

称号及び氏名 博士（獣医学） 中西 等

学位授与の日付 平成30年2月28日

論文名 猫歯肉口内炎の病態解析と治療に関する研究

論文審査委員  
主査 笹井 和美  
副査 向本 雅郁  
副査 渡来 仁  
副査 古家 優

## 論文要旨

### 緒言

猫の歯肉口内炎（Feline gingivostomatitis: FGS）は、しばしば小動物臨床現場において遭遇する疾患であり、発生率は全頭数の6から7%にも及ぶと見積もられている。典型的な症状として、患部の疼痛、口腔粘膜の潰瘍、口臭、嚥下障害、食欲不振、体重減少等が挙げられる。FGSは完全治癒することが困難であり、罹患した猫は、しばしば一生涯に及ぶ治療を必要とすることがある。

現在までにFGS発症の原因は、感染性あるいは非感染性の要因が影響していると推察されている。すなわち、猫カリシウイルス（FCV）、猫ヘルペスウイルス（FHV-1）、猫免疫不全ウイルス（FIV）及び猫白血病ウイルス（FeLV）は、しばしばFGS罹患猫から分離され、さらに様々な細菌との混合感染が発症と関連していることが示唆されている。しかしながら、これらの感染病原体はFGSに罹患していない猫からも検出されるため、発症病因は確定されていない。また、FGSの病変部における病理組織学的検査では、病原体が認められない場合でも、多数のプラズマ細胞と小数のリンパ球、好中球、マクロファージの浸潤が認められることから、猫の自己免疫反応がFGS発症と関連しているとも考えられている。ゆえに、それぞれの罹患猫について、原因となる関連因子を特定することは困難であり、FGS発症のメカニズムは未だ不明のままである。

現在までに一般的なFGSの治療として、コルチコステロイド、抗菌薬、イン

ターフェロン、シクロスポリンなどによる薬物療法が検討されてきた。また、FGS の臨床症状を制御する目的で外科的処置がしばしば選択されることもある。臼歯抜歯は、良好な成績を示すことがあるものの、臨床的な治癒に達するのはせいぜい 50-60%に留まる。また残念なことに、薬物あるいは外科的処置による治療は、時間が経つにつれ、次第に効果的でなくなることが多い。したがって、長期間の治療効果があり、かつ非侵襲的な FGS に対する新しい治療法の開発が求められている。

**Cefovecin (CFV)** はセファロスポリン系抗菌薬の一種であり、伴侶動物の皮膚もしくは尿路感染の治療薬として認可を受けている。猫では、*Staphylococcus intermedius* あるいは *Pasturella multocida* による皮膚感染や咬傷による感染治療のために用いられている。CFV は、皮下に投与後、素早く有効血中濃度に到達し、数週間にわたり維持される長い半減期を有していることが特徴である。FGS に罹患した猫に CFV を投与すると、症状が緩和するという所見が臨床現場で広がっているが、その真偽についての報告はない。さらに、FGS に罹患した猫は、しばしば経口投与ができないほど顕著な患部の疼痛を示すことから、CFV の皮下投与は、ストレスの少ない有用な治療法になる可能性がある。

本研究では、健常猫と FGS 罹患猫におけるウイルスならびに細菌感染の有無を比較し、また、近年ヒトやイヌにおいて歯周病との関連性が示唆されている *Porphyromonas* 属菌の保有状況を調べた。これらの病原体と FGS との関連性を検討するとともに、FGS に罹患した猫に対して CFV を投与し、病変部スコアと臨床スコアによって評価することにより、その治療効果を評価した。

