

# 和温療法学会誌

The Journal of Waon Therapy

vol.2

2024年11月



和温療法学会

Society of Waon Therapy

## 目 次

## 【Editorial】

「和温療法の生化学」

池田 義之…2

## 【会長講演】

第2回和温療法学会学術集会会長講演

「獨協医科大学における和温療法の現状と今後の展望」

豊田 茂…5

## 【総 説】

「温熱刺激による細胞内カルシウムイオン恒常性と骨格筋適応の関係性」

鶴川 遙、池上 諒、中島 敏明、狩野 豊…9

## 【症例報告】

「重症下肢虚血症例に対する和温療法における理学療法士としての役割」

藤田 政臣、手島 礼子、中島 夕楓、西村 繁、荒牧 彩香、杉原 充、  
末松 保憲、藤見 幹太、三浦 伸一郎、鎌田 聰…19

## 【症例報告】

「心臓リハビリと和温療法の併用による交感神経活性抑制効果」

後藤 有貴、吉田 和弘…26

## 【症例報告】

「コロナ禍での開業と和温療法1年目の現実」

竹田 修司…30

## 編集後記

宮田 昌明…36

## 【Editorial】

## 和温療法の生化学

独立行政法人国立病院機構 南九州病院 循環器内科  
和温療法学会 出版編集委員会 副委員長

池田 義之

キーワード：健康寿命、和温療法、心不全、包括的高度慢性下肢虚血

近年の超高齢化社会において、心不全症例の増加や末梢動脈疾患 (Peripheral Artery Disease: PAD) の増加が社会的問題となっている。その要因として、心不全においては動脈硬化を基盤とした虚血性心臓病や心臓弁膜症に伴う心不全とともに、高血圧等を背景とした拡張性心不全の増加が挙げられる。心不全はフレイルと密接に関連しあり、予後に影響するため、高齢者心不全症例では包括的な治療が重要となる<sup>1)</sup>。PADは、脂質異常症、高血圧、糖尿病、腎臓病（とりわけ透析症例）などの生活習慣病や、喫煙、加齢により下肢血管に動脈硬化を生じ間欠性跛行や安静時疼痛などの症状を呈する血管疾患であり、以前は「下肢閉塞性動脈硬化症」と呼ばれていた。このPADは、高率に冠動脈疾や脳血管疾患を合併することが知られており、かつ肢の予後のみならず生命予後も悪いという特徴があるため、やはり適切な診断や包括的治療が必要となる<sup>2)</sup>。

動脈硬化性心血管疾患 (Atherosclerotic Cardiovascular Disease: ASCVD) やその終末像である心不全の発症から進展における重要な因子に、酸化ストレス増大や血管内皮機能障害がある。和温療法は心不全やPADの非薬物治療方法であるが、血管内皮機能を司る一酸化窒素 (nitric oxide: NO) や酸化ストレス軽減効果が期待されるヒートショックプロテイン (heat shock protein: HSP) の活性化を軸に和温療法の効果発現機序について概説する。

## I. 和温療法と NO

ラジカルであるNOは、血管の内皮細胞に存在

する血管内皮型NO合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase: eNOS) により産生される。このeNOSは血流により血管腔に生じるずり応力 (shear stress) により活性化し、L-アルギニンを基質としてNOを産生して血管平滑筋細胞において可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化しGTPからcGMPへの変換を促進することで血管平滑筋を弛緩させる<sup>3)</sup>。この一連の機構が血管内皮機能であるが、慢性心不全患者では血管内皮機能の低下が臨床症状や予後不良の原因となっており、その機序の一つとして末梢循環不全に伴う末梢血管でのずり応力の低下によるNO産生の低下や、酸化ストレスの増大によるNO利用の低下が挙げられる。慢性心不全や生活習慣病患者を対象に和温療法を行うと血管内皮機能が改善するが<sup>4,5)</sup>、和温療法が血管内皮におけるeNOSのタンパク及びmRNA発現を亢進させNO産生を増加させることが、心不全発症ハムスターを用いた研究により明らかになっている<sup>6)</sup>。

## II. 和温療法と HSP

HSPはタンパク質の構造や質を維持するために重要な役割を果す分子であり、温熱刺激に反応して誘導される<sup>7)</sup>。アミノ酸配列が成熟したタンパク質に構築されるためには立体構造を取る必要があるが、そのために必要なアミノ酸配列の折れたたみ (フォールディング) が正しく行われることを助けることをシャペロンという。HSPはモレキュラーシャペロンとして正常な立体構造を構築するため働くだけでなく、正常な構造が構築できなかっ

た異常なタンパク質を正しい立体構造へ修復する。HSPには分子量の異なる様々な種類が存在するが、分子量27kDaのHSP27や分子量32kDaのHSP32には抗酸化機能を有することが報告してきた。HSP27は抗酸化酵素である manganese superoxide dismutase (Mn-SOD) の発現を誘導し抗酸化効果を発揮すると同時に、抗アポトーシス効果を有する<sup>8)</sup>。HSP32は一酸化炭素とビリベルジンに分解され、さらにこのビリベルジンはビリルビンへと分解され抗酸化作用を発揮する<sup>9)</sup>。心不全発症ハムスターを用いた和温療法基礎実験により、和温療法が不全心筋のHSP32・HSP27およびMn-SOD発現を有意に増加させ、酸化ストレスマーカーである4-hydroxy-2-nonenal 発現を低下し、心機能及び生命予後を有意に改善させることができ明らかとなつた<sup>10,11)</sup>。和温療法は重症のPAD症例に対して血管を新生させ皮膚潰瘍や臨床症状を改善させるが、その機序として分子量90kDaのHSP90が増殖因子シグナルのAktおよびeNOSと連関していることも明らかとなっている<sup>12~14)</sup>。

既に和温療法は重症心不全治療の保険適応となっているが、和温療法によるeNOS活性化を介したNO産生増大やHSPの誘導は血管内皮機能改善や酸化ストレス軽減効果によりASCVD治療の一助となることが期待される。今後臨床データが蓄積されることが期待される。

## 引用文献

- Uchikado Y, Ikeda Y, Ohishi M. Current understanding of the role of frailty in cardiovascular disease. *Circ J*. 2020; 84: 1903-1908.
- Setacci C, Donato G, SetacciF, et al. Diabetic patients: epidemiology and global impact. *J Cardiovasc Surg* 2009; 50: 263-273.
- 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-alpha. *Circulation* 1999; 100: 1983-1991.
- 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.
- 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.
- 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.
- Parcellier A, Gurbuxani S, Schmitt E, et al. Heat shock proteins, cellular chaperones that modulate mitochondrial cell death pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 304: 505-512.
- Turakhia S, Venkatakrishnan CD, Dunsmore K, et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: direct correlation of cardiac fibroblast and H9c2 cell survival and aconitase activity with heat shock protein 27. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H3111-3121.
- Morita T. Heme oxygenase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1786-1795.
- 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.
- 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.
- Shinsato T, Miyata M, Kubozono T, et al. Waon therapy mobilizes CD34+ cells and improves peripheral arterial disease. *J Cardiol* 2010; 56: 361-366.
- 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.
- 14) 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.

## 【会長講演】

## 獨協医科大学における和温療法の現状と今後の展望

獨協医科大学 心臓・血管内科／循環器内科

豊田 茂

キーワード：健康寿命、和温療法、心不全、包括的高度慢性下肢虚血

## I. はじめに

現在長寿大国のわが国ではあるが、長寿＝幸せかどうかは健康寿命によると考える。わが国では平均寿命と健康寿命の差が約10年程度の開きがある。獨協医科大学がある栃木県では、循環器病対策推進計画において全体目標として2040年までに、『3年以上の健康寿命の延伸』及び『循環器病の年齢調整死亡率の減少』を目指すとしている。これらを達成するために個別施策として1)循環器病予防の取組の強化、2)循環器病の医療、介護及び福祉等に係わるサービスの提供体制の充実、3)循環器病患者等を支えるための環境づくり、4)循環器病対策を推進するために必要な基盤の整備を掲げている。なかでも心不全対策は非常に重要なポイントであり、現在の心不全パンデミックから少し

でも脱することが重要であると考える。心不全パンデミックの今、心不全診療は医療・介護負担が非常に大きい。当院の心不全入院患者数を示すが(図1)、右肩上がりに増加しており、複数回入院される患者が増えている。わが国的心不全患者は退院後1年以内に約25%が再入院すると報告されている<sup>1)</sup>。やはり再入院を抑制することが私たちの直面している超高齢化社会において非常に重要なことは明らかである。

## II. 当院での和温療法

和温療法の開発背景や効果については、鄭忠和先生が和温療法学会誌 Vol1 『和温療法の過去・現在・未来<sup>2)</sup>』で詳細に述べられているのでぜひご参照いただきたい。

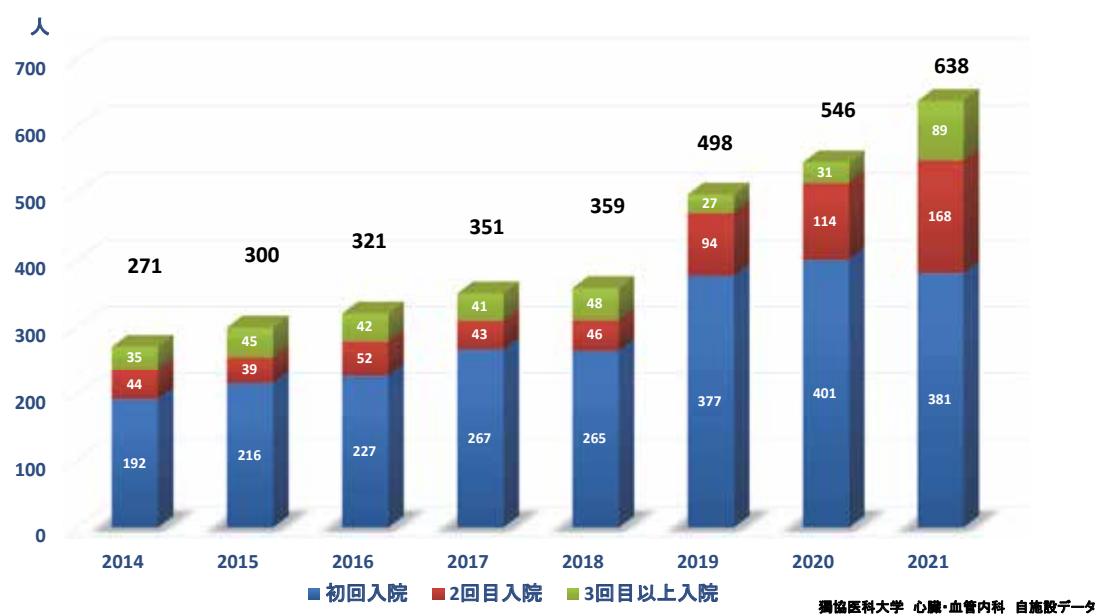


図1 心不全入院患者数推移

当院では、前任の井上晃男先生の強い要望により2012年12月に和温療法を導入し、第1例目を鄭忠和先生指導のもと施行した。68歳女性、拡張相肥大型心筋症で治療困難として他院から紹介された患者である。心不全状態安定後に和温療法を1日1回、計10回施行前後の各指標を提示する（表1）。やはりなんといっても%FMD（Flow mediated vasodilation）がこれだけ改善したことの大変驚いた。これは和温療法によるNOの増加によって血管内皮機能が改善するのだが、わずか10回でこのような効果が発現することを目の当たりにした。その後2023年11月13日現在までに、心不全及び閉塞性動脈硬化症に対し延べ254例（平均年齢71.7歳）の患者に施行している。特筆すべき点はこれまでに重篤な合併症なく施行できていることである。

表1 和温療法10回施行前後

	前	後
<b>NYHA (class)</b>	<b>II</b>	<b>II</b>
<b>胸部X線(CTR: %)</b>	<b>59</b>	<b>58</b>
<b>心エコー(EF: %)</b>	<b>35</b>	<b>37</b>
<b>BNP: pg/ml</b>	<b>605</b>	<b>509</b>
<b>6分間歩行: m</b>	<b>265</b>	<b>288</b>
<b>%FMD</b>	<b>3.8</b>	<b>5.4</b>

### III. 薬物治療抵抗性心不全に対する和温療法の効果

ここで薬物治療抵抗性心不全に対する和温療法の効果について述べたい（第71回日本心臓病学会にて発表）。薬物治療抵抗性心不全患者11例に和温療法を計20回施行し前後の変化を観察した。結果は、心エコー上は、左室拡張末期径は $72 \pm 8$ から $70 \pm 8$ mm、左室駆出率は $24 \pm 11$ から $31 \pm 10\%$ 、CO  $3.0 \pm 1.0$ から $3.8 \pm 1.1$  L/min、BNPは $1960 \pm 260$ から $1110 \pm 84$ pg/mlといずれも改善していた。僧帽弁閉鎖不全症の程度はsevere → severe 3名、severe → moderate 1名、moderate → moderate 4名、moderate → mild 3名、三尖弁閉鎖不全症は、severe → mild 1名、moderate → moderate 3名、moderate → mild 3名、mild → mild 2名、

mild → trivial 2名と改善した。和温療法の急性効果は、前負荷・後負荷軽減による心拍出量増加、及び肺血管抵抗の改善によってもたらされると報告されている<sup>3)</sup>。また、和温療法のeNOS/NO産生系に及ぼす効果は、eNOSは肺動脈血管内皮にも存在しており、和温療法を継続することでNOの産生が亢進し、肺動脈の拡張、ひいては三尖弁閉鎖不全症の改善につながると考える<sup>4)</sup>。

