

特集

慢性心不全のNew Frontier
—from bench to bedside—

治す

20

Expertise

温熱療法の意義と作用機序

▶ *Sauna therapy for chronic heart failure*

池田義之, 宮田昌明, 鄭 忠和

(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科循環器・呼吸器・代謝内科学)

心不全とは、「虚血性心疾患・高血圧症・遺伝的素因などのさまざまな原因による心筋障害から心ポンプ機能が低下し、末梢主要臓器や組織の需要に見合うだけの十分な酸素供給ができなくなった状態」であり、それゆえ、以前の慢性心不全に対する治療は、心ポンプ機能低下の改善に主眼が置かれていた。

近年、慢性心不全の病態解明が進み、血管内皮機能低下による心負荷増大や、血管内皮機能低下をもたらす分子異常[一酸化窒素(NO)などの血管拡張物質の産生低下]、さらには自律神経系・神経体液性因子[カテコラミン、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、エンドセリン、ANP(atrial natriuretic peptide), BNP(brain natriuretic peptide), $TNF\alpha$ など]の異常が慢性心不全の臨床症状増悪の重大な要因となっていることが判明し、慢性心不全に対する治療として、これら血管内皮機能・自律神経系・神経体液性因子の異常を改善させることが重要視されてきている。

われわれが提唱する60℃の低温乾式遠赤外線サウナ浴による温熱療法は、慢性心不全患者の臨床症状・心機能・血管機能の改善や神経体液性因子異常の是正をもたらす、「慢性心不全に対する包括的治療法」である。

