

## 頭寒足熱の温熱生理学的検証

小坂光男\* 山根 基\*\* 松本 実\*\*\* 小粥隆司\*\*  
中野匡隆\*\* 塚中敦子\*\*\* 加藤貴英\*\*\*\* 大西範和\*\*\*\*\*

Effects of selective brain cooling (SBC) and mild hyperthermia on human body

Mitsuo KOSAKA, Motoi YAMANE, Minoru MATSUMOTO, Ryuji OGAI,  
Masataka NAKANO, Atsuko TSUKANAKA, Takahide KATO and Norikazu OHNISHI

### Abstract

Biological responses due to thermal stimuli were categorized based on the areas of the human body as well as on the modalities of thermal stresses such as icing, cooling and heating applications.

These biological responses reported in previous papers were analyzed based on the concepts of Selective Brain Cooling (SBC) and long-term fever range (FR) - mild hyperthermia. Although no thermophysiological problems occurred in the case reports of biological responses induced by SBC, the effects of those induced by cooling of the body trunk and extremities were not so thoroughly evaluated.

On the other hand, the idea of long-term fever range (FR) - mild hyperthermia (39.5 – 41.0°C) proved to be helpful in therapies enhancing the immune defenses against virulent bacterial diseases through the proliferation of Langerhans cells (LCs) and, under these conditions, it might even be beneficially combined with Selective Brain Cooling (SBC) and body heating to enhance human health and physical performance.

### 〈はじめに〉

広く感染症や単なる発熱時の健康法として古くから中国（後漢）の民間医療として知られている頭寒足熱（傷寒論に記載）が21世紀の今日尚優れた健康指針として広く現代医学の分野に通用している事は興味深い。一般に温冷刺激によって生体内に誘導される反応は複雑多岐に亘り、反応の効果判定は極めて難しい。その意味において健康科学や運動生理学の上からこれらの反応指標を基に温冷刺激による生体の機能連

関を考察する事は意義ある事と考えている。つまり、本総説論文においては図1に示す如くヒトの体を全身と局部（頭部、躯幹、四肢）に分け、負荷する刺激の量（強さ×時間）と刺激の種類即ち温・冷（heating・cooling）のmodalityから生体機能変化を四つのカテゴリーに分類し、その中で特に運動負荷前後の身体局部へのicing（冷刺激負荷）による機能回復効果や暑熱環境下における長時間の高温負荷によって生体が自己の代謝を減少させて体温上昇を抑制、つまり基礎代謝を更に下げる事が可能か否か？等

\*教授, \*\*大学院生, \*\*\*研究生, \*\*\*\*助手, \*\*\*\*\*非常勤講師

**< 温冷負荷による生体機能変化の分類 >**

|                                     | <b>Cold Environment<br/>(incl. active cooling)</b>   | <b>Hot Environment<br/>(incl. active heating)</b>   |
|-------------------------------------|--|---|
| <b>Local-<br/>Regional<br/>Body</b> | <b>I . Cold stress to regional (local) body</b><br>① Hunting Reaction (Lewis phenomenon)<br>cold-induced-vasodilation<br>② Selective Brain Cooling (SBC)<br>Head, Neck, Face Cooling<br>③ Icing<br>{ after Physical Exercise<br>after inflammation<br>after muscle impairment        | <b>III . Heat stress to regional (local) body</b><br>① Regional Body Heating<br>Hyperthermic Oncology<br>(8M Hz Radio-Frequency)<br>Heat Shock Protein (HSP 70)<br>② Regional Skin Fever Range (RF)<br>Mild Hyperthermia<br>Enhancement of immune capacity<br>③ Moxibustion<br>Effect of HSP 70 induced by<br>Moxibustation |
| <b>Whole<br/>Body</b>               | <b>II . Cold stress to whole body</b><br>① Shivering thermogenesis (ST)<br>Cold tremor<br>Isometric-muscle contraction<br>② Non Shivering thermogenesis (NST)<br>Basic heat production<br>Brown Adipose Tissue (BAT)<br>③ Patho-physiological fever<br>④ Exercise in cold envirnment | <b>IV . Heat stress to whole body</b><br>① Physiological Hyperthermia<br>(Hot bath, Sauna, RF 8)<br>② Thermal sweating<br>③ Thermal panting<br>④ Production of metabolic water<br>⑤ 2nd chemical thermoregulation<br>⑥ Exercise in hot environment  |

図 1. 身体局部の温冷刺激による反応の分類. (小坂, 山根. 2004, 未発表)

の事例報告を中心に解説し、運動科学分野の研究・報告の参考に資する所存である<sup>1,2,3,4,5,6)</sup>。

## I. 身体局部（頭部・躯幹・四肢）の冷却効果について

### < Local body icing の効果 >

運動パフォーマンス向上の目的でどんな気象環境条件でトレーニングを実施するか興味ある問題である。Castellani et al<sup>7)</sup>、Drust et al<sup>8)</sup>、Cotter et al<sup>9)</sup>、Shephard<sup>10)</sup>らは寒冷環境下で運動前後の運動パフォーマンスを比較、効果的と報告している。しかし、頭寒足熱の概念からは体表、躯幹部のみならず全身であっても冷却する事は薦めていない。その実、local body icingで筋活動や運動のパフォーマンスに積極的な陽性効果がみられず、むしろ陰性効果が生じるとの報告もある。以下、山根ら<sup>11)</sup>の実験結果を簡単に表す。山根らは、持久的トレーニングに伴う有酸素性作業能力の適応性変化に対し、活動筋を運動後に毎回冷却する影響について検討している。実験方法は、被験者に自転車エルゴ

メータを用いて、週4回の持久的トレーニングを4週間にわたって行わせ、毎回トレーニング直後に同じ一側下肢を5℃の冷水に浸し、その期間の前後に片脚負荷テストを実施し、トレーニング効果に対する冷却の影響を観察した。その結果、毎回運動後に活動筋を冷却した下肢（冷却側）では、片脚負荷テストにおける $\dot{V}O_2$  maxの増加率が対照側に比べて有意 ( $p < 0.05$ ) に小さくなり（図2）、毎回運動後に活動筋を冷却することが持久的なトレーニングの効果を減弱させる可能性を報告している。

では、人体を冷却する利徳は無いのか？一般には寒冷刺激の目的は①局所の血管収縮と次に起こる血管拡張、②長時間の寒冷適用による血流量、代謝量の減少、③神経伝達速度の低下による疼痛軽減、④浮腫の軽減と分類されるが、就中、頭部冷却は精神的ストレスや蒸し暑い環境によるストレス解消や自律機能の調整に大きく影響を及ぼしている。その例を以下に示す。

山下<sup>12)</sup>は鼓膜温と発汗応答との関係を検討するため、(Selective Brain Cooling: SBC)を採用し頭部、顔面各部を種々の方法で冷却・加温し

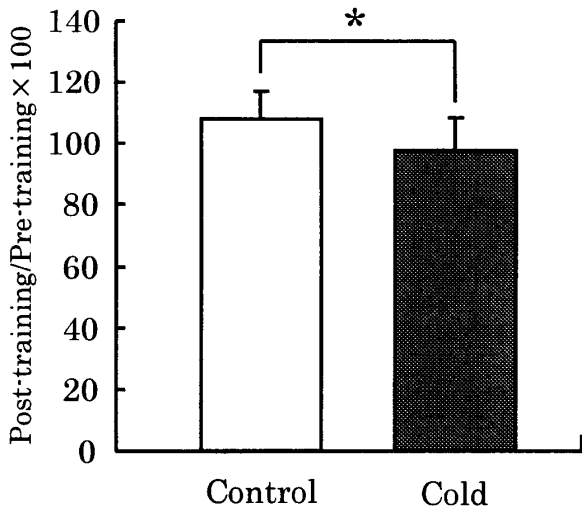


図 2. 運動後に活動筋を冷却するとトレーニング効果が減弱。(山根らによる)<sup>11)</sup>

たときの局所発汗量、鼓膜温、食道温、数カ所の皮膚温の変化を観察した。被験者は、高温環境で椅座位安静あるいは低温環境で自転車エルゴメータによる運動を行い、高体温状態を維持した。その結果、多くの例で顔面冷却時に鼓膜温の低下と発汗量の減少がみられ、鼓膜温と発汗量のよい対応を報告している。また、頭部の一部を冷却あるいは同時に対側を加温すると、冷却時の鼓膜温が対側より低下し、発汗量も鼓膜温とよく対応して、対側より冷却側の方が減少したことから、鼓膜温が視床下部温を反映す

