

組換え型ネコインターフェロン ω での治験

猫カリシウイルス陽性猫の慢性歯肉口内炎に対する
組換え型ネコインターフェロン ω の皮下投与プロトコルの有効性評価

網本昭輝 アミカベッククリニック

松本浩毅 日本獣医生命科学大学

はじめに

猫の慢性歯肉口内炎 (Feline chronic gingivostomatitis: FCGS) については、これまで原因究明、治療法に関する多くの報告がされている。そして、内科的治療に関して、組換え型ネコインターフェロン ω の応用についてヨーロッパを中心に多くの論文が発表されており、ある程度の有効性が示されている。しかし日本では、早期に臨床症状の改善を求め、ステロイド剤による治療を優先している印象を受けている。

昨年、日本国内において組換え型ネコインターフェロン ω (rFeIFN- ω) を使用したFCGSに対する内科的治療の治験を行い、興味ある知見が得られたので、その内容を“Evaluation of the efficacy of the subcutaneous low recombinant feline interferon-omega administration protocol for feline chronic gingivitis-stomatitis in feline calicivirus-positive cats” というタイトルで *Research in Veterinary Science* 121, 2018, 53-58. に発表した。日本の臨床家の目に触れる機会が少ないと思われるので、今回その内容の一部、特に臨床現場で役立つ部分を抜粋して紹介する (詳細は論文を参照していただきたい)。

材料と方法

研究動物

過去の報告に基づき、対象となるFCGSの組み入れ基準を設定した。すなわち、

- ①猫カリシウイルス (FCV) が陽性である。
- ②猫ヘルペスウイルス、猫免疫不全ウイルス (FIV) そして猫白血病ウイルス (FeLV) が陰性である。

- ③1 カ月以上口腔内の炎症を呈している。
- ④コルチコステロイド剤を6週間以上休薬している。
- ⑤消炎鎮痛剤、免疫療法剤、免疫抑制剤を2週間以上休薬している。
- ⑥歯垢や歯石の除去、口腔内へのレーザー照射、抜歯処置後2カ月以上口腔の状態に改善が認められない。また、いくつかの除外項目 (割愛) を設けて、条件に合う猫を治験に用いた。

インターフェロン治療プロトコル

治験には1バイアルあたり10 MUの凍結乾燥インターフェロンが含まれる製剤を使用した。1回当たり1.0 MU/kgの用量で、第1、2週目は3日連続 (day 1、2、3、8、9、10)、残る2週間は週1回 (day 15、22) として、4週間にわたって8回皮下投与した。対照群には、コルチコステロイドを1.0 mg/kgの用量で、rFeIFN- ω と同じスケジュールで皮下投与した (図1)。

臨床症状および口内炎の評価方法

臨床症状および口内炎の程度を、前述の方法と同様に、表1、2のように分類した。観察者間のばらつきのない5施設5名の獣医師が、0、14、21、28日目にそれぞれの症例の評価を行った。

FCVが一定量まで増幅するのに要したPCRのサイクル数(以下、FCVサイクル数)の増加率

治療に伴うFCVのウイルス量の増減を確認するために、治験0日目および28日目に口腔病変・咽頭深部から採取したスワブを用いて、リアルタイムPCR (IDEXX ラボラトリーズ) を実施し、FCVサイクル数の増加率を次の式を用いて算出した。

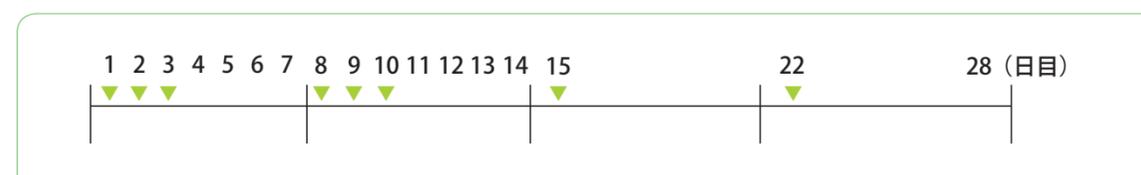


図1 投薬スケジュール
組換え型ネコインターフェロン ω は1回に1.0 MU/kg (FCVI群)、コルチコステロイドは1回に1 mg/kg (FCVC群)でそれぞれ皮下投与した。▼:投薬ポイント。

表1 臨床症状の評価項目と判定基準

評価項目	判定基準
流涎	1:なし 2:軽度 3:中等度 4:重度
開口時の痛み	1:なし 2:やや嫌がる 3:非常に嫌がる 4:威嚇する・咬もうとする
口臭	1:正常 2:悪臭 3:重度の悪臭
下顎リンパ節	1:正常 2:片側のみ腫脹 3:両側の腫脹