### IV. 包括的高慢性下肢虚血

(chronic limb-threatening ischemia: CLTI)

包括的高慢性下肢虚血とは、末梢動脈疾患において、虚血による安静時痛や下肢潰瘍、壊死が少なくとも2週間以上改善せず持続するものとして定義されている。CLTIの予後は正常人に比べて非常に悪い<sup>5)</sup>。当院では佐久間理吏教授がこの疾患に積極的に対応している。

CLTIに対する第一選択治療法は血行再建術であるが、補助療法としてLDLアフェレシス、レオカーナ（吸着型血液浄化器）、脊髄電気刺激法、腰部交感神経ブロック、血管新生療法、遺伝子治療（ヒトHGF遺伝子）、高気圧酸素療法、そして和温療法がある。やはりEVTに補助療法をうまく取り入れ、包括的に介入することが患者のQOL改善につながる。当院でのEVT症例数（図2）と和温療法を導入したCLTI症例数（図3）を提示する。和温療法はCLTI患者の全身の血管からNOを產生し、血管拡張作用、血管新生作用等で全身の循環血流を促進し、心地よい発汗とともに気分も爽快にする優れた治療法である。

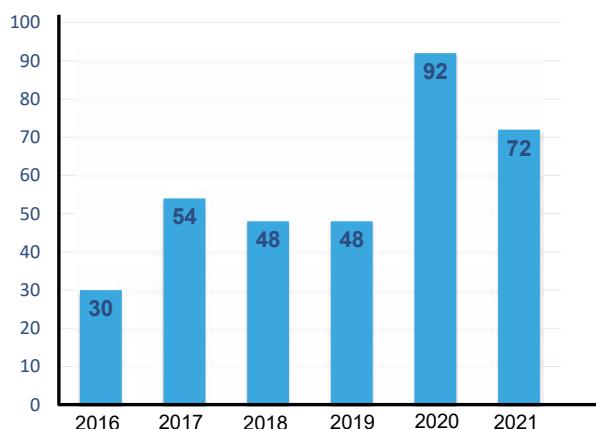


図2 当院のEVT症例数

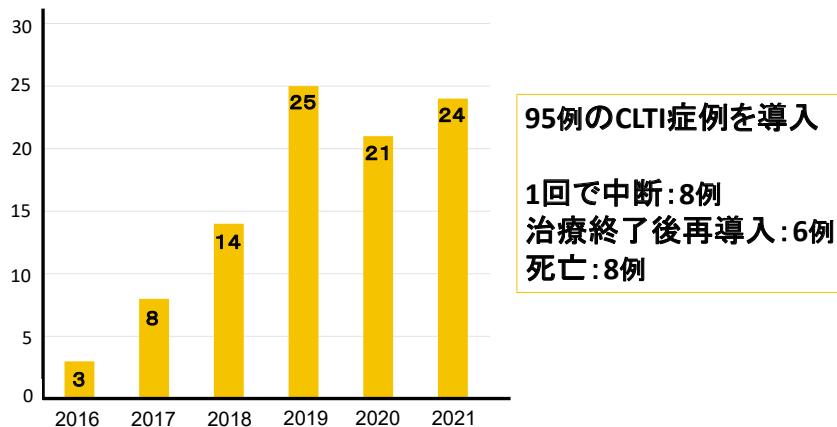


図3 当院の和温療法導入された CLTI 症例数

## V. ウィルスに対する和温療法の効果

我々は本学微生物学増田道明名誉教授のもと、和温療法器を用いて風邪コロナウイルス229E株のウイルス力値の変化を測定した。その結果、LLC-MK2細胞を用いたTCID<sub>50</sub>法でのコロナウイルス力値は20分でほぼ不活化した<sup>6)</sup>。

## VI. 温熱刺激による基礎実験

本学再生医療センター小尾正太郎准教授は、温熱刺激がTRPV1/PKC/CREB経路を介して骨格筋からのマイオカインIL-6産生を誘導することを基礎実験において証明した<sup>7)</sup>。骨格筋由来のIL-6は筋肉量を増やすといわれており、和温療法がフレイルに対しても有用である可能性が示唆される。

## VII. 和温療法の今後の展望

1. 包括的リハビリテーションに活用
  - ・リハビリテーション認定施設及び回復期リハビリテーション病棟で活用
  - ・老人保健施設での活用
2. 高齢者医療に活用：予防・治療
  - ・脳血流の促進－認知症の予防対策及び進行抑制
  - ・フレイル対策
  - ・和温地域連携
  - ・QOLの向上と再入院の抑制
  - ・医療費軽減
3. 治療抵抗性の疾患に自施設で検討、さらには多施設無作為比較臨床治験

和温療法は非侵襲的で特記すべき副作用がなく、心不全や閉塞性動脈硬化症をはじめ、多岐にわたる疾患に対して効果的な治療法である。今後もさらに臨床応用の範囲を広げ、多くの患者のQOL改善、さらには健康寿命の延伸に貢献することが期待される。

## 謝辞

これまで和温療法を導入施行するに当たり、導入していただきました井上晃男先生、指導していただいている鄭忠和先生、そして医療スタッフならびに心臓・血管内科／循環器内科秘書の皆様に感謝の意を表します。

## 引用文献

- 1) Shiraishi Y, Kohsaka S, Sato N, et al. 9-year trend in the management of acute heart failure in Japan: a report from the national consortium of acute heart failure registries. *J Am Heart Assoc* 2018; 7, e008687.
- 2) 鄭忠和. 和温療法学会誌. 和温療法の過去・現在・未来. 2023; 1: 4-18.
- 3) Tei C, Horikiri Y, Park J C, et al. Acute hemodynamic improvement by thermal vasodilation in congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91: 2582-2590.
- 4) 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.
- 5) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007 Suppl S: S5-67.
- 6) Toyoda S, Masuda M, Inoue T, Tei C. Dokkyo Medical Journal. 2023; 2(3).
- 7) Obi S, Nakajima T, Hasegawa T, et al. Heat induces interleukin-6 in skeletal muscle cells via TRPV1/PKC/CREB pathways. *J Appl Physiology*(1985). 2017; 122: 683-694.

## 【総 説】

# 温熱刺激による細胞内カルシウムイオン恒常性と骨格筋適応の関係性

鵜川 遥<sup>1)</sup>, 池上 謙<sup>1)</sup>, 中島 敏明<sup>2)</sup>, 狩野 豊<sup>1)</sup>

1) 電気通信大学大学院 基盤理工学専攻

2) 獨協医科大学 心臓・血管内科

## 抄録

骨格筋への温熱刺激は、筋緊張を緩和して痛みを軽減する治療方法として利用されている。最近では、筋組織への温熱刺激の繰り返しが筋肥大を誘導するストレスであるという研究知見が報告され、温熱刺激と骨格筋の適応について注目が集まるようになってきた。温熱刺激による骨格筋適応において、細胞内シグナル因子として作用する筋細胞質内カルシウムイオン濃度 ( $[Ca^{2+}]_i$ ) の変動はその鍵を握っている。細胞のセンサー機構としての役割を担う28種類のTRPチャネルタンパク質において、TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) は温熱刺激に応答して  $[Ca^{2+}]_i$  を直接的に制御する。成熟した哺乳類の骨格筋細胞では、TRPV1は細胞膜ではなく  $Ca^{2+}$  貯蔵庫としてのオルガネラである筋小胞体に存在する。本総説では、骨格筋細胞において  $Ca^{2+}$  の役割の多様性を解説し、温熱刺激による  $[Ca^{2+}]_i$  変化のメカニズムに焦点を当てた。さらに、繰り返しの温熱刺激と  $Ca^{2+}$  ホメオスタシス関係性から、骨格筋適応の範囲や温熱を利用した治療戦略への展開について考察した。

キーワード：温熱ストレス、骨格筋、カルシウムイオン

## I. はじめに

生体組織に対する全身あるいは局所的な温熱刺激は、身体の様々な適応を導く手段として治療やリハビリテーションに利用されている。例えば、全身性の温熱刺激となるサウナ浴は心臓血管系の機能改善を導くことが報告されている<sup>1)</sup>。運動による心臓血管系の機能改善において、サウナ浴が相乗的な役割をもつことも報告されている<sup>2)</sup>。また、一般的なサウナ浴よりも低温であるサウナ浴（和温療法、室温60°C、15分間+30分間の安静保溫）が心不全患者に対する安全で効果的な治療法として確立している<sup>3)</sup>。局所的な温熱刺激は、関節などのリハビリテーションにおいて、筋緊張の緩和や疼痛軽減などを目的として実施されることが多い。さ

らに近年では、骨格筋組織への局所性の温熱刺激は骨格筋肥大を誘発する可能性が指摘され<sup>4,7)</sup>、新規の筋肥大アプローチとして注目されている。

本総説では、骨格筋を対象として、筋組織の温度変化と筋細胞質内カルシウムイオン濃度 ( $[Ca^{2+}]_i$ ) の関係性に着目した。細胞内  $Ca^{2+}$  は筋収縮と弛緩の制御に加えて、筋細胞内のセカンドメッセンジャーとして筋タンパク質の合成と分解に関与する<sup>8)</sup>。さらに、神経伝達物質の放出や代謝調節など多くの細胞機能を制御する<sup>9)</sup>。そのため、細胞内では多様な  $Ca^{2+}$  制御システムが存在している。例えば、細胞の熱感知機構としての役割をもつイオンチャネルである Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) は全身の組織にある様々な細

胞に発現し、温熱刺激に反応して  $\text{Ca}^{2+}$  透過性を制御する<sup>10)</sup>。骨格筋細胞内においても、TRPV1の発現が確認されており、細胞内の温度環境は細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  恒常性を制御する直接的な因子である。本総説は、骨格筋細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  の役割の多様性を指摘した上で、温熱刺激と細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  恒常性の変化による細胞適応のメカニズムを解説し、温熱刺激による生体適応の可能性と治療やリハビリテーションへの応用について考察することを目的とした。

## II. 骨格筋における細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ の役割

骨格筋細胞内における  $\text{Ca}^{2+}$  の役割は多様であるが、ここでは筋収縮制御とタンパク質合成および分解の機構について、図1に概要を示した。

### 1. 筋収縮と弛緩の制御

骨格筋の収縮及び弛緩は筋細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度 ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) が制御している。筋収縮は活動電位が横行小管まで伝達され、筋小胞体 (sarcoplasmic reticulum: SR) に存在するリアノジン受容体 (ryanodine receptor 1 : RyR1) から  $\text{Ca}^{2+}$  が細胞質

へ放出されることにより誘発される。放出された  $\text{Ca}^{2+}$  が筋小胞体  $\text{Ca}^{2+}$  輸送 ATPase (SERCA) の作用によって再び SR へ取り込まれることにより骨格筋が弛緩する。カルセケストリン (calsequestrin: CASQ) は、SR 内腔で大量の  $\text{Ca}^{2+}$  と結合して  $\text{Ca}^{2+}$  貯蔵の役割をもつタンパク質である。CASQ は RyR1開口確率を調節することにも寄与する<sup>11)</sup>。CASQ を欠損したマウスモデルでは、収縮機能低下に加えて、温熱環境下のストレス耐性が低下して致死率が顕著に増加することが報告されている<sup>12)</sup>。したがって、筋細胞では SR に発現する  $\text{Ca}^{2+}$  制御タンパク質は、収縮機能と安静時の  $\text{Ca}^{2+}$  恒常性において重要な役割を果たしている。

### 2. タンパク質の合成と分解

筋収縮の  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  の増加をトリガーとして標的遺伝子が発現調節を受けることが知られている<sup>13, 14)</sup>。その代表的なシグナル伝達経路の上流因子として細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  結合タンパク質であるカルモジュリン (calmodulin: CaM) が挙げられる。CaM は  $[\text{Ca}^{2+}]_i$

