

5. 虚血性心筋症の治療

3) 温熱療法

SHINSATO Takuro

新里 拓郎

鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学

IKEDA Yoshiyuki

池田 義之

鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学

TEI Chuwo

鄭 忠和

鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学教授

Summary

虚血性心筋症をはじめとする様々な心筋症の終末像は心不全である。著者らが提唱する温熱療法は、心不全の重症度やその基礎疾患によらず幅広く施行でき、心行動態・血管機能の改善はもちろんのこと、交感神経緊張の是正や心身のリラクゼーション効果をもたらす心不全の臨床症状を改善させる。温熱療法は、安全で、医療費効率のよい包括的な心不全非薬物治療法である。

はじめに

虚血性心筋症をはじめとする様々な心筋症の終末像は心不全である。我々が10数年前から展開しているサウナ浴による温熱療法は、60℃の低温サウナ浴と出浴後の安静・保温を連動させたもので、軽症から重症心不全患者まで幅広くかつ安全に施行できることを証明した。現在、我々の鹿児島大学病院ではサウナ治療室を設置して、低温サウナ浴を用いた温熱療法を、虚血性心筋症や拡張型心筋症などを基礎疾患とする心不全治療の柱としている。本稿では著者らが実践してきた温熱療法について、その意義・効果・機序ならびに方法について概説する。

I. 温熱療法の方法

温熱療法の方法は、乾式遠赤外線サウナを用いた60℃の低温サウナ浴を

15分間施行した後、出浴後30分間の安静保温を行う。遠赤外線は熱透過性に優れており、表皮を通過し皮下組織において温熱効果を発揮することから、他のミストサウナなどと異なり体表面を過度に暖めることなく、すなわち患者が熱による痛覚刺激を受けることなく、効率良く深部体温を上昇させることができる。さらにサウナ浴は温水浴と異なり、静水圧の影響がないため心負荷が少ない。上記の方法により温熱療法を施した場合、患者の深部体温は約1℃上昇し、体温上昇が約30分間維持されるが、その間心拍数や体血圧の変化はほとんどなく、酸素消費量の変化はわずか0.3 METs程度であり、温熱療法は心臓に対して負荷のない治療法である¹⁾。またサウナ浴前後に体重を測定し、その発汗量に見合った量(約200 mL程度)の飲水をし、脱水の予防に努めている。

II. 血行動態・臨床症状に及ぼす効果

図1に1回の温熱療法による血行動態への急性効果を示す。1回の温熱療法により、温熱性血管拡張から肺動脈楔入圧、右心房圧、全身血管抵抗、肺血管抵抗が低下し、心臓における前後負荷が軽減されることから心係数、心拍出量係数が増加する¹⁾。

さらにこの温熱療法を心不全患者に1日1回4週間施行した場合、NYHA (New York Heart Association) 分類上の自覚症状改善、左室駆出率の増加、左室拡張末期径や心拡大の縮小、さらには心不全時の機能性僧帽弁逆流の改善などの慢性効果が得られる²⁾(図2)。

