

学位論文要旨

氏名 山木 誠也

題目 : Studies on therapeutic and preventive methods for feline gingivitis.
(猫の歯肉炎に対する治療法および予防法に関する研究)

論文要旨 :

イヌやネコなどの小動物において、歯周病は最も一般的に認められる口腔疾患であり、2歳までに猫の70%、犬の80%が歯周病に罹患していると言われている。しかし、動物は歯周病に罹患していても外見的な臨床症状をほとんど示さないため、病態が進行したのち抜歯等の治療が必要となる場合が多い。したがって、動物にとって歯周病に対する早期介入や口腔ケアの徹底は極めて重要であるが、ネコは口腔ケアが困難である。そのため、ネコの歯周病の治療または予防手段として、実施が容易で効果的な方法が求められている。そこで本研究では、歯周病の初期段階である歯肉炎に着目し、その制御方法(第1章)と原因微生物(第2章)について検討した。

第1章では、ネコの歯肉炎に対するイヌインターフェロン α (CaIFN- α)の低用量口腔内投与の臨床的有用性を明らかにするため、その効果の程度と持続時間について検討した。CaIFN- α は、イヌにおいては歯肉炎を減少させる効果が認められており、かつ長期的に作用することから、口腔衛生管理手段として臨床的に有用であることが報告されていたが、ネコにおける有用性は不明確であった。13頭のネコをCaIFN- α 投与群と非投与群の2群に分け、投与群においては1ヵ月間のCaIFN- α 製剤の投与を行った。12ヵ月間で7回(0、1、2、3、6、9、12ヵ月時点)観察し、各観察時点において歯肉炎症状、歯垢・歯石の沈着の程度、口臭のそれぞれをスコア化して評価した。結果として、CaIFN- α 投与群において歯肉炎と口臭のスコアが有意に減少した。また、歯肉炎症状の軽減効果は3ヵ月時点まで認められた。口腔衛生管理手段としてハミガキの実施が困難であり適応となりにくいネコにおいて、比較的簡便に持続できるCaIFN- α の口腔内投与は、ネコの歯肉炎に対する治療および予防手段として有用であると考えられた。

第2章では、ネコ特有と考えられる歯肉炎のメカニズムを理解するために、若齢ネコにおける歯肉炎と口腔内スピロヘータの関連を若齢イヌと比較して調査した。ネコやイヌにおいて*Porphyromonas gulae*(*P. gulae*)が歯周病に関連する主な細菌として一般的に認められているが、スピロヘータに関する報告は限定的であった。ネコにおいて、若齢より歯周病の発生が多いことや、歯周病初期にスピロヘータが多く検出されることはいくつかの報告により示唆されていたが、この研究はこれらに関連がある可能性が推察されて開始された。1歳未満のネコ68頭およびイヌ31頭について歯肉炎の程度を評価し、それぞれの裂肉歯からプラークを採取し

(別紙様式第 3 号)

た。プラークサンプル中のスピロヘータまたは *P. gulae* を検出するために、特異的プライマーを用いたポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) により 16S rRNA 遺伝子を増幅した。得られたデータは、フィッシャーの正確確率検定および 95%信頼区間 (95%CI) を用いたオッズ比 (OR) を用いて統計学的に分析した。歯肉炎の有病率は、若齢猫 (92.6%) が若齢犬 (45.2%) よりも有意に高かった。PCR 法による歯肉炎症例のスピロヘータ陽性率は若齢猫で 85.4%、若齢犬で 15.4%であり、*P. gulae* 陽性率は若齢猫で 66.7%、若齢犬で 15.4%であった。いずれの結果も若齢猫では若齢犬より有意に高かった。若齢猫ではスピロヘータが歯肉炎と有意に関連していた (OR =7.95; 95% CI =1.17, 53.83; P < 0.05) が、*P. gulae* は関連が認められなかった (OR =2.44; 95% CI =0.38, 15.66; P=0.23)。これらの結果から、スピロヘータが猫の歯周病の初期段階に関連している可能性が示された。

歯肉炎は進行すると不可逆的な歯周炎に移行し、生活の質(QOL)の低下につながる。歯周病の早期治療あるいは進行予防のために、口腔ケアの実施が困難である猫で実施可能な口腔衛生管理手段を検討する必要がある。また、治療や予防を効果的に行うためには、歯肉炎の発症や進行に関連する因子の理解が必要である。このような背景から、第 1 章では猫の歯肉炎の進行抑制における CaIFN- α の有効性を、第 2 章では若齢猫における歯肉炎の有病率の高さとスピロヘータと歯肉炎の関連性を示した。ネコにおいてスピロヘータは重要なリスクマーカーであり、歯肉炎治療のターゲットとして適している可能性がある。今後は、スピロヘータの減少に伴う歯肉炎症状の変化の調査や、スピロヘータに対する CaIFN- α の有効性の検証が課題となる。ネコにおける CaIFN- α 投与による歯肉炎軽減は、歯周病の多因子性の性質に対する、CaIFN- α の多面的な抗炎症活性による総合的な作用に起因すると考えられた。少なくとも、実際に効果的な症状緩和をもたらし、簡便かつ持続的に投与できる CaIFN- α 製剤は、猫の歯肉炎の治療および予防として期待できる。本研究がネコやヒトを含めた動物の QOL や福祉の向上に寄与できることを願う。