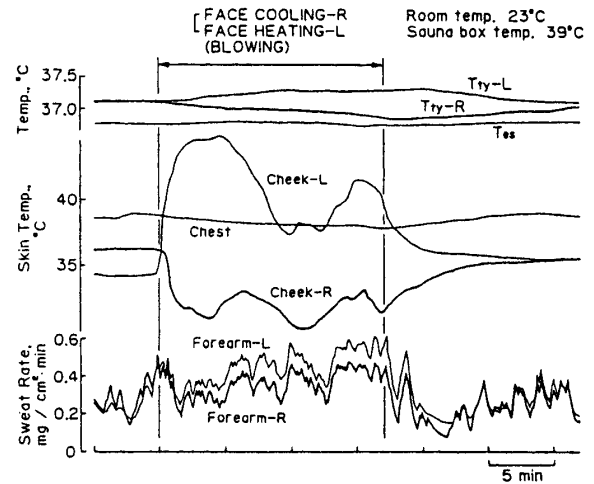


図 4. 鼓膜温(Tty)の左(L)右(R)差が皮膚温と発汗量に左右差を誘発。(小川らによる)<sup>13)</sup>

ることを報告している(図3)。さらに、小川ら<sup>13)</sup>は鼓膜温の左右差に関して検討した結果、鼓膜温が視床下部の推定値として価値があることを報告している。被験者の一侧頭部、頸部皮膚面を冷気送風により冷却すると、多くの例で同側の鼓膜温が対側より低くなり、またその半数以上で冷却側の前腕発汗量が対称部位のそれより軽度ながら低くなり、このことは脳温に左右差が生じたこと、及びそれが鼓膜温に反映されたことを示唆した(図4)。Kato et al<sup>14)</sup>は、高体温時の顔面への送風が快適感に及ぼす影

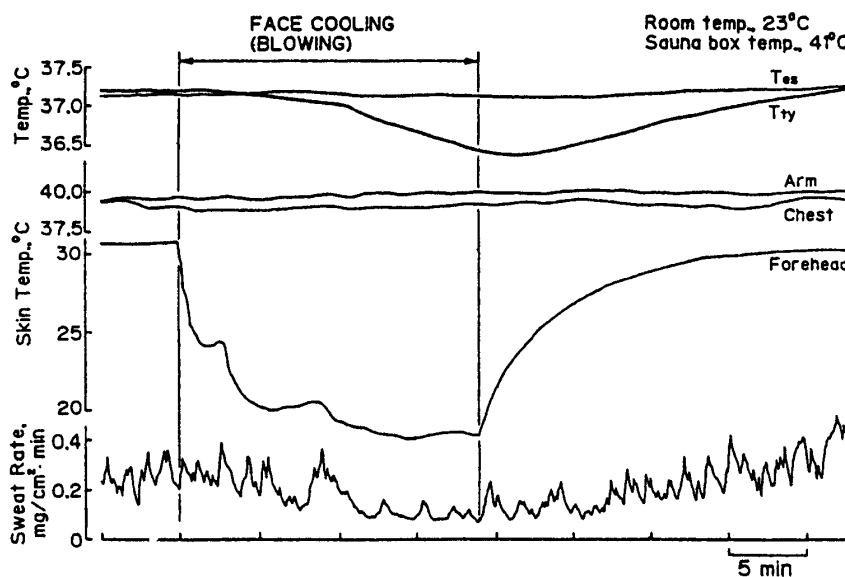


図 3. 顔面冷却時に鼓膜温(Tty)の低下と発汗量(sweat rate)の減少を示す図。(山下らによる)<sup>12)</sup>

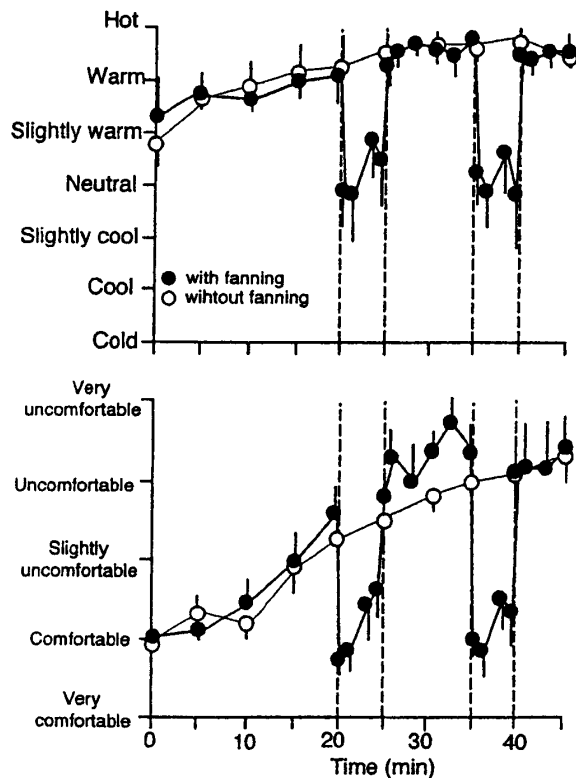


図5. 温度感覚 (thermal sensation) と温度・快・不快感 (thermal comfort) の相関. (Kato et al による)<sup>14)</sup>

響、つまり温熱環境変化による快適感の向上について検討している。被験者に40℃の温水に45分間頭部と左上腕を除いた全身を浸水させ、入浴開始後20分目と35分目に各5分間顔面に送風した。その結果、顔面送風中、深部温と顔面皮膚温低下に依存した快適感の改善がみられ(図5)、これには顔面送風による Selective Brain Cooling (SBC) も関係しているかもしれないことを報告している。類似研究は Brengelmann et al<sup>15)</sup>、Gavhed et al<sup>16)</sup>、Endo et al<sup>17)</sup>、Quirion et al<sup>18,19)</sup>、Stroud<sup>20)</sup>らで顔面冷却が運動前中後において実施した結果、効果的と報告、一方 Kilgour et al<sup>21)</sup>は運動中の顔面冷却が心臓血行動態への影響なしと報告している。Okamoto-Mizuno et al<sup>22)</sup>は、高温・高湿環境下での頭部冷却がヒトの睡眠ステージや体温に及ぼす影響について検討している。環境温26℃相対湿度50%、環境温32℃相対湿度80%、冷却枕を用いて環境温32℃相対湿度80%の各条件における睡眠時の睡眠ステージ、体温、皮膚温、発

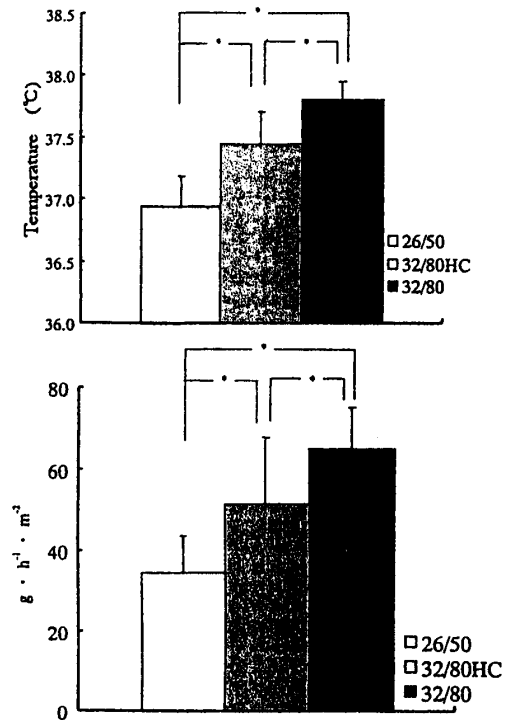


図6. 高温高湿負荷時の鼓膜温(上)と発汗量(下)の相関. (Okamoto-Mizuno et al による)<sup>22)</sup>

汗量などの変化を観察した(図6)。その結果、睡眠中の冷却枕使用による頭部冷却は高温・高湿環境下において体全体の発汗を抑えるのに役立っている事を報告している。Gordon et al<sup>23)</sup>も類似報告している。

