

投稿論文

疼痛緩和作用を有する新規健康食品 SRD-P001 の 犬関節障害に対する効果

Effect of SRD-P001, a new type of health food supplement, with analgesic activity on the joint diseases in dogs

安川明男¹⁾、佐野潤一²⁾、宇野実佐子³⁾、小方宗次⁴⁾、小松靖弘^{5,6)}

Akio Yasukawa¹⁾, Junichi SANO²⁾, Misako UNO³⁾
Munetsugu OGATA⁴⁾ and Yasuhiro KOMATSU^{5,6)}

1) 西荻動物病院、2) エルマーどうぶつ病院、3) いのがしら公園動物病院、
4) ヤマザキ学園大学、5) 有限会社サン自然薬研究所、
6) 北里大学生命科学研究所 感染症研究室

1) Nishioji Animal Hospital, 2) Elmer Animal Hospital, 3) Inogashira Park Animal Hospital,
4) Yamazaki Gakuen University, 5) Sun R&D Institute for Natural Medicines Co Inc.,
6) Kitazato Institute for Life Science, Kitazato University

要 旨

疼痛緩和作用を有する新規な健康補助食品 SRD-P001 の効果を獣医臨床研究によって明らかにした。SRD-P001 は食品素材として利用が認められている西洋ハーブ、和漢生薬、その他の食材を配合したもので、消炎鎮痛作用が期待されているものである。

今回、犬の整形外科領域の疾患を対象に試験を実施したところ、変形性脊椎症、変形性関節症など、関節に炎症性変化を伴う関節の疼痛緩和に有効であることが示された。また、非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAIDs) が持つ下痢、軟便、嘔吐などの消化管障害はほとんど認められず安全な食品であり、高齢化に伴う犬、猫などの関節疾患の治療、予防に有用であると考えられた。

キーワード：健康食品、関節炎、消炎鎮痛、生薬

Abstract

A clinical efficacy of SRD-P001, a new type of health food supplement, with anti inflammatory and analgesic activity was evaluated in the veterinary medicine. SRD-P001 is consisted of western herbs and oriental herbs that are allowed to use as foods and anti inflammatory and analgesic activity of the some herbs have already been reported previously. In this study, the oral treatment of SRD-P001 effectively improved spondylopathy (osteoarthritis of spine), osteoarthritis and so on. There were no adverse effects, stomach ulcer, gastroenteritis, and vomiting, which are induced by NSAIDs (non steroidal antiinflammatory drugs) We will be able to conclude SRD-P001 will be a safe and effective health foodsupplement and contribute therapeutics and prophylaxis for maintaining the wellness of aged animals. Key Words : health food, herbs, arthritis, anti-inflammatory, analgesic

現在、日本は高齢化社会に移行しており、同様にコンパニオン・アニマルといわれる犬、猫の世界でも高齢化が進んできている。ヒトに限らず、動物においても加齢に伴い体全体は小さくなり、内臓の諸臓器も萎縮し、生体の生理的機能が低下することはよく知られる。胸腺、性腺、筋肉、骨、皮膚などの免疫組織、生殖組織、支持組織の萎縮は各々が関与する身体機能の低下を招き、すなわち日和見感染症、腫瘍の発生、生殖能力の減退、運動機能の低下など、生体の活動性を著しく阻害し、QOL への影響はきわめて大きいものである。

中枢神経系の障害が QOL を著しく低下させることはもちろんであるが、運動機能の障害もまた同様である。加齢に伴う身体機能の低下のなかで、特に運動機能低下は QOL を明らかに低下させ、機能障害の影響が著しい関節の保護は重要な課題である。運動機能障害は個体の移動を困難にし、食事、散歩、排尿、排便に至るまで、不自由な生活が強いられることになるのはヒトばかりではなく、動物も同じである。

