

犬のストルバイト結晶尿または細菌尿が認められた犬に対する クランベリー含有動物用サプリメントの 有用性および安全性に関する評価検討

竹村直行¹⁾、宮川優一¹⁾、戸田典子¹⁾、入江充洋²⁾、大矢智隆³⁾、小形はるみ⁴⁾
上村利也⁵⁾、金城由佳理⁶⁾、栗田吾郎⁷⁾、柴内晶子⁸⁾、田口 修⁹⁾、長江秀之¹⁰⁾
中川清志¹¹⁾、中村 滋¹²⁾、新名道春¹³⁾、廣瀬友亮¹⁴⁾、藤井忠之¹⁵⁾、山崎堅一¹⁶⁾
山下貴史¹⁷⁾、広瀬 昶¹⁾

1) 日本獣医生命科学大学獣医内科学教室、2) 入江動物病院(香川県)、3) 大矢動物病院(東京都)
4) おがた動物病院(山形県)、5) かみむら動物病院(鹿児島県)、6) 金城動物病院(沖縄県)
7) 栗田動物病院(茨城県)、8) 赤坂動物病院(東京都)、9) たぐち動物病院(埼玉県)
10) ナガエ動物病院(東京都)、11) 中川動物病院(東京都)、12) 中村動物病院(埼玉県)
13) 新名動物病院(宮崎県)、14) 成城こぼやし動物病院(東京都)、15) 戸田動物病院(埼玉県)
16) 山崎どうぶつ病院(埼玉県)、17) やました動物病院(埼玉県)

はじめに

犬では、尿石症および細菌性膀胱炎は最も発生率の高い疾患の1つである。この中でもリン酸アンモマグネシウム(ストルバイト)の発生が最も多く、この尿石症はアルカリ尿で形成される。特に犬では、尿石症に膀胱炎が随伴することが多い。

尿石症および細菌性膀胱炎は、それぞれ食事療法および抗生物質により主に治療されている。膀胱炎は再発を繰り返す傾向が強いため、長期間にわたって抗生物質を投与せざるを得ない症例は決して少なくない。このような抗生物質療法は、多剤耐性菌の発生を助長し、薬物による有害反応の発現リスクの上昇に關与する恐れがある。このような状況において、抗生物質の休薬期間を少しでも延長させることができれば、このようなリスクを軽減することが可能になると思われる。

クランベリーはツツジ科スノキ属に属する常緑低木樹で、その実は頻尿に有効と信じられていたことから、古くから民間療法で使用されてきた。過去の文献を翻ると、クランベリーの泌尿器疾患に対する効果は1980年代に医学領域で検討されるようになり¹⁾、現在までにクランベリーは抗細菌作用を示し尿路感染症の予防効果を発揮すること^{2,3,4)}、そして尿pHを酸性化することで一部の尿石の形成リスクを軽減する効果があること⁵⁾が報告されている。また、クランベリー・ジュースを長期間にわたって飲用しても、健康被害は起こさないとする報告もある⁶⁾。

そこで今回、筆者らはストルバイト結晶尿または細菌尿が認められた犬を対象に、クランベリーを1粒当たり5mg

含有する動物用サプリメント「おしっこすいすい」(販売；(株)ディーエイチシー)の有用性および安全性を評価したので報告する。

方法および材料

1. 治療試験プロトコル

試験対象動物および除外基準 ストルバイト結晶尿がみられた犬のうち、本治療試験の主旨に関して飼い主の同意を得られた症例を対象とした。ストルバイト以外の結晶も出現していた症例も試験対象に含めた。なお、細菌性膀胱炎の随伴の有無、あるいは結晶尿または膀胱炎の既往歴の有無は問わないこととした。さらに、内科または外科的な合併症の有無も問わないこととした。また、3週間の試験期間中に何らかの理由によりクランベリー含有動物用サプリメントの給与を中止した症例、あるいは試験プロトコルに違反した症例は本試験から除外した。なお、尿結石予防用療法食を与えられていた症例に関しては、これの影響を大きく受けると考えられる尿pHおよび尿比重のみを除外し解析した。

試験期間 クランベリー含有動物用サプリメントの給与期間は3週間とし、クランベリー含有動物用サプリメントの給与開始日を第1日目とした。

クランベリー含有動物用サプリメントの給与量および給与時間 開始時の体重が5kg未満の犬では1粒、5～10kgでは2粒、10～20kgでは3粒、そして20kgを超える犬では4粒とし、給与回数はいずれも1日1回とした。クランベリー含有動物用サプリメントの給与時刻は飼い主のコンプライアンスを重視し問わないこととしたが、連日同じ時刻に

