

総説

循環制御の新たな治療—和温療法—

鄭 忠 和*, 池 田 義 之*

和温療法の歴史

温泉・入浴・サウナ浴は、心身をリフレッシュし、疲労回復にも有用で、古くから「癒し」や「湯治」として色々な疾患の回復に有用とされてきた。しかし、重症心不全患者は死と直結する病気のために、心身共に極めて強いストレスのかかった状態にあり、さらに入浴は禁忌とされていた。1989年1月、ある重症心不全患者の「死ぬ前に一度お風呂に入りたい。」という言葉が「和温療法」をはじめの契機となり、臨床研究がスタートした。

<和温療法の命名>

「和温療法」は、心不全に対する新しい治療法として、1989年に開発した全身療法であり、「温熱療法」として啓蒙してきた。しかし、「癌に対する高温での局所療法」も「温熱療法」として用いられており、心不全治療としての「温熱療法」は、方法ならびに臨床応用も癌に対する高温での局所療法とは全く異なり、全身を60℃の均等低温サウナ浴で心身を和ませる・ぬくもり療法である。したがって、「癌に対する高温での局所療法」などと区別して、これまで取り組んできた「温熱療法」の真の意味を理解してもらう為に、2007年4月、「温熱療法」から「和温療法」と改名した¹⁾。

「和温：Waon」は造語であるが、「和温」の二文字は訓読みで「なごむ・ぬくもり」で、「心地よく心身をリフレッシュさせるぬくもり」の意味がある。

和温療法は、「心身を和ませる温度で全身を15分間均等加温室で保温し、深部体温を約1.0~1.2℃

上昇させた後、さらに30分間の安静保温で和温効果を持続させ、終了時に発汗に見合う水分を補給する治療法」と定義する。

和温療法の施行方法

我々の施設における和温療法は、室温を60℃に均一に管理できる遠赤外線均等低温乾式サウナ治療室を用いている(図1)。一般のサウナ室は室温を均一に保持することは困難であり、高低による温度差の影響を受け、顔面の火照り感の訴えや、座位保持における高低の温度差がどうしても解消できなかったが、室温を均一にすることで、これらの問題点を改善することができ、更に快適な治療環境を提供できるようになっている。

この均等低温技術の実現により、小型の移動可能な場所をとらない遠赤外線均等低温乾式サウナ治療装置が開発されている(図2)。

実際の方法としては、患者に60℃のサウナ室内に15分間入浴してもらい、出浴直後から30分間毛布に包まり保温する(図3)。終了時には、発汗に見合うだけの水分(約100~200ml)を補給してもらい、脱水の予防に努める。

慢性心不全に対する和温療法の急性効果

New York Heart Association(NYHA)心機能分類IIIおよびIV度の中等度以上の心不全患者32名に対して41℃・10分間の温水浴もしくは60℃・15分間のサウナ浴を施行し、それぞれ出浴直後から毛布による30分間の安静保温を追加する和温療法を施行した。その結果、血行動態の著明な改善を明らかにした。サウナ浴により、体温は約1℃上昇し、その間、脈拍は約10~20%増加するが、収縮期血圧に有意な変化は認めなかった。全身血管抵抗は有意に低下し、心拍出量は約1.5倍に増加

