

特集：救肢のための非血行再建療法

閉塞性動脈硬化症に対する和温療法

鄭 忠和

日本下肢救済・足病学会誌

The Journal of Japanese Society of Limb Salvage and Podiatric Medicine

第6巻 第3号 2014年9月30日発行

別刷

閉塞性動脈硬化症に対する和温療法

鄭 忠和

和温療法研究所／獨協医科大学

要旨：「和温療法」は全身を気持ちよく温める「和む温もり」療法(60℃・15分間の遠赤外線乾式サウナ浴と出浴後30分間の安静保温)で、優しい全人的治療法である。和温療法を10～15週間施行すると(1日1回、週5回)、Fontaine分類III～IV度の閉塞性動脈硬化症(ASO)に著明な効果を発揮し、血行再建術を施行しても治癒しない難治性潰瘍や疼痛が劇的に改善する例も少なくない。6分間歩行距離や上腕/足関節血圧比(ABI)は有意に改善する。和温療法は全身の血管内皮機能、自律神経機能、神経体液性因子を是正し、微小血管・毛細血管の新生作用を促進し、末梢組織への血液循環を促進する。効果発現の機序には、Hsp90およびeNOSの産生の増強が関与し、虚血肢の血管新生作用を促進し、虚血領域への血流を改善する。また、和温療法は全身の動脈・静脈を拡張し心拍出量を増加させるので、血流増加による「ずり応力」もNO産生の増強に関与する。和温療法はASOに対する今後期待される革新的な治療法である。

キーワード：和温療法／閉塞性動脈硬化症／ヒートショックプロテイン90／内皮型一酸化窒素合成酵素／血管新生

Waon therapy for peripheral artery disease

Chuwa Tei

Waon Therapy Research Institute / Dokkyo Medical University

Abstract: Waon therapy is 'soothing warm' therapy, that is, gentle and holistic medical therapy. Patients are placed in a far-infrared ray dry sauna for 15 min at 60°C, and then subsequently kept in a supine position on a bed with sufficient warmth provided by blankets for an additional 30 min outside the sauna room. Oral hydration with water is used to compensate for weight loss at the end. We have experienced a dramatic effect of Waon therapy for 10–15 weeks (once a day, 5 times a week) on patients with severe peripheral artery disease (ASO) (Fontaine classification III–IV). Waon therapy improves symptoms, status, and blood flow in patients with ASO. Waon therapy regulates nitric oxide (NO) and endothelial NO synthase (eNOS) and augments ischemia-induced angiogenesis in mice and improve limb ischemia. Heat shock protein 90 (Hsp90) and phosphorylated-eNOS were detected in arterial endothelial cells of ischemic hind limbs in mice after five weeks Waon therapy. It is suggested that Waon therapy up-regulates Hsp90, and induces angiogenesis. In conclusion, Waon therapy is a safe, gentle, innovative, holistic and highly promising strategy for treating ASO.

Key words: Waon therapy / peripheral artery disease / heat shock protein 90 / endothelial nitric oxide synthase (eNOS) / angiogenesis

はじめに

閉塞性動脈硬化症(ASO)は高齢社会に増加する血管病で、危険因子は糖尿病などの生活習慣病である。臨床症状はFontaine分類：I度(下肢の冷感)、II度(間歇性跛行)、III度(安静時疼痛)、IV度(壊死・潰瘍・激痛)が通常用いられる。Fontaine分類と治療方針を表1に示す。I度～IIa度は内科的治療が主で、生活習慣病の

是正・動脈硬化因子の管理・治療(薬物療法)と運動療法である。間歇性跛行が中等症以上(IIb～III)になると内科的血管再建術(バルーン拡張やステント留置による血管内治療)や外科的血管再建術(バイパス術)の適応となる。IV度になると、血管新生を促進するために、骨髓細胞や末梢幹細胞を移植する造血幹細胞移植や、血管新生を促す遺伝子(HGF, VEGF)の筋肉注射も行われている。しかし、これらの治療でも十分な効果が得られず最終的に下肢切断に

表 1 閉塞性動脈硬化症 (ASO) の Fontaine 分類別治療

- ・内科的治療 (Fontaine I~IIa)
 - 生活指導
 - 禁煙
 - 危険因子 (高血圧・糖尿病・高脂血症等) のコントロール
 - 薬物療法
 - 抗血小板剤
 - プロスタグランジン製剤
 - 抗凝固剤
 - フットケア
 - 運動療法
 - 間歇性跛行をきたす距離を繰り返し歩行
- ・血管内治療 (ステント留置術) (Fontaine IIb~III)
- ・外科的バイパス手術 (Fontaine IIb~III)
 - 大腿膝窩動脈バイパス術
 - 下腿動脈へのバイパス術
- ・血管新生療法 (Fontaine IV)
 - 造血幹細胞移植
 - 遺伝子治療
- ・和温療法 (Fontaine II~IV)

Fontaine 分類 I: 無症候・下肢の冷汗, IIa: 軽度間歇性跛行, IIb: 中等度~重度間歇性跛行, III: 安静時疼痛, IV: 虚血性潰瘍・壊疽