給与するよう飼い主に指示した。

試験期間中の他の薬剤の給与および食事内容の制限

今回の試験では、純粹にクランベリー含有動物用サプリメントの効果を評価することを目的としたため、細菌性膀胱炎が合併した症例であっても抗生物質は投与しないこととした。ただし、消炎剤や止血剤の投与は可とした。

評価方法 クランベリー含有動物用サプリメントの給与中、臨床症状が悪化した場合には、担当獣医師の判断により速やかに試験を中止することとした。給与開始3週間後、問診および尿検査により、尿中結晶の有無および細菌性膀胱炎の有無を評価することとし、具体的な観察項目は以下の通りとした。

- 症例のプロフィール：カルテ番号、動物名、犬種、年齢、性別、既往歴、合併症、現在投薬中の薬剤、食事（商品名、給与時刻）および採尿時刻
- 問診：元気、食欲、排尿時の状況およびその他
- 身体検査：体温（直腸温）および下腹部痛の有無
- 尿検査：尿試験紙の検査項目、尿比重および尿沈渣。ただし、採尿法は問わないこととした
- クランベリー含有動物用サプリメントの服用状況および有害反応：クランベリー含有動物用サプリメントの服用中に動物に何らかの異常がみられ、さらにその異常がこのサプリメントに起因すると担当獣医師が判断した場合、ケースカードにその異常を記入することとした。また、飼い主にとってクランベリー含有動物用サプリメントの給与が容易だったかどうかケースカードに記入することとした。

試験開始時および終了時の各データは平均±標準偏差(SD)で表示し、対応のあるスチューデントt検定で解析した。危険率(p)5%未満を有意と判定した。

結果および考察

1. 症例の概要

症例数 試験対象となったのは49頭で、うち38頭が試験を完了し、11頭で試験を中止した。

平均年齢 全症例の平均年齢は6.7歳だった。性別で見ると、未去勢雄は5.1歳、去勢雄は8.3歳、未避妊雌は5.3歳、そして避妊雌は7.6歳であった。

性別 49頭中のうち未去勢雄は10頭、去勢雄は10頭、未避妊雌は10頭、そして避妊雌は19頭であった。

2. 排尿状況の変化

試験開始前に、何らかの排尿異常が認められた症例は16例で、その内訳は頻尿(10例)、血尿(3例)、そして尿失禁、排尿痛および排尿時間の延長(各1例)であった。試験終了時に排尿状況が良好化していた症例は12例、悪化していた症例は0例、そして不変が4例だった。すなわち、クランベリー含有動物用サプリメントの排尿異常の改善率は75%であり、特に膀胱炎の代表的症状である頻尿を呈した症例は、全例が改善した。また、クランベリー含有動物用サプリメントが排尿異常をさらに悪化させるリスクは低いと考えられた。泌尿器疾患に罹患した動物にとって、排尿異常はQOLを障害する大きな原因だが、このサプリメントの給与により、動物のQOLを緩和する効果が期待できると思われた。

3. 尿pHの変化

最初に、尿pHに影響する食事療法の実施の有無に関係なく、尿pHの変化を解析したところ、試験開始時と比較して、終了時に尿pHが酸性化した症例は13例(34%)、アルカリ化したのは5例(13%)、そして不変が20例(53%)であった。試験開始時と終了時の平均尿pHに有意差は認められなかった(p=0.270、図1)。