*鹿児島大学大学院医学総合研究科循環器・呼吸器・代謝内科学

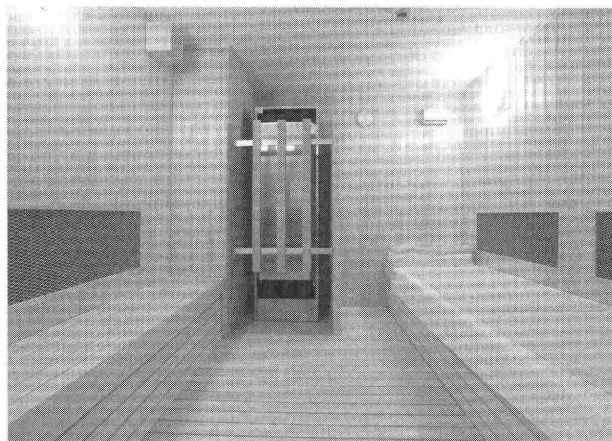


図1 遠赤外線均等低温乾式サウナ治療室

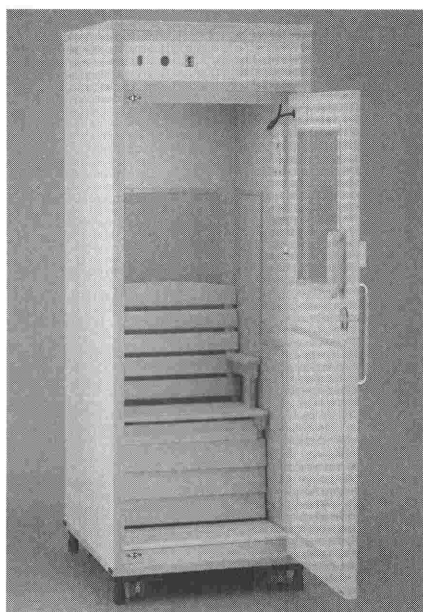


図2 遠赤外線均等低温乾式サウナ治療装置

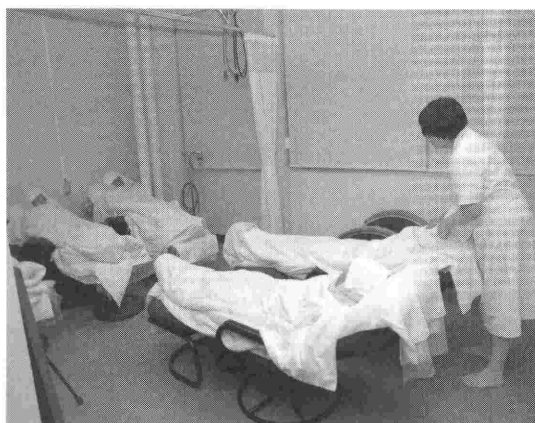


図3 サウナ浴後の保温

した(表1)²⁾。

和温療法の心不全に対する急性効果は、体温上昇に伴う末梢血管拡張作用により心臓に対する前・後負荷が減少し、心拍出量が増加することによりもたらされる。また、和温療法は左室内腔拡大に伴う機能性僧帽弁逆流を減少させ、心不全患者で多く認められる末梢循環障害に伴う症状を著明に改善させる。さらに、肺血管拡張による前負荷の軽減は僧帽弁逆流の減少とも併せて肺動脈楔入圧の低下をもたらす。

適切な介助と自動昇降式浴槽や乾式サウナ装置

を用いた際の入浴に伴う労作は、酸素消費量から換算して1.3 Mets程度であり、和温療法は極めて重症な心機能低下の患者に対しても実施可能である。1回の和温療法で心不全症状が著明に改善されることも少なくない。

慢性心不全に対する和温療法の慢性効果

56名の重症心不全患者に対して1日1回、4週間のサウナ浴による和温療法を施行し、NYHA心機能分類で、平均3.6から2.5と有意な心不全症状の改善効果を報告した³⁾。また、20名の軽中等症(NYHA II~III)の心不全患者に対して2週間の和温療法を施行し、心拡大の有意な減少、神経体液性因子の一つである脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)の有意な減少、末梢血管内皮機能の有意な改善効果を報告した(表2)⁴⁾。

表1 和温療法の急性効果

	和温療法 (n=32)		
	前	中	後
酸素摂取量 (ml)	209±29	250±25*	219±30
Mets	1.09±0.15	1.30±0.13*	1.14±0.14
深部体温 (°C)	36.9±0.3	38.1±0.4*	37.4±0.4*
脈拍 (bpm)	77±18	97±22*	81±20*
収縮期血圧 (mmHg)	115±18	116±19	110±18
拡張期血圧 (mmHg)	78±10	70±12†	67±11*
心拍出係数 (l/min/m ²)	2.7±0.5	4.0±0.7*	3.5±0.7*
一回心拍出係数 (ml/beat/m ²)	36±7	41±7*	43±8*
全身血管抵抗 (dyne/s/cm ⁵)	1,795±468	1,205±320*	1,390±349*
肺血管抵抗 (dyne/s/cm ⁵)	238±74	203±59*	213±62*
平均肺動脈圧 (mmHg)	29±5	25±6	23±6*
平均肺動脈楔入圧 (mmHg)	21±4	17±4†	14±3†
平均右房圧 (mmHg)	8±2	6±2†	5±2†

