

吉備国際大学研究紀要

(医療・自然科学系)

第23号, 1-6, 2013

糖尿病患者に対する下肢のみの温熱療法の効果

川浦 昭彦*・谷田 憲俊**・玉利光太郎*・森下 元賀*・秋山 純一*
 松田 知子***・大森 直輝****・上甲 未希*****・奥 啓子*****
 進藤 秀樹*****・阿部 千紘*****・山口 尚也*****・福田 志帆*****

The effect of leg hyperthermia in subjects with type 2 diabetes mellitus

Akihiko KAWAURA*, Noritoshi TANIDA**, Kotaro TAMARI*, Motoyoshi MORISHITA*
 Junichi AKIYAMA*, Tomoko MATSUDA***, Naoki OHMORI****, Miki JOKO*****, Keiko OKU*****
 Hideki SHINDO*****, Chihiro ABE*****, Naoya YAMAGUCHI*****, Shiho FUKUDA*****

要 約

[短期試験] 入院している寝たきり2型糖尿病患者4名(男性1名, 女性3名, 平均年齢80歳)を対象とした。4名に対して朝食後に, 43度に設定した遠赤外線ヒーターで, 15分間両下肢をあたためた。この温熱療法を1日1回2週間施行した。温熱療法施行の2週間前と, 施行直前および開始から2週目に, 体格指数(BMI), 末梢血, 空腹時血糖(FPG)とHbA1c, その他,

*	吉備国際大学保健医療福祉学部理学療法学科 〒716-8508 岡山県高梁市伊賀町8 <i>Department of Physical Therapy, School of Health Care and Social Welfare, Kibi International University 8, Iga-machi, Takahashi, Okayama, Japan (716-8508)</i>	1221, Takai-cho, Matsuyama, Ehime, Japan (791-1111)
**	山口大学大学院医学系研究科医療環境学 〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1 <i>Department of Medical Humanities, Yamaguchi University Graduate School of Medicine 1-1-1, Minami-Kogushi, Ube, Yamaguchi, Japan (755-8505)</i>	***** 医療法人山本整形外科病院 〒736-0045 広島県安芸郡海田町堀川町2-23 <i>Yamamoto Orthopedic Hospital 2-23, Horikawa-cho, Kaita-cho, Aki-gun, Hiroshima, Japan (736-0045)</i>
***	徳島健生病院 内科 〒770-8547 徳島県徳島市下助任町4丁目9 <i>Department of Internal Medicine, Tokushima Kensei Hospital 4-9, Shimosuketo-cho, Tokushima, Japan (770-8547)</i>	***** 三瓶病院 〒796-0907 愛媛県西予市三瓶町朝立2-1-7 <i>Mikame Hospital 2-1-7, Asadatsu, Mikame-cho, Seiyu, Ehime, Japan (796-0907)</i>
****	市立芦屋病院 〒659-8502 兵庫県芦屋市朝日ヶ丘町39-1 <i>Ashiya Municipal Hospital 39-1, Asahigaoka-cho, Ashiya, Hyogo, Japan (659-8502)</i>	***** 倉敷スイートホスピタル 〒710-0016 岡山県倉敷市中庄3542-1 <i>Kurashiki Sweet Hospital 3542-1, Nakasho, Kurashiki, Okayama, Japan (710-0016)</i>
*****	松山リハビリテーション病院 〒791-1111 愛媛県松山市高井町1211番地 <i>Matsuyama Rehabilitation Hospital</i>	***** 名取病院 〒555-0043 大阪府大阪市西淀川区大野2-1-32 <i>Natori Hospital 2-1-32, Ohno, Nishiyodogawa-ku, Osaka, Japan (555-0043)</i>
		***** 高松協同病院 〒760-0080 香川県高松市木太町4664 <i>Takamatsu Kyodou Hospital 4664, Kita-cho, Takamatsu, Kagawa, Japan (760-0080)</i>

