

犬の歯肉炎に対するイヌインターフェロン α 製剤投与後の 長期経過観察

山木誠也[†] 八村寿恵 和田慎太郎 大成裏子

小川祐生 鐘ヶ江晋也 網本昭輝

山口県 開業 (アミカペットクリニック：〒755-0023 宇部市恩田町 3-2-3)

(2017年2月13日受付・2017年6月13日受理)

要 約

近年、イヌインターフェロン α の口腔内投与による犬の歯肉炎の軽減効果が確認されているが、臨床的な効果の持続期間は不明である。今回、イヌインターフェロン α 製剤を用いて、臨床例における効果と持続時間について検討を行った。イヌインターフェロン α 製剤は3日に1回の合計10回を1クールとして口腔内に投与した。観察は投与開始から12カ月後まで行い、歯肉炎指数などを評価した。イヌインターフェロン α 製剤を投与した群では歯肉炎の軽減が認められ、投与していない群では最終的に歯肉炎の進行が認められた。臨床例におけるイヌインターフェロン α 製剤の歯肉炎軽減効果は、単独では9カ月持続し、歯磨きによるオーラルケアを併用することで1年以上持続することが明らかとなった。——キーワード：イヌインターフェロン α 、犬、歯肉炎。

-----日獣会誌 70, 589~593 (2017)

歯肉炎は歯周病の初期症状であり、歯の表面に沈着した歯垢中の歯周病原細菌により引き起こされ、犬の疾患の中で最も一般的に認められる [1]。歯肉炎が悪化し炎症が歯周組織へ波及して歯周炎となると、吸収された歯槽骨の復元が困難になることから、歯肉炎に対する早期の治療または予防が求められている。また、犬の口腔内から歯周病原菌の一種として *Porphyromonas* 属菌が頻繁に分離されると報告されている [2]。

I型インターフェロン (インターフェロン α/β) は、口腔内投与によって免疫賦活化作用、抗細菌作用、抗炎症作用を示すことが確認されている [3-5]。近年にも、犬においてイヌインターフェロン α を低用量で口腔内に投与することで、*Porphyromonas* 属菌の数を減少させ、歯肉炎の臨床症状を軽減させることが確認されている [6]。また、歯肉炎軽減効果は、実験的には9カ月程度の持続が確認されているが、臨床的な持続期間は2カ月までしか明確にされていない (インターベリー α 技術資料, 8-10, 14-15, ホクサン(株)/DSファーマアニマルヘルス(株))。

そこで今回は、イヌインターフェロン α 製剤 (インターベリー α [®], ホクサン(株), 北海道/DSファーマア

ニマルヘルス(株), 大阪), (以下, IB α) を用い、臨床例においてIB α を投与した犬を長期的に観察することで、犬の歯肉炎に対する本剤の効果とその持続期間を検討した。

材料及び方法

供試動物：当院に来院した犬の中で、直近3カ月以内にスケーリングなどの歯垢・歯石除去処置を施されていない軽度歯肉炎症例をランダムに18頭選出し、IB α の投与と歯磨きによるオーラルケアを行う群 (グループ1: 5頭, 平均年齢7.6歳齢, 平均体重11.9kg), IB α の投与のみを行う群 (グループ2: 5頭, 平均年齢6.0歳齢, 平均体重5.3kg), 歯磨きによるオーラルケアのみを行う群 (グループ3: 4頭, 平均年齢5.5歳齢, 平均体重4.0kg), 無処置群 (グループ4: 4頭, 平均年齢3.3歳齢, 平均体重10.2kg) の4群に分類した。グループ1, 2において、IB α の投与は3日に1回, 合計10回の投与を1クールとして、1回の投与につき規定量のIB α を少量の水に懸濁後、歯肉全体への塗布を行った。またグループ1, 3において、歯磨きによるオーラルケアは、観察を開始する以前と同様の方法・頻度 (毎日~2日に1回)

[†] 連絡責任者：山木誠也 (アミカペットクリニック)

〒755-0023 宇部市恩田町 3-2-3 ☎ 0836-34-2861 FAX 0836-22-3341 E-mail: info@amicapet.co.jp

