

平成21年 3月31日現在

研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19500469
 研究課題名（和文） 人工心臓装着中の重症心不全患者に対する足熱療法による血管内皮機能・心機能改善効果
 研究課題名（英文） Beneficial effects of appendicular thermal therapy on endothelial and cardiac functions of the patients with end-stage heart failure fitted with an extracorporeal left ventricular assist device
 研究代表者
 駒村 和雄 (KOMAMURA KAZUO)
 国立循環器病センター研究所・臓器移植部・客員研究員
 研究者番号 90311448

研究成果の概要：

補助人工心臓を装着して心臓移植待機中の重症心不全患者に対する足熱療法による血管内皮機能及び心機能改善効果を検討した。タオルでくるんだ下半身に対し 42 度の下肢スチーム浴を 15 分間の後 30 分間安静保温を保つプロトコルを毎日 1 回 2 週間継続した。有意な副作用なく、僧房弁逆流は減少傾向、血管内皮機能も改善した。人工心臓を離脱できる回復は得られなかったものの一定の改善効果が得られ人工心臓長期使用に有益であった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間工学、リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：物理療法学、心不全に対する温熱療法

1. 研究開始当初の背景

人工心臓装着中のリハビリテーションが待機中の全身状態を良好に保つとともに、移植後の経過も良好にする点で有効なことは諸施設より報告されてきた。

これまで心不全に関する温熱療法については臨床研究が鹿児島大学・久留米大学を中心に国内より10報、海外より1報あり、いずれも2ないしは4週間の温熱療法で心不全症状に対する有効性を報告している。また基礎研究は鹿児島大学を中心に国内より3報あり、4週間の温熱療法で一酸化窒素(NO)合成酵

素や熱ショック蛋白の遺伝子レベル・蛋白レベルの発現増加を血管内皮において見出している。

我々は心臓移植待機中に補助人工心臓装着が必要になり長期入院を余儀なくされている患者の全身状態を良好に保ち、平均2.3年に及ぶ待機期間を合併症なく心臓移植手術まで成功裏に橋渡しする各種医療技術の開発を行ってきた。このような長期待機期間中に約半数の患者は全身感染症あるいは脳梗塞から死亡しているのが現状である。これまでに血栓塞栓症の予防と出血リスクを回避

するための抗凝固薬・抗血栓薬投与方法の最適化、感染制御チームによるPK/PD解析に基づいた感染予防と制御の最適化、栄養管理チームによる重症心不全に基づく慢性消耗状態の改善、人工心臓装着下でのリハビリテーション運動による骨格筋・自律神経機能維持などを行って移植手術前の身体状況が最適になり、1日でも多く待機可能な状態が保てるように術前管理技術を改善してきた。

2. 研究の目的

上記のごとく慢性心不全に対する温熱療法が重症度を軽減したとの報告が相次ぎ、我々も人工心臓装着患者に対する応用を模索した。施設によっては大動脈バルーンポンプのように大きな医療機器を装着したまま温熱療法の施行できるサウナ室を有する所もあるが、我々の施設や一般の病院では不可能であるため、通常の病室で人工心臓装着状態に対して施行しうる温熱療法を模索した。看護ケアとしての足湯は人工心臓装着やカテコラミン持続点滴のために全身浴の不可能な患者には既に日常的に行われてきたが、これら超重症患者に大きなリラックス効果をもたらしていた。この点に注目して我々はスチーム浴を用いた足熱療法を、かかる循環サポートのため全身浴不可能な患者に臨床試験として開始した。

以上より慢性心不全（重症および中等症）において全身浴が不可能な患者、もしくは自ら希望する患者を対象に、室内で行える足熱療法（下肢部分温熱療法）により、QOL・酸化ストレス・血管内皮機能・心機能が改善するか否かを検討することを目的とした。

3. 研究の方法

対象群は足を浸すだけの群（対照群）と足浴温熱療法を行う群（処置群）として、その割付は割付管理者による中央無作為割付によって行う。すなわち1) 対照群：下肢スチーム浴機器に満たした室温水に足をひたすだけの群； 2) 処置群：下肢スチーム浴機器を用い連日15分間2週間を1クールとして深部体温を上昇させる（目標摂氏41度）足浴を行う群。