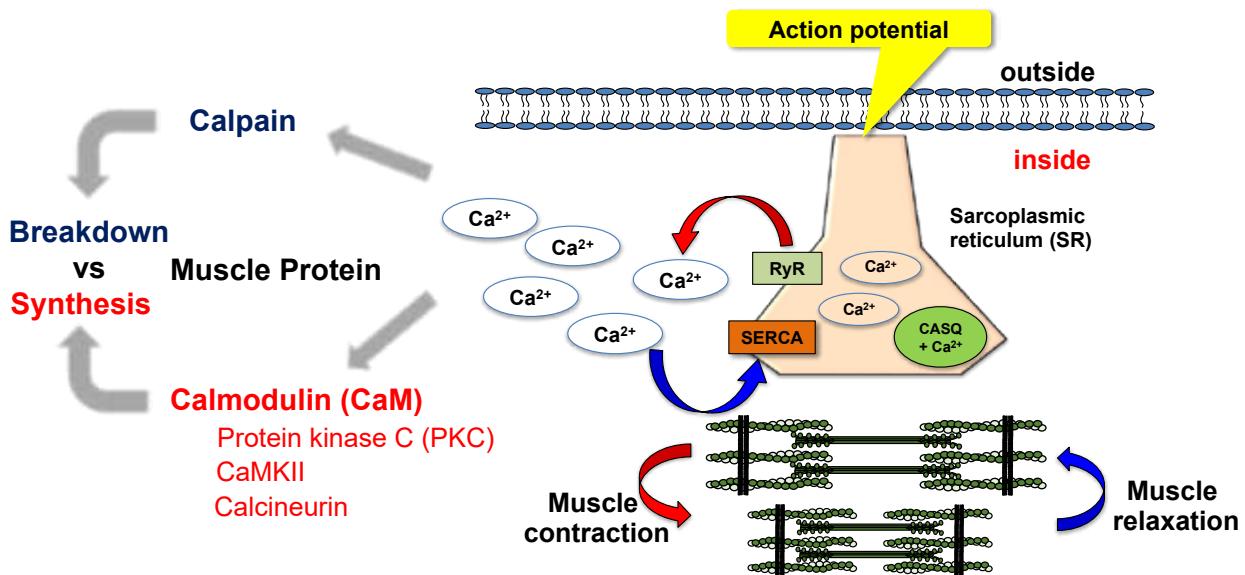


図1 骨格筋細胞内における  $\text{Ca}^{2+}$  (カルシウムイオン) の多様な役割

活動電位が筋小胞体 (sarcoplasmic reticulum: SR) に伝わると、リアノジン受容体 (ryanodine receptor 1: RyR1) を介して細胞質内に  $\text{Ca}^{2+}$  が放出され筋収縮が生じる。放出された  $\text{Ca}^{2+}$  は筋小胞体  $\text{Ca}^{2+}$  輸送 ATPase (SERCA) によって直ちに SR 内に取り込まれる。カルセケストリン (calsequestrin: CASQ) は SR に存在する  $\text{Ca}^{2+}$  結合タンパク質である。CASQ は SR 内の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の変化を感知し、RyR の活性化を調節する。さらに、筋細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  はカルシウム結合タンパク質との会合を介して、細胞内シグナル伝達を活性化させ、タンパク質の合成および分解を調節する。

の変化を感じ、さらに CaM 結合タンパク質の機能制御を介して細胞機能を活性化あるいは抑制する。タンパク質のリン酸化反応は細胞内シグナル伝達において重要であり、その多くが  $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$  依存性タンパク質リン酸化酵素 (CaMK) によって触媒される<sup>15)</sup>。CaMK は筋肥大やミトコンドリア生合成遺伝子の発現を制御する複数の転写因子を活性化する<sup>16)</sup>。例えば、CaMKII は、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$  の増加に応じて核内に移行し、筋原性の血清応答因子 (serum response factor: SRF) や筋細胞エンハンサー因子2 (myocyte enhancer factor 2: MEF2) などの転写因子を活性化して、筋肥大を誘導する。また、カルシニューリンは、CaM 結合タンパク質であり、セリン／スレオニンタンパク質ホスファターゼである。活性化されたカルシニューリンは活性化 T 細胞核因子 (nuclear factor of activated T cells: NFAT) を脱リン酸化する。NFAT は細胞質から核へと移行し、MEF2などの特定の転写因子を活性化するほか、タンパク質分解制御に関与する Atrogin-1 と MuRF1などの活性を抑制して、骨格筋のサイズ（筋量）を維持することに貢献する<sup>17)</sup>。AMP 活性化プロテインキナーゼ (adenosine monophosphate-activated protein kinase: AMPK) は、グルコースや脂肪の酸化に関与する代謝調節因子であるほかに、タンパク質分解とオートファジーを活性化する<sup>18)</sup>。AMPK は AMP:ATP 比に加えて  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  の変化に依存した CaMK キナーゼ (CaMKK) を介しても活性化される<sup>19)</sup>。また、 $\text{Ca}^{2+}$  が関与するタンパク質分解経路としてカルパイン経路が存在する。カルパインは細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の上昇により活性化し、タンパク質を合成する重要な経路の1つである Protein kinase B mammalian/mechanistic target of rapamycin (Akt-mTOR) 経路の活性を阻害する<sup>20)</sup>。

### III. 温熱刺激が筋細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 調節因子に与える影響

#### 1. Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)

骨格筋組織においては、温度感受性チャネルである TRP チャネル (Thermo-TRPs) が存在する。哺乳類では Thermo-TRPs のうち 9 種類のチャネルをもち、それぞれのチャネルが様々な活性閾値

を持つことが報告されている<sup>21)</sup>。Thermo-TRPs に含まれる Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) は 43°C の高温環境下で活性化することが報告されている<sup>22)</sup>。さらに TRPV1に対する持続的な温熱刺激は開口率を上昇させるため、しばしば 43°C 以下においても活性化を認める。カプサイシンは TRPV1 のアゴニストであり、カプサイシンを介した TRPV1 の活性化は、細胞内における  $\text{Ca}^{2+}$  の異常な蓄積を誘発し TRPV1 を脱感作させることが報告されている<sup>23)</sup>。TRPV1 は酸性化においても活性化し、pH 依存性に活性閾値が変動する<sup>24)</sup>。TRPV1 は細胞膜と SR 膜上に存在することが、マウス筋管細胞において確認されている<sup>25)</sup>。一方、成体マウス<sup>26)</sup> やラット<sup>27)</sup> の筋線維では、細胞膜上には発現が確認されず、SR 膜上においてのみ TRPV1 が存在することが報告されている。

$[\text{Ca}^{2+}]_i$  は細胞膜外からの  $\text{Ca}^{2+}$  流入またはミトコンドリアや SR 内の細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  貯蔵庫からの流出によって増加する。図 2 に示したようにラットを用いた *in vivo* バイオイメージングモデル実験では、

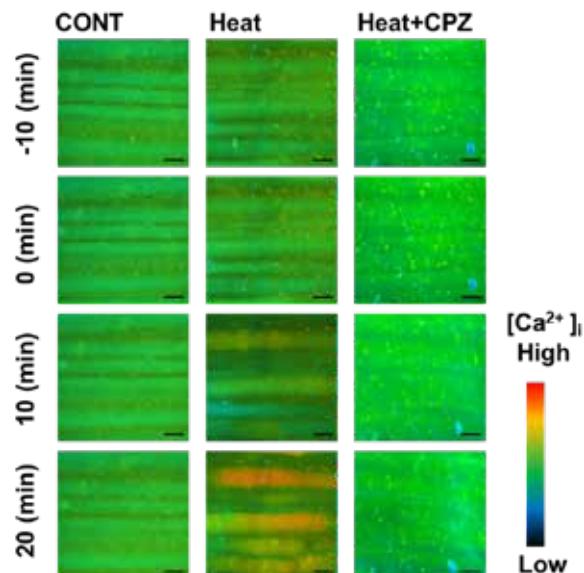


図 2 ラット *in vivo* バイオイメージングモデルにおける温熱負荷 (40°C) 時の骨格筋細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度変化

対照群 (CONT)、温熱刺激群 (Heat 群)、温熱刺激 + TRPV1 阻害剤投与群 (Heat + CPZ 群) における安静時 (-10 分時、0 分時) から 40°C の温熱負荷 (10 分時、20 分時) による  $\text{Ca}^{2+}$  濃度変化を示す画像データ。Heat 群では筋線維毎に  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が増加する動態 (赤色を帯びている) を示したが、Heat + CPZ 群では完全にその動態が抑制された。(文献<sup>28)</sup> より、著者ら改変)

筋組織への40℃の温熱刺激20分後に  $[Ca^{2+}]_i$  の有意な上昇が確認された<sup>28)</sup>。この観察結果は TRPV1 阻害薬であるカプサゼピン (CPZ) によって抑制された。これらの実験結果は、温熱刺激誘発性の  $[Ca^{2+}]_i$  の上昇が SR 膜上の TRPV1 に依存する現象であることを示している。

## 2. Stromal interaction molecule 1 (STIM1)

間質相互作用分子 (STIM) タンパク質は、SR 膜上に存在するシグナル伝達タンパク質として、多くのチャネル、トランスポーター、シグナル伝達分子と相互作用する<sup>29)</sup>。STIM タンパク質は TRP チャネルと同様に膜貫通型チャネルである。STIM タンパク質に含まれる STIM1 は SR に貯蔵された  $Ca^{2+}$  の枯渇を感じ、細胞膜上の  $Ca^{2+}$  選択性的な Orai1 チャネルを介して細胞外空間から  $Ca^{2+}$  を取り込む<sup>30)</sup>。これは SR 内の  $Ca^{2+}$  を再充填する 1 つのメカニズムであると考えられている。STIM1/Orai1 は、温度活性化カチオンチャネルとしての可能性も示されている。例えば、Hela 細胞を用いた単一細胞  $Ca^{2+}$  イメージングでは、STIM1 は 35℃ 以上で活性化し細胞内への  $Ca^{2+}$  流入を引き起こすことが実証された<sup>31)</sup>。さらに、STIM1 を介した  $Ca^{2+}$  の流入は、非選択性  $Ca^{2+}$  透過性チャネルである TRPC チャネルを活性化するという知見もある<sup>32)</sup>。Yuan らが作成した STIM ノックアウト細胞モデルでは TRPC3、TRPC5 にチャネルの活性化が阻害された<sup>32)</sup>。STIM1/ORAI1 依存性  $Ca^{2+}$  シグナルは、骨格筋の最適な発達ならびに張力機能において重要であることが示されているが<sup>33)</sup>、温熱刺激に対する応答性については直接的な証明がなされていない。

## 3. Ryanodine receptor 1 (RyR1)

骨格筋の機能は運動のための収縮力を生み出すことであり、収縮と弛緩は  $[Ca^{2+}]_i$  の急速な変化によって制御されている。筋線維膜では横行小管 (transverse tubule) の電位センサーであるジヒドロピリジン受容体 (DHPR) とリアノジン受容体 1 型 (RyR1)  $Ca^{2+}$  放出チャネルの連携によって収縮が開始する。筋小胞体は、SERCA (sarco/endoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  ATPase pump) によ

る  $Ca^{2+}$  取込によって効率的に輸送が行われるため、収縮によって SR 内の  $Ca^{2+}$  が枯渇することはない<sup>34)</sup>。筋収縮では、筋細胞内の温度が 40℃ を超えることが確認されており<sup>35)</sup>、筋収縮時は RyR1 と TRPV1 のそれぞれが活性化される可能性がある。Lotteau らは TRPV1 由来の  $Ca^{2+}$  が RyR の活性化を調節する TRPV1/RyR クロストーク説を提唱している<sup>26)</sup>。この機構は、TRPV1 からの  $Ca^{2+}$  放出による  $[Ca^{2+}]_i$  の上昇が相乗的に RyR からの  $Ca^{2+}$  放出量を増大させることを示唆している。一方、Ikegami らは、ラット *in vivo* モデルにおいて、RyR1 阻害薬であるダントロレン (DAN) 負荷によって温熱刺激による  $[Ca^{2+}]_i$  の上昇は阻害されないことを報告している<sup>28)</sup>。つまり Lotteau らとは対照的に温熱刺激誘発性の  $[Ca^{2+}]_i$  の上昇は RyR に由来せず、TRPV1 に依存するという知見を提示した。さらに、Ikegami らは、温熱刺激による  $[Ca^{2+}]_i$  増加の反応が筋収縮によって減弱するという結果を報告している<sup>28)</sup>。現在まで、筋収縮と TRPV1 の脱感作のメカニズムは不明であるが、TRPV1 は長時間または繰り返し活性化すると脱感作が生じることが報告されており、そのプロセスは  $[Ca^{2+}]_i$  に依存する<sup>36, 37)</sup>。Docherty らの研究によるとラットの背根神経節ニューロンにおいて  $Ca^{2+}$  およびカルモジュリン阻害剤を投与した群において TRPV1 の脱感作応答は減弱することが報告されている<sup>38)</sup>。これらのことから、温熱刺激による TRPV1 からの  $Ca^{2+}$  の放出と筋収縮による RyR からの  $Ca^{2+}$  の放出によって細胞内における  $Ca^{2+}$  の過剰な蓄積が生じた場合、TRPV1 の活性化は抑制を受けることが考えられる。TRPV1/RyR1 クロストークについて不明の点が多く残されているものの、図 3 に示されたように、筋収縮依存性の熱発生では、TRPV1 の抑制機構が存在することが予想される。筋収縮時の TRPV1/RyR1 クロストークは、 $Ca^{2+}$  恒常性を保ち、筋収縮機能を維持することに貢献する。さらに、これらの機構は暑熱環境下の運動持続を可能にする生体システムとして注目される。

温熱負荷時の  $[Ca^{2+}]_i$  の上昇は SERCA による  $Ca^{2+}$  取り込み量の減少が寄与することも報告されている。温熱負荷時の SERCA の機能障害により

SR の  $\text{Ca}^{2+}$  蓄積量が減少することが実証されている<sup>39)</sup>。この SERCA の機能障害は温熱刺激によって產生される活性酸素種 (ROS : Reactive oxygen Species) が関与する。これまでラット *in vitro* モデルにおいて、46°C の熱を 5 分間処置した摘出骨格筋では、ROS 產生が30倍程度も増加することが報告されている<sup>40)</sup>。熱による SERCA 機能障害は、抗酸化剤である Tiron を添加すると減弱することが確認されていることから、温熱刺激時の ROS 产生は  $\text{Ca}^{2+}$  恒常性に深く関与している<sup>39)</sup>。