心不全患者では抑うつ状態や不眠、摂食障害が患者のQOL (quality of life) を低下させているが、継続的な温熱療法によりこれらの症状を改善さ

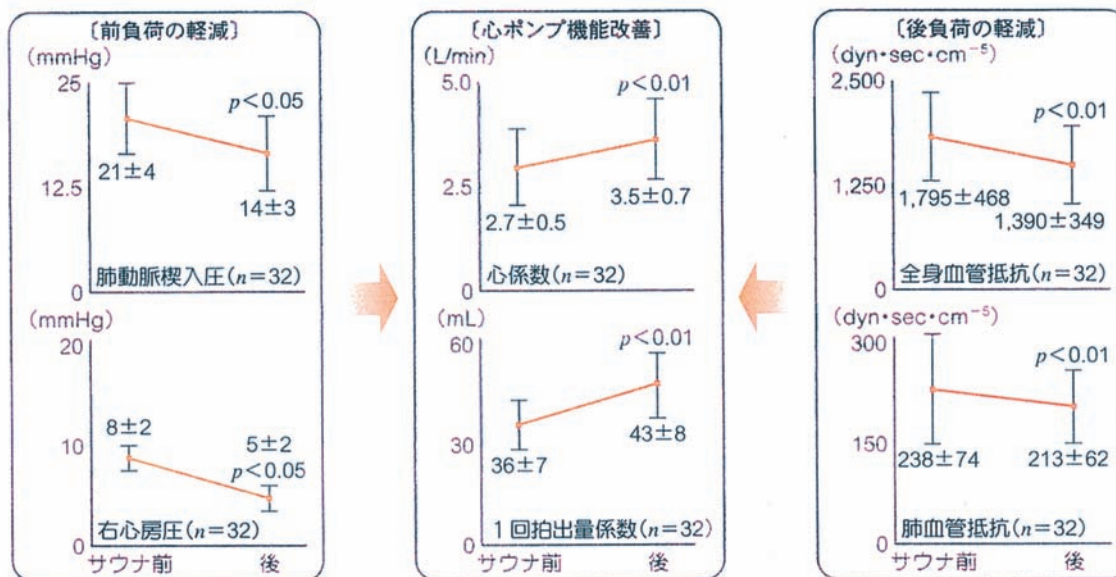


図1 1回の温熱療法により得られる血行動態の変化(温熱療法の急性効果)

1回の温熱療法により、温熱性血管拡張から肺動脈楔入圧・右心房圧・全身血管抵抗・肺血管抵抗が低下し、心臓における前・後負荷が軽減されることから、心係数・心拍出量係数が増加する。

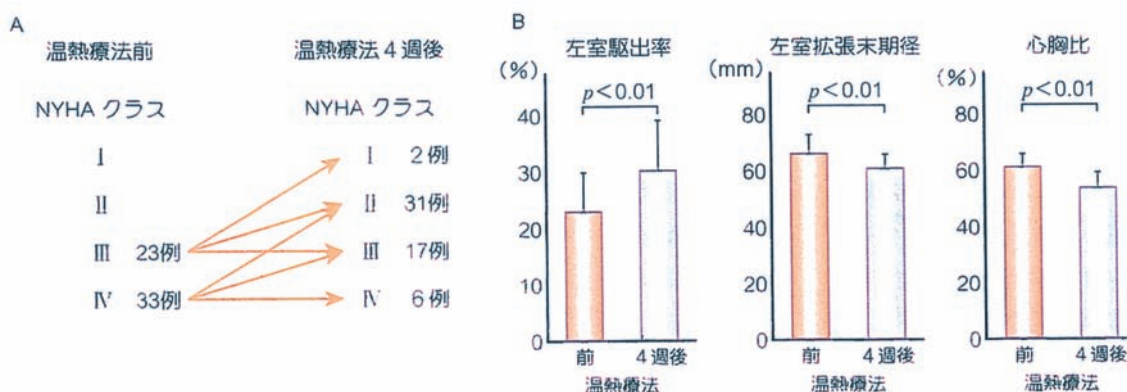


図2 4週間の温熱療法により得られる効果(温熱療法の慢性効果)

A) 温熱療法を1日1回4週間施行した結果、温熱療法前に比し、有意にNYHA分類上の自覚症状改善、B) 左室駆出率の増加、左室拡張末期径や心拡大の縮小を認めた。

せ、心不全患者のQOLを改善する効果が得られる。近年、ラットおよびヒト胃から単離・同定された強力な成長ホルモン分泌作用を有するグレリンというホルモンが発見された。このホルモンは、摂食促進作用や心拍出量の増加作用を有していることから、神経性食思不振症や慢性心不全患者に対する臨床応用が期待されている。著者ら

は、温熱療法が心不全患者においてこのグレリンの血中濃度を約50%と有意に増加させることを確認した^{3, 4)}。

Ⅲ. 血管内皮機能に及ぼす影響

1. 血管内皮機能改善効果

慢性心不全では血管内皮機能が低下

しており、血管抵抗の上昇や運動時の血流再分布の減弱から運動耐容能低下などの臨床症状増悪をきたしている。さらに、血管内皮機能障害と心不全の重症度には相関関係があることが判明し、慢性心不全に対する治療として血管内皮機能の改善が重要視されている。

著者らは、温熱療法の血管内皮機能

に及ぼす影響に関して、血管内皮機能を反映する内皮依存性血管拡張反応(% FMD: % flow-mediated dilatation)を用いて検討した。これは、一定の血流増加に対する上腕動脈の血管拡張反応を高解能超音波検査により経時的に測定し、その変化率を求めたものである。図3Aに示すように、慢性心不全患者では健常者と比較して% FMDが低下しており、この心不全患者に1日1回2週間の温熱療法を施行することで、心不全により低下している血管内皮機能(% FMD)が改善した³⁾。

2. 血管内皮機能改善の機序

慢性心不全における血管内皮機能低下の機序として、内皮由来血管拡張物質である一酸化窒素(NO)の産生およびその合成に関わる血管内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)の発現低下が報告されている。著者らは、心不全モデル動物であるTO-2ハムスターを用い、温熱療法のNO産生系に対する効果を検討した。TO-2ハムスターを温

