

僧帽弁逆流の犬に対する
クラシオン® (心臓サプリメント)の基礎的検討*

手島健次¹⁾ 浅野和之¹⁾ 菅野信之^{1, 2)} 遠藤寛子¹⁾ 石垣久美子¹⁾
Kenji TESHIMA Kazushi ASANO Nobuyuki KANNO Hiroko ENDO Kumiko ISHIGAKI
関真美子¹⁾ 枝村一弥¹⁾ 田中茂男¹⁾ 樋口雅仁^{3, 4)}
Mamiko SEKI Kazuya EDAMURA Shigeo TANAKA Masahito HIGUCHI

僧帽弁逆流(MR)を作り出し2カ月以上経過した慢性MRのビーグル犬6頭を対象に、心臓用サプリメントであるクラシオン®を高用量で投与し、その有効性および副作用に関して検討した。その結果、LA/AoおよびE波の減少が認められた。NT-proANPおよび収縮期動脈血圧は低下傾向であったものの有意差は認められなかった。一方で、投与期間中にALPが若干上昇したものの、多くは正常範囲内での変化であった。以上のことから、クラシオン®は大きな副作用もなく、慢性MR犬に対する有効性が期待された。今後は、自然発症例の慢性MRの犬を対象に、さらなる検討する価値があるものと思われる。

キーワード：犬、僧帽弁逆流、クラシオン®

はじめに

小動物臨床領域において、犬の心疾患を診断・治療する機会は増加しており、その罹患率は全体の11.3%であったと報告されている¹⁾。そのなかでも慢性弁膜疾患である僧帽弁逆流(MR)が最も発生率の高い心疾患であり、9-12歳齢において25%、12歳齢以上では35%にまで上昇する²⁾。MRは進行性心疾患であり、無症候であってもいずれは心不全へと移行し、最終的には死に至る。したがって、最適な時期に内科的管理や外科的治療を実施することが、死亡率の低減や生活の質(QOL)の改善のためには重要である。現在、主な治療としてはアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEIs)、利尿薬、βブロッカー、Ca感受性増強剤、他の血管拡張薬および強心薬等による内科的管理が主流である。第一選択薬となり得ているACEIsは副作用が少ないものの、皆無とはいえず、その使用にはモニタリ

ングが必要である。また、無症候性の患者へ投与を行った場合、その効果が分かりづらく、内服の継続が困難となることも多い。一方、健康補助食品であるサプリメントは、一般的に大きな副作用もなく、他の薬剤との相互作用もないため飼い主が容易に受け入れやすいと考えられる。

クラシオン®は、小動物の心臓用サプリメントであり、その主成分は牡蠣エキス、黒酢もろみおよびおたね人參である。ヒト医学領域において、黒酢はACE阻害作用に伴う血圧降下作用が証明されている^{3, 4)}。一方、薬用人參は血管拡張作用、心拍出量増大、抗血小板作用および抗動脈硬化作用を有していることが知られている^{5, 6)}。しかし、MRの犬に対して、これらの効果はまだ検討されていない。したがって、まず基礎実験として、慢性MRモデルの犬を対象にクラシオン®を投与し、心臓および循環動態に及ぼす影響について検討するとともに、副作用の有無についても評価した。

* Evaluation of Curacion (Heart Supplement) in dogs with experimental chronic mitral regurgitation.

¹⁾ 日本大学生物資源科学部獣医外科学研究室：〒252-8510 神奈川県藤沢市亀井野 1866

²⁾ 宮崎大学獣医学科獣医外科学講座：〒889-2192 宮崎県宮崎市学園木花台西 1-1

³⁾ 動物整形外科病院：〒877-0013 大分県日田市元町 20-3

⁴⁾ 鹿児島大学農学部獣医臨床：〒890-0065 鹿児島県鹿児島市群元 1-21-24

材料と方法

健常ビーグル犬(雌6頭、年齢1-7歳齡、体重8.0-12.8kg)に対して、全身麻酔下で頸動脈より内視鏡バイオプシー鉗子を挿入し、鉗子の先端を左室内に設置した。続いて、経食道心エコーガイド下にて僧帽弁の腱索を鉗子にて切断してMRを作出した。MR作出後、2カ月以上経過させて無症候性の慢性MRモデルとした。

MRの犬6頭に対して、無麻酔下で一般身体検査、血液検査、血液生化学検査、胸部X線検査、心電図検査、非観血的動脈血圧測定、心エコー検査、N-terminal pro心房性ナトリウム利尿ペプチド(NT-proANP)およびNT-pro脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)の計測を評価した。

