

[原著]

## STZ 糖尿病モデルラットにおけるサウナの効果

行 平 崇<sup>1</sup> 深 町 翔 平<sup>2</sup> 田 中 哲 子<sup>3</sup>  
申 敏 哲<sup>4,\*</sup>

Effect of sauna therapy in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats

Takashi YUKIHIRA, Shouhei FUKAMACHI, Tetsuko TANAKA,  
Min-Chul SHIN

**【目的】** 糖尿病は年々増加傾向にあり、温熱療法が糖尿病の症状緩和効果があるという報告もみられる。そこでサウナ療法を用い温熱療法の糖尿病に及ぼす有効性を明らかにするために動物実験を行った。

**【方法】** 生後6週の体重220~250g程度の雄ラット36匹を用いて正常ラット群とSTZ糖尿病群に分類し、サウナ療法と冷水療法を施行した。効果を確認するため、療法開始7, 14, 21, 28日目に血糖値、体重、食物摂取量、水分摂取量を測定した。

**【結果】** 糖尿病(以下DM)+サウナ療法群がDM群と比べ正常群に近い値までHbA1c、血糖値、体重、食物摂取量、水分摂取量の有意な回復を示した。冷水療法による改善は認められなかった。

**【考察】** サウナ療法の糖尿病治療に対する有効性が示唆された。

キーワード：糖尿病, サウナ, 温熱療法

### I. はじめに

厚生労働省による平成19年度の国民健康・栄養調査によると、平成19年10月1日現在、「糖尿病が強く疑われる人」・「糖尿病の可能性を否定できない人」の合計は2,210万人と推定されている<sup>1)</sup>。また糖尿病患者は平成9年に1,370万人、平成14年には1,620万人と推移しており<sup>2)</sup>、増加の一途をたどっていることが窺える。また、糖尿病の合併症の一つである糖尿病性腎症により人工透析の導入を余儀なくされる人は、日本透析医学会の調査(2009年)によると年間15,000人を超え、医療費の面を含め社会的な問

題となっている。一方で糖尿病は、高齢になるほど罹患率は増加し、60歳以上で約2/3を占めている<sup>3)</sup>。加えて高齢者における脳血管障害、虚血性心疾患の危険因子として糖尿病は重要であり、脳梗塞を合併した糖尿病患者は日本でも多くみられる。

糖尿病の治療は、大きく薬物療法・食事療法・運動療法の3つに大別され、各分野で様々な研究がなされている。定期的な運動はインスリン感受性を改善する<sup>4)</sup>ため、2型糖尿病の管理において重要な役割を占めているが、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、動物実験により全身温熱療法が糖尿病の改善に有効でありうると

学科

<sup>1</sup>帝京大学福岡医療技術学部 理学療法学科

<sup>2</sup>熊本リハビリテーション病院 リハビリテーション部

<sup>3</sup>熊本保健科学大学 医学検査学科

<sup>4</sup>熊本保健科学大学 リハビリテーション学科 理学療法学専攻

\*責任著者：karosu94@kumamoto-hsu.ac.jp

注目されている。鄭ら<sup>5)</sup>は温熱療法には血管拡張だけでなく、自律神経やホルモンのバランス回復、リラクゼーション効果など、多様な効果が複合していると報告した。また、温熱療法は副作用も少なく、安価で、化学療法など他の治療を補完する治療法として大きな可能性を秘めている。

本研究では、STZ糖尿病モデルラットに対しサウナ療法を行い、糖尿病に与えるサウナ療法の影響、またサウナ療法と寒冷療法を組み合わせた際の影響を明らかにすることを目的とした。

## II. 対象および方法

### 1. 対象

6週齢の雄 Wister 系ラット (220~250g) 36匹を用い、正常群、正常群のラットにサウナ療法を施行する正常+サウナ群、DM群、DM群に冷水療法を施行するDM+冷水群、DM+サウナ群、DM+サウナ+冷水群の6群に分類した。ラットは市販の飼料及び水を自由に摂取させた。また、動物舎はクリーンルームにて管理され、照明は12時間ごとに明暗コントロールし、室温または湿度は一定条件下 ( $22.0 \pm 3^\circ\text{C}$  および  $55 \pm 5\%$ ) で飼育した。動物の飼育および実験に関しては熊本保健科学大学動物実験規則に関する基本的指針を遵守した (動12-001)。

