

口腔内スピロヘータが確認された犬の歯周炎に対する アジスロマイシンの効果

坂田好美^{1)†} 王宝禮²⁾

1) 福岡県 開業 (坂田犬猫病院: 〒838-0068 朝倉市甘木1368-12)

2) 大阪歯科大学細菌学講座 (〒573-1121 枚方市楠葉花園町8-1)

(2017年3月19日受付・2017年9月7日受理)

要 約

口腔スピロヘータは歯垢に存在し、位相差あるいは暗視野顕微鏡下では特徴的な形態並びに運動性によってスピロヘータは容易に区別される。犬における歯周病の原因菌の一種として考えられている。本研究は歯周炎を伴う犬(平均8.4歳, 33頭)の歯垢を、位相差顕微鏡を用いて観察した。歯周炎で、高値に検出される口腔内スピロヘータが観察された症例に対してマクロライド系抗菌薬アジスロマイシンを7日間経口投与により臨床効果を検討した。その結果、口腔内スピロヘータは本実験で減少することが明らかとなった。そして、投薬前後に比較して、歯肉炎、歯垢付着、口臭の改善が認められた。以上から、口腔内スピロヘータが認められた歯周炎に対して、アジスロマイシンの投与は有効であると考えられた。——キーワード: アジスロマイシン, 口腔内スピロヘータ, 歯周病。

-----日獣会誌 70, 659~662 (2017)

歯周病は複数の病原微生物と生体反応が複雑に関係している細菌感染症で、バイオフィーム感染症の1つでもあり犬に非常に多い疾患である。

口腔内細菌は、バイオフィームの中で共生しているものも多く、細菌がバイオフィームを形成すると100~1,000倍の薬剤耐性を示す [1] との報告がある。そのため、抗菌薬投与による歯周病治療は難しいとされている。しかし、アジスロマイシンはバイオフィーム内の細菌のクオラムセンシングを抑制し、バイオフィーム溶解能を有し、薬剤の良好な組織、体液移行性を有する抗菌薬である [2]。特に感染組織においては高い有効濃度を示し、口腔内スピロヘータなどの歯周病関連細菌に対して有効に作用し [2]、歯周病の併用療法として用いられている。

今回、指標細菌とした口腔内スピロヘータは、顕微鏡下の歯垢検査で形態観察でき、すべて *Treponema* spp. に分類される細菌である [3]。免疫機能抑制能や細胞毒性、細胞死など種々の病原因子を持っている。そして歯周病の重症度と検出量の相関も認められている [4]。

そこで本研究は、歯周病症状があり、口腔内のスピロ

ヘータがみられた症例、犬33頭に対しスピロヘータに有効性があるマクロライド系抗菌薬アジスロマイシンを投与した。投与開始前と投与終了後で、歯肉炎指数・歯垢付着指数・口臭スコアの変化、口腔内スピロヘータの確認率を調査し、指標とした。それにより犬において、アジスロマイシンによる経口による抗菌薬治療が、歯周病治療に有効の有無を検討した。

材料及び方法

供試検体: 口臭や口の痛みなどの口腔内症状を主訴として当院に来院した症例である。歯垢検査で口腔内スピロヘータが確認された症例中、全身麻酔下での歯周基本治療や歯周外科治療を希望し、投薬の同意が得られた飼い主の犬33頭に対してアジスロマイシンを投与した。種類は、トイ・プードル17頭(平均年齢6.8歳, 雄5頭, 雌12頭), ミニチュア・ダックスフント7頭(平均年齢12.9歳, 雄4頭, 雌3頭), ヨークシャー・テリア3頭(平均年齢8歳, 雄1頭, 雌2頭), チワワ3頭(平均年齢5.7歳, 雄2頭, 雌1頭), 雑種2頭(平均年齢8.5歳, 雌2頭), パピヨン1頭(13歳, 雌)であった。歯

† 連絡責任者: 坂田好美 (坂田犬猫病院)