クラシオン®は1錠/headを1日2回、8週間投与を継続した。その間、上記の項目を投与前、2、4、6および8週目にそれぞれ評価した。投与終了後も10、12週目に計測を実施し、計7点で評価した。胸部X線検査より、Vertebral Heart Size (VHS)⁷⁾を算出した。

超音波診断装置としてAplio XV(Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan)を用いた。Mモード法より左室拡張末期径、左室収縮末期径および左室内径短縮率(FS)を算出した。また、断層心エコー法を用いて右傍胸骨短軸大動脈弁レベルにて左房大動脈径比(LA/Ao)を記録した⁸⁾。パルスドプラ法を用いて左室流入波形を記録し、拡張早期(E)波、心房収縮(A)波およびE/Aを求めた。また、左室流出波形より駆出時間および駆出速度を求めた。加えて、Proximal isovelocity surface area (PISA)法⁹⁾を用いて、MR逆流量およびMR逆流率を求めた。

統計学的分析

得られた数値は平均値±標準偏差で表示した。各データは二元配置分散分析法の後、Tukeyの多重比較検定で解析し、 $p < 0.05$ で統計学的に有意とした。

結 果

投与前、投与期間中および投与後において、一般状態に異常は認められなかった。血液検査において、投薬前に比べて投与開始後にWBCの有意な減少が認められた(表1)。投与前と比較して8週目にALPの有意な上昇を認めた。他の血液および血液生化学検査所見に変化は認められなかった。

NT-proANPは投薬後に低下傾向であったものの、有意差は認められなかった(表2)。NT-proBNPは群間に有意差は認められなかった。動脈血圧、特に収縮期血圧は低下傾向を示した。VHSに有意な変化は認められなかった。心電図検査所見に特に異常は認められなかった。

LA/Aoはクラシオン®投与前と比較して、投与開始後6、8、10および12週目で有意な低下が認められた(表3および図1)。また、E波において投与前および2週目と比較して12週目に有意に減少した。その他、左室拡張末期径、左室収縮末期径、FS、E/A、駆出時間、駆出速度、MR逆流量および逆流率に有意な変化は認められなかった。

考 察

MR犬に対して、クラシオン®を投与したところ、LA/AoおよびE波の減少が認められた。LA/AoおよびE波の上昇は、MRの重症度に関連しており、特にLA/AoはMRの犬における予後因子の1つであることが知られている¹⁰⁾。したがって、無症候性MR犬においてLA/AoおよびE波の低下が認められたことから、クラシオン®の有効性が示唆された。

LA/AoおよびE波の低下は、投与開始から8週目以降に認められている。したがって、クラシオン®は長期間内服することで効果が発現する可能性がある。しかし、投与終了後もその効果が継続していることや、駆出時間、駆出速度およびPISA法による逆流量に変化はなかったことから、その機序や病態に関しては十分に解明することができなかった。

今回、統計学的に有意ではなかったものの、8週目以降から収縮期血圧およびNT-proANPの低下傾向が見られ始めた。さらなる検討の必要性があるものの、MR犬に対して長期間投与することで軽度ながらも降圧効果を示す可能性が示された。

血液生化学検査において、ALP値の若干の上昇は認めた。肝臓の酵素誘導を引き起こした可能性が考えられたが、詳細は不明であった。また、本検討ではクラシオン®を通常よりも高い用量で投与したことも、その要因の1つであることが推測された。加えて、その多くは正常範囲内での変化であったため、生体に対して大きな影響はないものと考えられた。

以上のことから、MR犬に対してクラシオン®は大きな副作用も認めず、その有効性が期待された。今後は、自然発症例の慢性弁膜疾患による僧帽弁閉鎖不全症の犬を対象に、クラシオン®の有効性を検討する価値が十分にあると考えられる。