### 2. 方法

#### 1) 糖尿病モデルラット作成

ラットは購入後、1週間の予備飼育後に実験に使用した。Streptozotocin (STZ) を全量で  $65\text{mg/kg}$  になるよう  $5\text{mM}$  クエン酸緩衝液  $0.5\text{ml}$  ( $\text{pH}4.2$ ) に溶解した<sup>6)</sup> STZ を腹腔内に単回注入し、STZ投与1週間後に血糖自己測定器 (プレシジョン エクシード HEA-216) にて血糖値を測定した。血糖値が  $300\text{mg/dl}$  以上となったラット、また  $300\text{mg/dl}$  に満たなかった際には STZ を再注入した後に  $300\text{mg/dl}$  以上となったラット (計36匹) を糖尿病ラットとして実験に使用した。

#### 2) サウナ・冷水療法

##### ①サウナ療法

ドライサウナと同じ条件を作るため乾燥機 (ヤマト DS600) を使用し、 $80^\circ\text{C}$  の温度に設定し、毎日10分間サウナ療法を4週間施行した<sup>7)</sup>。

##### ②冷水療法

冷水療法は横  $50\text{cm}$  × 縦  $50\text{cm}$  × 高さ  $60\text{cm}$  の容器にラットの頭部以下が浸かるまで (約  $30\text{cm}$ ) 水道水を入れ、 $17^\circ\text{C}$  になるよう調節した。ラットの競争を防止するため各容器に1匹のラットを入れ、3分間入浴させた<sup>7)</sup>。入浴後、体温の低下を防ぐためタオルを利用して体表面の水分を除去した。

DM + サウナ + 冷水群は、サウナ療法後1分間の休息後冷水療法を施行した。

### 3) 測定プロトコール

サウナおよび寒冷療法効果を検討するため HbA1c, 血糖値, 体重, 食物摂取量, 水分摂取量を測定した。正常ラット群では生理食塩水を、糖尿病モデルラット群には STZ を注入後、1週を0日目とし、療法開始後7, 14, 21, 28日に測定を行った (図1)。血糖値の測定は、療法後のラットの状態が安定した1時間後に尾より採血して測定し、各群における平均血糖値を算出した。食物摂取量, 水分摂取量は24時間の摂取量を測定した。



図1. タイムスケジュール

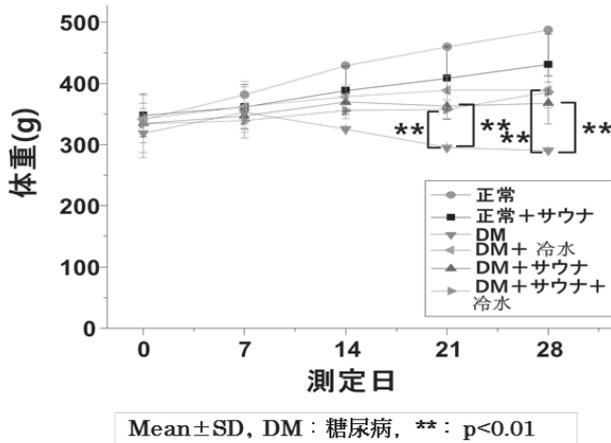
### 3. 統計処理

データは、平均±標準偏差 (S.D.) として示した。グループ間の有意差は分散分析 (ANOVA) によって統計処理し、有意水準  $5\%$  ( $p < 0.05$ ) とした。

