

犬の僧帽弁閉鎖不全症に対する パンフェノンS (ピクノジェノール含有) の効果

吉田 直喜¹⁾、野矢 雅彦¹⁾、小山 秀一²⁾

大川 博³⁾、松下 祐治⁴⁾

1) ノヤ動物病院、2) 日本獣医生命科学大学獣医内科学教室

3) スケアクロウ



犬の僧帽弁閉鎖不全症は、粘液腫様変性を原因とした僧帽弁の肥厚・伸展と逸脱が特徴である。僧帽弁の逸脱により逆流が発生し、逆流量が増加するにしたがっていくつう血性心不全が発現してくる。治療としては、アンジオテンシ変換酵素阻害薬 (ACEI) などの血管拡張剤やその他の薬剤を用いた治療が主流である。しかし、現在推奨されている薬物投与にも限界があり、投与する薬剤の種類を増やすことや、投与量を増量することが行われるが、それによって副作用の発現も増えてくる。

そこで、抗酸化作用、血管拡張作用、抗血小板凝集作用など複数の作用を有し、心筋保護作用が期待できるピクノジェノールを主成分とするパンフェノンSを僧帽弁閉鎖不全症犬に投与し、その臨床的效果を検討したので報告する。

キーワード : ピクノジェノール、僧帽弁閉鎖不全、トロポニン

材料と方法

1. 対象症例

対象症例は、日本獣医生命科学大学付属動物医療センターおよびノヤ動物病院で僧帽弁閉鎖不全と診断された犬12頭であり、全て心エコー検査で僧帽弁の肥厚と逸脱が存在し、僧帽弁逆流が確認された。年齢は8～16歳 (平均11.5歳)、体重2.75～8.7kg (平均6.1kg) であり、雄10頭 (去勢雄4頭)、雌2頭 (避妊雌1頭) であった。心機能障害のレベルはNYHA心機能分類を基に分類しNYHA Iが3例、NYHA IIが5例、NYHA IIIが4例であった。

2. 試験材料

試験薬としてパンフェノンS (ピクノジェノール) 錠

140mg、またはパンフェノンS (ピクノジェノール) 顆粒600mg/包を使用した。

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ソシアニジン及び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である。

3. 給与方法

投与量は、パンフェノンSとして4錠/頭 (560mg/頭)、または1包/頭 (600mg/頭) を1～2回に分け、食餌に混ぜるかあるいは強制的に投与した。

症例	犬種	性別	年齢	体重	NYHA心機能分類	一般臨床改善度
NO 1	ポメラニアン	去勢雄	10歳	4.64kg	II	変化なし
NO 2	シーズー	雄	12歳	6.08kg	III	変化なし
NO 3	シーズー	雌	15歳	4.12kg	II	変化なし
NO 4	ポメラニアン	避妊雌	13歳	3.88kg	III	悪化
NO 5	雑種	去勢雄	16歳	8.50kg	II	著名に改善
NO 6	シーズー	去勢雄	13歳	6.50kg	I	変化なし
NO 7	シーズー	雄	9歳	7.90kg	I	変化なし
NO 8	シーズー	去勢雄	9歳	8.70kg	II	変化なし
NO 9	マルチーズ	雄	8歳	4.30kg	III	著名に改善
NO10	シーズー	雄	9歳	7.10kg	I	改善
NO11	トイ・プードル	雄	11歳	2.70kg	III	改善
NO12	キャバリア・キング・ チャールズスパニエル	雄	13歳	8.50kg	II	改善

各症例は、パンフェノンSに加えて、症例の心不全症状に合わせ一般的な内科治療であるACEI、フロセミド、テオフィリン、ジゴキシシン、スピロラクトン、ピモベンダンを用いた。

バイオマーカーとして、NT-proBNPとトロポニンIを測定した。

調査期間は、1ヵ月間隔とし、効果判定は原則として投与後2ヵ月で実施した。血液化学検査は、投与前と投与後2ヵ月の効果判定時に実施した。

検査項目

検査項目は、一般臨床症状の調査、身体検査および血液化学検査とした。一般臨床症状の調査は、元気、食欲、発咳の変化に加え小山らの身体活動調査表を用い、飼い主からの問診により身体活動度の調査を行った。血清性化学検査は、肝酵素（AST、ALT、ALP）、BUN、クレアチニンおよび電解質の測定を行った。さらに、心臓の

