

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：19590821  
 研究課題名 (和文) 足温熱療法による心不全改善効果：  
 自宅で簡単に出来る新しい心不全治療の開発  
 研究課題名 (英文) Leg Thermal Therapy, A New Therapeutic Strategy for  
 Chronic Heart Failure.  
 研究代表者  
 竹本 真生 (TAKEMOTO MASAO)  
 九州大学・大学病院・助教  
 研究者番号：90403998

## 研究成果の概要：

うっ血性心不全の既往のある心機能障害患者を対象（拡張障害も含）とし、まず足温熱療法の心不全に対する急性効果と安全性の検討を13症例を対象に行った。足温熱前に比べて後では脱水や心不全増悪などのadverse effectsが生じた症例は認められず安全性については問題無いと考えられた。

血圧・脈拍・深部体温などのバイタルサイン、発汗量、血管内皮機能（FMD）、交感神経活性（心拍変動）、血液・尿生化学的変化（神経体液性因子、炎症・酸化ストレスマーカーなど）についての検討では、脈拍数変化は $-2.3 \pm 3.7$ /分と若干低下傾向、血圧変化は $+4.6 \pm 7.1$ と若干の増加傾向を認めたが共に統計学的に有意差は認められなかった。一方、深部体温は $+0.2 \pm 0.2$ ℃と有意な全身性の体温上昇が認められた。

FMDは7人で有意な改善が認められた。心拍変動解析ではやや交感神経優位になるものの有意差は認めなかった。採血および採尿による生化学的解析では、hs-CRP、PAI-1、hANPは低下傾向を認めたが統計学的に有意差は認められなかった。また尿中カテコラミン3分画についても低下傾向を認めたが有意差はなかった。

酸化ストレスマーカーについては抗酸化ストレスマーカーであるチオール産生の有意な増加が認められた。

またスワングアンツカテーテルでの検討では心拍出量増加、肺血管抵抗減少が示された。

以上の結果から足温熱療法の急性効果として副交感神経賦活化効果、血管内皮機能、心機能改善、および抗酸化ストレス効果が示唆された。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード： 心不全、交感神経、内皮機能、温熱療法、酸化ストレス

### 1. 研究開始当初の背景

我国における心不全患者は年々増加傾向にある。現代の心不全治療はACE阻害薬／アンジオテンシン受容体拮抗薬や $\beta$ 遮断薬を中心とした薬物療法、両心室ペーシング療法、心臓リハビリ療法、が治療の中心である。しかしこれらの治療を十分行っても心不全の悪化により入退院を繰り返す、その生命予後は現在も不良であり従来の概念を超えた新たな治療体系が求められている。また心移植の予後改善効果は優れているが、提供者不足のため根本的な解決策に成り得ない。このような心疾患治療対策の限界から脱却するためには、従来の概念を超えた新たな治療方法の確立が求められている。

われわれは健常者において、足温熱器レッグホット LH-2 型（株式会社フジカ）を用いた足温熱療法（温度 40 度にて 30 分間、下肢を保温）にて、副交感神経活動が賦活化すること（心拍数減少、血圧低下、体温上昇）こと、内皮依存性血管拡張反応（flow-mediated endothelium-dependent vasodilation; %FMD）が増加することを確認している。

サウナによる全身温熱療法により心不全患者の血管内皮拡張反応が改善する（J Am Coll Cardiol 2002; 39: 754-759）という報告がある。しかしながら、サウナは誰でも簡単に施行できないという問題点を抱えている。本研究で使用する足温熱器は仰臥位でも使用可能で、足温熱療法は薬物療法が禁忌の患者や寝たきりの患者でも安全に施行でき、

また誰でも自宅で簡単に行えるというメリットを持つ。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、「足温熱療法による副交感神経の賦活化作用を介して心不全患者の左心室収縮・拡張不全、心筋リモデリングを抑制し、心不全による入院回数の減少、Quality of life (QOL)および生命予後を改善するか否かを明らかにする」ことである。以下の点を明らかにする。

### 3. 研究の方法

足温熱器レッグホット LH-2 型（株式会社フジカ）を用いた足温熱療法（温度 40 度にて 30 分間、下肢を保温）を心不全患者に施行し、以下の項目について検討する。

#### ①交感神経の活動性の評価

足温熱療法により副交感神経賦活化効果が期待できる。経過中の血圧、心拍数、体温、Heart rate variability、神経体液性因子などの評価を行う。

#### ②内皮依存性血管拡張反応の評価

足温熱療法により内皮依存性血管拡張反応の増加・改善が期待できる。経過中の FMD の評価を行う。

#### ③炎症・酸化ストレスマーカーの評価

hs-CRP、PAI-1、hANP、チオールなどの酸化ストレスマーカーの評価を行う。

#### ④血行動態の評価

スワングアンツカテーテルにて心拍出量、肺血管抵抗の評価を行う。

#### ⑤QOL・生命予後の評価

足温熱療法により心不全による入院回数の減少、QOL・生命予後の改善効果が期待できる。経過中の Brain Natriuretic Peptide (BNP) 値の評価、心不全の発症の有無、死亡率などの評価を行う。また問診表 (SF8) にて QOL の評価を行う。