## III. 結果

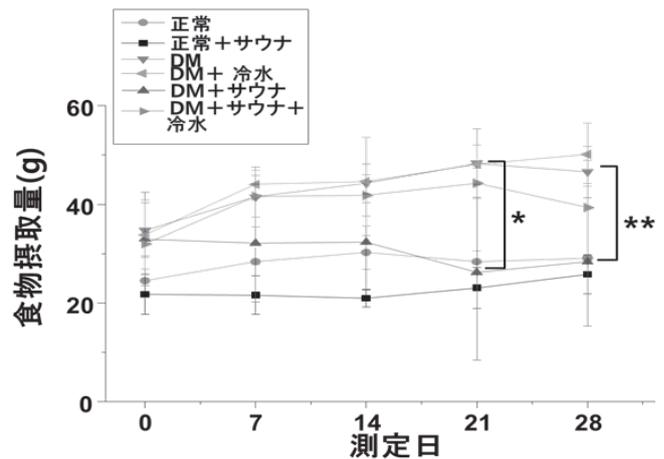
### 1. 体重の変化

図2は STZ 投与1週間後を0日目とし7, 14, 21, 28日目の体重の推移を示す。正常群は0日に  $340.2 \pm 6.7\text{g}$  であり、28日後では  $487.4 \pm 3.3\text{g}$  と日々の体重の増加がみられたが、DM群では体重の減少を示した。DM群は7日から正常群に対し25%の体重減少を示したが、28日目では正常群の40%の体重減少を示した。しかし DM+サウナ群と DM+サウナ+冷水群の体重は7日  $334.9 \pm 32.1\text{g}$  と  $333.6 \pm 46.9\text{g}$  から28日目  $367.8 \pm 3\text{g}$  と  $386.1 \pm 26.5\text{g}$  で DM群と比べ有意な体重の増加を示した ( $p < 0.01$ , 図2)。



Mean±SD, DM: 糖尿病, \*\*: p<0.01

図2. 各群の平均体重変化



Mean±SD, DM: 糖尿病, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01

図3. 各群の平均食物摂取量変化

## 2. 食物摂取量

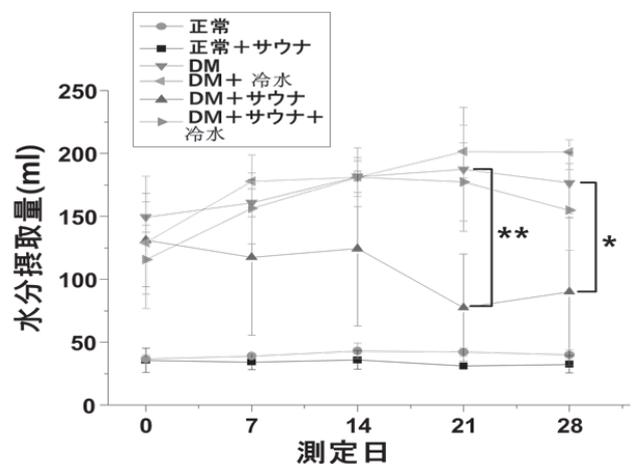
正常群に対してDM群は食物摂取量が多かった。正常群は0日に $21.8 \pm 4.1\text{g}$ から28日後 $25.8 \pm 3.9\text{g}$ と食物摂取量の大きな変動は無かったが、DM群、DM+冷水群とDM+サウナ+冷水群は28日後 $46.6 \pm 2.3\text{g}$ ,  $50.1 \pm 6.3\text{g}$ と $39.3 \pm 12.3\text{g}$ で正常群より食物摂取量の上昇を示した。しかし、DM+サウナ群のサウナ療法前の食物摂取量は $33.0 \pm 9.4\text{g}$ から、サウナ療法28日後には $28.3 \pm 10.9\text{g}$ で食物摂取量の低下を示した (21日:  $p<0.05$ , 28日:  $p<0.01$ , 図3)。

## 3. 水分摂取量

正常群に対してDM群は水分摂取量の増加を示した。正常群は0日に $35.6 \pm 9.5\text{ml}$ から28日後 $32.5 \pm 6.8\text{ml}$ と水分摂取量の大きな変動は無かったが、DM群、DM+冷水群とDM+サウナ+冷水群は28日後 $176.6 \pm 24.1\text{ml}$ ,  $176.5 \pm 24.1\text{ml}$ と $154.9 \pm 32.1\text{ml}$ と正常ラット群より水分摂取量の有意な上昇を示した。しかし、DM+サウナ群ではサウナ療法前の水分摂取量が $131 \pm 36.8\text{ml}$ から、サウナ療法28日後 $90.2 \pm 58.9\text{ml}$ でDM群に対し有意な水分摂取量の低下が見られた (21日:  $p<0.01$ , 28日:  $p<0.05$ , 図4)。