Mets: metabolic equivalent. データは mean±SD にて記載. *p<0.01 vs. サウナ浴前, †p<0.05 vs. サウナ浴前

表2 和温療法の慢性効果

	和温療法前	和温療法 2 週後	P value
NYHA 心機能分類 (I/II/III)	0/10/10	1/14/5	0.01
体重 (kg)	53.5±12.3	53.3±12.2	0.52
収縮期血圧 (mmHg)	107±22	97±17	0.02
拡張期血圧 (mmHg)	63±13	61±10	0.40
脈拍 (beats/分)	71±13	70±11	0.61
心胸比 (%)	58.2±7.1	55.9±7.9	0.002
左室拡張末期径 (mm)	59±8	57±9	0.047
脳性利尿ペプチド (BNP) (pg/ml)	441±444	293±302	0.005
内皮依存性血管拡張反応 (%)	4.4±2.5	5.7±2.5	<0.001
内皮非依存性血管拡張反応 (%)	19.2±6.5	18.7±6.9	0.61

NYHA: New York Heart Association. データは mean±SD にて記載.

和温療法の安全性と臨床的有用性を確認するために、小型の和温療法用サウナ装置を用い、国内 10 施設における前向き共同研究を施行した。計 188 名の慢性心不全患者を和温療法施行群 (112 名) と和温療法非施行群 (76 名) に分け、和温療法施行群に対して 1 日 1 回 2 週間の和温療法を施行した。その結果、和温療法非施行群と比較し、和温療法施行群において、心エコー検査上の左室拡張末期径 (LVd)・左房径 (LAD)・左室駆出率 (LVEF) や血漿 BNP 濃度が有意に改善する効果を報告した (図4)⁵⁾。この前向き多施設共同研究により、和温療法の安全性と有用性が確認された。

不整脈に関しても、和温療法による心室性不整脈に対する有意な改善効果が認められた。また、心不全により異常を来した自律神経バランスが是正されたことにより、不整脈の改善がもたらさ

れたことも推察された (表3)⁶⁾。

和温療法による心不全の予後改善効果について検討した。慢性心不全患者 64 名を和温療法施行群として、入院中は 1 日 1 回 週 5 回の和温療法を施行し、退院後も最低週 2 回は和温療法を継続した。一方、心不全の重症度や年齢等をマッチさせた 65 名を和温療法非施行群とし、5 年間の追跡により両群における心不全に伴う再入院および心臓死発生率について比較検討した。その結果、和温療法非施行群では心不全に伴う再入院および心臓死発生率が 68.7%であったのに対し、和温療法施行群では 31.3%と有意に心不全に伴う再入院および心臓死を抑制した。以上の結果から、和温療法が心不全患者の予後を改善させることが明らかになった (図5)⁷⁾。