Yanagisawa et al<sup>24,25,26)</sup>は高強度運動後のヒト骨格筋に対する冷却効果を磁気共鳴画像(MRI)を用いて検討している。高強度の足関節底屈運動(最大等張性収縮の30%の強度で12回を5セット)後に下腿を5℃の冷水に15分間浸すことにより、筋細胞内の水分量増加が抑制され、筋浮腫が抑えられたことを報告している。

以上の報告に関連した身体冷却の事象には(A)冷罨法、(B)冷氣吸入誘発試験、(C)冷却鎮痛法、(D)冷凍麻酔(寒冷麻酔)、(E)水浸実験、(F)Icing、(G)ルード法があり頭部冷却以外にも身体冷却の意義を考えるのに良き事例である。以下簡単な説明を加える。

#### (A) 冷罨法 (Cold compress, Cold fomentation)

皮膚血管収縮、血行抑制、鎮静(痛)：急性炎症時(打撲・捻挫)。臓器への反射作用を利

用して頭痛、吐血、咳血抑制。

#### (B) 冷氣吸入誘発試験 (Cold provocation test)

冷氣吸入して喘息反応を誘発するテスト。喘息患者の多くは冷氣吸入で気道収縮を生ずる。肥満細胞 (mast cell) が低温によって顆粒し遊離された化学伝達物質により気道収縮を生じる。アレルギー性気道炎症と気道過敏性の存在アレルギー吸入より安全。

#### (C) 冷却鎮痛法 (Cold analgesia)

局所を冷却することで鎮痛を図る。冷湿布・氷嚢を用いて冷電法として実施熱傷時には冷水で洗浄。局所冷却→vasoconstriction 疼痛の局所反応抑制。四肢捻挫の急性処置。

#### (D) 冷凍麻酔 (Refrigeration anesthesia, Cryoanesthesia) 寒冷麻酔 (Cold anesthesia)

Rubley et al <sup>27)</sup> は cryotherapy を用いて isometric 筋収縮時の応力を検索し、Mac Auley <sup>28)</sup> は ice therapy の効果を判定し、Paddon-Jones et al <sup>29)</sup> は cryotherapy を筋痛や eccentric exercise に適用し、Uchio et al <sup>30)</sup> は cryotherapy を健常者の膝関節に適用して効果を分析して良判定を出している。氷片により急速冷却して麻酔効果を得る事も有用である。局所冷却麻酔は全身状態が悪く、全身麻酔や伝達麻酔が行えない場合に適用となる。下肢切断術や屋外での緊急外科操作に用いる。欠点は麻酔実施時間が長く、手技が難しいことである。

#### (E) 水浸実験 (Water immersion experiment)

血液量、体液量などの調節機序を検討するための実験法の一つ。血液量の増加した状態や微小重力状態に類似する。一般に体温が変化しないように温度調節した水をタンクに入れ、ここに頭部のみ出して浸る。水圧により血液が身体末梢部から中心部に移動するため心肺圧受容器が伸展され、反射的に利尿や末梢血管の拡張などが起こる。同様な効果をもつ実験法に 6℃ の傾斜をつけたベッドに頭を低くして仰臥位を取る方法 (低頭位傾斜: head-down tilt)、下半身を箱あるいは特殊なスーツに入れ、その内圧を高くする方法 (下半身陽圧負荷: lower body positive pressure; LBPP)、胸膜腔の陰圧強度を上げた状態で呼吸する方法 (持続的陰圧呼吸:

continuous negative pressure breathing) がある。

#### (F) アイシング (Icing)

運動中に誘発した筋損傷部位を氷嚢で冷却するのが一般的であるが、更に氷片により皮膚や口腔内を刺激して筋活動を促進させる治療手技、脳性麻痺児の運動反応を発現させる目的で振動、圧迫、ブラッシング等とともに局所を冷却させる事により知覚入力を固有受容器に伝達させる手段の一つ。ルード法の一つ<sup>31)</sup>。

#### (G) ルード法 (Rood exercise method)

脳性麻痺や成人の脳血管障害などによる中枢性運動障害を対象としてルード (Margarit, S. Rood: 20世紀のアメリカの現象療法士、作業療法士) により考案された体系の神経生理学の発達に関する知見に基づき考案された療法の一つ。筋群を運動に関する群と肢位の保持に関わる群に分け、自律神経の関与までを考慮しながら障害の改善に必要な筋群を促通させる事を考えた。筋活動の促通には摩擦や寒冷刺激等皮膚への刺激を積極的に利用している<sup>32)</sup>。

#### ＜寒冷血管反応—乱調反応: Hunting reaction (vascular reaction to cold)—＞

手指を氷水に浸漬すると皮膚温は 0℃ まで急激に低下し、その後 10 分程経つと 15℃ 前後になり、以降 3—5℃ の上下幅をもって動揺するこの現象は 1930 年にルイス (T. Lewis) によって乱調反応として報告された (図 7)。初期の皮膚温低下は氷水による熱量剥奪と寒冷ストレスによる交感神経活動の上昇による皮膚血管収縮である。交感神経性皮膚血管収縮機能の欠落している患者はこの初期の皮膚温低下がみられない。寒冷刺激による末梢侵害受容器からの末梢神経 (無髄線維) の軸索反射のため感覚神経末端から放出される Sub P 等の血管拡張物質により動静脈吻合開大<sup>33)</sup>が生じ (寒冷誘発血管拡張反応: cold induced vasodilation)、同時に慣れにより血管収縮性皮膚交感神経活動の低下が起き、これも皮膚血流量を増加させ、皮膚温を上昇させる。以後は血管拡張物質の血流による洗流により再び血管の収縮が起こるため皮膚温の

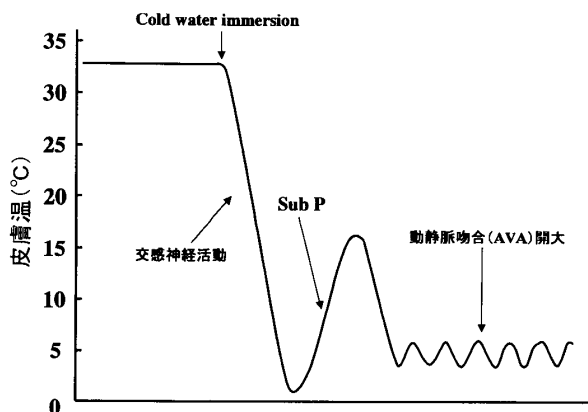


図7. T. Lewis 現象 (Hunting Reaction). (岩瀬<sup>34)</sup>の改変. 小坂, 山根. 2004)

動揺がみられると考えられる<sup>34)</sup>。従って手掌多汗症のように交感神経機能亢進の患者では初期の皮膚温低下は生じても再度の皮膚温上昇がない反応を利用した氷水浸漬検査 (ice water immersion test) は自律神経機能検査法として有用である。類似研究は Burke et al<sup>35)</sup> の cold immersion による筋神経活動の判定への応用がある。

#### ＜寒冷刺激頭痛－アイスクリーム頭痛＞

アイスでかき氷等の氷菓子を摂取した時に15～40%の人が日常的に経験する一過性の頭痛で病的頭痛と認識する事は少ない。眼窩、こめかみへ拡がる疼痛で冷たさの程度や早く一気飲込という要素以外に気温が高く湿度が高いほど出現し易い。メカニズムは(1)感覚器末端への温度の刺激、(2)血管性の要素がある。(1)は口腔、咽頭と近傍の三叉神経や舌咽神経末梢枝による関連痛、(2)は寒冷刺激に対する血管運動の反応に基づく疼痛。これは片頭痛のメカニズムとしての血管説に似るが、氷菓子の摂取はチーズ・チョコレートのような片頭痛の誘発要素とはならない。

