

# 論文要旨

## Repeated Waon therapy improves pulmonary hypertension during exercise in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease

和温療法は、重症の慢性閉塞性肺疾患患者における運動中の肺高血圧を改善する

梅原 恵

【序論および目的】 遠赤外線乾式サウナによる和温療法は、血管内皮機能や心機能を改善する。慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者では、肺高血圧 (PH) が予後の悪化と関連している。我々は和温療法が重症 COPD 患者の PH、心機能、運動耐容能や QOL を改善するかを検討した。

【対象および方法】 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)の診断基準を満たし、通常の治療にもかかわらず息切れを有し、過去 3 ヶ月間、急性増悪が無い、連続する 13 人の COPD 患者を登録した。和温療法は 60°C の乾式サウナ浴を 15 分間行い、出浴後に 30 分間毛布にくるまり安静保温する。和温療法を一日一回、週 5 日、4 週間施行した。収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、体重、体温を毎回の和温療法前後で測定し、さらに心エコーによる心機能評価、エルゴメーターによる運動耐容能、St. George's respiratory questionnaire (SGRQ)による健康関連 QOL 評価を治療前と和温療法 4 週後で評価した。心エコーでは、連続波ドップラー法を用いて肺動脈収縮期圧、右室(RV) positive dP/dt を計測した。さらに、エルゴメーター運動負荷中も肺動脈収縮期圧の変化を心エコーで計測し、SpO<sub>2</sub> のモニターを行った。COPD の疾患特異的な調査票である SGRQ は、50 項目の質問で構成され、symptoms, activity, impact の 3 つの領域で評価し、合計を total スコアとして算出し、各スコアとも最大の障害を 100、障害なしを 0 でスコア化した。

【結果】①患者背景：患者は全て男性で、平均年齢は 74.9±5.5 歳、平均%FEV<sub>1</sub> は 39.0±13.8% であった。GOLD の分類では、8 名が最重症、3 名が重症、2 名が中等度であった。

②和温療法の心機能への効果：4 週間の和温療法後により RV positive dP/dt は有意に増加し (397±266 → 512±320 mmHg/s, p=0.024)、運動中の肺動脈圧は有意に低下した (64±18 → 51±13 mmHg, p=0.028) が、安静時の肺動脈圧の改善はみられなかった。また、エルゴメーターの平均運動時間も有意に延長し (360±107 → 392±97s, p=0.032)、運動中の SpO<sub>2</sub> の改善もみられた (89.4±4.8 → 91.3±4.1 %, p=0.022)。

③和温療法の QOL への効果：SGRQ では、symptoms スコア、impacts スコア、total スコ

アが有意に改善した ( $67.7 \pm 20.6 \rightarrow 56.5 \pm 23.5$ ,  $p=0.007$ ,  $43.7 \pm 21.8 \rightarrow 40.1 \pm 21.2$ ,  $p=0.024$ ,  $59.7 \pm 16.9 \rightarrow 55.3 \pm 17.2$ ,  $p=0.002$ )。収縮期及び拡張期血圧は有意に低下した(収縮期血圧  $130 \pm 17 \rightarrow 120 \pm 15$  mmHg,  $p=0.002$ 、拡張期血圧  $74 \pm 9 \rightarrow 69 \pm 8$  mmHg,  $p=0.0002$ )。

体重および脈拍の変化は認められなかった。和温療法による有害事象は認められなかった。

#### 【考察】

我々は和温療法が重症 COPD 患者の PH、心機能、運動耐容能や QOL を改善するかを検討した。和温療法により、重症 COPD 患者において右心機能の改善、運動中の PH の低下、運動時間の延長及び SGRQ スコアの改善が認められた。

和温療法による運動時間の延長は、安静時ではなく運動中の肺動脈圧に関連していると推測される。COPD における運動誘発性の PH の機序については、低酸素性血管攣縮、肺毛細血管床の減少、肺胞内圧の上昇による壁外からの圧縮や内皮性弛緩因子の放出障害などが報告されている。また、重症 COPD では肺動脈のリモデリングがみられ、肺血管の再開通や伸展性の減少を引き起こし、それが運動中の PH の上昇に関与していると報告されている。さらに、肺動脈の血管内皮における NO 合成酵素 (eNOS) の発現は PH を伴う COPD 患者や喫煙者で減少している。