熱療法施行群と非施行群に分け、前者に対して1日1回連日4週間の温熱療法を施行したところ、心不全の進行に伴い低下するeNOS mRNAおよび蛋白発現が、温熱療法非施行群と比較し温熱療法施行群において亢進した。さらにNOの代謝産物でありNO産生の指標である血清NO₃濃度も、温熱療法非施行群と比較し温熱療法群において有意に増加した^{6, 7)}(図4)。

血管内皮細胞におけるeNOS発現やその活性化に重要な役割を果たす因子としてずり応力(shear stress)がある。温熱療法は1回心拍出量や末梢血管における血流増加をもたらすことから、血流増加により増加したずり応力が、温熱療法におけるeNOS発現・活性化に寄与していると考えられる⁸⁾。

IV. 温熱療法の神経体液性因子に及ぼす効果

心不全の重症度や生命予後は神経体液性因子異常と相関し、血漿ノルエピネフリン、血漿レニン、脳性ナトリウ

ム利尿ペプチド(BNP)、血漿エンドセリン(ET-1)、血漿IL-6などがそのパラメーターとして臨床上用いられている。中でもBNPは日常診療でよく用いられており、心不全の予後規定因子としても重要な指標である。図3Bに示すように、温熱療法は心不全患者におけるBNPレベルを有意に低下させる⁹⁾。さらにBNPと同じく心不全時に高値を示す心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)も温熱療法は低下させる。

先に述べたように、BNPは心不全予後規定因子であり、このBNPを温熱療法が低下させることから、温熱療法の心不全予後に対する効果を心不全発症モデルであるTO-2ハムスターを用いて検討した。その結果、温熱療法を施行しなかった群と比較し温熱療法を施行した群では生存率が約35%と有意に改善することが確認された⁹⁾。

V. 不整脈改善効果

虚血性心筋症などを原因疾患とする低心機能例において、心臓突然死をい

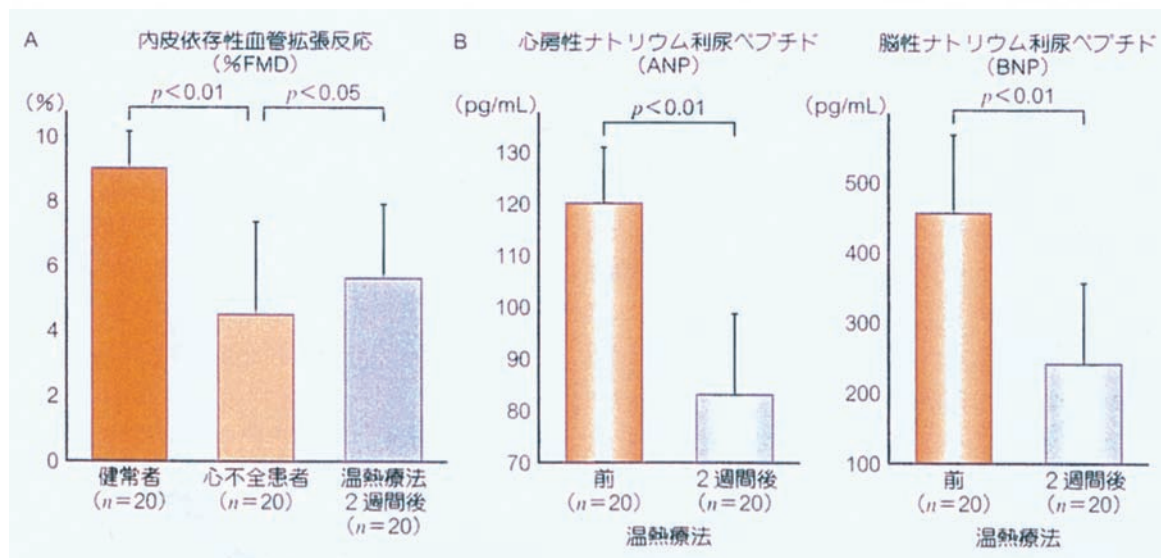


図3 温熱療法による血管内皮機能・神経体液性因子の改善効果

A) 慢性心不全患者では健常人と比較して%FMDが低下しており、これらの患者に温熱療法を施行することで、血管内皮機能(%FMD)が改善し、B) 心房性利尿ペプチド(ANP)、脳性利尿ペプチド(BNP)は有意に改善した。