現在の西洋医学的な関節炎の治療は主に非ステロイド系の消炎鎮痛剤 (NSAIDs) によってなされている¹⁾。しかし、NSAIDs はその性質上強い消化器障害を誘発して長期間の使用には耐えられない²⁾。そこで、長期間にわたって安全に使用でき、消炎鎮痛効果を有する代替療法が求められる。

漢方薬には関節痛など痛みを直接取る処方思ったほど多くはない。附子が配合された漢方薬は確かに鎮痛効果を有している³⁾。附子は修治されて用いられるため、ときに鎮痛効果が明確に発現されない

場合もある。今回開発した SRD-P001 (表 1) は、炎症を抑えるために食品として使用され、抗炎症作用を有することが報告されているハーブ、ショウガ、ハトムギ、西洋シロヤナギを配合し、また炎症によって生じる活性酸素を除去するために強い抗酸化活性が示されているハーブ、フランス海岸松 (ピクノジェノール)、また、疼痛を感じる中枢神経を抑制するハーブ、西洋シロヤナギ、シナモン、さらに傷んだ関節を修復するのに必要なグルコサミンなどを加えたものである⁴⁾。

SRD-P001 はヒトの関節障害による疼痛を緩和する作用のあることが臨床研究から明らかにされ、第 5 回の補完代替医療学会でその結果は報告されている⁵⁾。しかし、食品として使用が許可されている生薬で構成されている健康補助食品 SRD-P001 が動物において鎮痛、消炎の臨床的效果を発現するか否かは不明であり、本製品の有効性、有用性を明確にする上で獣医療領域における臨床研究は重要である。今回、関節障害を有する犬に SRD-P001 を投与して、コンパニオン・アニマルの QOL の改善に寄与することを目標に臨床研究を企画し、その有効性、有用性を検証し、良好な結果を得たので報告する。

研究方法および研究材料

SRD-P001 は有限会社サン自然薬研究所 (銀座、東京) によって企画、開発された製品であり、錠剤 1 錠に配合剤 300 mg を含有しているものを用いた。**対象疾患:** 今回の調査では整形外科疾患に限定し、関節痛を伴う種々の関節障害を主訴とする関節炎、関節症とした。

表 1 SRD-P001 の構成素材と特徴

- ・蟹甲羅抽出物：グルコサミン (結合組織の成分)
- ・松樹皮抽出物：プロアントシアニジン (抗酸化活性、抗炎症効果)
- ・セイヨウシロヤナギ抽出物：サリシン (鎮痛、抗炎症効果)
- ・ショウガ抽出物：ジンゲロール、ショウガオール (鎮痛、抗炎症、抗アレルギー効果)
- ・ケイヒ抽出物：シンナミン酸 (鎮痛、抗潰瘍、健胃効果)
- ・柚子果皮：ヘスペリジン (鎮痛、抗炎症、抗酸化効果)
- ・ハトムギ抽出物：抗炎症効果
- ・メシマコブ培養菌糸体：免疫調節
- ・ホタテガイ貝殻粉末：炭酸カルシウム (鎮静、清熱)

除外対象疾患：整形外科疾患を有しているが、以下の場合には対象から除外した。

重症の消化器系疾患、心・血管系疾患、腎泌尿器系疾患、肝疾患、感染症、腫瘍などの罹患犬。

投与量：経口投与とし、100 mg/kg を目安とした。また、投与は1日朝、晩の2回、原則として食後に行った。

投与期間：疾患によって異なるが、原則として4週間とし、疼痛が消失するまで投与することとした。

効果の判定：VAS (Visual Analog Scale、図1) によって評価した。また、変形性脊椎症の評価については、飼い主と担当獣医師によって独自に実施された。評価の判定は担当獣医師を含む評価委員会を開催して決定した。

VASの(0)点は全く痛みのない状態、(10)点はヒトが想像し得る犬の痛みで最高の痛みを示すこととして、治療開始時に患者の示している痛みを想定して痛みのスコアを決定した。