## II. 身体加温負荷による生体反応について

#### ＜高温環境における水分代謝＞

##### －特に代謝水：Metabolic water について－

高温環境下での運動パフォーマンスには摂取

水分量グルコース・電解質等の相互作用やその修飾が問題となる。その病態生理としては熱中症の予防対策としての各種ベバレッジの補給が重要でありその詳細は小坂ら<sup>2,5,6)</sup>によって総説されている。ここでは運動時生体内で進行する化学反応過程で生じる代謝水 (metabolic water) を中心に体温抑制を概説する。各栄養素の酸化によって生じる水分で代謝水、燃焼水と謂う。大略 (糖 1 g－水0.6 ml, 脂肪 1 g－水1.07 ml, 蛋白 1 g－水0.41 ml) と推定される。脂肪は化学構造上比較的水素が多く、酸化によって水の成生が多いと考えられる。ラクダは乾燥砂漠の舟と呼ばれる如く、背のコブには多量の脂肪があり、これを酸化して代謝水を作っていると疑われない人も多いが、その実、脂肪を酸化するのに必要な酸素を得るための呼吸の増加や肺の換気の増加を考えると呼吸気道からの不感蒸泄の増加による水分喪失も増加するので差し引きすれば水分補給の主要因となり得ないと考えられる<sup>36,37,38,39)</sup>。即ち、ラクダの体温調節は他の哺乳類と著しく異なり、これが水分の喪失 (脱水) を節約するうえで重要な因子となっている。以下 Schmidt-Niesen et al<sup>36,37,38,39)</sup> がアフリカの砂漠で行った実験成績を利用して説明する。サハラ砂漠では冬期、外気温は0－20℃と大幅な変動があるが、ラクダの体温は日照や風雨などに関係なく36～38℃の直腸温。一方夏期には朝直腸温が低下するのは砂漠では夜になると外気温が下降し、その影響を受けてまず体表面の温度が下がり、ついで朝6時ごろになると直腸温も低下する。この直腸温の低下は比較的急速に起こり、それまで低かった皮膚温が直腸温の下降とほとんどときを同じくして上昇する。すなわち皮膚血管が拡張して血液の分布状態が変化するのである。

昼間暑熱にさらされたラクダは人体のように体温を一定に保つことはなく、直腸温が41℃近くに達するまで体温の上昇をまかせる (図8 a)。そして直腸温が40.5℃前後になってはじめて発汗を行ない、それ以上の体温上昇を防ぐのである。体重500 kg のラクダの体重が6℃上昇する間にどれくらいの熱が体内に蓄積されるか

を計算してみる。いま、ラクダの比熱を0.8と仮定すると、その熱量は $6^{\circ}\text{C} \times 500 \text{ kg} \times 0.8 = 2400 \text{ kcal}$ となる。この熱量をうばい去るためには約5 lの水分蒸発を必要とすることになる。すなわちラクダはその体温を上昇させて1日当たり約5 lの水分を節約している計算になる。このようにして体内に蓄積された熱量は夜間に外気温が低下することによって、水分の蒸発を伴わずに放出されるのである。なお、昼間ラクダの体温が上昇することによって外界との温度の勾配が少なくなって、体内への熱の侵入が少なくなる利点もある。

以上の成績はラクダが比較的脱水状態にある場合であるが、十分に飲水していれば、その直腸温の変動幅は $2^{\circ}\text{C}$ 前後にとどまる(図8b) 36, 37, 38, 39)。

#### <体温の第2次化学調節：2nd chemical-regulation>

暑熱環境下で体温を一定( $37^{\circ}\text{C}$ )に維持するためには、発汗による体熱放散や皮膚からの直接的熱伝導や呼吸による不感蒸泄、冷飲水や行動性に冷環境を求めて体熱放散を計る他に、体熱産生を抑制する方法が考えられる。睡眠を含めて筋労作を極力抑制したり化学的熱産生抑制即ち、代謝を抑制する方策である。この場合ヒトが極暑熱環境下で果たして基礎代謝を更に低下させて体温の上昇を抑えるメカニズムの有無は興味ある課題で体温の第2次化学調節(2nd chemical-regulation)と呼ばれている<sup>40)</sup>。

本稿では1942年ドイツ、R. Thauer & K. Wezler<sup>41)</sup>による実験報告を紹介する。表1に示す如く、4名のドイツ学生を被験者として48回の実験を人工気候室において下記実験条件で実施した。①外気温  $+5^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$  (5, 15, 22, 30, 35, 40, 45,  $50^{\circ}\text{C}$ ) 相対湿度50%、②外気温 30, 35,  $40^{\circ}\text{C}$  相対湿度70~90%、③風速10~20 cm/sec。図9では4名の裸の被験者が $5 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度50%で2時間半の時点での酸素消費%が基礎代謝(0%)以下を示している。図10は $6 \sim 40^{\circ}\text{C}$ の外気温2時間半の時点での酸素消費量が $35^{\circ}\text{C}$ で最低を示している。図9の基

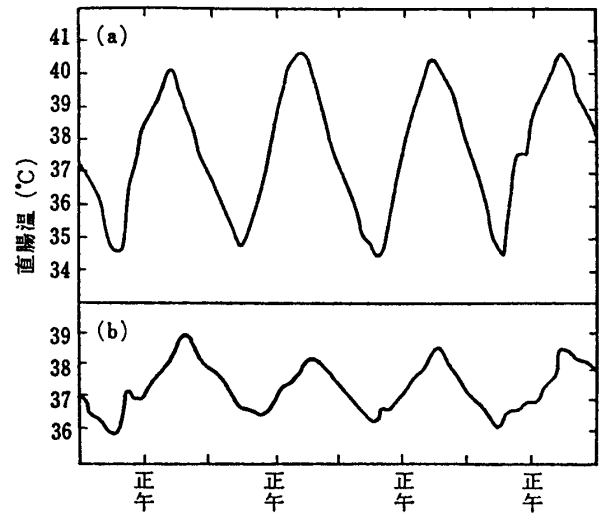


図8. ラクダの体温変動。(a)脱水したラクダ。(b)自由に飲水したラクダ。(Schmidt-Nielsen et al による) 36, 37, 38, 39)

表1. ドイツ学生被験者の身体的特徴。(Thauer et al による)<sup>41)</sup>

|   |
|---|
| 1. P., Student, 19 J., 1.80 m, 71.5 kg      |
| 2. L.,       "       19 J., 1.80m, 68.0 kg  |
| 3. H.,       "       22 J., 1.80 m, 57.5 kg |
| 4. J., Studentin, 22 J., 1.71 m, 53.6 kg    |

礎代謝率の低下、図10の酸素消費量が $35^{\circ}\text{C}$ 近傍で最低を示したのはまぎれもない体温の第2次化学調節の存在を示す証左で貴重な報告である。

#### <灸・灸治療：Moxibustion>

局所皮膚温熱刺激として極高温負荷に昔から灸治療がある。東洋医学による物理療法の一つで、蓬(もぐさ)を燃焼し皮膚に熱刺激を与えて小さな火傷を起こし、これによる生体反応治療に応用するものである。灸治療の種類は(1)有痕灸と(2)無痕灸があり、(1)前者は打膜灸と焦灼灸および透熱灸があり、打膜・焦灼灸は現在行われていない。透熱灸の治効機序は温熱作用と火傷による熱ショック蛋白による作用が考えられる。(2)無痕灸は知熱灸と隔物灸があり、いずれも火傷は生じない。治効機序は温熱作用と考えられている。温熱刺激量の違いで、燃焼温度

