

パンフェノンS (ピクノジェノール含有) の抗炎症作用と鎮痛効果



渡辺 敏夫 I) Toshio WATANABE
 大川 博 II) Hiroshi OKAWA
 ジェフリー・マイケル・ストロング III) Jeffrey Michael Strong, ND
 松下 祐治 IV) Yuji Matsushita



パンフェノンS (ピクノジェノール含有) は2005年、2006年動物臨床医学年次大会で発表を行ったが、さまざまな難治性疾患の小動物に薬との併用なく単独投与で効果があることが解っている。^{1) 2)}
 今回は痛みを伴う疾患に対して有効な結果であったので、その症例報告をする。

キーワード : **ピクノジェノール 炎症反応 核因子κB (NF-κB ; nuclear factor kappa B)**

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といえる。

ピクノジェノールは以下の作用で炎症反応を抑え鎮痛効果を及ぼすことが解っている。免疫機能による炎症反応は『両刃の剣』である。感染症や傷の回復には欠かせない反応だが、色々な原因で自分自身の体内組織にもダメージを与える場合もある。免疫細胞中の炎症反応の進行は核因子κB (NF-κB ; nuclear factor kappa B) という“主要スイッチ”によりコントロールされている。つまり、免疫細胞の中でNF-κBが活性化することにより、炎症反応が発生される。

体内組織が損傷されると免疫細胞がそれに反応し、NF-κBが活性化される。例えば、免疫細胞が体内で異物(細菌など)を発見した場合、またはたくさんの体内組織の細胞が破壊された場合に、免疫細胞の中でNF-κBが活性化されて炎症反応が促進する。活性化されたNF-κBが遺伝子に働きかけることで炎症反応を促進するサイトカインや酵素が作られてくる。炎症反応を調整・持続するCOX酵素(シクロオキシゲナーゼ酵素)も合成され、痛みに関連するプロスタグランジンが作られることになる。合成されるサイトカインの中

では、免疫細胞を血液から組織の中へ誘引するサイトカインもある。組織の中へ誘引された免疫細胞が大量の活性酸素や破壊的な酵素を放出する。活性酸素や活性酸化窒素種の毒性的な力で体内に侵入した微生物を殺す。免疫細胞が組織中に自由に移動できるようにまた後の治療のために放出された有害なMMP酵素(マトリクス・メタロプロテイナーゼ; MMP)がコラーゲンやエラスチン繊維を不選択的に分解する。それぞれの炎症過程で免疫細胞が身体を守るが、同時に身体の組織が“フレンドリー・ファイヤー”でダメージを受ける。

免疫反応が自分自身をアタックする“フレンドリー・ファイヤー”

正常通常通りでは、この炎症反応は一時的な反応で、その後細胞分裂活性で損傷された組織が治癒する。その一方、何かの間違えでこの炎症性の“主要スイッチ”NF-κBが活性化されると免疫細胞は全力で体内組織を害することになる。

この場合の代表的な例として、ぜんそくのことについて述べる。ぜんそくの場合、気管支の中に存在する免疫細胞が無害の物質を有害の異物と判断することで、炎症性の“主要スイッチ”NF-κBが活性化され炎症反応を引き起こす。さらに血液から活性化された免疫細胞が気管支に誘引し、気管支組織が腫れることで、息が苦しくなる。また、骨関節炎、動脈硬化や子宮内膜症のような疾患でも、炎症反応が引き起こされるが、基礎病理は改善されない。逆に、炎症反応が組織に変性の損傷を与えることだけで、結局慢性的な炎症状態が

持続的に続く。このような炎症状態は比較的に軽度だが、慢性的に続くため、組織の進行性損傷の原因となる。

ピクノジェノール®の抗炎症作用メカニズム

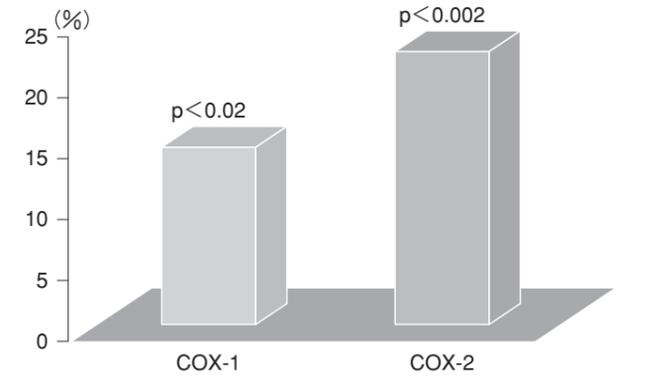
抗炎症剤を服用することにより、NF-κB活性が抑制され、体内組織に対する炎症性損傷を減らすことが出来る。試験管内研究では複数の機能性素材成分がNF-κBに働きかけることが提案されてきている。しかし、実際にヒトの体内でNF-κBまたはNF-κBの影響で作られてくる炎症メディエーターの活性を抑制できることが証明されている機能性素材はただひとつだけで、それがフランス海岸松の樹皮から抽出される天然なエキス、ピクノジェノール®である[Grimmら、2006]。