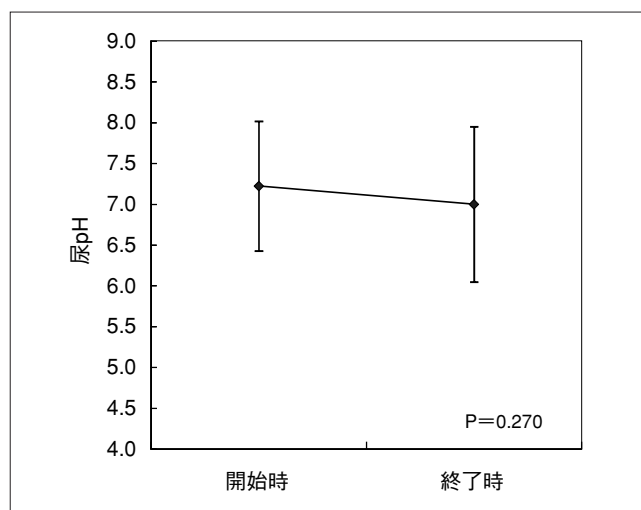


図1 開始時と終了時の症例の平均尿pHの比較

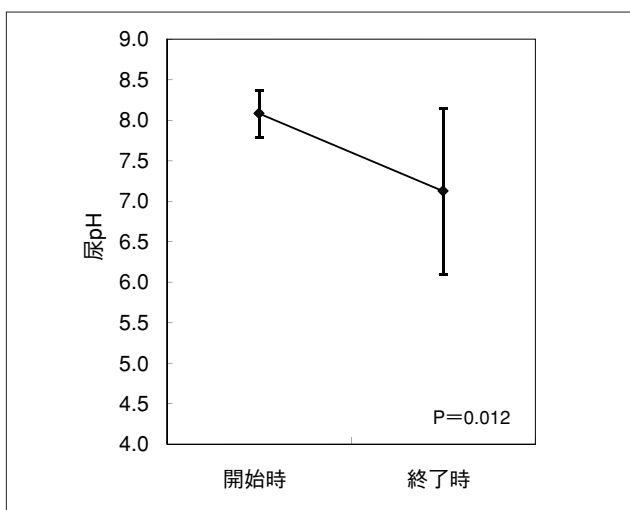


図2 アルカリ尿群における尿pHの変化

次に、尿石症用療法食を与えられていた5例を除外し、試験開始時の尿pHに基づいて、症例をアルカリ尿群、中性尿群および酸性尿群に分類し、各群で試験開始前後の尿pHを比較し、アルカリ尿群では試験終了時に尿pHの有意な低下が認められた ($p = 0.012$ 、図2)。その他の2群では有意差は認められなかったが、尿pHは中性化する傾向が観察された (表1、図3・4)。

以上の結果から、クランベリー含有動物用サプリメントは特に犬で発生率が最も高いストルバイト尿石症の予防効果があると考えられた。

4. 尿蛋白および潜血反応の変化

試験開始時に全例 (38頭) で尿蛋白が認められた。このうち、試験終了時に尿蛋白が良好化した症例は16例 (34%)、悪化したのは8例 (21%)、そして不変が14例 (37%) だった。

試験開始時、尿の潜血反応も全症例において認められた。試験終了時に潜血反応が良好化した症例は13例 (34%)、悪化したのが3例 (8%)、不変が21例 (55%)、そして不明が1例であった。

このように、尿蛋白および潜血反応は約3割の症例で改善した。多くの症例では、この両者が同時に改善していた。

膀胱炎では炎症に伴って膀胱内に持続的な出血が生じる

表1 試験開始時の尿pHで症例を分類した場合の開始前後の尿pHの比較

開始時の尿pH	n	開始時pH	終了時pH	P
アルカリ性	12	8.083 ± 0.289	7.125 ± 1.025	0.012
中性	14	7.143 ± 0.234	7.036 ± 0.843	0.651
酸性	7	6.000 ± 0.289	6.929 ± 1.272	0.084

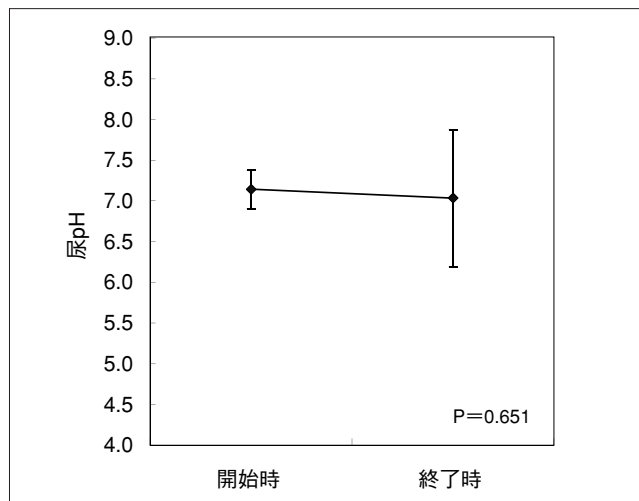


図3 中性尿群における尿pHの変化

ため、蛋白および潜血反応は同時にみられることが多い。今回、クランベリー含有動物用サプリメントにより尿蛋白および潜血反応が良好化したのは、このサプリメントが膀胱内の環境を改善し、膀胱粘膜を修復させたことで出血を緩和させたためと推察された。また、尿蛋白の悪化が3例で認められた。今回の試験では尿の化学的性状はいずれも尿試験紙法で評価した。悪化症例の内訳をみると、いずれも蛋白反応が土から十になった症例であった。この事実と尿試験紙法の限界を考えると、偽陽性反応の結果が出た可能性が高いと考えられた。