## 4. 血糖値の変化

図5は血糖値の推移を示す。正常群と正常+サウナ療法群の血糖値は0日に $87.8 \pm 2.6\text{mg/dl}$ と $80.3 \pm 11.7\text{mg/dl}$ であったが、28日後でも $88 \pm 3.4\text{mg/dl}$ と $82.3 \pm 11.2\text{mg/dl}$ でサウナ療法による血糖値への影響は見られなかった。DM群の血糖値は $324.8 \pm 53.9\text{mg/dl}$ と高値を示した。しかし、サウナ療法28日後には $137.8 \pm 11\text{mg/dl}$ と著しく血糖値の低下を



Mean±SD, DM: 糖尿病, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01

図4. 各群の水分摂取量変化

示した ( $p<0.01$ )。DM+冷水群では療法による血糖値への影響は見られなかった。DM+サウナ+冷水群では一時的な血糖値の有意な低下を示した (14日:  $p<0.01$ , 21日:  $p<0.05$ ) が、療法28日後では上昇した (図5)。

## 5. HbA1c

正常群は28日後でもHbA1c値が4.2%以下と変動が見られなかったが、DM群は0日に4.2%以下から28日後 $9.0 \pm 0.1\%$ と正常群よりHbA1c値の著しい増加が見られた。DM+冷水群は $8.5 \pm 0.2\%$ , DM+サウナ+冷水群は $8.7 \pm 0.1\%$ とDM群と比較すると減少傾向にあるものの有意差は認められなかった。一方でDM+サウナ群では、 $7.3 \pm 0.4\%$ とDM群に対し有意な低下が認められた ( $p<0.01$ , 図6)。