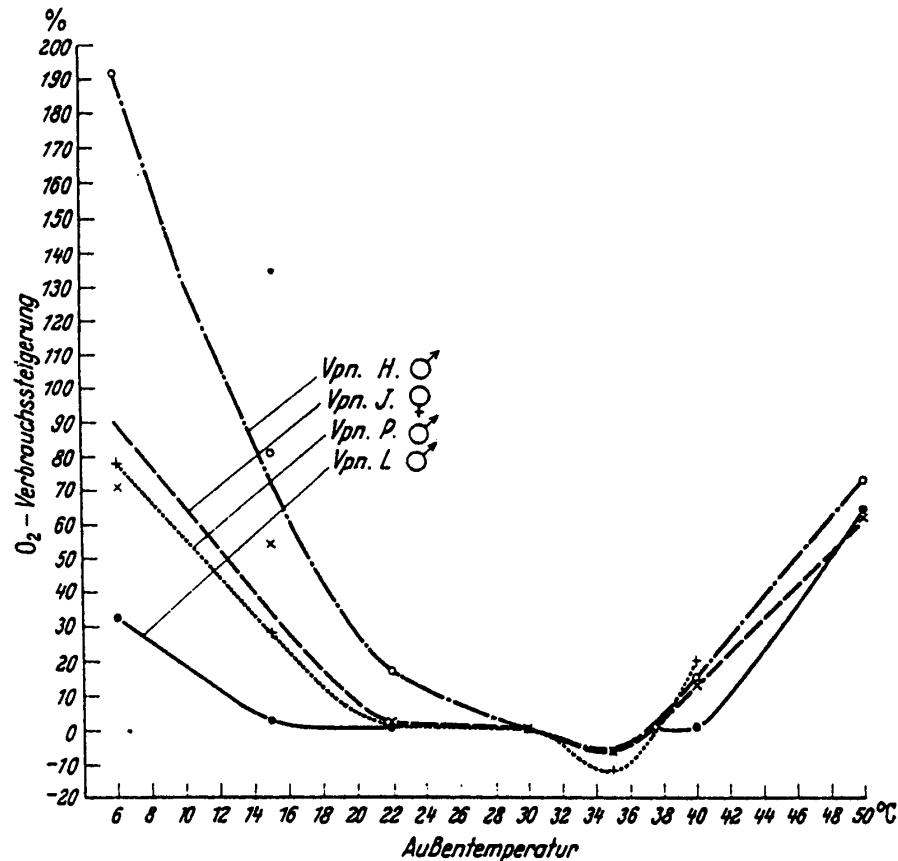


図9. 体温の第2次化学調節を示す代謝実験結果. (Thauer et al による)<sup>41)</sup>

や温度曲線に相違があり、熱感覚、痛感覚、火傷の程度、情動反応 (emotional reaction) に相違がある<sup>42)</sup>。

温度には依存しないが、身体への機械刺激負荷として運動前後にマッサージをする習慣がある。皮膚の上から術者が手で皮下組織や筋肉、腱の力学的・機械的刺激を加える事である。目的は血行改善、筋疲労改善、瘢痕や癒着の改善等である。手法は軽擦法、強擦法、揉捏法、振戦法、叩打法等である。広義には徒手のみならず、水や空気の噴出力、渦流機械は振動等も同様の目的で用いる。理学療法を主体とするためマッサージはスポーツや疲労回復法として位置づけられている。

#### 〈ハイパーサーミア: Hyperthermia〉

一般にはがん治療のための高温療法をハイパーサーミア (hyperthermia) と呼んでおり、従来の高体温 (hyperthermia) は生理学的高体温 (physiological hyperthermia) と同義ではな

い。詳細は以下の項に記載するが、一般には温度42℃～45℃を(1)がんの温熱療法に用い、39.5℃～41.0℃はマイルドハイパーサーミア (mild hyperthermia) 又は Fever Range (FR) の hyperthermia と呼び、生体の免疫力増強を目的とした身体加温療法と区別している。更に温熱加温単独でなく(2)に記載するが如く、放射線治療や化学薬物との併用によっても本来の温熱加温効果が増強される事が報告されている<sup>43, 44)</sup>。

#### (1)温熱療法 [Hyperthermia] 【ハイパーサーミア、加温療法】

局所あるいは全身の温度を加温することによって、がん (悪性新生物) 細胞を死滅せたり増殖を制御しようという治療法。一般的には放射線療法、あるいは化学療法と併用される。加温法には、局所加温法と全身加温法があり、局所加温法には体外から非侵襲的に加温する外部加温法と組織内に直接アンテナなどを刺入して加温を行う組織内加温法がある。局所加温法



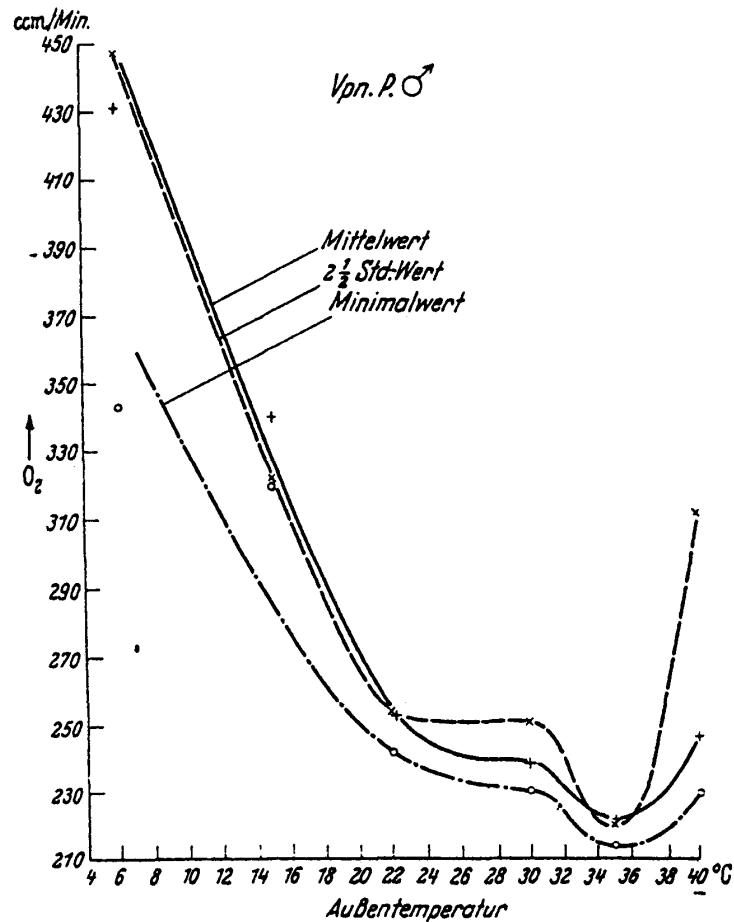


図10. 体温の第2次化学調節(基礎代謝が更に低下)を示す基礎代謝実験. (Thauer et al による)<sup>41)</sup>

としては、RF波加温法（収束性は悪いが波長が長いので深在性腫瘍の加温が可能）、および、マイクロ波加温法（収束は良いが減衰が大きいので、浅在性腫瘍に用いられる）が主流であるが、そのほかに超音波加温法なども用いられている。また、全身加温法としては、ワックス浴、温水浴などのホットバス（hot bath）法、体外循環下にいったん脱血した血液を熱交換器（heat exchanger）を用いて加温し、再び体内に戻す手法、あるいは赤外線などを用いて体表から全身を加温する手法などがあり、局所加温では対処できない全身転移などに対して適用される<sup>43,44,48)</sup>。

## (2) 温熱放射線治療 [Hyperthermoradiation therapy]

悪性腫瘍の治療において放射線療法と温熱療法を併用する方法。この両者を併用すると、理論的あるいは実験的に相互効果が認められ、そ

れぞれの単独治療と比較して、細胞生存率の低下、担がん動物生存期間の延長、またある種のがんではヒトがん治療成績の向上も報告されている。両治療法に対する感受性を細胞周期でみると、放射線に対して低感受性であるS期細胞が、温熱に対して高感受性であり、また細胞の外的環境でみると、低酸素性低栄養性細胞は放射線感受性が低い、温熱感受性は高いなどの理由で併用効果が期待される。温熱効果は41℃以上で認められ、42.5℃以上の加温を45～60分維持することが望ましいが、火傷や局所の疼痛などの副作用も高頻度で認められ、患者の負担は大きい。現在のところ一般的な適応は通常の治療では制御が困難な局所進行がんや再発がんであるが、温熱療法の適応は、腫瘍内温度が均一になるように加温が可能かどうか大きな問題で、加温方法や温度測定方法のさらなる改善が望まれる<sup>43,44,48)</sup>。