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

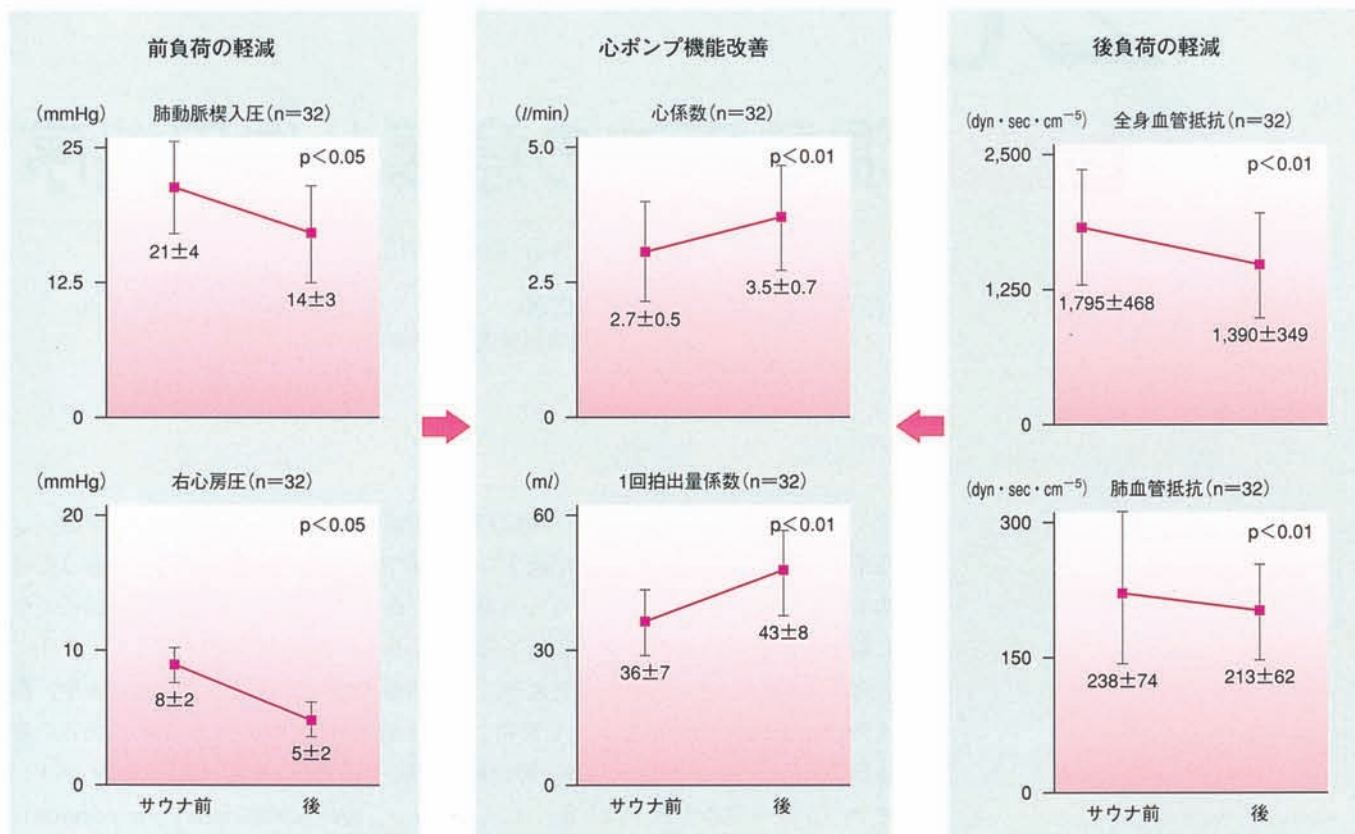


図1 1回のサウナ浴により得られる血行動態変化(温熱療法の急性効果)(文献2より引用)

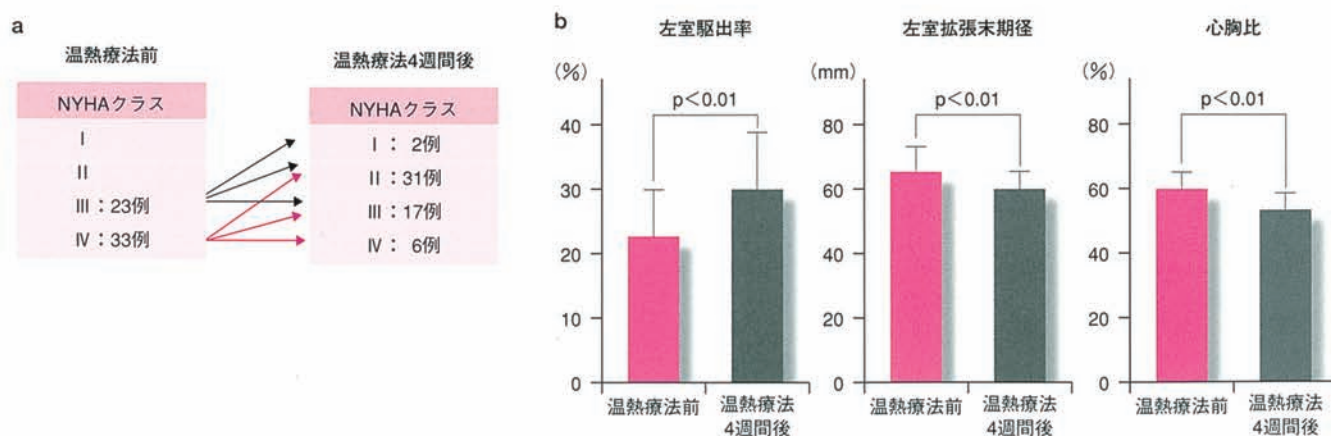


図2 4週間の温熱療法により得られる効果(温熱療法の慢性効果)(文献3より引用)

a: 温熱療法によるNYHAクラスの改善。

b: 温熱療法による各種指標の改善。

者が熱による痛覚刺激を受けることなく、効率よく深部体温を上昇させることができる¹⁾。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。前述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0.3METs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²⁾。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200ml程度)の飲水をしてもらい、脱水の予防に努めている。

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・1回心拍出量係数が増加する²⁾。

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胸比の縮小、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³⁾(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、ラットおよびヒトの胃から単離・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。われわれは、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見出し、今後さらなる検討を進める予定である⁴⁻⁸⁾。

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ターゲットとして血管内皮機能の改善が重要視されている⁹⁻¹²⁾。

われわれは、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(%flow-mediated dilatation ; %FMD)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分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。われわれは、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)を改善させることを報告した¹³⁾。