表 1 血液、血液生化学検査所見

	投与前	2週目	4週目	6週目	8週目	10週目	12週目
RBC($\times 10^6/10^6 \ell$)	6.52 \pm 0.35	6.22 \pm 0.54	5.72 \pm 0.55	5.93 \pm 0.68	5.86 \pm 0.56	5.96 \pm 0.71	6.52 \pm 0.39
Ht(%)	43 \pm 3	41 \pm 4	38 \pm 4	39 \pm 4	40 \pm 3	40 \pm 4	43 \pm 3
WBC($/\mu\ell$)	16,467 \pm 5,867	13,483 \pm 4043 ^{a)}	11,183 \pm 4,173 ^{a)}	10,083 \pm 1,804 ^{a)}	9,217 \pm 1,320 ^{a)}	10,250 \pm 1,691 ^{a)}	11,000 \pm 2,806 ^{a)}
Plat($\times 10^3/\mu\ell$)	458 \pm 52	433 \pm 70	429 \pm 62	437 \pm 62	408 \pm 152	447 \pm 104	433 \pm 180
TP(g/d ℓ)	6.6 \pm 0.4	6.8 \pm 0.6	6.6 \pm 0.5	6.5 \pm 0.2	6.3 \pm 0.2	6.4 \pm 0.3	6.6 \pm 0.2
Alb(g/d ℓ)	3.0 \pm 0.1	3.1 \pm 0.3	3.0 \pm 0.3	2.9 \pm 0.3	3.0 \pm 0.2	3.0 \pm 0.4	3.5 \pm 0.3
ALP(U/ ℓ)	95 \pm 34	114 \pm 43	169 \pm 85	180 \pm 114	220 \pm 154 ^{a)}	205 \pm 102	188 \pm 98
ALT(U/ ℓ)	22 \pm 10	20 \pm 13	23 \pm 11	41 \pm 27	50 \pm 32	48 \pm 21	47 \pm 11
AST(U/ ℓ)	7 \pm 8	9 \pm 11	7 \pm 12	11 \pm 8	9 \pm 10	26 \pm 17	21 \pm 10
TCho(mg/d ℓ)	166 \pm 20	190 \pm 51	195 \pm 46	171 \pm 27	175 \pm 39	170 \pm 35	184 \pm 46
BUN(mg/d ℓ)	16 \pm 7	13 \pm 7	13 \pm 4	11 \pm 2	12 \pm 4	11 \pm 4	20 \pm 11
Cre(mg/d ℓ)	0.9 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2	0.8 \pm 0.1	0.9 \pm 0.3	0.8 \pm 0.1	0.8 \pm 0.1	0.8 \pm 0.1
Ca(mg/d ℓ)	10.2 \pm 0.3	10.4 \pm 0.6	10.3 \pm 0.3	9.8 \pm 0.4	10.0 \pm 0.4	10.2 \pm 0.2	10.1 \pm 0.7
P(mg/d ℓ)	4.2 \pm 1.3	4.4 \pm 0.5	4.2 \pm 0.3	4.1 \pm 0.5	3.9 \pm 1.1	4.1 \pm 0.8	4.4 \pm 0.9
Na(mEq/ ℓ)	150 \pm 2	145 \pm 2	145 \pm 1	145 \pm 1	144 \pm 1	144 \pm 2	146 \pm 1
K(mEq/ ℓ)	4.5 \pm 0.2	4.4 \pm 0.6	4.4 \pm 0.4	4.5 \pm 0.2	4.4 \pm 0.3	4.2 \pm 0.2	4.6 \pm 0.3
Cl(mEq/ ℓ)	115 \pm 3	111 \pm 3	113 \pm 2	113 \pm 5	113 \pm 1	113 \pm 3	111 \pm 5

a) 投与前と比較して有意差あり

表 2 血圧、VHS、ANP および BNP

	投与前	2週目	4週目	6週目	8週目	10週目	12週目
収縮期血圧(mmHg)	148 \pm 14	153 \pm 17	145 \pm 23	153 \pm 25	138 \pm 17	141 \pm 19	133 \pm 15
拡張期血圧(mmHg)	92 \pm 8	91 \pm 11	88 \pm 13	87 \pm 13	79 \pm 17	83 \pm 13	86 \pm 12
平均血圧(mmHg)	111 \pm 4	112 \pm 13	110 \pm 18	111 \pm 14	103 \pm 16	108 \pm 17	108 \pm 16
VHS	11.0 \pm 0.6	10.9 \pm 0.6	11.0 \pm 0.8	10.7 \pm 0.9	10.9 \pm 0.7	11.0 \pm 0.8	10.7 \pm 0.9
NT-proANP	1,448 \pm 309	1,397 \pm 528	1,525 \pm 430	1,365 \pm 448	1,280 \pm 470	1,182 \pm 395	1,008 \pm 263
NT-proBNP	448 \pm 243	343 \pm 109	334 \pm 63	296 \pm 119	417 \pm 203	408 \pm 234	350 \pm 143