効果の判定は著効、有効、やや有効、不変、やや悪化、悪化の6段階に分類した。

著効：疼痛が消失した。開始時の疼痛スコア70%以上の改善。

有効：開始時の疼痛スコア50%以上70%以下にまで改善。

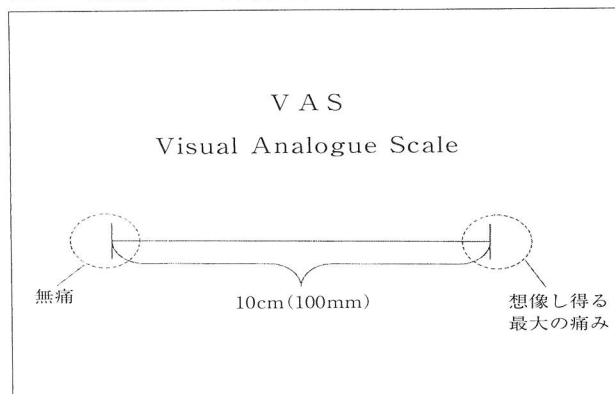
やや有効：開始時の疼痛スコアが30%以上50%以下にまで改善。

不変：開始時の疼痛スコアが30%以下に改善。

悪化：疼痛症状が悪化した。

副作用の発現：下痢、便秘を含む消化管症状、脱毛など皮膚症状、一般行動を観察して、副作用の発現について調査した。

図1 鎮痛効果の評価方法



投与の中止とレスキュー処置：以下の場合、投与を中止することができる。

- ① 疼痛が消失して投与の必要を認めない場合
- ② 副作用の発現が認められ、投与継続が困難と判断した場合
- ③ 疼痛緩和効果が認められず、投与の継続が無意味な場合
- ④ 飼い主が投与の継続を望まず、他の薬剤への変更を希望した場合
- ⑤ 獣医師の判断によりレスキュー処置が必要となった場合
- ⑥ その他、獣医師が投与の中止を判断した場合、その場合には理由を記述する。

併用薬剤の規制：ステロイド剤および非ステロイド系消炎鎮痛剤の使用は原則として禁止した。これらの薬剤を使用しなければならない場合はその旨記載して、脱落例として取り扱った。その他、併用した薬剤は薬品名、投与期間などを明記した。

有用性の判定：評価委員会は臨床研究結果、副作用発現を総合的に判断して、RD-P001の有用性を次の4段階で判定した。

- ① きわめて有用である。
- ② 有用である。
- ③ 有用であるとも、ないともいえない。
- ④ 悪化作用があり、有用ではない。

統計処理：one-way ANOVA を用いて統計解析を行った。今回は症例数が多く、統計処理が可能と考えられた変形性脊椎症について実施した。

研究結果

今回の試験対象症例数は53頭であった。その疾患構成は図2に示した。その中で、症例が多かったのは変形性脊椎症で13症例、次に膝蓋骨脱臼が5症例と多く、股関節異形成症が5症例、変形性関節症、肩関節症は各4症例でその他、肢跛行、打撲などが20症例であった。

犬種は雑種犬が多かったが、日本犬(柴犬、秋田犬)、西洋犬(ラブラドル、ダックスフンド、コッカ・スパニエル)など、多種にわたっていた。性差はみられなかった。年齢は10歳齢以上の高齢犬が多かった。特に変形性脊椎症は若年齢犬ではみられなかった。