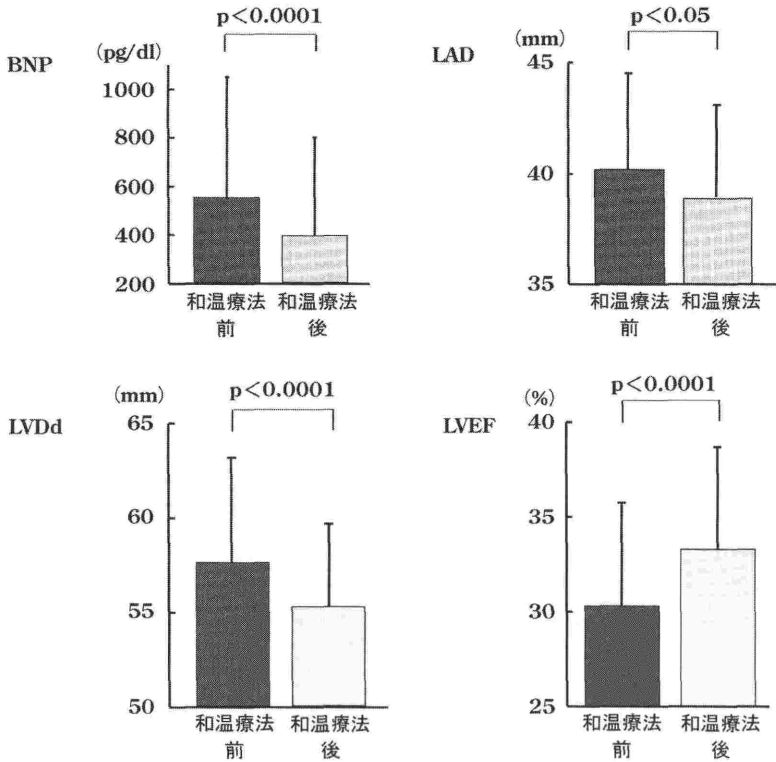


図4 和温療法 (4 週間) の慢性効果 (多施設共同研究の結果)

表3 和温療法の不整脈に対する効果

	和温療法前	和温療法 2 週後	P value
心室性期外収縮総数	3,161 ± 1,104	848 ± 415	p < 0.01
2 連発	71 ± 33	15 ± 11	p < 0.01
心室頻拍数	20 ± 9	4 ± 3	p < 0.01
平均 RR 間隔 (msec)	807 ± 28	858 ± 63	n.s
脈拍変動 (msec)	113 ± 8	142 ± 10	p < 0.01

データは mean ± SD にて記載.

心不全に対する和温療法の効果発現機序

慢性心不全患者では冠動脈を含め末梢血管内皮機能が低下していることが明らかにされており^{8~10)}, ACE 阻害剤, 抗酸化剤, 運動トレーニング等で改善することが報告されている. 心不全における血管内皮機能低下の機序としては, 末梢循環不全に伴う末梢血管でのずり応力 (shear stress) の低下が挙げられる. その結果, 血管内皮からの一酸化窒素 (NO) 産生は減少し^{11~13)}, 血管内皮における NO 合成酵素 (eNOS) の産生は低下する^{14,15)}. 加えて酸化ストレスの増大による NO 利用の低下¹⁶⁾ も報告されている.

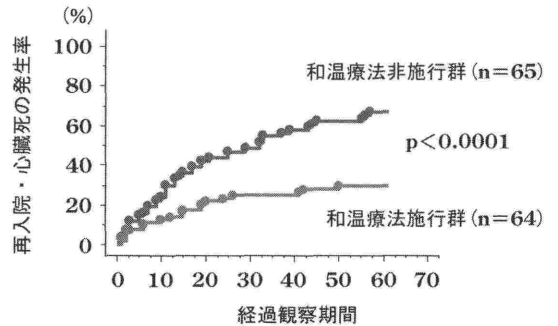


図5 慢性心不全患者に対する和温療法の予後改善効果

我々の検討により、和温療法による末梢血管内皮機能の改善は、心不全の重症度の指標であるBNPの改善と有意な相関関係があることも明らかになり⁴⁾、和温療法の心不全に対する効果発現機序の一つとして、血管内皮機能の改善が重要な役割を果たしていることが判明した。

さらに、心不全発症ハムスターを用いた研究により、和温療法は血管内皮におけるeNOSの蛋白ならびにmRNA発現を亢進させることを解明した¹⁷⁾。また、和温療法を継続することにより、心不全発症ハムスターの生命予後が改善することも明らかにしている¹⁸⁾。

和温療法を繰り返し施行することは、心拍出量の増加に伴う末梢血管での血流増加を促すことになり¹⁹⁾、shear stress増大による末梢血管内皮でのeNOS発現を増加させることにつながる。その結果、血管内皮拡張機能の改善をもたらし、後負荷の減少から心機能の改善につながるものと考えられる。

