明　細　書

発明の名称 ：

心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬及びその製造方法

技術分野

[0001]　本発明は、僧帽弁閉鎖不全症に罹患した小動物、特に犬に与えるための心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬及びその製造方法に関する。心房性ナトリウム利尿ペプチドの略称は、ＡＮＰ（Ａｔｒｉａｌ　Ｎａｔｒｉｕｒｅｔｉｃ　Ｐｅｐｔｉｄｅ）である。

背景技術

[0002]　最近は、犬や猫等の小動物のペット飼育において、ペットフードの栄養価の向上と与え過ぎにより肥満になる傾向にある。小動物が肥満になると、人間と同様に心臓疾患のおそれが高くなる。心臓疾患の一種に僧帽弁閉鎖不全症がある。

[0003]＜僧帽弁閉鎖不全症の概要＞

心臓は血液を全身と肺に循環させるポンプ機能を果たす重要な臓器である。全身から大静脈に集まった血液は、右心房から右心室を経て、肺で新鮮な酸素を取り込み、左心房から左心室を経て大動脈から再度全身へ送られる。小動物が健常のときは、常にこの順路通り血液は運ばれている。

[0004]　心臓における僧帽弁は、左心房と左心室を仕切っている弁であり、これに異常が生じると弁の閉鎖が不完全となり、左心室から左心房へ血液が逆流するようになる。「僧帽弁粘液腫様変性」は犬で最も一般的な心臓病であり、進行に応じて僧帽弁が分厚く、短く、いびつになる結果、血液の逆流が起こる。この心臓病は「僧帽弁閉鎖不全症」又は単に「僧帽弁逆流」などと称されている。

[0005]　血液の逆流量が増えると心臓内に鬱滞した血液は心臓を押し広げ、心拡大が進行する。ある程度までは代償的に心機能が上がることで増えた血液量を十分に全身に送り出すことができる。しかし、重度の心拡大へ進行すると代

償しきれず破綻する。すなわち、左心房に鬱滞した血液が肺へ滲みだし呼吸を障害する「肺水腫」を発症する。ひとたび肺水腫になると、呼吸不全が急速に進行し、治療が遅れると死に至ることがある。

[0006] ＜僧帽弁閉鎖不全症の症状＞

僧帽弁閉鎖不全症の初期症状はほとんどなく、多くの場合少し疲れやすくなったり遊ぶ時間が短くなったりする程度である。徐々に進行していくと、運動や興奮した際にすぐ疲れやすくなり、舌が紫がかってくるチアノーゼ現象を呈する。寝る時間が増えるなどの症状が認められる。咳が増えるのも悪い徴候である。更に病状が進むと、あまり動きたがらず、直ぐに疲れてしまい、少しの刺激で咳が止まらずチアノーゼを起こしたり、失神したりするようになる。

[0007] 僧帽弁閉鎖不全症が重度になり肺水腫を発症すると、呼吸が苦しいため落ち着きがない、横になれず座ったまま肩で息をする、息が荒くチアノーゼが持続する、首を伸ばして喘ぎ呼吸をする、などの症状を呈するようになる。最終的に、血の混じったピンク色の液体を咳と共に吐き出す、脳の低酸素からぐったりして横たわり反応に乏しい、などの症状を呈し、呼吸不全から死亡する。

[0008] ＜僧帽弁閉鎖不全症の診断＞

僧帽弁に逆流が起こると心雑音が聴取されるようになる。しかし聴診のみで心臓病の診断や重症度の評価はできないため、客観的に心臓の形や大きさ、機能を見る検査を続いて行うことが多い。エックス線検査、超音波検査、血圧測定、心電図検査などが行われる。さらに、心疾患が他臓器の問題と関連しているかを把握するため血液検査や尿検査を行う事も重要である。

[0009] ＜僧帽弁閉鎖不全症の病期＞

僧帽弁閉鎖不全症の病期としては、一般的に次の５段階に分けられて説明されている。これはアメリカ獣医内科学会（ＡＣＶＩＭ）による分類である。

（１）ステージＡ

ステージＡは、現時点で心臓に異常はない段階である。

今後心不全をおこすリスクの高い犬種としては、キャバリア・キング・チャールズ・スパニエル、チワワなどがある。

（２）ステージＢ１

ステージＢ１は、心雑音、弁の変性、僧帽弁逆流が認められ始める段階である。但し、心拡大が認められない段階である。

（３）ステージＢ２

ステージＢ２は、心雑音、弁の変性、僧帽弁逆流が認められ、心拡大が認められる段階である。

（４）ステージＣ

ステージＣは、咳や息切れなどの症状があり、過去に肺水腫の治療をしたことがある段階である。

（５）ステージＤ

ステージＤは、あらゆる内科治療にもかかわらず、治療反応が悪くなった段階である。

[0010] このステージ分類は非常に有名で、循環器診療を行う獣医師の多くが参考にしている。シンプルで理解しやすい反面、同じステージに重症度が異なる患者が含まれたり、個々の患者ごとに進行ペースが大きく異なったりするため、定期健診による病状のまめな把握は欠かせない。

[0011] ＜僧帽弁閉鎖不全症の治療＞

僧帽弁閉鎖不全症の治療は、そのまま重症度によって推奨されている治療が異なる。ただし上述の通り個々の患者の病状はステージが同じでも様々であるため、実際の治療はもう少し複雑となる。

（１）ステージＡ

薬物療法や食事療法は推奨されていない。

（２）ステージＢ１

薬物療法や食事療法は推奨されていない。６－１２ヵ月に１回は心臓超音波検査、エックス線検査を行うことが推奨される。

（３）ステージＢ２

ピモベンダンという強心薬の一種を用いることが強く推奨される。食事療法が推奨される。病状によっては降圧剤、βブロッカー、アルダクトン（弱い利尿剤）などの使用が考慮される。