至る症例も少なくない。

本稿では、「ASO の創傷治癒遅延に対して今後期待される治療」として、筆者らが開発した「和温療法」の有用性について紹介したい。和温療法の ASO に対する効果は表 1 に示すように、Fontaine 分類の II~IV 度の多様な症例に効果を発揮する。特に重症例 (壊死・潰瘍・激痛) に著効することもある。事例を呈示しながら ASO に対する和温療法の効果を示し、併せて和温療法の効果発現の機序についても述べる。

和温療法とは

「和温」は訓読みで「なごむ・ぬくもり」で、和温療法は全身を気持ちよく温める治療法である。1989 年、「死ぬ前に一度温泉に入りたい」と強く切望する重症心不全の患者との出会いが、和温療法を開発するきっかけとなった。自動昇降式浴槽を用いて「41°C・10 分間」の入浴法を開発し、重症心不全患者に劇的な治療効果を認めたが、入浴中は水圧により心臓への前負荷を増強させることが判明した。そこで入浴療法を安全に施行するために水圧のない乾式サウナ浴を用いた温熱療法、「60°C・15 分間の遠赤外線乾式均等サウナ浴と出浴後 30 分間の安静保温、そして発汗に見合う水分補給」を開発した¹⁾。乾式サウナ浴は臥位浴で施行する大型乾式サウナ室と、座位浴で施行するポータブル小型サウナ治療器がある (図 1)。いずれを用いても 60°C・15 分間の乾式サウナ浴で深部体温は、0.8~1.2 °C (平

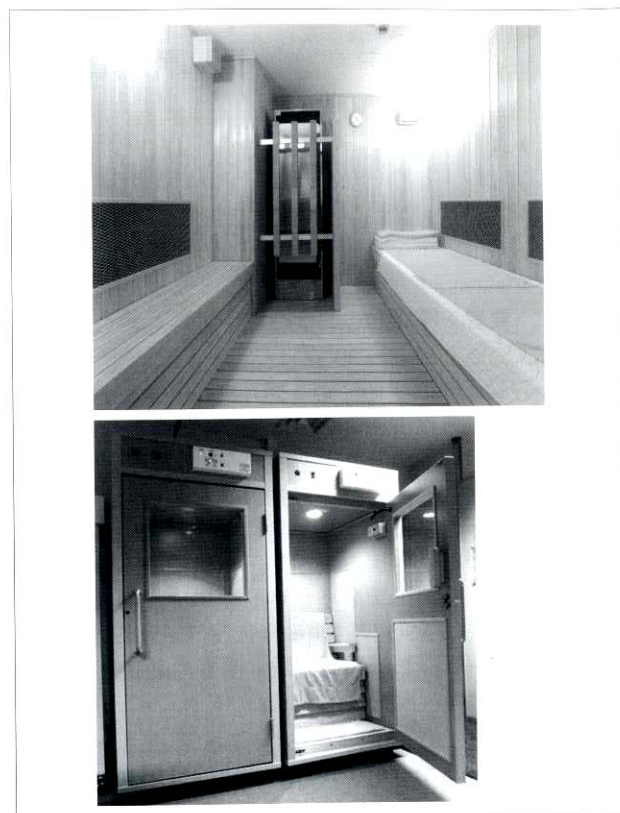


図 1 遠赤外線均等和温 (60°C) サウナ治療室の外観

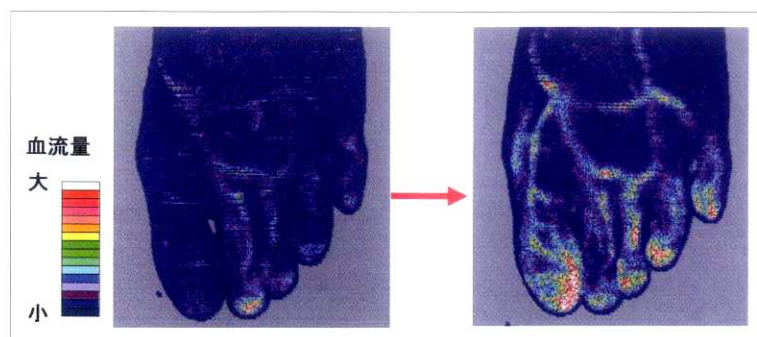
A: 大型ベッド式 (臥位式)

B: ポータブル小型座位式

均 1.0°C) 上昇する。この約 1.0°C の深部体温の上昇は、動脈・静脈を拡張させて全身の血管抵抗を低下させる。その結果、心臓に対する前負荷・後負荷は軽減し心拍量は増加する。すなわち、遠赤外線乾式サウナ浴を用いた和温療法は、全身の血液循環を促進し、心不全や ASO の循環障害を是正し、臨床症状を改善する。

「60°C・15 分間の遠赤外線乾式均等サウナ浴」の開発以来、約 15 年間は温熱療法と称して、心不全を中心として臨床・研究を重ね、その有用性を報告したが、なかなか普及するには至らなかった。2007 年 (平成 19 年) 3 月、癌に対する高熱を用いた温熱療法 (局所治療) と区別するために、慢性心不全や ASO に対する温熱療法 (全身療法) を「和温療法」と名称を変更した²⁾。「和温」は筆者の造語であるが、「和む・温もり」は和温療法の神髄であり、英語訳は発音のままに「Waon Therapy」と命名した²⁾。和温療法に名称を変更してから理解されやすくなり、現在、和温療法は広く国内外に認知されるようになった³⁾。

