

和温療法学会誌

The Journal of Waon Therapy

vol.1

2023年12月



和温療法学会

Society of Waon Therapy

目 次

和温療法学会誌 発刊の挨拶

理事長 鄭 忠和 (和温療法研究所所長) …2

Editorial 和温療法学会誌発刊に向けて

副理事長 豊田 茂 (独協医科大学教授) …3

第1回和温療法学会学術集会記念寄稿

会長講演 「和温療法の過去・現在・未来」

鄭 忠和 (和温療法研究所所長) …4

記念講演 「東京大学橋渡し研究と和温療法」

永井 良三 (自治医科大学学長) …19

基調講演 「温熱療法の化学的基盤と多彩な効果」

田中 信行 (鹿児島大学名誉教授) …25

教育講演 「神経難病への和温療法の有益性について」

天野 恵子 (静風荘病院特別顧問) …33

編集後記

出版編集委員会委員長 宮田 昌明 (鹿児島大学教授) …39

和温療法学会誌 発刊の挨拶

和温療法学会 理事長
和温療法研究所 所長
鄭 忠和

この度、和温療法学会の学会誌第1号を発刊することになりました。この一歩を会員の皆様とともに踏み出せること、心よりの感謝を込めてご挨拶申し上げます。

和温療法は、薬を使わず、侵襲的でない安全な治療法として、医療効率の面で非常に優れています。多くの難治性疾患に対して有効性が認められており、2020年には重症心不全に対する新規保険収載が実現し、心不全に対する標準治療として承認されました。この成果は、和温療法の可能性を証明するものであり、さらに広がることを期待します。重症下肢虚血をはじめ、様々な難治性疾患に対しても保険適応の拡大を願っています。

また、包括的リハビリテーションの中で、運動療法と並行して和温療法の活用は極めて重要です。特に、運動療法が困難な患者さんにとって、和温療法は一つの大きな希望です。和温療法は血管内皮機能を改善し、全身の血流を促進することで脳機能を賦活し、回復期リハビリに貢献し、全身の回復に寄与します。その効果と価値を広く伝え、普及することは我々の使命と捉えています。

さらに、高齢者医療、フレイル対策、緩和ケアや介護医療の領域においても、和温療法の可能性は無限です。我々は、これらの分野での和温療法の活用を進めていくことを強く願っています。超高齢社会が進行する中で、長寿を単なる寿命の延長ではなく、「長生きして良かった」と感じる福寿の実現を目指し、福寿医療としての和温療法の発展を追求していきます。

学会の設立の背景や目的を考慮し、学会誌を通じて、最新の研究成果や臨床の現場での経験、さらには和温療法の普及活動などの情報を共有し、一緒にその発展を目指していきたいと思います。

終わりに、和温療法学会を設立して和温療法学会誌 第1号の発刊を迎える今、会員の皆様の更なるご支援とご協力を心よりお願い申し上げます。共に和温療法の未来を築いて参りましょう。

和温療法学会誌発刊に向けて

獨協医科大学 心臓・血管内科／循環器内科 教授

和温療法学会 副理事長

豊田 茂

和温療法は、和温療法学会理事長、鄭忠和先生が1989年に日本で開発した「笑顔溢れる癒やしの治療」です。この治療法は全身を心地よく温めるもので、多くの人々に喜びと安らぎをもたらしています。

私が「和温療法」を初めて体験したのは、2002年に鹿児島で開催された第13回日本心エコー団学会学術集会の際でした。当時、鹿児島大学教授であった鄭忠和先生にお願いし、医局員とともに鹿児島大学での体験が叶いました。15分間60℃のドライサウナの後、毛布に包まれて30分の保温効果を体験し、その心地よさに私は思わず眠ってしまいました。多くの人々が現代医学の治療に対して「つらい」「きつい」と感じる中、和温療法にはそのような苦しさがほとんど感じられません。私たちの施設でも、2012年12月より和温療法を導入し、現在は2台体制で治療を行っています。これまでに約250例、平均年齢71.7歳の患者さんにこの治療法を施行してきましたが、重篤な合併症が発生した例は一度もありません。

和温療法は、慢性心不全、閉塞性動脈硬化症、慢性疲労症候群、線維筋痛症、冷え性、認知症など、多様な疾患に対して効果が報告されています。超高齢化が進む現代において、和温療法の有効活用は必要不可欠です。特に高齢者のフレイル（脆弱性）の悪循環を断ち切る手段として、リハビリテーション施設や老人保健施設での和温療法機器の導入が期待されています。その結果、健康寿命の延伸に大きく貢献すると確信しております。

2022年に和温療法学会が新たに発足し、同年11月には鄭忠和先生を大会長として、東京で第1回和温療法学会学術集会が開催されました。日本全国から多くの研究発表が寄せられ、大変有意義な時間となりました。また、私が大会長を務める第2回和温療法学会学術集会は、2023年11月に東京でハイブリッド開催の予定です。学術集会の発表だけでなく、皆様からの研究、臨床経験、症例報告など、ぜひこの新しくできました和温療法学会誌（The Journal of Waon Therapy）への投稿を心よりお待ちしております。

最後に、和温療法が病に苦しむ患者さんたちに助けとなり、より多くの方々への貢献が期待されることを心から願っております。

和温療法の過去・現在・未来

和温療法学会 理事長
和温療法研究所 所長 鄭 忠和

キーワード：和温療法、一酸化窒素、心不全、閉塞性動脈硬化症、健康長寿、福寿医療、難治性疾患

I. 和温療法開発の経緯

1989年1月、霧島リハビリテーションセンターに移籍してまもなく、重症心不全末期の高齢患者に遭遇した。当時、入浴は重症心不全患者にとって禁忌であったが、その患者は「死ぬ前に一度温泉に入りたい」という強い願望を持っていた。この願望を実現させたいと考え、まず健常者を対象に入浴中の心エコー図を記録し、入浴による心拍出量の増加を確認した。次に、入浴が心臓に与える負荷を検討するため、自動昇降式浴槽を用いて呼気ガスを測定し、入浴に伴う労作が軽微（0.3～0.4メツツ）であることを見出した。

これらの事実を確認した後、自動昇降式浴槽に霧島温泉の湯を入れて、患者の夢を実現することができた。患者の満足度は極めて大きく、涙を流して感激されたため、翌日から毎日自動昇降式浴槽を用いて温泉入浴を実施した。すると、心不全症状は1週間ごとに改善し、2ヶ月後には退院が可能となった。この予期せぬ臨床経過に驚き、重症心不全に対する入浴の治療効果について研究を開始した。

その結果、温水浴中は静水圧により静脈還流が増加し、心内圧が有意に上昇することが判明した。心不全治療としては問題があると確認し、静水圧の無い遠赤外線乾式サウナ室を設置して検討した。最終的に60°C・15分の遠赤外線乾式サウナ浴（肺動脈内の深部体温は1°C上昇）後に、30分間の安静保温を行い、最後に発汗量に見合う水分を補給する治療マニュアルを作成した。この治療マニュアルは後に「和温療法」と命名された¹⁾。

和温療法実施のため、遠赤外線乾式サウナ室の温度を均等に60°Cに設定する小型和温療法器と大型和温療法室を開発した。治療器（室）のドアには点滴用のラインを通す小孔を作成し、持続点滴中の重症心不全患者も和温療法を実施できるよ

うにした。

臨床研究および基礎研究を重ねた結果、和温療法は全身の血管内皮からNO（一酸化窒素）を著明に発現し、血管内皮機能を改善し、心臓の前負荷・後負荷を軽減し、心拍出量を増加させ、全身の血流を促進することを明らかにした^{2,3)}。和温療法は自律神経機能の改善、神経体液性因子の是正、抗酸化作用、血管新生作用、心身のリラクゼーション、免疫能の賦活作用など多彩な効果を発揮することが証明された。重症心不全が著明に改善した症例も多く、その中には心臓移植の適応例や点滴の離脱ができない重症心不全例も含まれていた。これらの症例に和温療法を継続すると臨床症状は著明に改善し、自宅へ退院できた。

心不全に対する和温療法の有効性を明らかにするために2回の多施設前向き比較臨床試験を実施した^{4,5)}。また海外からはシステムリビュー・メタ解析も二つ報告された^{6,7)}。

開発から30年の歳月を経て、2020年4月に心不全に対する和温療法は新規保険収載され、心不全の標準治療として承認された。和温療法は日本で開発され、新規保険収載された数少ない治療法の一つであり、その意義は大きい。年々増加する高齢者心不全や高齢者下肢虚血の福音となる治療法である。心不全や下肢虚血だけでなく様々な難治性疾患に対しても和温療法は効果を発揮することが確認されている。和温療法の特徴は、薬を用いず、痛みを伴わず、気持ち良い発汗をもたらす、安全で副作用の無い治療であり、医療効率が良いことである。

今後の普及を願い2022年5月に和温療法学会を設立し、同年11月に第1回学術集会を開催した。和温療法の発展に本学会が貢献することを願って止まない。この学会を通じて和温療法の知見が共有され、普及と発展が促進されることを期待したい。

II. 温水浴中の心内圧の急性変化

心不全患者の同意を得た上で、右頸静脈から Swan-Ganz カテーテルを挿入し、自動昇降式浴槽を用いて入浴前、入浴中、入浴後の心エコー図、心内圧曲線および呼気ガスの同時記録を行った(図 1 A)。温水浴中の深部体温は Swan-Ganz カテーテルを肺動脈内に挿入して測定した。入浴温度および入浴時間のプロトコールは、深部体温、自覚症状、血行動態の様々な組み合わせで検討した結果、最終的に41°Cで10分間の温水浴と浴後30分の安静保溫と定めた。41°Cで10分間の入浴により、深部体温は平均1.0°C上昇し、1°Cの体温上昇は患者に負担を与える心地良い発汗をもたらすことを確認した⁸⁾。

しかし、温水浴中は静水圧によって心臓への静脈還流が増加し、平均右房圧、平均肺動脈楔入圧、平均肺動脈圧は有意に上昇するため、心不全患者には注意が必要である。しかし、浴槽を下降させて出浴させた後、背臥位にて30分間毛布で体を覆って安静保溫すると、心内圧は入浴前に比べて有意に低下した(図 1 B)。これは深部体温の上昇により全身の動脈・静脈が拡張することを示唆している。ただし、温水浴中は心臓への負荷が増加するため、重症心不全患者への温水浴は禁忌とする従来の考え方には一定の根拠があることが理解される。

III. 遠赤外線乾式サウナ浴中の心内圧の急性変化

静水圧の影響を避けるため、遠赤外線乾式サウ

ナ室を設計し、その側面と頭側には心内圧(Swan-Ganz カテーテルによる)、心エコー図、呼気ガスの測定を可能にする窓を取り付けた。サウナ室内の壁側に設置された移動可能なベッドにて、遠赤外線乾式サウナ浴中の心エコー図、呼気ガス、心内圧(平均右房圧・平均肺動脈楔入圧・平均肺動脈圧)の同時記録を行った(図 2 A)。サウナ室内のベッド上での温度とサウナ浴時間は、深部体温の1.0°C上昇を基準に、様々な組み合わせを検討した結果、60°Cで15分間の乾式サウナ浴と浴後30分の安静保溫を治療マニュアル(後に和温療法と命名)として採用した¹⁾。乾式サウナ浴中(60°C・15分)の心内圧はサウナ入浴前に比べて有意に低下し、出浴後30分の安静保溫ではさらに低下した。すなわち心臓への負荷が乾式サウナ浴中から有意に低下することを証明した(図 2 B)。

乾式サウナ浴中(60°C・15分)の酸素消費量の増加は軽微(0.3~0.4メツツ)であり、慢性心不全患者の肺動脈楔入圧および全身の血管抵抗は著明に低下し、心臓への前負荷・後負荷は減少し、心拍出量は有意に増加した(図 3)⁸⁾。

心臓に及ぼす乾式サウナ浴の影響をさらに詳細に検討するために、拡張型心筋症の9例に Swan-Ganz カテーテルと Webstar カテーテルを挿入し、乾式サウナ浴(60°C・15分)が心拍出量、冠静脈血流、冠血管抵抗、心筋酸素消費量に及ぼす急性変化を検討した。その結果、心拍出量、冠静脈血流、心筋酸素消費量の有意な増加、および冠血管抵抗の有意な低下を示した(図 4)⁹⁾。

A

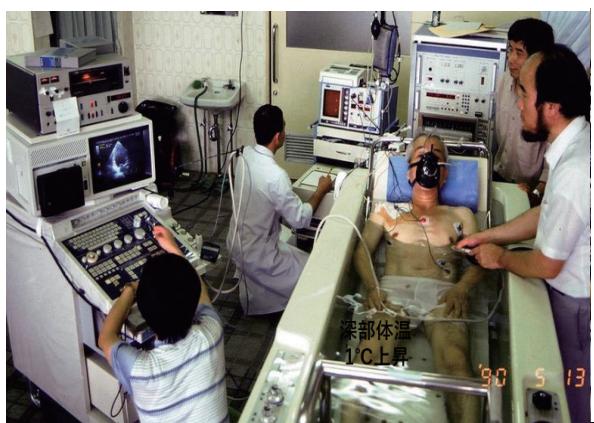
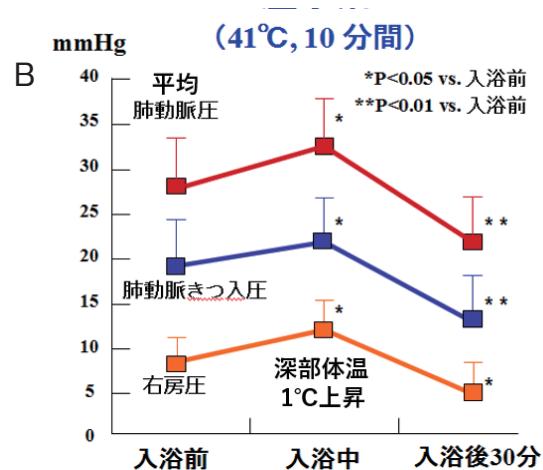


図 1 A. 自動昇降式浴槽を用いて慢性心不全の入浴中の心エコー図・心内圧・呼気ガスの同時記録
B. 温水浴 前・中・後の心内圧の変化



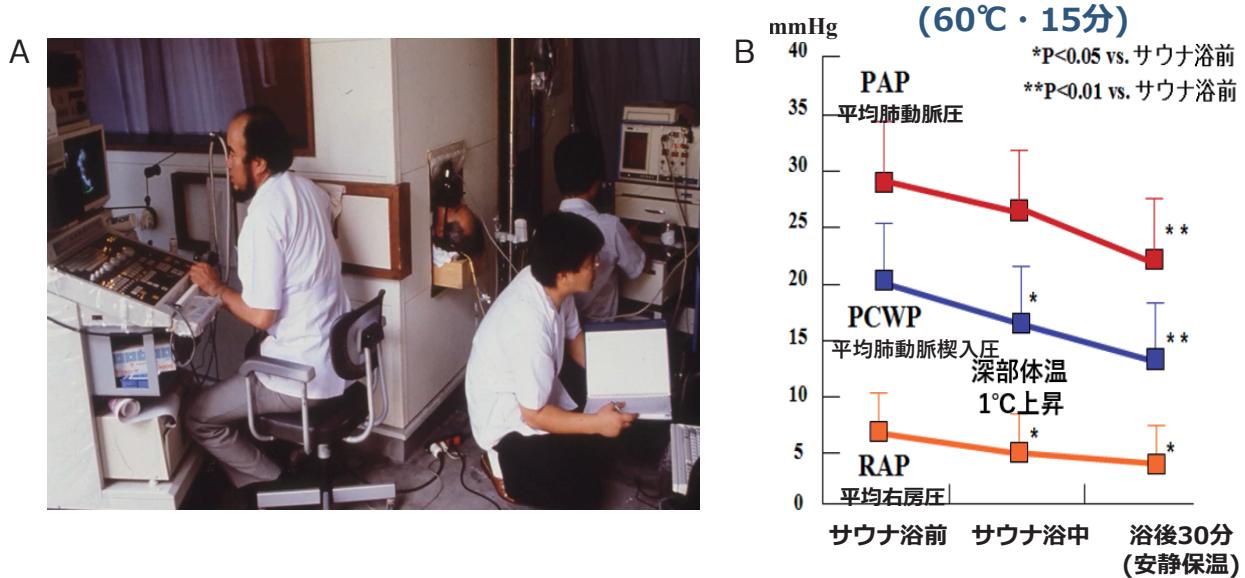


図2 A. 慢性心不全の乾式遠赤外線サウナ浴中の心エコー図・心内圧・呼気ガスの同時記録
B. 乾式サウナ浴 前・中・後の心内圧の変化

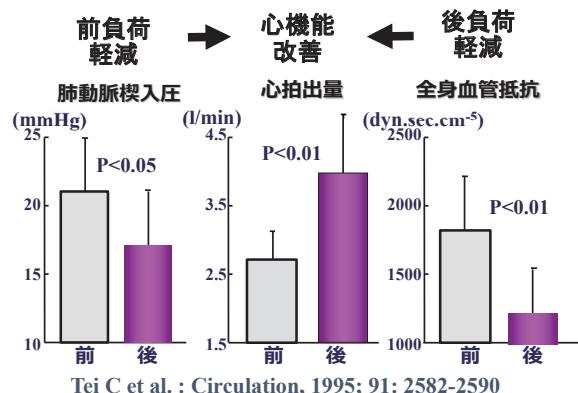


図3 慢性心不全に対する和温療法の急性効果 (N=32)

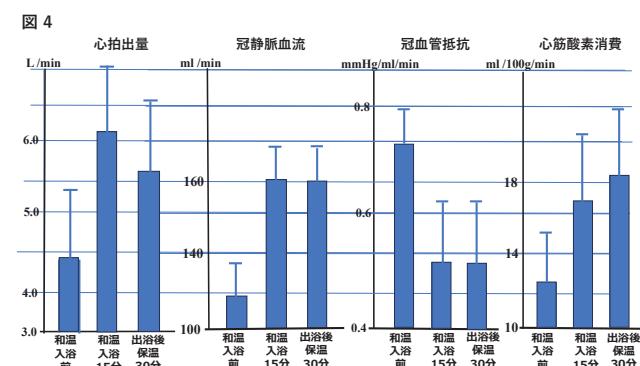


図4 心拍出量、冠静脈血流、冠血管抵抗、心筋酸素消費量に及ぼす和温療法の急性効果 (DCM 9例)

IV. 和温療法の効果

1. 心機能 (収縮能・拡張能) の急性効果

図5は53歳の女性で拡張型心筋症の例を示しており、図8Aは17年後の同一例である。この患者は難治性心不全 (Stage D) のため2年間入院していた。乾式サウナ浴前とサウナ浴中 (60°C・15分～20分) の心エコー図とパルスドプラーエコー図を示している。

サウナ浴前に見られた高度の僧帽弁逆流 (MR) は、拡張型心筋症に伴う機能性MRである。驚くべきことに、乾式サウナ浴中 (60°C・15分～20分) にMRは消失し、劇的な変化が観察された。これは血管拡張による心臓への後負荷減少に基づくものである。サウナ浴後、MRは時間の経過とともに