表 各項目のスコア及び評価基準

スコア	評価基準		
	歯肉炎指数 (GI)	歯垢・歯石の沈着の程度	口臭の程度
0	歯肉縁に炎症が認められない	沈着なし	臭いを感知しない
0.5	歯肉縁に軽度の炎症が認められる	—	—
1	歯肉縁にはっきりとした炎症が認められる	歯垢・歯石が歯冠1/3以内	臭いを感知するが、悪臭と認識できない
2	歯肉縁にはっきりとした炎症が認められ、かつプロープ等で押すと出血が認められる	歯垢・歯石が歯冠1/3～2/3	かろうじて悪臭と認識できる
3	歯肉縁にはっきりとした炎症が認められ、かつ自然出血が認められる	歯垢・歯石が歯冠2/3以上	悪臭と容易に判定できる
4	—	—	我慢できる強い悪臭
5	—	—	我慢できない強烈な悪臭

で行った。さらに、観察開始前後で口腔内環境が同一になるように、歯肉炎に効果を及ぼす可能性のある抗生物質や他のインターフェロン製剤の試験期間中の使用は禁止し、給餌内容にも変化がないように注意した。

観察と評価：観察は、IBα投与開始時と投与後1, 2, 3, 6, 9, 12カ月時点で行い、歯肉炎指数 (GI) や歯垢・歯石の沈着の程度、口臭の程度について、これまでに報告されている評価法を改変して作成したスコア (表) に基づいて評価した [7-9]。なお、GI や歯垢・歯石の沈着の程度に関しては左右上下の犬歯と裂肉歯の頬側面 (1頭につき計8カ所) における評価を行った。また、口臭は獣医師が診察台上の犬の口から10～20cm離れたところから口唇を持ち上げ官能的に評価した。有効性を評価する際には、GI及び歯垢・歯石の沈着の程度に関しては歯単位を、口臭の程度に関しては個体単位を、集計の基礎とし、GIのみWilcoxonの符号付き順位検定を用いて統計学的に解析し、開始時点と各評価時点の比較を行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

成 績

歯肉炎指数 (GI)：グループ1及び2では、いずれもIBα投与後からスコアが徐々に減少し、3カ月の時点で最も低いスコアがみられた (図1, 2)。さらに、グループ1では12カ月の時点まで有意に低いスコアを維持できていた (図1)。一方、グループ2では、9カ月の時点までは有意な低スコアが認められるものの、その後スコアの緩やかな増加がみられ、12カ月の時点でのスコア

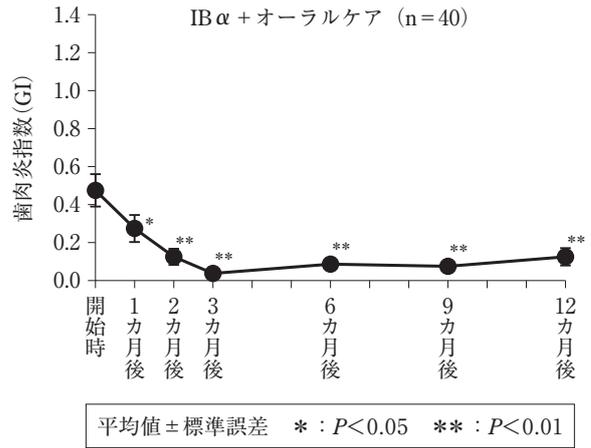


図1 グループ1のGIの推移 (nは歯数)

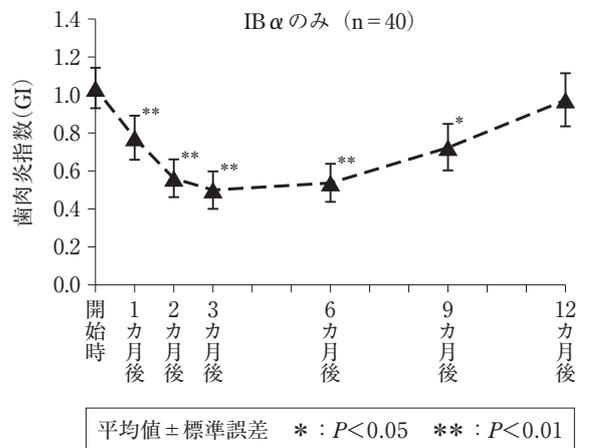


図2 グループ2のGIの推移 (nは歯数)

は開始時と同等の値まで回帰していた (図2)。グループ3では年間を通してスコアに大きな変動はみられず (図3)、グループ4ではスコアが徐々に増加し、投与後9カ月以降で開始時と比較してスコアが有意に高値を示した (図4)。