閉塞性動脈硬化症 (ASO) に対する和温療法

近年、社会の高齢化やライフスタイルの変化により、高血圧や糖尿病などの生活習慣病の増加と共に動脈硬化を基礎とする血管疾患も増加している。優れた薬剤の開発、インターベンションデバイスの発達、血管外科手術手技の発展などはその治療に大きく貢献しているが、それでも現在の治療法が十分であるとは言い難い。実際、下肢閉塞性動脈硬化症 (ASO) で血行再建不能な重症虚血肢の為に、下肢切断を余儀なくされる患者もまだまだ多いし、血行再建術後でも下肢潰瘍の治癒に難渋する症例も多く経験する。自己骨髄単核球細胞移植や自己末梢血幹細胞移植などの細胞治療やvascular endothelial growth factor (VEGF) やhepatocyte growth factor (HGF) などを用いた遺伝子治療などの血管新生療法が、難治性で重症の虚血肢に対する新しい治療法として注目されているが、これらの血管新生療法でも完治できない症例もあり、侵襲性や経済性の面からも、血管疾患に対する新しい治療法の開発は重要課題である。

そこで我々は、ASOに対する和温療法の効果を検討した²⁰⁾。

すでに標準的な薬物治療を受けている Fontaine

分類 II～IV 度の ASO 患者 20 例 (平均年齢 74±6 歳) を対象として、必要と思われるすべての薬物は変更することなく、和温療法を 10 週間施行した。治療効果は、visual analogue scale (VAS) での下肢疼痛 (10: 最も強い痛み, 0: 痛みなし)、6 分間歩行での歩行可能距離、足関節・上腕血圧比 (ABPI)、レーザー Doppler 血流計による下肢血流量、血管造影検査により評価した。

その結果、10 週間の和温療法により、VAS による下肢疼痛は有意に低下し、6 分間歩行距離、ABPI、レーザー Doppler 血流計による下肢血流量は有意に上昇した (図6)。さらに、下肢血管造影を施行し得た 20 肢のうち 12 肢で閉塞部位周囲での明らかな血管密度の増加を認めた。図7にその 1 例を示す。また、皮膚潰瘍を有した 6 例全例において、皮膚潰瘍が縮小・治癒した。図8にその 1 例を示す²¹⁾。

このように、高齢な患者を対象としながらも、和温療法は安全に施行でき、ASO の症状や血流を改善し、歩行距離を伸ばすことができた。和温療法は、患者にとって心地のよい、しかも対費用効果に優れた治療法であり、ASO の新しい治療法の 1 つとして期待される。

eNOS を介して産生される NO は、血管新生において様々な役割を担っている。一方、我々はハムスターにおいて和温療法が動脈の eNOS を強発現させると報告した。そこで、下肢虚血モデルマウスにおいて、和温療法が血管新生を促進するかを検討した。

高脂血症を呈し動脈硬化易発症マウスであるアポ蛋白 E 欠損マウスは、下肢虚血に対する回復が遅延しており、下肢虚血モデルマウスとして用いられている。アポ蛋白 E 欠損マウスの左下肢大腿動静脈の近位側から遠位側までを結紮後抜去し、下肢虚血マウスを作成し、下肢虚血マウスをコントロール群と和温療法群に分け、和温療法群のみ 1 日 1 回、35 日間和温療法を施行した。虚血作成後 35 日まで経時的にレーザー Doppler 計を用い下肢血流を測定し、測定値は虚血肢と非虚血肢の血流比で表わした。また、血管内皮を CD31 で免疫組織化学染色し血管密度を求め、ウエスタンブロット法でマウス下肢における eNOS の発現を検討した。