ドイツで行われた研究試験結果により、ピクノジェノール®を摂取することで正常なボランティアの免疫の主要細胞である白血球におけるNF-κB活性が15.5%抑制された³⁾。NF-κB活性は完全に阻害されなかったことが重要なポイントである。NF-κB活性が完全に阻害されると、免疫機能を抑えることになり、感染症などに対して反応できなくなる。逆に、ピクノジェノール®がNF-κBの感受性を下げることにより、無害なことに対して免疫系が過剰反応することが少なくなり、有害の感染症などに対して強力な反応を起こすことが出来る。したがって、免疫を抑制するよりも、ピクノジェノール®が免疫を変調することで体内組織しかダメージしない無用な炎症反応が起こらないようにしてくれる免疫変調成分である。

ピクノジェノール®がNF-κBの活性化を阻害することのみならず必然的にNF-κBの影響で合成される炎症性メディエーターを抑制することも示されている。ピクノジェノール®の経口投与により、単核白血球から結合組織のコラーゲンやエラスチン繊維質を分解するMMP酵素(マトリクス・メタロプロテイナーゼ)の放出が著しく抑制された。ピクノジェノール®摂取によるNF-κBの活性化阻害に従って、MMP酵素の放出が25%阻止された。³⁾

さらに、NF-κB抑制作用に加え、飲むことでCOX酵素という重要な炎症性酵素類の抑制作用も証明されている。NF-κBが活性化されることにより、大量のCOX-2酵素が炎症組織で合成される。COX-2酵素は炎症状態の維持または疼痛感の発生のことに対して炎症反応における大切な役割を持っている。研究試験では、正常なボランティアがピクノジェノール®を摂取し、30分後に採血され、ピクノジェノール®成分あるいは代謝物が流れているボランティアの血液をELISA法(酵素免疫吸着測定法)でCOX酵素抑制作用を調べた。結果として、ピクノジェノール®の経口投与により、COX-1酵素またはCOX-2酵素がそれぞれ14.7%と22.5%不選択的に抑制された[Schaferら、2006]。(図1)

図1: ピクノジェノール®の経口投与で、炎症性酵素であるCOX-1そしてCOX-2酵素が抑制される。COX酵素の働きで炎症反応が促進し、痛みの発生にも関連している。月経困難症または骨関節炎に対する臨床試験結果で示されているように、ピクノジェノール®がCOX酵素を抑制することにより、痛みが大きく減少される。



以上のようなヒト領域における臨床データから小動物の疼痛ケアにも効果があると判断し、臨床に使用した。又、1例は重度の気管虚脱に即効的な改善があったので報告する。

試験材料
 試験薬としてパンフェノンS錠 140mg (ピクノジェノールと発酵ゴマ末複合体)を使用した。

使用方法
 パンフェノンS投与量は体重5kgに対して1日1回、1錠投与を基本とし、体重10kgであれば1日2回、1錠ずつ投与した。

症 例 1	
種 類	柴 犬
性 別	雄
年 齢	4 歳
体 重	11.5kg
病 名	気管虚脱 (レベル5分の4)

◆**臨床症状**
 稟告、問診によると以前(約2ヶ月)より時々、咳はあったが放置しておいても治っていた。2日前から咳が止まらないとのことで来院。
 パンフェノンSを投与する前にアモキシシリンのみを3日間投与したが、変化なし。病日4日目に胸部X線を確認すると頸胸部の気管虚脱を確認する。アモキシシリン(11



気管虚脱（レベル5分の4）

mg/kgBID)、アミノフィリン（10.5 mg/kg）に加え、パンフェノンSを基本の2倍量1日2回2錠ずつ与えると2日目で咳をしなくなった。20年4月13日時々、咳をみるとのこと、パンフェノンSのみ1日2回2錠ずつ×14日間与えてもらう。すると数日で咳はみられなくなった。散歩を10分間くらい散歩しても咳をみないとのこと。重度の気管虚脱にもかかわらず早期に症状が改善された。

症例 2

種類：日本猫
性別：雌 避妊済
年齢：5歳
体重：3.9kg
病名：離断性骨軟骨症（左脛骨近位軟骨面）

パンフェノンS投与期間：20年5月10日から7日間

◆臨床症状

木から落ちた後、左後肢がつけないとのことで来院。左後肢屈伸にてクリック音あり。初診日にデキサメタゾン+ペニ



離断性骨軟骨症（左脛骨近位軟骨面）

シリンGを注射後、初診日よりパンフェノンS1錠2回×7日間投与してもらった。3日目には負重開始。だんだん歩行が楽になった様子。5月27日（初診日より17日目）現在、動き歩き方はほとんど正常と変わらず、時々跛行を見る程度である。