5. 尿比重の変化

試験開始時と比較して、試験終了時に尿比重が上昇した症例は7例 (18%)、低下したのは11例 (29%)、不変が19例 (50%)、そして不明が1例であった。試験開始時と終了時の平均尿比重に有意差は認められなかった ($p = 0.328$)。尿比重はもっぱら尿細管および集合管での尿濃縮能を反映している。今回の結果からクランベリー含有動物用サプリメントは尿濃縮能には影響しないと考えられた。

6. 尿沈渣所見の変化

①細菌

試験開始時に尿中に細菌が確認されたのは14例であった。試験終了時の尿沈渣にて、細菌数を半定量的に評価したところ、細菌が消失していたのは7例 (50%)、細菌数が減少していたのは4例 (29%)、増加したのは1例 (7%)、そして不変が1例 (7%) であった。また1例では不明だった (図5)。開始時に尿沈渣に細菌が確認されなかった25例は、全例で終了時も細菌は陰性であった。

今回のプロトコルは抗生物質の投与を認めなかったため、尿中細菌の消失はクランベリー含有動物用サプリメントの効果に基因すると考えられた。尿中細菌陰転例および

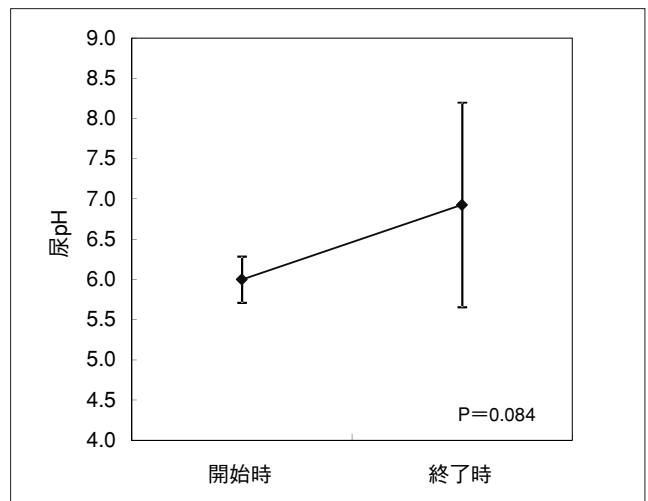


図4 酸性尿群における尿pHの変化

細菌減少例を併せると11/17例となり、79%の症例で尿中細菌に対して抑制効果が認められた。このことから、クランベリー含有動物用サプリメントは細菌尿の治療の一部として、十分に価値があると思われた。今回のプロトコルでは、尿中細菌を分離同定していないため、クランベリー含有動物用サプリメントが有効だったとみられる菌種については明らかにすることはできなかった。

②白血球

試験開始時に沈渣にて白血球が確認されたのは26例であった。試験終了時に白血球が消失したのは10例(38%)、減少が5例(19%)、増加が3例(12%)、そして不変が8例(31%)であった(図6)。開始時に白血球が確認されなかった12例は、全例で終了時にも白血球はみられなかった。

尿中細菌に対する作用と同様に、白血球に対する改善効果もクランベリー含有動物用サプリメントに基因すると思われた。白血球が消失した症例と減少した症例を併せると改善率は57%となり、細菌に対する改善率よりもやや低い傾向が認められた。この原因は不明だが、おそらく細菌性膀胱炎の治癒過程において、細菌尿が消失しても、しばらくの間は膀胱壁の炎症は持続するためと推察された。