部分温熱療法の必要性が倫理的に説得力のある移植待機中の重症心不全入院患者を対象に対照群（下肢室温水浴）10名、処置群（下肢スチーム浴）10名につき後述の検討項目につき実行可能性・安全性の確認に重点において2週間の足浴施行前後の変化を比較する。書面による承諾を得た後、血行動態などの病状安定と治療内容変更のないことを再確認し、綿密にバイタルサインをモニターしながら2週間の温熱療法前後での以下の検討項目の変化を観察する。症状悪化・医師の

判断により適宜中止する。

- 1) バイタルサイン（血圧・心拍数・体温）
- 2) QOL (GHQ28やSAS問診表を用いる)
- 3) NOの代謝物である血中硝酸イオン ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) とNO拮抗物質ADMA
- 4) 酸化ストレスマーカー（血中酸化 LDL, TBARS, Hydroperoxide, 8-Isoprostane, 8-OhdG, 尿中 8-Prostaglandin $\text{F}_2\alpha$ ）
- 5) FMD（上腕動脈内皮依存性血管拡張反応）
- 6) 心エコー（収縮能・拡張能）

4. 研究成果

臨床試験に参入可能な安定した血行動態であって同意が得られ施行可能だったのはこれまで5例だが全例ともランドマイゼーションを拒否し、足熱施行を希望したことにより、全例に足熱を施行した。全例で血管内皮機能は改善した。更に、個人差は大きい心機能（左室収縮能や弁逆流の程度）が改善したり、酸化ストレス（血清Hydroperoxideなど）が低下する傾向も認めている。以下にその詳細を示す。

実施例は全例拡張型心筋症による末期重症心不全で心臓移植待機中であつた。1例が人工心臓装着中、3例がカテコラミンによる循環サポート中であつた。全例とも循環サポート下においては血行動態は安定しており、患者及び主治医の承諾のもと、本研究へ参入された。平均年齢は 34.5 ± 9.9 歳で全例男性だった。全例での成績概要を以下に示す（データは平均値±標準偏差）。深部体温として舌下温を測定した。15分間の足熱により平均舌下温は $36.1 \pm 0.3 \rightarrow 36.7 \pm 0.2$ 度と、平均 0.68 ± 0.2 度有意に上昇した ($P=0.01$)。他のバイタルサインはこの15分間の足熱中には有意な変動を示さなかった。すなわち収縮期血圧 ($97.8 \pm 14.9 \rightarrow 101.5 \pm 18.7$ mmHg、有意差無し)、拡張期血圧 ($55.3 \pm 12.0 \rightarrow 59.8 \pm 10.1$ mmHg、有意差無し)、心拍数 ($86.3 \pm 36.8 \rightarrow 82.8 \pm 33.3$ bpm、有意差無し) の変化は有意なものではなかった。心不全重症度に関連する検査所見は以下の通り。心胸郭比は $55.2 \pm 16.7 \rightarrow 53.2 \pm 16.8\%$ と減少傾向 ($P=0.07$) を示した。心エコー所見では左室拡張末期径 ($54.3 \pm 13.9 \rightarrow 53.0 \pm 15.3$ mm、平均差分 -1.3 ± 2.2 mm 有意差なし) と左房径 ($43.5 \pm 12.8 \rightarrow 43.0 \pm 11.5$ mm、平均差分 -0.5 ± 2.6 mm 有意差なし) では有意な変化が認められなかったものの、心筋短縮率 ($23.5 \pm 12.0 \rightarrow 28.3 \pm 12.9\%$ 、平均差分 $4.8 \pm 2.1\%$ 、 $P=0.02$) と僧帽弁逆流の程度 ($2.0 \pm 1.2 \rightarrow 1.3 \pm 1.0$ 、 $P=0.06$) には改善傾向を認めた。更に Endo-PAT トノメトリー法で求めた上肢の内皮依存性血管拡張能は $1.35 \pm 0.26 \rightarrow 2.13 \pm 0.26$ と有意に ($P=0.02$) 改善していた。これには血清中一酸化窒素代謝物 Nitrate + nitrite が $25.9 \pm 7.4 \rightarrow 45.4 \pm 22.1$ μM と増