（４）ステージＣ

急性期、すなわち肺水腫では入院下で強力な利尿剤（フロセミド）、ピモベンダン、鎮静剤、降圧剤、酸素療法など集中治療が強く推奨される。呼吸困難が改善せず進行する場合は麻酔下で人工呼吸器による呼吸補助が救命のために考慮される。

慢性期、すなわち肺水腫離脱後は利尿剤やピモベンダン、降圧剤の継続投与や腎数値、心臓検査のこまめな再評価が強く推奨される。食事療法や体重など健康状態の自宅での記録も推奨される。

（５）ステージＤ

高用量の利尿剤、ピモベンダン、降圧剤などを用いても病状の改善が認められず不安定であり、都度状況に応じた治療が必要となる。専門の心臓外科チームによる心臓手術が打開策となる可能性がある。

[0012] この僧帽弁閉鎖不全症の疑いがある犬の疾病の発生リスクについて評価する技術が提案されている。例えば、特許文献１の「犬の疾病発生リスク評価方法」には、犬の体脂肪率を測定し、体脂肪率が３５％以上の場合と３５％未満の場合に区分するステップと、測定される犬の年齢を５歳以上と５歳未満に区分するステップとを含み、犬の年齢が５歳以上で体脂肪率が３５％以上の場合には僧帽弁閉鎖不全症及び／又は三叉弁閉鎖不全の発症リスクが高いと判断する、犬の疾病発生リスク評価方法が提案されている。

先行技術文献

特許文献

[0013] 特許文献1：特開２０１１－９７８６８号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0014] しかし、この特許文献１は、単に体脂肪率を測定するだけの簡単な操作と、食餌管理によって体脂肪率を特定の値未満となるようにすることで、犬の疾病の発症を未然に予防することに役立てるものである。犬の健康管理に大きく資するだけである。罹患した小動物の健康体を改善するものではなかった。

[0015] 従来の治療方法では、ステージＡ、ステージＢ１のような初期段階では、心臓に異常があらわれにくいので発見しづらかった。また、僧帽弁閉鎖不全症の治療に際して、この初期段階では薬物療法や食事療法が推奨されていないため、症状が大きく変化したときには手遅れになりやすいという問題を有していた。

[0016] 本発明の発明者は、このような状況に鑑みて鋭意研究した。樹皮の抽出物には強力な抗酸化作用や抗炎症作用を持っていることに着目した。松樹皮抽出物に含まれるプロアントシアニジンが悪玉（ＬＤＬ）コレステロールの酸化を抑制し、生活習慣病を予防する効果がある。また、血流を促進する効果もある。そこで、本発明の発明者は、僧帽弁粘液腫様変性などの心臓疾患は、比較的緩徐に進行することが多く、自覚症状なく気付いた頃には末期的であることや、ある日突然死亡することに鑑みた。自然由来の物質であればサプリメントのように常時摂取しても、健康を害するおそれはなく、症状が急速に悪化することも防止できると考えた。

[0017] 更に、ゴマが機能性食品素材として有効性が高いことにも着目した。ゴマは古くから栄養価が高い食品として食され、特にセサミンはゴマ由来の抗酸化食品素材として注目されている。更に、ゴマの発酵物は、ゴマが元来有する抗酸化性や免疫賦活作用を著しく高めることに着目し、血圧の改善にも寄与できると考えた。

[0018] 犬が僧帽弁閉鎖不全症に罹患すると、心臓から拍出される血液量が減少する。生体はホメオスタシスにより、血圧低下に陥らないために、末梢の血管を収縮させ、全身の血圧を維持しようとする。これにより心臓へ還流する血

液量は維持される。しかし同時に末梢組織の血行不全と心臓への容量負荷が発生する。心臓の容量負荷により、右心房ならびに左心房筋が引き伸ばされる。過剰な左心房の容量負荷により左心房内血圧が過度に上昇した場合に「肺水腫」が引き起こされる。このように心房筋が伸展した状況では、心房筋より心房性ナトリウム利尿ペプチド（ＡＮＰ）が過剰に分泌される。

本発明の発明者は、上述した松樹皮抽出物とゴマの発酵物が末梢血管を弛緩させる作用があることに着目した。この末梢血管を弛緩させる作用により心臓へ還流する血液量が減少し、心房に対する容量負荷が軽減される。この作用によりＡＮＰの分泌量が減少する。松樹皮抽出物とゴマの発酵物は最終的に左心房容量負荷を軽減することにより、肺水腫等の発生を抑える効果があるものと考えた。

[0019] 本発明の発明者は、松樹皮抽出物とゴマの発酵物には、犬の僧帽弁閉鎖不全症の改善に効果があることに着目したが、その配合比率は不明であった。それぞれの犬の心臓への負担を増加することなく、左心房容量負荷を軽減することができる最適な配合割合があると考えた。

[0020] 本発明は、かかる問題点を解決するために創案されたものである。すなわち、本発明の目的は、自然由来の物質を用いることで、小動物の健康を害することなく、僧帽弁粘液腫様変性などの心臓疾患をより効果的に抑制することができる心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬及びその製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0021] 本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬は、僧帽弁閉鎖不全症に罹患した動物に与える心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬、予防薬であって、