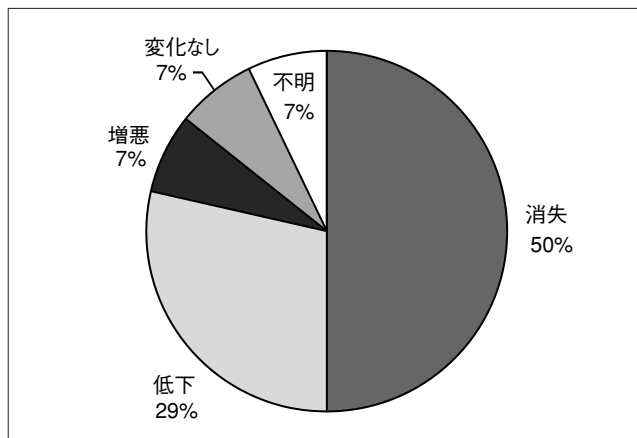


図5 開始時に細菌尿を呈した症例の転帰

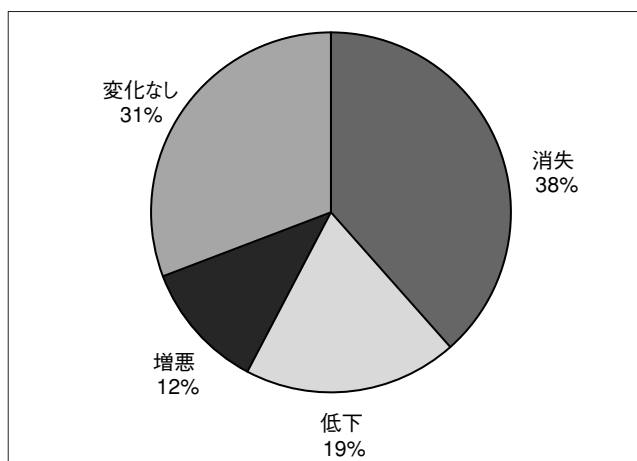


図6 開始時に白血球がみられた症例の転帰

すなわち、試験期間をさらに延長することで、クランベリー含有動物用サプリメントの尿中白血球に対する改善効果がより明確に確認できた可能性があると思われた。

③ストルバイト結晶尿の変化

試験開始時にストルバイト結晶尿が確認され、かつ試験終了時に尿沈渣が評価されていたのは18例であった。このため、この18例を対象にクランベリー含有動物用サプリメントのストルバイト結晶尿に対する効果を解析した。

その結果、この結晶の半定量的評価により、試験開始時と比較して終了時に改善がみられたのは12例(67%)、悪化は2例(11%)、そして不変は4例(22%)であった(図7)。これは、クランベリー含有動物用サプリメントが尿pHを有意にアルカリ化することと符合すると考えられた。なお、その他の結晶尿については一定の傾向はみられなかった。

以上のことから、クランベリー含有動物用サプリメントは犬で最も発生率の高い尿石症であるストルバイト尿石症の予防効果があると判断された。ただし、悪化または不変症例を併せると約3割となることから、単独では完全な予防効果が期待できない症例もあると思われた。

7. 給与状況

49例中、46例(94%)の飼い主が「おしっこすいすいは与えやすかった」、そして2例(4%)の飼い主が「与えにくかった」と回答した(無回答1例)。与えにくかった理由は、「多頭飼育のため給与を忘れてしまうことがあった」、「どんな内服薬でも投与することが難しい性格の犬であるため」というもので、クランベリー含有動物用サプリメントに基因する原因とは判断されなかった。以上のことから、クランベリー含有動物用サプリメントは飼い主にとって長期間にわたり容易に給与することのできるサプリメントであると思われた。

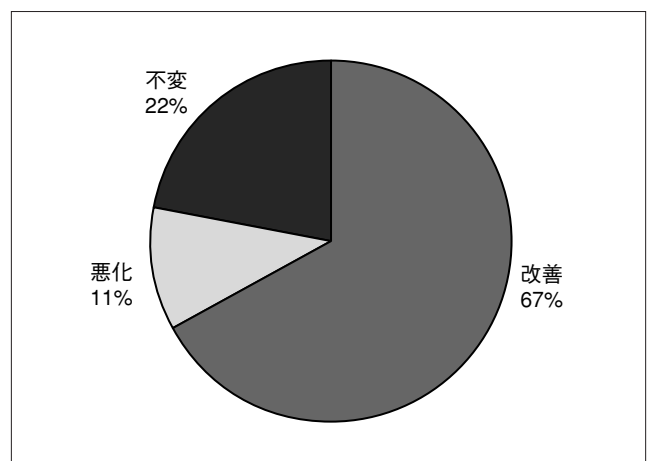


図7 開始時にストルバイト結晶尿がみられた症例の転帰

8. 有害反応

クランベリー含有動物用サプリメントの給与中、有害反応は4例(8%)で認められた。その内訳は、軟便(2例)、頻尿(1例)、そして食欲低下および活力低下(各1例)であった。これらの有害反応とクランベリー含有動物用サプリメントの因果関係は不明だが、少なくとも頻尿に関しては、クランベリー含有動物用サプリメントによる直接的な影響ではなく、膀胱炎症状に由来する可能性があると思われた。なお、これらの4症例はいずれもクランベリー含有動物用サプリメントの給与を中止し、何ら治療せずに3日以内に症状は回復した。