#### IV. 繰り返される温熱刺激と骨格筋の適応

##### 1. 骨格筋の肥大応答

ヒト、動物、細胞レベルの研究により40°C 以上の温熱刺激が筋肥大を誘発することが報告されて

いる<sup>47)</sup>。骨格筋肥大を誘発するタンパク質合成において重要な細胞内シグナルである Akt-mTOR 経路が温度依存的に活性化することから<sup>41)</sup>、温熱刺激が誘発する骨格筋肥大は Akt-mTOR 経路を介する可能性がある。CaM 結合タンパク質であるカルシニューリン (CaN) は、温熱刺激によって増加して筋肥大を誘導することが報告されている<sup>5)</sup>。さらに、ヒト骨格筋においてレジスタンス運動後の温熱刺激が Akt-mTOR シグナル伝達を亢進させることから<sup>42)</sup>、温熱刺激とレジスタンス運動の組み合わせはより効率的な骨格筋肥大方法である可能性がある。

除神経モデルマウスに対して40°C の温熱刺激を慢性的に暴露した（1日1回30分：計8回）実験では、除神経による筋萎縮が抑制された<sup>43)</sup>。この

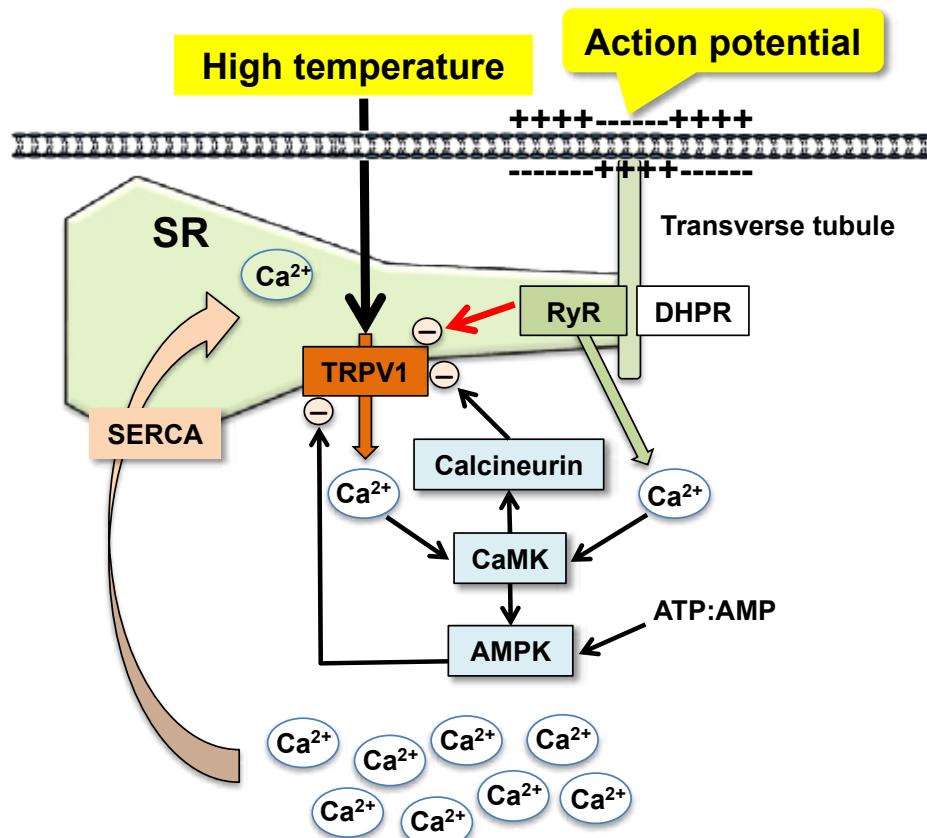


図3 温熱刺激と筋収縮の組み合わせが骨格筋細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  恒常性を維持する機構

筋収縮時の細胞内温度は Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) の活性化閾値を超える。したがって、筋収縮時は、TRPV1とリヤノジン受容体 (ryanodine receptor 1: RyR1) の両方を活性化させる可能性がある。しかしながら、筋収縮と温熱刺激を同時に負荷した実験では、TRPV1の不活性化によって筋細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  恒常性を維持する機構が作用する。この作用機序として、1. RyR と TRPV1の直接的なクロストーク、2. TRPV1に対するカルシニューリンや AMPK (Adenosine monophosphate-activated protein kinase) による抑制的なフィードバック経路の関与が考えられる。

実験では温熱刺激によって除神経誘発性のオートファジーが抑制されたことも報告しており、温熱刺激が外傷性神経損傷誘発性の筋萎縮に対して有用である可能性を示唆している。

糖尿病は骨格筋萎縮を引き起こし、筋疲労を増大させる<sup>44)</sup>。これまでの研究で SR からの細胞内への  $Ca^{2+}$  放出量の減少により  $[Ca^{2+}]_i$  恒常性が損なわれることが糖尿病誘発性筋萎縮を誘発する可能性が示唆されている<sup>45)</sup>。Nonaka らはストレプトゾトシン (STZ) モデルラットを使用して温熱刺激が糖尿病誘発性筋萎縮の治療に有用であるかを検証した<sup>46)</sup>。この実験では42°Cの温熱刺激を負荷した後（1日1回30分：週5回を3週間）長趾伸筋 (EDL) において糖尿病誘発性筋萎縮が抑制され、温熱刺激が糖尿病性の筋萎縮を抑制することを示唆している。しかしながら、STZ 投与ラットにおいて、骨格筋内の TRPV1 のタンパク質量の減少と温熱刺激に対する TRPV1 の感受性の低下が報告されている<sup>47)</sup>。さらに、温熱刺激に対して、 $[Ca^{2+}]_i$  が増加しにくいことが確認されている。したがって、糖尿病モデルの温熱療法には、このような TRPV1 のチャネル特性を考慮する必要性があるだろう。

## 2. 骨格筋の再生応答

これまでの研究により、温熱刺激は骨格筋再生を促進することが報告されている。Takeuchi らの研究によると、圧挫損傷直後に温熱刺激を負荷したラットではマクロファージの移動、衛星細胞の増殖および分化が促進された<sup>48)</sup>。さらにブビパクインを投与し骨格筋損傷を誘発したラットでは、温熱刺激暴露群において筋再生の指標である Pax7 陽性核の数が増加した<sup>49)</sup>。温熱刺激が誘発する骨格筋再生におけるメカニズムにおいてもカルシニューリン (CaN) が注目されてきた。CaN は再生筋に非常に多く存在し、温熱刺激によって活性化することが示されている<sup>49)</sup>。一方、CaN 阻害薬の投与は筋損傷からの再生プロセスにおいて未成熟な筋管形成、石灰化、炎症応答などの誘導することが指摘されている<sup>50)</sup>。これらの知見を統合すると温熱刺激によって活性化した CaN が骨格筋の再生プロセスに効果的な役割を持つ可能性が考えられる。

## 3. ミトコンドリア量の制御

温熱刺激は、ミトコンドリア遺伝子転写カスケードを活性化し、マウスの骨格筋においてミトコンドリア量の増加と酸化能力の向上を誘導する<sup>51)</sup>。温熱刺激によるミトコンドリア量の増加には TRPV1 の活性化が関与している可能性がある。TRPV1 のアゴニストであるカプサイシンを食餌によって摂取したマウスでは、PGC-1  $\alpha$  発現が増加し、ミトコンドリア生合成を促進して持久性運動能力を高めることが報告されている<sup>25)</sup>。これらの適応現象は TRPV1 欠損マウスでは見られなかった。したがって、持続的な TRPV1 活性化による継続的な  $Ca^{2+}$  放出は CaMKII を活性化し、p38MAPK のリン酸化を介して PGC-1  $\alpha$  の転写レベルを高める経路が考えられている<sup>52)</sup>。熱ストレス誘導性分子シャペロンである熱ショックタンパク質 (HSP) 72 の過剰発現は、マウス骨格筋のミトコンドリア量を増加させることができると報告されている<sup>53)</sup>。TRPV1 遮断は熱ショック因子1 (HSF1) の核内移行を抑制して HSP70 発現を減弱する<sup>54)</sup>。骨格筋組織において、TRPV1 活性化と HSP 発現の関係性には不明の点が多いが、温熱刺激は、TRPV1 活性化ならびに HSP 発現を介して、ミトコンドリアの生合成を高めることによって有酸素能力を亢進する骨格筋適応を導くことが考えられる。

## V. おわりに

骨格筋への温熱刺激は、運動トレーニングが誘導する骨格筋適応と類似した筋肥大やミトコンドリア量の変動を導くことが明らかにされてきた。運動トレーニングと温熱刺激の共通点は細胞内  $Ca^{2+}$  恒常性の変化を誘導することである。そのため本総説では、温熱刺激に対する細胞内  $Ca^{2+}$  恒常性と骨格筋適応の関係に焦点を当てた。しかしながら、温熱下の細胞内環境と  $Ca^{2+}$  恒常性について未解明な点が多く残されている。その理由として、 $Ca^{2+}$  恒常性に關係する生体システムの多様性があり、実際に生体内には非常に多くの種類の  $Ca^{2+}$  制御チャネルや細胞内  $Ca^{2+}$  結合タンパク質が存在している。温熱刺激に着目しても熱刺激を感知するチャネルは複数存在し、さらに化学的および物理的刺激のセンサーとして28種類の TRP チャネルタ

ンパク質が発現することが哺乳類において確認されている<sup>55)</sup>。本総説が着目したTRPV1-RyR1というCa<sup>2+</sup>チャネル間のクロストークについても温熱応答に関して未解明な点が多く残されている。さらに、骨格筋組織への温熱刺激は、筋細胞に加えて、組織内の神経や血管系を構成する他の細胞種との相互関係性を解明することも必要となってくる。

最近、温熱刺激とは対照的に筋組織への冷却刺激が細胞内Ca<sup>2+</sup>レベルを増加させることが明らかにされ<sup>56)</sup>、冷却刺激の繰り返しによって、筋細胞の増殖や肥大を誘導する可能性がラットモデルにおいて報告されている<sup>57)</sup>。温熱と冷却刺激という細胞において全く異なる細胞内の温度環境変化によって、共通した筋肥大の骨格筋適応が導かれる点は興味深い現象である。また、細胞内Ca<sup>2+</sup>チャネルは、カフェインやカプサイシンのような薬理的な作用を受けるため、温熱や冷却などの物理的な刺激と薬理作用物質との組み合わせによって骨格筋適応が異なる可能性も考えられる。

さらに、温熱刺激の対象となる個体の特性にも注目する必要がある。例えば、糖尿病モデルでは、細胞内Ca<sup>2+</sup>恒常性や熱感知機構が変化している<sup>45, 47, 58)</sup>。また、細胞内Ca<sup>2+</sup>恒常性には性差<sup>59)</sup>やエイジング<sup>60)</sup>の影響が報告されている。したがって、温熱刺激を利用した骨格筋適応の臨床応用は、これらの視点を包括的に考慮して実施されるべきである。さらに、臨床へのプログラムの確立のために、温熱刺激プロトコール、薬物との併用、対象となる個体の特性などに関する基礎的な知見を積み重ねる必要性がある。

## 引用文献

- 1) Cullen T, Clarke ND, Hill M, et al. The health benefits of passive heating and aerobic exercise: To what extent do the mechanisms overlap? *J Appl Physiol* (1985). 2020; 129: 1304-1309.
- 2) Lee E, Kolunsarka I, Kostensalo J, et al. Effects of regular sauna bathing in conjunction with exercise on cardiovascular function: a multi-arm, randomized controlled trial. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2022; 323: R289-R299.
- 3) Miyata M, Tei C. Waon therapy for cardiovascular disease: innovative therapy for the 21st century. *Circ J*. 2010; 74: 617-621.
- 4) Goto K, Okuyama R, Sugiyama H, et al. Effects of heat stress and mechanical stretch on protein expression in cultured skeletal muscle cells. *Pflugers Arch*. 2003; 447: 247-253.
- 5) Kobayashi T, Goto K, Kojima A, et al. Possible role of calcineurin in heating-related increase of rat muscle mass. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 331: 1301-1309.
- 6) Ohno Y, Yamada S, Sugiura T, et al. A possible role of NF-kappaB and HSP72 in skeletal muscle hypertrophy induced by heat stress in rats. *Gen Physiol Biophys*. 2010; 29: 234-242.
- 7) Fennel ZJ, Ducharme JB, Berkemeier QN, et al. Effect of heat stress on heat shock protein expression and hypertrophy-related signaling in the skeletal muscle of trained individuals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2023; 325: R735-R749.
- 8) Benavides Damm T, Egli M. Calcium's role in mechanotransduction during muscle development. *Cell Physiol Biochem*. 2014; 33: 249-272.
- 9) Tu MK, Levin JB, Hamilton AM, Borodinsky LN. Calcium signaling in skeletal muscle development, maintenance and regeneration. *Cell Calcium*. 2016; 59: 91-97.
- 10) Shuba YM. Beyond Neuronal Heat Sensing: Diversity of TRPV1 Heat-Capsaicin Receptor-Channel Functions. *Front Cell Neurosci*. 2020; 14: 612480.
- 11) Wang Q, Michalak M. Calsequestrin. Structure, function, and evolution. *Cell Calcium*. 2020; 90: 102242.
- 12) Dainese M, Quarta M, Lyfenko AD, et al. Anesthetic- and heat-induced sudden death in