我々は、4 週間の和温療法で、心不全発症ハムスターの大動脈の eNOS の mRNA とタンパク発現が有意に増加すること、そしてこの治療が動脈硬化危険因子を有する患者の低下した血管内皮機能を改善することを証明した。和温療法により COPD 患者においても、血管内皮機能を向上させることが推察される。従って治療後の有意な血圧低下は、おそらく血管内皮機能の改善に依存する血管拡張によるものと考えられる。また、治療後の RV dP/dt が有意に増加したのは、右室収縮力の改善によるものと考えられる。これは、和温療法が肺動脈内の eNOS の発現を増加させて、肺動脈の血管内皮機能を改善させると推測している。したがって、右室収縮性は、右室の後負荷を減らすことによって改善され、その結果、運動中の PH と運動耐容能が改善されたと考えている。

本研究では、4 週間の和温療法で SGRQ total スコアが有意に改善し、COPD 患者の症状や QOL を改善することが示された。SGRQ total スコアは、一秒量や年齢と独立した死亡率の予測因子であると報告されている。今後、和温療法を長期継続し、SGRQ スコアの変化と急性増悪の頻度を調査し、予後についての検討が必要であると考えている。

和温療法は重症 COPD 患者における RV dP/dt、運動中の PH、運動耐容能、QOL を改善することより、この治療は、重症 COPD 患者に対する、安全で有望な新規治療法として期待される。

# 論文審査の要旨

報告番号	医研第 674 号	氏名	梅原 恵
審査委員	主査	川平 和美	
	副査	上村 裕一	宮田 篤郎

## Repeated Waon therapy improves pulmonary hypertension during exercise in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease

(和温療法は、重症の慢性閉塞性肺疾患患者における運動中の肺高血圧を改善する)

遠赤外線乾式サウナによる和温療法は、血管内皮機能や心機能を改善する。慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者では、肺高血圧 (PH) が予後の悪化と関連している。本研究では和温療法が重症 COPD 患者の PH、心機能、運動耐容能や QOL を改善するかどうかを検討した。

本研究では、Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) の診断基準を満たし、通常の治療にもかかわらず息切れを有し、過去 3 ヶ月間、急性増悪が無い、13 人の COPD 患者を被験者とした。和温療法は 60℃ の乾式サウナ浴を 15 分間行い、出浴後に 30 分間毛布にくるまり安静保温し、一日一回、週 5 日、4 週間施行した。収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、体重、体温を毎回の和温療法前後で測定し、さらに心エコーによる心機能評価、エルゴメーターによる運動耐容能、St. George's respiratory questionnaire (SGRQ) による健康関連 QOL 評価を治療前と和温療法 4 週後で評価した。心エコーでは、連続波ドップラー法を用いて肺動脈収縮期圧、右室 positive dP/dt を計測した。さらに、エルゴメーター運動負荷中も肺動脈収縮期圧の変化を心エコーで計測し、SpO<sub>2</sub> のモニターを行った。COPD の疾患特異的な調査票である SGRQ は、symptoms, activity, impact の 3 つの領域で評価し、合計を total スコアとして算出し、各スコアとも最大の障害を 100、障害なしを 0 でスコア化した。

本研究で得られた新知見は以下の 5 点である。

1. 4 週間の和温療法により、右室 positive dP/dt が増加した。
2. 4 週間の和温療法により、運動中の肺動脈圧が低下した。
3. 4 週間の和温療法により、運動時間が延長した。
4. 4 週間の和温療法により、運動中の最低酸素飽和度が上昇した。
5. 4 週間の和温療法により、SGRQ の symptoms・impacts・total スコアが改善した。

以上により、和温療法は重症 COPD 患者における右室 positive dP/dt、運動中の PH、運動耐容能、QOL を改善することが証明された。

本研究は、初めて重症 COPD に対する和温療法の臨床的有効性を明らかにしたものであり、学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第 <b>674</b> 号	氏名	梅原 恵
審査委員	主査	川平 和美	
	副査	上村 裕一	宮田 篤郎

主査および副査の3名は、平成20年10月24日、学位請求者 梅原 恵君に対して、論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問 1) COPD 患者の条件で、なぜ高いグレードを選ばれたのか？他に治療方法がない患者なのか？

(回答) 患者は、すでに短時間作動薬の抗コリン剤や $\beta_2$ 刺激剤、キサンチン製剤などを full に投与され、呼吸リハビリテーションも行っていた。それでも息切れなどの症状が改善しない例を対象にした。軽症患者では、入院を1か月以上することへの抵抗があるため、まずは重症の患者を対象とした。