その結果、虚血作成後 35 日目の下肢血流比は、コントロール群に比べ和温療法群では有意に血流

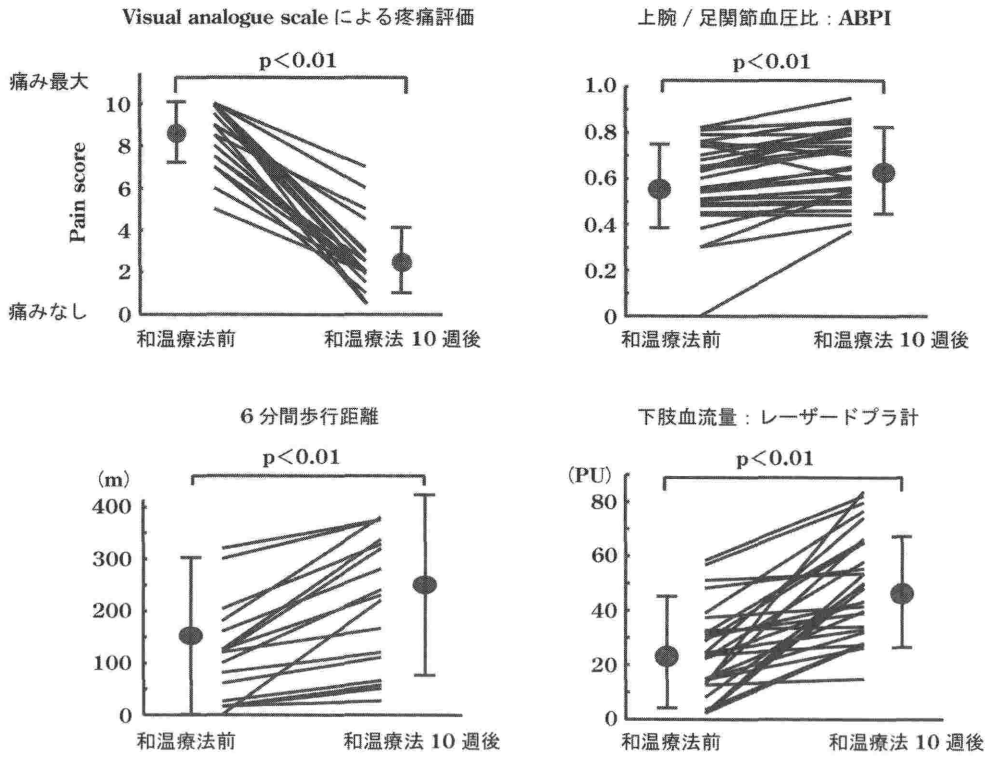


図6

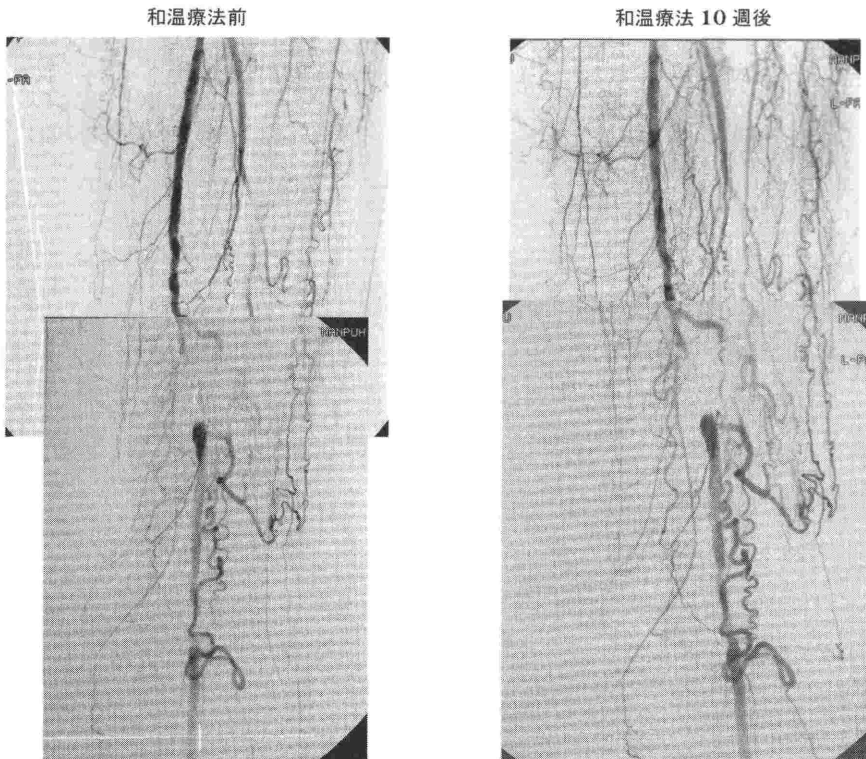


図7 下肢血管造影 : 80歳, 女性

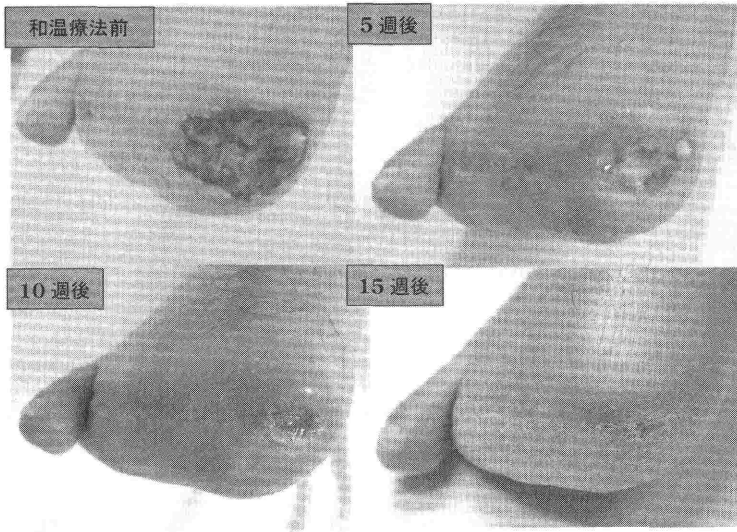


図8 和温療法による潰瘍の治療症例：64歳，男性(文献21より改変)

改善を認め、35日目の血管密度は、コントロール群に比較して和温療法群では有意に増加した。また、和温療法群の下肢ではコントロール群に比べてeNOSが強発現しており、和温療法の血流改善作用にNOの関与が示唆された²²⁾。

当科では薬物療法・運動療法とともに和温療法をASOの治療の柱としている。前述したようにFontaine3度以下の症例ではほぼ全例で疼痛やしびれの改善を認めている。安静時疼痛が強い症例でも、和温療法を継続するにつれて次第に歩行が可能となり、運動療法を併用し継続することで歩行距離が延長し日常生活動作の改善を認める症例もある。しかし、和温療法の治療効果発現には早くても1ヵ月ほどかかる。このため、虚血性潰瘍や壊死を有する重症下肢虚血の場合は、和温療法を試行しても、病勢の進行に追いつけずに、徐々に悪化する場合がある。したがって、重症下肢虚血に対しては可能な限りの血行再建を行った上で和温療法を試行するほうがよい。カテーテルインターベンション後や下肢動脈バイパス術後に和温療法を施行することにより、術後でも血流が不十分な領域を改善できる可能性は高い。

適応と禁忌