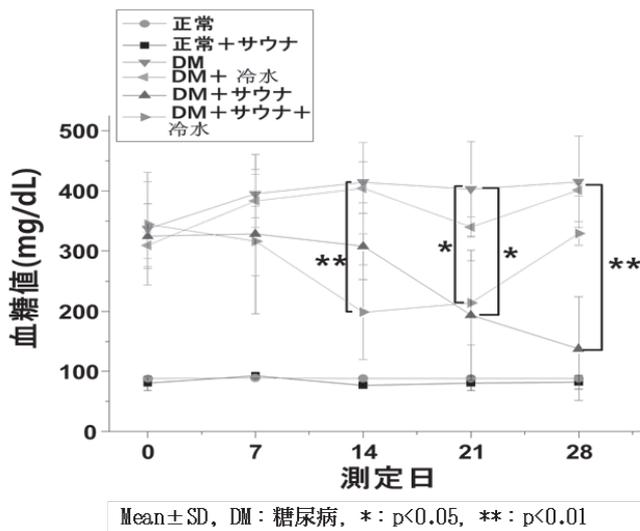


図5. 各群の平均血糖値変化

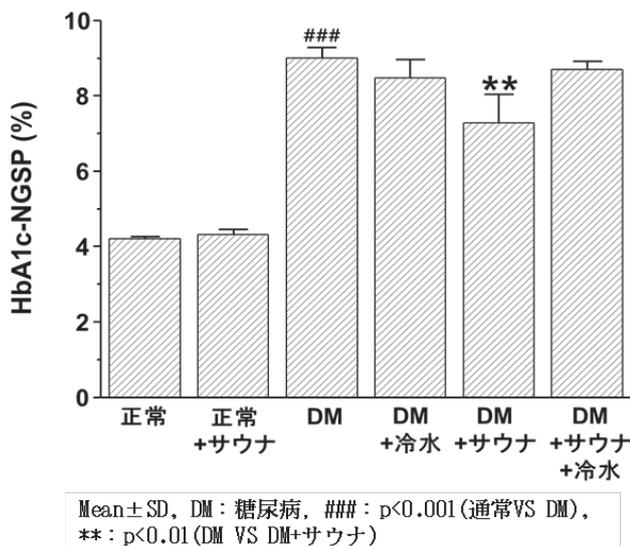


図6. 各群の平均 HbA1c 値変化

#### IV. 考察

本研究では温熱療法としてサウナ療法が糖尿病に及ぼす有効性を明らかにすることを目的に動物実験を行った。鄭ら<sup>8)</sup>によると温熱療法は血行動態の改善, 神経体液性因子, 自律神経機能, 血管機能改善, 不整脈の軽減, メンタルストレスを軽減すると報告されている。今回の結果では, 実験開始28日後に血糖値, HbA1c とともに DM 群と比較して有意に低値を示しており, サウナ療法には血糖値を減少させる作用があることが示唆された。温熱療法が血糖を低下させる効果の機序として, 温熱刺激により骨格筋内の GLUT4 (glucose transporter 4) 量が増えた

ことでグルコースの輸送が促進され, その結果としてインスリン抵抗性が改善されたこと<sup>9,10)</sup>, 熱刺激によって発現が亢進した熱ショックタンパク (heat shock protein: HSP) のはたらきにより内臓脂肪の慢性炎症を抑えることでインスリン抵抗性を低下させること<sup>11)</sup>, インスリン抵抗性の低下が膵臓の保護に寄与している可能性<sup>12)</sup>, 残存している膵臓のβ細胞のインスリン分泌障害に対し何らかの影響を与えた可能性が考えられる。さらに, STZ 糖尿病でのインスリン抵抗性及びインスリン受容体の異常により末梢組織でのグルコースの取り込みが障害される<sup>13)</sup>とされていることからサウナ療法の効果により末梢組織における血行障害を改善し, グルコースの代謝を促進させる効果があった可能性も考えられる。

一般的に, サウナ浴と冷水浴を交互に行う交代浴が行われることがあり<sup>7)</sup>, 今回の実験においても, サウナ療法後に冷水療法を施行した。結果より, DM+冷水群は DM 群と同じ血糖値の変化を示し, 冷水療法は血糖値の低下に対して有効性がない可能性を示唆している。向笠ら<sup>14)</sup>によるとストレスが HbA1c 値に関与していると推測され, ストレス耐性を強化する行動変容が, HbA1c 値の改善につながる可能性が示唆されたと述べていることから, DM+冷水群では17℃という温度が身体に対してストレスの要因となり, 血糖値の低下に影響を与えなかったと考える。一方, DM+サウナ+冷水群では血糖値が一時的に減少し, その後増加した。これは冷水療法によるストレスにより温熱療法の効果が軽減された可能性, もしくは特定の条件下において温熱療法の効果を減少させ, 血糖値を減少させる効果を打ち消している可能性を示唆している。

今回の結果より, サウナ療法による温熱刺激が, インスリン感受性の改善をはじめとする様々な機序により血糖値, HbA1c 値を減少させる効果を有することが示唆された。これは糖尿病に対して現在行われている薬物療法・食事療法・運動療法に次ぐ新たな治療法としての可能性を示唆している。一般的なサウナ療法は心不全や腎不全, 肝不全患者をはじめとした重要臓器不全患者には禁忌とされてきたものの, 温度や方法, 入浴時の肢位によっては効果が期待できるとされている報告<sup>7)</sup>も見受けられる。糖尿病患者に安易にサウナ療法を行うことは避ける必要があるものの, 条件次第ではサウナ療法の効果の一つである血糖値の低下や HbA1c 値の改善効果が

見込まれる可能性はあるのではないかと考える。今後は、サウナ療法が血糖値やHbA1c値の改善に及ぼした作用機序の解明、今回至らなかったサウナ療法による深部体温の変化と血糖値の関係の検証、また前述の三大療法とサウナ療法を併用した際の血糖値の変化等に関する検討を行うなど、さらに効果的な介入方法を模索していく必要がある。今回の研究では、冷水療法を併用した際には一時的に血糖値を減少させたものの、その後に血糖値の上昇を認めたため、これに関してはさらに長期的なスパンでの検証や個体数の調整、冷水の最適温度の検証を行う必要があると考える。