一般生化学, インスリン抵抗性や酸化ストレスの指標などを測定した。温熱前後で, 酸化ストレスの指標である血中8-epi-prostaglandin F_{2a} の減少がみられた。[長期試験] 標準的な治療を施行している2型糖尿病外来患者13名を, 通常治療群4名(男性2名, 女性2名 平均年齢71歳)と下肢温熱群9名(男性4名, 女性5名 平均年齢74.1歳)の2群にわけた。下肢温熱群では, 通常の治療に加え, 毎日自宅の浴室にて, 42~43度の温水による下肢温熱を15分間施行した。通常治療群では, 15分間, 自宅にて座位による安静を毎日おこなった。2群とも, 試験開始前と12か月後のBMI, 末梢血, FPG, HbA_{1c}, その他, 一般生化学を測定した。温熱後FPGの減少傾向とBMIの有意な減少が認められた。

Abstract

As a short term study, we examined the effect of leg hyperthermia using far infrared rays for 15 minutes on oxidative stress in bedridden subjects with type 2 diabetes mellitus during a two-week period. Four subjects (1 male, 3 females) incapacitated by a stroke were recruited for this study. All patients were admitted to Takahashi Central Hospital and ate the same hospital meals. The patients were subjected to routine laboratory tests and an oxidative stress marker, 8-epi-prostaglandin F_{2a} (8-epi-PGF $_{2a}$). At the end of the study the 8-epi-PGF $_{2a}$ level decreased compared with the level before the intervention. The result suggests that repeated leg hyperthermia may protect against oxidative stress. Moreover thirteen subjects with type 2 diabetes mellitus in an outpatient clinic were recruited for a long term hyperthermia study. Of the 13 subjects, 9 (4 males, 5 females) received local warm bath of the leg for 15 minutes for one year, and 4 (2 males, 2 females) subjects were observed without treatment. Results showed that BMI (body mass index) were decreased significantly while FPG (fasting plasma glucose) had a tendency to decrease in the treatment group. Our results may lead to the development of a new approach to improve type 2 diabetes mellitus.

キーワード：糖尿病, 下肢温熱療法, 酸化ストレス

Key words : Type 2 diabetes mellitus, Leg hyperthermia, Oxidative stress

はじめに

平成19年度の国民健康・栄養調査によると, 糖尿病患者数は, 「糖尿病が否定できない人」を合わせると約2,210万人と推定されている⁽¹⁾。その後も増加の一途をたどっている。高齢になるほど罹患率は増加し, 60歳以上では2/3を占めている⁽²⁾。高齢者における脳血管障害の危険因子として糖尿病は重要であり⁽³⁾, 脳梗塞を合併した糖尿病患者は, 日本で多くみられる。定期的な運動はインスリン感受性を改善するため⁽⁴⁾, 2型糖尿病の管理において重要な位置を占めている。しかし, 多くの高齢糖尿病

患者は激しい運動を行うことが困難である。近年, 動物実験の段階では, 全身温熱療法が糖尿病の改善に有効でありうる⁽⁵⁾と注目されている。しかし, 人においては, 糖尿病で増加している酸化ストレス⁽⁶⁾が, 全身サウナにより軽減したと報告されているものの, 糖尿病改善の臨床応用には至っていない⁽⁷⁾。運動困難な糖尿病高齢者にとって, 全身サウナ療法は不可能であるが, 下肢温熱療法は可能である。下肢を42度30分間暖めた場合, 全身温熱と同程度に直腸温度が上昇すると報告されている⁽⁸⁾。今回の研究では, 短期試験⁽⁹⁾として, 寝たきり糖尿病患者に遠赤外線による下肢温熱療法を施行し,

酸化ストレス軽減の有無を、長期試験として、外来通院している糖尿病患者に、12か月間自宅浴室にて下肢温熱を行い、糖尿病改善の有無を検討した。

対象と方法

事前に研究計画を総合病院の倫理委員会に打診し、対象患者には研究の趣旨を説明し、それぞれ承認と同意を得た。短期試験では、寝たきりの2型糖尿病患者4名（男性1名、女性3名、平均年齢80歳）を対象とした。長期試験では、通院中の2型糖尿病患者13名（男性6名、女性7名、平均年齢72.6歳）を対象とした。

1) 短期試験⁽⁹⁾

2型糖尿病入院患者4名に対して、朝食後に、43度に設定した遠赤外線ヒーターで15分間両下肢をあたためた。この温熱療法を1日1回2週間施行した。温熱療法施行の2週間前と、施行直前および開始から2週目に、体重、体格指数（BMI）、血圧、末梢血、肝機能、腎機能、空腹時血糖（FPG）、HbA_{1c}、遊離脂肪酸（FFA）、総コレステロール（Tchol）、HDLコレステロール、中性脂肪（TG）、TNF α 、アディポネクチン、8-epi-prostaglandin F_{2 α} （8-epi-PGF_{2 α} ）などを測定した。