表 3 心エコー検査所見

	投与前	2週目	4週目	6週目	8週目	10週目	12週目
LA/Ao	1.90 \pm 0.27	1.72 \pm 0.25	1.72 \pm 0.26	1.69 \pm 0.32 ^{a)}	1.59 \pm 0.13 ^{a)}	1.66 \pm 0.25 ^{a)}	1.56 \pm 0.24 ^{a)}
左室拡張末期径(mm)	38 \pm 5	39 \pm 6	40 \pm 5	40 \pm 6	40 \pm 6	39 \pm 6	39 \pm 7
左室収縮末期径(mm)	24 \pm 5	25 \pm 4	26 \pm 4	27 \pm 3	26 \pm 4	25 \pm 5	26 \pm 4
FS(%)	38 \pm 3	35 \pm 5	34 \pm 5	33 \pm 4	35 \pm 4	35 \pm 4	33 \pm 6
E波(cm/sec)	106 \pm 12	108 \pm 13	101 \pm 9	103 \pm 25	101 \pm 17	98 \pm 12	88 \pm 15 ^{a,b)}
E/A	1.7 \pm 0.2	1.5 \pm 0.2	1.7 \pm 0.2	2.0 \pm 0.4	2.2 \pm 0.6	1.6 \pm 0.4	1.7 \pm 0.3
駆出時間(msec)	193 \pm 16	183 \pm 7	193 \pm 21	181 \pm 26	191 \pm 27	193 \pm 16	187 \pm 10
駆出速度(cm/sec)	148 \pm 41	148 \pm 51	134 \pm 27	132 \pm 41	135 \pm 23	125 \pm 28	116 \pm 26
MR逆流量(ml)	17 \pm 7	18 \pm 5	15 \pm 8	21 \pm 9	19 \pm 8	16 \pm 7	16 \pm 9
MR逆流量率(%)	32 \pm 11	34 \pm 3	30 \pm 11	39 \pm 14	35 \pm 11	34 \pm 10	35 \pm 6

a) 投与前と比較して有意差あり b) 2週目と比較して有意差あり

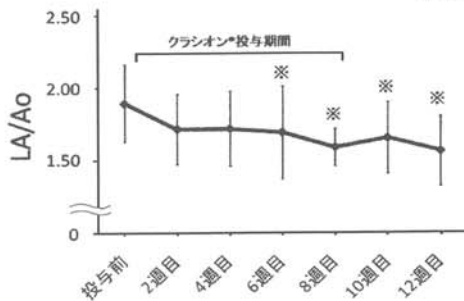


図 1 クラシオン®投与によるLA/Ao値の変化
投与前と比較して6,8,10および12週目においてLA/Ao値の減少が認められた。
※投与前と比較して有意差あり

参考文献

- 1) Detweiler DK, Patterson DF: The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. *Ann N Y Acad Sci*, 127, 481-516 (1965)
- 2) Buchanan JW: Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Adv Vet Sci Comp Med*, 21, 75-106 (1977)
- 3) 中山貞男, 齊川真聡, 山浦卓他: 自然発症高血圧ラット(SHR)に対する新黒酢の影響、薬理と臨

- 床、11、567-73、(2001)
- 4) 大南宏治、松岡栄子、奥田拓道: ラット(SHR)の血圧に及ぼすくろずの作用、基礎と臨床、19、5177-5181、(1985)
 - 5) 金子仁、中西幸三、田原実他: 高麗蔘粉の臨床効果の検討(第2報)―急性大量投与の循環機能に及ぼす影響について、DPGによる検討、基礎と臨床、14、839-844、(1980)
 - 6) 松田秀秋、久保道徳: 薬用人参の薬理学的研究(第1報) Disseminated Intravascular Coagulation に対する紅参の作用 その1、薬学雑誌、103、1269-1277、(1983)
 - 7) Buchanan JW: Vertebral scale system to measure heart size in radiographs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 30, 379-393 (2000)
 - 8) Hansson K, Haggstrom J, Kvart C. et al: Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in Cavalier King Charles Spaniels with and without left atrial enlargement. *Vet Radiol Ultrasound*, 43, 568-575 (2002)
 - 9) Gouni V, Serres FJ, Pouchelon JL. et al: Quantification of mitral valve regurgitation in dogs with degenerative mitral valve disease by use of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Vet Med Assoc*, 231, 399-406 (2007)
 - 10) Borgarelli M, Savarino P, Crosara S et al.: Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *J Vet Inter Med*, 22, 120-128 (2008)