### 〈マイルドハイパーサーミアとランゲルハンス細胞〉

抗原となる外来異物を自己の細胞と区別するために重要な役割を果たすのが抗原提示細胞 (antigen presenting cell: APC) であり、細胞組織学的には皮膚の表層に存在する樹状細胞 (dendritic cell: DC) で発見者の名前に因んでランゲルハンス細胞 (langerhans cell: LC) と言われている。これらについては後述するが、図11に示す如く、LCの増殖に刺激温度 (培養温度) が深く関与し、43℃ (41℃～45℃) の高温では増殖が抑制され<sup>45)</sup>、逆に所謂 mild hyperthermia や Fever Range (FR) の39.1℃～41℃では増加する事が報告され (図12)<sup>46)</sup>、ハイパーサーミア時の深部温より皮膚加温は2～3℃低い温度が重要となる (ダイアグラム)<sup>47)</sup>。小坂らによれば図13に示す如く、免疫に深い関係にあるマクロファージ (Mφ) が同じく高温負荷で増殖が抑制される事を報告している<sup>43, 44, 48)</sup>。

### 〈抗原提示と Dendritic cell (DC) について〉

先にマイルドハイパーサーミアと皮膚加温負荷について記述したが、その際抗原提示細胞 (APC) としての DC、LC の重要性が言及され

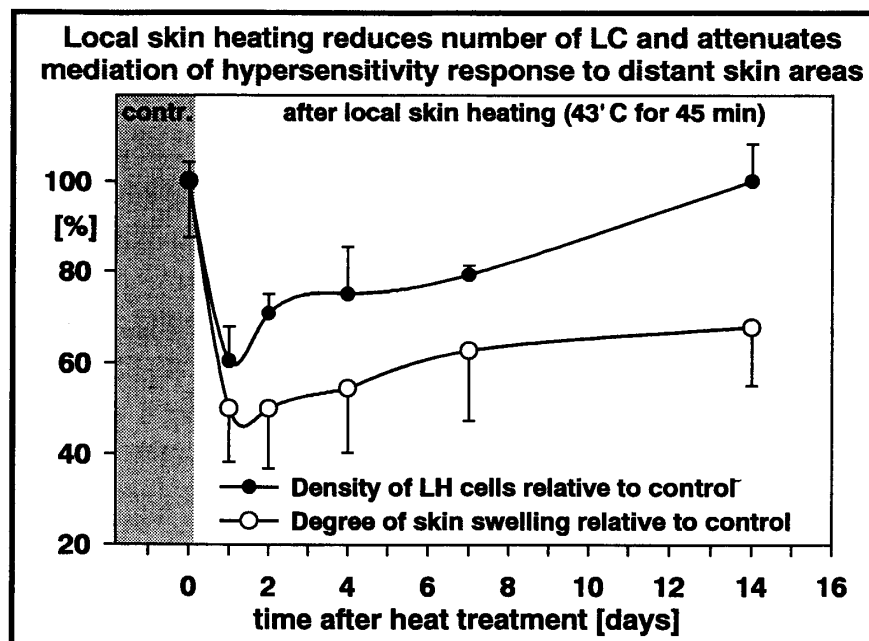
た。ここでは DC、LC に次いで APC の機能の説明を紹介する<sup>43, 44)</sup>。

#### (1) 樹枝状表皮細胞 [Dendritic epidermal cell; DEC]

マウス表皮内に存在する樹状突起を有する Thy-1 陽性 T 細胞。そのほとんどは  $\gamma\delta$  型 T 細胞受容体を発現しているが、レパトア (レパートリー) の多様性はない。その認識抗原は熱ストレスを与えられた表皮細胞に発現される蛋白質であるとの報告もあるが、詳細は不明である。これらの  $\gamma\delta$  型樹枝状表皮細胞は接触過敏反応を抑制することが知られている。ヒトでは表皮中に  $\gamma\delta$  型 T 細胞はほとんど存在しないが、まばらに  $\alpha\beta$  型 T 細胞が存在する<sup>49)</sup>。

#### (2) 樹枝状表皮 T 細胞 [Dendritic epidermal T cell; DETC]

マウス表皮内に存在する  $\gamma\delta$  型 T 細胞受容体をもつ T 細胞。ほかの T 細胞とは異なり細胞表面に樹枝状の突起をもつことから樹枝状表皮 T 細胞と呼ばれる。表面に Thy-1 (サイワン) をもつことから Thy-1 樹枝状 T 細胞とも呼ばれる。発現される TCR $\gamma\delta$  に多様性はなく、大部分が V $\gamma$ 5J $\gamma$ C $\gamma$ 1-V $\delta$ 1D2J2C $\delta$  の単一の細胞である。表面マーカーは、Thy-1 のほか、CD3<sup>+</sup>、



From data of Yoshioka et al., 1989.

図11. 43—45℃の皮膚高温刺激はランゲルハンス細胞の増殖を抑制する。(Yoshioka et al による)<sup>45)</sup>

## Diagram

Dendritic cells, due to their antigen presenting capacity, are increasingly considered as mediators for vaccination as an approach towards cancer immunotherapy.

Lee et al. *Cancer Immunology & Immunotherapy* 53: 275-306, 2004.

There are indications that development of dendritic cells (DC) and their antigen-presenting capacity are enhanced by mild, fever-like hyperthermia ( $<41^{\circ}\text{C}$ ).

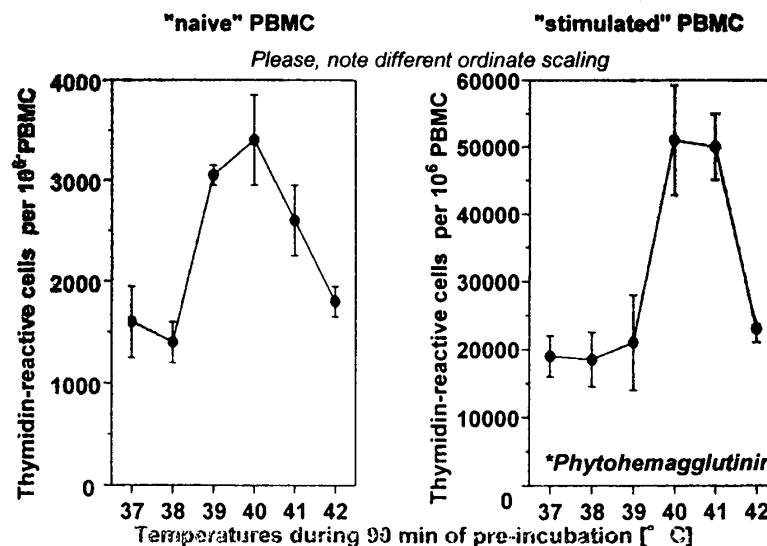
On the other hand, the main site of development towards functional competence of DCs is the skin.

There, epidermic dendritic cells were identified first as *Langerhans cells (LC)*.

Therefore, the fact has to be considered that epidermal skin temperature is by several  $^{\circ}\text{C}$  lower than normal deep-body temperature.

ダイアグラム. 39.5–41.0 $^{\circ}\text{C}$ のマイルドハイパーサーミアとランゲルハンス細胞増殖活性について. (Lee et al による)<sup>43)</sup> (Kosaka et al)<sup>47)</sup>

Proliferative activity of human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) during 72 hours of incubation at 37 $^{\circ}\text{C}$  *in vitro* influenced by pre-incubation temperature.



Huang et al., 1996.