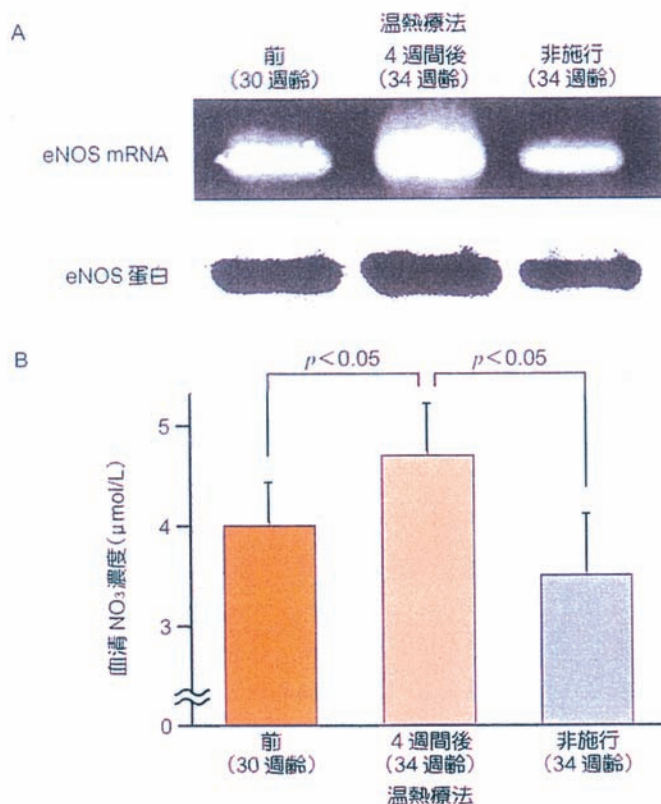


図4 温熱療法におけるNO産生系の改善効果

心不全モデルハムスターにおいて、温熱療法施行群では、心不全の進行に伴い低下するeNOS mRNAおよび蛋白発現が亢進し、さらにNOの代謝産物である血清NO₂濃度も有意に増加した。

かに予防するかは重要な課題である。心臓突然死、心室性不整脈のリスク層別化に使われる指標にはいろいろなのがあるが、そのひとつとして心室性不整脈、非持続性心室頻拍などがあげられる。

著者らは、温熱療法の不整脈に対する影響について検討した。アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)阻害薬、βブロッカー、抗不整脈薬などの内服加療はすでに施行しており、4週間以上内服変更のない心不全患者で心室性不整脈を有する30名を、温熱療法施行群20名と温熱療法非施行群10名とに分け、2週間後に両群を比較検討した。温熱療法非施行群は、温熱療法を施行した場合と同じ時間である45分間24

℃の安静を行った。その結果、温熱療法施行群において、心拍数に影響なく心室性期外収縮(PVC)総数が有意に減少した¹⁰⁾(図5A)。また、温熱療法は、連発性心室性期外収縮や心室頻拍に関しても、治療前と比較し約80%その出現を軽減した(心室性期外収縮2連発:71±33→15±11回/24時間, $p < 0.01$, 心室頻拍:20±9→4±3回/24時間, $p < 0.01$)。以上のごとく、温熱療法は運動療法の行えないようなコントロールされていない不整脈を有する患者にも施行できることは、特筆すべき点であり、また突然死を予防する可能性も示唆される。

Ⅶ. 自律神経異常の是正効果

心不全では交感神経活動が持続的に亢進し心筋障害の一因となっている。さらに、心臓における交感神経活動の指標であるノルエピネフリンスピロオーバーは心不全の予後を規定する因子であり、これまで述べてきた血管内皮機能や神経体液性因子と同様に、自律神経異常の是正は心不全の治療戦略として重要である。

そこで著者らは、自律神経機能評価の指標であり副交感神経活動亢進の際に増加する心拍変動解析(standard deviation of normal to normal interval: SDNN)を評価したところ、温熱療法施行群で有意なSDNNの増加を認めた(図5B)。一方温熱療法非施行群では、不整脈数・心拍変動ともに有意な変化を認めなかった。すなわち、温熱療法は心不全によって異常亢進をきたした交感神経活性を抑制し、自律神経バランスを改善させる効果を有している¹⁰⁾。心拍変動は先に述べた非持続性心室頻拍とともに突然死リスクのひとつの指標として知られており、これを改善させることは非常に意義のあることと考えられる。

Ⅶ. 温熱療法の適応

温熱療法は、血管内皮におけるeNOSの発現を改善しNO産生を増加させることで、心不全により低下した血管内皮機能を改善させる。また、心不全により生じた自律神経異常や神経体液性因子の異常亢進を是正する。さらには、心不全によって引き起こされた抑うつ状態や摂食障害の改善というQOL改善効果が得られる。