(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

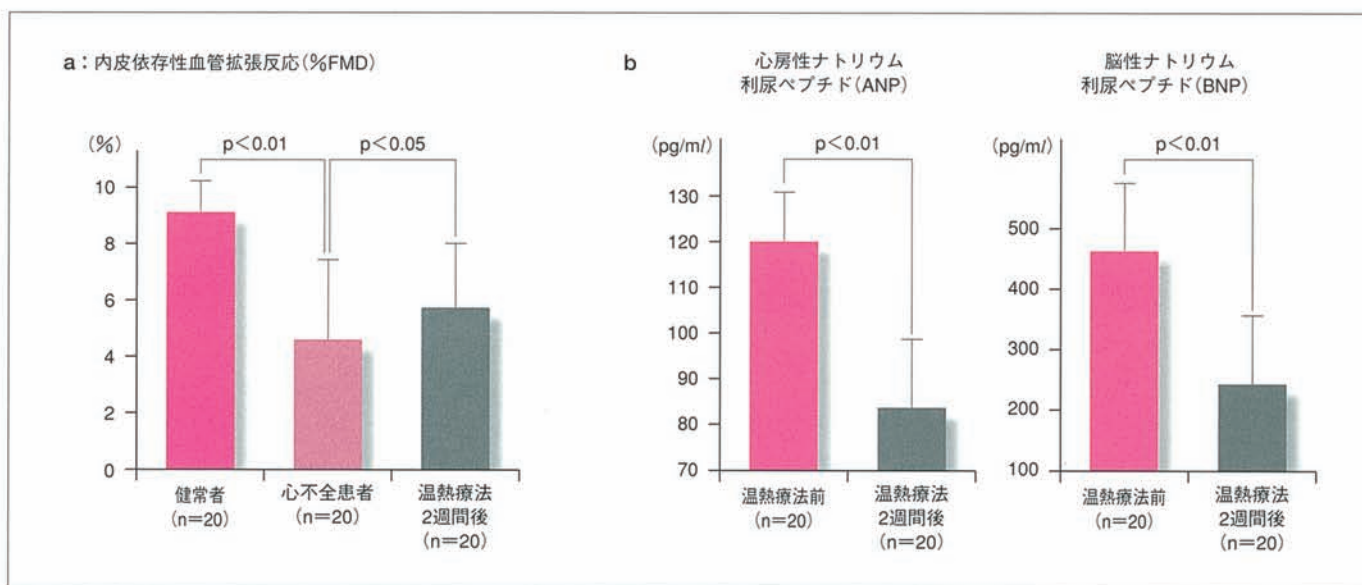


図3 温熱療法による血管内皮機能・神経体液性因子の改善(文献13より引用)

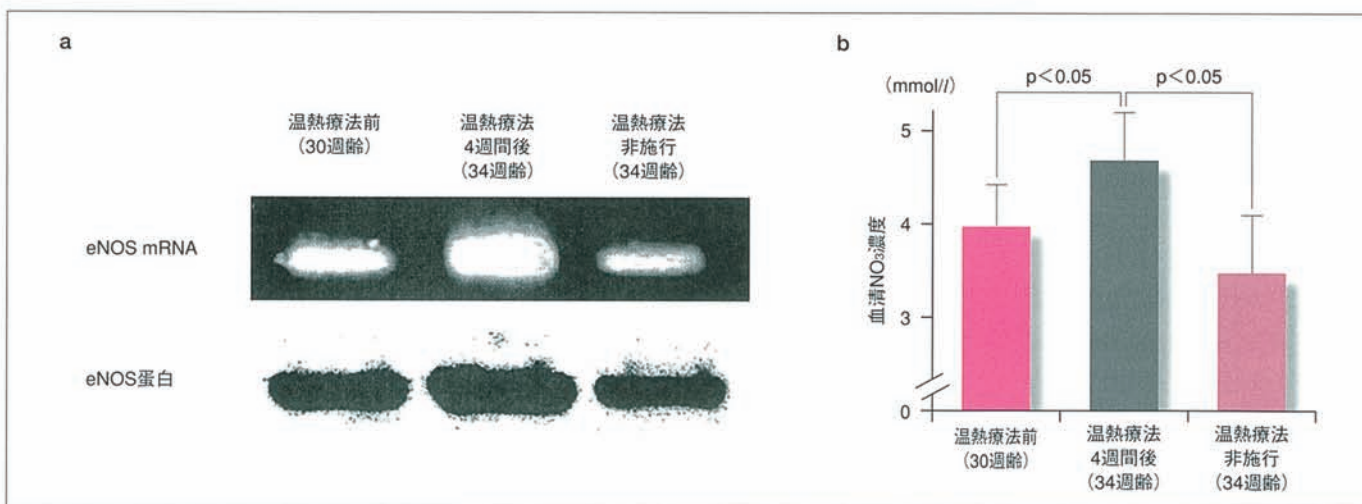


図4 温熱療法によるNO産生系の改善効果(文献17, 18より引用)