フランスの南西部の海岸において強い紫外線にさらされて生育した松の樹皮を、

１０～５０℃において、３０重量％以上の抽出液を用いて抽出して松樹皮抽出液を生成する工程と、該松樹皮抽出液を水分含有率５～２０％になるま

で濃縮する工程と、

ゴマ種子に、３０重量％以上のアミノ酸を添加し、乳酸菌の中から選ばれた一以上の菌を接種して１０～５０℃において発酵させて発酵ゴマ乾燥抽出物を生成する工程と、

前記濃縮した松樹皮乾燥抽出物に、該松樹皮乾燥抽出物と前記発酵ゴマ乾燥抽出物との重量混合比が、該松樹皮乾燥抽出物の重量比率１に対して、該発酵ゴマ乾燥抽出物の重量比率０．５～２．０になるように配合する工程と、を順に経て得られる、ことを特徴とする。

心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬は、グルタミン酸、システイン、グリシンで構成される、０．５～０．９重量％のグルタチオン酵母を、更に有するものである。

[0022] 前記発酵ゴマ乾燥抽出物は、有機セレンを重量比率７５ｐｐｍ以上有する抽出物である。

心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬に、カリウム、マグネシウム、亜鉛、マンガン又は銅を必須ミネラル補助剤として配合することができる。

心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬に、セサミン、セサモリンを含む抗酸化物リグナン類を配合することができる。

[0023] 心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬は、圧力によって一定の硬度に固めた錠剤の周囲に、デンプン、グリコーゲン、セルロースの多糖類でコーティングし、その外側にデンプン、デキストリンの水で溶けやすい単糖類、二単糖類でコーティングすることが望ましい。

[0024] 心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬は、内側の被膜（１２）がデンプンで形成され、外側の被膜（１１）が、この内側の被膜（１２）より水で溶けやすいゼラチン質で形成された２重構造のカプセルに充填することができる。

[0025] 本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の製造方法は、海岸において強い紫外線にさらされて生育した松の樹皮を、１０～５０

℃において、３０重量％以上の抽出液を用いて抽出して松樹皮抽出液を生成し、

前記松樹皮抽出液を水分含有率５～２０％になるまで濃縮し、

ゴマ種子に、３０重量％以上のアミノ酸を添加し、乳酸菌の中から選ばれた一以上の菌を接種して１０～５０℃において発酵させて発酵ゴマ乾燥抽出物を生成し、

前記濃縮した松樹皮乾燥抽出物に、該松樹皮乾燥抽出物と前記発酵ゴマ乾燥抽出物との重量混合比が、該松樹皮乾燥抽出物の重量比率１に対して、該発酵ゴマ乾燥抽出物の重量比率０．５～２．０になるように配合する、ことを特徴とする。

発明の効果

[0026] 本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬は、自然由来の物質、松樹皮乾燥抽出物と、ゴマ種子を主原料とする発酵ゴマ乾燥抽出物について、それぞれの松樹皮乾燥抽出物、発酵ゴマ乾燥抽出物とグルタチオン酵母それぞれの機能を減殺することなく、最適な配合割合であるために、犬の心臓への負担を増加することなく、左心房容量負荷を軽減することができる。小動物の健康を害することがなく、症状が急速に悪化することも防止できる。

グルタチオン酵母は、グルタチオンの抗酸化作用を有し、血圧の改善に寄与できる。

松樹皮乾燥抽出物に含まれるプロアントシアニジンが悪玉（ＬＤＬ）コレステロールの酸化を抑制し、生活習慣病を予防することができる。ゴマが元来有する抗酸化性や免疫賦活作用が血圧の改善に寄与できる。

[0027] 心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬を、糖衣錠剤又は２重カプセルで成型することで、薬剤が口蓋に付着したり、喉や食道の内壁に付着したりすることを防止することができる。匂いや苦みなどの味を気にすることなく小動物に薬剤を投与することができる。

図面の簡単な説明

[0028] [図1]本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の配合割合を示す表。

[図2]糖被膜を二重に成型した糖衣錠剤型の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬を示す拡大断面図。

[図3]二重カプセルに充填した心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬を示す拡大断面図。

[図4]実施例２の本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の製造方法を示すフロー図。

[図5]松樹皮乾燥抽出物の製造工程を詳細に示すフロー図。

[図6]発酵ゴマ乾燥抽出物の製造工程を詳細に示すフロー図。

[図7]本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬を僧帽弁閉鎖不全症（ＭＲ）に罹患した動物（犬）に与える前後におけるＡＮＰ値の変化を示すグラフ。

[図8]各ステージにおける症状の変化を示すグラフ。

[図9]重症度の分布を示すグラフ。

[図10]心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬をＡ群の９頭の犬に投与した臨床症状の改善について示すグラフ。

[図11]Ａ群９例に関する本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の投与による臨床症状の改善について示すグラフ。

[図12]Ｂ群１２例に関する本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の投与による臨床症状の改善について示すグラフ。

[図13]犬の胸部のエックス線画像の比較を示す画像。

[図14]犬の胸部の別の角度から撮像したエックス線画像の比較を示す画像。

[図15]右傍胸骨四腔断面について超音波検査（エコー検査）の比較を示す画像。

[図16]右傍胸骨短軸四腔断面について超音波検査（エコー検査）の比較を示す画像。

[図17]カラー血流ジェット領域の比較であり、左心室流入血流速波形につい

て超音波検査（エコー検査）の比較を示す画像。

[図18]徐脈・頻脈症候群の症状を有する犬の心臓の動きを検査したもの。

[図19]徐脈・頻脈症候群の症状を有する犬に本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬を投与したときの臨床症状の改善について示す説明図。

[図20]洞不全症候群症状を有する犬に本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬を投与したときのエックス線画像の比較を示す画像。