2) 長期試験

標準的な治療を施行している2型糖尿病外来患者13名を、通常治療群4名（男性2名、女性2名、平均年齢71歳）と下肢温熱群9名（男性4名、女性5名、平均年齢74.1歳）の2群にわけた。下肢温熱群では、通常の治療に加え、毎日自宅の浴室にて、42～43度の温水による下肢温熱を15分間施行した。通常治療群では、15分間、自宅にて座位による安静を毎日おこなった。2群とも、試験開始前と12か月後の体重、BMI、血圧、末梢血、肝機能、腎機能、FPG、HbA_{1c}、HOMA-IR、FFA、Tchol、HDLコレステロール、TG、CRPを測定した。

結果

1) 短期試験⁽⁹⁾

下肢温熱2週間前と温熱直前との間のすべての検査項目において、有意な変動はなかった。t検定の結果、下肢温熱2週間後に、血中8-epi-PGF_{2 α} は減少（図1）、TNF α は増加（表1）していたが、その他の検査項目には有意差は見られなかった。

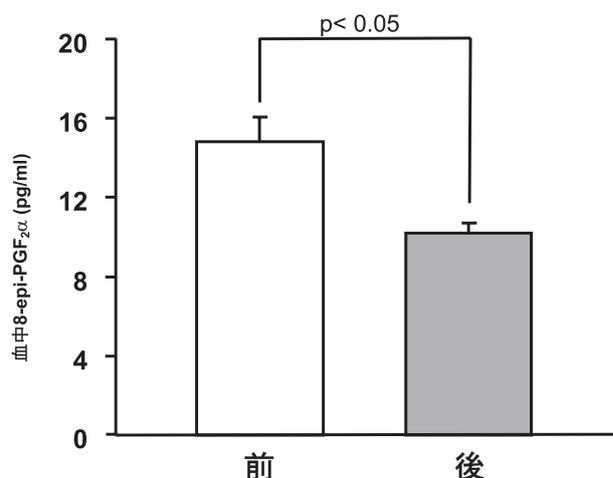


図1. 下肢温熱療法2週間後の血中8-epi-PGF_{2 α} の変化（文献9より改変・引用）

表1. 下肢温熱療法2週間後の変化

（文献9より改変・引用）

	検査値*	
	前	後
空腹時血糖 (mg/dl)	99.3 ± 16.5	147.0 ± 61.0
HbA _{1c} (%)	6.15 ± 1.10	6.23 ± 1.02
遊離脂肪酸 (mEq/l)	0.60 ± 0.27	0.50 ± 0.10
TNF α (pg/ml)	1.32 ± 0.86	2.42 ± 1.27**
アディポネクチン (μ g/ml)	25.9 ± 25.5	24.6 ± 24.8

* 平均値 ± SD

** p < 0.05

2) 長期試験

2元配置分散分析によると、通常治療群と比較し、下肢温熱群において、FPGの減少傾向（p=0.09）（表2）及びBMIの有意な減少がみられた（p=0.01）（表3）。しかし、温熱前と12ヶ月後を比較すると、平均値で、FFA（図2）、HOMA-IR（図3）、HbA_{1c}（図4）は減少、HDLコレステロール（図5）では

増加がみられたが、t検定の結果、有意差は認められなかった ($p>0.05$)。その他の検査では下肢の温熱前後に変化は見られなかった ($p>0.1$)。

表2. 空腹時血糖値 (mg/dl) の推移

群	月	0ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月	p
通常治療群		128.68	140.64	116.42	133.2	118.25	0.09
下肢温熱群		140.04	134.05	147.61	128	120.88	

表3. BMIの推移

群	月	0ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月	p
通常治療群		24.43	24.19	25.11	26.54	25.22	0.01
下肢温熱群		24.85	24.73	24.35	24.71	24.75	