- calsequestrin-1-knockout mice. *FASEB J.* 2009; 23: 1710-1720.
- 13) Chin ER. Role of  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-dependent kinases in skeletal muscle plasticity. *J Appl Physiol (1985)*. 2005; 99: 414-423.
- 14) Tavi P, Westerblad H. The role of in vivo  $\text{Ca}^{2+}$  signals acting on  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulin-dependent proteins for skeletal muscle plasticity. *J Physiol*. 2011; 589: 5021-5031.
- 15) Picciotto MR, Nastiuk KL, Nairn AC. Structure, regulation, and function of calcium/calmodulin-dependent protein kinase I. *Adv Pharmacol*. 1996; 36: 251-75.
- 16) Al-Shanti N, Stewart CE.  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-dependent transcriptional pathways: potential mediators of skeletal muscle growth and development. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2009; 84: 637-652.
- 17) Hudson MB, Price SR. Calcineurin: a poorly understood regulator of muscle mass. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013; 45: 2173-2178.
- 18) Thomson DM. The Role of AMPK in the Regulation of Skeletal Muscle Size, Hypertrophy, and Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2018; 19: 3125.
- 19) Woods A, Dickerson K, Heath R, et al.  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase kinase-beta acts upstream of AMP-activated protein kinase in mammalian cells. *Cell Metab*. 2005; 2: 21-33.
- 20) Smith IJ, Dodd SL. Calpain activation causes a proteasome-dependent increase in protein degradation and inhibits the Akt signalling pathway in rat diaphragm muscle. *Exp Physiol*. 2007; 92: 561-573.
- 21) 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.
- 22) Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron*. 1998; 21: 531-543.
- 23) Numazaki M, Tominaga T, Takeuchi K, et al. Structural determinant of TRPV1 desensitization interacts with calmodulin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100: 8002-8006.
- 24) Aneiros E, Cao L, Papakosta M, et al. The biophysical and molecular basis of TRPV1 proton gating. *EMBO J*. 2011; 30: 994-1002.
- 25) Luo Z, Ma L, Zhao Z, et al. TRPV1 activation improves exercise endurance and energy metabolism through PGC-1alpha upregulation in mice. *Cell Res*. 2012; 22: 551-564.
- 26) Lotteau S, Ducreux S, Romestaing C, et al. Characterization of functional TRPV1 channels in the sarcoplasmic reticulum of mouse skeletal muscle. *PLoS One*. 2013; 8: e58673.
- 27) Xin H, Tanaka H, Yamaguchi M, et al. Vanilloid receptor expressed in the sarcoplasmic reticulum of rat skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 332: 756-762.
- 28) Ikegami R, Eshima H, Mashio T, et al. Accumulation of intramyocyte TRPV1-mediated calcium during heat stress is inhibited by concomitant muscle contractions. *J Appl Physiol (1985)*. 2019; 126: 691-698.
- 29) Krapivinsky G, Krapivinsky L, Stotz SC, et al. POST, partner of stromal interaction molecule 1 (STIM1), targets STIM1 to multiple transporters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108: 19234-19239.
- 30) Wei-Lapierre L, Carrell EM, Boncompagni S, et al. Orail-dependent calcium entry promotes skeletal muscle growth and limits fatigue. *Nat Commun*. 2013; 4: 2805.
- 31) Xiao B, Coste B, Mathur J, Patapoutian A. Temperature-dependent STIM1 activation induces  $\text{Ca}^{2+}$  influx and modulates gene expression. *Nat Chem Biol*. 2011; 7: 351-358.
- 32) Yuan JP, Zeng W, Huang GN, et al. STIM1 heteromultimerizes TRPC channels to determine their function as store-operated

- channels. *Nat Cell Biol.* 2007; 9: 636-645.
- 33) Michelucci A, Garcia-Castaneda M, Boncompagni S, Dirksen RT. Role of STIM1/ ORAI1-mediated store-operated  $\text{Ca}^{2+}$  entry in skeletal muscle physiology and disease. *Cell Calcium.* 2018; 76: 101-115.
- 34) Launikonis BS, Rios E. Store-operated  $\text{Ca}^{2+}$  entry during intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  release in mammalian skeletal muscle. *J Physiol.* 2007; 583: 81-97.
- 35) Tabuchi A, Tanaka Y, Horikawa H, et al. In vivo heat production dynamics during a contraction-relaxation cycle in rat single skeletal muscle fibers. *J Therm Biol.* 2024; 119: 103760.
- 36) Koplas PA, Rosenberg RL, Oxford GS. The role of calcium in the desensitization of capsaicin responses in rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci.* 1997; 17: 3525-3537.
- 37) Sanz-Salvador L, Andres-Borderia A, Ferrer-Montiel A, Planells-Cases R. Agonist- and  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent desensitization of TRPV1 channel targets the receptor to lysosomes for degradation. *J Biol Chem.* 2012; 287: 19462-19471.
- 38) Docherty RJ, Yeats JC, Bevan S, Boddeke HW. Inhibition of calcineurin inhibits the desensitization of capsaicin-evoked currents in cultured dorsal root ganglion neurones from adult rats. *Pflugers Arch.* 1996; 431: 828-837.
- 39) van der Poel C, Stephenson DG. Effects of elevated physiological temperatures on sarcoplasmic reticulum function in mechanically skinned muscle fibers of the rat. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007; 293: C133-141.
- 40) van der Poel C, Stephenson DG. Reversible changes in  $\text{Ca}^{2+}$ -activation properties of rat skeletal muscle exposed to elevated physiological temperatures. *J Physiol.* 2002; 544: 765-776.
- 41) Yoshihara T, Naito H, Kakigi R, et al. Heat stress activates the Akt/mTOR signalling pathway in rat skeletal muscle. *Acta Physiol (Oxf).* 2013; 207: 416-426.
- 42) Kakigi R, Naito H, Ogura Y, et al. Heat stress enhances mTOR signaling after resistance exercise in human skeletal muscle. *J Physiol Sci.* 2011; 61: 131-140.
- 43) Tamura Y, Kitaoka Y, Matsunaga Y, et al. Daily heat stress treatment rescues denervation-activated mitochondrial clearance and atrophy in skeletal muscle. *J Physiol.* 2015; 593: 2707-2720.
- 44) Aughsteen AA, Khair AM, Suleiman AA. Quantitative morphometric study of the skeletal muscles of normal and streptozotocin-diabetic rats. *JOP.* 2006; 7: 382-389.
- 45) Eshima H, Poole DC, Kano Y. In vivo  $\text{Ca}^{2+}$  buffering capacity and microvascular oxygen pressures following muscle contractions in diabetic rat skeletal muscles: fiber-type specific effects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015; 309: R128-137.
- 46) Nonaka K, Une S, Akiyama J. Heat stress attenuates skeletal muscle atrophy of extensor digitorum longus in streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Physiol Hung.* 2015; 102: 293-300.
- 47) Ikegami R, Eshima H, Nakajima T, et al. Type I diabetes suppresses intracellular calcium ion increase normally evoked by heat stress in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2021; 320: R384-R392.
- 48) Takeuchi K, Hatake T, Wakamiya S, et al. Heat stress promotes skeletal muscle regeneration after crush injury in rats. *Acta Histochem.* 2014; 116: 327-334.
- 49) Oishi Y, Hayashida M, Tsukiashi S, et al. Heat stress increases myonuclear number and fiber size via satellite cell activation in rat regenerating soleus fibers. *J Appl Physiol (1985).* 2009; 107: 1612-1621.
- 50) Sakuma K, Nishikawa J, Nakao R, et al. Calcineurin is a potent regulator for skeletal

- muscle regeneration by association with NFATc1 and GATA-2. *Acta Neuropathol.* 2003; 105: 271-280.
- 51) Tamura Y, Matsunaga Y, Masuda H, et al. Postexercise whole body heat stress additively enhances endurance training-induced mitochondrial adaptations in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014; 307: R931-943.
- 52) Xu Y, Zhao Y, Gao B. Role of TRPV1 in high temperature-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle: a mini review. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 10: 882578.
- 53) Henstridge DC, Bruce CR, Drew BG, et al. Activating HSP72 in rodent skeletal muscle increases mitochondrial number and oxidative capacity and decreases insulin resistance. *Diabetes.* 2014; 63: 1881-1894.
- 54) Li T, Jiang S, Zhang Y, et al. Nanoparticle-mediated TRPV1 channel blockade amplifies cancer thermo-immunotherapy via heat shock factor 1 modulation. *Nat Commun.* 2023; 14: 2498.
- 55) Zhang M, Ma Y, Ye X, et al. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; 8: 261.
- 56) Takagi R, Tabuchi A, Poole DC, Kano Y. In vivo cooling-induced intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  elevation and tension in rat skeletal muscle. *Physiol Rep.* 2021; 9: e14921.
- 57) Takagi R, Tabuchi A, Hayakawa K, et al. Chronic repetitive cooling and caffeine-induced intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  elevation differentially impact adaptations in slow- and fast-twitch rat skeletal muscles. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2023; 325: R172-R180.
- 58) Eshima H, Poole DC, Kano Y. In vivo calcium regulation in diabetic skeletal muscle. *Cell Calcium.* 2014; 56: 381-389.
- 59) Watanabe D, Hatakeyama K, Ikegami R, et al. Sex differences in mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  handling in mouse fast-twitch skeletal muscle in vivo. *J Appl Physiol (1985).* 2020; 128: 241-251.
- 60) Kanazawa Y, Takahashi T, Nagano M, et al. The effects of aging on sarcoplasmic reticulum-related factors in the skeletal muscle of mice. *Int J Mol Sci.* 2024; 25: 2148.

## 【症例報告】

## 重症下肢虚血症例に対する和温療法における理学療法士としての役割

藤田政臣<sup>1,2)</sup>, 手島礼子<sup>1,2)</sup>, 中島夕楓<sup>1,2)</sup>, 西村繁典<sup>1,2)</sup>, 荒牧彩香<sup>1,2)</sup>,  
杉原 充<sup>3)</sup>, 末松保憲<sup>3)</sup>, 藤見幹太<sup>1,2,3)</sup>, 三浦伸一郎<sup>3)</sup>, 鎌田 聰<sup>1)</sup>

1) 福岡大学病院 リハビリテーション部

2) 福岡大学病院 心臓リハビリテーションセンター

3) 福岡大学病院 循環器内科

### 抄録

近年、糖尿病、高血圧、脂質異常症など生活習慣病の増加とともに、動脈硬化性心血管疾患は増加傾向にある。下肢動脈疾患 (LEAD ; Lower extremity artery disease) と、その重症型である包括的高度慢性下肢虚血 (Chronic limb-threatening ischemia : CLTI) の頻度も増加している。LEAD の治療には、運動療法、薬物療法、血行再建術といった包括的介入が必要であるが、CLTI は、治療が困難な症例も多く下肢切断を余儀なくされる。さらに、下肢切断後の予後も非常に悪いことが報告されており、切断を回避することが重要である。私たちの施設では、CLTI 症例に対して、理学療法士が中心となって積極的に和温療法に取り組んでいる。ここでは、当院での CLTI の和温療法を行った症例を提示するとともに理学療法士の役割を紹介する。

キーワード：和温療法、下肢動脈疾患、包括的高度慢性下肢虚血、リハビリテーション

### I. はじめに

現在、末梢動脈疾患 (Peripheral Artery Disease (PAD)) は、「末梢動脈が種々の原因で狭窄、閉塞して生じた循環障害」と定義されている。高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙などの生活習慣病による動脈硬化は、脳・頸動脈、冠動脈、末梢動脈などの「全身の動脈」にも併せて生じることが多く、それら臓器の循環障害も生じることが多い。また、PAD は「全身の動脈硬化性血管病変の一部分症」として捉えられる必要があり、2017 年の ESC/ESVS ガイドラインで PAD は冠動脈疾患と大動脈疾患を除く全ての急性、慢性動脈疾患の総称であり、下肢動脈疾患は、LEAD ; Lower extremity artery disease として区別されている<sup>1)</sup>。

さらに、以前は高度の重症下肢虚血を critical limb ischemia : CLI と呼んでいたが、現在では下肢虚血、組織欠損、神経障害、感染などの下肢切断リスクを持ち、治療介入が必要な下肢の総称として包括的高度慢性下肢虚血 (Chronic limb-threatening ischemia : CLTI) と呼ばれている。

LEAD の最終病態である CLTI は、以前より予後の悪いことが知られている。TASC II によれば CLTI の予後は両下肢温存で生存可能な症例が 45%、切断例が 30%、死亡例が 25% と予後が厳しいことが報告されている<sup>2)</sup>。2015 年に発表された CLTI 患者の自然経過に関する系統的レビューでは、観察期間の中央値 12 ヶ月で累積死亡率 22% と高値であることが報告されている<sup>3)</sup>。また、近年の

報告としては BEST CLI trial で治療が介入できた患者の5年累積死亡率は40–50%と高いことが報告している<sup>4)</sup>。治療デバイスなどの進歩があっても CLTI は依然として予後不良の疾患であることは変わっていないことを示唆している。また、無症候性下肢虚血例の5年生存率は健常例の75%に留まる<sup>5)</sup>など症状がみられない症例においても予後が良好とは言えず積極的に治療を考えるべき病態である。