図12. 39.5–41.0 $^{\circ}\text{C}$ の Pre-incubation はヒト末梢血の単球系細胞増殖を促進する. (Huang et al による)<sup>46)</sup>

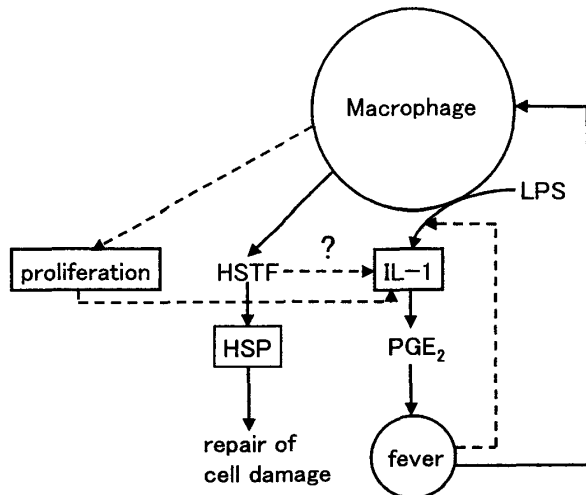


図13. マクロファージ(Mφ)の増殖が高温負荷で抑制. HSPやIL-1の相関に関与. (Kosaka and Okumura による)<sup>47)</sup>

CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>でパーフォリンを有するキラーT細胞である。ヌードマウスの表皮にも存在するので胸腺外T細胞の1つとされている。皮膚にあるランゲルハンス細胞から分泌されるインターロイキン2 (IL-2)、IL-7、IL-15などにより、その存続が維持されている。逆に、樹枝状表皮T細胞はインターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、コロニー刺激因子 (CSF)、角化細胞増殖因子 (KGF) を産生し表皮細胞やランゲルハンス細胞の機能を制御している<sup>50)</sup>。

### (3)抗原提示 [Antigen presentation]

蛋白抗原が抗原提示細胞内でペプチドに分解され、MHC分子に結合して細胞表面に提示され、T細胞に認識される過程のこと。ウイルス、寄生虫、がん抗原などの細胞内で合成・分解される内因性抗原はMHCクラスI分子と結合し、CD8陽性T細胞に対して提示される。細菌や血中可溶性抗原などの細胞外に存在する外因性抗原は抗原提示細胞にエンドサイトーシスにより取り込まれ分解された後、MHCクラスII分子に結合し、CD4陽性T細胞に対して提示される。T細胞は、細胞表面にMHC分子によって提示された抗原のみを認識する<sup>51)</sup>。

### (4)抗原提示細胞 [Antigen-presenting cell; APC]

MHC分子に結合した抗原ペプチドをCD8陽

性キラーT細胞およびCD4陽性T細胞に提示する細胞の総称。主なものはMHCクラスII分子と結合したペプチドを提示できる樹状細胞、マクロファージ、B細胞である(狭義の意味)。MHCクラスI分子と結合したペプチドはほとんど全ての有核細胞に提示され、すでに活性化されているCD8陽性T細胞に認識される。これらの中で樹状細胞が最も強力な抗原提示能を発揮する。かつてはアクセサリー蛋白と呼ばれた。図14はMHCクラスI分子を介したキラーT細胞(Tc)によるウイルス感染細胞の傷害(①細胞質内で合成されたウイルス蛋白は、②プロテアソームでペプチド断片に分解され、③粗面小胞体内でペプチド断片がMHCクラスI分子と結合。④T細胞はMHCクラスI分子とペプチド断片の複合体を認識し感染細胞を傷害する)。図中ではMHCクラスII分子を介したCD4陽性炎症性T細胞(Th1)による感染マクロファージの活性化(①マクロファージに感染した細菌は、②エンドソームでペプチドに断片化され、③MHCクラスII分子と結合して複合体を形成し、④細胞表面に運ばれ、⑤それを認識したT細胞がマクロファージを活性化する)。図14はCD4陽性ヘルパーT細胞(Th2)によるB細胞の活性化(①抗体は外来抗原と結合し、②それをエンドソームに送り込む。抗原はペプチド断片に分解された後、③粗面小胞体で合成されたMHCクラスII分子と結合し、④細胞表面に運ばれ、⑤T細胞に認識される結果としてB細胞が活性化して抗体を産生する)<sup>51)</sup>。因みに抗原認識細胞 [Antigen-recognizing cell] とは抗原を認識する細胞。表面に抗原特異受容体を発現している。リンパ球(T細胞とB細胞)がこれに相当する<sup>51, 52)</sup>。

### 〈まとめ〉

地球上に生活するヒトを含む哺乳類が自然環境変化、特に寒冷・暑熱ストレスに対応し、これを克服して、自らの生体内部機能を恒常性維持(ホメオスタシス)している姿は環境適応能として捉えられている。頭寒足熱の概念からは

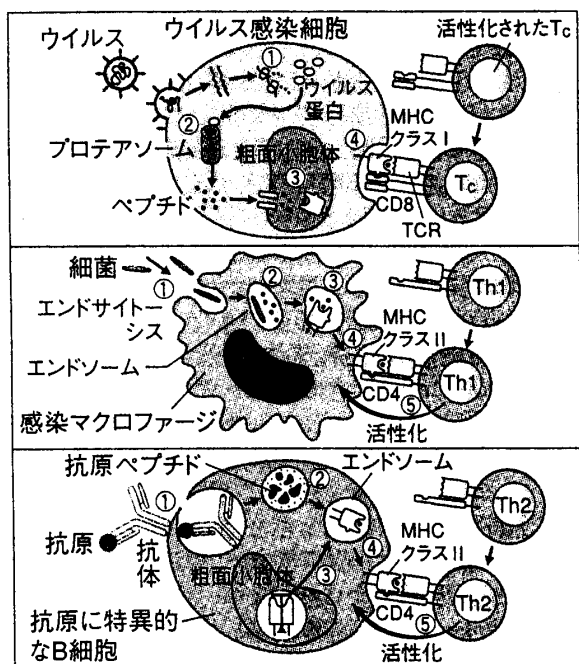


図14. ウイルス・細菌侵入から抗原提示を経て免疫機能の活性化を示す。(間による)<sup>51, 52)</sup>

ヒトの頭部は寒冷刺激、ヒトの躯幹・四肢は暑熱刺激に対して耐性であり、かつ健康維持と運動パフォーマンスの向上の意味からも此の概念は合理と考えられる。本総説論文には、ヒトの体を全身と局部（頭部、躯幹、四肢）に分け、負荷する刺激の特性（modality）に対応して誘発される機能変化について選択的脳冷却や躯幹・四肢の加温、特に最近注目されているマイルド・ハイパーサーミア（mild hyperthermia）に関する代表論文の報告を詳細に紹介し、2、3の論文を加えて考察・解説した。

### ＜謝辞＞

本総説論文の作成にあたり、多々ご支援、ご協力を頂いた中京大学体育学研究所及び中京大学特定研究助成（特定研究2003）、大塚製薬株式会社に対し心よりお礼を申し上げます。

### ＜文献＞

1) 小坂光男, 山根 基, 松本 実, 加藤貴英,

松井信夫. 温熱ストレスによる生体機能の修飾. 中京大学体育学論叢. 2001, 43(1): 77-86.

2) 小坂光男, 山根 基, 松本 実, 十河直太, 小粥隆司, 加藤貴英, 塚中敦子, 垂井彩未, 大西範和. ストレス環境下におけるヒト高体温の誘発と抑制機序-ヒト最高体温の再検索. 中京大学体育学論叢. 2003, 44(2): 1-5.

3) 小坂光男, 山根 基, 加藤貴英, 松本 実, 小粥隆司, 塚中敦子, 大西範和. 生体機能変化による日内リズムの修飾-特に運動・睡眠と日内リズムの関係-. 中京大学体育学論叢. 2003, 45(1): 1-13.

4) 小坂光男, 山根 基, 加藤貴英, 小粥隆司, 松本 実, 塚中敦子, 大西範和. ストレス蛋白 (HSP 70) が運動による筋損傷・筋疲労の修飾に及ぼす影響. 中京大学体育学論叢. 2004, 45(2): 77-90.

5) 小坂光男, 山根 基, 松本 実, 加藤貴英, 塚中敦子, 大西範和, 松井信夫. 水分補給による持久性運動パフォーマンスの修飾-特に水分量・グルコース・電解質の相互関係. 中京大学体育学論叢. 2002, 44(1): 1-12.

6) 小坂光男, 平田 学, 山根 基, 松本 実, 加藤貴英, 大西範和. 運動時熱中症の予防対策と水補給. 中京大学体育学論叢. 2002, 43(2): 55-64.

7) Castellani JW, Young AJ, Kain JE, Rouse A, Sawka MN. Thermoregulation during cold exposure: effects of prior exercise. J Appl Physiol. 1999, 87(1): 247-52.

8) Drust B, Cable NT, Reilly T. Investigation of the effects of the pre-cooling on the physiological responses to soccer-specific intermittent exercise. Eur J Appl Physiol. 2000, 81(1-2): 11-7.