和温療法は、心地良い発汗をもたらす心身をリラックスさせる優しい全人的治療法である。その効果発現には遺伝子レベル、分子レベル、細胞レベルで関与し、和温療法は全身の血管機能、自律神経機能、中枢神経機能および神経体液性因子を是正し、微小血管・毛細血管の新生作用を促進し、末梢の各組織への血液循環を促進する。図 2



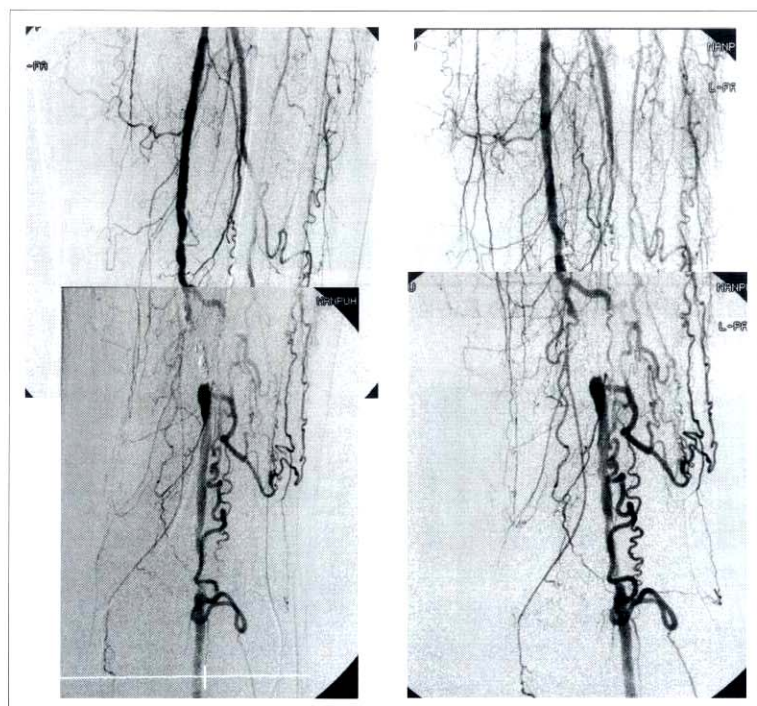
A B

図2 60歳, 男性, ASO の和温療法前後の laser Doppler perfusion imaging の比較

A: 和温療法前 (40.9 ± 39.5 pu)

B: 和温療法 10 週間後 (81.4 ± 84.5 pu)

pu: perfusion unit



A B

図3 80歳, 女性, ASO の和温療法前後の血管造影所見の比較

和温療法 10 週後に側副血管が有意に増強している。

A: 和温療法前

B: 和温療法 10 週間後

は Fontaine 分類 III 度の和温療法前後の左足指の laser Doppler perfusion imaging を示す。和温療法 10 週間後には足指の血流は著明に増加している。図 3 は Fontaine 分類 III 度の和温療法前後における下肢血管造影所見である。和温療法 10 週間後の側副血管は増強しており、末梢への血液循環の促進が示唆される。

和温療法は、内科的治療に抵抗性の心不全、潰瘍や疼痛で下肢切断の適応となる重症の ASO、慢性疲労症候群や線維筋痛症などの難治性疾患に、しばしば著明な効果を発揮する。2010 年 12 月に改定された日本循環器学会編「慢性心不全の診断・治療に関するガイドライン」に、Class I (有効) の治療法として掲載され、2012 年 9 月の先進医療専門家会議で「慢性心不全に対する高度先進医療 B」として承認された。本年(2014 年)4 月に全国 19 施設が参加した重症心不全に対する和温療法の多施設前向き無作為比較臨床研究の症例登録が終了した。

Syrian golden ハムスターや心不全モデルハムスターを用いた実験で、和温療法は eNOs の mRNA や蛋白の発現を

著明に亢進し、全身の血管内皮機能を改善することが示された^{4,5)}。運動療法も血管内皮機能を改善し、血液循環を促進する。しかし、骨関節障害や脳血管障害、あるいは重症心不全等の合併例では運動療法の応用は困難である。Fontaine 分類の III~IV 度の ASO では運動療法を施行することは厳しい。運動困難な患者では心地良い発汗の機会は少ない。和温療法は運動のできない患者にも爽快な発汗をもたらす。顔色・気分を改善し、食欲・睡眠を促進する。また便秘を整え、鬱気分を軽減する包括的治療法である。

和温療法：ASO に対する革新的治療背景

1999 年(平成 11 年)、Fontaine 分類 III 度の ASO を合併した重症心不全の高齢患者に、和温療法を施行したところ、心不全症状の改善とともに安静時下肢疼痛の消失と間歇性跛行の改善を呈した症例に遭遇した。その症例の経験以来、心不全の症例だけでなく、Fontaine 分類 III~IV 度の ASO の患者に和温療法をときどき施行して症状の改