[図21]洞不全症候群症状を有する犬に本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬を投与したときのエックス線画像の比較を示す画像。

発明を実施するための形態

[0029] 本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の原材料は、松樹皮の抽出物とゴマを発酵させた抽出物の２種を主成分とする。松樹皮の抽出物は、プロアントシアニジンというフラボノイドが含まれている物質である。ゴマの発酵物は抗酸化物リグナン類のセサミンが含まれている物質である。

実施例 1

[0030] ＜松樹皮の乾燥抽出物＞

図１は本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の種類、原材料と配合割合を示す表である。

実施例１の本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬は、プロアントシアニジンが含まれている松樹皮乾燥抽出物と、ゴマを主原料とする抗酸化物リグナン類のセサミンが含まれている発酵ゴマ乾燥抽出物と、を主成分とする降下剤、治療薬、予防薬である。松樹皮乾燥抽出物と発酵ゴマ乾燥抽出物との混合比が、松樹皮乾燥抽出物の重量比率１に対して、発酵ゴマ乾燥抽出物の重量比率０．５～２．０になる。このプロアントシアニジンは、カテキン分子が連鎖した構造を有するポリフェノールである。抗

酸化物質として機能する成分である。

[0031] 本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の１種目の主成分「松樹皮の乾燥抽出物」は、フランスの南西部の海岸に生育する海岸松樹皮からとった天然植物由来の抽出物を成分とする。このフランス海岸松樹皮エキスは、強い紫外線にさらされたフランス南西部海岸に生育する松の樹皮から抽出された成分である。このフランス海岸の土地は１年のうち３２０日以上が晴天で非常に強い紫外線にさらされるため、この土地に生育する松は自身を守るために多くの抗酸化物質を蓄えるようになった。

[0032] 本発明の主成分である松樹皮乾燥抽出物に含まれるプロアントシアニジンは、体内抗酸化力を強化する優れた抗酸化力を有する。一酸化窒素を増加させ循環器を補強する血流を改善する機能を有する。血管壁の修復と強化を図るコラーゲン・エラスチンとの結合機能を有する。ＮＦ－ｋＢ（核内因子κＢ、ｎｕｃｌｅａｒ　ｆａｃｔｏｒ－ｋａｐｐａ　Ｂ）の抑制作用を有し、有力な抗炎症作用を有する。ＮＦ－ｋＢは、炎症反応急性期の調節因子で、効果的な免疫防御および形質転換細胞の排除に必要とされる因子である。α－グルコシダーゼ抑制により食後の血糖値上昇を抑えて血糖値を安定させる機能を有する。α－グルコシダーゼは、糖同士が結合する部分に水が反応し分解する作用（加水分解）を補助する機能を有する。

[0033] 松樹皮乾燥抽出物に含まれるプロアントシアニジンの心疾患リスク軽減効果としては、血流改善機能がある。先ず、血小板凝集能を抑制する効果がある。人に対しては、喫煙による血小板凝集に対する効果や、エコノミー症候群に対する効果がある。また、血管を拡張する機能を有する。血管収縮物質エンドセリン－１の生成を減少させたり、血管拡張物質プロスタサイクリンの生成を促進させたりする機能を有する。

[0034] 松樹皮乾燥抽出物に含まれるプロアントシアニジンには、心疾患リスク軽減効果がある。血管内皮細胞由来の血管調節因子としては次のものがある。エンドセリン（Ｅｎｄｏｔｈｅｌｉｎ）は血管内皮細胞由来の強力な血管収縮ペプチドであり、心不全時に産生増大する。プロスタサイクリン（Ｐｒｏ

ｓｔａｃｙｃｌｉｎ　ＰＧＩ$_2$）は血管弛緩と血小板凝集抑制作用を有する。一酸化窒素（Ｎｉｔｒｉｃ　Ｏｘｉｄｅ　（ＮＯ））は血管内皮細胞由来の血管弛緩因子の代表格である。

[0035] ＜発酵ゴマ乾燥抽出物＞

「発酵ゴマ乾燥抽出物」にはゴマ特有の抗酸化物リグナン類のセサミンが含まれている。ゴマは古くから栄養価が高い食品として食されている。近年その機能性が研究され、フェニルプロパノイドの一種であるゴマリグナンは、機能性食品素材として多くのサプリメントに利用されてきた。特にセサミンはゴマ由来の抗酸化食品素材として注目されている。抗酸化と免疫は昨今の機能性食品の重要要素であり、これらにより万病のもととなるいわゆる未病状態は改善することができる。本発明では、従来のゴマ発酵物の機能性を強化し、ゴマが本来持っている血圧抑制効果に加えて、乳酸発酵させることによってγ－アミノ酪酸を効率よく産生させ、血圧上昇抑制効果を増強させたものである。

[0036] 発酵ゴマ乾燥抽出物は、ゴマイーストは微量必須ミネラル有機セレンを高濃度に含む植物由来の生理活性素材である。他にカリウム、マグネシウム、亜鉛、マンガン、銅などの必須ミネラル、および胡麻特有の抗酸化物リグナン類（セサミン、セサモリン）を豊富に含む物質である。

[0037] グルタチオン酵母は、グルタミン酸、システイン、グリシンで構成される。グルタチオン酵母は、グルタチオンの抗酸化作用を有し、血圧の改善に寄与できる効果がある。グルタチオン酵母は０．５～０．９重量％を、含めることが好ましい。