〒838-0068 朝倉市甘木1368-12

☎0946-23-0221 FAX 0946-21-1203

E-mail: sakatadogcat@yahoo.co.jp

肉炎指数, 歯垢付着指数, 口臭検査試験の結果, 口腔内スピロヘータの確認は, 診断基準 (表1~3) を設定し, アジスロマイシン投与前と投与期間終了後に行い, 判定した。

位相差顕微鏡による確認: 歯垢採取は, 検体を1本のマイクロブラシで, 左右一方の上顎の犬歯と第4前臼歯の歯頸部歯面から各2回往復し採取した。位相差顕微鏡による口腔内スピロヘータの確認は, スライドガラスに歯垢スワブを塗抹しプレパラートを作成した。位相差顕微鏡 (オリンパス BX51・UPC-D2・U-CT30-2・UPLFLN40XPH・U-ECA, オリンパス(株), 東京) を用いた。歯垢の細菌叢は400倍, 800倍で位相差観察を行い, 形態的に口腔内スピロヘータの有無を確認した。位

表1 歯肉炎の判定基準

指数	判定基準
0: 正常	炎症はなく健康な歯肉
1: 軽度の炎症	色の軽度の変化や腫脹
2: 中等度の炎症	発赤・腫脹・潰瘍があるもの
3: 高度の炎症	著しい炎症・腫脹・潰瘍があるもの

*無麻酔下の肉眼的口腔内診査で最も重症の部位を基準とした。

*引用文献 [5] より引用し一部改変。

表2 歯垢の付着の判定基準

指数	判定基準
0: 正常	歯垢・食物残渣がない
1: 軽度の付着	歯垢が歯面 1/3 以下のみ付着
2: 中等度の付着	歯垢が歯面 1/3~2/3 に付着
3: 重度の付着	歯垢が歯面の 2/3 以上に付着

*無麻酔下の肉眼的口腔内診査で最も重症の部位を基準とした。

*引用文献 [5] より引用し一部改変。

相差顕微鏡観察像は静止画, 動画として, 歯科用画像管理・治療コンサルティングソフトウェア (ピコラル, メディア(株), 東京) で保存した。

歯肉炎指数試験: 無麻酔下で歯肉の炎症程度として歯肉炎指数 [5] を測定した (表1)。

歯垢付着指数試験: 無麻酔下で歯垢の付着程度として歯垢付着指数 [5] を測定した (表2)。

口臭検査試験: 口臭の官能検査は, 診断基準 [6] に基づき実施した (表3)。

投薬試験: アジスロマイシン (アジスロマイシン顆粒 10%小児用「KN」100mg/1g, 小林化工(株), 福井) を5~10mg/kg, 7日間連続で1日1回飼い主により投与された。投薬終了後1~2日後に位相差顕微鏡にて歯垢を再検査した。

統計学的評価: 歯肉炎指数と口臭検査の結果に対して, 統計解析アドインソフト (エクセル統計 Bell Curve, (株)社会情報サービス, 東京) を用い, ブルンナー=ムンツェル検定を行った。

結 果

歯肉炎指数: 投薬前の歯肉炎指数は1~3 (平均2.5), 投薬後は0~2 (平均0.6) であった。

表3 口臭官能検査の判定基準

スコア	判定基準
0: 臭いなし	臭覚閾値以上の臭いを感知しない
1: 非常に軽度	臭覚閾値以上の臭いを感知するが, 悪臭と認識できない
2: 軽度	かろうじて悪臭と認識できる
3: 中等度	悪臭と容易に判定できる
4: 強度	我慢できない強い悪臭
5: 非常に強い	我慢できない強烈な悪臭

