

2016 (平成28年)

# 第37回動物臨床医学会年次大会

Proceedings No.3

一般口演、ポスターセッション、動物のいたみ研究会  
小動物臨床栄養学研究会、人と動物の比較疾患研究会  
特別セミナー、ランチョンセミナー、日本獣医内視鏡外科研究会  
日本犬糸状虫症研究会、日本獣医救急医療研究会  
犬の遺伝病研究会、市民公開シンポジウム



動物臨床医学会  
公益財団法人 動物臨床医学研究所

期日：平成28年11月18日(金)・19日(土)・20日(日)

会場：大阪国際会議場 (グランキューブ大阪)  
(大阪市北区中之島5-3-51)

## パンフェノンS (抗酸化剤ピクノジェノール含有) を投与し著効を示した 僧帽弁閉鎖不全症犬の1例

村上 和三<sup>1)</sup> ジェフリー・マイケル・ストロング<sup>2)</sup> 松下 昌史<sup>3)</sup> 三橋 郁美<sup>4)</sup> 大川 博<sup>5)</sup>  
Kazumi MURAKAMI Jeffrey Michael Strong,ND Masafumi MATSUSHITA Ikumi MITSUHASHI Hiroshi OKAWA

座長：鯉江 洋 教授

(日本大学生物資源科学部 獣医学科 獣医病態生理学研究室)

協賛：株式会社スケアクロウ

僧帽弁閉鎖不全症の犬26症例に対して強力な抗酸化作用をもつパンフェノンS (ピクノジェノール含有) を投与したところ3症例にANPの数値に特異的な降下が見られ(表1) その中でBUNの上昇とACVIMstageCへの進行が認められた1症例に予想を上回る改善効果が見られたので報告する(表2)。

キーワード：パンフェノンS、ピクノジェノール、僧帽弁閉鎖不全症犬

### 背景

2006年動物臨床医学年次大会にて日本獣医生命科学大学、藤田道郎らが難治性疾患に対するパンフェノンSの効果を発表し、その後2009年日本獣医内科学アカデミー・日本獣医臨床病理学会にて日本獣医生命科学大学、小山秀一らによって僧帽弁閉鎖不全犬に対する効果をトロポニンI値と身体活動調査票を使い効果測定を行ったところ12例中3例のトロポニンI値の低下が見られ1例は身体活動能力も劇的に改善したことで、パンフェノンSは僧帽弁閉鎖不全症による心不全症状の改善、及び心筋障害改善作用として期待のできるものと考えられてきた。

### はじめに

パンフェノンSに含まれるピクノジェノールはフランス南西部に限られ植培されているフランス海岸松と呼ばれる松樹皮から抽出された素材で、安全

な水溶性自然食品であり非常に高い生理活性を有する。ピクノジェノールに含まれるプロアントシアニン及び40種類以上の有機酸は、特殊なフラボノイド特性を持った低分子の抗酸化物質で、ポリフェノールグループに属する強力な活性酸素除去剤といえる。世界中の研究機関による研究データが蓄積され300以上の研究論文がある。

大部分の心血管系危険因子の一般的な共通特徴は、最も重要な血管内情報伝達物質である一酸化窒素(NO)の血管内での産生が不能になることである。一酸化窒素は継続的に、血管壁に内張りされた細胞(内皮細胞)により合成されている。NO分子は血管内に拡散、動脈平滑筋の受容体と結合し、血管を弛緩させ結果として血管の直径を広げる。これは次に血液の環流を良くして、血圧を正常に戻す作用で一酸化窒素は血液細胞に対しても働きかける。血小板との特有の反応により、血小板の活性を下げ、べたつかなくする事により、血小板凝集を抑制する。高血圧やアテローム性動脈硬化、糖尿病と徐々に進

<sup>1)</sup>アフィネ動物病院：〒298-0013 千葉県いすみ市小池917-2

<sup>2)</sup>ホーファーリサーチ社：Director of Scientific Communications Horphag Research(Asia)

<sup>3)</sup>(株)トレードピア：〒104-0032 東京都中央区八丁堀4-9-4

<sup>4, 5)</sup>(株)スケアクロウ：〒150-0045 東京都渋谷区神泉町11-8 梅山ビル2F



行する老化により血管内皮細胞における一酸化窒素の産生が低下する。これにより血管は収縮し、血液の流れに不調を起し、血小板の『べたつき』を増やし、血栓のリスクを高める。ピクノジェノールは一酸化窒素を産生する血管内皮中の酵素に対して触媒的に働きかける。ピクノジェノールの存在により、血管内皮一酸化窒素合成酵素 (eNOS) はより効率的に前駆物質であるアミノ酸、L-アルギニンから一酸化窒素を産生する。[Fitzpatrickら, 1998].