[0038] この松樹皮乾燥抽出物と発酵ゴマ乾燥抽出物とグルタチオン酵母は、デンプン、乳糖などを原材料とする賦形剤を用いて成型する。これは粉末が均一になり、錠剤が固まり、吸湿による品質劣化などを防止するためである。その形態は錠剤、カプセル、粉剤とする。小動物に投与する治療薬、予防薬であるため、錠剤の形態が好ましい。粉剤は小動物には投与が困難であるが、飼料に混ぜて投与する方法がある。

[0039] ＜配合割合＞

本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の配合例は、図１の表に示すような数値が最適であった。松樹皮乾燥抽出物は５～９重量％、発酵ゴマ乾燥抽出物は５～９重量％及び賦形剤は７９～８７重量％である。

小動物の犬で体重が１０ｋｇ前後の小型犬、中型犬には、投与する心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の量を１４０ｍｇとすると、発酵ゴマ乾燥抽出物は７～１３ｍｇ、発酵ゴマ乾燥抽出物は７～１３ｍｇ、グルタチオン酵母は０．７～１．３ｍｇ及び賦形剤は１１０～１２２ｍｇが適している。

[0040] ＜補助剤＞

本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬に、カリウム、マグネシウム、亜鉛、マンガン又は銅を必須ミネラル補助剤として配合することができる。

また、本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬に、セサミン、セサモリンとを含む抗酸化物リグナン類を補助剤として配合することができる。

[0041] ＜糖被膜を二重に形成した糖衣錠剤＞

図２は糖被膜を二重に形成した糖衣錠剤型の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬を示す拡大断面図である。

本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬を小動物に投与する際に、糖衣錠剤が小動物の口蓋に付着したり、喉や食道の内壁に付着したりすることがある。この胃に到達する前に糖衣錠剤の糖が溶けて内部の薬剤が口、喉に露出すると薬物の臭いや味が気になり、動物が薬の投与を嫌がるようになる。そこで、糖衣錠剤の糖を、外側の糖衣が内側の糖衣より水で溶けやすい糖で薬剤に二重に被膜を形成するようにして、喉、食道の内壁に付着しづらいようにした。

[0042] 例えば、錠剤１に被膜している内側の糖衣２は、デンプン、グリコーゲン

、セルロースなどの多糖類を用いる。胃に到達するまで薬剤が溶けないように保護するためである。唾液、胃液が付着してから約５分程度で溶け、内部の薬剤１が露出するようになる。

外側の糖衣３は、内側の糖衣２より水で溶けやすい、ブドウ糖、果糖などの単糖類、ショ糖、乳糖などの二糖類を用いる。唾液の消化酵素で溶けやすい性質を利用したものである。この錠剤の外側の糖衣３を溶けやすい性質の材質で成型することで錠剤１が口蓋に付着したり、喉、食道の内壁に付着することを防止することができる。

[0043] ＜二重カプセル＞

図３は二重カプセルに充填した心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬を示す拡大断面図である。

この二重カプセルも、カプセルが小動物の口蓋に付着したり、喉や食道の内壁に付着したりすることを防止するものである。胃に到達する前にこのカプセルのゼラチン、糖が溶けて内部の薬剤が口、喉に露出すると薬物の臭いや味が気になり薬の投与を嫌がるようになるからである。そこで、外側の被膜１１が、内側の被膜１２（デンプン）より水で溶けやすいゼラチン質で形成された２重構造のカプセルに、薬剤１３を充填するようにした。

[0044] 例えば、カプセルの内側の被膜１２は植物性の繊維やデンプンなどを十分に乾燥させて硬い被膜に形成し、ここに充填した薬剤１３を保護する機能を有する。唾液、胃液が付着してから約５分程度で溶け、内部の薬剤１３が露出するようになる。

カプセルの外側の被膜１１は、内側の被膜１２より水で溶けやすい形態のもので形成している。例えば、ゼラチンは植物性の繊維やデンプンなどと比較して、唾液の消化酵素、胃の消化酵素で溶けやすい性質がある。このカプセルの外側を溶けやすい性質の材質で形成することでカプセルが口蓋に付着したり、喉や食道の内壁に付着したりすることを防止することができる。

実施例 2

[0045] ＜心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の製造方法＞

図４は実施例２の本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の製造方法を示すフロー図である。図５は松樹皮乾燥抽出物の製造工程を詳細に示すフロー図である。図６は発酵ゴマ乾燥抽出物の製造工程を詳細に示すフロー図である。

本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の製造方法は、海岸において強い紫外線にさらされて生育した松の樹皮を採取し、これを細断、粉砕する。この粉砕物を、ブチレングリコールの抽出液を用いて抽出する。例えば、１０～５０℃において、３０重量％以上のブチレングリコール抽出液を用いて抽出する。なお、溶剤はブチレングリコールに限定されず、エタノールなどの溶剤（油剤）を用いることができる。

この松樹皮の抽出物をろ過処理し、これを減圧濃縮する。松樹皮の抽出物は、例えば、水分含有率１０～３０％になるまで濃縮する。

その後、噴霧乾燥して粉砕し、松樹皮乾燥抽出物にする。

[0046] 発酵ゴマ乾燥抽出物については、ゴマにアミノ酸を添加し、乳酸菌の中から選ばれた一以上の菌を接種して発酵させて発酵ゴマ乾燥抽出物を生成する。なお、ゴマを効率良く発酵させるためには、ゴマの表面の雑菌を殺菌する必要がある。殺菌する方法は、加熱殺菌、ｐＨ処理殺菌がある、必要に応じて脱脂することもある。

ゴマは粒状のままでも発酵するが、より良い発酵をさせるためには細かく摩砕したものを用いる。

ゴマの発酵は水の存在下で行なわれる。発酵方法として水を多く加えて発酵させるタンク培養、水を少なめに加えて発酵させる固体培養、その中間のペースト状で発酵させる方法などがある。比較的早く大量に処理出来るタンク培養法がより好ましい。