歯垢・歯石の沈着の程度：すべてのグループでスコアにほとんど変化は認められなかった (図5)。

口臭の程度：IBαの投与のみを行ったグループ2において、IBα投与開始後の1～2カ月でスコアの減少傾向がみられたものの、他のグループも含めて有意差は認められなかった (図6)。

考 察

今回行った実験から、GIにおける各グループの比較により、臨床例においても実験例と同様に、IBα投与による歯肉炎の軽減効果が明確になった。さらに、IBα投与のみを行うグループ2の症例では、歯肉炎軽減効果が十分に発揮される期間は9カ月までであった。また、臨床例では実験例とは異なり、歯磨きによる口腔内衛生管理の有無で差ができることを考慮して各グループを設

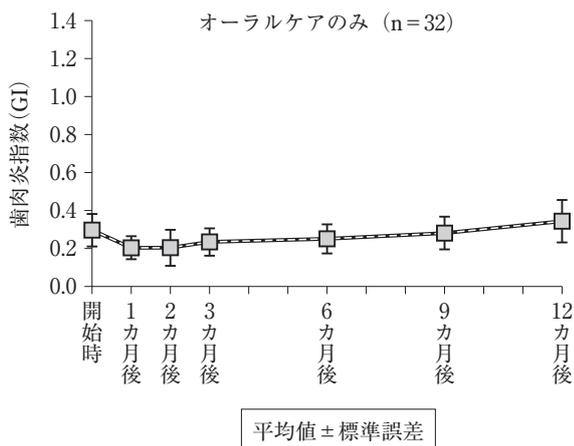


図3 グループ3のGIの推移 (nは歯数)

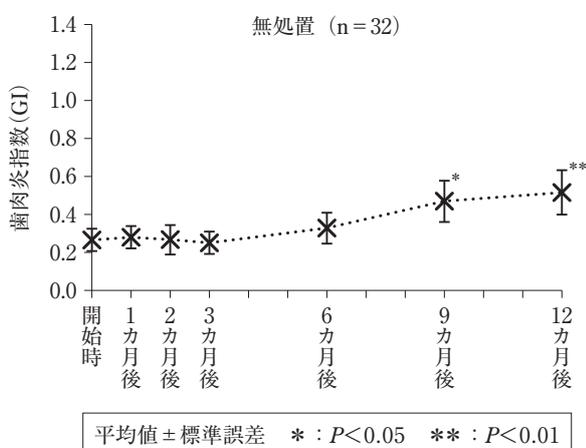


図4 グループ4のGIの推移 (nは歯数)

定したが、IB α と歯磨きによるオーラルケアを併用するグループ1では、結果的に歯肉炎軽減効果が12カ月以上持続することが確認された。

歯磨きによるオーラルケアのみで経過を観察したグループ3では、歯肉炎の進行抑制が可能であったが、歯肉炎の軽減は認められなかった。Harveyら [10] の報告によると、2日に1回以上の頻度で歯磨きを実施した症例では、開始前と比較してGIの減少が有意に認められたとされているが、これらはそれまで実施していなかった個体に対して歯磨きを始めた場合の結果である。今回のオーラルケア群では観察開始前から歯磨きによるオーラルケアを実施しており、観察開始後もそれと同様の方法を継続して行ったことから、グループ1でのGI減少はIB α の影響が大きいと考えられた。

またグループ4において、口腔内の衛生管理に関して何も実施しなければ、12カ月の間で歯肉炎が進行することが示唆された。

歯垢・歯石の沈着の程度については、IB α の投与の有無に関わらずスコアに変化がみられず、また、これまでもIB α では歯垢・歯石の除去効果が確認されてい

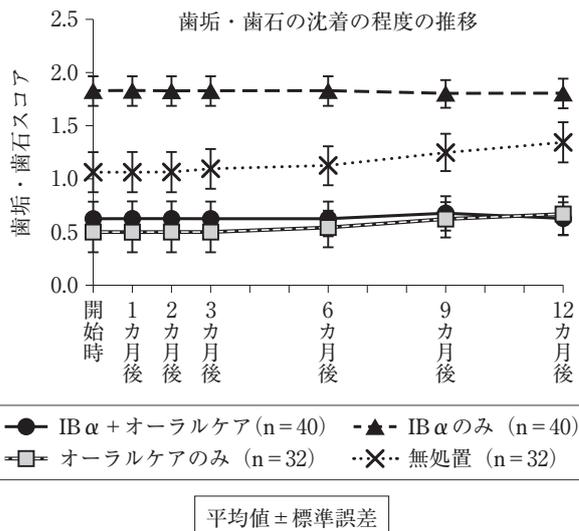


図5 各グループの歯垢・歯石の沈着の程度の推移の比較 (nは歯数)