(和文 2,000 字又は英文 800 語程度)

学位論文審査の結果の要旨

氏 名	山木 誠也
審 査 委 員	主 査：山口大学 教授 度会 雅久
	副 査：山口大学 教授 早坂 大輔
	副 査：山口大学 教授 加納 聖
	副 査：鹿児島大学 准教授 安藤 匡子
	副 査：山口大学 准教授 清水 隆
題 目	Studies on therapeutic and preventive methods for feline gingivitis (猫の歯肉炎に対する治療法および予防法に関する研究)

審査結果の要旨：

イヌやネコなどの小動物において、歯周病は最も一般的に認められる口腔疾患であり、2歳までに猫の70%、犬の80%が歯周病に罹患していると言われている。しかし、動物は歯周病に罹患していても外見的な臨床症状をほとんど示さないため、病態が進行したのち抜歯等の治療が必要となる場合が多い。したがって、動物にとって歯周病に対する早期介入や口腔ケアの徹底は極めて重要であるが、ネコは口腔ケアが困難である。そのため、ネコの歯周病の治療または予防手段として、実施が容易で効果的な方法が求められている。そこで本研究では、歯周病の初期段階である歯肉炎に着目し、その制御方法（第1章）と原因微生物（第2章）について検討した。

1. 猫の歯周病の制御法の検討

第1章では、ネコの歯肉炎に対するイヌインターフェロン α (CaIFN- α)の低用量口腔内投与の臨床的有用性を明らかにするため、その効果の程度と持続時間について検討した。CaIFN- α は、イヌにおいては歯肉炎を減少させる効果が認められており、かつ長期的に作用することから、口腔衛生管理手段として臨床的に有用であることが報告されていたが、ネコにおける有用性は不明確であった。13頭のネコをCaIFN- α 投与群と非投与群の2群に分け、投与群においては1ヵ月間のCaIFN- α 製剤の投与を行った。12ヵ月間で7回(0、1、2、3、6、9、12ヵ月時点)観察し、各観察時点において歯肉炎症状、歯垢・歯石の沈着の程度、口臭のそれぞれをスコア化して評価した。その結果、CaIFN- α 投与群において歯肉炎と口臭のスコアが有意に減少した。また、歯肉炎症状の軽減効果は3ヵ月時点まで認められた。口腔衛生管理手段としてハミガキの実施が困難であり適応となりにくいネコにおいて、比較的簡便

に持続できる CaIFN- α の口腔内投与は、ネコの歯肉炎に対する治療および予防手段として有用であると考えられた。

2. 猫の歯周病に関与する細菌の解析

第 2 章では、ネコ特有と考えられる歯肉炎のメカニズムを理解するために、若齢ネコにおける歯肉炎と口腔内スピロヘータの関連を若齢イヌと比較して調査した。ネコやイヌにおいて *Porphyromonas gulae* (*P. gulae*) が歯周病に関連する主な細菌として一般的に認められているが、スピロヘータに関する報告は限定的であった。ネコにおいて、若齢より歯周病の発生が多いことや、歯周病初期にスピロヘータが多く検出されることはいくつかの報告により示唆されていたが、この研究はこれらに関連がある可能性が推察されて開始された。1 歳未満のネコ 68 頭およびイヌ 31 頭について歯肉炎の程度を評価し、それぞれの裂肉歯からプラークを採取した。プラークサンプル中のスピロヘータまたは *P. gulae* を検出するために、特異的プライマーを用いたポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) により 16S rRNA 遺伝子を増幅した。得られたデータは、フィッシャーの正確確率検定および 95% 信頼区間 (95% CI) を用いたオッズ比 (OR) を用いて統計学的に分析した。歯肉炎の有病率は、若齢猫 (92.6%) が若齢犬 (45.2%) よりも有意に高かった。PCR 法による歯肉炎症例のスピロヘータ陽性率は若齢猫で 85.4%、若齢犬で 15.4% であり、*P. gulae* 陽性率は若齢猫で 66.7%、若齢犬で 15.4% であった。いずれの結果も若齢猫では若齢犬より有意に高かった。若齢猫ではスピロヘータが歯肉炎と有意に関連していた (OR = 7.95; 95% CI = 1.17, 53.83; $P < 0.05$) が、*P. gulae* は関連が認められなかった (OR = 2.44; 95% CI = 0.38, 15.66; $P = 0.23$)。これらの結果から、スピロヘータが猫の歯周病の初期段階に関連している可能性が示された。本研究の成果がネコやヒトを含めた動物の QOL や福祉の向上に貢献できると考えられた。

以上により、審査委員一同は博士 (獣医学) の学位論文として十分な価値を有するものと判定した。