温熱療法の適応としては、①心筋障害による心不全(拡張型心筋症、虚血

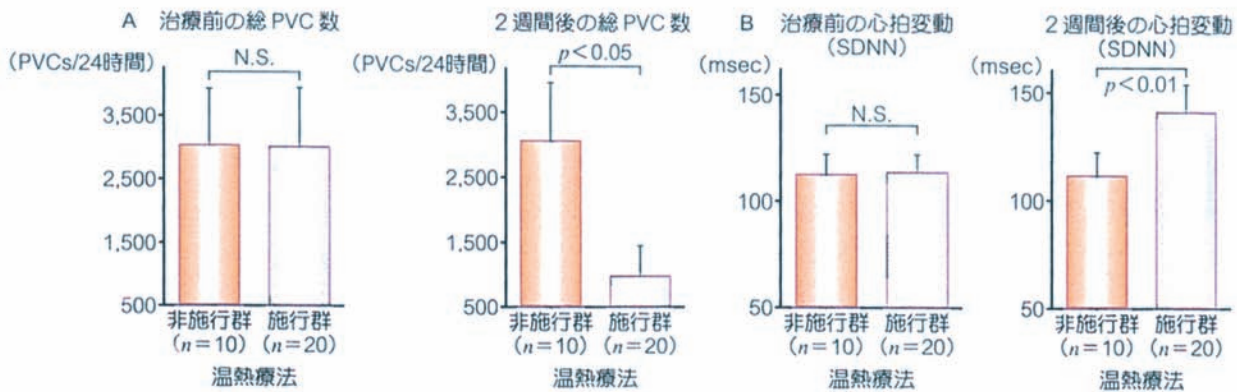


図5 温熱療法の不整脈・自律神経異常改善効果
A) 温熱療法による心室性期外収縮の減少
B) 温熱療法による心拍変動 (SDNN) の改善効果

性心筋症、二次性心筋症など)と、②機能性弁逆流症 (僧帽弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症など)が積極的適応といえる。

ただし、温熱療法は急性効果として心筋コントラクションを上げることから重症大動脈弁狭窄症や閉塞性肥大型心筋症などの流出路狭窄が高度な患者に対しては禁忌であり、高熱発患者や重度の心筋虚血が残存する患者には注意を要する。これまで、温熱療法中に心事故は発生していないが、虚血性心筋症に対しては可能な限り虚血領域を解除したうえで、温熱療法を施行することが望ましいと考えている。

以上、温熱療法は心血行動態・血管機能の改善のみならず、交感神経緊張の是正や心身のリラクゼーション効果からも心不全の臨床症状を改善させ、さらには心不全の重症度やその基礎疾患によらず幅広く施行しえる。温熱療法は、医療費効率の良い包括的な心不全非薬物治療法である。

文献

- 1) Tei C, Horikiri Y, Park JC et al : Acute hemodynamic improvement by thermal vasodilation in congestive heart failure. *Circulation*. 91: 2582-2590, 1995
- 2) Tei C, Tanaka N : Thermal vasodilation as a treatment of congestive heart failure : a novel approach. *J Cardiol* 27 : 29-30, 1996
- 3) Biro S, Masuda A, Kihara T et al : Clinical implications of thermal therapy in lifestyle-related diseases. *Exp Biol Med* 228 : 1245-1249, 2003
- 4) 福留 剛, 木原貴士, 新里拓郎ほか : 温熱療法の心不全に対する食欲改善効果 : 摂食関連物質であるグレリンに関する検討. *J Cardiol* 42 (Suppl I) : 457, 2003
- 5) 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* 39 : 754-759, 2002
- 6) Ikeda Y, Biro S, Kamogawa Y et al : Repeated thermal therapy upregulates arterial endothelial nitric oxide synthase expression in Syrian golden hamsters. *Jpn Circ J* 65 : 434-438, 2001
- 7) Ikeda Y, Biro S, Kamogawa Y et al : Sauna therapy increases the expression of arterial endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide production in cardiomyopathic hamsters. *Circ J* 69 : 722-729, 2005
- 8) 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* 38 : 1083-1088, 2001
- 9) 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* 90 : 343-345, 2002.
- 10) Kihara T, Biro S, Ikeda Y et al : Effects of repeated sauna treatment on ventricular arrhythmia in patients with chronic heart failure. *Circ J* 68 : 1146-1151, 2004.