平均値±標準誤差

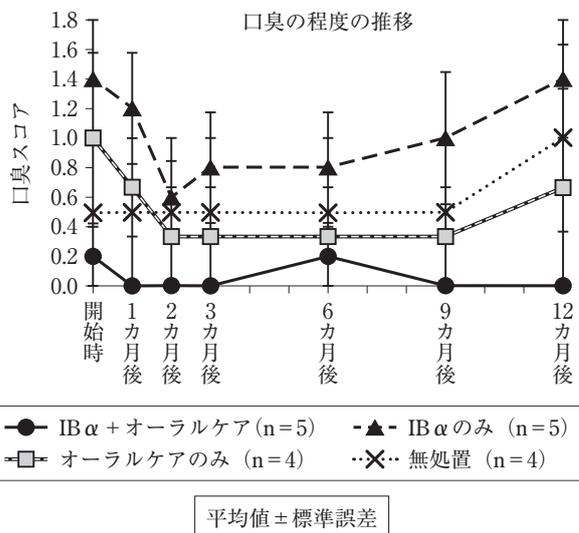


図6 各グループの口臭の程度の推移の比較 (nは頭数)

平均値±標準誤差

かった。しかし、歯石の沈着は歯周病の原因となる歯垢の沈着を促進させる [1]。そのため、歯石が蓄積している症例においてIB α を使用する場合は、まず歯垢・歯石除去処置を行うことが適切だと思われる。

口臭は、歯周病原因菌である *Porphyromonas* 属菌などの細菌が産生する揮発性硫黄化合物が原因の一つであると考えられており、*Porphyromonas* 属菌の減少により口臭も減少するように推測される [11, 12]。しかし今回は、観察個体数が少なかったこと、歯肉炎の程度が比較的軽度なものが多かったことなどから、IB α の投与による口臭軽減傾向はみられたものの、有意差は確認できなかったものと推察された。口臭については、さらなる検討が必要であると考えられた。

1990年には3歳以上の犬の約85%は歯周病に罹患しているという報告があり、これまでに広く周知されていた[13]。しかし2013年には、小型犬や猫では5カ月齢～2歳齢の間に発育期の歯の異常あるいは歯垢や歯石の沈着により、また、ホームデンタルケアを行っていない小型犬では9カ月から、歯周病を発症する可能性があることが記載されている[14]。

歯周病は、臨床症状がはっきりと現れてからでは病態も重症化していることが多いことから、歯周病の初期状態である歯肉炎の段階で早期発見し早期治療すること、あるいは予防的歯科処置を行うことが大切となる。また、歯周病原細菌とされている*Porphyromonas*属菌は、歯周病がほとんど認められない2歳以下の子犬の約30%で口腔内から検出されており、加齢や歯垢・歯石の蓄積などの要因でその割合が増加するとされている[15, 16]。

これらをふまえると、歯肉炎の発症が危惧される1歳程度あるいはさらに幼少期から、口腔衛生に留意する必要がある。IB α はまだ歯肉炎が重症化していない1歳以下から使用することができ、定期的に追加投与を行うことで、歯肉炎の早期治療や予防を目的とした使用も実施可能であると考えられた。さらに歯磨きによるオーラルケアと併用することで、より持続的な効果が期待できると思われる。本剤を予防的に継続して使用する場合には、歯磨きによるオーラルケアを行う犬では12カ月に1クール、行わない犬では6～9カ月に1クールの間隔で、IB α の追加投与が望ましいと考えられた。