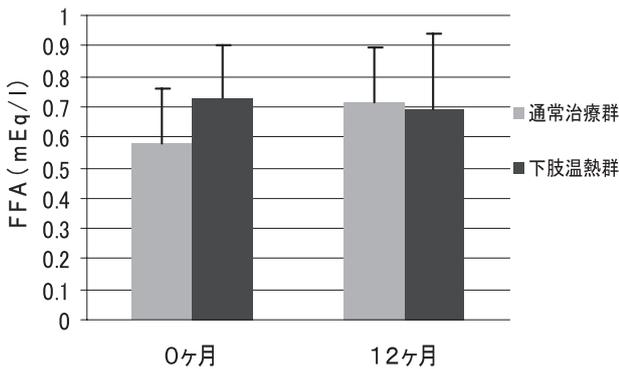


図2. 12ヶ月間におけるFFAの推移

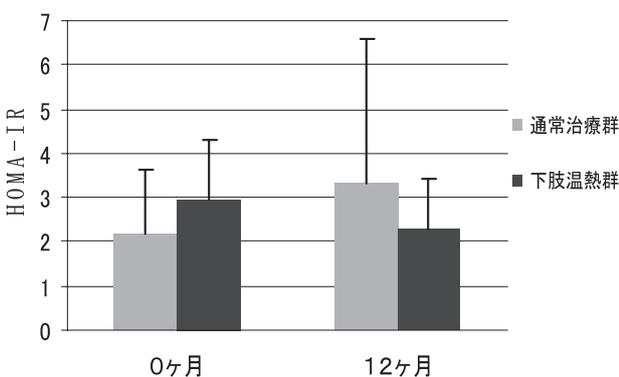


図3. 12ヶ月間におけるHOMA-IRの推移

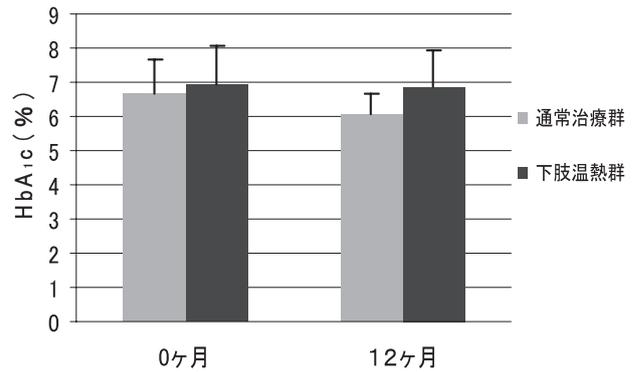


図4. 12ヶ月間におけるHbA1cの推移

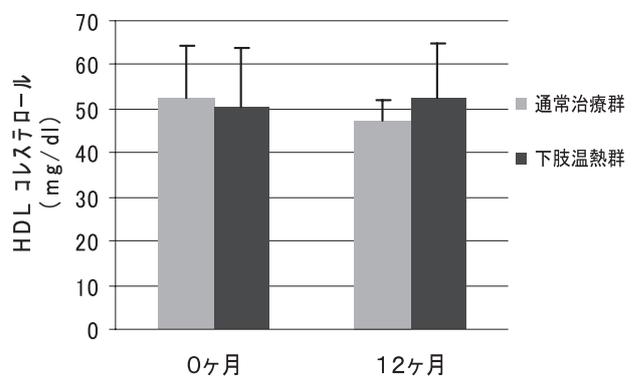


図5. 12ヶ月間におけるHDLコレステロールの推移

考 察

糖尿病患者では酸化ストレスが増加していると報告されている⁽⁶⁾。動物実験では、糖尿病発症マウスに全身温熱を施行した場合、インスリン抵抗性は改善し、血糖も減少したと報告されている⁽⁵⁾。しかし、人では、サウナによる温熱療法を実施した場合、酸化ストレスの指標である尿中8-epi-PGF_{2α}は、有意に減少したが、対象者の糖尿病患者数が少なかったため、FPGの改善は認められなかった⁽⁷⁾。今回、短期の下肢温熱療法では、血中8-epi-PGF_{2α}は有意に減少した。下肢温熱により酸化ストレスが軽減する効果のメカニズムは明らかでないが、下肢を42℃30分間暖めると、全身温熱と同程度の直腸温の上昇がみられることから⁽⁸⁾、そのメカニズムは全身サウナ療法と同じであると考えられる。す