LEAD の治療には、運動療法、薬物療法、血行再建術といった包括的介入が必要であるが、CLTI の治療は、困難な症例も多い。和温療法は、CLTI の状態であっても座位が保持できれば実施することができ、LEAD に対する効果も証明されている。私たちの施設では CLTI 症例に対して、理学療法士が中心となって積極的に和温療法に取り組んでいる。ここでは、当院での CLTI の和温療法を行った症例を提示するとともに理学療法士の役割を紹介する。

## II. 当院の紹介と取り組みについて

福岡大学病院（以下、当院）は、1973年8月に福岡市城南区に開院した病床数771床を有する特定機能病院である。2011年1月に新診療棟（現中央棟）開院に伴いハートセンターを開設され病棟内に心臓リハビリ室を置き、その中に遠赤外線乾式

サウナ治療室を設置し当院での和温療法を開始した。心不全患者のみならず下肢閉塞性動脈硬化症患者へ和温療法が導入されており、近年は重症下肢虚血患者への実施例が増えている（図1）。また、当院では、循環器内科、形成外科、内分泌糖尿病内科と共同でフットケアチームを形成し各専門分野が集まり、最良な治療ができるようにスケジュール調整を行っている。

切断が必要となる症例では、術前に血管内治療（EVT : endovascular therapy）や和温療法を実施することにより良好な結果を得た症例を経験している。その際、断端・創部へ圧力・負担が掛からないよう移動する必要があり、その間の筋力維持や移動手段の確保目的に理学療法士が関わっている。

## III. 症例紹介と経過

症 例：60才代男性

診断名：両側包括的高度慢性下肢虚血

既往歴：労作性狭心症、高血圧、脂質異常症、2型糖尿病

生活歴：職業：自営（建設設計）、妻と戸建て住宅に居住

喫煙歴あり65歳頃より禁煙。飲酒なし。食事は妻が調理したものを摂取。運動習慣なし。

現病歴）20XX年Y月に巻き爪を契機に両側第1趾に潰瘍形成しA内科にて外来加療されたが

## 当院の紹介

- ・1973年8月開院（病床数：915床）
- ・福岡市の南西部に位置する特定機能病院。
- ・2011年1月に新診療棟開院に伴い、ハートセンター開設。
- ・ハートセンター病棟内に心臓リハビリ室開設。その中に遠赤外線乾式サウナ治療室を設置し当院での和温療法を開始。
- ・心不全患者のみならず下肢閉塞性動脈硬化症患者へ和温療法が導入されており、近年は重症下肢虚血患者への実施例が増えている。



図1 当院の紹介

2ヶ月後にB病院にて両下肢EVT施行した。大幅な改善なく3ヶ月後に当院へ入院した。

### 1. 初回入院

当院にて右浅大腿動脈-下腿動脈にEVT施行し、再度、4ヶ月後に右膝窩動脈-後脛骨動脈に対して更にEVT施行した。左側は血管狭小化が強くバルーン挿入困難であり、入院期間中に和温療法導入となった。5日間の和温療法施行後は外見上劇的な変化はみられなかったが皮膚灌流圧が20~50mmHg改善した(図2)。入院期間中の四肢運動機能としては特筆すべき問題点みられなかったが、連続歩行距離は、70mに留まりリハビリ介入とし

て15watts負荷の自転車エルゴメーターを10~15分間駆動を実施した。

### 2. 2回目入院

退院後は、当院の循環器内科と形成外科で外来フォローを継続したが、約3ヶ月後にC病院で左膝窩-後脛骨動脈Bypassを施行された際に右足趾の切断を勧められたが希望されず、保存的加療で経過観察したが徐々に右足趾の壊死範囲が拡大した。Bypassから3ヶ月後に当院循環器内科に入院され、翌月、右下肢にEVT施行した。前脛骨動脈と腓骨動脈は閉塞していたが、後脛骨動脈

## <初回和温>

和温療法実施期間: 20XX年11月~(5日間)

### SPP(mmHg)

		入院時	退院時
右足部	足背	27	65
	足底内側	16	67
左足部	足背	50	69
	足底内側	73	54



図2 初回和温療法

## <2回目和温>

和温療法実施期間: 20XX+1年7~8月(12日間)

### • SPP(mmHg)

		入院時	退院時
右足部	足背	49	35
	足底内側	119	89
左足部	足背	55	122
	足底内側	65	126



図3 2回目和温療法

から足趾までの血流が確認され横断的中足骨切断術（TMA）は可能と判断された。浅大腿動脈内のステント拡張を実施された後、当院形成外科に転科しTMAを施行された。術後経過良好で循環器内科へ転科、創治癒を促進させるため和温療法とレオカーナを施行された。和温療法は、計12日間実施され、皮膚灌流圧は右足部で10～30mmHgの低下がみられたが左足部は60～70mmHg上昇した（図3）。和温療法開始前より理学療法による介入をしており、下肢筋力は徒手筋力評価にて概ね4レベルで起居～起立・立位までの基本動作は自立レベルであった。しかし、杖を使用し除圧サンダル着用した状態でトイレ移動程度の歩行に留まっていた。下肢筋力訓練と15Wの自転車エルゴメーターを約1ヶ月間継続し、除圧サンダル装着下にて100m程度の連続杖歩行が可能となった。

#### IV. 和温療法に際して理学療法士の取り組み

CLTI患者の歩行能力は、疼痛により離床・活動頻度が著しく減少し跛行を来している例が圧倒的に多い。末梢動脈疾患ガイドラインでは、感染創を有する症例以外は積極的なリハビリテーション介入を推奨されている。また、創部・断端への圧力・負担がかからないよう車椅子から遠赤外線乾式サウナ治療室間を移乗するために介助テクニックを駆使する必要があり、運動による下肢血流維持目的と併せて理学療法士による介入が必要不可欠である（図4）。

#### V. 考察

CLTIは、安静時下肢痛または難治性潰瘍を呈するLEADの最重症型であり、血行再建術の適応となる。血行再建術には、外科的バイパス術（BSX：bypass surgery）とEVTがあり2022年の日本循環器学会・日本血管外科学会合同ガイドライン<sup>6)</sup>においてBSXが可能な症例に対しては、EVTより自家静脈を用いたBSXが推奨されている。しかし、本邦では、透析患者や全身状態が悪い患者が多く、EVTを選択することが多いのが現状である。EVTにおいてステントやDCB治療は発展しているが、膝下動脈領域のEVTにおいては現在保険診療下で使用可能なものは古典的バルーン拡張のみである。CLTIに合併した膝下病変は、バルーン拡張後の再狭窄率は3ヶ月で70%と高率である<sup>7)</sup>。すでに安静時疼痛が強く、皮膚病変を伴っているCLTI症例では、血行再建のみで治療が完結することは難しく、創傷管理や栄養管理、リハビリテーションを含めた全身管理が必要であり、多科による多職種診療（multi-disciplinary care team；MDT）を行うことで切断回避率や創治癒率が有意に改善することが報告されている<sup>8)</sup>。

今回、私たちの施設のMDTの一環としてCLTIに対する和温療法の実践について報告した。和温療法は、慢性心不全の治療として発展してきたが、慢性閉塞性動脈疾患に対する有効性はすでに知られているが、LEADに対する効果も報告されている。LEAD患者連続20名に対して和温療法を1日

## 理学療法士としての関わり

切断が必要となる症例では術前にEVTや和温療法を実施することで良好な結果を得た症例を経験している。その際、断端・創部へ圧力・負担が掛からないよう移動する必要があり、その間の筋力維持や移動手段の確保目的に理学療法士が関わっている。



患者の承諾を得て撮影

図4 理学療法士としての関わり

1回、週5回、10週間施行した結果、疼痛、足関節／上腕血圧比（ABI）、6分間歩行距離、下肢血流量は有意に改善した<sup>9)</sup>。また、コントロール群（薬物療法のみの群10例）と薬物療法に和温療法を追加した和温療法群（11例）（1日1回、週5回、6週間）を比較した前向き無作為比較試験では、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の発現量はコントロール群に比べて有意に増加すると報告されている<sup>10)</sup>。また、臨床研究だけでなく、その機序の解明のためマウスを使った実験の報告もある。Apo E欠損マウスの左側後脚の大脛動脈を結紮・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、レーザードプラ計を用いて下肢血流を測定すると、結紮後5週後にはコントロール群に比べて和温療法群で下肢血流は有意に増大した。和温療法は血管新生因子であるeNOSの蛋白発現を著明に増加させ、虚血肢の血流を改善した。さらに、和温療法は、eNOSを活性化するHsp90蛋白を著明に増加した。Hsp90の抑制剤を投与すると和温療法による下肢血流の増加は抑制された。以上より、LEAD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<sup>11)</sup>。

私たちの施設でも、今回の症例の他にも多くのLEAD患者に対して和温療法を行い、その効果を実感している。CLTIでない症例では、医師や看護師といったスタッフでの和温療法中の管理は容易であるが、下肢切断後や感染創がある症例では、トランスファーやポジショニングに工夫が必要であり、その分野に専門知識をもった理学療法士が重要な役割を果たすと考える。現在、和温療法に携わる理学療法士は決して多くはないが、今後理学療法士が積極的に和温療法指導士を取得し現場に参加することでより多くの下肢救済につながると期待できる。

## VI. 結語

重症下肢虚血に対し和温療法が奏功した症例と理学療法士の介入の役割とその重要性を紹介した。

重症下肢虚血症例では、移動困難、除圧が必要な症例も多く、安全に和温療法・運動療法を実施するには理学療法士による介入が必要である。現在、和温療法に携わる理学療法士は決して多くはないが、今後理学療法士が積極的に和温療法指導士を取得し現場に参加することでより多くの下肢救済につながることが期待できる。

## 引用文献

- 1) Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018; 712:111.
- 2) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45 Suppl S: S5-67.
- 3) Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2015; 62: 1642-1651.
- 4) Farber A, Menard MT, Conte MS, et al. BEST-CLI Investigators. Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia. *N Engl J Med*. 2022; 387: 2305-2316.
- 5) Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009; 120: 2053-2061.
- 6) 東 信良, 飯田 修, 曽我芳光, ほか:末梢動脈疾患ガイドライン（日本循環器学会／日本血管外科学会合同ガイドライン）2022年改訂版
- 7) Iida O, Soga Y, Kawasaki D, Hirano K, et al. Angiographic restenosis and its clinical impact after infrapopliteal angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 44: 425-431.
- 8) Chung J, Modrall JG, Ahn C, Lavery LA,

- Valentine RJ. Multidisciplinary care improves amputation-free survival in patients with chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2015; 61: 162-169.
- 9) Tei C, Shinsato T, Miyata M, Kihara T, Hamasaki S. Waon therapy improves peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2169-2171.
- 10) Shinsato T, Miyata M, Kubozono T, et al. Waon therapy mobilizes CD34+ cells and improves peripheral arterial disease. *J Cardiol* 2010; 56: 361-366.
- 11) 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.

## The role of a physical therapist in Waon therapy for chronic limb-threatening ischemia.

Masaomi Fujita<sup>1,2)</sup>, Reiko Teshima<sup>1,2)</sup>, Yuka Nakashima<sup>1,2)</sup>, Shigenori Nishimura<sup>1,2)</sup>, Ayaka Aramaki<sup>1,2)</sup>, Makoto Sugihara<sup>3)</sup>, Kanta Fujimi<sup>1,2,3)</sup>, Yasunori Suematsu<sup>3)</sup>, Shinichiro Miura<sup>3)</sup>, Satoshi Kamada<sup>1)</sup>

1) Division of Rehabilitation, Fukuoka University Hospital

2) Cardiac Rehabilitation Center, Fukuoka University Hospital

3) Department of Cardiology, Fukuoka University Hospital

### Abstract

Recently, atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) has a tendency to increase due to increasing life style related disease, such as hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia. Peripheral artery disease is one of the ASCVD and is a part of systemic atherosclerotic lesion. The frequency of chronic limb-threatening ischemia (CLTI) which is severe condition of lower extremity artery disease (LEAD) is increasing. LEAD is treated by exercise therapy, medication, revascularization, and comprehensive treatment, however, the treatment for CLTI is difficult and some cases need to lower limb amputation. And it has been reported that the case with lower limb amputation has a poor prognosis. So, it is important to avoid lower limb amputation. In our institute, physical therapist actively performs Waon Therapy for CLTI patients. I introduce the role of physical therapist for Waon Therapy with some case presentations.