[0047] 接種する乳酸菌の種類としては、例えばラクトバチルス属（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ）、ビフィドバクテリウム属（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）、ラクトコッカス属（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ）、ペディオコッカス属（Ｐｅｄｉｏｃｏｃｃｕｓ）、リューコノストック属（Ｌｅｕｃｏｎｏｓ

ｔｏｃ）などであり、それらの中でも毒物を産生しない株を用いることができる。特に、ラクトバチルス・カゼイはゴマ中の基質を効率よく発酵し、セサミノールをセサモールに効率よく転換するため好ましく、またラクトバチルス・ロイテリはγ－アミノ酪酸を効率よく産生するためより好ましい。

接種する乳酸菌の量は、ゴマを含む液体または固体に対して、液体培養した菌液を０．５～１０重量％接種するものであり、特に１．０重量％を無菌的に接種するのが好ましい。

[0048] このように生成した発酵ゴマ乾燥抽出物は、胡麻フレークを発酵低分子化して不要な繊維成分を除去し、さらに分離精製法によりセレンその他の必須ミネラル成分を高濃縮した。これはゴマ由来の微量必須ミネラル有機セレン（セレニウム）を高濃度に含む純植物由来生理活性素材（フィトケミカルズ）粉末である。

[0049] 発酵ゴマ乾燥抽出物の性状は、淡褐色粉末であり、セレン（セレニウム）が７５ｐｐｍ以上（平均値１００ｐｐｍ）を含有する。油分は２０％以下、水分は８％以下、ヒ素（As_2O_3として）は１ｐｐｍ以下、重金属（Ｐｂとして）は１０ｐｐｍ以下、一般生菌数は３×１０^{3}個／ｇ以下、大腸菌は陰性である。

[0050] 濃縮した松樹皮乾燥抽出物に、松樹皮乾燥抽出物と発酵ゴマ乾燥抽出物との混合比が、松樹皮乾燥抽出物の重量比率１に対して、発酵ゴマ乾燥抽出物の重量比率０．５～２．０になるように配合して心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の製造が完了する。

その後、錠剤、カプセルなどの形態にして心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の製品とする。

[0051] ＜心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の投与＞

本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬を、犬などの小動物に投与する目安量としては、たとえば犬の体重１０ｋｇ以下のときは、約５６０ｍｇ程度が好ましい。

[0052] ＜症例の説明＞

本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬を、僧帽弁閉鎖不全症（ＭＲ）に罹患した動物（犬）に与えた効果について説明する。

本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬を、僧帽弁閉鎖不全症（ＭＲ）の犬２６（頭）症例に１ヶ月間投与した結果について、表１にＡＮＰ値（ａｔｒｉａｌ　ｎａｔｒｉｕｒｅｔｉｃ　ｐｅｐｔｉｄｅｓ　心房性ナトリウム利尿ペプチド）の変化を示す。ＡＮＰ値は、主に心房から分泌されるホルモンで、体液量や血圧調整に重要な役割を示す数値である。投与後は、数値が低下したものが多い。単独投与は３例（３頭）、薬剤との併用２３例（２３頭）である。

[0053] [表1]

表１　ＡＮＰ値の変化
※ANP 値の変化が 10 未満のものは変化なしに分類

低下	10 例	40%
変化なし	10 例	40%
上昇	6 例	20%

[0054] ＜２６頭のＡＮＰ値の変化＞

図７は本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬を僧帽弁閉鎖不全症（ＭＲ）に罹患した動物（犬）に与える前後におけるＡＮＰ値の変化を示すグラフである。

図７もＡＮＰ値の変化を示すものである。各棒線の左が投与前の数値で、右が投与１か月の数値である。２６頭中１０頭で投与後のＡＮＰ値の数値が低下したことを表している。また、６頭は上昇し、１０頭は変化がなかった。

[0055] 表２にＱＯＬ値（ｑｕａｌｉｔｙ　ｏｆ　ｌｉｆｅ　：生活の質）の変化を示す。このＱＯＬ値は、疾患や治療が，罹患者（犬）の主観的健康感（メンタルヘルス，活力，痛みなど）や，毎日行っている活動にどのようなインパクトを与えているか，これを定量化した数値である。この表２にあらわれているように、投与後は、殆どの数値が改善されている。

[0056] [表2]

表２　ＱＯＬの変化

改善	15例	57.7%
変化なし	10例	38.5%
悪化	１例	3.8%

[0057] 図８は各ステージにおける症状の変化を示すグラフである。図９は重症度の分布を示すグラフである。

図８は、ステージＡからステージＤまでの段階において、「症状」、「心雑音」、「心拡大」、「治療の必要性」、「ＡＣＥＩ」、「フロセミド」、「ピモベンダン」の投与の必要性について説明する。図９は、ステージＢ１からステージＤまでの重症度の２０症例の分布を示すグラフである。

[0058] 図１０は心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬をＡ群の９頭の犬に投与した臨床症状の改善について示すグラフである。

僧帽弁閉鎖不全症と診断された犬の１ヶ月間の様子について観察した。獣医師の検査内容によって２群に分けた。Ａ群はＡＮＰ値の測定を実施した９例（頭）を上げる。Ｂ群は臨床経過観察を中心に実施した。１２例（頭）を上げる。この観察において、各犬の飼い主が、就寝時の呼吸数モニターを観察した。同じく、発咳や散歩時の様子を観察した。なお、本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬を投与期間（１か月）の投薬内容の変更はない。また、他のサプリメントの併用はなかった。