このピクノジェノールによる一酸化窒素の産生促進は、広い範囲の心血管系健康効果につながるものである。[Watson 2003].

ピクノジェノール入りタブレットを嚥んだ時には、被験者の78%で15分後には微小循環における血流が顕著に増大した。内皮に依存する血管緊張低下と血流に関する研究は16名の若い被験者を用いて二重盲検法プラセボコントロール試験において行われた。[Nishiokaら, 2007].内皮を介在とする血管緊張低下は一酸化窒素の合成を促進する神経伝達物質であるアセチルコリンの量を増やす静脈注射によって開始される。その結果である前腕部血流はブレシスモグラフの平均値でモニターされた。ピクノジェノールを二週間摂取した後、アセチルコリンに誘発される血管緊張低下はベースラインと比較して前腕部血流が46%高まった。この効果は、プラセボと比較して有意なものであった。被験者がNO合成阻害剤 (NGメチル-L-アルギニン) を与えられた場合、ピクノジェノールはいかなる効果も示さなかった。これはピクノジェノールが内皮一酸化窒素合成酵素に対して触媒的に働く事で、NOの合成を高めている事を示している。高血圧やアテローム性動脈硬化、糖尿病は、血管壁に進行性のダメージを与える一方で、血小板が凝集する事により血栓や心臓発作の間に急性の問題も発生している。血管壁へのダメージは、一酸化窒素の合成を低下させるという形でも現れる。一酸化窒素の不足は、血小板の活性化を助長し、凝集体を形成し易くする。血小板が、血管壁に傷がついたという病理的变化を認識したとき、血餅の形成が誘発される。血栓形成の結果、血管が詰まる (塞栓症) の原因となり、結果として体の当該部分への血流が遮断される。血餅が肺動脈を遮った場合、酸素の吸入が出来なくなり、生命にかかわる事態となる (肺動脈塞栓)。心筋に保持されている動脈 (冠動脈) が冒された場合、酸素の供給が妨げられる事により、心筋梗塞を発症する。内皮一酸化窒素の産生が増える効力により、ピクノジェノールは血小板活性を有意に低減させる。NOは、血小板活性を解除する為に元々体が持っている信号

伝達分子である。ピクノジェノールは、喫煙者という血小板活性が上昇する典型的な存在において、用量依存的に血小板活性を低下させる事を示している。ピクノジェノールの単回投与の前と2時間後に採血された結果は、明らかに用量依存的に血小板活性を下げる事を示した。25mgという既に十分低い容量においても、血小板のべたつきは低減された。[Pütterら, 1999]ピクノジェノールはこれらの試験において、アスピリンと同等の血小板活性コントロール効果を示した。[Pütterら, 1998] 更に、アスピリンにおいて良く知られている副作用である、有意に出血時間を延長するという効果もあるが、ピクノジェノールにおいては出血時間の延長は観察されなかった。ピクノジェノールの血小板機能の最適化効果は特許化されている (米国特許 5,720,956)

## 方法および材料

### 症例1 (表1) (表2)

種類: イヌ、性別: 雌、年齢: 12歳9カ月、体重: 8.1kg (BCS 4/5)

他院で僧帽弁閉鎖不全症治療中であったが、転居により当院に転院。発咳は無いとのことだった。転院時はアラセプリル (0.154mg/kg/day)、テオフィリン (10mg/kg × BID)、ユビデカレノン (10mg × BID) を処方されていた。

第1および第8病日、股動脈拍動の異常や四肢端の冷感などは認められなかったが聴診にて左心尖部に Levine 6/6の大きな収縮期性雑音を認めた。

胸部X線検査及びUCG検査を実施した結果 (VHS:10.5V、CTR:74.5%、LVIDd:2.73cm[2.36~2.76cm]、LADd:1.80cm[1.52~1.74cm]、LA/AO:1.08) 心拡大は認められなかったが、心雑音が大きいため投薬は継続とした。\*[ ]内は参考基準値

第53病日、高血圧 (sys 200mmHg)、UCGにてMV前尖の腱索断裂、LA内への逆流性モザイクシグナルの増加、LVIDdの2.73cmから3.07cmへの増加を確認したので後負荷軽減を期待し、テオフィリンをアムロジピン (0.1mg/kg × BID) に変更した。