に再び出現した。

サウナ浴前の駆出出血流速度波形は、駆出時間および血流速度が有意に小さく、一回拍出量の低下および左室収縮能の低下 (左室収縮不全) を示した。しかし、乾式サウナ浴中 (60°C・15分～20分) では、サウナ浴前に比べて駆出時間および血流速度がともに有意に増加し、一回拍出量の増加および左室収縮不全の改善を示した。

一方、サウナ浴前の僧帽弁流入血流速度波形は、拡張早期のR波が増高し、僧帽弁流入血流の後退速度が急峻で、拘束型波型 (Restriction Pattern) を示していた。これは左室流入障害 (左室拡張不全) の状態を反映している。しかし、乾式サウナ浴中 (60°C・15分～20分) には、僧帽弁流入血流

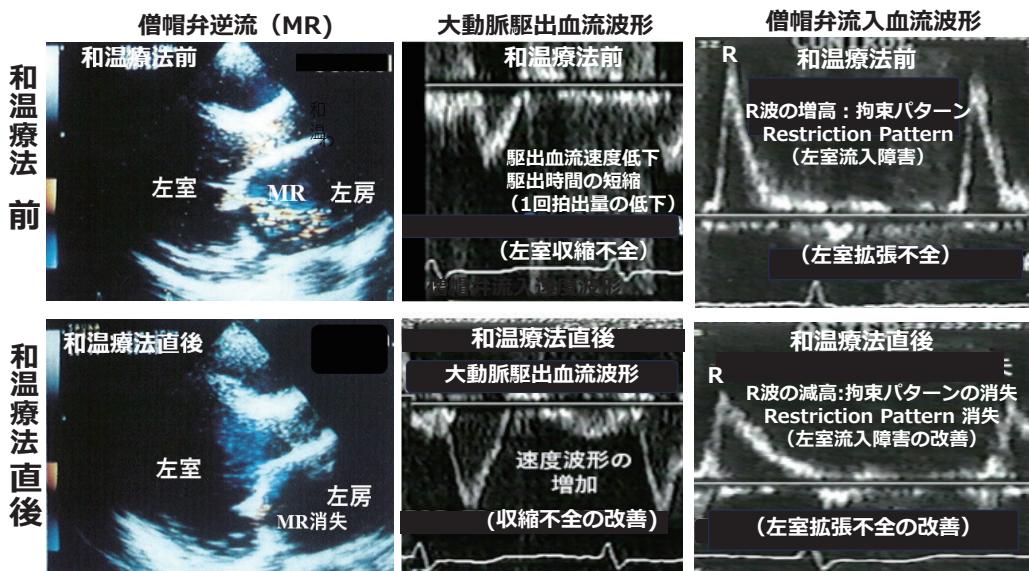


図5 53歳 / 女性、拡張型心筋症、重症心不全
和温療法前および和温療法直後の僧帽弁逆流、大動脈駆出血流波形、僧帽弁流入血流波形の変化

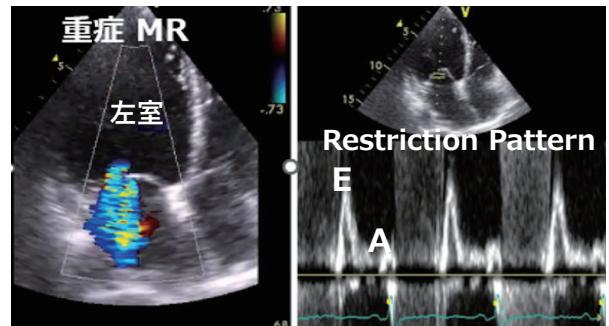
のR波は減少し、拡張期後退速度が緩やかになり、拘束型波形（Restriction Pattern）は消失した。すなわち60°C・15分～20分の乾式サウナ浴によって左室収縮能および左室拡張能が有意に改善した。

2. 心機能（収縮能・拡張能）の慢性効果

図6は57歳の男性で拡張型心筋症の例を示しており、和温療法20回施行前後の心エコー図である。図6Aは和温療法前の心エコー図を示している。この患者は薬物治療のみでは心不全症状をコントロールできず、高度の僧帽弁逆流（MR）があり、血漿BNPは2060pg/mlと高値を示していた。僧帽弁流入血流速度波形は典型的な拘束型（Restriction Pattern）を示していた。図6Bは和温療法を20回施行後の心エコー図を示しており、高度MRは著明に減少している。自覚症状は著明に軽減し、血漿BNPは424pg/mlに低下した。僧帽弁流入血流速度波形のRestriction Patternも消失していた。すなわち、和温療法の20回施行後に左室収縮能および拡張能は著明に改善した。

図7は77歳の女性で拡張型心筋症の例を示しており、薬物治療抵抗性の難治性重症心不全（NYHA IV度）であった。高度の僧帽弁逆流（MR）および高度の三尖弁逆流（TR）があり、血漿BNPは1,800pg/mlであった。和温療法を30回施行後には、高度MRおよび高度TRはいずれも著明に減

A. 和温療法前 : severe MR (BNP : 2060pg/ml)



B. 和温療法20回後 : trivial MR (BNP : 424pg/ml)

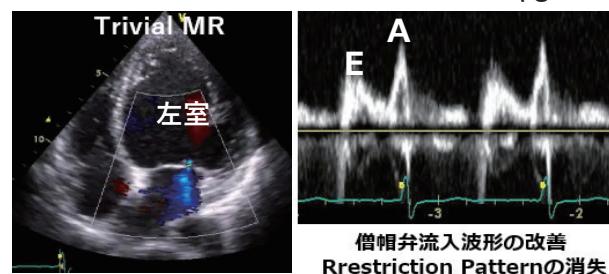


図6 57歳 / 男性、拡張型心筋症
和温療法後の心エコー・ドプラー図の変化
20回の和温療法後に、高度僧帽弁逆流は著明に減少し僧帽弁流入血流の拘束パターンは消失している

少し、血漿BNPは520pg/mlに低下し、軽症心不全（NYHA II度）に改善した。左室駆出率および僧帽弁流入血流速度波形も明瞭に改善した。

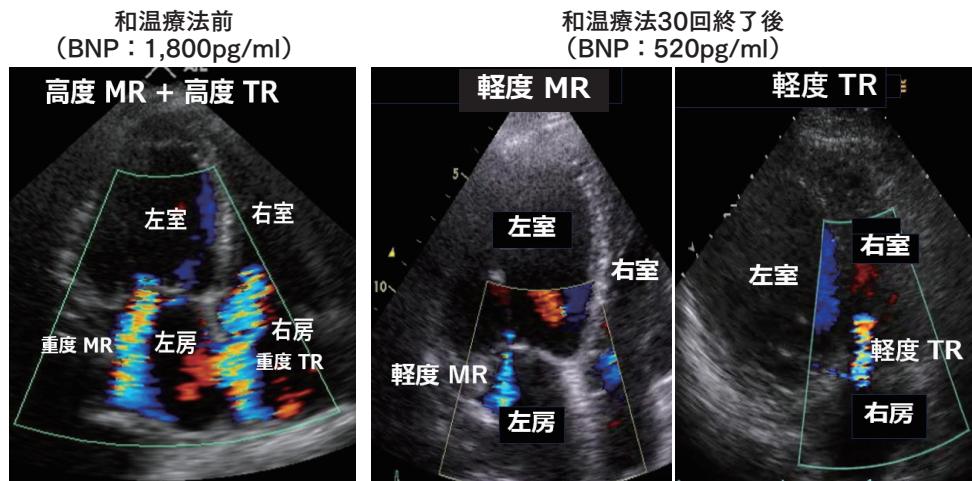


図7 77歳 / 女性、拡張型心筋症、治療抵抗性の高度僧帽弁逆流 (MR) と高度三尖弁逆流 (TR) の変化。
和温療法の30回施行後に高度 MR および高度 TR いずれも著明に減少し、血漿 BNP も著明に低下している

3. 長期予後が著明に改善した末期重症心不全の2例

和温療法の継続により重症心不全が著明に回復した症例を多数経験しているが、その中でも和温療法の長期継続で予後が著明に改善した難治性心不全 (Stage D) の2例の経過をここで呈示する。いずれも現在であれば心臓移植の適応基準を満たす症例だったが、和温療法を開始したのは1990～1991年であり、当時は心臓移植がまだ再開されていない時期だった。

図8 A は70歳の女性、拡張型心筋症の患者で、図5の症例と同一人物である。和温療法を開始し

て17年後の外来時の写真で、元気で笑顔が見られる (NYHA I度)。和温療法を開始する前の2年間は入院しており、一度退院したが1ヶ月以内に心不全が再燃し再入院した。53歳の時に霧島リハビリセンターに転院し和温療法を開始すると、心不全症状は驚くほど軽減し、60回の施行後に自宅へ退院できた。退院後も週1～2回の外来を受診しながら17年間自宅で生活された。その後も6年間和温療法を継続しながら自宅で過ごされた。Stage D 心不全だった53歳の時から76歳まで23年間自宅で日常生活を送られた。



図8 A. 拡張型心筋症 女性70歳、重症心不全
図5の症例と同一で17年後の写真。NYHA I度、笑顔が見られる
B. 虚血性心筋症 男性76歳、重症心不全
60°C・15分のサウナ浴を週4～5回17年間継続。元気溌剌な笑顔が見られる

図8Bの症例は76歳の男性、虚血性心筋症。59歳の時に心筋梗塞を2回発症し(前壁および下壁)、2回目の梗塞後に重症心不全となり薬物治療でコントロール不能となった。左室駆出率は10%未満で、余命1ヶ月以内と診断されたが、霧島リハビリセンターに転院し和温療法を開始した。和温療法の継続で心不全症状は驚くほど改善し、50回施行後に自宅へ退院できた。退院後は自宅に設置した遠赤外線サウナ室で週4~5回、60°C・15分の乾式サウナ浴を継続し、その後17年間再入院することなく自宅で日常生活を送られた(NYHA I度)。外来受診時に定期的に心エコー図を記録し心機能を評価したが、左室駆出率は常に10%未満で特に変化は見られなかった。しかし、顔色や表情は年々若返り、外見からは左室駆出率が10%未満の心不全とはとても思えなかった。笑顔がこぼれている様子が図8Bに示されている。

残念ながら、最後の外来受診から1ヶ月後に脳卒中を発症し、患者は亡くなられた。図9は、最後の外来受診時の心長軸断層心エコー図(図9A)と、1cm幅の心長軸断面の剖検心(図9B)を対比している。断層心エコー図では、左室心筋が心室中隔基部と左室後壁基部に限局しており、左室の大半は巨大心室瘤で、左室駆出率は10%未満であった。1cm幅の心長軸断面の剖検心では、心筋が心室中隔基部と左室後壁基部に限局し、心筋の

4/5は1~2mmの厚さで石灰化し、収縮や拡張ができない状態を示していた。剖検所見は、断層心エコー図で測定された左室駆出率10%未満と一致している。患者がこのような心臓状態で17年間も通常の生活を自宅で送っていたことを説明することは困難であるが事実である。

現代の医療において、難治性心不全(Stage D)に対する薬物療法は限界に直面している。若年層で合併症がなければ、心臓移植や左室補助装置(LVAD)が適応されるが、65歳以上の高齢者には適応はない。高齢者Stage D心不全患者に残された選択肢は、緩和ケアによる待機的治療のみである。超高齢社会を迎える日本では、高齢者心不全患者の数は今後ますます増加すると予測され、それに伴いStage D心不全患者も増えることが見込まれる。

和温療法は薬を使用せず、非侵襲的で副作用がなく、安全な治療法である。さらに、心地よい発汗とリラクゼーション効果をもたらすため、高齢者心不全患者にとってのSDGs(持続可能な開発目標)に相応しいと考えられる。和温療法は高齢者Stage D心不全患者の治療戦略としての可能性を秘めている。



B 剖検心：1cm幅の心長軸剖面

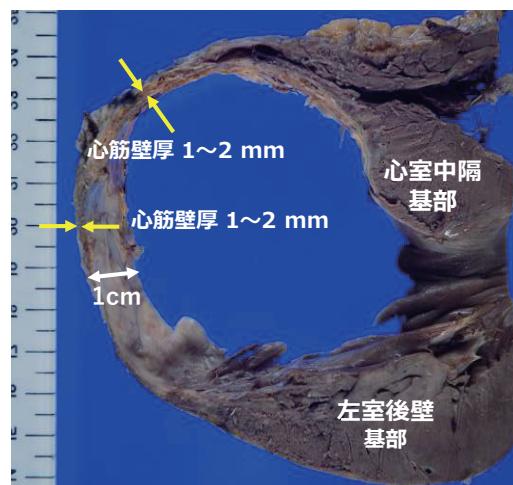


図9 A. 図8Bの写真を撮影した外来時の断層心エコー図
心筋は心室中隔の基部と左室後壁の基部にみられるのみ
B. 剖検心：1cm幅の心長軸剖面
心筋は心室中隔基部と左室後壁基部にみられるのみ。残りの壁厚は1~2mmで
石灰しており収縮も拡張もできない状態。断層心エコー図の所見に一致する

4. 高齢者 Stage D 心不全者に和温療法で退院できた血漿 BNP の変化 (図10)

重症心不全のためカテコールアミン点滴治療を開始したが、中止できずに和温療法を追加することで自宅退院が可能となった11例である。治療開始前の血漿 BNP 値は全例で1,500pg/ml を超え、平均は $2,103 \pm 413\text{pg/ml}$ だった。和温療法を平均46回 (範囲: 20回~90回) 施行後に全員の退院が実現し、退院時の血漿 BNP の平均値は $536 \pm 227\text{pg/ml}$ に低下していた。和温療法の効果を最大限に引き出すためにはある程度の治療回数が必要であり、効果を維持するためには退院後も週に1~2回の治療の継続が望まれる。

5. 心不全に対する長期予後の改善 (図11)

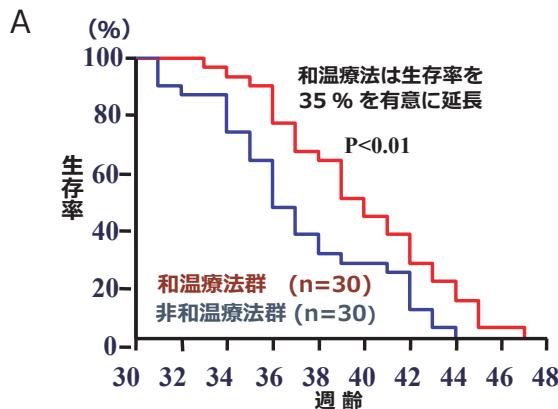
A. 小動物を用いた前向き検討 (図11A)

心不全モデルのハムスターを用いた研究で、和温療法を1日1回施行した群 (n=30) と非施行群

男性8例、女性：3例、平均年齢：70歳
拡張型心筋症：7例、虚血性心筋症：4例
カテコールアミンの持続点滴の離脱困難例
和温療法開始前の血漿 BNP >1,500pg/ml
 $2103 \pm 413\text{ pg / ml}$

和温療法：1日1回、週5回、平均9.1週間 施行
和温療法の施行回数：平均46回：20~90回
全例：自宅へ退院した
退院直前のBNP： $536 \pm 227\text{ pg / mL}$

図10 Stage D 心不全患者に和温療法を施行して自宅へ退院できた症例の血漿 BNP の変化



Ikeda Y et al: Am J Cardiol 2002; 90: 343-345より

(n=30) の生存率を比較した。和温療法を受けた群では、非施行群に比べて生存期間が平均35% 延長した¹⁰⁾。

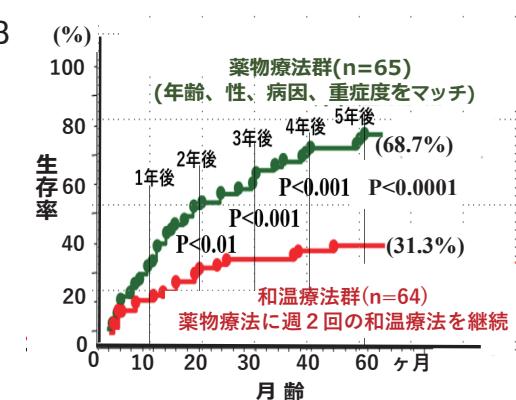
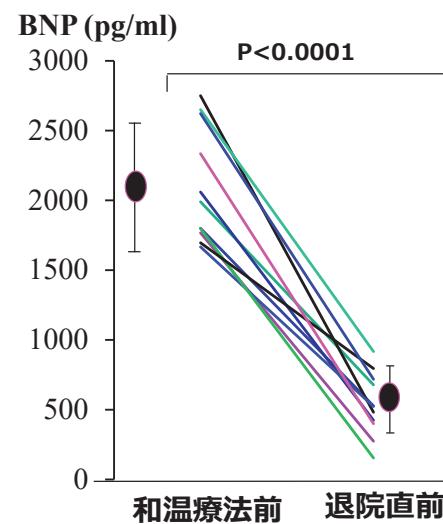
B. 臨床的検討 (図11B)

心不全患者を対象に、薬物療法に和温療法を週2回追加施行した群 (64例) と薬物療法のみを行ったコントロール群 (65例) について、年齢、性別、病因、重症度をマッチさせ、5年間にわたる臨床経過を後ろ向きに比較した¹¹⁾。1年後から和温療法群の死亡または再入院率はコントロール群に比べて有意に低く、その有意差は継続した。5年後の死亡または再入院率は、コントロール群 (68.7%) に比べて和温療法群 (31.3%) で半分以下に低下した。

V. 和温療法の効果発現の機序

1. 臨床的検討

超音波検査法を使用し、血流依存性血管拡張反応 (% FMD) によって血管内皮機能を測定した。初め



Kihara T et al: J Cardiol 2009; 53: 214-218より

図11 A. 心不全モデルハムスターの生命予後に対する和温療法の効果 (前向き比較研究)
B. 心不全患者の生命予後に対する和温療法の効果 (後ろ向き研究)

に、生活習慣病群（冠危険因子群）に属する患者の血管内皮機能が低下していることを確認し、2週間（合計10回）の和温療法によって血管内皮機能が有意に改善することを明らかにした¹²⁾（図12A）。その後、血管内皮機能が低下している慢性心不全患者に対して、1日1回、2週間（合計10回）の和温療法を施行し、治療前と比べて治療後の血管内皮機能が有意に改善することを示した¹³⁾（図12B）。