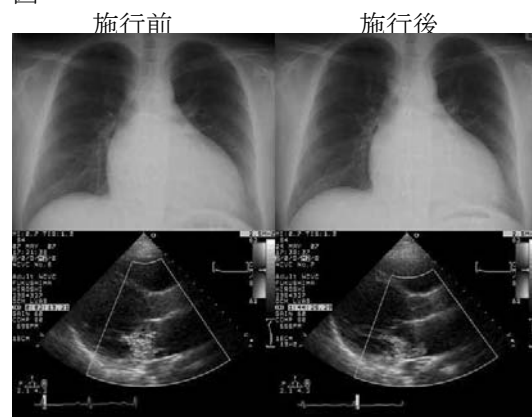
加傾向 (P=0.09) を示したことも関連した可能性があると判断した。さらに血中の酸化ストレス指標であるヒドロペロキシドの計測値である dROMtest は $492.3 \pm 86.4 \rightarrow 424.8 \pm 96.2$ Carr U と有意に (P=0.002) 増加した。しかし、抗酸化ストレス能を反映するとされる次亜塩素酸に対する血液検体による酸化消去能力である OXY 吸着テストは統計的に有意な上昇には至らなかった ($391.0 \pm 45.3 \rightarrow 462.3 \pm 65.2 \mu\text{mol HClO/mL}$ 、有意差無し)。足熱施行前後では心室不整脈 (4 例とも単発心室性期外収縮のみで心室頻拍・心室細動を認めず) は有意差はないものの $101.8 \pm 62.4 \rightarrow 44.3 \pm 13.0$ と変化し、増加する傾向は認めず安全性が確認された。循環サポート中であつたので運動負荷検査が行えず、心不全重症度質問表 SAS により日常動作範囲 ADL の推定を行った。推定 ADL は $2.8 \pm 0.9 \rightarrow 3.3 \pm 1.2$ METS と平均 0.5 METS 増加したものの有意な変化ではなかつた。

著効した代表例先述した実施例は臨床背景が不均一であり、足熱の効果を結論するにはまだ症例数が不足している。しかし顕著に改善した一症例を経験したのでここに紹介する。症例は拡張型心筋症に罹患する 20 代男性で、慢性重症心不全に対する β 遮断薬・ACE 阻害薬・アルドステロン拮抗薬・カテコラミン静注を含む最大限の内科治療を行うも反応せず、血行動態の破綻・多臓器不全の進行に対し、心臓移植待機患者リスト登録の後、東洋紡製体外式補助人工心臓 (LVAS) の装着により救命及び全身状態の改善が可能であつた。しかしながら装着後 13 ヶ月を経るも血行動態は安定しているものの自己心機能は LVAS の離脱を可能にするまでには回復しなかつた。そこで我々は足熱療法を LVAS と最大限の経口薬物療法の上に更に追加することにより、自己心機能の改善が期待できないか患者の承諾のもと 2 週間の足熱治療を行った。

施行中深部体温である舌下温は足熱直前の 36.3 ± 0.3 度から 37.0 ± 0.4 度に有意に (P<0.0001) 上昇した。施行中の心電図モニターでは心室性不整脈の増加を認めず、患者は「リラックスして途中で寝てしまう」ほど気分を良好にさせるものだった。足熱療法の前後でのバイタルサイン・血液生化学・心エコー指標・血管内皮機能・運動耐容能を別表に示す。心胸郭比は 60.3% から 58.6% へ減少した (図上段)。その理由としては左房径が 46mm から 42mm へ減少したこと、その理由としては僧帽弁逆流が 3 度から 2 度へ減少した (図下段) ことが挙げられる。同時に心筋短縮率 (8% から 13%)・左室駆出率 (17% から 27%) が増加した。更に、トノメトリー法で求めた血管内皮機能も 1.14 (無名数) から 2.28 へ倍増した。これには一酸化窒素の代謝物である硝酸

イオン+亜硝酸イオンの増加 (35.0 から $72.2 \mu\text{M}$) や血中酸化ストレス指標の一つ hydroperoxide 類の測定値 reactive oxygen metabolites の減少 (496 から 442 Carr U) も関連した可能性がある。リラックス効果は交感神経活性指標である血清ノルエピネフリンの減少 (950 から 893pg/mL) にも反映されていた。心不全重症度を示す BNP は 270 から 267pg/mL とほぼ不変だったものの、N 末-proBNP は 857 から 769pg/mL へわずかだが減少傾向だった。SAS アンケートから推定される日常生活動作範囲は 2 から 2.3 Mets とほぼ横ばいだったものの、 300m 歩行テストでは歩行時間は 5 分 35 秒から 4 分 50 秒へと短縮した。自己心機能の改善が認められたものの補助人工心臓の離脱には及ばなかつた。