図2 対象疾患と症例数

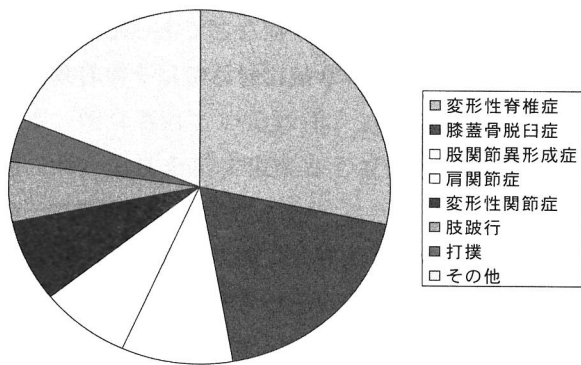
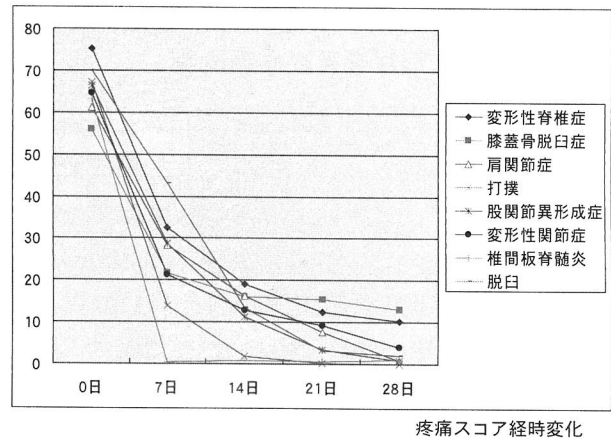


図3 各関節疾患に対するSRD-P001の疼痛緩和効果



疼痛スコアの治療開始前からの変化を図3に示した。各関節疾患に対してSRD-P001が疼痛緩和に有効に作用していることが示された。

1) 変形性脊椎症

開始時の疼痛スコアは75.16で、この数値はかなり痛みを伴っていることが伺えた。投与開始後1週間のスコアは32.46と約50%の低下を示し、2週間目では19.07と75%の減少を示した。試験終了時の4週目ではそのスコアは10.17まで下がり、日常活動には全く支障を示さないまでの改善であった。

13症例についてSRD-P001投与後の担当獣医師による痛痛評価のスコアの変化を図4-1に示したが、図からわかるようにすべての症例で経時的にスコアの低下が観察され、図5にはそれら投与症例のスコアの平均値を示した。疼痛スコアは投与後1週間で

投与前と比較して有意な減少を示した。13症例中4例は著効を示し、残り9例はすべて有効であった(図6)。

本症例についてSRD-P001の疼痛評価は飼い主によっても行われ、その評価によるスコアの変化を図4-2に示したが、その評価は担当獣医師と変わらなかった(図4-3)。