2. 基礎的検討

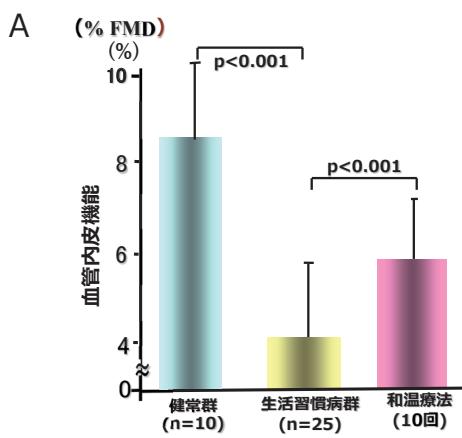
a) 心不全モデルハムスターを用いた検討（図13）

RT-PCR 法により心不全モデルハムスターの eNOS mRNA の発現を検討した¹⁴⁾。このハムスターは生後30週で心不全を発症し、48週以内に死亡す

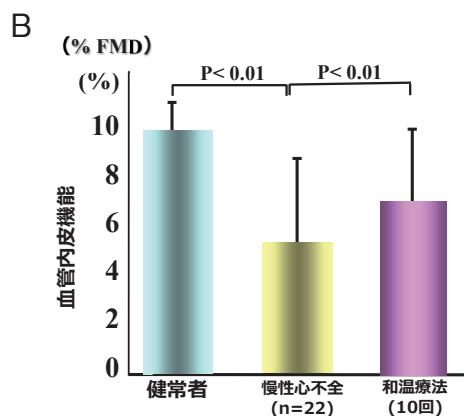
る運命のハムスターである。30週から34週にかけて心不全が進行し、eNOS mRNA の発現は30週時に比べて有意に低下する。しかし、30週から4週間毎日和温療法を施行すると、34週時の eNOS mRNA の発現は30週時に比べて有意に増加することが示された（図13A）。これは和温療法が血管内皮機能の改善に寄与することを示唆する結果である。さらに、ウェスタンブロッティング法によって eNOS 蛋白の発現を測定した結果、和温療法を施行しない群に比べて施行群で eNOS 蛋白が有意に増加することを明らかにした（図13B）。

b) ApoE ノックアウトマウスを用いた検討（図14）

ApoE ノックアウトマウスの大脳動脈の片側を結紮し（虚血肢）、反対側を非虚血肢として、1

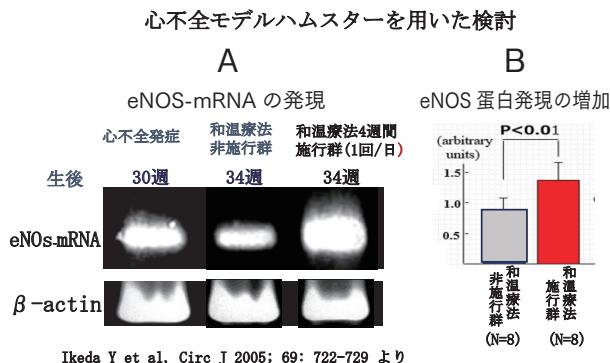


Imamura M et al: JACC, 2001; 38: 1083-1088より



Kihara T et al.: JACC, 2002; 39: 754-759 より

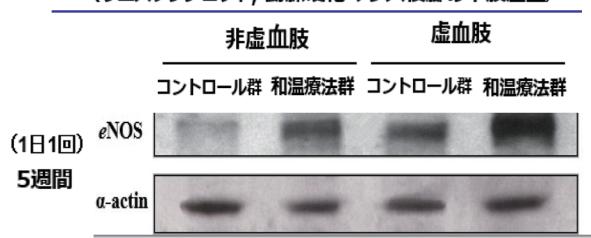
図12 A. 生活習慣病の血管内皮機能の改善
B. 慢性心不全の血管内皮機能の改善



Ikeda Y et al, Circ J 2005; 69: 722-729 より

図13 A. 心不全モデルハムスターにおける eNOS-mRNA の発現 (RT-PCR)
和温療法非施行群の eNOS-mRNA の発現は生後30週に比べて34週後に低下している。一方、和温療法施行群の eNOS-mRNA の発現は著明に増加して、生後30週よりも増加している
B. 心不全モデルハムスターにおける eNOS 蛋白の発現
4週間の和温療法施行後に eNOS 蛋白は非施行群よりも有意に増加している

和温療法後(5週間) のeNOS 蛋白の著明な発現 (ウェスタンプロット, 動脈硬化マウス後脚の下肢虚血)



Akazaki Y et al, Circulation J, 2006; 70: 463-470 より

図14 動脈硬化モデルマウスの虚血下肢における eNOS 蛋白の発現
和温療法5週後 (1日1回) に虚血下肢に eNOS 蛋白の著明な発現がみられる。

日1回、5週間の和温療法を施行し、eNOS蛋白の発現をウェスタンブロッティング法で測定した¹⁵⁾。eNOS蛋白の発現は、コントロール群（非和温療法群）に比べて和温療法群で非虚血肢および虚血肢の両方で有意に亢進した。特に虚血肢でのeNOS蛋白の発現は顕著であり、和温療法が下肢虚血の血流改善に有効であることを示唆している。さらに、和温療法がHSP90の発現を増強し、Akt/eNOS/NO経路を活性化させ、血管新生を誘導して虚血を改善することも明らかにされている¹⁶⁾。

VI. 慢性心不全に対する多彩な効果（表1）

1. 血管内皮機能の改善と血管拡張作用

前述したように和温療法は血管内皮からNOを著明に発現し血管内皮機能（%FMD）を改善する。20回の和温療法で心不全の自覚症状は著明に改善、左室駆出率は有意に増加、心拡大は有意に減少することを確認した。心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）および脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は有意に低下し、血管内皮機能（%FMD）は有意に改善し血管拡張作用は亢進した¹³⁾。

表1 和温療法の多彩な効果

| |
|-------------------------------------|
| 1) 血管内皮機能の改善&血管拡張: NO発現 |
| 2) 自律神経活性の是正: 副交感神経活性亢進 交感神経活性抑制 |
| 3) 不整脈の改善: 心室性期外収縮の減少 |
| 4) 抗酸化作用: HSP産生, Mn-SODの産生 |
| 5) 神経体液性因子の是正: ANP, BNP, CNP |
| 6) 血管新生作用: HSP産生, 促進遺伝子増加 |
| 7) リラクゼーション: 発汗促進, 睡眠・食欲の改善 |
| 8) 免疫能の増強: NK細胞の産生, HSPの産生 |

2. 自律神経活性のはじめ

心不全症状の安定した慢性心不全例において、薬物療法のみを継続した群では2週間後および4週間後に自律神経活性に有意な変化は認めなかつた。しかし、薬物療法に和温療法を1日1回、週5回、2週間追加した群では、副交感神経活性は有意に亢進し交感神経活性は有意に低下した。和温療法4週間の20回施行後に副交感神経活性はさらに亢進し交感神経活性はさらに低下した¹⁷⁾。

3. 不整脈に対する効果

薬物療法で症状の安定した慢性心不全の心室性期外収縮に対する和温療法の効果をホルター心電図で前向きに比較検討した結果、コントロール群（薬物治療のみ）では期外収縮の回数は有意に変化しなかつたが、薬物療法に和温療法を10回追加した群で期外収縮の著明な減少を認めた¹⁸⁾。

4. 酸化ストレスに対する効果

酸化ストレスマーカーは健常者に比べて心不全患者で有意に増加した。薬物療法群と、和温療法群（薬物療法+和温療法）で酸化ストレスを比較すると、薬物療法のみの群では4週間後も有意な低下を認めなかつた。一方、和温療法群では週5回、4週間20回施行後に酸化ストレスマーカーは有意に低下した。この時、血漿BNPは薬物療法のみの群で有意な低下を認めなかつたが、和温療法群では有意に低下した¹⁹⁾。

5. 神経体液性因子の改善（表2）

表2はこれまで報告した和温療法の臨床研究の6論文から血漿BNPの変化をまとめものである。薬物療法に和温療法を追加した和温療法群の血漿BNPは、薬物療法のみのコントロール群に比べて、10回の和温療法および20回の和温療法後にいずれ

表2 和温療法前後のBNPの変化（1）（和温療法10回）
和温療法前後のBNPの変化（2）（和温療法20回・15回）

和温療法前後のBNPの変化（1）

| | | | |
|--|----------------|-------------------|----------------|
| I. 和温療法2週間（10回の和温療法）前後のBNP変化（N=30）（JACC, 2002） | | | |
| 和温療法群（薬物+和温療法） | コントロール群（薬物療法） | 治療前 | 治療後 |
| 441±444 | 434±420 | 293±302 (p<0.005) | 454±396 (N.S.) |
| II. 和温療法2週間（10回の和温療法）前後のBNP変化（N=30）（Circ. J, 2004） | | | |
| 和温療法群（薬物+和温療法） | コントロール群（薬物療法） | 治療前 | 治療後 |
| 425±102 | 419±110 (N.S.) | 229±54 (p<0.01) | 415±98 |
| III. 和温療法2週間（10回の和温療法）前後のBNP変化（N=118）（J Cardiol, 2008） （多施設前向き比較コントロール試験） | | | |
| 和温療法群（薬物+和温療法） | コントロール群（薬物療法） | 治療前 | 治療後 |
| 542±508 | 358±382 (N.S.) | 394±410 (p<0.001) | 440±377 |

和温療法前後のBNPの変化（2）

| | | | |
|---|------------------|-------------------|---------|
| IV. 和温療法4週間（20回の和温療法）前後のBNP変化（N=54）（J Cardiol, 2010） | | | |
| 和温療法群（薬物+和温療法） | コントロール群（薬物療法） | 治療前 | 治療後 |
| 521±439 | 387±314 (p<0.01) | 278±213 (p<0.001) | 522±234 |
| V. 和温療法4週間（20回の和温療法）前後のBNP変化（N=40）（Circ. J, 2011） | | | |
| 和温療法群（薬物+和温療法） | コントロール群（薬物療法） | 治療前 | 治療後 |
| 402±221 | 362±291 (N.S.) | 225±137 (p<0.001) | 374±235 |
| VI. 和温療法3週間（15回の和温療法）前後のBNP変化（N=41）（Am J Cardiol, 2012） | | | |
| 和温療法群（薬物+和温療法） | コントロール群なし | 治療前 | 治療後 |
| 550±510 | | 416±431 (p<0.05) | 550±510 |

も有意に低下した。15回の和温療法前後はコントロール群がないので比較できないが、15回の和温療法後には有意に低下した。

6. 血管新生作用

マウスを用いた実験で1日1回、5週間（計35回）の和温療法を施行した群の毛細血管数はコントロール群に比べて有意に増加し、血管密度は有意に上昇した。eNOSの合成阻害剤であるL-NAMEを事前に投与しておくと毛細血管数の増加は見られなかった。和温療法はHsp90の発現を増強してeNOSを活性化し血管新生に関与することも前述した通りである¹⁶⁾。

7. 心身のリラクゼーション効果

心地よい発汗をもたらす和温療法は心身をリラックスさせ、顔色・気分・食欲・睡眠を改善する。和温療法群（1日1回、2週間、10回施行）はコントロール群に比べて、リラックススコア、空腹スコア、食欲を亢進させる血漿グレリン濃度はいずれも有意に増加し、1日の摂取カロリーは有意に増加した²⁰⁾。

VII. 慢性心不全に対する多施設前向き比較試験

1. 多施設前向き比較試験（図15）

全国10施設が参加して実施した⁴⁾。和温療法を10回（1日1回、2週間）施行すると、コントロール群（薬物療法のみ）に比べて和温療法群（薬物療法+和温療法）で臨床症状は有意に改善し、血漿BNPは有意に低下した。また心胸郭比、左室拡張末期径、左房径は有意に縮小し、左室駆出率は有意に増加した。この多施設比較試験で和温療法の安全性と有効性を確認した。

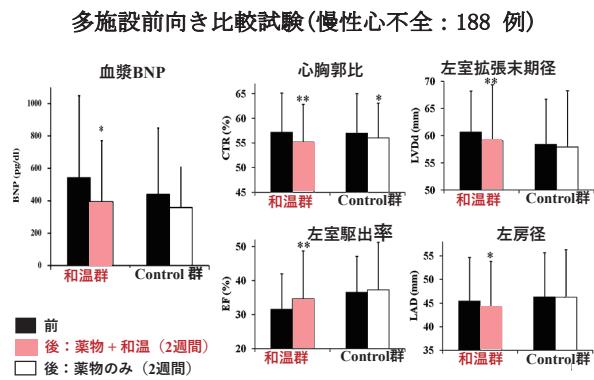


図15 慢性心不全に対する前向き多施設比較試験（全国10施設）

2. 多施設前向き無作為比較臨床試験（図16）

日本心臓財団と東大TRセンターの支援を受けて全国19施設が参加して、重症心不全に対する安全性と有効性を検討した⁵⁾。薬物療法単独群に比べて薬物療法に和温療法を10回上乗せした和温療法群で、自覚症状、6分間歩行、心胸郭比はコントロール群に比べて有意に改善した。安全性も再確認された。

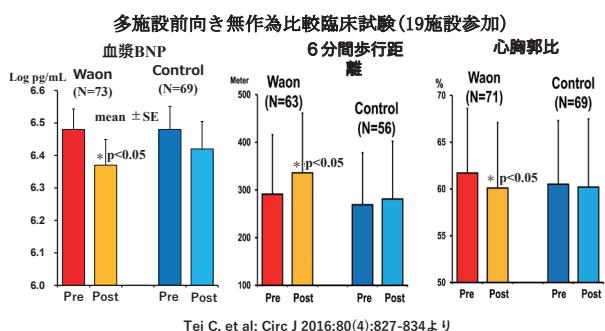


図16 慢性心不全に対する和温療法（10回）の多施設前向き無作為比較臨床試験（全国19施設）

3. 多施設前向き無作為比較臨床試験のサブ解析

Mayo Clinicでサブ解析を施行した結果、和温療法群の血漿BNPはACE阻害薬orARBの使用群において非和温療法群よりも有意に低下した。糖尿病や高血圧の合併例or強心薬を投与中の心不全では、和温療法群で血漿アルドステロンの値が有意に低下した。また腎機能低下のある心不全例では、和温療法群で血漿CNPが有意に低下した。

以上の結果から血管内皮機能障害を有する心不全において、和温療法の効果はより大きいことが示された²¹⁾。

補足：Mayo Clinicにおけるクロスオーバー試験

Mayo Clinicに大型遠赤外線サウナ治療室を設置し、NYHA III度の慢性心不全患者に週3回、3週間（薬物療法+和温療法）の施行を行った後、次の3週間で和温療法群とコントロール群（薬物療法のみ）の治療をクロスオーバーさせて比較した。つまり、和温療法群はコントロール群へ、コントロール群は和温療法群へと変更した。このクロスオーバー試験の結果、和温療法の安全性と有効性が確認された²²⁾。

VIII. 心不全に対するサウナのシステムティックレビューおよびメタ分析

二つの海外の研究グループがサウナに関するシステムティックレビューとメタ分析を報告している。一つは南米ブラジルの研究グループ⁶⁾で、もう一つは北欧スウェーデンの研究グループ⁷⁾である。これらのグループはそれぞれ、心不全に関連するサウナを用いた研究を調査し、適格な基準を満たす論文を抽出してシステムティックレビューとメタ分析を行った。その結果、和温療法は心不全における血漿BNP、血漿ANP、左室駆出率、心胸郭比(CTR)を有意に改善することが明らかにされた。

IX. 閉塞性動脈硬化症(ASO)に対する和温療法の効果

ASOは心不全と同様に高齢化社会で増加している疾患であり、運動可能なASO患者には運動療法によって耐用能(歩行距離)の増加が見られる。しかし、Fontain分類III～IV度のASO患者には運動療法の実施は困難である。和温療法はこれらの患者にも容易に施行でき、有効性を示す。図17はASOの連続20例(Fontain分類II度10例、III度4例、IV度6例)に対して和温療法を1日1回、週5回、10週間、合計50回施行した結果を示して

おり、疼痛、足関節/上腕血圧比(ABI)、6分間歩行距離、下肢血流量はいずれも有意に改善したことを見ている(図17)²³⁾。

また、コントロール群(薬物療法のみ10例)と、薬物療法に和温療法を追加した和温療法群(11例)との比較では、和温療法施行6週間後(和温療法30回後)において、下肢疼痛、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発現量がコントロール群に比べて有意に増加した(図18)²⁴⁾。

これら2つの臨床研究において、和温療法による有害事象は1例も観察されず、和温療法が重症下肢虚血の患者にも安全に施行できることが確認された。和温療法により長期予後の著明な改善を示した重症下肢虚血の1例(図19)

本症例は64歳の男性で、糖尿病を有する既往歴がある。間欠性跛行の症状が1年間続いた後、安静時の疼痛が現れ、さらに足指に潰瘍が生じたため入院した。左右の大脛動脈および膝下動脈にバイパス手術を施行したが、足指の潰瘍は進行し、右第1, 2, 3, 4足指および左第3, 4足指の切断を余儀なくされた。切断後も疼痛は継続し、右第1足指の切断部位に生じた潰瘍が次第に悪化し、右下肢の切断を勧められたが、患者はこれを拒否し、和温療法を受けるため関東から転院した。

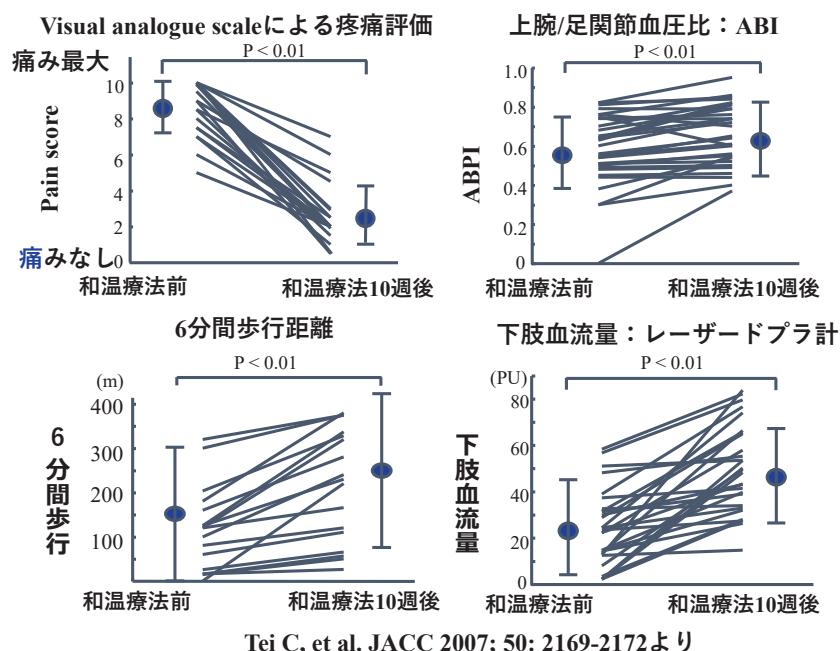


図17 閉塞性動脈硬化症に対する和温療法10週後(50回施行)の効果

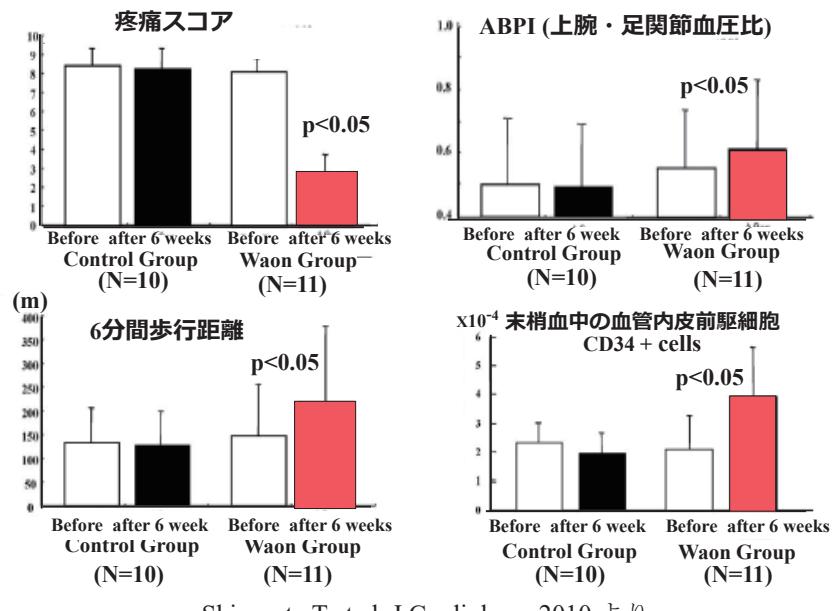


図18 閉塞性動脈硬化症前向き無作為比較試験（和温療法6週間:30回）



図19 閉塞性動脈硬化症の重症例に対する和温療法の効果

転院時には安静時疼痛があり、右第1足指の切断部位の潰瘍（図19A）は深刻で、右下肢の足関節／上腕血圧比（ABI）は測定不能、左下肢のABIは0.81だった。和温療法の開始とともに疼痛は徐々に軽減し、3週間後（和温療法15回施行後）には安静時疼痛は消失し、5週間後に潰瘍は明らかに縮小した（図19B）。10週間後には潰瘍がほぼ消失（図19C）し、15週間後には完全に治癒（図19D）して退院した。退院後も鹿児島に滞在し、週2回の和温療法を外来で継続した結果、潰瘍の再発は全く見られず、8年経過後も症状の悪化は全く見られなかった。