なわち、我々の結果は、「サウナによる酸化ストレスの軽減は抗酸化物質であるsuperoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPX) の増加と関連するかもしれない」という増田らの仮説⁽⁷⁾と一致する可能性が示唆される。

さらに、12ヶ月の長期にわたり、糖尿病患者に下肢温熱療法を施行し、温熱前と比較すると、HOMA-IR, FFAなどインスリン抵抗性のマーカーやHbA_{1c}の平均値は減少していたが、t検定の結果、有意差はみられなかった。しかし、推移をみる2元配置分散分析でみた場合、通常治療群と比較し、下肢温熱群において、温熱後FPGの減少傾向が認められた。それらのことは下肢温熱による糖尿病の改善を示唆していると考えられる。

以上より、下肢温熱の糖尿病改善効果は、「酸化ストレスの減少がインスリン抵抗性の抑制を誘導

し、糖尿病が改善する⁽¹⁰⁾」メカニズムによるものと考えられる。しかし、長期の試験であるため、試験中の脱落者が多く対象人数が減少した。そのため、長期の下肢温熱療法にもかかわらず、通常治療群と比較して有意な効果は認められず、糖尿病改善の確定には至らなかった。対象人数を増やすことが今後の検討課題である。

今回の長期下肢温熱療法で、有意なBMIの減少が認められた。温熱刺激によるエネルギー需要と成長ホルモン分泌の増加を介した、内臓脂肪量の減少⁽¹¹⁾が寄与していると推測される。すなわち、糖尿病治療の一環である肥満の改善に、下肢温熱療法が貢献できると考えられる。

以上をまとめると、下肢温熱療法は、通院または、入院している寝たきりの糖尿病患者の補助的な治療法として期待できる。

文 献

1. 財団法人 厚生統計協会 (2010) 国民衛生の動向 2010/2011. 厚生統計協会: 79-80
2. Nakano T, Ito H (2007) Epidemiology of diabetes mellitus in old age in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 77 (Suppl 1) : S76-81
3. Mathiesen EB, Njølstad I, Joakimsen O (2007) Risk factors for cerebral stroke. *Tidsskr Nor Laegeforen* 127: 748-750
4. Bogardus C, Ravussin E, Robbins DC, Wolfe RR, Horton ES, Sims EA (1984) Effects of physical training and diet therapy on carbohydrate metabolism in patients with glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 33: 311-318
5. Kokura S, Adachi S, Manabe E, Mizushima K, Hattori T, Okuda T, Nakabe N, Handa O, Takagi T, Naito Y, Yoshida N, Yoshikawa T (2007) Whole body hyperthermia improves obesity-induced insulin resistance in diabetic mice. *Int J Hyperthermia* 23: 259-265
6. Davi G, Ciabattini G, Consoli A, Mezzetti A, Falco A, Santarone S, Pennese E, Vitacolonna E, Bucciarelli T, Costantini F, Capani F, Patrono C (1999) In vivo formation of 8-iso-prostaglandin F_{2α} and platelet activation in diabetes mellitus. *Circulation* 99: 224-229
7. Masuda A, Miyata M, Kihara T, Minagoe S, Tei C (2004) Repeated sauna therapy reduced urinary 8-epi-prostaglandin F_{2α}. *Jpn Heart J* 45: 297-303
8. Tochiwara Y, Ohnaka T, Nagai Y (1995) Thermal responses of 6-to-8-year-old children during immersion of their legs in a hot water bath. *Appl Human Sci* 14: 23-28

9. Kawaura A, Tanida N, Kamitani M, Akiyama J, Mizutani M, Tsugawa N, Okano T, Takeda E (2010) The effect of leg hyperthermia using far infrared rays in bedridden subjects with type 2 diabetes mellitus. *Acta Med Okayama* 64: 143-147
10. Wright D, Sutherland L (2008) Antioxidant supplementation in the treatment of skeletal muscle insulin resistance: potential mechanisms and clinical relevance. *Appl Physiol Nutr Metab* 33: 21-31
11. 近藤龍也, 森野沙緒里, 甲斐広文, 荒木栄一 (2009) 内臓脂肪に対する温熱微弱電流併用療法の効果. *Diabetes Frontier* 20: 324-329