## 第 1 章 健常猫および歯肉口内炎に罹患した猫における口腔内病原体の保有状況

2014 年 10 月から 2016 年 5 月にわたり、計 8 か所の動物病院に来院した猫から飼主の同意を得て、歯肉スワブと血液サンプルを採集した。本研究では、計 72 頭の健常猫のデータを解析した。健常猫群には未去勢雄 25 頭、去勢済雄 12 頭、未避妊雌 25 頭、避妊済雌 10 頭が含まれ、年齢の中央値は 0.9 歳であった。また、ヒストリーや臨床症状、視診により計 32 頭の猫が FGS と診断され、そのデータを解析した。未去勢雄 8 頭、去勢済雄 7 頭、未避妊雌 10 頭、避妊済雌 7 頭が含まれ、年齢の中央値は 8.5 歳であった。歯肉スワブサンプルは、細菌の分離培養のため、改変エイムス搬送用培地で保管し、またサンプルの一部は PCR 解析のため、-80°C の液体培地中で凍結保存した。

院内で実施可能な簡易キットを用いて、血液サンプルから FIV ならびに FeLV の感染を調べたところ、健常猫では両ウイルスの感染が認められなかった。FGS 罹患猫では、簡易キットにより 2 頭の FIV 陽性が認められた。しかしながら、FGS の発症と FIV もしくは FeLV 感染との間には相関性が認められなかった。

健常猫の歯肉スワブからは、合計で 12 種類の細菌が分離同定された。特に *P. multocida* は最も多く、72 頭中 54 頭 (75%) で検出された。*Escherichia coli* と

*Branhamella catarrhalis* は 2 番目に多い割合 (4/72: 5.6%) で検出されたが、その割合は *P. multocida* よりも顕著に低かった。一方、FGS 罹患猫の歯肉スワブサンプルからは、*P. multocida* が約半数で検出されたが (15/32: 46.9%)、その割合は、健常猫と比べて有意に低かった ( $p<0.01$ )。また、*Enterococcus faecalis* は 2 番目に多く検出され (8/32: 25%)、その割合は健常猫よりも有意に高かった ( $p<0.01$ )。嫌気性菌は健常猫において 72 頭中 1 頭 (1.4%)、FGS 罹患猫において 32 頭中 4 頭 (12.5%) で検出され、FGS 罹患猫では検出割合が有意に高かった ( $p<0.05$ )。FGS 罹患猫では健常猫と比較し、*P. multocida* の検出率が減少した結果、腸内細菌や嫌気性菌の検出率が増加していることが明らかとなった。

健常猫の歯肉スワブサンプルから FCV, FHV-1, *Chlamydomphila felis*, *Mycoplasma felis*, *Bordetella bronchiseptica* それぞれについて、感染の有無を PCR により解析した。FCV の陽性率は健常猫では 72 頭中 28 頭 (38.9%)、FHV-1 は 72 頭中 1 頭 (1.4%)、*C. felis* は 72 頭中 1 頭 (1.4%)、*M. felis* は 72 頭中 5 頭 (6.9%) から検出され、*B. bronchiseptica* の遺伝子は検出されなかった。FGS 罹患猫の歯肉スワブサンプルから、FCV, FHV-1, *C. felis*, *M. felis*, *B. bronchiseptica* それぞれについて、感染の有無を PCR により解析した。FCV の陽性率は FGS 罹患猫では 32 頭中 20 頭 (62.5%) であり、健常猫 (38.9%) と比較して陽性率が有意に高かった ( $p<0.05$ )。また、FHV-1, *C. felis*, *M. felis* の陽性率は健常猫と FGS 罹患猫において有意な差は認められなかった。本研究では全ての猫の歯肉スワブサンプルから、*B. bronchiseptica* の遺伝子は検出されなかった。