引用文献

- [1] Harvey CE : 歯周病の管理 : 選択肢の理解, 犬と猫の歯科学, 藤田桂一 訳, 第1版, 49-64, インターズー, 東京 (2006)
- [2] Yamasaki Y, Nomura R, Nakano K, Naka S, Matsumoto-Nakano M, Asai F, Ooshima T : Distribution of periodontopathic bacterial species in dogs and their owners, *Arch Oral Biol*, 57, 1183-1188 (2012)
- [3] Pedretti E, Passeri B, Amadori M, Isola P, Di PP, Telera A, Vescovini R, Quintavalla F, Pistello M : Low-dose interferon- α treatment for feline immunodeficiency virus infection, *Vet Immunol Immunopathol*, 109, 245-254 (2006)
- [4] Malireddi RK, Kanneganti TD : Role of type I interferons in inflammasome activation, cell death, and disease during microbial infection, *Front Cell Infect Microbiol*, 3, 77 (2013)
- [5] Guarda G, Braun M, Staehli F, Tardivel A, Mattmann C, Förster I, Farlik M, Decker T, Du Pasquier RA, Romero P, Tschopp J : Type I Interferon Inhibits Interleukin Production and Inflammasome Activation, *Immunity*, 34, 213-223 (2011)
- [6] Ito A, Isogai E, Yoshioka K, Sato K, Himeno N, Gotanda T : Ability of Orally Administered IFN- α 4 to Inhibit Naturally Occurring Gingival Inflammation in Dogs, *J Vet Med Sci*, 72, 1145-1151 (2010)
- [7] Eubanks DL : Periodontal Disease Assessment, *J Vet Dent*, 27, 58-60 (2010)
- [8] 上田五男 : 疫学, 口腔衛生学, 中尾俊一 他編, 第1版, 59-88, クインテッセンス出版, 東京 (1990)
- [9] 宮崎秀夫, 荒尾宗孝, 岡村和彦, 川口陽子, 豊福 明, 星 佳芳, 八重垣健 : 口臭症分類の試みとその治療必要性, *新潟歯会誌*, 29, 11-15 (1999)
- [10] Harvey C, Serfilippi L, Barnvos D : Effect of Brushing Teeth on Plaque and Calculus Accumulation, and Gingivitis in Dogs, *J Vet Dent*, 32, 16-21 (2015)
- [11] Culham N, Rawlings JM : Oral Malodor and its Relevance to Periodontal Disease in the Dog, *J Vet Dent*, 15, 165-168 (1998)
- [12] Hardham J, Dreier K, Wong J, Sfintescu C, Evans RT : Pigmented-anaerobic bacteria associated with canine periodontitis, *Vet Microbiol*, 106, 119-128 (2005)
- [13] Emily P, Penman S : Periodontal Disease, Dental Prophylaxis and Minor Periodontal Surgery, *Handbook of Small Animal Dentistry*, 35-51, Pergamon Press, Oxford (1990)
- [14] Holmstrom SE, Bellows J, Juriga S, Knutson K, Niemiec BA, Perrone J : 2013 AAHA Dental Care Guidelines for Dogs and Cats, *J Am Anim Hosp Assoc*, 49, 75-82 (2013)
- [15] Hirai N, Shirai M, Kato Y, Murakami M, Nomura R, Yamasaki Y, Takahashi S, Kondo C, Matsumoto-Nakano M, Nakano K, Asai F : Correlation of Age with Distribution of Periodontitis-Related Bacteria in Japanese Dogs, *J Vet Med Sci*, 75, 999-1001 (2013)
- [16] Allaker RP, de Rosayro R, Young KA, Hardie JM : Prevalence of *Porphyromonas* and *Prevotella* species in the dental plaque of dogs, *Vet Rec*, 140, 147-148 (1997)

Long-term Follow-up Study after the Administration of Canine Interferon- α
Preparation for Gingivitis in Dogs

Seiya YAMAKI[†], Hisae HACHIMURA, Shintaro WADA, Atsuko OONARI,
Masao OGAWA, Shinya KANEGAE and Akiteru AMIMOTO

**Amica Pet Clinic, 3-2-3 Onda-cho, Ube-shi, 755-0023, Japan*

SUMMARY

Recently, a canine interferon- α preparation had been demonstrated to alleviate gingivitis in dogs when applied to the gums, but the durability of the treatment effect was unknown. In this study, the efficacy and durability of the preparation's effect was examined in animals with clinical gingivitis. The canine interferon- α preparation was applied to the gums once every 3 days for 30 days and gingival inflammation was evaluated using the gingival index in each dog for 12 months after the start of treatment. Gingivitis was alleviated in dogs receiving canine interferon- α and aggravated in dogs not receiving canine interferon- α . The symptomatic benefit of canine interferon- α persisted for nine months when used alone and for one year or more when used in combination with oral care by tooth brushing. — Key words : canine interferon- α , dog, gingivitis.

[†] *Correspondence to : Seiya YAMAKI (Amica Pet Clinic)*

3-2-3 Onda-cho, Ube-shi, 755-0023, Japan

TEL 0836-34-2861 FAX 0836-22-3341 E-mail : info@amicapet.co.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 70, 589 ~ 593 (2017)