よびその合成にかか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^{14,16)}。われわれは、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^{17,18)} (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¹⁹⁾。

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临床上用いられている²⁰⁾。なかでも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²¹⁾。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¹³⁾。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²²⁾。

温熱療法の不整脈・自律神経系に及ぼす影響

(1) 不整脈改善効果

心不全における不整脈の出現は、血行動態の悪化から心不全を増悪させる大きな因子であり、さらには心臓突然死の原因にもなりうることから、慢性心不全患者における不整脈管理はきわめて重要である。

われわれは、温熱療法の不整脈に対する影響について検討した。ACE阻害薬・β遮断薬・抗不整脈薬などの内服加療はすでに施行してあり、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総数が有意に減少した²³⁾ (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: $71 \pm 33 \rightarrow 15 \pm 11$ 回/24時間, $p < 0.01$, 心室頻拍: $20 \pm 9 \rightarrow 4 \pm 3$ 回/24時間, $p < 0.01$)。

(2) 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ル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^{24,25)}。

そこでわれわれは前述の不整脈に関する臨床研究において、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 the NN intervals; SDNN) を同時に検討したところ、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²³⁾。

まとめ

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。

慢性心不全患者の血管内皮機能改善効果を有する方法として運動療法があり、近年同療法による自律神経・神経体液性因子異常の改善効果や予後改善効果が報告されており、慢性心不全患者に対する非薬物療法として有効かつ重要な治療法である²⁶⁻²⁸⁾。しかしながら運動制限を有する神経筋疾患・筋骨格疾患・関節疾患患者や、NYHAクラスIV度の重症うっ血性心不全患者、コントロールされていない不整脈を有する患者に関しては運動療法は施行できない。温熱療法の利点は、こうした運動の行えない患者に対しても施行可能であり、さらには不整脈を有する心不全患者でも安全に施行できることにある。