9. 試験中止症例

試験中止例は49例中11例(22%)であった。中止した理由は、症状の悪化が4例(36%)、「効果がない」が3例(27%)、「飼い主が継続を望まなかった」が2例(18%)、そして「消化器症状の発現」および「他疾患の治療のため」がそれぞれ1例(9%)であった。要約すると、クランベリー含有動物用サプリメントだけでは症状が緩和できなかったことが中止した主な理由と考えられた。このことから、クランベリー含有動物用サプリメントは単独でもストルバイト細菌尿や膀胱炎の緩和に有効な症例がある反面で、抗生物質などの他剤と併用すべき症例もあると考えられた。

要約

細菌尿およびストルバイト結晶尿を呈する38頭の犬を対象に、クランベリーを主成分とする動物用サプリメントクランベリー含有動物用サプリメントの有有用性および安全性を評価し、以下の結論を得た。

- ・49頭中、プロトコルを完了したのは38頭(78%)で、試験を中止した症例は11頭(22%)であった。
- ・クランベリー含有動物用サプリメントの給与量は、開始時の体重が5kg未満の犬では1粒、5~10kgでは2粒、10~20kgでは3粒、そして20kgを超える犬では4粒とし、給与回数はいずれも1日1回とし、3週間にわたり連続給与した。
- ・試験開始時に何らかの排尿異常が16例で認められたが、試験終了時にこのうち75%に改善がみられた。
- ・尿pHに対しては、尿を酸性化する傾向が特に著明であった。すなわち、試験開始時にアルカリ尿であった症例では、試験終了後、尿pHの有意な酸性化が認められた。加えて、ストルバイト結晶尿については、約7割の症例で改善が認められた。このことから、クランベリー含有動物用サプリメントは特にストルバイト結晶尿の管理、あるいはストルバイト尿石症の予防療法に有用だと考えられた。
- ・尿中の蛋白および潜血に対しては、クランベリー含有動物用サプリメントは約3割の症例で改善がみら

れた。尿中細菌については、約8割の症例で何らかの改善がみられた。白血球は、約6割の症例で何らかの改善がみられた。

- ・今回の試験は抗生物質を併用しない条件で実施したものであるため、上述の改善はクランベリー含有動物用サプリメントに起因すると考えられた。
- ・クランベリー含有動物用サプリメントの給与は9割以上の動物で問題なく実施できた。また、有害反応は4例(8%)で認められたが、クランベリー含有動物用サプリメントとの因果関係は不明で、いずれも給与中止により短期間で改善した。

以上のことから、クランベリー含有動物用サプリメントは単独で使用しても膀胱炎またはストルバイト結晶尿の治療・予防に有用だと考えられた。しかし、3週間の給与にかかわらず、症状や尿検査所見が不変だった症例もあったことから、抗生物質などの併用が必要なケースもあると考えられた。

膀胱炎は再発することが多く、このような症例では、予防的な抗生物質療法を長期間にわたり行わざるを得ない場合がある。クランベリー含有動物用サプリメントをこのような症例に用いることで、抗生物質の休薬期間を延長させたり、投与量を減量できる可能性があると考えられた。

参考文献

- 1) Harkins, K. J. (2000): What's the use of cranberry juice?, Age Ageing, 29, 9-12.
- 2) Kontiokari, T., Sundqvist, K., Nuutinen, M., Pokka, T., Koskela, M. and Uhari, M. (2001): Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. Br Med. J., 322, 1-5.
- 3) Lynch, D. M. (2004): Cranberry for prevention of urinary tract infection, Am. Fam. Physician., 70, 2175-2177.
- 4) Lee, Y. -L., Owens, J., Thrupp, L. and Cesario, T. C. (2000): Does cranberry juice have antibacterial activity?, J. Am. Med. Assoc., 283, 1691.
- 5) Kebler, T., Jansen, B. and Hesse, A. (2002): Effect of blackcurrant-, cranberry- and plum juice consumption on risk factors associated with kidney stone formation, Eur. J. Clin. Nutr., 56, 1020-1023.