図4 64歳, 男性, ASOの重症下肢虚血に対する和温療法の効果(5回/週)
A: 前, B: 5週後, C: 10週後, D: 15週後
(文献8から引用)

善する例を重ねた。ASOに対する効果発現の機序を明らかにするために、ASOの危険因子である生活習慣病の血管内皮機能に対する効果を検討した。その結果、和温療法は生活習慣病の血管内皮機能を有意に改善することを確認した⁶⁾。また和温療法は心不全患者の血管内皮機能を改善することも確認し⁷⁾、心不全モデルハムスターを用いた実験で、NO合成酵素およびNO代謝産物の著明な増加を確認した⁵⁾。2005年頃になると、Fontaine分類II～IV度のASOに対する和温療法の効果を確認できた症例数も増え、ASOに対する和温療法の有用性を確信するようになった。

和温療法の効果

最初に症例を呈示してASOに対する和温療法の効果を示す。

症例は64歳(2005年8月当科へ転院時)、男性、Fontaine分類IV度のASO。危険因子は糖尿病と喫煙(40本/日)。2004年10月に右第1足指～4足指および左3、4足指に潰瘍形成、11月に右大腿動脈～膝窩動脈、および左大腿動脈～膝窩動脈のバイパス手術を施行。2005年1月、壊死が進行し左3、4足指を切除。2005年2月に右2、3足指を切除。2005年4月に右1、4足指を切除。術後も縫合不全や潰瘍が悪化してより上位での足切断が検討された。当科に転院するまで、某大学病院に1年2カ月間入院しており、入院中は安静時の下肢疼痛のためにほとんどベッド生活の状態、右下肢の膝関節は屈曲硬直してい

た。右第1足指切断部位に骨が見えるほどの深い潰瘍と激痛のために、いよいよ右足切断を主治医から薦められた。そのとき、偶然に和温療法の新聞記事を病床で読み、患者の強い希望で当科へ転院してきた⁸⁾。

下肢動脈エコーでグラフトの閉塞はないが、大腿動脈との吻合部に高度狭窄があり、内腔は狭小化していた。右側ABI(上腕/足関節 血圧比)は測定不能で、左側ABIは0.81であった。転院時の右第1足指切除部位の深い潰瘍(図4)を診た時は、和温療法による完全治癒は厳しいのではと思われたが、8月22日から和温療法(1日1回)を開始した。すると2週間施行した頃から疼痛の軽減がみられ、5週間、10週間施行するにつれて潰瘍部は著明に改善し、疼痛はほぼ消失した(図4)。15週間後には潰瘍部は完全に治癒した(図4)、12月23日に退院となったが、患者は自宅のある関東に帰らず、家族と離れて鹿児島に単身でアパートを借りて、週2～3回、外来通院しての和温療法を7年間継続したのである。その間、潰瘍部は再燃・悪化することは全くなく、治癒した状態を維持した(図5)。7年後には杖なしで500mの歩行が可能となった。ABPも著明に改善した。測定不能であった右側ABPは退院時には0.37となり、和温療法7年後には0.62にまで改善した。左側ABPは7年後には1.01と正常値を示すまで回復した。本例はASOに対する和温療法の有効性を証明した1例である。2012年9月、関東の自宅へ帰られてからは自宅で入浴療法を毎日継続しており、2014年7月現在、潰瘍部が再燃することなく現在まで順調に経過している。

図6は77歳、女性、Fontaine分類IVのASO。2011年



図5 図4と同一症例の経年変化：和温療法を外来で週2～3回継続して、1年後、2年後、3年後、7年後の所見で潰瘍の再発はみられない。

A：1年後，B：2年後，C：3年後，D：7年後



図6 77歳，女性，ASOの和温療法施行前，週4～5回の和温療法を4カ月間施行後の下肢所見

A：和温療法施行前

B：和温療法4カ月後（週4～5回）

5月から右足指に潰瘍が出現し、近医で加療されたが、改善しないため、2011年7月に紹介入院。下肢動脈エコーにて右浅大腿動脈が閉塞。左浅大腿動脈は瀰漫性に75～90%の狭窄がみられ、右側ABIは0.55、左側ABIは0.56で、血行再建術を検討した。しかし、基礎疾患に真性多血症(赤血球数860万個/ μ l、白血球数3万個/ μ l、血小板数80万個/ μ l)がみられ、バイパスグラフトやステントの急性閉塞が懸念されたために、血行再建術はしないで和温療法を施行した。和温療法施行とともに疼痛・潰瘍は漸次改善し、和温療法(1日1回、週4～5回)を4カ月継続

後に潰瘍は治癒した(図6B)。

ASOに対する和温療法の効果を連続20例(13例は両下肢、7例は1肢)において検討した結果を図7に示す⁹⁾。20例の内訳は、Fontaine分類IIaが6例、IIbが4例、IIIが4例、IVが6例であった。和温療法を1日1回、週5回、10週間施行すると、visual analogue scaleによる疼痛評価、ABI、6分間歩行距離、レーザードプラ計による下肢血流量はいずれも有意に改善した(図7)。この結果はASOに対する和温療法の有用性を明確に示したものと思われる。ただし、この研究のlimitationは、コントロール群との比