[0059] 本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の投与による臨床症状の改善について説明する。Ａ群の９頭の犬について、投与後の改善が、著しく有効である「著効」、症状が和らいだ「緩和」、「変化なし」又は「悪化」したかの変化を示す。表３は心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬をＡ群の９頭の犬に投与した臨床症状の改善についての表である。著効と緩和で７７．８％であった。

[0060]

[表3]

表３　投与による臨床症状

A群：9例
ANP測定実施

	著効	緩和	変化なし	悪化
頭数（全9頭）	1	6	2	0
改善・緩和率	11.1%	66.7%	22.2%	0.0%

[0061]　図１１はＡ群９例に関する本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の投与による臨床症状の改善について示すグラフである。

各２本の棒は各症例の犬のＡＮＰ値を示し、左側の濃いグレーの棒は本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬投与前のＡＮＰ値であり、右側の薄いグレーの棒は投与１か月後のＡＮＰ値である。投与後は、数値が低下したものが多い。

[0062]　図１２はＢ群１２例に関する本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の投与による臨床症状の改善について示すグラフである。

次にＢ群の１２頭の犬について、投与後の「改善」、「変化なし」又は「悪化したので中止」したかの変化を示す。表４は心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の投与による臨床症状の改善についての表である。改善率は６６．７％であった。

[0063] [表4]

表４　投与による臨床症状

B群：12例
臨床経過観察が中心

	改善	変化なし	悪化中止
頭数（全12頭）	8	3	1
改善・緩和率	66.7%	25%	8.3%

[0064] 次に、Ａ群とＢ群を合わせて、安静時呼吸数の変化について説明する。１１例に関して、表５は本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の投与による臨床症状の改善について示す表である。投与前と投与後では、投与後に数値が低下したものが多い。即ち、安静時の呼吸が改善されたことを表している。

[0065] [表5]

表５　安静時呼吸数の変化

Ａ群+Ｂ群：11

症例	投与前	投与後
1	43	35
2	19	15
3	16	11
4	13	12
5	19	10
6	64	62
7	23	26
8	18	13
9	18	12
10	42	36
11	15	12
平均	26.3	22.1

就寝時にカウント

[0066] ＜症例のエックス線画像比較＞

図１３と図１４は各症例についてエックス線画像の比較を示す画像である。

図１３は犬の胸部のエックス線画像であり、図示の左は本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の投与前の画像である。右は投与後２５日目の画像である。この画像から本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の投与により、心臓の輪郭が明確になり、肺の不透明性が改善したことを表している。

[0067] 図１４は犬の胸部の別の角度から撮像したエックス線画像であり、図示の左は本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の投与前の画像である。右は投与後２５日目の画像である。この画像から本発明の心

房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の投与により、心臓の輪郭が明確になり、肺の不透明性が改善したことを表している。

[0068] ＜症例の超音波検査（エコー検査）画像比較＞

図１５と図１６はカラー血流ジェット領域の比較であり、右傍胸骨四腔断面について超音波検査（エコー検査）の比較を示す画像である。

図１５は犬の右傍胸骨長軸の超音波検査（エコー検査）の画像であり、図示の左は本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の投与前の画像である。右は投与後２５日目の画像である。この画像から本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の投与により、左房内逆流カラー血流ジェットの領域が著明に減少、逆流血液量の減少が予想された。ＡＲＪ／ＬＡＡが、５０％から３０％に減少した。

[0069] 図１６は犬の右傍胸骨短軸の超音波検査（エコー検査）の画像であり、図示の左は本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の投与前の画像である。右は投与後２５日目の画像である。左室拡張末期内径（ＬＶＩＤｄ）が４．３６ｃｍから３．５６ｃｍに変化した。
左室収縮末期内径（ＬＶＩＤｓ）が１．５７ｃｍから１．５１ｃｍに変化した。

[0070] 図１７はカラー血流ジェット領域の比較であり、左心室流入血流速波形について超音波検査（エコー検査）の比較を示す画像である。

図１７は犬の左心室流入血流速波形の超音波検査（エコー検査）の画像であり、図示の左は本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の投与前の画像である。右は投与後２５日目の画像である。Ｅ波速度（拡張早期波）が１．２４ｍ／ｓから０．８９ｍ／ｓに変化した。Ｅ／Ａが１．５６から１．１７に変化した。Ａ波速度は心房収縮期波である。

[0071] ＜洞不全症候群＞

ミニチュア・シュナウザー、避妊メス、８歳齢、体重７．１ｋｇの症例について説明する。既往症として糖尿病，クッシング症候群を有する。僧帽弁閉鎖不全症を有する（ＩＩＩ／ＶＩ）。臨床症状は洞性徐脈による安静時の

失神の症状がある（ＩＳＡＣＨＣ分類　Ｉｂ　ＡＣＶＩＭ分類　Ｂ２）。併用薬はベトメディン，シロスタロールと漢方薬（水蛭・植物エキス）である。

[0072] 洞不全症候群とは、心臓の収縮の命令を出している洞房結節の細胞に異常が生じることで徐脈を起こす病気のことである。

洞徐脈（心臓の脈が遅い状態を自覚し、ふらつき、めまい、浮遊感等の自覚症状の原因になる。）、洞停止（めまいやふらつきが多く、洞停止時間が長いと失神を起こす（Ａｄａｍｓ－Ｓｔｏｋｅｓ発作））、洞房ブロック（心臓収縮の命令を伝達している房室結節の細胞に支障が生じて、心房から心室に命令が適切に伝わらなくなった病態のことである。）、上室性頻脈（何かの拍子に（発作性）脈がはやくなり、それが持続する（頻拍）状態で、早い脈が心房およびその付近からでているもの（上室性）が発作性上室性頻拍である。）洞不全症候群とは、これらが組合わさったもので、単一の疾患ではない。洞不全症候群の特徴としては、（Ａ）高度の洞徐脈、（Ｂ）高度の洞停止、（Ｂ）徐脈・頻脈症候群を呈する。