質問 2) サウナでは静水圧がないというのはどういう意味か？湿気がまったくなく、水蒸気圧が0ということか？

(回答) 静水圧のないというのは、入浴による水圧がないという意味である。お風呂では水圧がかかるので、静脈環流が増えて心臓に負担がかかる。乾式サウナは水圧の影響を受けないということで、静脈環流を増やさない。水蒸気が全くないということではない。

質問 3) 運動中の心エコーをどのようにとったのか？また正確に測定できたのか？

(回答) エルゴメーターに乗った患者に、検者の一人がエコーのプロローベを患者の胸にあて、三尖弁逆流速度波形を描出した。プロローベをそのままの状態に維持し、もう一人の検者がエコーでの計測を行った。さらにもう一人の検者が患者への指示や血圧や酸素飽和度の記録を行った。正確な data がとれており精度としては十分であると考えている。

質問 4) 和温療法は60℃ということだが、普通のサウナは何度くらいか？

(回答) 約80~90℃位である。

質問 5) 健常人でも和温療法による右室圧の改善があるか？

(回答) 正常者は、もともと右室圧は20mmHg前後で、和温療法を行うことでさらに下がるといったことはなく有意差もない。

質問 6) 体重の変化は4週間の和温療法前後ではなかったということか？

(回答) 1回の和温療法では個人差はあるが、発汗に伴う体重減少が100gから500gある。発汗量に見合う水分補給をした。20回の和温療法後では体重の変化はなかった。

質問 7) brain natriuretic peptide (BNP)の変化がないという data があるが、何を念頭にしてBNPを測ったのか？

(回答) 心不全の患者では和温療法で左心機能が改善し BNP が低下するという報告がある。

COPD 患者の心機能を測定する簡便な方法として BNP を測定した。

質問 8) QOL に関して SGRQ のスコアが total で改善したが、個々の項目ではどういう症状の改善が大きいのか？患者さんの動作や更衣での息切れが良くなることはなかったか？

(回答) 調子が良い日が増えたとか、咳や痰の量や頻度が減ったという症状の改善が一番大きかった。activity の内容に関しては、エルゴメーターを使用しての運動耐容能の評価では運動時間の有意な延長を認めたが、それが実際の行動（労作時の息切れなど）の改善までには結び付かなかったと考える。

質問 9) 作用機序では、肺動脈の endothelial NO synthase (eNOS)が増加した in vitro の data はないのか？

(回答) 肺動脈のみの data はない。

質問 10) 考察で、airway inflammation に対する作用がとても興味があったが、和温療法による慢性炎症に対する効果や免疫力への影響は研究されているか？

(回答) 免疫に対する作用はあると感じる。ヨーロッパでは高温サウナに入る人は、風邪をひきにくいという報告や、私達のこれまでの検討でシェーグレン患者の唾液分泌能が改善する data がある。効果発現のメカニズムに対する検討は今後の課題である。

質問 11) 右室の機能については良くなったが、EF や LV Tei index の数字が悪くなった理由は？

(回答) 左室の機能はもともと正常で、和温療法で正常の働きが悪くなったということではないと考えている。今回のグループは Mild の肺高血圧患者であるが、これが中等度から高度の肺高血圧になると、心室中隔の形態や運動が右室圧の上昇により変化して、左室流入障害が起こり左室機能が低下してくる。そのような患者に和温療法を行うと、右室機能とともに左室機能も改善してくるのではないかと考える。

質問 12) RV Tei index に有意差はみられなかったものの改善傾向を示している。RV Tei index は予後因子になるか？

(回答) 予後因子になることが予想される。また、RV Tei index を求めてから RV の等容収縮期を測定することも可能である。

質問 13) 普通の温泉を使った COPD に対する治療に関する報告もあるが、水蒸気の湿度の高い空気を吸って痰が出やすくなっている。和温療法は dry sauna ということで、湿度が低いことで痰が出にくくなるというマイナスの効果はなかったか？

(回答) もともと痰が多くない患者さんであり、痰が出にくくなることはなかった。

質問 14) 実際に体を温めた状態で、肺機能の変化はなかったか？

(回答) 肺機能の急性効果を見るために、実際にスパイロメーターをサウナ室の中に持ち込み、VC, FEV<sub>1</sub>, PEF を測定した。サウナ室内で 15 分後の VC, FEV<sub>1</sub> ともにサウナ前と比べ有意差をもって増加していたが、30 分の保温後では、いずれも再び低下しサウナ前と有意差はなかった。

以上の結果から、3 名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力・識見を十分に具備しているものと判断し、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認めた。