その後も継続的に心拡大の進行が認められたため、第109病日にスピロラクトン (1.46mg/kg × BID)、第166病日にヒドロクロロチアジド (2.78mg/kg × SID)、第313病日にピモベンダン (0.28mg/kg × BID) を漸次追加処方し病態をコントロールしていた。

第675病日、BW9.0kg、発咳・四肢端冷感・CRTの軽度延長が認められるようになった。

HR: 135bpm (第606日 108bpm)、心雑音: Levine4/6、血圧: sys143mmHg map106mmHg



dia90mmHg)、胸部レントゲン検査ではVHS 12.0V (第313病日 VHS 11.2V)、肺野にび慢性間質パターンを認めた。

UCGにて[\* () 内は第313病日] LVIDd : 4.36cm (3.68cm)、LAD: 1.86cm (1.84cm)、E波速度: 1.24m/sec (1.03m/sec)、E/Em : 10.50 (7.74)、肺動脈血流速波形はtype2であり、左心系の拡大及び左房圧・右心室圧の上昇・肺血圧の上昇が示唆され、この時点でISACHC III a、ACVIM StageCと診断した。

血液検査ではBUN 47.3mg/dl (第490病日 25.5 mg/dl)、ALB 4.4g/dlと上昇傾向、ANP 258.4pg/ml (参考基準値0~30pg/ml)であり、利尿剤の副作用と思われる軽度脱水所見と心房圧上昇による心房筋の伸展が示唆された。

そこでうっ血を改善させるため、ヒドロクロロチアジドからより利尿効果の高いループ利尿薬への変更を提案した。しかし、その代わりにBUNは更に増加する恐れがあることを飼主に伝えたところ、サプリメントによる治療を強く希望されたためヒドロ

クロロチアジドを中止し、後負荷の減少と容量血管の拡張を期待しパンフェノンS (ピクノジェノール製剤) の投与 (4粒/日) を開始した。

第700病日にはBW9.8kg、水和状態良好、発咳消失、HR 88bpm、心雑音はLevine4/6と変化なし、血圧 (sys132mmHg dia81mmHg) に低下。

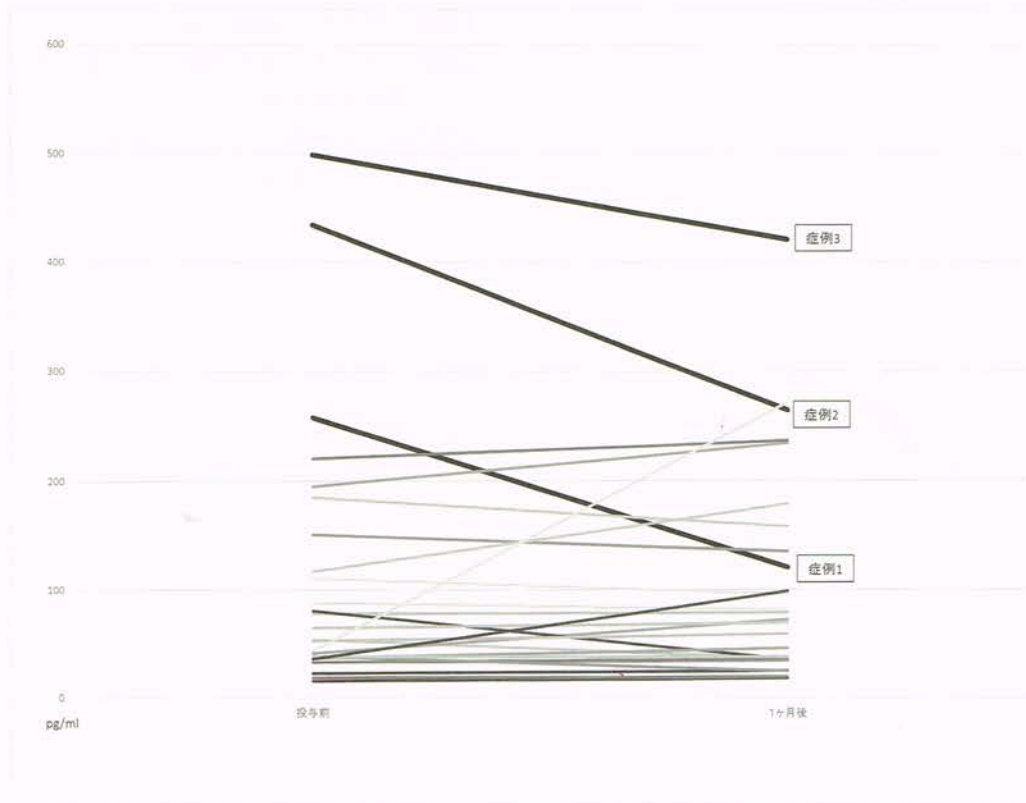
胸部レントゲン検査ではVHS 11.3V、肺野間質パターンの消失、UCG上ではLVIDd : 3.56cm、LAD : 1.7cm、E波 : 0.89 m/sec、E/Em : 9.38、肺動脈血流速波形はtype1に変化し、左心系のうっ血・容量負荷、左房圧上昇、肺高血圧の所見すべてに改善が認められた。