*引用文献 [6] より引用。

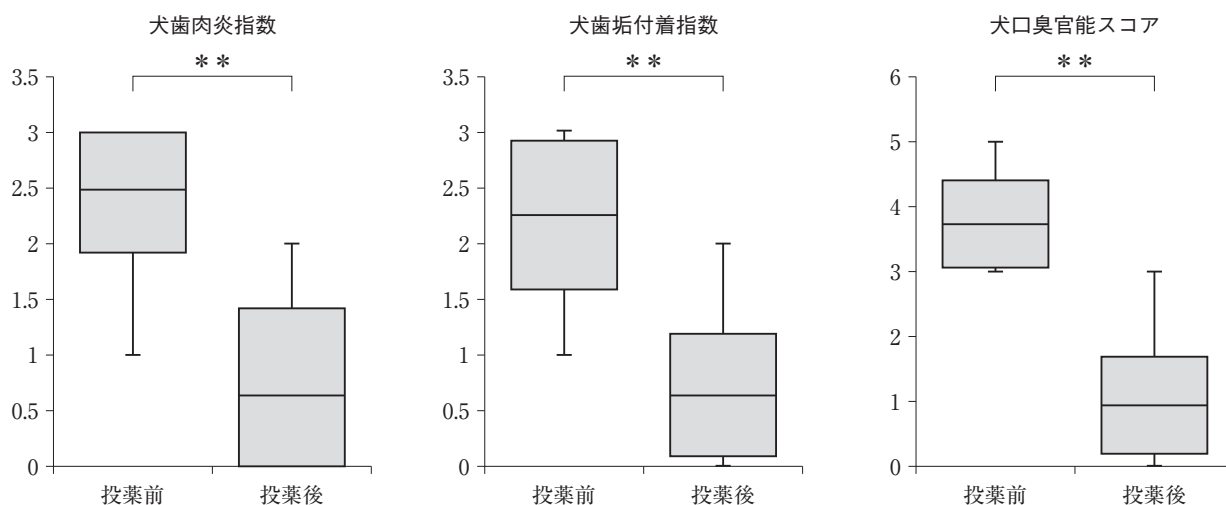


図1 アジスロマイシン投薬前と投薬終了後の犬歯肉炎指数・歯垢付着指数・口臭スコア
ブルンナー=ムンツェル検定を行った。*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ とした。

表4 投薬前後における口腔内スピロヘータの確認数の変化

確認の有無	%	(確認数/総確認数)
-→-	0%	(0/0)
+→-	100%	(5/5)
++→-	60.7%	(17/28)
++→+	39.3%	(11/28)

*犬：総数33頭

*少数(+)：800倍で10視野観察した平均が5菌体以下のもの。

*多数(++)：800倍で10視野観察した平均が5菌体以上のもの。

歯垢付着指数：投薬前の歯垢付着指数は1～3（平均2.2），投薬後は0～2（平均0.6）であった。

口臭検査：投薬前の口臭スコアは3～5（平均3.7），投薬後は0～3（平均1）であった。歯肉炎指数，歯垢付着指数，口臭スコアについてすべて統計学的に有意な改善が認められた（ $P<0.01$ ）（図1）。

口腔内スピロヘータの確認：800倍で10視野観察した口腔内スピロヘータの平均が5菌体以下を少数陽性（+），それ以上を多数陽性（++）とした。33頭中，少数5頭，多数28頭であった。少数から陰性は100%（5/5）であった。多数から陰性は60.7%（17/28），多数から少数は39.3%（11/28）であった（表4，図2）。

歯周病罹患犬へのアジスロマイシン投薬により，歯肉炎，歯垢の付着，口臭が改善され，口腔内スピロヘータが減少した。今回，経口抗菌療法による有害事象は認められなかった。

考 察

近年の研究において歯垢が成熟していくとバイオフィルムの特性を有してくることが示されており，歯ブラシやスクレーピング，ルートプレーニングの機械的除去療法のみでは歯周ポケット内からの細菌の完全排除が難しいことが示されている [3]。八島ら [7] は，歯周病治療の術前のアジスロマイシンの経口投与は，歯周関連細菌に対し特に有効に作用し，口腔内の病原菌数自体を減少させ，菌血症発症を抑制し短期間に歯周ポケット内の細菌叢の改質を効率よく行うことができることを報告した。また，Reviereら [8] は，歯周炎犬に口腔内スピロヘータが多く認められることを報告している。本研究で，犬においても，アジスロマイシンによる経口抗菌療法によって犬の口腔内スピロヘータなどの関連細菌数を減少することができたと推定された。口腔内の歯肉炎指数，歯垢付着指数，口臭官能スコアが著しく改善された。プロービングをはじめとする歯科診察時や治療時の出血の減少と歯肉弁作成時の歯肉切除範囲の減少なども可能になった。実際歯周病治療の問題点として，術中術後の