図



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 5 件)

1. Higashi H, Komamura K, Oda N, Kato TS, Yanase M, Mano A, Hashimoto S, Wada K, Shishido T, Hashimura K, Kitakaze M, Kitamura S, Nakatani T. Experience of appendicular thermal therapy applied to a patient with a left ventricular assist device awaiting heart transplantation. 査読有 J Cardiol in press 2009
2. 駒村和雄 心不全に対する足熱療法 日本臨床 査読無 2009;67:637-643
3. 駒村和雄 心不全に対する足熱療法 日本医事新報 査読無 2008;4383:85
4. 駒村和雄 心不全最新の基礎・臨床研究の進歩 Growth factor therapy IGF-1 日本臨床増刊心不全(下) 査読無 2005;65:182-186
5. 駒村和雄 心不全最新の基礎・臨床研究の進歩 頻脈性心筋症 日本臨床増刊心不全(下) 査読無 2007;65:439-445

〔学会発表〕 (計 19 件)

1. 田邊愛子, 大田千景, 大石美由紀, 堀由美子, 目良佳恵, 山田泰子, 伊達裕, 小田登, 駒村和雄, 中谷武嗣 慢性重症心不全患者に対する補助循環長期使用時の刺入部

ケアの現状及び改善方法の開発に関する看護研究. 第46回日本人工臓器学会 2008年11月28日 東京

2. 加藤倫子, 橋本修治, 築瀬正伸, 小田登, 眞野暁子, 橋村一彦, 植田初江, 駒村和雄, 北村惣一郎, 中谷武嗣 肺・心移植における急性・慢性拒絶反応の診断と治療 現状と将来 心臓移植後拒絶反応の非侵襲的評価法 経胸壁心エコーによるストレイン映像法の有用性 第44回日本移植学会総会 2008年9月19日 大阪

3. 篠岡太郎, 和田恭一, 小田登, 築瀬正伸, 眞野暁子, 加藤倫子, 橋村一彦, 駒村和雄, 中谷武嗣 心臓移植後良好な経過にも関わらず移植後冠動脈病変の進行を認めた一若年例 第44回日本移植学会総会 2008年9月20日 大阪

4. 村本容崇, 眞野暁子, 加藤倫子, 和田恭一, 小田登, 築瀬正伸, 駒村和雄, 中谷武嗣 タクロリムス血中濃度の変動があり、クエンモ サプリド(ガスモチン)の関与が疑われた心臓移植後の一例 第44回日本移植学会総会 2008年9月20日 大阪

5. 橋本修治, 加藤倫子, 築瀬正伸, 小田登, 眞野暁子, 駒村和雄, 植田初江, 住田善之, 増田喜一, 北村惣一郎, 中谷武嗣 心臓移植後拒絶反応の非侵襲的評価法 経胸壁心エコーによる経時的な冠動脈予備能検査の有用性 第44回日本移植学会総会 2008年9月21日 大阪

6. 東晴彦, 駒村和雄, 酒井正憲, 篠岡太郎, 村本容崇, 小田登, 築瀬正伸, 眞野暁子, 加藤倫子, 中谷武嗣 補助人工心臓装着中の慢性重症心不全患者に対する足熱療法の効果 第44回日本移植学会総会 2008年9月21日 大阪

7. 眞野暁子, 中谷武嗣, 小田登, 加藤倫子, 庭屋和夫, 船津俊宏, 中嶋博之, 田鎖治, 駒村和雄, 北風政史, 小林順二郎, 八木原俊克, 北村惣一郎 重症心不全の治療戦略 左心補助人工心臓(Left Ventricular Assist System:LVAS)の適応と管理について 第56回日本心臓病学会学術集会 2008年9月8日 東京

8. 小竹武, 和田恭一, 越智裕之, 前田優子, 小林勝昭, 森下秀樹, 駒村和雄, 鎌倉史郎, 北風政史, 中谷武嗣, 宮武邦夫 循環器用薬における特定薬剤治療管理の重要性について 第56回日本心臓病学会学術集会 2008年9月8日 東京

9. 加藤倫子, 築瀬正伸, 小田登, 眞野暁子, 橋村一彦, 駒村和雄, 船津俊宏, 小林順二郎, 植田初江, 和田恭一, 越智裕之, 小竹武, 北風政史, 友池仁暢, 中谷武嗣, 北村惣一郎 当院に於ける心臓移植後患者術後管理 第56回日本心臓病学会学術集会 2008年9月8日 東京