和温療法は血管機能を改善し、血管新生を促進することで、難治性ASOに対する革新的な治療法であることを示唆する。

X. 和温療法の将来展望（表3）

1. 包括的リハビリテーションへの応用

和温療法は、治療法に求められる安全性、有効性、費用対効果、非侵襲性という4つの重要な要件を全て満たす革新的な治療法である。これまでにも様々な難治性疾患に対してその効果が確認されており、多岐にわたる臨床応用の可能性が示唆されている（表1）。しかし、現在和温療法が保険適用されているのは重症心不全のみであり、さらに低い保険点数が和温療法の導入・普及を妨げている実情がある。

このような状況で和温療法を普及するために、包括的リハビリテーションの枠組みの中で和温療法を適切に導入することが求められる。運動療法はリハビリテーションの基本的なアプローチであ

表3 和温療法の将来展望

1. 包括的リハビリに活用
 - ・リハビリ認定施設及び回復期リハビリ病棟に和温療法器を設置
 - ・運動不能 及び運動困難な心不全・下肢虚血、術後回復などに活用
2. 高齢者医療に活用
 - ・脳血流の促進—認知症の予防対策及び進行抑制、鬱気分の改善
 - ・フレイル対策 ・緩和ケア（Stage IV心不全、癌末期 etc）
3. 在宅加療 / 遠隔指導
 - ・患者宅に和温療法器を設置して和温入浴を遠隔指導で実施
 - ・QOLの向上と予後改善
 - ・再入院数の減少 ・医療費の軽減
4. 新規保険収載の適応拡大
 - ・治療抵抗性の疾患に多施設無作為比較臨床治験の実施
 - ・保険適応の拡大
5. 国内外への普及
 - ・日本発の非薬物的・非侵襲的治療法を世界中の患者に活用

るが、特にStage Dの重症心不全患者には適用が困難である。心不全治療では「生存期間の延長」と「生活の質（QOL）の改善」が主要な目標であるが、包括的リハビリテーションはこれらの目標達成に不可欠である。運動療法が可能な心不全患者には運動療法を、運動療法の実施が困難またはリスクを伴う重症患者には和温療法から開始し、運動可能な状況に応じて運動療法へ移行、あるいは両方を組み合わせることが望ましいと考えられる。また、カテコールアミン点滴静注を依存する重症心不全患者（Stage D）に運動療法の適応はないが、前述したように和温療法を導入することで、カテコールアミン点滴を離脱して自宅への退院を促進できた症例も多数報告されている。

リハビリ認定施設や回復期リハビリ病棟に和温療法器を設置することで、運動が困難な心不全患者、下肢虚血患者、術後回復期の患者などの治療に有効活用でき、自宅への早期退院を促進する可能性がある。和温療法は1回の施行に60分～70分を要するので、3単位のリハビリ点数を得ることができる。

2. 高齢者医療への応用

「人は血管とともに老いる」と言われるように、加齢とともに動脈硬化は進行する。これが老衰、虚弱、脆弱（フレイル）の増加につながり、これらは超高齢社会では避けられない問題である。フレイルが進行すると歩行が困難となり、日常生活動作の低下につながる。これにより食欲は減少し、栄養状態が悪化し、体重の減少が見られる。これらの結果、筋肉量の低下（サルコペニア）が発生し、基礎代謝が低下する。消費カロリーはさらに低下し、食欲の低下は進行し、フレイルの悪循環が止まらない。

和温療法はこのフレイルの悪循環を断ち切る上で極めて有用と思われる。和温療法により全身の血管から血管拡張物質のNOが産生され、抗動脈硬化作用を発揮し、全身の循環血流を促進する。そして、心地よい発汗をもたらし、顔色を良くして気分を爽快にする。さらに胃から食欲亢進物質のグレリンを分泌し、食欲を改善し睡眠も改善する。

高齢者が元気で長生きするためには血管の若返りが重要である。血管の若返りは、人生の若返り

である。病気の回復には血流を促進し、全身の組織に酸素と栄養を供給し、代謝を亢進することが重要である。全身の血管内皮機能を改善し、毛細血管の新生を増強する和温療法の意義は大きい。特に運動困難な高齢者の血管内皮機能の改善に有用である。和温療法の活用は急性期病院から回復期病院への転院を促進し、さらに自宅への退院を促進する。

脳動脈硬化は脳機能の低下をもたらし、認知機能低下を進行させる。認知症の予防や進行の抑制には脳血流の促進が重要である。和温療法は高齢者的心拍出量を増加させて脳血流を促進する安全な方法であり、脳機能の改善や認知症の進行抑制に有用と考えられる。特に軽度認知機能低下（MCI）の治療や進行抑制に和温療法の活用が期待される。

緩和ケアを必要とする症例は年々増加しているが、治療方法は限られている。安全で心地よい発汗をもたらし、気分を爽快にする和温療法は、緩和ケアの患者に福音をもたらす可能性がある。医療効率にも優れているため、和温療法の活用は大いに期待される。

3. 在宅加療／遠隔指導への活用

超高齢社会を迎える中、高齢者心不全や下肢虚血の症例は急速に増加している。多くの高齢者は、可能な限り自宅で過ごすことを望んでいる。患者宅に和温療法器を設置し、遠隔指導により和温療法を実施することで、QOLの向上と予後の改善に貢献することができる。その結果、再入院数の減少、医療費の削減が見込まれる。

4. 新規保険収載の適応拡大

和温療法は多彩な臨床応用を持つ（図20）。これらの疾患の多くは標準治療に治療抵抗性を示しており、和温療法はこれらの疾患に顕著な効果を示すことがこれまで確認されている。RCTを実施し、エビデンスを得て保険適応の拡大が望まれる。CFS/ME（慢性疲労症候群／筋痛性脳脊髄炎）²⁵⁻²⁷⁾、線維筋痛症・慢性疼痛^{28, 29)}、シェーグレン症候群³⁰⁾、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症、パーキンソン病、微小血管狭窄症、術後イレウス、更年期障害や冷え性などの難治性疾患に対しても、和温療法が顕著な効果を発揮することが

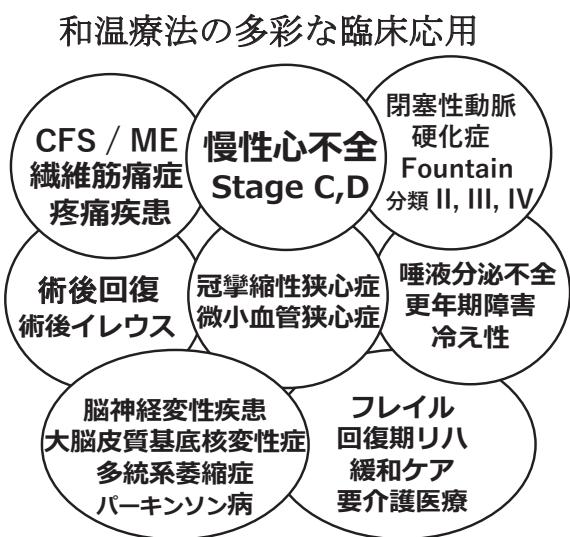


図20 和温療法の多彩な臨床応用

確認されている。これらの疾患を保険収載するためにはRCTが必要であり、各分野の専門家と協力して積極的に取り組む必要がある。

5. 国内外への普及

非薬物的かつ非侵襲的でありながら、安全かつ医療効率に優れた和温療法は、幅広い疾患に対して、人種を超えて効果を発揮する可能性を秘めている。難治性疾患の増加は、先進国だけでなく発展途上国においても年々顕著であり、これらの国々も高齢社会へと移行するのは避けられない。患者に福音をもたらす可能性のある、簡便な和温療法を世界中に普及させることの意義は非常に大きい。

謝辞

これまでの研究にあたり、恩師である田中信行先生をはじめ、多くの施設の先生方及び医療スタッフの皆様から多大なご支援とご協力を賜りました。特に、霧島リハビリテーションセンター、南風病院、鹿児島大学第一内科、メーヨクリニック心臓部門およびリハビリテーションセンター、獨協医科大学心臓血管内科の先生方及び医療スタッフの皆様には、深甚なる感謝の意を表します。

文献

- 1) Tei C. Waon therapy: soothing warmth therapy. *J Cardiology* 2007; 49: 301-304.
- 2) 鄭 忠和：日本で開発された治療法「和温療法」. *日本循環器学会専門医誌* 2014; 20: 123-130.

- 3) 鄭 忠和, 宮田昌明, 田中信行. 和温療法: 心不全に対する革新的治療. *Journal of Cardiology Japanese Edition* 2011; 6: 6-18.
- 4) 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.
- 5) Tei C, Imamura T, Kinugawa K, et al. Waon therapy for managing chronic heart failure: results from a multicenter prospective randomized WAON-CHF study. *Circ J* 2016; 80: 827-834.
- 6) Rocha Conceição LS, de Queiroz JG, et al. Effect of Waon therapy in individuals with heart failure: a systematic review. *J Cardiac Fail* 2018; 24: 204-206.
- 7) Källström M, Soveri I, Oldgren J, et al. Effects of sauna bath on heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2018; 41: 1491-1501.
- 8) Tei C, Horikiri Y, Park JC, et al. Acute hemodynamic improvement by thermal vasodilation in congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91: 2582-2590.
- 9) Tei C, Toyama Y, Horikiri Y, et al. Effect of thermal vasodilation on coronary blood flow and myocardial metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1994; Suppl: 258A.
- 10) 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: 343-345.
- 11) Kihara T, Miyata M, Fukudome T, et al. Waon therapy improves the prognosis of patients with chronic heart failure. *J Cardiol* 2009; 53: 214-218.
- 12) 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: 1083-1088.
- 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* 2002; 39: 754-759.

14) 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: 722-729.

15) 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: 463-470.

16) 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* 2012; 76: 1712-1721.

17) Kuwahata S, Miyata M, Fujita S, et al. Improvement of autonomic nervous activity by Waon therapy in patients with chronic heart failure. *J Cardiol* 2011; 57: 100-106.

18) 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: 1146-1151.

19) Fujita S, Ikeda Y, Miyata M, et al. Effect of Waon therapy on oxidative stress in chronic heart failure. *Circ J* 2011; 75: 348-356.

20) Masuda A, Nakazato M, Kihara T, et al. Repeated thermal therapy diminishes appetite loss and subjective complaints in mildly depressed patients. *Psychosom Med* 2005; 67: 643-647.

21) Ichiki T, Burnett JC, Scott CG, et al. Neurohumoral modulation during Waon therapy in chronic heart failure: subanalysis of Waon-CHF Study. *Circ J* 2017; 81: 709-716.

22) Basford JR, Oh JK, Allison TG, et al. Safety, acceptance, and physiologic effects of sauna bathing in people with chronic heart failure: a pilot report. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90: 173-177.

23) Tei C, Shinsato T, Miyata M, et al. Waon therapy improves peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2169-2172.

24) Shinsato T, Miyata M, Kubozono T, et al. Waon therapy mobilizes CD34+ cells and improves peripheral arterial disease. *J Cardiol* 2010; 56: 361-366.

25) Masuda A, Kihara T, Fukudome T, et al. The effects of repeated thermal therapy for two patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2005; 58: 383-387.

26) Munemoto T, Soejima Y, Masuda A, et al: Increase in the regional cerebral blood flow following Waon therapy in patients with chronic fatigue syndrome: a pilot study. *Intern Med* 2015; 56: 1817-1824.

27) Amano K, Yanagihori R, Tei C. Waon therapy is effective as the treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Jpn Soc Balneol Climinal Phys Med* 2015; 78: 285-302.

28) Matsushita K, Masuda A, Tei C. Efficacy of Waon therapy for fibromyalgia. *Intern Med* 2008; 47: 1473-1476.

29) Masuda A, Koga Y, Hattanmaru M, et al. The effects of repeated thermal therapy for patients with chronic pain. *Psychother Psychosom* 2005; 74: 288-294.

30) Tei C, Orihara K, Fukudome T. Remarkable efficacy of thermal therapy for Sjogren syndrome. *J Cardiol* 2007; 49: 217-219.

東京大学橋渡し研究と和温療法

自治医科大学 学長 永 良 三

はじめに

第1回和温療法学会学術集会の開催を、鄭会長をはじめ関係の皆様方に心よりお祝いを申し上げます。和温療法との関りは、2010年頃だったと思います。和温療法の橋渡し研究をお手伝いしたことが始まりです。本日は、日本の橋渡し研究の背景や、当時の臨床研究の課題について、お話ししたいと思います。私自身、現在、和温療法を積極的に行っているわけではありませんが、和温療法の有用性は、昔から認識しており、いずれ広く受け入れられるだろうと確信しております。

1 科学技術の変化と橋渡し研究

橋渡し研究は、2000年頃から注目されるようになりました。1997年に「医薬品の臨床試験実施の基準に関する省令」、すなわち新GCPが制定されました。しかし新GCPはハードルが高く、国内での治験の実施件数が激減しました。また2004年に国立大学が法人化され、法人化に伴い運営費交付金が毎年削減されるようになりました。すると大学が収入源を持たなければならず、知財の確保や大学ベンチャー育成の重要性が高まりました。そのために基礎研究と実用化を橋渡しする研究に関心が集まつたのです。

もう一つの背景は、生命科学の変化です。それまでの分子、細胞、器官レベルの研究の成果を、より横断的にとらえて統合する時代となつたのが2000年直前でした。米国中心に Translational Research が注目されたのですが、日本語の橋渡し研究は、Translational Research の訳語です。2003年には、文科省が国立大学の橋渡し研究を奨励し始めました。一つ橋の総合学術センターで、国立大学の病院長を集め、1施設10分間で橋渡し研究を報告するよう求められました。

大学のあり方は、時代の技術、産業、科学の影響を受けます(図1)。例えば、産業革命によって

蒸気船ができると軍事技術も発達する。アジアではアヘン戦争やペリー来航となり、一部の国は支配されてしまった。そこで明治維新が起こり、帝国大学が設立されました。大正時代には、ハーバー・ボッシュ法というアンモニアの合成法が発明され、火薬や肥料を簡単に作れるようになった。これで工業や農業が発達し、同時に第一次大戦が起こった。戦争の時代には、科学技術の重要性が認識され、大学や研究所でビッグサイエンスを進める時代になった。有名なのはドイツのカイザー・ヴィルヘルム協会、今のマックスプランク研究所です。米国では、カーネギーメロン大学で大型研究が始まります。その刺激で、日本は理化学研究所を設立しました。その後、第二次大戦が始まり、科学も進歩します。戦後は原子力、トランジスタ、コンピュータ、ロケット工学などの技術を基に、冷戦がはじまる。しかし冷戦終了前から情報通信革命がおこり、これによって冷戦が終結し、日本はバブル崩壊。経済状況が悪くなつたので、国立大学法人化が2004年に行われたという経緯です。科学もプラグマティックになりました。コンピュータの発達もあり、研究は真理の探究だけではなく、現象の原因を探ったり、未来を予測したりする重要性が高まり、そのために橋渡し研究が注目されたのです。

2 臨床医にとっての橋渡し研究

原因の理解と未来の予測は、臨床医にとっては日常的なことです。メカニズム研究は人間の理解に重要です。しかし、それが診断や治療法にどう生かされるかを問わねばならず、社会に実装して維持するには産業化が必要です。科学の考え方が変わるなかで、国は大学の面倒をすべては見られないことを宣言しました。これが国立大学法人化でした。最近は、情報化と国際化が進み、AIなどの情報技術が大きく発達しました。この後、何が来るのか、我々は常に考えておかないといけない。

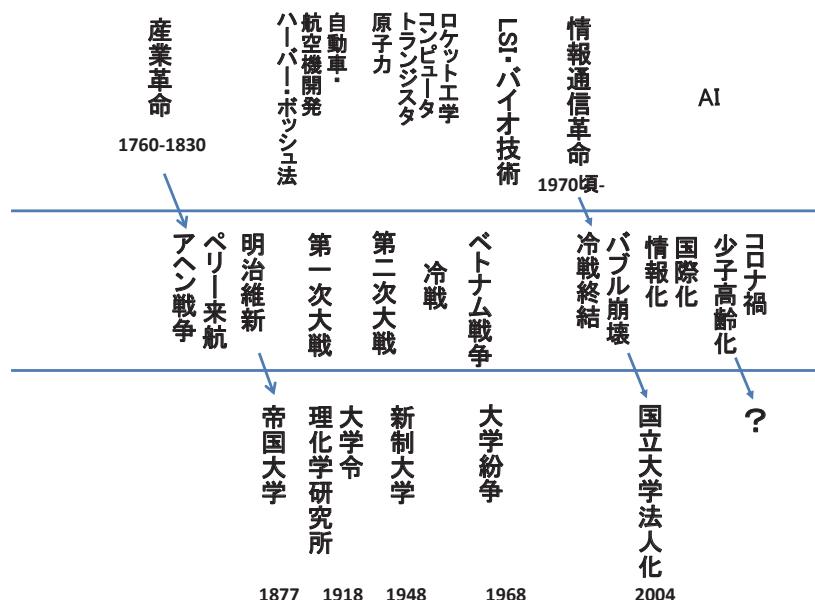


図1 科学と社会とアカデミアの運動

医学研究の原型は、人道主義であり、ヒポクラテス医学として知られています。これは患者さんに寄り添う医療ですが、ヒポクラテス医学は水や空気の汚染にも注目しました。今でいう公衆衛生学です。また経験的な医療を行いつつ、現場の医師は解剖から学びました。ヒポクラテス医学は、19世紀初めまで医学の本道でしたが、19世紀前半は、物理学と化学の大革命の時代でした。ファラデーの電磁誘導やリービッヒの有機化学など19世紀の前半の成果です。そうした発展を見ながら、医学は変わらなければならぬと、ドイツのヴァンダーリッヒ、ウィルヒョウ、ヘルムホルツなどの若手医学者が唱え、近代医学革命が起ります。物理学と化学に基づく生理学を作る、生理学の基盤の上に臨床医学を構築するという方針でした。実際、ウィルヒョウの細胞病理学、続いて細菌学が発展し、近代医学が成立しました。第二次大戦後はDNAの発見、80年代は遺伝子工学・分子生物学が発展したのですが、90年代になると、要素還元的な医学研究から、分子・細胞レベルの現象だけでなく、生理学や臨床医学を結びつける研究も重視されました。