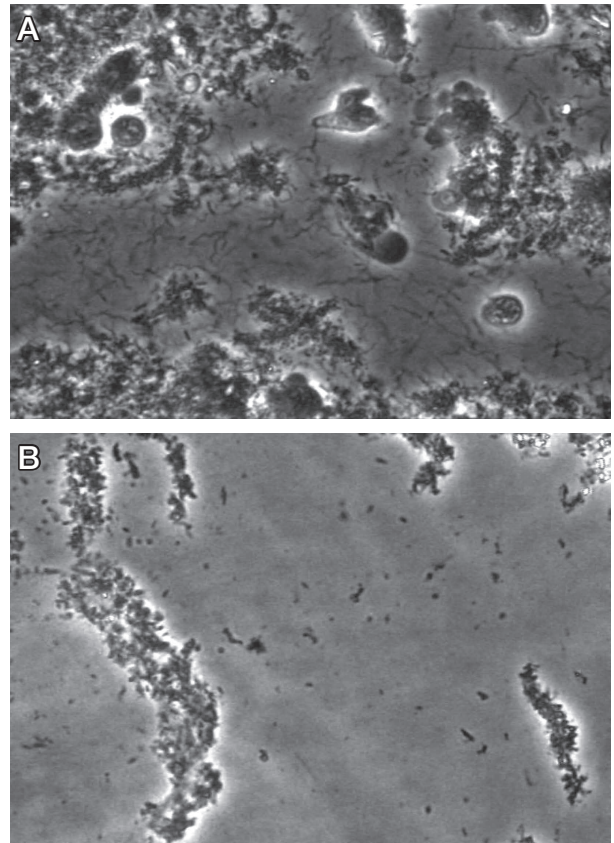


図2 アジスロマイシン投薬前・投薬終了後の歯垢写真

A 投薬前 歯垢：口腔内スピロヘータ（++）

B 投薬終了後 歯垢：口腔内スピロヘータ（-）

（位相差顕微鏡×800）

菌血症リスクが高いこと，また抜歯や粘膜弁作成のための歯肉切除など患者への侵襲が大きいことが考えられる。いっぽう，抗菌薬を使用する欠点の1つには耐性菌の問題がある。人においても耐性菌のリスクは大きい。そのため，重度歯周病か治療抵抗性歯周炎に対して抗菌薬の投与を推奨している [9]。犬においても，軽度な歯肉炎や歯周炎を治療するために抗菌薬の頻繁な投薬や間欠的な仕様は適応と考えられない [11]。しかし，広範な重度な歯周炎の患者に事前に抗菌薬を投与し，歯周治療の時点で組織の炎症を軽減することが可能と考えられる。Nakajimaら [10] は，アジスロマイシンは，微生物学的に臨床的に効果があると報告している。さらに八島ら [7] も，アジスロマイシンが短期的に歯周ポケット内の細菌叢の改善には有効であると報告している。犬においても経口による抗菌薬投与には短期的効果があることは明らかである [11]。また，抗菌薬の投薬後，どの程度の期間状態の維持が可能かは明らかではないため，抗菌薬の薬理作用は一定期間である。それゆえ，改善後の長期的な管理のためには，飼い主にホームケアを一貫して長期間実施する指導をすることが重要である [11]。したがって，抗菌薬の経口抗菌薬療法は，全

身麻酔下での歯周管理と治療後の飼い主によるホームケアとの補助療法的な位置づけである [9]。全身麻酔下での歯周病治療前の経口抗菌薬物療法によって菌血症の軽減にもつながると考えられる。本研究から、犬において、位相差顕微鏡による口腔内スピロヘータの存在を指標とするアジスロマイシンによる経口抗菌薬物療法は、歯周病治療に有効であると考えられた。

最後にお世話になった日本獣医生命科学大学獣医学部 神谷新司教授、福岡県福岡市香椎御開業しのぞき歯科医院 歯学博士 篠崎英一院長、坂田犬猫病院 坂田雷太院長に深謝する。