結果

一般臨床症状および身体活動調査表を基にしたパンフェノンS投与後の改善度は、著明改善および改善を示した症例が41.6%（5/12例）であり、悪化を示した症例は1例であった。NYHAの心機能分類別には、臨床症状

図1 NT-proBNP濃度 (pmol/l)

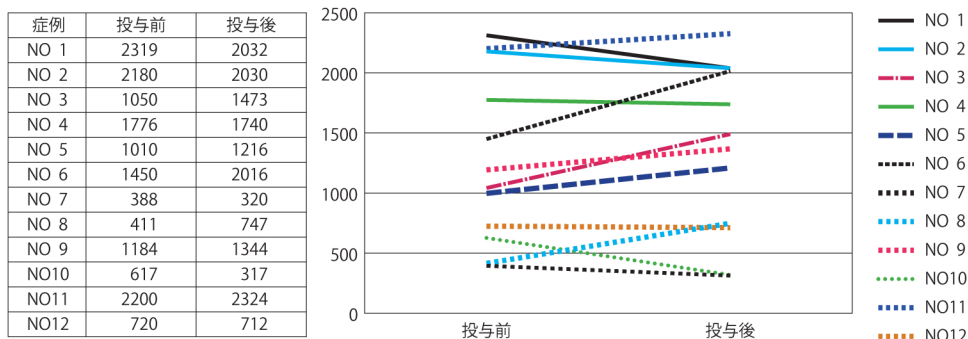
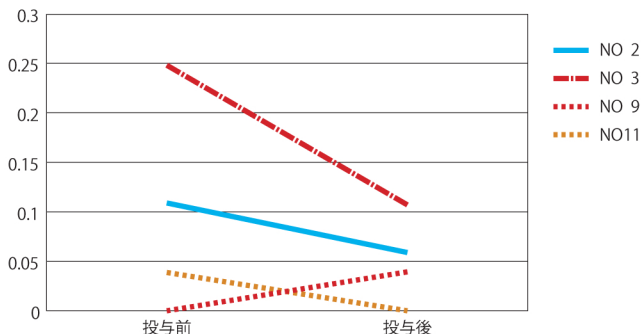


図2 投与前後のトロポニン値 (μg/l)

症例	投与前	投与後
NO 2	0.11	0.06
NO 3	0.25	0.11
NO 9	0	0.04
NO11	0.04	0



が著明改善または改善した症例は、クラスIの症例が33.3% (1/3例)、クラスIIの症例が40% (2/5例)、クラスIIIの症例が50% (2/4例)であった。

NT-proBNPの推移を 図1 に示した。投与前後で40%以上の変動率を示した症例は、NYHAクラスIでは、3例中1例 (No 10) が投与前617pmol/lから投与後317pmol/lへ低下した。他の2例には明らかな変化は認められなかった。クラスIIでは、5例中2例 (No 3, NO 8) が、それぞれ投与前1050 pmol/lから投与後1473 pmol/lへ、投与前411 pmol/lから投与後747 pmol/lへ上昇した。他の3例は明らかな変化は見られなかった。クラスIIIでは4例全ての症例で明らかな変化は見られなかった。

トロポニンIは投与前に測定限界以下の症例が多かったが、測定可能であった3例全てが投与後に低下した(図2)。それらは、クラスIIの5例中1例 (No 3) で投与前0.25 μg/lから投与後0.11 μg/lへ、クラスIIIの4例中2例 (No 2, No 11) で投与前0.11 μg/lから投与後0.06 μg/lへ、投与前0.04 μg/lから投与後<0.01 μg/lへ低下した。しかし、クラスIIIの1例 (No 9) が、投与前の測定限界以下から投与後の0.04 μg/lと変化した。また、トロポニンIが投与前に測定できた3症例の臨床症状および身体活動度は、2例では変化が見られなかったが、クラスIIIの1例に臨床症状の改善が見られた。

血液化学検査の肝酵素やBUN、クレアチニン、および電解質は、投与期間中大きな変化は認められなかった。

考 察

心筋トロポニンIは鋭敏、かつ特異的な心筋障害のパ

イオマーカーの一つであり、微小な心筋病変も検出するとされており、人の心筋梗塞や心筋炎のマーカーとして利用されている。犬の慢性僧帽弁閉鎖不全症では、病態の進行とともに心室のリモデリングが起こることや壁内冠状動脈の硬化性変化が報告されており、本疾患の心筋不全の一つの原因と考えられている。そこで、心筋障害の程度を評価する方法として、心筋のバイオマーカーであるトロポニンIの測定を行った。その結果、僧帽弁閉鎖不全犬における心筋障害の割合は比較的少なく多くは測定限界以下であった。しかし、NYHA心機能分類で見るとクラスIIの20% (1/5例)、クラスIIIの50% (2/4例) で低値ではあったが測定限界以上に上昇していた。このことは、中程度以上の僧帽弁閉鎖不全犬では軽度ながら心筋障害が存在する可能性を示唆する所見と考えられた。