また、近年ヒトやイヌにおいて歯周病との関連性が示唆されている *Porphyromonas* 属菌の保有状況について、FGS 発症との関連性を検討した。FGS 罹患猫の歯肉スワブサンプルを用いて *Porphyromonas* 属菌の菌数についてリアルタイム PCR による解析を実施したところ、閾値以上となった陽性個体は *P. gingivalis* について 32 頭中 21 頭 (65.6%) であり、健常猫の割合 (28/72: 38.9%) よりも有意に高かった ( $p=0.021$ )、また、閾値に到達するサイクル数 (Ct 値) を比較したところ、健常猫よりも有意に低値を示した ( $p=0.002$ )。*P. gulae* は、FGS 罹患猫において 32 頭中 30 頭で陽性を示し (93.8%)、健常猫 (53/72: 73.6%) よりも有意に高い割合であった ( $p=0.036$ )。また、FGS 罹患猫の Ct 値は健常猫よりも有意に低値であった ( $p<0.001$ )。

## 第 2 章 歯肉口内炎罹患猫に対する cefovecin の治療効果

本研究では、32 頭の FGS 罹患猫のうち 21 頭が CFV 投与による治療前後の評価が可能であった。年齢の中央値は 7.25 歳であり、5 頭の未去勢雄、5 頭の去勢済雄、6 頭の未避妊雌、5 頭の避妊済雌が含まれた。FGS と診断された猫に対し、スワブサンプルと血液サンプルを採取した同日に、8 mg/kg の用量で CFV を皮下投与した。それぞれの個体について、CFV の投与前および投与 2 週間後における効果を病変部スコアと臨床スコアを用いて評価した。すなわち、病変部スコアは Hung らの報告に従い、grade 0 (病変なし) から grade 3 (重度の炎症) までの 4 段階に分類した。また、臨床スコアは Addie らの方法に従い、開口に

よる痛み・唾液の分泌・食欲・口腔内の炎症・病変部からの出血・口臭について、それぞれ重症度を分類し、採点した。

CFV 投与前の病変部スコアは、grade 0 が 1 頭 (5%)、grade 1 が 8 頭 (38%)、grade 2 が 9 頭 (43%)、grade 3 が 3 頭 (14%) であったが、CFV 投与 2 週間後のスコアは、grade 0 が 3 頭 (14%)、grade 1 が 12 頭 (57%)、grade 2 が 4 頭 (19%)、grade 3 が 2 頭 (19%) であった。病変部スコアは 21 頭中 9 頭で改善が認められ、CFV 投与前後におけるスコアに有意差が認められた ( $p<0.01$ )。CFV 投与前の臨床スコアは、0-5 が 0 頭 (0%)、6-10 が 3 頭 (14%)、11-15 が 12 頭 (57%)、16-20 が 5 頭 (24%)、21 以上は 1 頭 (5%) であったが、CFV 投与 2 週間後のスコアは、0-5 が 0 頭 (0%)、6-10 が 10 頭 (47%)、11-15 が 10 頭 (47%)、16-20 が 1 頭 (5%)、21 以上が 0 頭 (0%) となり、21 頭中 19 頭でスコアが改善し、CFV の投与前後においてスコアに有意差が認められた ( $p<0.01$ )。

## 総括

- I FGS 罹患猫では健常猫と比較し、猫カリシウイルスの陽性率が有意に高かった。しかし、健常猫からも同ウイルスが検出されることから、決定的な発症要因ではないと考えられた。
- I FGS に罹患した猫の歯肉スワブサンプルから分離される細菌を解析した結果、*P. multocida* の検出率は健常猫よりも有意に低く、*E. faecalis* および嫌気性菌の検出率は有意に高かった。また、FGS 罹患猫では *Porphyromonas* 属菌の陽性率が高く、また陽性個体における菌数は健常猫よりも有意に高い値であった。
- I CFV の単回投与により、FGS に罹患した猫の病変部スコアおよび臨床スコアの改善が認められた。CFV は、口腔内における細菌の異常な増殖を制御し、疼痛により経口投与が困難な FGS 罹患猫に対する新たな治療ツールの 1 つになると考えられた。