Key Words: Waon therapy, LEAD, CLTI, Rehabilitation

## 【症例報告】

# 心臓リハビリと和温療法の併用による 交感神経活性抑制効果

後藤有貴, 吉田和弘

## 抄録

和温療法の臨床的応用は多彩で、多くの疾患の治療・予防に効果を発揮している。一般的に交感神経活性は LF/HF 比等で評価され、和温療法によって LF/HF 比が低下する事が知られている。今回交感神経活性が亢進し、疼痛出現した症例と高血圧症を呈した症例の 2 例を報告する。運動療法も低強度から中強度で行うことで交感神経活性の抑制が認められているが、交感神経活性亢進の状態が長く続いている症例に関しては週 1 回の運動療法では交感神経活性の抑制が乏しかった。そこで和温療法を週 1 回併用し、一定期間継続することで徐々に交感神経活性が抑制され、症状の改善を認めた。今回の症例では運動療法のみでは改善が乏しかった交感神経活性に対して和温療法が著効し、交感神経活性が亢進している症例では運動療法との併用が有用であるということが示唆された。

キーワード：和温療法、LF/HF 比、運動療法、交感神経活性

## I. 要旨

循環器疾患では交感神経活性亢進となりやすく、その状態が続くと他疾患を合併するリスクも高くなる。運動療法のみでは症状の改善が難しかった症例に対して和温療法を併用した。

1 例目は腰部脊柱管狭窄症（高度狭窄）による疼痛により、歩行が困難となった 80 歳代男性、2 例目は更年期障害による症状と高血圧症によって動悸や睡眠障害が生じた 50 歳代女性である。結果、交感神経活性が亢進状態の場合は運動療法のみではなく和温療法の併用が有用であると示唆された。

## II. 背景

和温療法の臨床的応用は多彩<sup>1,2)</sup>で、多くの疾患の治療・予防に効果を発揮する。循環器疾患では交感神経活性となりやすく、その状態が続くと他疾患を合併するリスクも高くなると言われております<sup>3)</sup>、そのことから今回は自律神経機能の是正につ

いて着目した。

一般的に交感神経活性は LF/HF 比等で評価される。和温療法による内皮機能の改善や内皮一酸化窒素合成酵素（eNOS）発現の増加は、LF/HF 比を低下させ自律神経が正常化する<sup>4)</sup>。しかし、自律神経活動は精神状態や気分のほか、前日の睡眠状況や、運動歴、月経周期等にも影響する為厳密な統制は難しい<sup>5)</sup>ため、当院では LF/HF 比に加えてストレイン心エコー（Myocardial Work; MCW）での心尖部の心筋仕事量も評価項目としている。心尖部には交感神経終末が多く存在しており<sup>6)</sup>、MCW は心尖部の心筋仕事量を評価できる為である。

運動療法では運動強度の 30~40% にとどめることで交感神経活性の抑制効果が明らかとなっており<sup>5)</sup>、そのため当院の心臓リハビリにおいては心肺運動負荷試験（CPX）の実施で得られた嫌気性代謝閾値（AT）の 30%~40% 程度の負荷を設定し

個々に応じたプログラムを組み対応するよう工夫を行っている。

今回、これまでの治療に和温療法を加えることで症状改善へ繋がった2症例に関して報告する。

### III. 方法

#### 症例1

80歳代男性、高血圧症にて当院通院中。2年前より右下肢の痺れや下肢痛が増悪。100m程度の連続歩行も何度も休憩を挟まなければ困難となり、整形外科紹介受診。腰部脊柱管狭窄症（L2/3/4/5の高度狭窄）と診断された。手術適応であるが本人の希望で保存療法となった。当院では集団心臓リハビリを実施していたが疼痛が増悪していた為、疼痛の改善目的に和温療法が併用となった。

和温療法は15分の加温と30分の保温を1回として実施。頻度は週1回、計10回を1クールとして、効果判定として10回目の和温療法直後にストレイン心エコー（Myocardial Work; MCW）を実施。交感神経活性の評価として心拍変動スペクトル解析（LF/HF比）も併せて評価した。その後1週間以内に血管内皮機能検査（FMD）を実施した。

#### 症例2

50歳代女性、4年前の月経不順時期より動悸や睡眠障害・ホットフラッシュの様の症状を自覚。高血圧症もあり当院外来へ受診された。アムロジピン錠5mgと桂枝茯苓丸が処方され経過をみていたが、改善がみられなかった為心臓リハビリが開始となった。更年期障害による自律神経調節異常

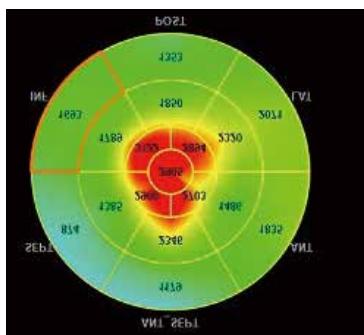
もあると考えられ、高血圧症が改善しなかった為和温療法を併用した。

### IV. 結果

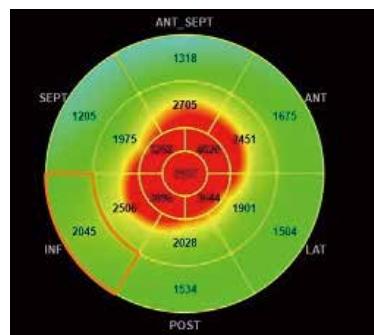
症例1では初診時（図1A）よりも疼痛が悪化した運動療法時（図1B）のMCWの方が心尖部の赤い部分が増大しているが、その後、和温療法を併用（図1C）する事で心尖部の赤い部分が減少した。運動療法のみの実施時ではNRS10であった疼痛が、和温療法を併用した後はNRS1-5へと改善し、100m以上の連続歩行も休憩無しで可能となった。FMDは運動療法時0.4%であったが和温療法併用後4.8%まで改善。LF/HF比では運動療法時2.35であったが和温療法併用後1.52まで改善した。

症例2では初診時のMCW（図2A）は心尖部が赤く、交感神経活性亢進を示していた。運動療法と薬物療法を1年間継続したがMCW（図2B）は心尖部が赤く、交感神経活性亢進のままであった。和温療法を併用後のMCW（図2C）は中心部の赤い部分が増大してしまっていた。FMDは運動療法のみでは4.4%、和温療法併用では4.8%で著明な改善は見られなかったが、和温療法を開始後は血圧の低下や動悸等の自覚症状の改善をみとめた為、患者の希望もあり和温療法を一旦中止した。中止後の持続効果を判定する為、1カ月後に再度心エコーを行ったところ、MCW（図2D）の心尖部の赤い部分は減少していた。血圧の変化に関しても運動療法実施中は高血圧を維持していたが和温療法を併用したことで改善がみられた。（図3）

#### A 初診時



#### B 運動療法時



#### C 和温療法併用時

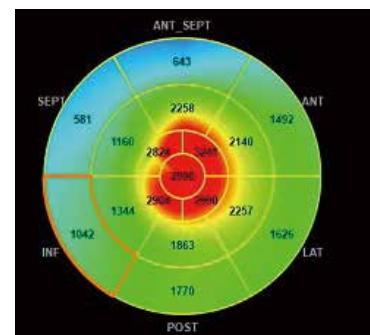


図1 症例1の Myocardial Work の変化

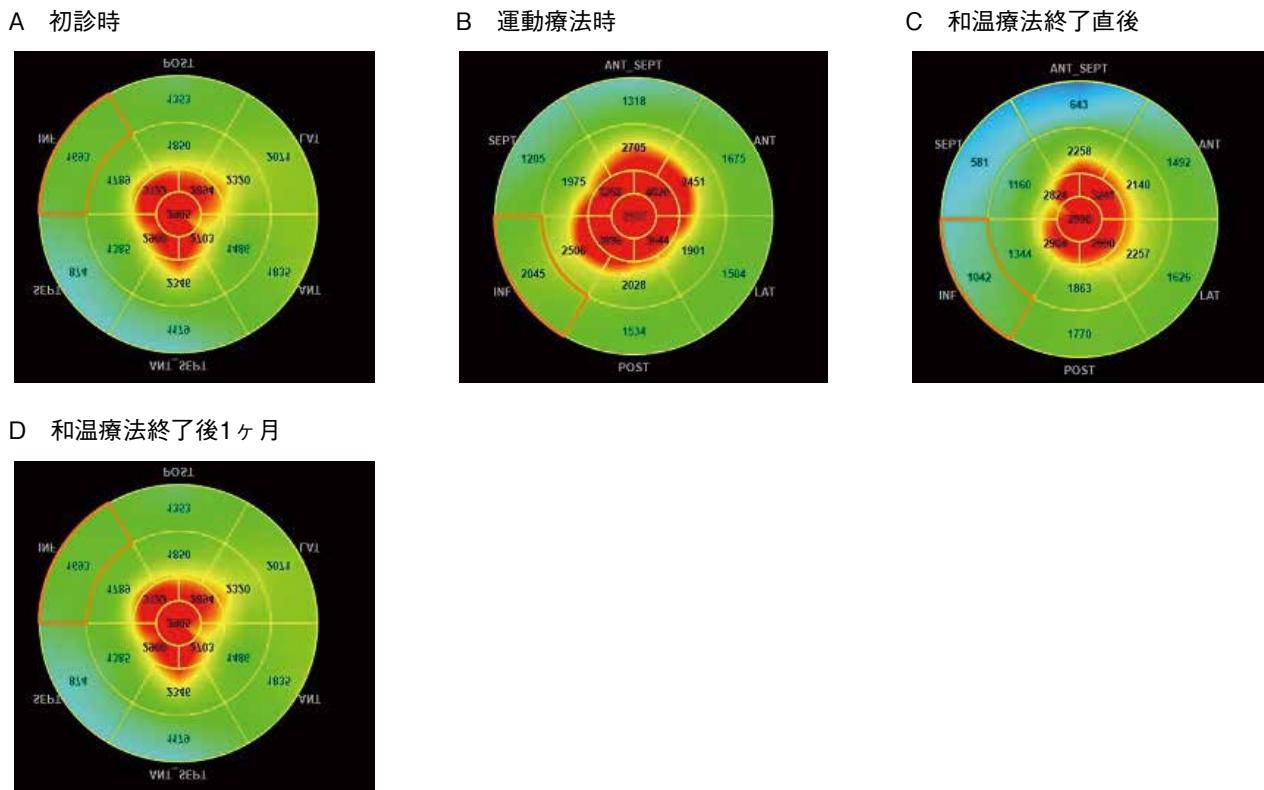
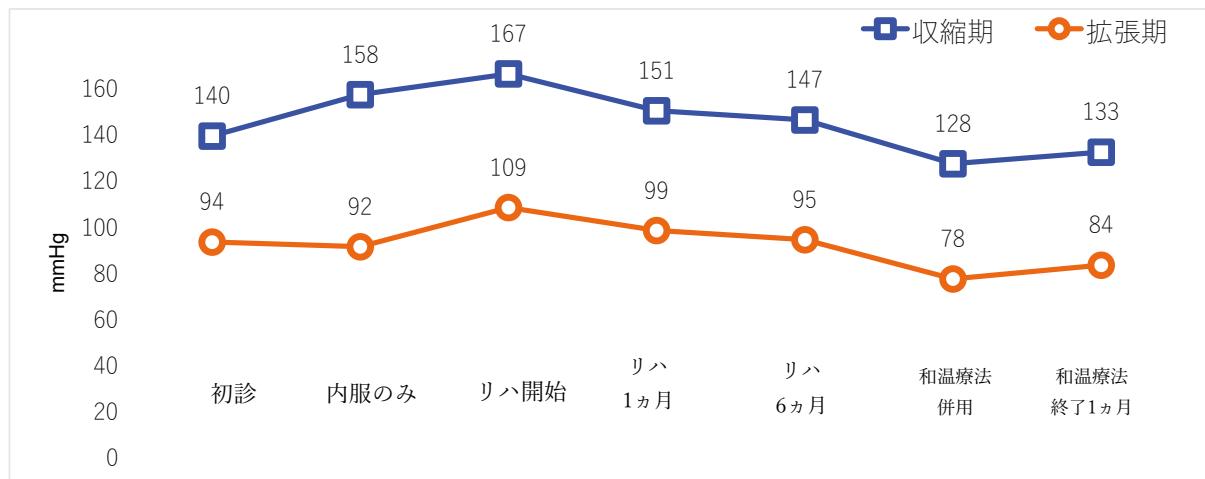


図2 症例2のMyocardial Workの変化



青線四角が収縮期を表し、赤線丸が拡張期を表している。

図3 症例2の血圧変動

## V. 考察

1 例目では腰部脊柱管狭窄症により長期間もの間、改善しない疼痛に悩まされ ADL の低下やそれによる QOL の低下も生じていた。神経圧迫や血流障害に加えて様々な要因が複雑に絡み合うことで中枢性の疼痛感作<sup>7)</sup>を生じ、より複雑になっていたのではないかと考えられる。中枢性の疼痛感作と

は、脊髄後角での侵害刺激の細胞間伝達、下降性疼痛抑制経路、神経の可塑性などにより、中枢神経系においても疼痛伝達の修飾が行われることである<sup>7)</sup>。これにより低刺激でも疼痛が誘発されるような状態が持続することは交感神経活性が亢進する要因となっていたと考えられ<sup>7)</sup>、そのような状況で運動療法を行っても可動域や姿勢に制限がかか

り緩和が難しかったのではないかと考える。

和温療法の導入が疼痛改善に繋がった理由としては、連続実施により交感神経活性が抑制され、一酸化窒素 (nitric oxide; NO) の産生増加により血管内皮機能が改善した<sup>2)</sup> ことにより、血流障害が改善され、発痛物質の停滞の解除が疼痛の軽減に繋がり、中枢性の疼痛感作の軽減の一助になっていた可能性を考える。