トロポニンIが測定できた3例全てが、パンフェノンの投与後に低下が見られた。ピクノジェノールを主成分とするパンフェノンは、強力な活性酸素除去剤であるとともに、ヒトでは血管拡張作用を有し心疾患でリスク軽減効果があることが報告されている。したがって、今回みられたトロポニンIの低下は、パンフェノンのNOの不活化抑制作用および産生促進作用、エンドセリン-1の産生抑制作用やプロスタサイクリン産生促進作用による血管拡張作用および血小板凝集抑制作用などによる心筋保護作用の結果である可能性が考えられた。しかし、NT-proBNPの推移では、低下したのは1例でほとんどは変化が無く、逆に2例で上昇していた。すなわち、パンフェノンの投与では、左房圧や心筋負荷には明らかな改善が認められなく直接的な心臓に対する負荷の軽減等は認められないものの、心筋障害は軽減するこ

とが可能であると考えられた。慢性僧帽弁閉鎖不全症では、病態の進行に伴う心筋不全の発現が予後に大きく関与する。この心筋不全の発現には、壁内冠状動脈病変や心筋リモデリングに伴う心筋障害が関わっていることから、パンフェノンの心筋保護作用や微小血栓の予防ならびに改善などにより病態の進行を遅延させることが可能であると思われた。

一般臨床症状の調査は、元気、食欲、発咳の変化に加え小山らの身体活動調査表を用いて評価した。この身体活動調査表は、飼い主および獣医師が症例の状態を客観的に、なお且つ簡単に明解に評価するために作成されたものである。その結果、パンフェノンS投与後により41.6% (5/12例) に身体活動調査表における一般臨床症状の改善がみられた。さらに、NYHAの心機能分類ではクラスIで33.3% (1/3例)、クラスIIで40% (2/5例)、クラスIIIで50% (2/4例) が著明改善または改善を示した。これらの結果から、パンフェノンは、病態の進行した症例でより改善効果が期待できると考えられ、この効果はパンフェノンの持つ抗酸化作用、血管拡張作用、抗血小板凝集作用など複数の作用が関係しているものと考えられた。

今回対象となった症例は12例と比較的少なかったため、今後さらに症例数を追加し、長期投与の効果について検討する必要があると考えられた。最後に、パンフェノンS投与による血液生化学検査値には、大きな変動はみられず僧帽弁閉鎖不全犬に対して安全に投与できるものと考えられた。

参考文献

- 1) 大川博、高橋忠、島崎博美、平道太、小野精一郎：血小板凝集能測定値とパンフェノンの効果、第3回サプリメント研究会、第26回動物臨床医学会年次大会、Proceeding,3,332-333(2005)

- 2) 藤田道朗、渡辺敏夫、大川博、平道太：犬の難治性疾患に対するパンフェノンS（ピクノジェノール含有）の有用性：第27回動物臨床医学会年次大会、Proceeding,3,118-121(2006)
- 3) Fitzpatrick DF, Bing B, Rohdewald P : Endothelium-dependent vascular effects of Pycnogenol.J Cardiovasc Pharmacol. Oct;32 (4) : 509-15(1998).
- 4) Rohdewald P. : A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology.Int J Clin Pharmacol Ther. Apr;40 (4) : 158-68(2002).
- 5) Liu X, Wei J, Tan F, Zhou S, W_rthwein G, Rohdewald P. : Pycnogenol, French maritime pine bark extract, improves endothelial function of hypertensive patients.Life Sci. Jan 2;74 (7) : 855-62(2004).
- 6) Carr A, Frei B. : The role of natural antioxidants in preserving the biological activity of endothelium-derived nitric oxide.Free Radic Biol Med. Jun 15;28 (12) : 1806-14(2000).
- 7) Watoson R.R. : Pycnogenol and cardiovascular health.Evidence-Based Integrat Med 1,27-32 (2003).