2) 膝蓋骨脱臼

膝蓋骨脱臼の症例数は全部で10例であった。その内、著明改善を示したのは5例、有効例は3例、やや有効は1例であったが、1例は好ましくない反応がみられた。

膝蓋骨脱臼の投与開始時の疼痛スコアは55.9と変形性脊椎症の75.16に比べ、我慢できる痛みの程度と考えられた。SRD-P001の投与を開始して、1週間

図4-1 SRD-P001の変形性脊椎症に対する担当獣医師の評価

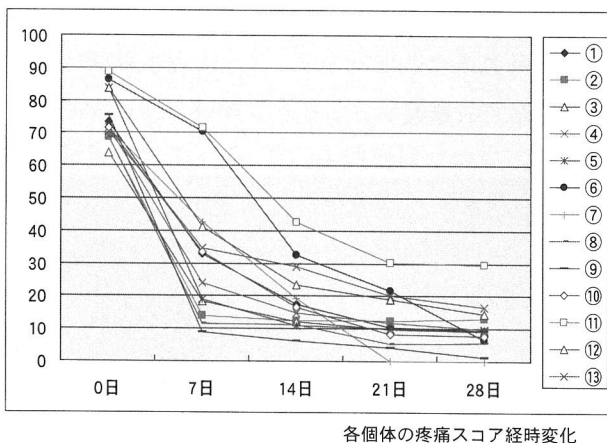


図4-2 SRD-P001の変形性脊椎症に対する飼い主の評価

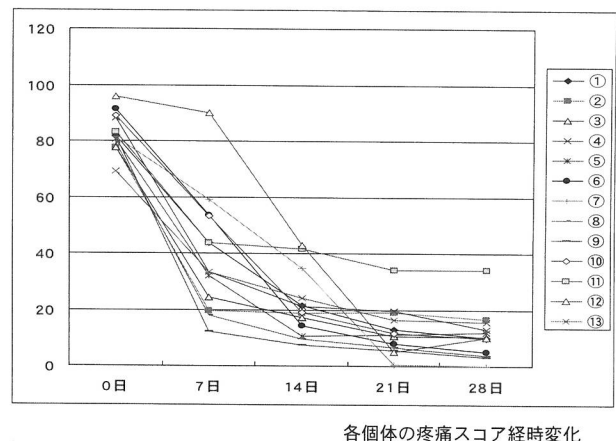
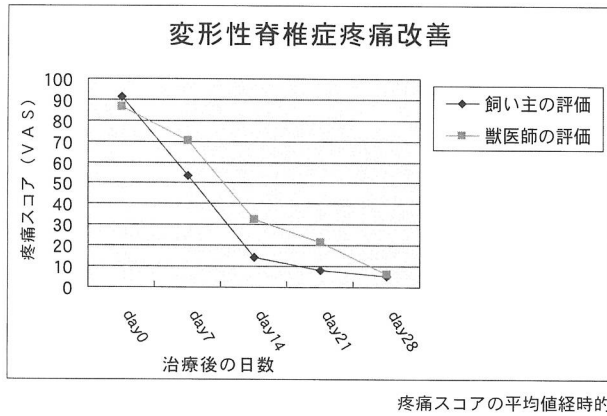


図4-3 SRD-P001による変形性脊椎症の疼痛改善効果 獣医師と飼い主の評価



目のスコアは21.58とおよそ60%弱の低下を示し、2週間目では16.1のスコアで約70%の減少となり、変形性脊椎症と同様に明らかに疼痛の改善が観察された。

3) 股関節異形成症

股関節異形成症は5例が対象であった。この症例の治療開始時の疼痛スコアは66.45と比較的痛みの強い疾患と考えられた。治療開始後1週間では28.6と疼痛スコアはおよそ60%の減少をみた。治療を継続すると、1週間ごとに60%から70%のスコアの減少が観察され、高い有効性が得られた。

4) 肩関節症、変形性関節症

肩関節症、変形性関節症は各4例の治療を行った。結果は先の症例と同様に治療開始時の疼痛スコアは61.23と64.5と中程度の疼痛を示していた。疼痛スコアは治療開始と同時に減少を認め、その後の治療で2週目、3週目で疼痛の緩和が認められた。

5) 股関節脱臼等その他の疾患

その他の疾患には肢跛行、打撲、肘関節異形成症、骨肉腫、靭帯損傷、すべり症などであった。これらの疾患で骨肉腫、すべり症に対してはその有効性を見出せなかった。

安全性

安全性についても調査した。結果を示していないが、1例に軽度の軟便が認められたのみで、今回の調査では特に有害な作用は治験期間中を通して認められなかった。

血液、生化学的検査を実施したが、異常値を示す症例は観察されなかった。

考察

犬の関節疾患は多岐にわたっているが、本製品が犬のいかなる関節疾患に有効性を示すかを検証し、その応用範囲を明らかにすることは重要である。

今回の臨床研究の結果から、炎症性関節疾患に対しては図3からわかるように全般にわたって有効であると考えられるが、悪性新生物、あるいはすべり症のように強く器質的変化を伴う疾患には有効性は期待できないと思われる。