[0073] 図１９は徐脈・頻脈症候群の症状を有する犬の心臓の動きを検査したものである。図１９は徐脈・頻脈症候群の症状を有する犬に本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬を投与したときの臨床症状の改善について示す説明図である。

徐脈・頻脈症候群を呈する犬は、重度な徐脈と重度な頻脈を繰り返す。また徐脈時に失神を伴うことが多い。図１８では長円形で印を付けた部分が３０秒以上の高度徐脈があらわれた状態を示す。

この犬に本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬を投与すると、図１９に示すように、心拍数が４０から４８回／分と上がった。呼吸数が４３から３５回／分に下がった。血圧は１２０／８２から１２５／９０ｍｍＨｇに上がった。更に、投与開始から約２週間目より失神がなくなった。

[0074] 図２０と図２１は洞不全症候群症状を有する犬に本発明の心房性ナトリウ

ム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬を投与したときのエックス線画像の比較を示す画像である。

図示の左は本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の投与前の画像である。右は投与後１カ月後の画像である。

[0075] 本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬は、ＮＯ合成促進を図ることができる。プロスタサイクリン産生の促進を図ることができる。エンドセリン産生を抑制することができる。その結果、肺水腫の改善と徐脈性失神の消失に寄与する。

[0076] なお、本発明は、自然由来の物質を用いることで、小動物の健康を害することなく、サプリメントのように常時摂取することができ、僧帽弁粘液腫様変性などの心臓疾患をより効果的に抑制することができる構成であれば、上述した発明の実施の形態に限定されず、本発明の要旨を逸脱しない範囲で種々変更できることは勿論である。

産業上の利用可能性

[0077] 本発明の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬は、僧帽弁閉鎖不全症に罹患した小動物、特に犬に与えると有効に働く健康補助食品に利用できる。

符号の説明

[0078] １　錠剤（薬剤）
２　内側の糖衣
３　外側の糖衣
１１　外側の被膜
１２　内側の被膜
１３　薬剤

請求の範囲

[請求項1] 僧帽弁閉鎖不全症に罹患した動物に与える心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬、予防薬であって、

フランスの南西部の海岸において強い紫外線にさらされて生育した松の樹皮を、

１０～５０℃において、３０重量％以上の抽出液を用いて抽出して松樹皮抽出液を生成する工程と、該松樹皮抽出液を水分含有率５～２０％になるまで濃縮する工程と、

ゴマ種子に、３０重量％以上のアミノ酸を添加し、乳酸菌の中から選ばれた一以上の菌を接種して１０～５０℃において発酵させて発酵ゴマ乾燥抽出物を生成する工程と、

前記濃縮した松樹皮乾燥抽出物に、該松樹皮乾燥抽出物と前記発酵ゴマ乾燥抽出物との重量混合比が、該松樹皮乾燥抽出物の重量比率１に対して、該発酵ゴマ乾燥抽出物の重量比率０．５～２．０になるように配合する工程と、を順に経て得られる、ことを特徴とする心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬。

[請求項2] グルタミン酸、システイン、グリシンで構成される、０．５～０．９重量％のグルタチオン酵母を、更に有する、ことを特徴とする請求項１に記載の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬。

[請求項3] 前記発酵ゴマ乾燥抽出物は、有機セレンを重量比率７５ｐｐｍ以上有する、ことを特徴とする請求項１に記載の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬。

[請求項4] 請求項１に記載の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬は、カリウム、マグネシウム、亜鉛、マンガン又は銅を必須ミネラル補助剤として配合して成る、ことを特徴とする心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬。

[請求項5] 請求項１に記載の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬は、セサミン、セサモリンを含む抗酸化物リグナン類を配合して

成る、ことを特徴とする心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬。

[請求項6] 心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬は、圧力によって一定の硬度に固めた錠剤の周囲に、デンプン、グリコーゲン、セルロースの多糖類でコーティングし、その外側にデンプン、デキストリンの水で溶けやすい単糖類、二単糖類でコーティングして成る、ことを特徴とする請求項１に記載の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬。

[請求項7] 心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬は、内側の被膜（１２）がデンプンで形成され、外側の被膜（１１）が、この内側の被膜（１２）より水で溶けやすいゼラチン質で形成された２重構造のカプセルに充填して成る、ことを特徴とする請求項１に記載の心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬。

[請求項8] 海岸において強い紫外線にさらされて生育した松の樹皮を、１０～５０℃において、３０重量％以上の抽出液を用いて抽出して松樹皮抽出液を生成し、

前記松樹皮抽出液を水分含有率５～２０％になるまで濃縮し、

ゴマ種子に、３０重量％以上のアミノ酸を添加し、乳酸菌の中から選ばれた一以上の菌を接種して１０～５０℃において発酵させて発酵ゴマ乾燥抽出物を生成し、

前記濃縮した松樹皮乾燥抽出物に、該松樹皮乾燥抽出物と前記発酵ゴマ乾燥抽出物との重量混合比が、該松樹皮乾燥抽出物の重量比率１に対して、該発酵ゴマ乾燥抽出物の重量比率０．５～２．０になるように配合する、ことを特徴とする心房性ナトリウム利尿ペプチド降下剤治療薬と予防薬の製造方法。