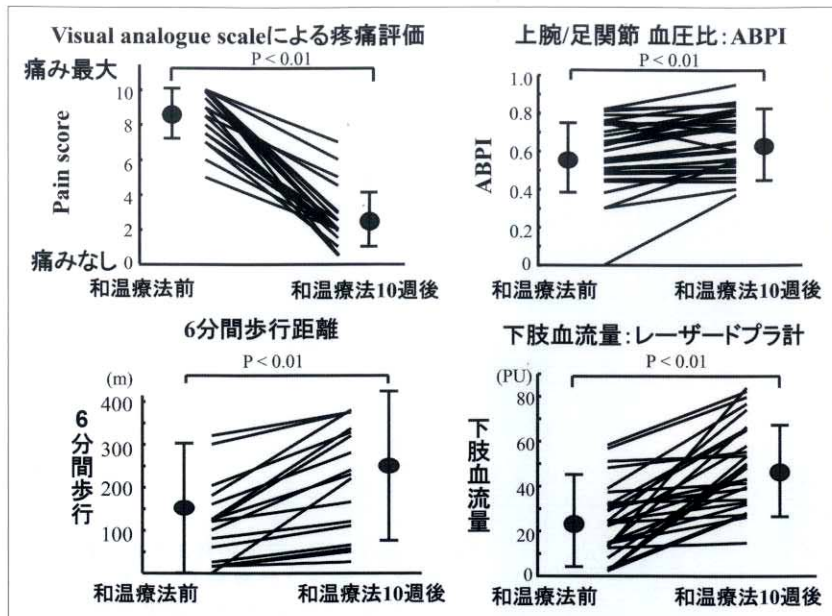


図7 ASO患者に対する和温療法10週間(週5回)の効果
疼痛は全例で軽減, 上腕/足関節比, 6分間歩行距離, 血流量は有意に改善している(文献9から引用)。

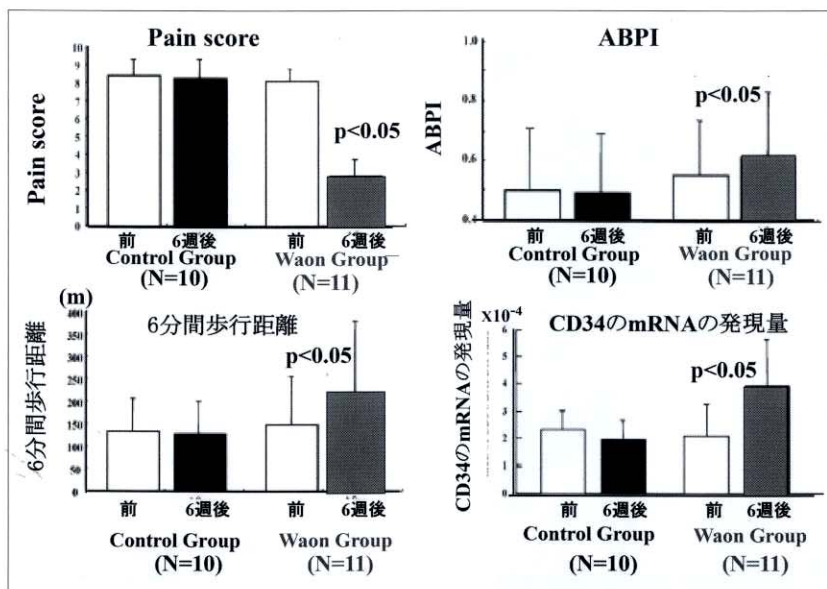


図8 和温療法群とコントロール群の比較治療薬物療法に和温療法(週5回)を6週間施行群は薬物療法みのコントロール群に比べて, 疼痛は有意に軽減し, 上腕/足関節血圧比(ABPI), 6分間歩行, CD34のMRNAの発現量は有意に増加している(文献10から引用)。

較がなされていなかった点である。そこで新たな前向き研究として, 和温療法群とコントロール群との比較研究をした結果を図8に示す¹⁰⁾。コントロール群は薬物療法を継続投与されている10例, 和温療法群は薬物療法に和温療法(1日1回, 週5回, 6週間)を追加した11例である。和温療法の効果は, 疼痛評価, ABI, 6分間歩行距離, 血管内皮前駆細胞のマーカーであるCD34のmRNAの発現量を, 和温療法6週間前後およびコントロール群の6週間前後, さらに和温療法群とコントロール群との比較を行った。和温療法6週間後に, ABI, 6分間歩行距離, 血管内皮前駆細胞のマーカーであるCD34のmRNAの発現量は有意に増加し, 疼痛は有意に軽減した。一方, コントロー

ル群ではこれらの指標はいずれも6週間前後で有意差は認めなかった。この研究の結果は図7で示された疼痛軽減, ABIの改善, 6分間歩行距離の改善を再確認するものである。またこの比較研究では, 和温療法により血管内皮前駆細胞であるCD34陽性細胞が末梢血中に誘導することが示された。