本製品の生薬構成(表1)を考えると、それら生薬が持つ薬能から軽度の炎症性変化を示す関節炎に対して有効性を示すことが十分に考えられた。構成生薬中のゆずはフラボノイド類を多く含み、それらの抗炎症作用⁶⁾は知られ、古来より痛みの除去に使われ、リュウマチ性関節炎の疼痛緩和に使用されてきている。ゆずに含まれるヘスペリジン⁷⁾は血液循環改善作用が強く、体全体の血液循環改善により、炎症性関連物質の代謝、除去にも関連している可能

図5 変形性脊椎症犬に対するSRD-P001の効果

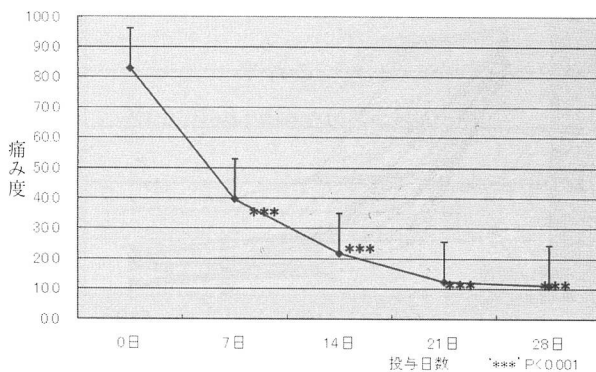
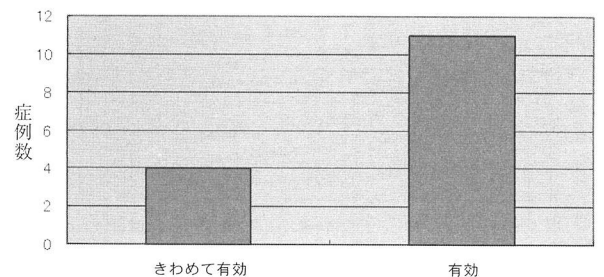


図6 有効性



性も考えられるが、抗炎症効果についても報告されている^{8,9)}。現在その作用機序の解析が進められている。

痛みはすぐに治したいのが常で、治療の原点でもある。配合されている西洋シロヤナギエキスは鎮痛、消炎活性を示す生薬としてよく知られているハーブである^{10,11)}。

ヤナギはサリチル酸関連物質を含む生薬であり、サリチル酸の発見のきっかけにもなった植物で、古来より“痛み止め”として人々に役立てられている。現在でも、ヨーロッパでは鎮痛性の生薬として関節痛の治療に使われている。

一方、ショウガは日本での民間薬として知られ、漢方薬でも頻繁に使われる生薬の一つである。解熱作用、抗炎症作用、鎮咳作用、消化性潰瘍抑制作用など多彩な作用を持つことで知られている^{12,13)}。今回は鎮痛、消炎、抗消化性潰瘍作用を期待して配合した。ニッキ（桂皮）にもショウガと同様、消炎、鎮痛の他にも多彩な作用のあることが報告されており、芳香性健胃剤としては古くから一般の人々に用いられている¹⁴⁾。

このように、本製品の効果は製剤に含まれるヤナギ、ショウガなどによって急性炎症を抑制し、炎症によって発生した活性酸素をフランス海岸松エキス¹⁵⁾で消去して活性酸素による炎症の拡大を阻止し、さらに、ヤナギ、シナモンエキスで中枢に作用して、痛みを感じとるのを阻止することで発揮されているものと考えられる。SRD-P001は関節などの痛みをこの3点から抑制しようとする配合剤である。ところで、メシマコブは免疫調節作用を持つキノコとして知られており、マクロファージの活性化を促して、慢性関節リュウマチなどで生じる免疫複合体の除去に関与している可能性が考えられ、炎症反応の抑制が期待される^{16,17)}。ショウガのエキスがリュウマチ性関節炎に有効であることは臨床研究が実施されて報告されている^{18,19)}。本製剤はそれにとどまらず、関節を形成している結合組織の構成要素の一つであるグルコサミンを加え、長期にわたって摂取することにより、結合組織の崩壊の抑制、修復を図り、関節の機能維持、関節機能の回復を期待した。本処方、すでにヒトの関節痛に対する効果に関して調査され、膝関節痛、腰痛、頸肩腕症候群に有効であ