10. 小田登, 眞野暁子, 加藤倫子, 越智裕之, 和田恭一, 橋村一彦, 駒村和雄, 船津俊宏, 中嶋博之, 田鎖治, 庭屋和夫, 北風政史, 植田初江, 小林順二郎, 友池仁暢, 北村惣一郎, 中谷武嗣 当院における国内心臓移植21例の経過 第56回日本心臓病学会学術集会 2008年9月8日 東京

11. 加藤倫子, 小田登, 築瀬正伸, 中島育太郎, 橋村一彦, 駒村和雄 左心室補助機器(LVAD)装着患者における心筋回復に与える既存の心-腎-貧血症候群(CRAS)の影響 第51回日本腎臓学会学術総会 2008年5月30日 福岡

12. 加藤倫子, 小田登, 築瀬正伸, 駒村和雄, 橋村一彦 機械的補助循環後の生存率及び心筋回復に与える心-腎-貧血症候群の負の影響(Cardio-Renal-Anemia Syndrome Has a Negative Impact on Survival and Myocardial Recovery After Mechanical Circulatory Support) 第51回日本腎臓学会学術総会 2008年5月31日 福岡

13. 小田登, 高橋彩子, 眞野暁子, 加藤倫子, 越智裕之, 和田恭一, 橋村一彦, 船津俊宏, 庭屋和夫, 駒村和雄, 北風政史, 小林順二郎, 友池仁暢, 北村惣一郎, 中谷武嗣 左心補助人工心臓(LVAS)装着患者における脳血管障害 第56回日本心臓病学会学術集会 2008年9月8日 東京

14. 小田登, 眞野暁子, 加藤倫子, 中谷武嗣, 橋村一彦, 駒村和雄, 北風政史, 友池仁暢, 庭屋和夫, 小林順二郎, 北村惣一郎 当院における心臓移植20例の経過 第72回日本循環器学会学術集会 2008年3月29日 福岡

15. 小田登, 眞野暁子, 加藤倫子, 中谷武嗣, 橋村一彦, 駒村和雄, 北風政史, 友池仁暢, 小林順二郎, 北村惣一郎 当院におけるLVAS装着患者の経過 第72回日本循環器学会学術集会 2008年3月30日 福岡

16. 樫根晋, 種池里佳, 橋村一彦, 駒村和雄, 北風政史, 友池仁暢, 小田登, 眞野暁子, 加藤倫子, 中谷武嗣, 北村惣一郎, 植田初江, 宮田茂樹 心移植後の液性拒絶反応に対して、血漿交換および γ グロブリン大量療法を行い、コントロールし得た1例 第72回日本循環器学会学術集会 2008年3月30日 福岡

17. 佐々木英之, 浅沼博司, 分野正敢, 高濱博幸, 朝倉正紀, 金智隆, 伊藤慎, 駒村和雄, 北風政史, 望月直樹, 藤田雅史 メトホルミンの心不全改善効果 第72回日本循環器学会学術集会 2008年3月28日 福岡

18. 浅沼博司, 駒村和雄, 分野正敢, 高濱博幸, 佐々木英之, 朝倉正紀, 金智隆, 伊藤慎, 北風政史, 藤田雅史, 高島成二, 南野哲男 α グルコシダーゼ阻害薬ミグリトー

ルの心不全改善効果 第 72 回日本循環器学会学術集会 2008 年 3 月 28 日 福岡

19. 駒村和雄, 小田登, 加藤倫子, 真野暁子, 橋村一彦, 大原貴裕, 金智隆, 北風政史, 中谷武嗣新しい循環器系抗加齢医療としての足熱療法の可能性 第 7 回日本抗加齢医学会総会 京都

6. 研究組織

(1) 研究代表者

兵庫医療大学・薬学部・教授

駒村 和雄

(2) 研究分担者

国立循環器病センター(研究所)・臓器移植部・医長

加藤 倫子

国立循環器病センター(研究所)・臓器移植部・医師

築瀬 正伸

国立循環器病センター(研究所)・循環動態機能部・室長

穴戸 稔聡

国立循環器病センター(研究所)・心臓血管内科・医師

大原 貴裕

国立循環器病センター(研究所)・臓器移植部・部長

中谷 武嗣