以上の2つの臨床研究で和温療法を施行した全例において, 有害事象は全くみられず安全に終了した。和温療法は患者に優しい「なごむ・温もり」療法であり, マニュアルに従って施行する限り, ASOに対する安全な治療法であることを再確認できた。

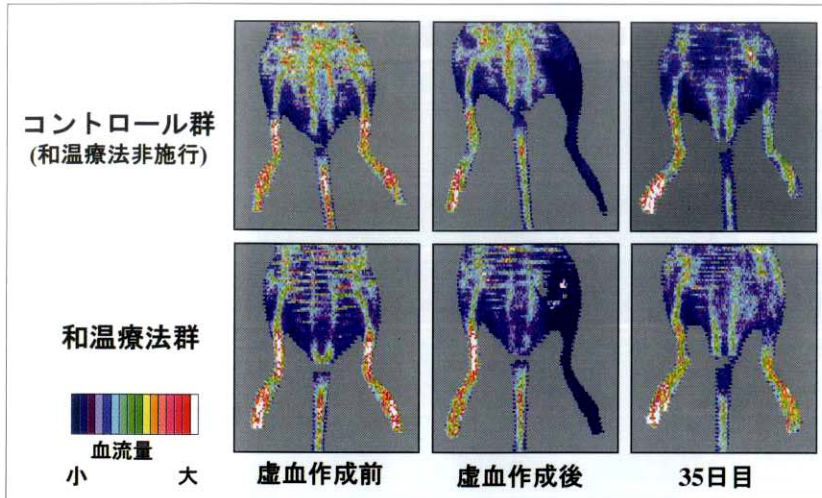


図9 下肢虚血モデルマウスの下肢血流を和温療法施行群と非施行群(コントロール群)での比較

虚血作成後は両群で虚血下肢の血流は同様に低下しているが、35日後(5週間後)には、コントロール群に比べて、和温療法群では血流の改善がみられる(文献 11 から引用)。

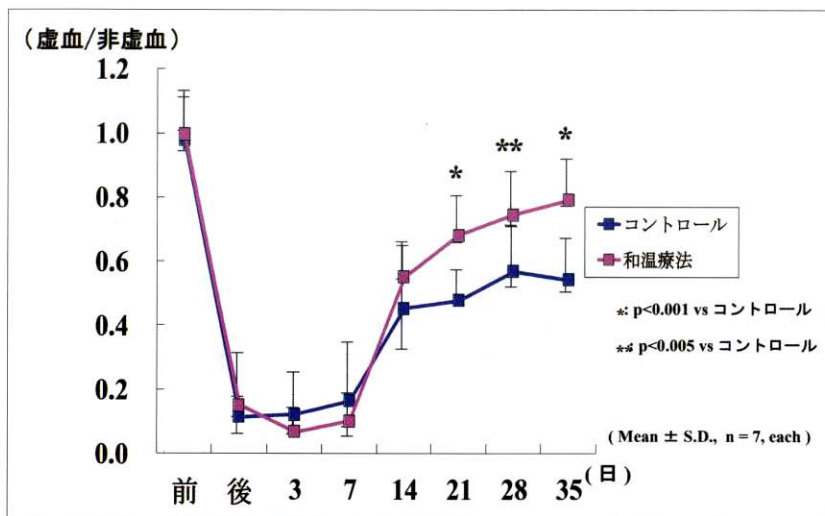


図10 下肢血流を虚血/非虚血の下肢血流比で比較

下肢血流比は21日(3週目)からコントロール群に比べて和温療法群で有意に改善している(文献 11 から引用)。

ASO に対する和温療法の効果発現の機序

図9はApo E欠損マウスの左側後脚の大腿動脈を結紮・除去して下肢虚血モデルマウスを作成して、和温療法群と和温療法非施行群に分けて、レーザー Doppler 計を用いて下肢血流を測定した結果を示す¹¹⁾。虚血作成後は両群で同じように虚血下肢の血流は低下しているが、結紮後5週間経つと、コントロール群でも虚血下肢の血流の再開が明瞭に認められる。しかし、和温療法(1日1回)を5週間施行後の虚血下肢の血流は、コントロール群に比べると明らかに増大している。この差を定量的に数値で示したのが図10である。レーザー Doppler 計を用いて測定した虚血肢の血流を非虚血肢の血流で除した下肢血流比は、結紮後3週間目からコントロール群に比べて和温療法群では、虚血部の下肢血流は有意に増加することを示している。この実験で、血管新生因子である VEGF と eNOs の蛋白発現について、ウェスタンブロットで検討した結果を図11に示す。

和温療法施行14日目において、非虚血肢では、コントロール群と和温療法群で VEGF, eNOs の発現に有意な増加は認めなかった。しかし虚血肢では、VEGF は増加しているが、コントロール群と和温療法群では差を認めず、eNOs はコントロール群の増加に比べて虚血肢では著明に増加している。和温療法施行35日目において、VEGF は非虚血肢および虚血肢いずれにおいても明らかな増加は認めず、これに対して eNOs は、和温療法群で非虚血肢、虚血肢のいずれにおいても明瞭に増加し、特に虚血肢では著明に増加している。以上の結果、和温療法による eNOs 発現は、虚血肢の血流改善に極めてパワフルな効果を発揮することを示唆する。