ることが示されて、長期にわたって使用できることが確認されている⁵⁾。また、摂取したヒトは、摂取中止後も疼痛の再発までの時間が比較的長く、NSAIDsの鎮痛作用とは異なっていると考えられた。今回、このような効果を有するSRD-P001の鎮痛効果について、比較的多くの関節疾患を持つ犬を対象に、関節痛の緩和を目標としてVAS (Visual Analog Scale) を用いた指標により評価した(図1)。対象とした疾患は変形性脊椎症、股関節形成不全、打撲などであった。結果に示されているように、SRD-P001は対象とした関節障害に対してきわめて高い鎮痛の改善作用を示し、高い治癒率であった。関節脱臼の1例に無効例が観察されただけで、他の例ではVASの数値の低下は治療時間の経過に従っており、治療開始後1週間でおよそ半分まで低下して、その有効性がかなり明確に認められた。この効果はNSAIDsの効果と類似するもので、用量反応関係を明らかにする必要はあるが、その有効性はNSAIDsに匹敵すると考えられた。

VASは主観的判断であるため、その評価に普遍性を欠く部分もあるといわれる。そこで、飼い主による評価と、担当獣医師との両者による評価を試みた。変形性脊椎症でその評価を比較してみると、その痛みのスコアの消失は両者の間で差はなく、正当に評価されていると考えられ、したがって、今回のSRD-P001の効果は正当に評価されているものと考察される。

SRD-P001の作用機序は詳細な基礎的研究がなされていないので不明であるが、配合されている生薬に含まれる化合物類から類推すると、本製品はきわめて強い抗酸化活性を有し、この活性が効果発現に重要な働きをしているものと考えられる。実際、本剤の抗酸化活性を*in vitro*の実験で調べたところ、ハイドロキシ・ラジカル、スーパー・アニオン、PPDラジカルなどに対して強いラジカル消去作用を示し、ラットに経口投与して、その血清を経時的に採取し、それらの血清の抗酸化活性を調べた*in vivo*の実験からも、SRD-P001投与と血清はラジカル・消去活性を示した(データは示していない)。

副作用に関しても調べているが、血液生化学的検査結果からも、また一般症状観察からも、特に重篤な異常値、行動を観察することはなく安全性の高い

製品と考えられたが、3カ月、6カ月とかなり長期にわたって摂取し続けた際に若干例であるが胃腸障害によると思われる軽度の軟便、下痢が観察された。

これまでに、このような消炎鎮痛効果が明らかに認められる健康補助食品は開発されていない。構成されている食品類の消炎鎮痛効果は従来発表されている論文から十分に推測できるものであるが、今回の獣医臨床研究からそれを確認することができたことは大変興味を持たれるもので、今後の詳細な作用機序の解明が期待される。

今回のSRD-P001に関する臨床研究の結果と安全性に関する一般行動観察、血液生化学的検査の結果から、本製品はきわめて安全で疼痛を伴う関節炎症状の治療には有用で、長期間の連続経口投与に耐えるものであると結論することができる。