9) Cotter JD, Sleivert GG, Roberts WS, Febbraio MA. Effect of pre-cooling, with and without thigh cooling, on strain and endurance exercise performance in the heat. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2001, 128(4): 667-77.

10) Shephard RJ. Adaptation to exercise in the

- cold. *Sports Med.* 1985, 2(1):59–71.
- 11) 山根 基, 大西範和, 小坂光男. 持久的トレーニング後に行う活動筋冷却の影響. *体力科学*. 2004, 53, in press.
- 12) 山下由果. 頭部各部冷却時の鼓膜温と発汗応答との関係. *愛知医科大学医学会雑誌*. 1989, 17(6): 875–886.
- 13) 小川徳雄, 山下由果, 菅屋潤壹, 大西範和, 夏目恵子, 今村律子, 梅山考江, 一石典子, 沼田克雄. 鼓膜温の左右差の意義について. *日生氣誌*. 1989, 26(3): 161–167.
- 14) Kato M, Sugeno J, Matsumoto T, Nishiyama T, Nishimura N, Inukai Y, Okagawa T, Yonezawa H. The effects of facial fanning on thermal comfort sensation during hyperthermia. *Pflugers Arch.* 2001, 443:175–179.
- 15) Brengelmann GL. Specialized brain cooling in humans? *FASEB J.* 1993, 7(12):1148–52; discussion 1152–3.
- 16) Gavhed D, Mäkinen T, Holmér I, Rintamäki H. Face cooling by cold wind in walking subjects. *Int J Biometeorol.* 2003, 47(3):148–55.
- 17) Endo M, Tauchi S, Hayashi N, Koga S, Rositter HB, Fukuba Y. Facial cooling-induced bradycardia does not slow pulmonary V.O<sub>2</sub> kinetics at the onset of high-intensity exercise. *J Appl Physiol.* 2003, 95(4): 1623–31.
- 18) Quirion A, Boisvert P, Brisson GR, Decarufel D, Laurencelle L, Dulac S, Vogelaere P, Therminarias A. Physiological adjustments of facial cooling during exercise. *J Sports Med Phys Fitness.* 1990, 30(3): 264–7.
- 19) Quirion A, Boisvert P, Brisson GR, Decarufel D, Laurencelle L, Dulac S, Vogelaere P, Therminarias A. Effects of selective cooling of the facial area on physiological and metabolic output during graded maximal or prolonged submaximal exercise. *Int J Biometeorol.* 1989, 33(2): 82–4.
- 20) Stroud MA. Effects on energy expenditure of facial cooling during exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1991, 63(5): 376–80.
- 21) Kilgour RD, Gariépy P, Rehel R. Facial cooling does not benefit cardiac dynamics during recovery from exercise hyperthermia. *Aviat Space Environ Med.* 1991, 62(9 Pt 1):849–54.
- 22) Okamoto-Mizuno K, Tsuzuki K, Mizuno K. Effects of head cooling on human sleep stages and body temperature. *Int J Biometeorol.* 2003, 48: 98–102.
- 23) Gordon NF, Bogdanffy GM, Wilkinson J. Effect of a practical neck cooling device on core temperature during exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1990, 22(2): 245–9.
- 24) Yanagisawa O, Miyanaga Y, Shiraki H, Shimajo H, Mukai N, Niitsu M, Itai Y. The effects of various therapeutic measures on shoulder strength and muscle soreness after baseball pitching. *J Sports Med Phys Fitness.* 2003, 43(2): 189–201.
- 25) Yanagisawa O, Niitsu M, Yoshioka H, Goto K, Kudo H, Itai Y. The use of magnetic resonance imaging to evaluate the effects of cooling on skeletal muscle after strenuous exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2003, 89(1): 53–62.
- 26) Yanagisawa O, Niitsu M, Takahashi H, Goto K, Itai Y. Evaluations of cooling exercised muscle with MR imaging and <sup>31</sup>P MR spectroscopy. *Med Sci Sports Exerc.* 2003, 35(9): 1517–23.
- 27) Rubley MD, Denegar CR, Buckley WE, Newell KM. Cryotherapy, Sensation, and Isometric-Force Variability. *J Athl Train.* 2003, 38(2): 113–119.
- 28) Mac Auley DC. Ice therapy: how good is the evidence? *Int J Sports Med.* 2001, 22(5): 379–84.
- 29) Paddon-Jones DJ, Quigley BM. Effect of cryotherapy on muscle soreness and strength following eccentric exercise. *Int J Sports Med.* 1997, 18(8): 588–93.
- 30) Uchio Y, Ochi M, Fujihara A, Adachi N, Iwasa J, Sakai Y. Cryotherapy influences joint laxity and position sense of the healthy knee

- joint. Arch Phys Med Rehabil. 2003, 84(1): 131–5.
- 31) 原田 考. 医学大辞典. 伊藤正男 他編. 医学書院. 2003, P4.
- 32) 江口 清. 医学大辞典. 伊藤正男 他編. 医学書院. 2003, P2563.
- 33) Giesbrecht GG. Cold stress, near drowning and accidental hypothermia: a review. Aviat Space Environ Med. 2000, 71(7): 733–52.
- 34) 岩瀬 敏. 医学大辞典. 伊藤正男 他編. 医学書院. 2003, P2507.
- 35) Burke DG, Holt LE, Rasmussen R, MacKinnon NC, Vossen JF, Pelham TW. Effects of Hot or Cold Water Immersion and Modified Proprioceptive Neuromuscular Facilitation Flexibility Exercise on Hamstring Length. J Athl Train. 2001, 36(1): 16–19.
- 36) Schmidt-Nielsen K. Animal physiology. Prentice-Hall New Jersey. 1962.
- 37) Schmidt-Nielsen K. The physiology of the camel, Scientific American. 1959, 140–151.
- 38) Schmidt-Nielsen K. Desert animals. Oxford Univ. Press. London. 1964.
- 39) Schmidt-Nielsen K, Schmidt-Nielsen B. Water metabolism of desert mammals physical. Rev. 1952, 32: 135–166.
- 40) 小坂光男. 温度とからだ. 人間・気象・病気NHK ブックス. 加地正郎 編. 1977, P135–136.
- 41) Thauer R, Wezler K. Der Stoffwechsel im Dienste der Warmeregulation. Aus dem Institut für animalische Physiologie der Universität Frankfurt a. M. Z. f. d. ges. exper. Med. 1942, 10: 95–126.
- 42) 吉川恵士. 医学大辞典. 伊藤正男 他編. 医学書院. 2003, P544.
- 43) Kosaka M, Yamane M, Simon-Oppermann C, Simon E. Physiology and pathophysiology of hyperthermia viewed from hyperthermic oncology. The Kadota Fund International Forum 2004, 75–76.
- 44) 小坂光男, 山根 基, 小粥隆司, 長瀬俊樹, 加藤貴英. マイルド・ハイパーサーミアについて. 2004年度夏期セミナー抄録集. 2004, P7, 於京都府立ゼミナールハウス.
- 45) Yoshioka A, Miyachi Y, Imamura S, Hiraoka M, Jo S, Abe M. Suppression of contact sensitivity by local hyperthermia treatment due to reduced Langerhans cell population in mice. Br J Dermatol. 1989, 120: 493–501.
- 46) Huang YH, Haegerstrand A, Frostegard J. Effects of in vitro hyperthermia on proliferative responses and lymphocyte activity. Clin Exp Immunol. 1996, 103: 61–66.
- 47) Lee DC, Trevor KT, Hersh EM. Clinical applications of dendritic cell vaccination in the treatment of cancer. Cancer Immunol Immunother. 2004, 53: 275–306.
- 48) Kosaka M, Okumura Y. Heat shock proteins induced in mammals by whole body hyperthermia. Trop Med. 1999, 39(1): 7–11.
- 49) 石川博通. 医学大辞典. 伊藤正男 他編. 医学書院. 2003, P1126.
- 50) 廣川勝昱. 医学大辞典. 伊藤正男 他編. 医学書院. 2003, P1126.
- 51) 間 陽子. 医学大辞典. 伊藤正男 他編. 医学書院. 2003, P783.
- 52) 間 陽子. 医学大辞典. 伊藤正男 他編. 医学書院. 2003, P783–784.