#### ⑥運動耐容能の評価

6 分間歩行テスト、心肺運動負荷テストにて運動耐容能の評価の評価を行う。

#### 4. 研究成果

血圧・脈拍・深部体温などのバイタルサイン、発汗量、血管内皮機能 (FMD)、交感神経活性 (心拍変動)、血液・尿生化学的変化 (神経体液性因子、炎症・酸化ストレスマーカーなど) についての検討では、脈拍数変化は  $-2.3 \pm 3.7$ /分と若干低下傾向、血圧変化は  $+4.6 \pm 7.1$  と若干の増加傾向を認めたが共に統計学的に有意差は認められなかった。一方、深部体温は  $+0.2 \pm 0.2^\circ\text{C}$  と有意な全身性の体温上昇が認められた。

FMDは7人で有意な改善が認められた。心拍変動解析ではやや交感神経優位になるものの有意差は認めなかった。採血および採尿による生化学的解析では、hs-CRP、PAI-1、hANP は低下傾向を認めたが統計学的に有意差は認められなかった。また尿中カテコラミン3分画についても低下傾向を認めたが有意差はなかった。

酸化ストレスマーカーについては抗酸化

ストレスマーカーであるチオール種の産生の有意な増加が認められた。

またスワングアンツカテーテルでの検討では心拍出量増加、肺血管抵抗減少が示された。

以上の結果から足温熱療法の急性効果として副交感神経賦活化効果、血管内皮機能、心機能改善、および抗酸化ストレス効果が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

1. Takeda K, Takemoto M, Mukai Y, Seto T, Ohwaki K, Kaji Y, Chishaki A, Sunagawa K. Bundle Branch Reentry Ventricular Tachycardia in a Patient with Myotonic Dystrophy. J Cardiol (in press)
2. Eshima K, Takemoto M, Inoue S, Higo T, Tada H, Sunagawa K. Coronary Aneurysm Associated with Coronary Perforation after Sirolimus-eluting Stents Implantation; Close Follow Up Exceeding 2 Years by Coronary 3-dimensional Computed Tomography. J Cardiol (in press)
3. Takemoto M, Shibata Y, Eshima K, Mukai Y, Inoue S, Sagara Y, Matoba T, Tada H, Sunagawa K. Rotational Atherectomy for Calcified Coronary Stenosis in Elderly Patients with Severe Left Ventricular Dysfunction: 3 Case Reports. Jpn J Interv Cardiol 2009; 24:135-141.
4. Hiasa K, Takemoto M, Matsukawa R, Matoba T, Kuga T, Sunagawa K. Chest Pain without Significant Coronary Stenosis after Implantation of Sirolimus-Eluting Stents. Inter Med 2009, 48: 213-217.
5. Higo T, Takemoto M, Ogawa K, Inoue S, Eshima K, Tada T, Sunagawa K. Intracardiac echocardiography-guided cardiac tumor biopsy. Circ J 2009, 73: 381-383.

6. Takemoto M, Nishizaka M, Matsukawa R, Kaji Y, Chishaki A, Sunagawa K. CARTO™ images after heart transplantation. Inter Med 2008; 47: 813-814.

[学会発表] (計 2 件)

1. Inoue S, Takemoto M, Ide T, Nishizaka M, Chishaki A, Sunagawa K., Leg Thermal Therapy, A New Therapeutic Strategy for Chronic Heart Failure. The 12th Annual Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society. 2008 年 10 月 16 日、横浜
2. Inoue S, Takemoto M, Ide T, Nishizaka M, Chishaki A, Sunagawa K., Leg Heating Using Far-infra-red Radiation in Patients with Chronic Heart Failure Acutely Improves Hemodynamics. The 73rd Annual Scientific Meeting of The Japanese Circulation Society. 2009 年 3 月 22 日、大阪

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

竹本 真生 (TAKEMOTO MASAO)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：9 0 4 0 3 9 9 8

### (2) 研究分担者

井上 修二郎 (INOUE SYUJIRO)

九州大学・大学病院・医員

研究者番号：1 0 4 4 8 4 2 5

樗木 晶子 (CHISYAKI AKIKO)

九州大学・医学部・教授

研究者番号：6 0 2 1 6 4 9 7

### (3) 連携研究者

井手 友美 (IDE TOMOMI)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：0 0 4 4 8 4 2 4

西坂 麻里 (NISHIZAKA MARI)

九州大学・大学病院・医員

研究者番号：0 0 4 4 8 4 2 4

岸 拓弥 (KISHI TAKUYA)

九州大学・大学病院・医員

研究者番号：7 0 4 2 3 5 1 4