もう一つの大きな動きは、大規模臨床試験でした。メカニズムはともかくとして、治療が有効か否か、実態を可視化して、観察した現象が、たまたまか、必然性があるのかを評価するのがEBM

です。要素還元的な分子細胞レベルの研究とEBMは全く異なる考え方と方法論によりますが、これも21世紀の医学研究では連携します。とくに2000年代にはヒトゲノムが解読され、ビッグデータを用いて、個別化あるいは層別化する医療、いわゆる精密医療 Precision Medicine が謳われます。和温療法も、有効性の検証だけでなく、どういう人にどのような効果があるかが重要です。そのためには、たくさん的人に使ってもらい、多角的に研究を進めていただきたいと思います。

橋渡し研究で繰り返し言わるのは、動物実験でよい結果であっても、その先にある死の谷です。市場を形成するためには、臨床研究をどのように進めたらよいか工夫が必要です。そこには法律、制度、インフォームドコンセントなどの倫理の問題があります。しかし臨床研究の設計を含めて、これらを全て研究者が自ら行うことは難しい。したがって組織として臨床研究を支援する仕組みを作り、死の谷を越えて行くことを、世界中の人を考えたわけです。それまでの大学は動物実験ぐらいまででした。中には実験室でうまくいったことを、直ちにベッドサイドで行っていた研究者もいました。それは進歩のように見えますが、明らかに倫理的問題があります。そのため倫理ガイドラインの整備が必要であり、研究支援体制、人員、研究の根拠、それらをすべて揃えて、科学的妥当性と倫理的妥

当性を備えた臨床研究ができます。これらの重要性が分かってきたのが、2000年代でした。

3 日本の医薬品・医療機器産業

日本はこれらの総合的な臨床医学研究を支える体制作りに大きく遅れました。1993年頃に、エコノミスト誌は、日本の製薬企業を「Drugs in Japan : Too small to compete！」と指摘したことがあります。風刺画で、世界のビッグファーマはポケットに溢れるほど候補薬を開発していたのですが、日本は小人として扱われていました。研究開発費の確保はEBMが担いました。RCTでエビデンスを作ると、世界の市場を席捲できました。日本は臨床研究を軽視して、エビデンス作りに遅れたために資本の蓄積ができなかったのです。また小さな製薬企業が多く、合併することもまま、自分たちの小さな組織を守ってきました。その結果が「失われた30年」です。30年前に、海外は日本をこのように見ていたことを直視する必要があります。

日本人は、ものづくりは得意ですが、付加価値をつけるのは不得手です。よい製品ができるても、高額過ぎたら市場に出ない。必要以上に高品質でもいけない。開発製品がいかに科学的に高いレベルでも、効果がなかったり、簡単な技術と同じ効果であれば、意味はない。学術的に意味があるのか、他の技術との比較、社会的な意味、医療の質や医療費への影響、患者さんのQOL改善などを評価しなければならない。こうして複眼的に意味を検討しながら、付加価値をつけていくことは極めて重要です。

現在、GoogleやAmazonなどのGAFAが巨額の資産を有していますが、GAFAはものづくりというより、信用と情報で無形資産を蓄えました。しかし日本の企業は、ものづくりに長けても、ものに付加価値を加えられない。医療機器や医薬品は無形資産の塊です。同じような薬剤で同じ効能があるといっても、エビデンスの有無によって、社会的な信用は異なります。

無形資産はScalability、Sunk、Spillover、Synergyの“4S”が特徴とされます。Scalabilityというのは、スケールを拡張できるということ、Sunkとは、失敗

して焦げ付くこともあること、Spilloverはおこぼれです。こういう活動の周辺には色々な人が集まっていますから、よいアイデアは拡散する。一人ひとりがゼロから発明しなくとも、上手くいった人に触発されて、発展する効果がある。さらに協働するとSynergy効果があります。こういうことを国や地域で進めていかないといけない。それはまさに医療機器や医薬品開発の重要なポイントです。ハイリスク、ハイリターンですけれども、SpilloverやSynergyなど思いがけない展開もあります。和温療法についても、学会で意見交換をしていけば、新しいアイデアがひらめくと思います。

医薬品の輸出入差額は、これまでさほど大きくなかったのですが、最近は4兆円の輸入超過です。医薬品開発についていえば、バイオ医薬品をほとんどの企業が取り組んでいません。もう一度、医薬品開発のあり方を整備すること、ものを作りながら意味を見つけること、学術的、臨床的、社会的な意味が価値を与えるのです。そのためには一人ではなく、チームで取り組まなければできません。

最近は未病ということも言われます。医師にとっては、単にプレクリニカルな状態ですけれども、病院や診療所を受診していない患者さんにとっては、健康だと思っていたら突然病気になってしまう。つまりこうした患者さんから見たときには未病であり、医療者が丁寧に見ている方については、プレクリニカルということだと思います。そのため自宅で健康や病気の管理をできるシステムを作ることは大きな意味があります。できればこれらの点についても、研究開発の中で考えることが重要です。

4 東京大学の橋渡し研究

東大の病院長時代ですが、医工連携をしようということになり、東大病院の空いたスペースに医学部と工学部で共同研究ができるチームにスペースを貸し出すことを始めました。さらに2008年から5年間、文科省の橋渡し研究拠点に採択され、東大病院を中心に医科学研究所、工学部が同じテーブルについて、合同でプログラムを作りました。工学部に行って、シーズの話を聞いて回りました。また、再生・細胞医療やウイルス医療のた

めのベクター・細胞調整室を医科学研究所と東大病院の両方に作りました。研究者は、低分子化合物、ペプチド、核酸治療、細胞製剤、医療機器など、多くのプロジェクトを抱えていました。とくにPMDAのスタッフに出向してもらい、薬事申請の手伝いをしていただきました。

最も注目されたのは、現在、東大医科研におられる藤堂具紀先生の、悪性膠芽腫に対する変異ヘルペスウィルス療法でした。ヘルペスウィルスは神経細胞に感染しますが、いくつかの遺伝子に変異を加え、癌細胞だけで増殖できるようにすると、強力な癌治療法となります。健常細胞ではウイルスは生存できず、癌細胞を破壊するところがポイントです。この治療を数例の再発悪性膠芽腫に実施したところ、有効な症例があったことから、大変有望と考えられました。すべての症例に有効でなくとも、予後の極めて不良な疾患で、時に有効であれば、橋渡し研究として育てる必要があります。この治療は、特例承認を得て、現在、有効性を確認しています。恐らく藤堂先生が研究を始められてから30年近く要したと思います。そのくらい息の長い研究によって、新しい治療法の意味が分かり、社会的なインパクトも生まれるのであります。

そのほか、工学部の片岡一則先生のナノ粒子を使った癌治療薬も注目されました。癌の病巣は血管の透過性が高い。ナノ粒子に抗癌剤を結合して投与すると、全身臓器に障害を与えずに、癌細胞特異的に効果があるのではないかと期待されています。また癌組織ではpHが低下しているので、pH応答性の高分子ミセルを作る。すると病巣で抗癌剤が溶出されるというアイデアもあり、動物実験では、アドリアマイシンを含むものはかなり有望でした。

再生医療にも多くの研究者が取り組みました。iPS細胞前の時代でしたから、間葉系の細胞を使っていました。口腔外科では、患者さんの歯槽骨を再生して、インプラントを植える計画でした。高齢者は、インプラントを植えるにも歯槽骨がない。そこで軟骨を間葉系細胞から作って、小さな欠損部を埋める手術をする。

口腔外科、耳鼻科では、小耳症や気管狭窄に応用できるようです。口唇口蓋裂の治療も可能かもしれません。iPS細胞を用いた研究では、江藤浩之

先生の血小板研究を支援しました。これはiPSから作った血小板の機能を証明するところまでお世話をしました。臨床治験が終了したのは、トレハロースによる腹膜の術後瘻着防止で、これはすでに現場で使用されています。

臨床試験のお世話をしました。小児用の体外式補助人工心臓は、この橋渡し拠点から薬事承認に進み、薬事承認されました。私自身も、フクダ電子さんにお願いして、12誘導心電図からベクトル心電図を作ってもらいました。最近は心電図を読めない医師が多い。特に右室肥大や右室負荷、肺動脈血栓塞栓症、右室梗塞、後壁梗塞などは、よく見落とされています。これをベクトル心電図の回転方向が分かるようにして、スカラーとベクトル心電図の両方を見ながら学習をするシステムです。しかし今の診療報酬体系では、こうした開発をしても経済的インセンティブがないのが問題です。

5 和温療法の禁忌条項と橋渡し研究における適応拡大

橋渡し研究は、他大学のシーズのお世話をすることも求められています。和温療法の話を伺い、これをまず先進医療へ申請できなかと考えました。既に鄭先生の研究で、NYHA重症度やBNPの改善が示されました。1994年の論文では、DCM9例で、冠動脈血流と全身の血管抵抗が改善しています。また多施設の前向き試験の112例でも明確な結果が出ており、さらに最近では、システムックレビュー・メタ解析で効果が認められました。しかし和温療法器の添付文書に、心不全は禁忌と書かれていました。そこを解除しないままに、先進医療を持って行くことはできないと厚労省から指摘され、最終段階で不首尾に終わりました。医療機器の添付文書は、心不全を禁忌とする慣習があるのだそうです。このため禁忌を外すための治験が必要になりました。こうしたことも含めて、研究者には規制に関する勉強も重要なことを思い知らされました。

禁忌にも関わらず現場で使用している機器や薬剤は、かつてよく見られました。これは医師の裁量と考えられていたのですが、医療事故が起こると大きな問題となります。実際、2014年にプロボ

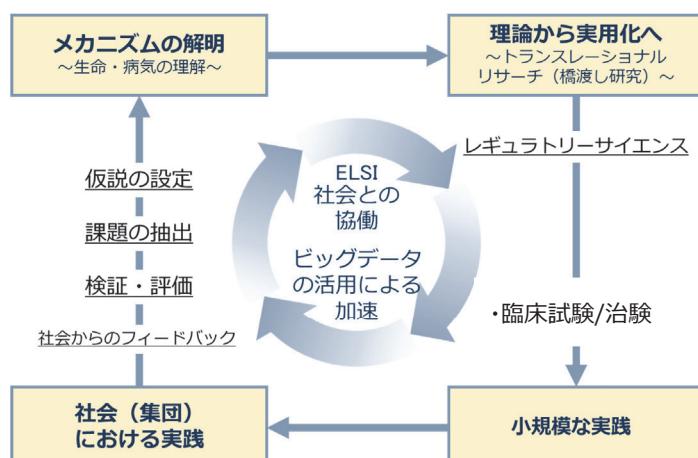
フォール事件が起こり、適応外使用に対する規制が厳しくなりました。和温療法の経験から学んだのは、適応拡大や禁忌条項を見直すのも、橋渡し研究の大事な仕事だということです。

当時、非常に即効性の高い β 遮断薬で、頻脈抑制に有効なランジオロールが、話題になっていました。術後の頻脈のみが適応で、心不全は禁忌でした。しかしある日、ICUを回診していたときに、ベテランの循環器医が、心不全患者の頻拍にランジオロールを使っていることに気づきました。プロポフォール事件の前でしたが、事故が起これば法的責任は免れません。そこで回診後、直ちに小野薬品に電話をして、禁忌を外して心不全を適応疾患とする治験を持ちかけました。すぐに治験のプロトコールと体制を作り、私自身がPMDAと面談してきました。東大橋渡し拠点に派遣されていたPMDAの職員も、大学側のメンバーとして面接を受けました。ご承知のようにランジオロールは半減期が非常に短く、 β 1受容体遮断による心拍抑制作用が非常に強い薬剤です。半減期はプロプラノロールよりもはるかに短い。また β 遮断薬では血圧低下が問題となります、ランジオロールはあまり血圧が低下しない。そこで、頻拍性心房細動の心不全の患者さんを対象として、ジゴキシンとランジオロールのどちらが早く心拍数を低下させることができるかという治験を行いました。長期的予後はわかりませんが、ランジオロールは心不全にも適用できることを示すことができました。

このプロジェクトは、小野薬品に電話をしてから、治験を実施し、論文と学会発表を同時にい、薬事承認まで3年余りでした。これはPMDAの承認案件でも最短に近いと思います。こうしたシステムをしっかりと活用することが大切だと思います。

6 医学研究の循環知

医学研究の基本はメカニズムの解明ですが、そこで構築した理論を実用化へ発展させるのが橋渡し研究です。まず小規模な実践に持っていくのですが、そのために、まず高度先進医療や治験の審査を受ける必要があります。昔の研究者は、メカニズムを解明して動物実験でよい結果が出ると、今行われているような手続きを行わずに、ベッドサイドで実施していました。これは倫理に反します。しかし先進医療や治験を経て社会実装をしても、これでゴールではありません。社会の中に大規模に実装して検証すること、また残された課題を抽出して、新しい仮説を立てる、そのうえで再びメカニズムの解明を行う。一連の研究は必ずしも基礎研究から始まるわけではなく、しばしば大規模な検証が契機になって基礎研究が始まり、新しい診断や治療法が開発されることもあります。この循環の中心には、“ELSI”、すなわち ethic、legal、social issues があり、社会との協働が必要です（図2）。当然、ビッグデータが必要になります。こうした基盤があつてはじめて、医療研究開発が進みます。



**実験室での計測、臨床現場での計測、社会的計測
—物理的意味、臨床的意味、社会的意味**

図2 医学知の循環

基礎研究→橋渡し研究→小規模な実践→大規模な実践→基礎研究の循環が重要。循環の中心には、倫理や法的・社会的課題への対応がある。

おわりに

図3は、医学の考え方を整理したもので、学生に医学総論を講義するときに使います。医学は異なる系譜の学術の集合です。基本的考え方も論理も異なります。これをきちんと勉強するのは容易ではありません。例えば基礎研究の多くは、メカニズムに基づく理解です。アカデミアで行う研究の主流ですが、これだけでは十分ではない。現実はどうなのか、理屈はともかくとして、有効なのか否か、有効のようにみえても、たまたまではないのかを検証します。これはEBMの世界です。一方で、ヒポクラテス以来のヒューマニズムに基づく医療があります。医療者が、患者さんの価値観や経験をよく理解して、患者に寄り添う医療です。さらに社会医学や行政からみた医学があります。これはSDGsの時代に重要です。これらの医学は、基本的な考え方だけでなく、歴史も方法も異なります。こうした異なる学術が集まって臨床医学が形成されるということ、それが統合的な医学の知ではないかと思います。基本には、人を愛するということが非常に重要で、人が好きであることが、臨床医学を学ぶうえで必須です。

最後に、これから医学研究には基礎研究が大事です。基礎研究をおろそかにしていけない。メカニズムの解明は常に基本です。そのうえでデータを用いた研究によって意味を評価する。和温療法も現実のデータをしっかり見て、統計医学、ビッグデータ、AIを駆使して、学術的意味と社会的意味、とくに患者さんにとって本当に役に立っているかを多角的に明らかにしていただきたいと思います。こうした現場の問題や、薬事承認問題、さらに医療のあり方、医療資源の配置、医療の効率などの研究をヘルスリサーチと言いますが、和温研究もヘルスリサーチとして進めることが大事だと思います。

研究においては、業績を上げることは大事ですけども、それだけではなく、一人ひとりの患者さんや市民の知る権利、自律的な判断に資することが何よりも大切です。このことを強調して、講演のまとめとさせていただきます。ご清聴ありがとうございました。

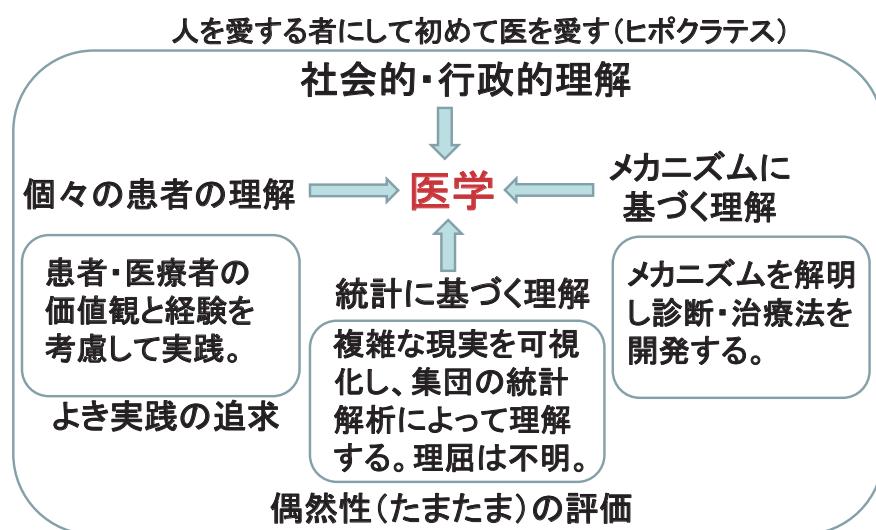


図3 医学の多文化性

すべて異なる系譜の学術である。医学を学ぶ上で、全体の統合が重要であり、基本はヒューマニズムである。

温熱療法の効果と体温とエネルギーの生化学

鹿児島大学名誉教授 田 中 信 行

はじめに

本誌は「和温療法学会誌」第1号という事で、和温療法について述べる前に、これまでの温泉や入浴の効用と、最近の温熱の生化学、体温とエネルギー産生の基本的関係について述べてみたい。

I. 入浴・温泉療法の歴史

1. 世界の温泉とその医学的利用

温泉の医学的利用は、広く紀元前の中国、エジプト、ペルシャ、ローマ時代から行われ、その鎮痛効果や創傷治癒、疲労回復、精神的リラックス効果が、骨折や外傷、脳卒中やリウマチの治療やリハビリに用いられて来た。

世界有数の火山帯を有するわが国でも、温泉の医学的効用は古代から知られ、自然界の動物から温泉治療を学んだとする「鹿教湯・鶴の湯」等の名称も残る。

近世においても、ドイツ、イギリス、フランス、イタリア、トルコを始めとする各国の有名温泉地 (Baden-Baden, Bad Nauheim, ExLevan, Abano, Pamukkale 等) では、温泉は入浴のみでなく飲泉、鉱泥浴、更に運動や森林浴、栄養療法とも組み合わされ、今も「保養地」「社交の場」として世界中から観光客を集めている。



図1 古いイギリスバース市の温泉



図2 玉川温泉 (強酸性泉で全て木造り)

サウナの起源：「和温療法」で用いられるサウナは、紀元前4-5千年にフィンランドのフィン族が始めたとされる。当初は食料貯蔵庫や燻製用の小屋の中で、焼いた石に水をかける熱蒸気浴 (ロウリュ) が起源とされるが、電気、ガスによる加温装置が発明され、世界に広く普及した。