## 審査結果の要旨

猫の歯肉口内炎 (Feline gingivostomatitis: FGS) は、しばしば小動物臨床現場において遭遇する疾患であり、発生率は全頭数の 7% にも及ぶと見積もられている。典型的な症状として、患部の疼痛、口腔粘膜の潰瘍、口臭、嚥下障害、食欲不振、体重減少等が挙げられる。FGS は完全治癒することが困難であり、罹患した猫は、しばしば一生に及ぶ治療を必要とすることがある。現在まで

に FGS 発症の原因は、感染性あるいは非感染性の要因が影響していると推察されている。しかしながら、病原体は FGS に罹患していない猫からも検出されるため、発症病因は確定されていない。また、FGS の病変部における病理組織学的検査では、病原体が認められない場合でも、多数のプラズマ細胞と少数のリンパ球、好中球、マクロファージの浸潤が認められることから、猫の自己免疫反応が FGS 発症と関連しているとも考えられている。ゆえに、それぞれの罹患猫について、原因となる関連因子を特定することは困難であり、FGS 発症のメカニズムは未だ不明のままである。一般的な FGS の治療として、薬物療法が検討されてきた。また、FGS の臨床症状を制御する目的で外科的処置がしばしば選択されることもあるが、効果は限定的であり、長期間の治療効果があり、かつ非侵襲的な FGS に対する新しい治療法の開発が求められている。

Cefovecin (CFV) はセファロスポリン系抗菌薬の一種であり、伴侶動物の皮膚もしくは尿路感染の治療薬として認可を受けている。FGS に罹患した猫に CFV を投与すると、症状が緩和するという所見が臨床現場で広がっているが、その真偽についての報告はない。さらに、FGS に罹患した猫は、しばしば経口投与ができないほど顕著な患部の疼痛を示すことから、CFV の皮下投与は、ストレスの少ない有用な治療法になる可能性がある。

本研究では、健常猫と FGS 罹患猫におけるウイルスならびに細菌感染の有無を比較し、また、近年ヒトやイヌにおいて歯周病との関連性が示唆されている *Porphyromonas* 属菌の保有状況を調べた。これらの病原体と FGS との関連性を検討するとともに、FGS に罹患した猫に対して CFV を投与し、病変部スコアと臨床スコアによって評価することにより、その治療効果を評価した。

第 1 章では、健常猫および歯肉口内炎に罹患した猫における口腔内病原体の保有状況について、2014 年 10 月から 2016 年 5 月にわたり、計 8 か所の動物病院に来院した猫から飼主の同意を得て、歯肉スワブと血液サンプルを採集した。健常猫の歯肉スワブからは、合計で 12 種類の細菌が分離同定された。特に *P. multocida* は最も多く、72 頭中 54 頭 (75%) で検出された。*Escherichia coli* と *Branhamella catarrhalis* は 2 番目に多い割合 (4/72: 5.6%) で検出されたが、その割合は *P. multocida* よりも顕著に低かった。一方、FGS 罹患猫の歯肉スワブサンプルからは、*P. multocida* が約半数で検出されたが (15/32: 46.9%)、その割合は、健常猫と比べて有意に低かった ( $p < 0.01$ )。また、*Enterococcus faecalis* は 2 番目に多く検出され (8/32: 25%)、その割合は健常猫よりも有意に高かった ( $p < 0.01$ )。嫌気性菌は健常猫において 72 頭中 1 頭 (1.4%)、FGS 罹患猫において 32 頭中 4 頭 (12.5%) で検出され、FGS 罹患猫では検出割合が有意に高かった ( $p < 0.05$ )。FGS 罹患猫では健常猫と比較し、*P. multocida* の検出率が減少した結果、腸内細菌や嫌気性菌の検出率が増加していることが明らかとなった。

健常猫の歯肉スワブサンプルの FCV の陽性率は健常猫では 72 頭中 28 頭 (38.9%)、FHV-1 は 72 頭中 1 頭 (1.4%)、*C. felis* は 72 頭中 1 頭 (1.4%)、*M. felis* は 72 頭中 5 頭 (6.9%) から検出され、*B. bronchiseptica* の遺伝子は検出され