引用文献

- [1] Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A : The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms, *J Clin Microbiol*, 37, 1771-1776 (1999)
- [2] Wang PL : Roles of Oral Bacteria in Cardiovascular Diseases-From Molecular Mechanisms to Clinical Cases: Treatment of Periodontal Disease Regarded as Biofilm Infection: Systemic Administration of Azithromycin, *J Pharmacol Sci*, 113, 126-133 (2010)
- [3] Chan EC, McLaughlin R : Taxonomy and virulence of oral spirochetes, *Oral Microbiol Immunol*, 15, 1-9 (2000)
- [4] Nordhoff M, Rühle B, Kellermeier C, Moter A, Schmitz R, Brunnberg L, Wieler LH : Association of *Treponema* spp. with canine periodontitis, *Vet Microbiol*, 18, 127, 334-342 (2008)
- [5] 山根義久 : 小動物最新外科学大系 6 消化器系 1, 田川政弘編, 第 1 版, 94, インターズー, 東京 (2008)
- [6] 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, *新潟歯誌* 29, 11-15 (1999)
- [7] 八島章博, 五味一博, 大島朋子 : アジスロマイシンを用いた one-stage full-mouth SRP の効果, *日歯周誌*, 48, 17-27 (2006)
- [8] Reviere GR, Thompson AJ, Brannan RD, McCoy DE, Simonson LG : Detection of pathogen-related oral spirochetes, *Treponema denticola*, and *Treponema socranskii* in dental plaque from dogs, *J Vet Dent*, 13, 135-138 (1996)
- [9] 伊藤公一 : 抗菌療法の基本原則と症例選択, 歯周病患者における抗菌療法の診療ガイドライン 2010, 特定非営利活動法人 日本歯周病学会, 第 1 版, 10-17, 医歯薬出版, 東京 (2011)
- [10] Nakajima T, Okui T, Ito H, Nakajima M, Honda T, Shimada Y, Tabeta K, Akazawa K, Yamazaki K : Microbiological and Clinical Effects of Sitafloxacin and Azithromycin in Periodontitis Patients Receiving Supportive Periodontal Therapy, *Antimicrob Agents Ch*, 60, 1779-1787 (2016)
- [11] Steven E Holmstrom : 歯周病の管理 選択肢の理解, サunders ベテリナリー クリニクス シリーズ Vol. 1 No. 4 犬と猫の歯科学, 藤田桂一監訳, 第 1 版, 49-64, インターズー, 東京 (2006)

The Effect of Azithromycin Treatment on Eriodontitis Caused by Oral Spirochetes in Dogs

Yoshimi SAKATA^{1)†} and Pao-Li WANG²⁾

1) *Sakata Dog and Cat Hospital, 1368-12 Amagi, Asakura, 838-0068, Japan*

2) *Dept. of Bacteriology, Osaka Dental University, 8-1 Kusuhanazono, Hirakata, 573-1121, Japan*

SUMMARY

Oral spirochetes existed in dental plaque and could be clearly distinguished by their characteristic morphology and motility using a phase-contrast or dark-field microscope. Oral spirochetes are considered to be periodontal disease bacteria in dogs. In this study, 33 dogs (average age 8.4 years) suffering from periodontal disease were treated with Azithromycin by oral administration for 7 days. The dental plaque was observed using a phase-contrast microscope and the clinical effect was evaluated. As a result, a decrease in oral spirochetes was shown in this experiment. The results for gingivitis, adhesion of dental plaque and halitosis were improved after medication relative to before medication. These results indicated that treatment with Azithromycin for periodontitis caused by oral spirochetes had a significant effect.

— Key words : Azithromycin, oral spirochetes, periodontal disease.

† Correspondence to : Yoshimi SAKATA (*Sakata Dog and Cat Hospital*)

1368-12 Amagi, Asakura, 838-0068, Japan

TEL 0946-23-0221 FAX 0946-21-1203 E-mail : sakatadogcat@yahoo.co.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 70, 659 ~ 662 (2017)