Heat shock protein(Hsp90)は熱刺激より発現が誘導・亢進する、生体防御機能を発揮するストレス応答蛋白で、中でも Hsp90 は eNOs を活性化することが知られており、Hsp90 による血管新生に Akt と eNOs が関与し、Hsp90 の抑制は血管内皮細胞の遊走を抑制することも知られてい

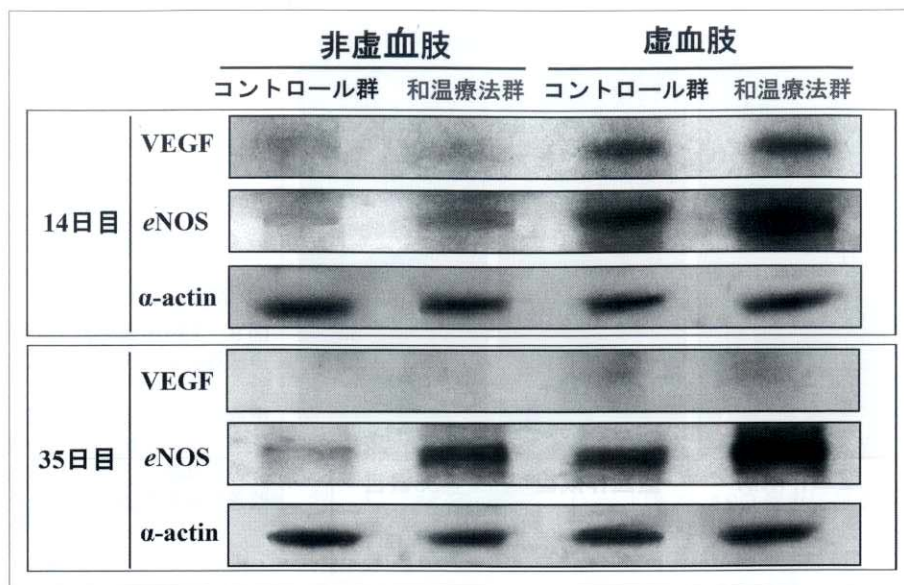


図 11 非虚血肢と虚血肢における VEGF と eNOS の蛋白発現

14 日目の VEGF は虚血肢で増加しているが、コントロール群と和温療法群で有意差はみられず。eNOS は和温療法群で虚血肢では非虚血肢に比べて著明に増加。35 日目の VEGF は非虚血肢と虚血肢のいずれも両群で増加はみられず。eNOS は非虚血肢でも有意に増加しているが、虚血では著明の増加している(文献 11 から引用)。

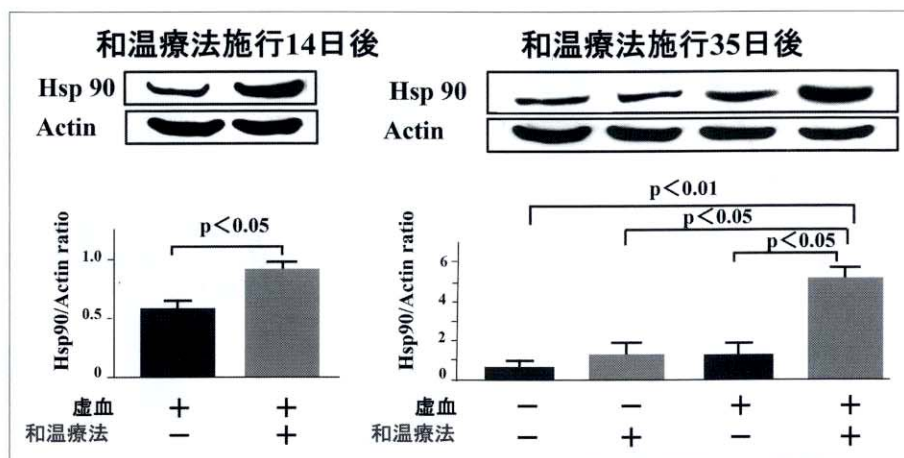


図 12 和温療法による Hsp 90 蛋白発現

和温療法施行 14 日目および 35 日目の虚血肢において、Hsp90 は発現が有意に増加している(文献 12 から引用)。

る。そこで、和温療法が虚血肢の eNOS 発現を亢進させる機序を解明するために、和温療法の血管新生作用における Hsp90 と Akt-eNOS シグナル伝達の関与を検討した¹²⁾。図 12 は虚血下肢における Hsp90 蛋白発現をウェスタンブロットで評価したもので、和温療法施行後 14 日後、35 日後ともに、コントロール群に比べて Hsp90 蛋白は著明に増加することを示している。和温療法により発現が亢進した Hsp90 が Akt, eNOS の活性化に直接関与していることを証明するために、Hsp90 の抑制剤(ゲルダナマイシン: 17-DMAG)を用いた実験結果を図 13 に示す。下肢血流はコントロール群に比べて和温療法群では著明に改善するが、