2例目では和温療法直後の心エコーでは心尖部の過活動が増大している結果となった。原因として、交感神経活性亢進状態では、心尖部の交感神経終末<sup>6)</sup> が興奮し、過活動の結果となつたのではないかと考えられる。交感神経活動を規定するもっとも重要な部位は脳であり、脳幹部に最も重要な心臓血管中枢あるいは血管運動中枢と呼ばれる部位が存在する<sup>8)</sup>。その部位は外側延髓腹外側野 (rostral ventrolateral medulla; RVLM) であり、RVLM は血圧・循環血液量・酸素飽和度など様々な情報を末梢から受け、上位中枢からの情報を統合し、最終的な交感神経活動を規定する重要な部位である<sup>8)</sup>。RVLM における活性酸素種 (reactive oxygen species; ROS) が交感神経活性を亢進させ、高血圧の神経性機序に関与している<sup>8)</sup>。また、RVLM における NO は交感神経活性抑制により降圧・心拍数低下作用を有することが分かっている<sup>8)</sup>。また、NO は脳内にも存在し、シナプス伝達に関わっている。脳内、特に血管運動中枢における NO と ROS のバランスの異常が高血圧の神経性機序に大きく関与している<sup>8)</sup>。和温療法により脳内の NO が生産され、交感神経活性が抑制されたことにより高血圧・動悸・睡眠障害が改善したと考えられる。

## VI. 終わりに

交感神経活性が亢進状態となった為、運動療法のみでは十分な治療効果が得られなかつた症例に対しても和温療法の併用により交感神経活性が抑制された。和温療法はより患者の QOL や予後の改善に繋がる治療だと実感した。

交感神経活性が亢進状態の場合は運動療法のみではなく和温療法の併用が有用であると示唆された。

## 引用文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Julian F, Thayer, Shelby S, Yamamoto, Jos F, Brosschot. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010; 141: 122-131.
- 4) Kuwahata S, Miyata M, Fujita S, et al. Improvement of autonomic nervous activity by Waon therapy in patients with Chronic heart failure. *J Caediol* 2011; 57: 100-106.
- 5) 奥村裕, 江口輝行, 龜井亮良, 他。運動後の自律神経活動と心理効果. 保健医療学雑誌 2017; 8: 44-49.
- 6) Lyon A, Rees P, Prasad S, et al. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy: a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Rev Cardiol* 2008; 5: 22-29.
- 7) 小川龍. 疼痛の発生機序：交感神経の役割. 日本腰痛会誌 2001; 7: 10-18.
- 8) 廣岡良隆, 砂川賢二. 高血圧・心不全と交感神経系：病態としての調節異常から新たな治療戦略へ. 福岡医誌 2010; 101: 190-197.

## 【症例報告】

## コロナ禍での開業と和温療法1年目の現実

温クリニック四万十 竹田 修司

## 抄録

当院はコロナウイルスが蔓延し、パンデミックとなっていた2021年8月に開業した。高知県では唯一外来和温療法を行っており、地域の方に和温療法がまだ周知されていない中で数少ない症例ではあるが報告する。

症例の概要：症例1. 90代女性、うつ血性心不全、アルツハイマー型認知症、脳梗塞後遺症、非弁膜症性心房細動の疾患あり。退院後1か月経過し浮腫の再発、胸痛あり受診。薬の調整を行いながら和温療法を実施。

症例2. 50代女性、冷え症、慢性腰痛症、肩関節周囲炎。常に身体がガチガチで固まっている、浮腫みやすい。肩こりや両下肢、腰部の痛みが強く夜間起きることがあり、寝不足になることもある。以上の主訴にて受診され、1週間後に控える卒業式までに体調を整えたいと自費で和温療法と物理療法を実施。

経過：症例1. 通常の65℃では暑くて入れないとのこと、設定温度は45～50度で10分間入り、20分保温。頻回に通院するのが難しく月1回程度の間隔で実施した。3回目実施時には胸痛は消失したと発言あり。

症例2. 卒業式までに計4回実施。初回から気持ちよさを実感しながら実施することができた。

考察及び結論：症例1.6回目に自覚症状の消失、暑いのが苦手ということもあり終了したが、8か月後に症状が再燃。和温療法を再開したが症状は変わらず、食欲不振・衰弱し他院に入院となった。

症例2. 体調が改善し気持ちよく卒業式に参加できた。その後も数回実施し痛みの改善、睡眠不足の解消という結果が得られた。

心臓リハビリで和温療法を行うのは運動が困難な80～90代の超高齢者が良い適応だが、暑さに苦手な患者が多い。また認知症によりじっと座っていることが出来ないなど課題が多く、長期間継続するのが難しい。一方自費で実施している患者は症状が改善するのが実感できるため継続出来る患者が多い。当院の課題としては病院自体の認知度を高めていくこと、心臓リハビリの和温療法の対象患者を増やしていくこと、よりたくさんの方に和温療法を体験していただき和温療法を広めていきたい。

キーワード：コロナウイルス、パンデミック、外来和温療法

## I. はじめに

第1回和温療法学会学術集会の開催を心よりお祝い申し上げます。何の実績もなく開業間もない当クリニックに発表の機会を与えてくださいました鄭先生に深く感謝しております。学術的な貢献はできませんが、四国西部へき地での現状をお伝えできればと思います。

## II. 当院の紹介

当院は高知県の西にあります日本有数の最後の清流、四万十川の下流に位置する四万十市（旧中村市）にあります。

コロナパンデミックのさなか周りの反対を振り切って、2021年8月に開業致しました。循環器内科、内科を中心としていますが、心と身体を温める和温療法、振動病中心の物理療法、心臓リハビリテーション、睡眠時無呼吸症候群外来、訪問診療も行っております。

私の和温療法との出会いは、2010年7月の日本心臓リハビリテーション学会での体験コーナーです。和温療法の紹介スペースがあり、この和温療法なら心身に負担をかけず、心臓病のリスクを軽減することができると実際に体験してみて実感し、開業して取り入れることを決めました。開業前には和温療法の体験会も企画したかったのですが、コロナパンデミックのため断念致しました。

## III. 当院での和温療法の実際

心臓リハビリテーションは80代前半まではCPX評価をし、エルゴを中心に行っております。コロナ時代ということもあり、集団ではなく個別でのリハビリを行っております。運動が苦手、出来ない方やエルゴメーターが立て込んでいる場合には、和温療法をおすすめしていますが、それほど簡単ではないというのがリアルです。

また心臓リハビリテーションの目的だけではなく、自費での和温療法を行っております（図1）。和温療法と物理療法を選んでもらい実施していますが、気持ちが良いという方が多く大変好評です。

開業から1年の実績としましては、延べ人数32人、心リハが61件、自費が78件の計139件でした。疾患は心不全、高血圧、冷え性、肩こりが多く、10～90代まで幅広い年齢層で治療を行っており、特に40～50代の方が多かったです。90代の方は5名行いましたが、暑さに耐えられず5～10分で終了することが多かったです。当院では86～90代の方は50度以下で治療しております。

## IV. 心臓リハビリテーションでの和温療法の症例

90代後半女性、疾患はうつ血性心不全、アルツハイマー型認知症、脳梗塞後遺症、非弁膜症性心房細動。当院初回受診時 NYHA 分類II度、BNP369pg/ml、クレアチニン0.95mg/dl、ヘモグロ

## 当院の和温療法（自費）のメニュー紹介

- ・ぬくもりコース：1,500円（和温療法のみ）
- ・ゆったりコース：1,850円（和温療法、物理療法1種類）
- ・すっきりコース：2,200円（和温療法、物理療法2種類）

### ★物理療法の種類★

- |           |           |
|-----------|-----------|
| ①ウォーターべッド | ④エジェクターバス |
| ②スーパーライザー | ⑤ホットパック   |
| ③マイクロタイザー | ⑥メドマー     |

図1 自費での和温療法メニュー紹介

ビン濃度10.2g/dl、アルブミン3.3g/dl、尿素窒素29.1mg /dl。前医からメマンチンOD錠5mg 2錠、ニセルゴリン錠5mg 1錠、アゾセミド錠30mg 1錠、スピロノラクトン錠25mg 1錠が処方されており、退院して1か月が経過し浮腫が再発、胸痛があり来院されました。

初回の和温療法では15分に入る予定でしたが暑さに耐えられず10分で終了しました。保温中は眠っておられました。3回目から胸痛が消失し、6回目には胸痛が出現することもなくなったとの発言が聞かれ、暑いのが苦手なことと症状が治まつたこともあり一旦終了となりました。

終了してから8か月後、両下肢の浮腫が増強し和温療法を再開しました。この時のBNPは432.7pg/mlでした。1～2週間に1回の頻度で和温療法を行っていましたが症状は変わらず、介護申請し施設入所を待っていましたが、食欲不振、衰弱し他院に入院となりました。

## V. 自費での和温療法の症例

50代前半女性、疾患は冷え性、慢性腰痛症、肩関節周囲炎。症状は、常に身体が固まっているような感じがある、浮腫みやすい、肩こりや両下肢、腰部の疼痛が強く覚醒することがある、月経時に量が多くしんどい、犬の散歩の際は身体が重くやる気が起きないとのことでした。娘さんの卒業式までに体調を良くしておきたいとのことで、卒業式まで計4回毎日和温療法と物理療法を実施しました。

初回から気持ちよさを体験して頂き、2回目からは普段できない昼寝ができた、家事もスムーズに行うことができたと話されました。3回目には和温療法を行ってから夜間下肢が痛いのが改善してきて調子が良い、肩こりもほとんど感じないと感想を頂きました。4日連続で和温療法と物理療法を実施し、体調がよくなり気持ちよく卒業式に参加することが出来たそうです。和温療法を気に入つて頂きその後も実施していく中で、痛みによって夜間覚醒することがなくなった、しんどかった月経時は体調がよくなつた、犬の散歩をするときに身体が軽くなったとのことで症状の改善が見られ、和温療法の効果を実感頂けました。

## VI. 今後の課題

心臓リハビリで和温療法を行うのは運動が困難な80～90代の超高齢者が多く、週1回以上来院できる方がほとんどないため、実際には月1回程度の実施となっております。また暑さに苦手な方や認知症によりじっとすることが出来ない等の理由で長期間継続して行うことが出来ておりません。

一方自費での和温療法は、自らやってみたいと希望されるケースが多く、冷え性や疼痛などの症状が改善したと自覚されることが多いため、継続して治療を受けることが出来ております。

当院は開院して間もないこともありクリニック自体の認知度が低く、また四国内で初めて外来和温療法を取り入れたこともあります。心リハでの対象患者を拡大、継続出来るようにしていくことや、もっともっとたくさんの方に和温療法を体験して頂き効果を実感してもらい、和温療法を四国地方全体に広めていきたいと考えております。

## 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。

## 和温療法学会役員名簿

名譽顧問	田中 信行 (鹿児島大学 名誉教授)
顧 問	天野 恵子 (静風荘病院 特別顧問) 大内 尉義 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院顧問) 許 俊銳 (東京都健康長寿医療センター センター長) 野原 隆司 (枚方公済病院 顧問)
理 事 長	鄭 忠和 (和温療法研究所 所長 / 獨協医科大学 特任教授)
副理事長	豊田 茂 (獨協医科大学心臓・血管内科 / 循環器内科 主任教授)
理 事	石井 克尚 (関西電力本店健康推進室 室長) 木庭 新治 (昭和大学病院循環器 教授) 竹石 恭知 (福島県立医科大学循環器内科 主任教授) 波多野 将 (東京大学循環器内科 / 高度心不全治療センター 准教授) 原田 和昌 (東京都健康長寿医療センター 副院長) 三浦伸一郎 (福岡大学医学部心臓・血管内科学 主任教授) 宮田 昌明 (鹿児島大学保健学科 教授) 村松 俊裕 (埼玉医科大学病院予防医療センター長) 弓野 大 (医療法人社団ゆみの 理事長) 米澤 一也 (国立病院機構函館病院 副院長)
監 事	池田 義之 (鹿児島大学心臓血管高血圧内科 准教授) 中島 敏明 (獨協医科大学 特任教授)

## 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

和温療法学会雑誌の Vol.2は、2023年11月19日に開催されました第2回和温療法学会学術集会から会長講演の豊田茂先生、基調シンポジウムの狩野豊先生、メディカルスタッフシンポジウムの藤田政臣先生、一般演題の後藤有貴先生、第1回和温療法学会学術集会で発表された竹田修司先生から貴重な原稿をご寄稿いただきました。和温療法の診療や研究に注力されている豊田先生の会長講演の内容は学会員の参考になる点が多くあります。狩野先生の温熱刺激による細胞内カルシウムイオン恒常性と骨格筋適応の関係性は、細胞の熱感知機構としての役割をもつイオンチャネルである Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) の基礎研究をまとめて頂き、学術的価値の高い総説です。藤田先生には下肢動脈疾患の和温療法を多く経験されている福岡大学病院の自験例と理学療法士の役割について、後藤先生はよしだ循環器内科クリニックでの交感神経活性が亢進している症例に対する和温療法と運動療法との併用の有用性、竹田先生は和温療法を診療に取り入れて新規開業された温クリニック四万十での自験例といずれも貴重な報告です。

また、Editorial では出版・編集委員会副委員長の池田義之先生から和温療法の生化学に関してこれまでの基礎研究を簡潔にまとめて頂きました。

ご多忙の中、玉稿を寄稿して頂きました上記先生方、並びに、和温療法学会誌の発行にご尽力いただいている鄭忠和理事長、豊田茂副理事長、出版編集委員会の先生方に感謝申し上げます。

今後とも、和温療法学会誌を含め、和温療法学会への皆様のご支援、ご協力をお願い申し上げます。

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



<https://waontherapy-swt.com/>