なかった。FGS 罹患猫の歯肉スワブサンプルの FCV の陽性率は FGS 罹患猫では 32 頭中 20 頭 (62.5%) であり、健常猫 (38.9%) と比較して陽性率が有意に高かった ( $p<0.05$ )。また、FHV-1、*C. felis*、*M. felis* の陽性率は健常猫と FGS 罹患猫において有意な差は認められなかった。本研究では全ての猫の歯肉スワブサンプルから、*B. bronchiseptica* の遺伝子は検出されなかった。また、FGS 罹患猫の歯肉スワブサンプルの *Porphyromonas* 属菌の菌数についてリアルタイム PCR による解析を実施したところ、閾値以上となった陽性個体は *P. gingivalis* について 32 頭中 21 頭 (65.6%) であり、健常猫の割合 (28/72: 38.9%) よりも有意に高かった ( $p=0.021$ )。また、閾値に到達するサイクル数 (Ct 値) を比較したところ、健常猫よりも有意に低値を示した ( $p=0.002$ )。 *P. gulae* は、FGS 罹患猫において 32 頭中 30 頭で陽性を示し (93.8%)、健常猫 (53/72: 73.6%) よりも有意に高い割合であった ( $p=0.036$ )。また、FGS 罹患猫の Ct 値は健常猫よりも有意に低値であった ( $p<0.001$ )。

第 2 章では、歯肉口内炎罹患猫に対する cefovecin の治療効果について、FGS 罹患猫のうち 21 頭を CFV 投与による治療前後の評価に用いた。CFV 投与前の病変部スコアは、grade 0 が 1 頭 (5%)、grade 1 が 8 頭 (38%)、grade 2 が 9 頭 (43%)、grade 3 が 3 頭 (14%) であったが、CFV 投与 2 週間後のスコアは、grade 0 が 3 頭 (14%)、grade 1 が 12 頭 (57%)、grade 2 が 4 頭 (19%)、grade 3 が 2 頭 (19%) であった。病変部スコアは 21 頭中 9 頭で改善が認められ、CFV 投与前後においてスコアに有意差が認められた ( $p<0.01$ )。CFV 投与前の臨床スコアは、0-5 が 0 頭 (0%)、6-10 が 3 頭 (14%)、11-15 が 12 頭 (57%)、16-20 が 5 頭 (24%)、21 以上は 1 頭 (5%) であったが、CFV 投与 2 週間後のスコアは、0-5 が 0 頭 (0%)、6-10 が 10 頭 (47%)、11-15 が 10 頭 (47%)、16-20 が 1 頭 (5%)、21 以上が 0 頭 (0%) となり、21 頭中 19 頭でスコアが改善し、CFV の投与前後においてスコアに有意差が認められた ( $p<0.01$ )。

本研究では、FGS 罹患猫では健常猫と比較し、猫カリシウイルスの陽性率が有意に高いが、健常猫からも同ウイルスが検出されることから、決定的な発症要因ではないと考えられたこと、FGS に罹患した猫の歯肉スワブサンプルから分離される細菌を解析した結果、*P. multocida* の検出率は健常猫よりも有意に低く、*E. faecalis* および嫌気性菌の検出率は有意に高いこと、FGS 罹患猫では *Porphyromonas* 属菌の陽性率が高く、また陽性個体における菌数は健常猫よりも有意に高い値であったことが示された。また、CFV の単回投与により、FGS に罹患した猫の病変部スコアおよび臨床スコアの改善が認められたことから、CFV は、口腔内における細菌の異常な増殖を制御し、疼痛により経口投与が困難な FGS 罹患猫に対する新たな治療ツールの 1 つになると考えられた。これらの研究成果は、臨床獣医学の研究分野に大きく貢献し、新たな展開に資するものであり、本論文の審査ならびに最終試験の結果と併せて、博士 (獣医学) の学位を授与することを適当と認める。