フィンランドではサウナ浴後に白樺の枝で体を叩き、また時には雪の中に体を投げ出し、刺激健康法、自然療法とされる。しかし高温や頻回入浴のため、脳・心血管障害の発生も稀でなく、老人や病者には温度、時間の点でより温和な方法が望ましい。

2. 日本の温泉と温泉医学の歴史

日本も北は北海道から南は沖縄まで多彩な温泉があり、明治9年、東大病院に赴任したドイツのBelz教授は、草津温泉の効果を検討し、全国に温泉医療を広めた。

大正15年に東大物療内科、昭和10年に日本温泉気候物理医学会が設立され、また脳卒中後麻痺やリウマチ、外傷、戦傷の治療のため、昭和8年九大別府病院を手始めに、鹿児島大、岡山大、群馬大、東北大、北大の6つの温泉地「国立大学分院」が設置され、多くの治療や研究が行われ、全国各地からの患者で盛況を極めた。

3. 温泉医学からリハ医学へ：リハ医学講座の創設と和温療法の開発

私は昭和48年霧島分院に赴任し、多数の温泉効果の研究を行った。しかし医学の発展に伴い、文部省は全国の分院に温泉医学に代わる新分野への改組を指示した。

昭和56年、私は「疾病的医学」から「障害の医学」たるリハビリ医学を求めて米国に留学し、昭和63年、鹿児島大学に国立大初の「リハ医学講座」を創設した。

霧島分院は「霧島リハセンター」に改組し、温泉は「リハ医学の中の物理療法」に位置づけ、今日、脳卒中や心筋梗塞の早期リハの概念もリハ施設も広く全国に普及した。

和温療法の開発：平成3年霧島リハセンターで、鄭、堀切、東郷等は心不全に対する低温サウナによる「和温療法」を開発した。その後鄭は第一内科教授となり、本法の多彩な疾患への効果と、温熱療法の基盤たるNOやeNOS-mRNAに対する効果も解明した。

「和温療法学会」も発足し、温泉、温熱療法のリバイバルとして感慨深いものがあるが、近年、温熱や体温の生化学的基盤も解明され、「古き酒を新しき革袋に」盛る時である。

II. 温熱の生理と生化学

1. 入浴、サウナの生理学的効果

表1に入浴やサウナの効用を示すが、熱による全身の動、静脈、肺血管の拡張、血流改善、心拍出量増加が見られる。コラーゲン柔軟化、発汗、脱ストレス、浮力、生化学的作用等の複合的効果が発揮されるが、以下、我々のデータを中心に述べる。

入浴や「和温療法」では、深部体温の上昇が心臓の「後負荷、前負荷、肺血管抵抗」を下げ、血圧の低下、心拍出量(CO)増加を引き起こす。それは脳を含む全身の血流を改善し、筋、関節のコラーゲンを柔軟化し、運動療法の効果も高める。

脳温の上昇は視床下部の「温ニュウロン」を刺激し、自律神経性の血管拡張と発汗、また安眠、脱ストレスをもたらし、膀胱筋の弛緩は夜間頻尿を抑制する。

温泉や入浴では浮力や水の粘性抵抗が、脳卒中や運動器疾患のリハに有用だが、心不全では静水圧が問題で、和温療法ではその懸念のないサウナを採用した。

表1 温泉、入浴、サウナの効用

1. 血管拡張：動脈、静脈、肺血管の平滑筋の弛緩 (NO)
2. 心拍出量増加：Afterload 低下と反射性頻脈 (迷走N抑制)、O2供給・CO2排出
3. コラーゲン線維の柔軟化：関節、筋のコラーゲン線維の結合を弱め、ROM 改善
4. 発汗、安眠、脱ストレス：視床下部、脳温の上昇による
5. 膀胱平滑筋の弛緩：夜間の頻尿抑制
6. 浮力、水の粘性抵抗、静水圧：脳卒中、運動器疾患の水中リハ訓練
7. 温熱の生化学的作用：NO, HSP 産生、TRP チャネル免疫増強、Apoptosis

2. 温熱による静脈血ガス分圧、乳酸、ピルビン酸の変化

静脈血の鮮紅色化 - pO₂上昇と pCO₂低下：我々は入浴やサウナにより、顕著な「静脈血の鮮紅色化」を見出し、それは温熱療法の大きな基盤と思われる。図3の様に、入浴前の暗赤色の静脈血が、41度、10分入浴後は美しい鮮紅色となった。

図4は健常者35例の41度入浴後の変化を示すが、静脈血酸素分圧(pO₂)とpHは入浴後有意に上昇し、炭酸ガス分圧(pCO₂)は有意に低下し、それはサウナでも見られた。

これは温熱による末梢動・静脈やシャントの拡張によるものと思われ、それが後負荷を低下させて心拍出量を増し、末梢に十分な酸素を与え、炭

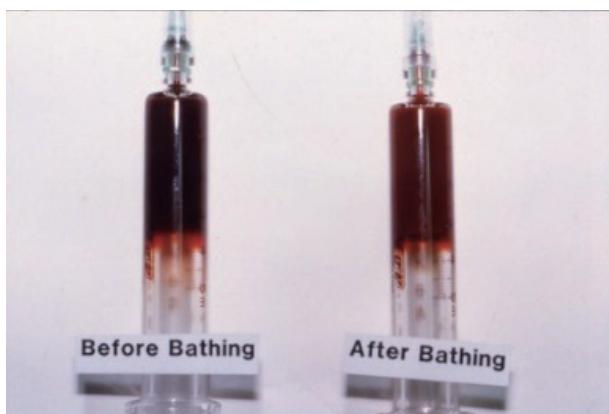


図3 41度入浴による静脈血の鮮紅色化

酸ガスや老廃物は排出される。その結果、静脈血は鮮紅色化し (pO_2 の上昇、 pCO_2 の低下)、もう組織の O_2 は十分で、 CO_2 はない、即ち組織の十分な好気的代謝化を示すものである。

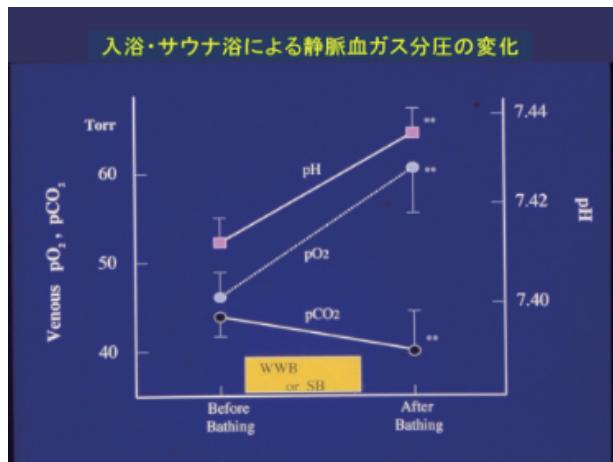


図4 入浴前後の静脈血 pO_2 , pCO_2 , pH の変化

乳酸、ピルビン酸の変化：ブドウ糖は解糖系で2分子のピルビン酸となり、ミトコンドリアに取り込まれる。好機的条件化ではピルビン酸はアセチルCoAとなり、TCAサイクルでATP産生に用いられるが、嫌気的条件では乳酸が産生される。

図5は鹿児島県指宿市の砂蒸し温泉であるが、温泉水で50度に加温された約50Kgの砂を全身に乗せるため、10分入浴で深部体温は2℃上昇し、COは1.6倍になる。



図5 指宿市砂蒸し温泉風景

静脈血 pO_2 の上昇、即ち組織の酸素化は入浴よりも更に強く、図6の様に静脈血の乳酸、ピルビン酸は入浴後優位に低下し、末梢組織の好機的代謝化を明らかにした。

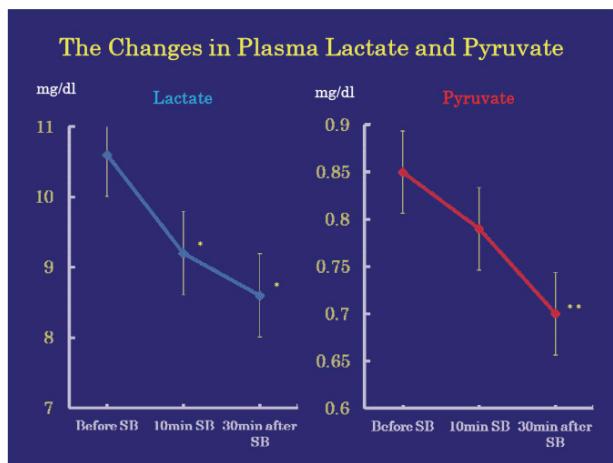


図6 砂浴による血中乳酸、ピルビン酸の低下

3. 腎機能の変化、消化管吸収能の変化

パラアミノ馬尿酸 (PAH) の尿中クリアランス法により検討した「腎血漿流量」(RPF) は、健常成人10名の検討で入浴後約40%有意に増加した。(図7)

一方、Na-Thiosulfate (NTS) クリアランス法で測定した「糸球体濾過量」(GFR) は不变で、糸球体濾過率 (FF) (GFR/RPF) は約20%低下した。それは糸球体輸入動脈と輸出動脈双方の拡張による糸球体内圧の低下を意味し、温熱の高血圧や糖尿病性腎症における糸球体保護作用が示唆された。

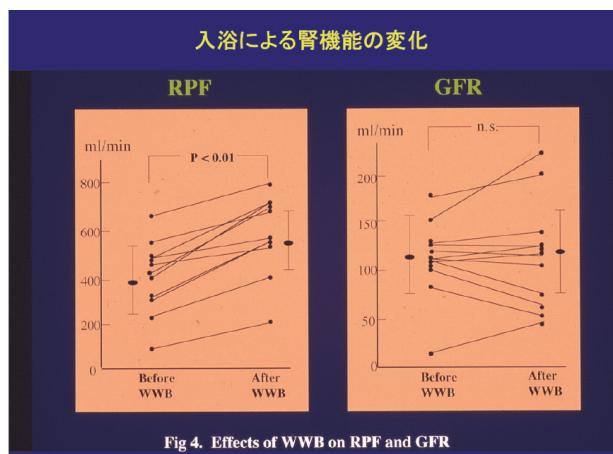


図7 腎血漿流量と糸球体濾過量の変化

腸管血流の増加から消化管吸収効率の改善も想定されたが、その報告はない。胃内容の停滞の影響を防ぐため、十二指腸カテーテルでAcetoaminophen (AAP) 450mgを直接十二指腸に注入し、注入後2分～20分までのAAPの血中濃度の変化を見た。

図8に示すように、入浴後はAAP濃度の上昇速度、最高濃度とも有意に上昇し、消化管血流の増加がAAPの吸収速度を高めたものと思われる。

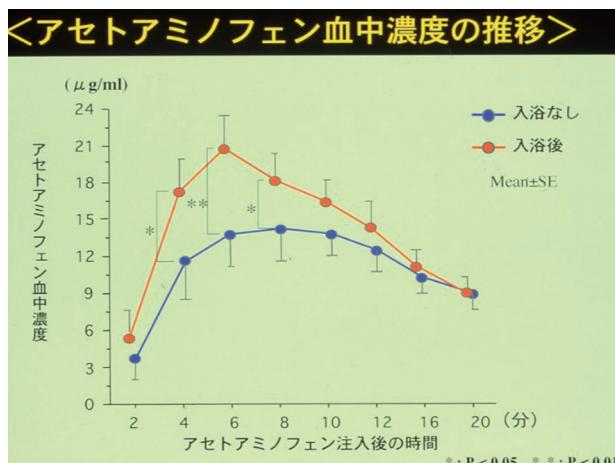


図8 AAPの消化管吸収能の変化

4. 肝のICG排出速度、最大膀胱容量

ICG排出率の変化：ICGは肝臓から特異的に排出され、その排出速度は肝血流を反映し、肝硬変、鬱血性肝で最も低下する。入浴後はCOの増大、消化管血流増加により、ICG排泄率も増加すると考えられたが、予想に反して入浴後約20%低下した。

その理由として、入浴後は消化管から門脈に流れる血流よりも、消化管から肝臓以外の胃、食道、脾静脈等への血流増加が推定され。実際、入浴後は門脈血流エコー速度の低下が報告されており、我々も同様の変化を観察した。

膀胱容量、膀胱内圧の変化：寒冷時の頻尿や過活動膀胱症状の悪化については多数の報告があるが、寒冷や温熱による詳細な膀胱機能の変化の検討は少ない。

我々はDisa社のCystmeryを用いて、脳卒中患者12名の腹部の「寒冷刺激」と41°C、10分「入浴後」の膀胱容量と膀胱内圧の変化を検討した。腹部の

寒冷刺激で膀胱容量の低下と内圧の増大が見られ、入浴後は容量が増加し、内圧は低下した（図10）。

これらの結果は、寒冷による「頻尿」と入浴によるその抑制、すなわち温熱による「膀胱平滑筋の弛緩」を示すものと思われる。

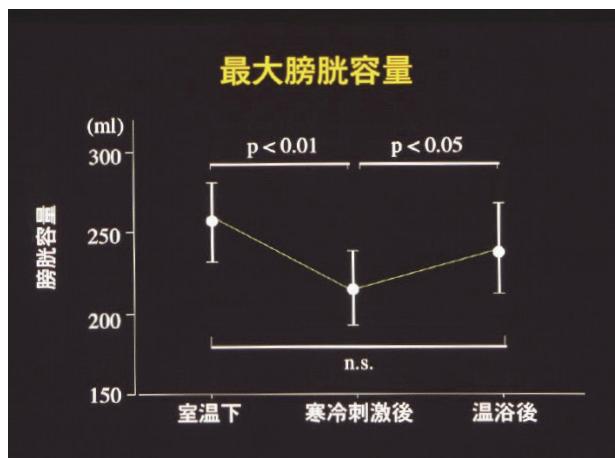


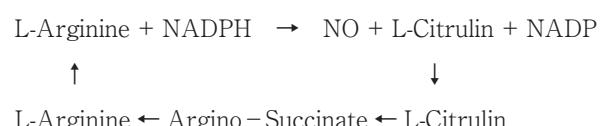
図10 寒冷刺激と入浴後の膀胱容量の変化

III. 近年の温熱の生化学 NOとTRPチャネル：二つのノーベル賞

1. 一酸化窒素 (NO)：熱による血管内皮のNO産生とシェアストレス

温熱性血管拡張は、Ach様物質の放出と言われたが、1998年、Furchtgott, Ignaro, Muradは、それがNO（一酸化窒素）によることを示し、ノーベル賞を受賞した。

NOは内皮由来血管弛緩因子 (EDRF) の本体であり、血管内皮のNO合成酵素 (eNOS) によりArginineから作られ、生じたL-Citrulinは再びL-Arginineに戻る。



NOは血管壁のGuanyl Cyclaseを活性化してCyclic GMPを産生し、それが血管平滑筋へのCaイオン流入を抑制し、血管が拡張する。更にNOはPGI2合成酵素も活性化して血管拡張を強め、増加した血流による内皮細胞への「シェアストレス」（ずり応力）が、更にNOを産生し血管拡張を高める。

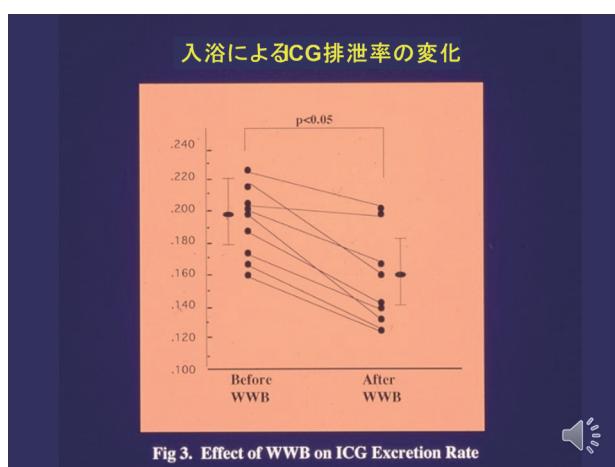


図9 入浴による肝ICG排泄率の変化

NOs には神経性、内皮性、誘導性の三種があり、NO には神経伝達や血栓形成、過酸化の抑制、殺菌、インシュリン反応の促進等、多彩な作用が報告されている。

冠拡張剤とバイアグラ：冠拡張性ニトロ化合物も NO の基質となり、血管で生成された Cyclic GMP が血管を広げるが、Phosphodiesterase (PDE) で分解される。

PDE の阻害薬バイアグラは、PDE 5を阻害して勃起を持続させ、ED 治療薬として著効する。心疾患ではニトロ剤が多用されるので、ED 治療薬との併用は過剰な NO の産生から過剰降圧の危険性があり、注意すべきである。

温熱による eNOS-mRNA の増加：鹿大第一内科の池田、鄭らは、繰り返し温熱刺激による心不全ハムスターの eNOS-mRNA や eNOS 蛋白、更に Heat shock protein (HSP) の誘導を報告し、サウナや湯治の長期効果の化学的基盤を示した。

HSP は蛋白変性の防止、免疫賦活作用もあり、高温の Hyperthermia は蛋白分解系の Caspase の賦活から Apoptosis を誘発し、がん治療に用いられる。

2. 温度感受性 TRP チャネル：バニロイド受容体

高温も低温も生命に直接影響するため、温度センサーは非常に原始的な動植物から備わっている。多くの臓器に温度閾値の異なる複数の温度感受性チャネル「Trancient Receptor Potential」(TRP)

が見出され、2021年 D.Julius 教授と A.Patapoutian 教授がノーベル賞を受賞した。日本でも生理研の富永真琴教授らが研究に参画し、それらが細胞機能や体温維持、血流を介した機能の調節に重要なことも判明した。

いずれも Na や Ca イオンの透過性を調節し、温熱による細胞の代謝や分裂機能を変化させており、温度閾値や臓器特異性から TRP V1, V2, V3, V4, TRPM8 等多くのチャネルが見出された（表 1）。これらは温度のみならず、多彩な化学物質・物理刺激のセンサーとして生体機能の維持、調節に関わり、漢方や針灸効果の基盤としても注目される。

V は Vaniloid の頭文字で、最初に見つかった TRPV1 の刺激薬、唐辛子の辛味成分カプサイシンが Vanillyl 基を持つためである。その興奮は神経末端から Substance P を放出し、熱感と痛み、血管拡張を惹起する。味覚では辛味を惹起し（英語の hot は辛いと熱い二つの意味がある）、胡椒のピペリンや生姜のジンゲロン、ワサビにも反応する。細胞障害を起こす43°C以上の高温で作動するため、侵害刺激受容体でもある。

TRPM 8 は逆に寒冷に反応し、メントールでも賦活され、皮膚に塗ったり、アイスクリーム等に加えられて特有の冷感を引き起す。

30°C以上の温帶域では TRP V3, V4 チャネルが常に NO を産生し、また血管内皮シェアストレス（ずり応力）による一酸化窒素産生にも、TRP V4 チャネルの関与が大きい。

