TG レベルには大きな変動はみ

られなかった。また NA 注射による血糖上昇反応は非入浴群と比較して, 水道水浴群においてのみ抑制傾向にあったが有意ではなかった($0.06 < p < 0.07$)。

ケトン体の一種である β -hydroxybutyrate の血漿レベルの NA による上昇度には, 1 週間の温連泉でも 4 週間の温連浴でも非入浴群に比較して差は認められなかった。

稿を終るにあたり, ご指導とご校閲をいただいた森永寛教授に心から感謝いたします。また, 実験にあたりご指導をいただいた御船政明講師に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 阿岸祐幸, 鈴木重男, 佐藤武憲(1979) 温気物医誌. 43, 84.
有地 滋(1974) 温気物医誌. 37, 103.
BJÖRNTORP, P. and FURMAN, R.H. (1962) *Amer. J. Physiol.* 203, 323.
BUCCOLO, G. and DAVID, H. (1973) *Clin. Chem.* 19, 476.
CARLSON, L. A. (1965) *Handbook of Physiology. Adipose Tissue. Amer. Physiol. Soc. Washington, D. C. pp.* 625.
CHAYOTH, R. (1976) *J. Appl. Physiol.* 41, 871.
DUNCOMBE, W. G. (1964) *Clin. Chim. Acta.* 9, 122.
伊藤真次(1976) 内分泌学. 理工学社. pp. 171.
KUROSHIMA, A., DOI, K. and OHNO, T. (1978) *Life Sci.* 23, 1405.
前久保博士(1976) 北海道医誌. 51, 217.
森永 寛(1949) 岡大放研報. 2, 20.
OLSEN, C. (1971) *Clin. Chim. Acta.* 33, 293.
大島良雄(1949) 岡大放研報. 2, 12.
大島良雄(1952) 岡大放研報. 6, 49.
PETROVIĆ, V. M. and MARKOVIĆ-GIAJA, L. (1973) *Experientia.* 29, 1295.
妹尾敏伸(1981) 岡大温研報. 51, 49.
SHUM, A., JOHNSON, G. E. and FLATTERY, K. V. (1969) *Amer. J. Physiol.* 216, 1164.
柴田 進, 北村元仕(1964) 現代診断検査法大系, 日常臨床生化学定量法. 中山書店. pp. 194.
STEINBERG, D. (1964) *METABOLISM.* 13, 1264.

**CHANGES IN PLASMA METABOLITES AFTER
THE INJECTION OF NORADRENALIN
— EFFECT OF HOT SPRING SERIAL
BATHING —**

by Toshinobu SENO (Director: Prof. H. MORINAGA), *Division of Medicine, Institute for Thermal Spring Research, Okayama University.*

Abstract. In attempt to clarify the effect of serial bathing on metabolic actions of noradrenaline (NA) by using rats which took a bath (for 10 minutes, 40°C in temperature) in the hot spring in Misasa or a city water once daily for one and four weeks, changes in plasma metabolites after the injection of NA (20 μ g/100g, subcutaneously) were studied.

No significant difference in the rising degree of plasma free fatty acid (FFA) or glucose levels by NA injection was observed in rats which took serial bathing for one week, while triglyceride levels of rats, which took a city water bath, rised significantly by NA in jection. After serial bathing for four weeks, however, remarkable difference in the rising degree of FFA levels by NA injection was observed between rats taking a city water bath and ones taking hot spring bath and between rats taking a bath and non-treated ones. The rising degree of glucose levels by NA injection was slightly supressed only in rats taking a city water bath compared with non-treated rats. Little difference in the rising degree of β -hydroxybutyrate levels by NA injection was observed in rats taking serial bathing for one or four weeks compared with non-treated rats.