参考文献

- 1) Miner JR.: Randomized double-blind placebo controlled crossover study of acetaminophen, ibuprofen, acetaminophen/hydrocodone, and placebo for the relief of pain from a standard painful stimulus. *Acad Emerg Med.* 16(9):911-4. Sep;2009.
- 2) Fabijani D, Kardum D, BaniM, Fabijani A. Lijec Vjesn.: Nonsteroidal-anti-inflammatory drugs and serious undesirable gastrointestinal effects. *Jun-129(6-7):205-13. Jul;2007.*
- 3) Nakae H, Fujita Y, Igarashi T, Tajimi K, Endo S.: Serum aconitine concentrations after taking powdered processed Aconiti tuber. *Biomed Res.* :29(5):225-31. Oct 2008.
- 4) Reginster JY, Bruyere O, Neuprez A.: Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology May;46(5):731-5. (Oxford). Mar 31 2007.*
- 5) 小松靖弘、工藤千秋：疼痛緩和作用を有する新規な健康補助食品、SRD-P001開発、第5回日本補完代替医療学会講演要旨 p72, 2002.
- 6) 中薬大辞典(柚子)：第3巻、3901編集：上海科学技術出版社、株式会社小学館 1998年。
- 7) Chiou GC, Xu XR.: Effects of some natural flavonoids on retinal function recovery after ischemic insult in the rat. *J Ocul Pharmacol Ther.* 20(2):107-13. Apr;2004.
- 8) Li R, Li J, Cai L, Hu CM, Zhang L.: Suppression of adjuvant arthritis by hesperidin in rats and its mechanisms. *Pharm Pharmacol.*;60(2):221-8. Feb 2008.
- 9) Jain M, Parmar HS: Evaluation of antioxidative and anti-inflammatory potential of hesperidin and naringin on the rat air pouch model of inflammation. *Inflamm Res.* 60(5):483-91. May;2011.
- 10) Khayyal MT, El-Ghazaly MA, Abdallah DM, Okpanyi SN, Kelber O, Weiser D.: Mechanisms involved in the anti-inflammatory effect of a standardized willow bark extract. *Arzneimittelforschung.* 55(11):677-87. 2005.
- 11) Bonaterra GA, Heinrich EU, Kelber O, Weiser D, Metz J, Kinscherf R.: Anti-inflammatory effects of the willow bark extract STW 33I (Proaktiv(R)) in LPS activated human monocytes and differentiated macrophages. *Phytomedicine.* 17(14):1106-13. Dec 2010.
- 12) Butt MS, Sultan MT.: Ginger and its health claims: molecular aspects. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 51(5):383-93. May;2011.
- 13) Shimoda H, Shan SJ, Tanaka J, Seki A, Seo JW, Kasajima N, Tamura S, Ke Y, Murakami N.: Anti-inflammatory properties of red ginger (*Zingiber officinale* var. *Rubra*) extract and suppression of nitric oxide production by its constituents. *J Med Food.* :13(1):156-62. Feb 2010.
- 14) Tanaka S, Yoon YH, Fukui H, Tabata M, Akira T, Okano K, Iwai M, Iga Y, Yokoyama K: Antiulcerogenic compounds isolated from Chinese cinnamon. *Planta Med.* :55(3):245-8. Jun 1989.
- 15) Kim YJ, Kang KS, Yokozawa T: Food Chem Toxicol. The anti-melanogenic effect of pycnogenol by its antioxidative actions. *46(7):2466-71. Jul;2008.*
- 16) Zhu T, Kim SH, Chen CY: A medicinal mushroom: *Phellinus linteus*. *Curr Med Chem.* 15(13):1330-5. 2008.
- 17) Oh GS, Lee MS, Pae HO, Kwon J, Lee SS, Jeong JG, Shin MK, Kwon TO, Chung HT.: Effects of oral administration of *Phellinus linteus* on the production of Th 1- and Th 2-type cytokines in mice. *Immuno-pharmacol Immunotoxicol.* 28(2):281-93. 2006.
- 18) Bliddal H, Rosetzky A, Schlichting P, Weidner MS, Andersen LA, Ibfelt HH, Christensen K, Jensen ON, Barslev J.: A randomized, placebo-controlled, crossover study of ginger extracts and ibuprofen in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* Jan; 8(1): 9-12. 2000.
- 19) Leach MJ, Kumar S.: The clinical effectiveness of Ginger (*Zingiber officinale*) in adults with osteoarthritis. *Int J Evid Based Healthc.* 6(3):311-20. Sep;2008.