和温療法に Hsp90 の抑制剤を投与した群では下肢血流の増加は抑制され、コントロール群と同等の改善に留まっている。

以上より、ASO に対する和温療法の効果発現の機序として、分子生物学的には、Hsp90・eNOS の産生が増幅して、虚血肢の血管新生作用を促進し、全身の血管機能および血流の改善をもたらすことが示唆される。一方、和温療法は心拍出量を増加させるので、全身の血流増加による「ずり応力」を介した NO 産生も、ASO に対する和温療法の効果発現の機序に関与していると思われる。

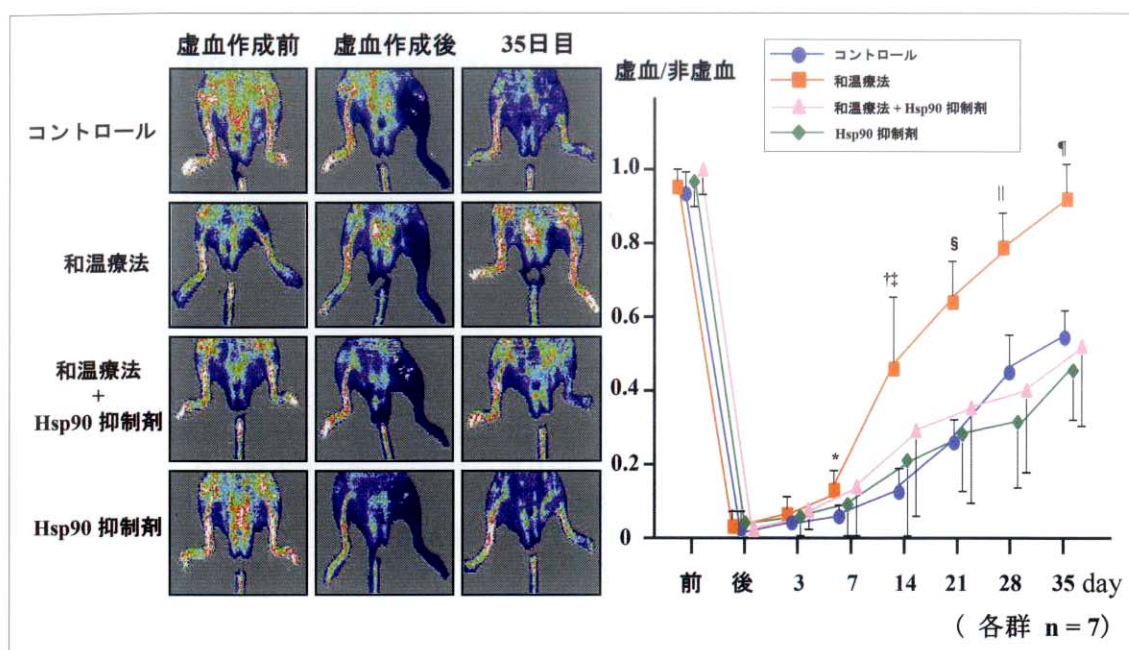


図 13 レーザードブラ計を用いた下肢血流比

下肢虚血作成後 35 日目の下肢血流比は、コントロール群に比べて和温療法群で著明に改善しているが、Hsp 抑制剤の投与群では和温療法の有無にかかわらず、下肢血流比はコントロール群と有意差はみられず(文献 12 から引用)。

結 語

「和温療法」は全身の血管機能・血管新生を促進して、全身の組織への血流を改善する全人的治療法で、すべての臓器別診療と連携できる。「和温療法」の臨床応用は多彩で、さまざまな難治性疾患の治療・予防に有用である。中でも閉塞性動脈硬化症(ASO)に対する革新的治療法として期待できる。下肢切断を余儀なくされる難治性 ASO の患者にとって「和温療法」はまさに福音である。

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: Waon therapy: soothing warmth therapy. *J Cardiol*, **49**: 301-304, 2007.
- 3) Taylor J: Recent pioneering cardiology developments in Japan: Japanese cardiologists have discovered Waon therapy for severe or refractory heart failure and extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Eur Heart J*, **32**: 1690-1691, 2011.
- 4) 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.
- 5) 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*, **69**: 722-729, 2005.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Tei C, Shinsato T, Kihara T, et al: Successful thermal therapy for end-stage peripheral artery disease. *J Cardiol*, **47**: 163-164, 2006.
- 9) Tei C, Shinsato T, Miyata M, et al: Waon therapy improves peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol*, **50**: 2169-2171, 2007.
- 10) Shinsato T, Miyata M, Kubozono T, et al: Waon therapy mobilizes CD34+ cells and improves peripheral arterial disease. *J Cardiol*, **56**: 361-366, 2010.
- 11) Akasaki Y, Miyata M, Eto H, et al: Repeated thermal therapy upregulates endothelial nitric oxide synthase and augments angiogenesis in a mouse model of hindlimb ischemia. *Circ J*, **70**: 463-470, 2006.
- 12) Miyauchi T, Miyata M, Ikeda Y, et al: Waon therapy upregulates Hsp90 and leads to angiogenesis through the Akt-endothelial nitric oxide synthase pathway in mouse hindlimb ischemia. *Circ J*, **76**: 1712-1721, 2012.