我々は中等症以上の心不全患者に対してサウナ浴による和温療法を施行し、その著明な血行動態の改善を明らかにすると同時に、減負荷療法とし

ての和温療法の安全性を明らかにした。そのため、和温療法の適応範囲は極めて広く、軽症から重症の心不全に施行できる。特に特発性拡張型心筋症や虚血性心筋症など収縮不全を伴う心不全や機能性弁逆流は良い適応である。

さらに、ASOを有する症例も和温療法のよい適応となる。和温療法は非侵襲的な治療であるので、心不全に対する和温療法と同様、年齢や重症度に拘らず、幅広いASO患者に施行しうる。和温療法は、NOにより血管新生させ、血流を増加させるため、病的血管新生の増悪も懸念される。したがって、未治療の増殖性糖尿病網膜症や担癌患者については原則として和温療法は施行していない。但し、これらの合併症を有するASO患者で他の治療法がなく、強く和温療法を希望される場合は十分な説明を行った上で施行している。Blue toe syndromeや血管炎、末梢動脈塞栓症による下肢虚血にも和温療法が有効かどうかは確認できておらず、今後の検討が必要である。

禁忌症としては、重症の大動脈弁狭窄症と閉塞型肥大型心筋症が挙げられる。その理由は、和温療法は心拍出量の増加と体血管抵抗の低下を来たし、圧較差が増大するからである。これらの大動脈弁や左室流出路に重症の狭窄を有する疾患は、和温療法の適応とならない。未治療の高度な心筋虚血を有する症例では、可能な限り虚血を解除してから行う配慮が必要である。

和温療法を施行する際、無理強いや厳禁で、患者が気持ちよい気分になり、心身ともにリフレッシュできるかどうかを見極めることは大事である。和温療法はあくまで患者が「なごみ・ぬくもる」治療であることを肝に銘じる必要がある。