表 1 温度感受性 TRP チャネル (TRPM- メラスタチン)

| 受容体の種類 | 温度閾値 | 発現部位 | 他の刺激物質 |
|-------------|-----------|------------|----------------------------|
| TRPV1 | 43°C以上 | 感覚神経、脳、心 | カプサイシン、ワサビ、酸生姜、黒胡椒、ニンニク、山椒 |
| TRPV2 | 52°C以上 | 感覚神経、脳、肝 | 機械的刺激、プロベネシド |
| TRPV3 | 32–39°C以上 | 皮膚、感覚、脳、腸 | カンフル、ミント、タイム |
| TRPV4 | 27–35°C以上 | 皮膚、脳、血管内皮 | 一酸化窒素 (NO)、ずり応力 |
| TRPM4, 5, 2 | 温暖な刺激 | 心、肝、脳、免疫細胞 | Ca- イオン |
| TRPM8 | 25–28°C以下 | 感覚、神経、前立腺 | ミント、ワサビ、マスタードラベンダー、コリアンダー |
| TRPM1 | 17°C以下 | 感覚神経 | 炎症性疾患に関与 |

IV. エネルギーの產生と熱の產生

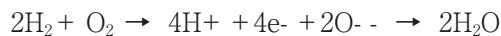
我々は運動や細胞活動に必要な「ATP」と、体温を維持する「熱」の二つのエネルギーの產生が必要であるが、如何にしてこの二つを得ているのだろうか。

我々は食物中の糖や脂質から、TCA サイクルや β -酸化での脱水素、電子伝達鎖、ATP 合成酵素等により ATP を產生し、運動や心筋収縮、また神經の興奮や腎、肝機能の維持に必要な「Na, K, Ca チャネル」を駆動している。一方で、我々は一定の体温を保つ「熱エネルギー」も產生している。

この ATP エネルギー產生と熱エネルギー產生の関係、また 1 日に必要な2400カロリーとは、運動や細胞活動、体温維持のいずれの事か、その本質について述べる。

1. ATP エネルギーの產生—TCA サイクル、電子伝達鎖、ATP 合成酵素

食物中の糖質・脂肪・蛋白は、最終的にはミトコンドリアの TCA サイクルや β -酸化系に入る。TCA サイクルで脱水素された水素 (H₂) を排出するため、H₂から 2 個の電子 2e⁻ を取り酸素に渡るのが、電子伝達鎖である。



水素 2 分子、2H₂は4H⁺となり、生じた 4 個の電子 e⁻ は順次、チトクローム b, c, a を通じて酸素 O₂ に渡されて2O⁻となり、2 分子の H₂O (水) となり排出される。

酸素 O₂はこの水素の電子 e⁻を受け取り、水にするために必要で、酸素がないと H⁺ が蓄積し強いアチドーシスに陥り、ATP 合成も止まり、死に至る理由である。

この電子伝達鎖の酸素までの「電子エネルギー落差」が、ADP + Pi → ATP の反応で ATP 合成酵素により ATP 高エネルギー磷酸化合物となり、細胞で利用される。

このミトコンドリアでの ATP 変換率は約40% (2400Cal X 0.4=960Cal) で、ATP1モルの発生エネルギー16Calで割ると、960/16=60モル=30,420g、即ち 1 日約30kg もの ATP に相当し、TCA サイクルや ATP 合成酵素の活発な活動が理解されるが、それはまた、500mg 程度の ATP の内服や注射の

非力さを示すものであろう。

2. 热エネルギーの產生：脱共役回路と ATP 分解

ATP 合成に使われなかった残り60%の電子エネルギーは脱共役回路で直接熱になり、体温を維持する。甲状腺ホルモンやガンの TNF α はこの脱共役を高める脱共役蛋白 (Uncoupling protein, UCP) を増やし、発熱やヤセを惹起する事は既に述べた。

ATP の高エネルギー磷酸結合は、運動や心筋の収縮、また全ての細胞の Na, K, Ca チャネルの駆動、蛋白、DNA 等の合成に必須であるが、この時 ATP 分解で生じたエネルギーも、運動時の体液流动、空気、地面との摩擦も、全て熱になる。

結局、我々の摂取する2400Calは、ATP の活動エネルギーと体温維持の総和であるが、糖質なら 600g、脂肪なら 267g に相当し、それを 1g = 10Cal の灯油に換算すると、約240g の灯油ヒーターに相当する。

3. エネルギーと熱と物質の本質：エネルギー保存の法則と物質不滅の法則

全ての生物のエネルギーは、「太陽の光エネルギー」に由来し、植物が炭酸ガスと水、窒素、硫黄化合物を糖や蛋白質、脂肪に変え、我々はそれを食べて生きている。

それらは解糖系や TCA サイクルで分解され、ATP や熱を产生し、最終的には全て熱になり、摂取した食物は全て元の炭酸ガスと水、窒素化合物に還る。体温や運動のエネルギーも全て熱となり、赤外線 (電磁波) として地球から宇宙に放散する (図11)。

太陽は生命の父、植物は生命の母：生命は常に活動のためのエネルギーと熱を产生しているが、それは全て食物の糖質・脂肪・蛋白に由来し、植物が太陽の光エネルギーにより CO₂と水、アンモニア (N)、硫酸 (S) を化学結合して作ったものである。

動物はそれを食べて体を作り、その分解時のエネルギーで ATP と熱を作り、生命を維持する。それ故に太陽は生命の父、植物は生命の母である。

結局、太陽の「光エネルギー」が「食物の化学結合」となり、我々はその2400カロリーを摂取す

る。その分解によるエネルギーの40%はATPになり、60%は脱共役回路で直接熱になり体温を維持するが、その全ては熱としてまた宇宙に放散する(図12)。

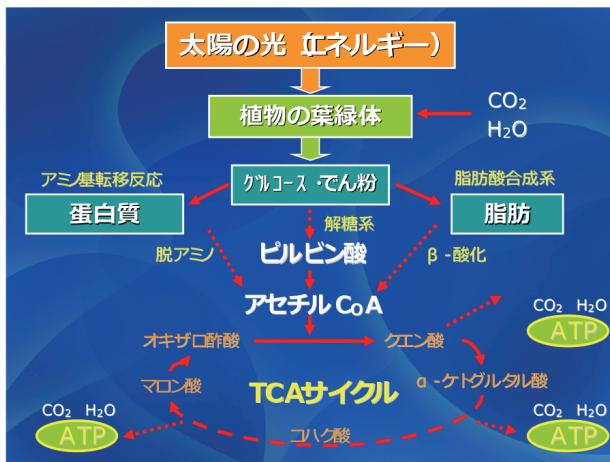


図11 光と植物が作る糖、脂肪、蛋白とTCAサイクル、ATP

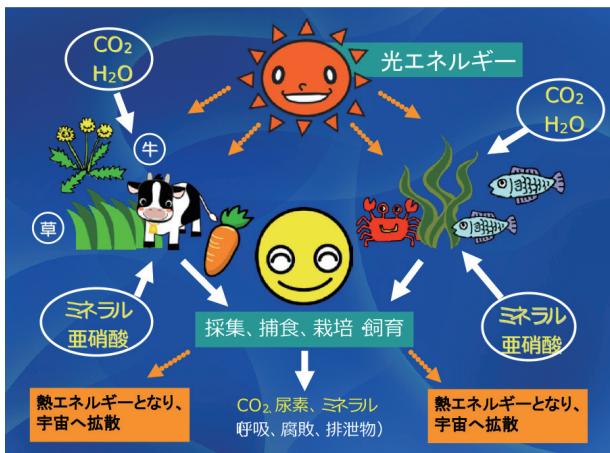


図12 光エネルギーが作る動植物体とその利用によるエネルギーと物質不滅の法則

結論: 全てのエネルギーは光として宇宙(太陽)から地球に来り、熱として宇宙に還る。物質は全て当初の炭酸ガスと水、窒素化合物に還り、「エネルギー保存」の法則も「物質不滅」の法則も完全に保たれる。

神のなさることは、全て無駄がなく完璧である。

V. 体温の維持機構：視床下部の冷ニューロンと温ニューロン

体温低下時の反応—血管収縮、震え熱產生、褐色脂肪組織、脱共役蛋白：恒温動物は、36°C～37°Cの体温を維持するために、精密な体温調節機構を発達させてきた。

環境温の低下で体温が低下すると、皮膚交感神経・血管反射とTRPV3,V4の抑制で皮膚血管は収縮して放熱を抑制し、血圧上昇と圧受容体反射で徐脈も生じる。

皮膚で冷却された血液は視床下部視索前野の「冷ニューロン」を刺激し、それが自律神経中枢から脊髄中間外側核の交感神経、そしてβ受容体を介して、筋細胞の「震え熱產生」により熱を作り出し、交感神経興奮は「褐色脂肪組織」の熱產生を高める。

褐色脂肪組織に到る中枢機序は複雑だが、その刺激が褐色脂肪組織ミトコンドリアの電子伝達鎖の「脱共役蛋白」を増やし、電子伝達鎖の電子エネルギーはATPに使われず、直接熱となり体温を上昇させる。

体温上昇時の反応—逆に高温環境や入浴、サウナ等では、皮膚-血管反射の抑制と、前述TRPV3,4チャネルの刺激により血管は拡張し、血圧低下と頻脈が見られる。

また温められた血液は「温ニューロン」を刺激し、交感神経抑制により血管を拡張する。更に迷走神経興奮を介した発汗も起こり、蒸発熱で体温低下を図る。この調節の失敗、破綻が熱中症で、急速な冷却と水分補充が必要である。

V. 発熱とやせ：感染、炎症、ガン サイトカインと脱共役蛋白、PGE2

感染では細菌やウイルス蛋白を貪食した活性化白血球やマクロファージが、TNF- α やIL-2, 6, INF等の「サイトカイン」を分泌し、より多くの白血球やマクロファージを動員し、同時にMtの「電子伝達鎖の脱共役蛋白」も高め発熱させる。

ガンやRA、膠原病等による発熱も、そこで作られるサイトカインが原因で、それによる脱共役がTCAサイクルの空回りにより、発熱、やせ、体力消耗を引き起す。

更にこれら活性化免疫細胞は、視床下部の体温中枢で「PGE2」を産生して体温のセットポイントを上げ、交感神経を介した血管収縮と震え熱產生で体温を高める。NSAIDやアスピリンはCyclooxygenaseを阻害して視床下部のPG産生を抑え解熱する。

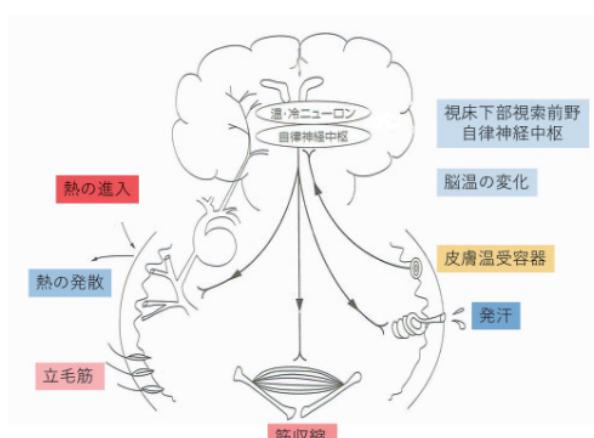


図13 体温調節の神経経路

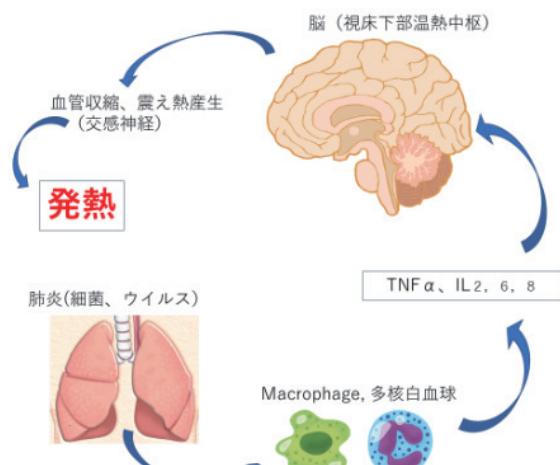


図14 体温調節の神経経路

VI. 高齢者のザルコペニア、フレイル、低体温

高齢者ではSarcopeniaやFrail、廃用性筋萎縮と共に、36°C以下の低体温も多い。

体温維持に重要な「熱の産生」低下が基本にあり、その本質は細胞のミトコンドリアの機能低下にあると思われている。その原因は疾病や臥床による筋量の低下に加えて、長い年月での「活性酸素」によるミトコンドリア膜や蛋白、遺伝子の障害が想定されている。

活性酸素によるミトコンドリアや蛋白の障害防止機構として、SODやビタミンC、Eがあるが、入浴や和温療法等によるNOの増加も、ミトコンドリアの障害防止的に働く。

筋肉や組織ミトコンドリアの減少は、ATP产生はもとより、熱産生に重要な電子伝達鎖の障害から、全ての臓器機能や免疫機能の低下、低体温を惹起する。体の化学反応は全て温度依存的で、

SarcopeniaやFrail、あるいは低体温では全ての細胞機能が低下する。

入浴やサウナによる体温上昇は、直接的には体内的「酵素反応を促進」し、更に「NO産生」による細胞機能や免疫機能の回復、維持も重要である。

引用文献

1. Tanaka N, Koike K, Hamada M, et al. Mammalian α -ketoacid dehydrogenase. JBC 1972; 247: 4043-4049.
2. Tei C, Horikiri Y, Park JC, et al. Acute hemodynamic improvement by thermal vasodilation in CHF. Circulation 1995; 91: 2582-2590.
3. 田中信行. 私の温泉・サウナ・運動・リハ医学の研究の歴史. 日温氣物医誌 2016; 70: 97.
4. 田中信行. 温熱の生理と生化学. 第2回和温療法研修会テキスト p12-16, 日本温泉気候物理医学会, 2017年
5. 皆川翼, 大久保健作, 田中信行. 冷え性の病態と原因に関する研究: 舌下温、体表温、静脈血ガス分圧とPDE-5阻害薬タadalafil内服の効果. 日温氣物医誌 2020; 83: 63-69.
6. Ikeda Y, Biro S, Kamogawa Y, et al. Repeated thermal therapy upregulates arterial endothelial nitric oxide synthase expression in Syrian golden hamsters. Jp Circ J 2021; 65: 434-438.
7. Furchtgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373-376.
8. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 1997; 389: 816-824.
9. 富永真琴. 温度感受性TRPチャネル. 漢方医学 2013; 37: 164-175.
10. Nedergaard J, Ricquier D, Kozak LP. Uncoupling proteins: current status and therapeutic prospects. Embo Rep 2005; 6: 917-921.

神経難病への和温療法の有益性について

財団法人 野中東咲会 静風荘病院 女性内科
日本性差医学医療学会理事

天野 恵子

1. 性差医療と和温療法：より良い医療を求めて

私は、1999年に村山正博聖マリアンナ医科大学循環器内科教授が開催された第47回日本心臓病学会で、「わが国の女性における虚血性心疾患」と題するシンポジウムを企画する機会を得た。循環器内科医として、臨床の場で「明らかに女性と男性は違う」と気づいていた私は、その機会に、米国で急速に拡がっている「性差を考慮した医学(gender-specific medicine: GSM)」を日本へ紹介しようと考えた。

米国では、1990年、米国国立衛生研究所(National Institute of Health; NIH)の中に、女性における疾病的予防、診断、治療の向上と関連する基礎研究を支援する目的で、Office of Research on Women's Health (ORWH) が開設された。NIHの初代女性所長であり、循環器科医であるBernadine Healy女史は、開設にあたり、女性生殖器および乳腺の悪性腫瘍を除くと、多くの生理医学的研究における臨床トライアルが、対象から女性を除外し、男性をモデルとして計画され、その研究成果が、あたかも疾病病態が男性と相違しないかのごとく、女性にも何の疑問もなくあてはめられていることに、本質的、系統的な偏見を認識すると述べている。真の女性医療の幕開けであった。

1991年には、総額6億2千万ドルを投じて、中高年女性を対象としたWomen's Health Initiative (WHI) プロジェクトが立ち上げられた。このプロジェクトは、①がん、心疾患、骨粗しょう症を対象として、randomized controlled clinical trialを行い、予防法としてなにが効果的かを検索する、②疾患の危険因子を明らかにする(observational study)、③地域、集団における健康教育を確立させるなどを目標としていた。

1999年の日本心臓病学会におけるGSMの紹介は大きな反響を呼び、2001年には医学書院より「女

性における虚血性心疾患－成り立ちからホルモン補充療法まで」が、村山正博監修、天野恵子・大川真一郎編集で出版された¹⁾。さらなる女性医療の問題点を明らかにすべく、私は、2002年、「性差医療・医学研究会」ならびに「性差医療の実践の場としての女性外来」をめざした「NPO 性差医療情報ネットワーク」を創設し、自らも千葉県立東金病院女性外来を担当した。

2008年、千葉県立東金病院女性外来で、慢性疲労症候群と考える症例に遭遇した。

症例提示：22歳、女性

主訴：全身が痛い、しんどい、食欲がない、眠れない、いろいろする、時々体がこわばってしまう。筋力が低下した、握力が低下した、思考力・記憶力が低下し、本も読めない。咽頭痛がある。
現病歴：高校1年の4月に微熱が出て、体の冷え・動悸(どうき)、目まい、疲れがあり、千葉県立東金病院の内科を受診した。その時は、血行不良だと言われ、熱が出れば解熱剤と抗生物質が投与されていたが、体調が悪いと病院には行けず、調子の良いときだけ通院をしていた。その後高熱が出て、咽頭痛を認めることが多くなり、時折腹痛も起こるようになった。高校3年頃からは首も痛くなってきた。整形外科では異常なしと言われた。次には膀胱刺激症状(いつも、いつもトイレに行きたくなるような症状)が出てきた。短大1年次に千葉大学附属病院を受診したところ、精神科で身体表現性障害と診断された。薬が出たが、強い副作用で飲めなかった。短大2年のときに同病院で肛門周囲膿瘍ということで手術をしたが、発熱は軽快しなかった。本人がインターネットでいろいろ調べ、線維筋痛症とか、慢性疲労症候群の可能性があるのではないかということで、2008年9月、千葉県立東金病院女性外来を受診した。慢性疲労症候群と診断し、漢方薬・ビタミン剤等を処方し、体調は少しづつ改善していたが、2009年2

月に突然悪化。胃痛のため、食事が摂れなくなり、車椅子で東金病院に入院という状態になった。そのときに、鹿児島大学からの和温療法により軽快した症例報告を思い出し²⁾、鄭忠和先生と相談の上、東金病院から鹿児島大学第1内科へ彼女を送った。

鹿児島大学第一内科入院後の経過：2009年3月26日、鹿児島大学第1内科へ入院。入院時の症状は全身の倦怠感・疼痛、微熱、頻尿、突然の体動不能、動悸、呼吸苦、下腹部の痛み等。種々検査をするも、検査結果は異常なし。症状の増悪・寛解に精神的因素が強いのではないかと心療内科受診も考慮されたが、本人は「私は心療内科の病気ではありません。もう精神科では嫌な思いをしたので、金輪際、精神科の先生と心療内科の先生にはお会いしたくありません」と言って拒否され、毎日1回の和温療法が始まった。半年後の9月に退院。入院時は車椅子の入院だったが、歩行が可能となり、食欲が回復し、千葉県立東金病院への通院となった。

この症例に出会ってから、私は、治療法に困った症例は、とにかく和温療法に入れようと思い、実行してきた。

2. 慢性疲労症候群／筋痛性脳脊髄炎 (Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalitis: CFS/ME) とは