血液検査ではBUN 47.6 mg/dlでほとんど変化はなかったが、ANPは120.5pg/mlと減少した。

第735病日、自動車内放置により熱中症を発症し、その後心機能および腎機能が急激に低下。

第749病日、肺水腫発症しフロセミド、トラセミド、硝酸イソソルビド追加投与により一旦は改善するも、第837病日に肺水腫が再発し同日夜死亡した。

表1 パンフェノンS投与1カ月のANP値推移グラフ



	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6	症例7	症例8	症例9	症例10	症例11	症例12	症例13
投与前	258.4	434	498.6	53.7	194.9	15.5	77.9	150.9	220.5	184.8	41.1	80.4	87.9
1ヶ月後	120.5	264.4	420.8	36.8	234.2	18.3	79.1	135.2	236.5	157.8	72.7	35.7	81.6

	症例14	症例15	症例16	症例17	症例18	症例19	症例20	症例21	症例22	症例23	症例24	症例25	症例26
投与前	64.5	32.8	32.8	117	36.5	22.7	110.7	52.6	36.2	18.6	37.8	35.9	43.4
1ヶ月後	69.7	34.6	36.3	176.5	46.1	25.4	96	59.4	25.1	19.8	36.2	89.7	271.7

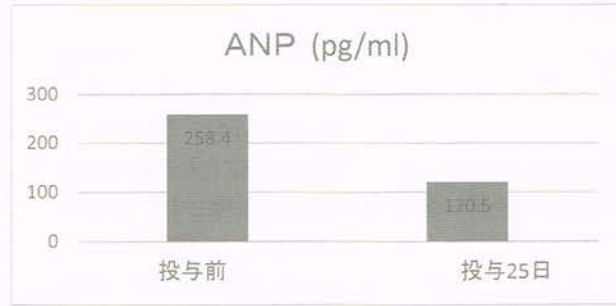
参考正常値 30pg/ml 以下

特別セミナー



表2 PFS投与を投与し著効を示したMR犬の1例  
投与前後の各数値データ

	投与前	投与25日
ANP (pg/ml)	258.4	120.5
BUN (mg/dl)	47.3	47.6
血圧(sys/dia)mmHg	143/90	132/81
HR (bpm)	135	88
VHS (V)	12	11.3
CTR (%)	85.1	80.8
ARJ/LAA (%)	50	30
LVIDd (cm)	4.36	3.56
LVIDs (cm)	1.57	1.51
LADs (cm)	3.47	3.22
E波速度 (m/s)	1.24	0.89
E/A	1.56	1.17
E/Em	10.5	9.38
肺動脈流速波形	type2	type1



結果および考察

今回、心拡大とBUN上昇が認められた慢性経過中の僧帽弁閉鎖不全症症例に対してパンフェノンS(ピクノジェノール製剤)の投与を行ったところ、BUNは増加することなく臨床徴候、血圧、X線検査所見、心エコー検査所見すべてにおいて改善が認められた。

ピクノジェノールは、血管内皮一酸化窒素合成酵素(eNOS)に対し触媒的に作用し、血管拡張物質であるNOの合成を促進する。またエンドセリン-1の産生抑制やプロスタサイクリン産生促進作用による血管拡張及び血圧降下作用があるといわれる。本症例においてループ利尿薬の投与を提案するも、その副作用を懸念された飼主の強い希望により本剤を選択したという経緯があったのだが、予想を上回る効果であった。投与開始2カ月後の熱中症発症はとて残念な出来事であり、そのようなイベントがなければ、その後どのような経過をたどったのか興味深いところである。

特別セミナー