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、高熱発患者も避けるべきである。

以上、温熱療法は心行行動態・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不整脈など

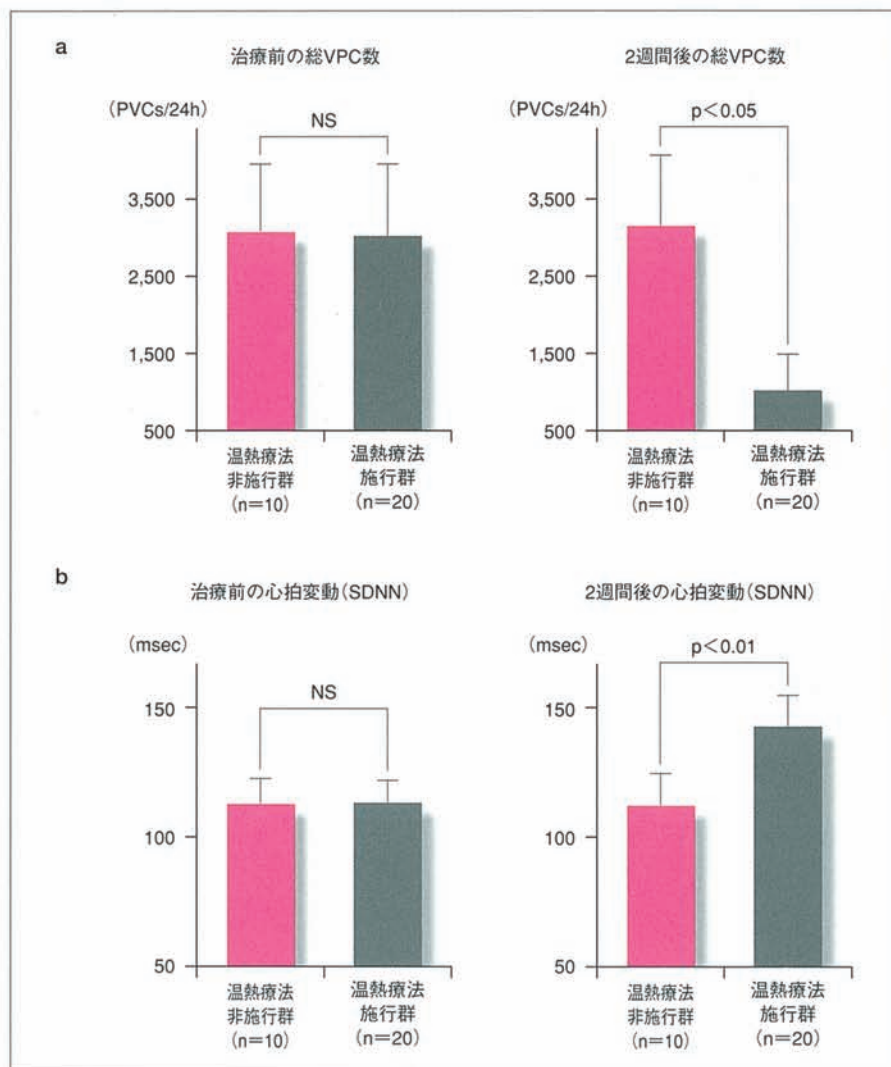


図5 温熱療法の不整脈・自律神経異常改善効果(文献23より引用)

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。

にかかわらず幅広く施行しえる。温熱療法は、医療費効率のよい包括的な心

不全治療法であり、今後薬物療法抵抗性の難治性心不全のみならず、心不全

治療のbasic therapyとして広がることが期待される。

文献

- 1) 高田敏一, 江川芳信, 佐々木久夫:『実用遠赤外線: Far infrared ray』, 人間と歴史社, 東京.
- 2) Tei C, Horikiri Y, Park JC, et al: Acute hemodynamic improvement by thermal vasodilation in congestive heart failure. *Circulation* 91: 2582-2590, 1995.
- 3) Tei C, Tanaka N: Thermal vasodilation as a treatment of congestive heart failure: a novel approach. *J Cardiol* 27: 29-30, 1996.
- 4) Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402: 656-660, 1999.
- 5) Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al: Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 104: 2034-2038, 2001.
- 6) Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al: Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation* 104: 1430-1435, 2001.
- 7) Biro S, Masuda A, Kihara T, Tei C: Clinical implications of thermal therapy in lifestyle-related diseases. *Exp Biol Med* 228: 1245-1249, 2003.
- 8) 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: 457, 2003.
- 9) Drexler H, Hornig B: Endothelial dysfunction in human disease. *J Mol Cell Cardiol* 31: 51-60, 1999.
- 10) Katz SD: Mechanisms and implications of endothelial dysfunction in congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol* 12: 259-264, 1997.
- 11) Nakamura M, Ishikawa M, Funakoshi T, et al: Attenuated endothelium-dependent peripheral vasodilation and clinical characteristics in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 128: 1164-1169, 1994.
- 12) Mombouli JV, Vanhoutte PM: Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 31: 61-74, 1999.
- 13) 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.
- 14) Smith CJ, Sun D, Hoegler C, et al: Reduced gene expression of vascular endothelial NO synthase and cyclooxygenase-1 in heart failure. *Circ Res* 78: 58-64, 1996.
- 15) Comini L, Bachetti T, Gaia G, et al: Aorta and skeletal muscle NO synthase expression in experimental heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 28: 2241-2248, 1996.
- 16) Agnoletti L, Curello S, Bachetti T, et al: Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic: role of tumor necrosis factor- α . *Circulation* 100: 1983-1991, 1999.
- 17) 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.
- 18) 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* 67: 156, 2003.
- 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* 38: 1083-1088, 2001.
- 20) Eichhorn EJ: Prognostic determination in heart failure. *Am J Med* 110: 14S-35S, 2001.
- 21) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al: Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 96: 388-390, 1997.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Cohn J: Abnormalities of peripheral sympathetic nervous system control in congestive heart failure. *Circulation* 82: 159-67, 1990.
- 25) Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, et al: Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 26: 1257-1263, 1995.
- 26) Hornig B, Maier V, Drexler H: Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 93: 210-214, 1996.
- 27) Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al: Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 99: 1173-1182, 1999.
- 28) Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, et al: Controlled trial of physical training in chronic heart failure. *Circulation* 85: 2119-2131, 1992.