この病気は、通常、ウイルス感染症が先行する。その感染が脳の炎症を起こし、炎症が遷延することによって、多彩な症状が出現する。1969年より、WHOで神経系疾患 (ICD G93.3) と分類されており、疾病概念は確立し、国際的に認められた診断基準がある。癌や心臓病、エイズのような他の極めて重症な疾患と同様に重大な病気である。主な病態は脳や中枢神経系の機能異常や調節障害で、多系統にわたる複雑な疾患であり、機能障害は全身に及ぶ。

臨床診断基準は色々提示されているが、現在のところ、カナダ基準が一番厳しい基準であり、私は下記のカナダ基準を使っている。

① 身体的、精神的な疲れが24時間の休息で軽快しない。

- ② 頭痛、筋肉痛、関節痛等の疼痛がある。
- ③ 寝付けない、熟睡感がない、途中覚醒がある等の睡眠障害がある。
- ④ それに加えて認知の異常（精神的混乱、記憶の低下など）、自律神経の機能の異常（起立性低血圧、過敏性腸症など）、気候変動への適応異常（台風が来そになるとぐっと悪くなるなど）。発熱、咽頭炎、リンパ節の腫脹等の免疫機能の異常などの中から2つ以上の症状を併せ持つ。

①～④の条件が揃った時に、慢性疲労症候群と診断する。

2014年10月、理化学研究所から、人体に微量の放射性同位元素を用いてシンチカメラで撮影するPET検査をすると、正常者に比べて、慢性疲労症候群の患者では、うつ症状のある場合には脳の海馬に、疼痛の場合には視床に、認知機能の低下のときには扁桃体、異常なシンチの所見が見られると報告された³⁾。

この病気は、女性患者が圧倒的に多く、NIHでも、Women's Healthの中におかれ、原因が分からず、心療内科的な病気だと思われていたが、2016年5月には、NIHが、この病気を神経疾患として研究を始めるとアナウンスし、13億ドルの予算が付き、現在も蕭々と研究が行われている。

わが国では、国立精神神経医療センター免疫部の佐藤和貴郎室長、山村隆特任研究部長を中心として研究が続行されている⁴⁾。

静風荘病院では、和温療法を1日1～2回、週3～5回、3～6週間（総計30回）を目標として和温療法を施行している。本療法はME/CFS患者の全身の血管機能を改善し、中枢・末梢の自律神経や神経体液性因子（ホルモン活性）を是正し、自己免疫や生体防御機構を賦活化すると考えられ、全身の疲労感に先立ち、頭重感・抑うつ感・不眠・食欲不振・気分不良などが著明に改善し、漢方薬などの併用や、マッサージなどのリハビリテーションプログラムを入れることにより、順調にQOLが改善される。和温療法は安全で対費用効果に優れ、我慢を強いる従来の治療法と異なり、患者をなごませ爽快な発汗を促す優しい包括的治療である。退院後は、さらに週2～3回の反復継続により和

温療法の効果は持続する。

図1に和温療法前後のSF-36, SRQD, STAIの結果を提示する。

3. 大脳皮質基底核変性症における臨床経験

2012年4月、和温療法が有効な、稀な疾患に遭遇した。

症例提示：65歳、女性

主訴：左右の手首と左側の足首、頸部、膝、大腿部、臀部、頭部にわたる痛み、度々転ぶ

現病歴：病歴は、2009年にたびたび転ぶようになり、立川災害医療センターを受診したところ、パーキンソン病と診断された。2011年、今度は、左の手首、足首、膝、大腿部に痛みが出現してきた。リウマチの疑いで、青梅総合病院に入院したが、リウマチは否定されて、最終診断は線維筋痛症と言われた。その後、痛みの範囲が広がって、2012年には首、手首、頭、臀部の痛みで座ることが困難となった。また、トイレの便座に座ったときに左側に温かさを感じないということで、2012年4月に静風荘病院を受診。

東京女子医大岩田誠名誉教授に診察をお願いしたところ、左上下肢の筋力の低下、深部感覚の鈍麻、脳のMRIで左右の脳の萎縮に差がある、脳の血流も低下しているということで、大脳皮質基底核変性症と診断され、治療が開始された（当初の処方：エビリファイ、メキシチール、マドパー配合錠、ムコダイン、アレジオン、チラージンS）

2012年5月7日～5月26日、8月21日～9月15日に静風荘病院入院、和温療法を施行。痛みの緩和、滑舌と歩行に著明な改善を認める。疼痛に対して、ノイロトロピン(40)、リリカ(75)、不眠に対してコントミン、レキソタン、ロヒプノール投与。

和温療法入院により、退院後2週間は身体が軽く、痛みも緩和し、体調が良好。しかし、その後、痛みが徐々に強くなり、言葉が不明瞭になってくる。また、手に力が入らない。電話も手紙も、家事一般もやりたくない。脳血流検査や自宅での状態から見ると、疾患そのものは進行していると思われるが、和温療法は其の症状を緩和し、患者さんが普通に生活できる状態を作り出していた。2019年ごろより、妄想・幻聴、まだらぼけが出現。

2020年まで、ほぼ隔月ごとに和温療法のための入院を継続していたが、2019年、東京都立長寿医療センター神経内科にてアルツハイマー型認知症と診断され、現在は、訪問治療にて経過観察となっている。

4. 大脳皮質基底核変性症とは

大脳皮質基底核変性症は、大脳皮質と皮質下の神経核の神経細胞が脱落して異常なリン酸化タウ蛋白が蓄積する病気で、中年期以降に発症し、緩やかに進行する神経変性疾患である。最初の症状としては、パーキンソンの症状が表れ、筋肉がこわばる、運動動作がのろくなる、歩行がおぼつかない、転びやすいというような症状が出る。この疾患の発症は、40歳代から80歳代と広く、ピークは60歳代で、男女比はほぼ同じ。人口10万人当たり2人程度のまれな病気で、遺伝性は無い。過去の病気や生活歴で発病に関係するものもない。この疾患では、MRIで左右差のある萎縮があり、脳の血流も低下し、左右差があるというのが特徴である。最初はCTもMRIも正常であるが、進行とともに脳の萎縮が見られるようになり、脳の血流検査では大脳に集積低下が見られるようになる。この疾患に対する特効薬はなく、パーキンソン症状に対してパーキンソン病の治療薬を用い、手足の素早いぴくつきに対してはクロナゼパムを用いる。病気の進行の度合いは患者によって異なるが、寝たきりになるまでの時間は5年から10年である。

今回紹介した患者以外にも、パーキンソン病、多系統萎縮症などの患者で和温療法による臨床症状の改善を見ている。

5. 今後の展望

2013年に奈良県立医大の研究グループが血液中の一酸化窒素NOにパーキンソン病の原因とされる神経細胞の異常を防ぐ作用があることを世界で初めて解明したとの報告が、『Scientific Reports』に掲載された⁵⁾。そのメカニズムとして、NOは脳の血流、全体の体の血流も改善するほか、神経細胞の変性も抑制すると述べている。心不全における和温療法の効果がNOによるものであることを考えると、神経難病の患者でも、早い段階で、和

温療法をやることにより、病気の進行を遅くさせることができるのでないかと思っている。静風荘病院ホームページに大脳皮質基底核変性症例の動画を掲載している。是非、静風荘病院ホームページにアクセスし、症例に見る変化を確認していただき、神経内科の先生方には、和温療法を積極的に施行し患者の治療に寄与するとともに、この効果をもたらす基礎研究をもおこなっていただけたらと願っている。

引用文献

- 1) 村山正博監修、天野恵子・大川真一郎編集. 女性における虚血性心疾患－成り立ちからホルモン補充療法まで p1-7, 医学書院出版 2000年
- 2) Masuda A, Kihara T, Fukudome T, et al. The effects of repeated thermal therapy for two patients with chronic fatigue syndrome. J

Psychosom Res 2005; 58: 383-387

- 3) Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, et al. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an ¹¹C-(R)-PK11195 PET Study. J Nucl Med 2014; 55: 945-950.
- 4) Sato W, Ono H, Matsutani T, et al. Skewing of the B cell receptor repertoire in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Brain Behavior and Immunity 2021; 95: 245-255
- 5) Ozawa K, Komatsubara A, Nishimura Y, et al. S-nitrosylation regulates mitochondrial quality control via activation of parkin. Scientific Reports 2013; 2022

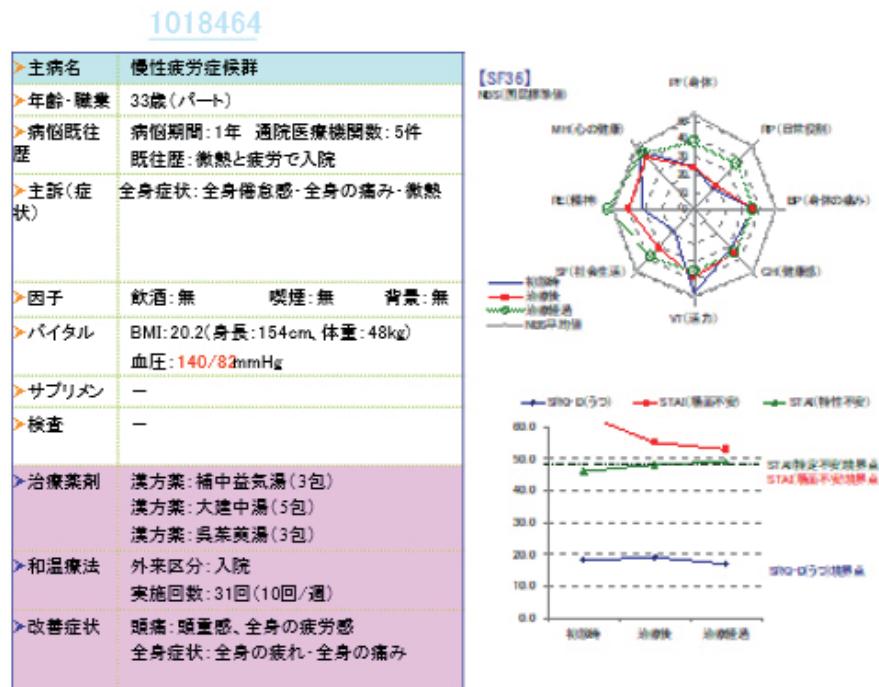


図1 慢性疲労症候群 33歳 女性における和温療法前後の SF-36, SRQD, STAI の結果

会誌投稿規定

2023年8月22日制定

1. 和温療法学会の学術会誌である和温療法学会誌 (The Journal of Waon Therapy) の原稿は、和温療法ならびにそれと関連ある領域の原著、短報、総説、症例報告、Editorial、Letter to the editor、その他とする。
2. 本誌への投稿は、原則として共著者も含め、本学会会員に限るが、例外として、本学会会員の推薦により、投稿料を支払うことで、会員以外でも投稿することができる。また、編集委員長が必要と認めた場合には、会員以外にも投稿を依頼することがある。
3. 原稿は和文または英文のいずれかとする。英文はすべてネイティブの校閲を受けて投稿すること。
4. ヒトを対象にした研究では、原則として所属機関の倫理委員会などの審査を受け、被験者の同意を取得した上で実施されたものでなければならない。動物を対象とした研究は、実験動物の管理及び利用に関して所属機関等の動物実験指針に準拠して実施されたものでなければならない。以上に該当する研究論文では、このことを方法の項に記載するものとする。研究するときに倫理審査機関がない場合、当学会の倫理委員会で事前に審査を受けること。
5. 臨床試験は、臨床試験登録公開制度システム (UMIN-CTR <https://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm> など) に登録すること。
6. 利益相反に係わる事項に関しては、該当事項がない場合も含めて、論文表紙に記載すること。
7. 掲載論文の著作権は本学会に帰属する。
8. 投稿論文の掲載の採否は編集委員会が行う。査読により字句の訂正、削除、あるいは追加データを求めることがある。
9. 投稿論文は原則として通常広く使用されるWordを用いて作成したものを、電子メールで編集委員会宛に送信する。Microsoft

PowerPoints や Excel で作成した図やグラフは PDF 形式や画像ファイルに変換し、写真等の作成形式は品質の高い編集可能なファイル形式 (jpg など) で提供する。不鮮明なものや形式に合わないものは不採用、あるいは差し替えを求める。提出されたものは返却しない。

＜投稿論文送付先・問い合わせ先＞

〒890-0054 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1

鹿児島大学医学部保健学科 宮田昌明

和温療法学会誌 出版・編集委員会

Tel. 099-275-6742 Fax. 099-275-6742

E-mail: miyatam@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp

10. 投稿原稿の構成

投稿原稿は以下の順序で作成し、以下の(3)～(8)は下段欄外に通し番号を付ける。

- (1) 投稿依頼文：簡単な依頼文と共に、投稿の種類（原著、短報、Letter to the editor 等）、筆頭者の所属名、所属所在地、電話・Fax・E-mail アドレス、氏名を明記する。投稿者は、希望する査読者候補 3 名以内とその連絡先（所属、電子メールアドレス）を、投稿時に編集委員会に知らせることができる。ただし、最終的な査読者の選定は編集委員会が行う。
- (2) 投稿承諾書：別紙に、投稿承諾書と表題を記し、下記の文に筆頭者が署名、捺印する。「下記の論文を和温療法学会誌 (The Journal of Waon Therapy) に投稿いたします。また、共著者を含む全員が、本論文は他誌に掲載済み、あるいは掲載予定のものでないことを誓います。掲載後の本論文の著作権は和温療法学会に帰属するが、発表者もしくは発表者の所属機関に限り、掲載内容を自由に使用することができる。また、著者全員が本論文の内容に同意し、本学会誌に投稿することを承諾します。本論文についての法的、経済的、倫理的責任は著者の帰属することも承諾します。」

筆頭者の所属名、筆頭者の氏名（署名、捺

印)、論文題目、共著者各人の所属名、氏名(署名、捺印)、西暦 年 月 日 提出。

(3) 論文題目、著者と共著者の所属、氏名、連絡先(氏名、住所、電話、Fax、E-mail アドレス)

(4) 抄録(和文800字、英文400 word 以内)と5個以内の和文と英文 Key Words

(5) 本文: 和文は1行35字前後、A4の1ページ32行前後、英文はDouble Spaceで作成する。また適切な見出し、あるいは項目番号を付け、大きい順にI, II……1, 2……1), 2) ……a), b) ……とする。

(6) 引用文献: 原著、短報では主要なもの30編以内とする。原則として会誌は学術誌で査読システムのあるものとし、学会抄録は避ける。

(7) 和文論文の英文抄録: 英文の題目、著者ローマ字名、英文所属、英文 Abstract(400 words 以内)、5個以内の英文 Key Words, Corresponding Author(ローマ字氏名、英文所属)

英文論文の和文抄録: 和文の題目、著者名、所属名、和文抄録、キーワード、共著者各人(氏名、所属名、所属所在地)、著者連絡先(氏名、所属名、所属所在地、電話、E-mail アドレス)

(8) 図表の説明

図の説明は、図の表題、説明を別紙に記載する。表は上に表題、下に説明を記載する。図1, 2……、表1, 2……Fig.1, 2……、Table1, 2……と明示して簡単なタイトルとそれで内容が理解できる説明を付ける。

11. 学術用語は和文、英文のいずれかの場合でも、一般に認められた用語を用い、特殊な用語を避ける。

12. 文中の外国語の固有名詞、化学物質名は、原語で記す。ただし、和文の場合、日本語化したもののはカタカナを用いる。外国語の文頭はすべて大文字、文章中では、固有名詞、薬品名及び独語の名詞を除きすべて小文字とする。

13. 数字は、アラビア算用数字を用い、単位はÅ, µm, mm, cm, ml, dl, l, ng, µg, mg, g, kg, ms, s(秒), min(分), h(時)など、できるだけ国際単位系に従う。

14. 組織、標本写真などカラー印刷を希望する場合には、投稿の際に指定する。この場合、カラー製版代も別途請求される。

15. 和温療法学会誌の略記は、和文は和温療法誌、英文略記は、J Waon Therapyとする。

16. 引用文献は、引用順に本文中の文書または著者名の右肩に番号・片括弧を付して、1), 2) ……のように記入し、本文末尾に引用順に下記要領で記載する。著者が5名以上のときははじめの3名まで記載し、あとは他、または et al.と略す。

英文論文で和文の引用文献は、原則として英文抄録のある学術誌とし、英文抄録のないものや単行本のタイトル・誌名の英文表記には格段の注意を払い、末尾に(in Japanese)と明示する。

引用文献記載例: 著者名、論文名、誌名、出版年、巻数、始めのページと終わりのページ。単行本の場合のみページ数を表す「p」を入れる。

1) 宮内孝浩, 池田義之, 宮田昌明, 鄭 忠和. Heat shock protein を介した和温療法の不全心筋及び下肢虚血に対する効果. 日温氣物医誌 2012; 75: 238-247.

2) 宮田昌明, 鄭 忠和. 和温療法とは. 心腎連関を識る p136-140, 文光堂, 2008年

3) Tei C, Horikiri Y, Park JC, et al. Acute hemodynamic improvement by thermal vasodilation in congestive heart failure. Circulation 1995; 91: 2582-2590.

4) Miyata M, Ohishi M, Tei C. Waon Therapy: effect of thermal stimuli on angiogenesis. Therapeutic Angiogenesis, p217-227, Springer, 2017

17. 著者校正は初校時のみとし、誤植の訂正に留める。

18. 掲載料は、本誌刷り上がり4頁まで20,000円とし、超過した分1頁につき10,000円(税込)を徴収する。ただし、カラー組版代などは実費を徴する。会員以外の著者、または共著者が含まれていれば、一人につき投稿料10,000円を追加徴収する。

出版編集委員会

委員長：宮田 昌明（鹿児島大学）
副委員長：池田 義之（鹿児島大学）
委員：今村 輝彦（富山大学）
窪薙 琢郎（鹿児島大学）
佐久間理吏（獨協医科大学）
藤見 幹太（福岡大学）

編集後記

2022年に和温療法学会が設立され、2022年11/27に第1回和温療法学会学術集会が開催されました。和温療法学会誌の創刊号は、この学術集会の会長講演の鄭忠和先生、記念講演の永井良三先生、基調講演の田中信行先生、教育講演の天野恵子先生から講演内容をまとめて御寄稿頂きました。また、創刊号発刊にあたり、理事長の鄭先生から発刊の挨拶、副理事長の豊田先生から Editorial も御寄稿いただきました。ご多忙の中、御寄稿頂きました先生方に感謝申し上げます。特に、医療界の重鎮の永井良三先生には、和温療法を含めた橋渡し研究の経緯と実績を通して、今後の研究のあり方について示唆に富む御寄稿を頂き、創刊号に花を添えて頂きました。

和温療法は、多面的な効果を示しますが、それらは全て、患者さんが良くなった治療経験からスタートしています。和温療法の普及、発展のためには研究論文は勿論のこと、症例報告も重要ですので、皆様からの投稿をお待ちしています。

出版編集委員会 委員長 宮田昌明

発行所：和温療法学会事務局

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880

獨協医科大学 心臓・血管内科／循環器内科

E-mail : support@waontherapy-swt.com

TEL : 0282-87-2146 FAX : 0282-86-5633

印刷所：斯文堂株式会社

〒891-0122 鹿児島市南栄2-12-6

TEL : 099-268-8211 FAX : 099-269-5198