症例 3

種類：日本猫
性別：雌 避妊済
年齢：16歳
体重：2.5kg
病名：骨盤（恥骨）骨折

パンフェノンS投与期間：20年4月27日から5日間

◆臨床症状

20年4月25日患者は2日前に左後肢が動かないとのことで、別の病院で治療するも食欲が無く元気がないので来院。診療の結果、左側仙腸関節の脱臼、左側恥骨の骨折があり、下腹・恥骨部の内出血紫斑（約直径10mm）をみる。左後肢の負重不可。

左後肢、大腿部臀部の触診を嫌がる。補液、デキサメゾン、抗生剤を投与するも2日間食欲なくじっとしているが、寝返りは自ら出来少しは楽になった様子。4月27日に補液、デキサメタゾン、ペニシリンに加え、パンフェノンS1錠を1日2回、5日間投与してもらった。4月28日より食欲回復し体を動かすようになった。日に日に動き、食欲が回復していった。5月15日より外歩きし普通の生活をしている。尚、外科的整復・処置はしていない。鎮痛効果により早期の症状改善につながったと思われる。



骨盤（恥骨）骨折

症例 4

種類：日本猫
性別：雌 避妊済

年齢：7ヶ月令
体重：3.5kg

病名：肺挫傷 胸部打撲 皮下気腫

パンフェノンS投与期間
20年3月15日から3日間



肺挫傷 胸部打撲 皮下気腫

◆臨床症状

3階ベランダより落下。首、胸を触れると嫌がって鳴き、呼吸が荒いとのことで来院。胸部X線により右肺前葉の挫傷、前胸から頸部の皮下気腫、右胸壁の皮下紫斑、疼痛をみる。3月15日にデキサメタゾン、キモトリプシンの注射1回とパンフェノンSを1錠投与してあとは家でパンフェノンSを1錠1日2回×3日間投与してもらった。3月16日より動きは良好で呼吸もほとんど普通で胸に触れても嫌がらないとのこと。鎮痛効果による症状改善がみられたのではないと思われる。

結果

パンフェノンSの投与における抗炎症、鎮痛効果はステロイドや非ステロイド系消炎鎮痛剤（NSAID）と同程度ではないと思われる。今回報告した4症例において、パンフェノンSを投与することで、患者のQOLの改善が早期にみられたと判断している。

臨床で、出血傾向のある犬、連日注射のできない犬や猫に使用できることや、副作用の可能性が低く、安全性が高いという点からも非常に使い勝手が良いと思われる。

考察

パンフェノンSに含まれるピクノジェノールは栄養補助食品として利用される以前に、カナダ原住民が松の樹皮と針葉を煎じて飲んでいた民間伝承薬である。現在アメリカでは食

品の安全性基準であるGRAS基準を獲得しオーストラリアでも安全性の厳しい基準であるTGA基準を獲得している。臨床試験ではアメリカのNIH（国立衛生研究所）のセンターのひとつであるNCCAM（国立補完代替医療センター）において国家予算で「乳癌手術後の上肢のリンパ浮腫」について研究が行われている。

ヒト領域では、すでにアメリカ、ヨーロッパ、そして日本においても炎症性疾患・鎮痛効果の緩和を目的として製品化されており、今後は小動物領域もこの研究結果に基づいて更に詳細な生化学的なデータを集積し、根拠あるサプリメントとしての位置付けを行いたい。

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) 藤田道郎,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) Grimm T, Chovanova Z, Muchova J, Sumegova K, Liptakova A, Durackova Z, Högger P. Inhibition of NF-κB activation and MMP-9 secretion by plasma of human volunteers after ingestion of maritime pine bark extract (Pycnogenol®). J Inflamm 3 : 1-15, 2006.
Schäfer A, Chovanova Z, Muchova J, Sumegova K, Liptakova A, Durackova Z, Högger P. Inhibition of COX-1 and COX-2 activity by plasma of human volunteers after ingestion of French maritime pine bark extract (Pycnogenol®). Biomed & Pharmacother 60 : 5-9, 2006.

- I) 渡辺動物病院：〒969-1101 福島県本宮市高木字高木21番地
- II) 株式会社アークロウ：〒154-0044 東京都渋谷区円山町6番7号渋谷アムフラット1F
- III) ホーファーマーチ社：Director of Scientific Communications Horphag Research (Asia)
- IV) 株式会社トロードピア：〒104-0032 東京都中央区八丁堀4-9-4