## V. 結論

本研究では温熱療法としてサウナ療法が糖尿病に及ぼす有効性を明らかにすることを目的に動物実験を行った。STZ糖尿病ラットの血糖値、体重、食物摂取量、水分摂取量はサウナ療法群が非サウナ療法群と比べ正常群に近い有意な回復を示した。冷水療法による改善はみられなかった。サウナ療法と冷水療法の併用は冷水療法によってサウナ療法の効果を軽減させることが示唆された。よってサウナ療法は糖尿病の包括的治療に貢献する新しい非薬物療法となり得る可能性を有することが示唆された。

## VI. 引用文献

- 1) 厚生労働省 健康局総務課生活習慣病対策室. 平成19年 国民健康・栄養調査結果の概要. pp45.
- 2) 門脇孝, 真田弘美 (著・編): すべてがわかる最新・糖尿病. 照林社. pp30. 2011
- 3) Nakano T, Ito H: Epidemiology of diabetes mellitus in old age in Japan. DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE, 77: S76-81, 2007.
- 4) Bogardus C, Ravussin E, Robbins DC, et al: 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, 1984.
- 5) 増田彰則, 鄭忠和: 温熱療法-慢性疼痛に対する温熱療法の効果. 医学のあゆみ, 215: 655-659, 2005.
- 6) 真井久夫: ストレプトゾトシン糖尿病ラットの腎糸球体基底膜における糖蛋白組成の分析, 奈良県立医科大学医学学会雑誌, 42: 407-424, 1991.
- 7) 鄭忠和: サウナ浴の効果的入浴法. 総合臨床, 44: 101, 1995.
- 8) 鄭忠和: 温熱療法, 日本循環器学会専門医誌, 11: 75-76, 2003.
- 9) Ojuka EO, Jones TE, Nolte LA, et al: Regulation of GLUT4 biogenesis in muscle: Evidence for involvement of AMPK and Ca<sup>2+</sup>. AM J Physiol-Endoc Metab, 282: E1008-1013, 2002.
- 10) Kokura S, Adachi S, Manabe E, et al: Whole body hyperthermia improves obesity-induced insulin resistance in diabetic mice. Int J Hyperthermia, 23 (3): 259-265, 2007.
- 11) Borges TJ, Wieten L, van Herwijnen MJ, et al: The anti-inflammatory mechanisms of Hsp70. Front Immunol, 3: 95, 2012.
- 12) Tatsuya Kondo, Kazunari Sasaki, Rina Matsuyama, et al: Hyperthermia With Mild Electrical Stimulation Protects Pancreatic  $\beta$ -cells From Cell Stresses and Apoptosis. Diabetes, 61: 838-847, 2012.
- 13) 近田直人: ストレプトゾトシン糖尿病ラットの末梢インスリン抵抗性に対する高血糖の代償効果. 愛知医科大学医学学会雑誌, 20: 605-613, 1992.
- 14) 向笠京子, 橋本佐由理, 中島茂, 他: 食事・運動療法中の2型糖尿病患者における心理特性とHbA1c値との関連. 糖尿病, 53: 772-777, 2010.

(平成29年2月7日受理)

## Effect of sauna therapy in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats

Takashi YUKIHIRA, Shouhei FUKAMACHI,  
Tetsuko TANAKA, Min-Chul SHIN

We investigated the effects of sauna therapy in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. Wistar male rats (220-250 g, n=36) of six groups including sauna therapy (ST), non-sauna therapy (NST), STZ-induced diabetics + non-ST (DNST), STZ-induced diabetics + ST (DST), STZ-induced diabetics + cryotherapy (DCT), STZ-induced diabetics + ST+ cryotherapy (DSTCT) groups were used for the experiments. Diabetes was induced by single intraperitoneal injection of STZ as a dose of 65 mg/kg body weight. To confirm the effects of sauna therapy, we measured blood glucose level, HbA1c level, body weight, food and water intakes on every week. In the results, the serum glucose levels, HbA1c level, body weight, food and water intakes were recovered to near the level of non-diabetic rat groups, significantly. However, there was no any effect in the DCT and DSTC groups. Our results indicate that sauna therapy may offer a new therapeutic tool to diabetics.

Keywords : diabetes, sauna therapy, rat