おわりに

和温療法は、軽症から重症まで幅広い心不全および ASO 患者に応用可能な非薬物療法であり、これら心血管疾患に対する治療戦略の一つの柱を担う治療法として大きく貢献することが期待される。また、和温療法はほとんど運動の出来ない重症の心不全患者でも安全に行うことが可能であり、長期入院で運動制限が必要な心不全患者にとっても、爽快な発汗とともに顔色・気分・食欲・睡眠・便秘等を改善する効果もあり、メンタル面からも有用性の高い治療法である。

今後の国民医療の望ましい治療として、費用対効果・安全性・患者への優しさが求められる。和温療法は、患者をリラックスさせる作用があり、当院の和温療法室には患者が喜んで治療に訪れ、笑い声の聞かれる憩いの場となっている。患者を和ませ・温もりを与える和温療法は、望ましい医療としての要件である安全、有効、低コスト、患者に優しい治療法という要件を全て満たしているこれまでにない革新的な治療法である。

文 献

- 1) Tei C: Waon therapy: Soothing warmth therapy. *J Cardiol* 2007; 49: 301-4.
- 2) Tei C, Horikiri Y, Park JC, et al: Acute hemodynamic improvement by thermal vasodilation in congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91: 2582-90.
- 3) Tei C, Tanaka N: Thermal vasodilation as a treatment of congestive heart failure: a novel approach. *J Cardiol* 1996; 27: 29-30.
- 4) Kihara T, Biro S, Imamura M, et al: Repeated sauna treatment improves vascular endothelial and cardiac function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 754-9.
- 5) Miyata M, Kihara T, Kubozono T, et al: Beneficial effects of Waon therapy on patients with chronic heart failure: Results of a prospective multicenter study. *J Cardiol* 2008; 52: 79-85.
- 6) Kihara T, Biro S, Ikeda Y, et al: Effects of repeated sauna treatment on ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2004; 68: 1146-51.
- 7) Kihara T, Miyata M, Fukudome T, et al: Waon therapy improves the prognosis of patients with chronic heart failure. *J Cardiol* 2009; 53: 214-8.
- 8) Katz SD, Biasucci L, Sabba C, et al: Impaired endothelium-mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 918-25.
- 9) Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, et al: Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1589-96.
- 10) Drexler H, Hayoz D, Münzel T, et al: Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1596-601.
- 11) Buga GM, Gold ME, Fukuto JM, et al: Shear stress-induced release of nitric oxide from endothelial cells grown on beads. *Hypertension* 1991; 17: 187-93.
- 12) Pohl U, Holtz J, Busse R, et al: Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension* 1986; 8: 37-44.
- 13) Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM: Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986; 250: H1145-9.
- 14) Noris M, Morigi M, Donadelli R, et al: Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cells is modulated by flow conditions. *Circ Res* 1995; 76: 536-43.
- 15) Nadaud S, Philippe M, Arnal JF, et al: Sustained increase in aortic endothelial nitric oxide synthase expression in vivo in a model of chronic high blood flow. *Circ Res* 1996; 79: 857-63.
- 16) Belch JJ, Bridges AB, Scott N, et al: Oxygen free radicals and congestive heart failure. *Br Heart J* 1991; 65: 245-8.
- 17) Ikeda Y, Biro S, Kamogawa Y, et al: Repeated sauna therapy increases arterial endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in cardiomyopathic hamsters. *Circ J* 2005; 69: 722-9.
- 18) Ikeda Y, Biro S, Kamogawa Y, et al: Effect of repeated sauna therapy on survival in TO-2 cardiomyopathic hamsters with heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 90: 343-5.
- 19) Imamura M, Biro S, Kihara T, et al: Repeated thermal therapy improves impaired vascular endothelial function in patients with coronary risk factors. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1083-8.
- 20) Tei C, Shinsato T, Miyata M, et al: Waon therapy improves peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2169-71.
- 21) Tei C, Shinsato T, Kihara T, et al: Successful thermal therapy for end-stage peripheral artery disease. *J Cardiol* 2006; 47: 163-4.
- 22) Akasaki Y, Miyata M, Eto H, et al: Repeated thermal therapy up-regulates endothelial nitric oxide synthase and augments angiogenesis in a mouse model of hindlimb ischemia. *Circ J* 2006; 70: 463-70.