表2 口内炎の評価項目と判定基準

評価項目	判定基準
炎症の程度	1:病変なし 2:発赤 3:重度の充血 4:潰瘍性炎症と口腔尾側粘膜の肉芽組織の軽度増殖 5:潰瘍性炎症と口腔尾側粘膜の肉芽組織の中等度増殖 6:潰瘍性炎症と口腔尾側粘膜の肉芽組織の重度増殖
炎症の範囲	1:病変なし 2:全域が0~1 cm ² まで 3:全域が1~2 cm ² まで 4:全域が2~3 cm ² まで 5:全域が3~4 cm ² まで 6:全域が4 cm ² 以上
病変からの出血	1:なし 2:スワブ時に少量出血 3:自然出血

$$\left(\frac{[28日目のFCVサイクル数 - 0日目のFCVサイクル数]}{0日目のFCVサイクル数} \right) \times 100$$

結果

本研究には5施設の動物病院が参加し、組み入れられた合計17頭の猫 (表3) のうち、rFeIFN- ω を13頭 (FCVI群) に、コルチコステロイドを4頭 (FCVC群)

表3 供試猫の年齢、体重、性別そして飼育環境

群	年齢(歳)	体重(kg)	性				飼育環境			
			雄	去勢雄	雌	避妊雌	単頭	多頭	屋内	屋外
FCVI	3.7±1.1	8.3±5.6	2	5	2	4	1	12	13	0
FCVC	4.0±1.1	10.1±2.3	0	4	0	0	0	4	3	1

年齢と体重は平均±標準偏差。
FCVI:インターフェロン群、FCVC:コルチコステロイド群。

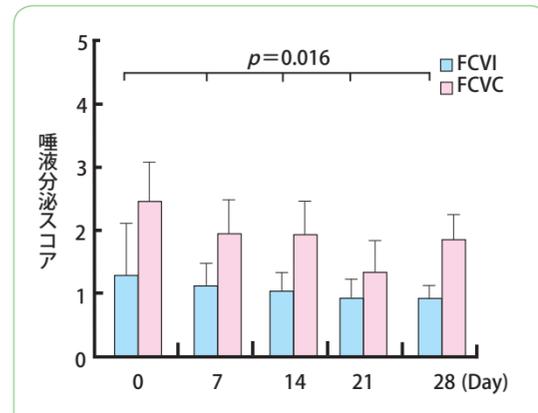


図2 臨床症状(唾液分泌)スコアの変化
FCVI群は群内に有意差を認めましたが、FCVC群では群内に有意差を認めなかった。
FCVI:インターフェロン群、FCVC:コルチコステロイド群。

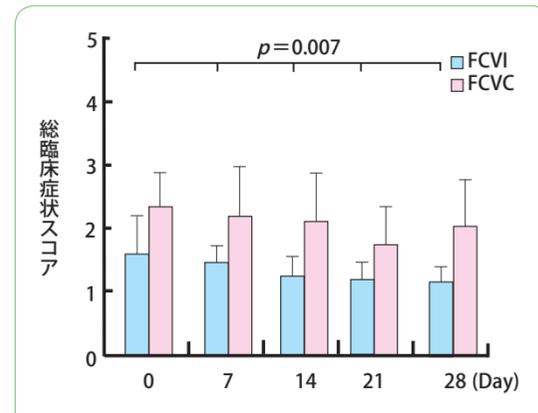


図3 総臨床症状スコアの変化
FCVI群は経時的に低下し群内に有意差を認めましたが、FCVC群では群内に有意差を認めなかった。
FCVI:インターフェロン群、FCVC:コルチコステロイド群。

に投与し、すべての動物が試験プロトコルを完了した。試験開始時の症例背景を表3に示す。試験期間中、いずれの猫においても体重に大きな変化はみられなかった。FCVI群には、抗菌薬を併用した5頭と抜歯処置を受けた1頭が含まれたが、投薬期間中の評価において、いずれの評価項目にも抗菌薬の使用の有無による有意差を認めなかったため、FCVI群は13頭を一群として扱った(表3)。

臨床症状スコア

FCVI群の唾液分泌スコアは1.2±1.0から0.8±0.3に

経時的に低下し、群内に有意差($p=0.018$)を認めた(図2)。また、総臨床症状スコアも1.6±0.8から1.2±0.4に経時的に低下し、群内に有意差($p=0.008$)を認めた(図3)。一方で、FCVC群ではいずれのスコアにも群内に有意差は認められなかった。

口内炎スコア

FCVI群では、炎症の程度は3.0±1.0から2.1±0.7、炎症の範囲は2.8±0.9から2.0±0.6に、総口内炎スコアは2.6±0.6から1.8±0.4にそれぞれ経時的に低下し、群内に有意差(それぞれ $p=0.03$ 、0.007、0.003)を認め

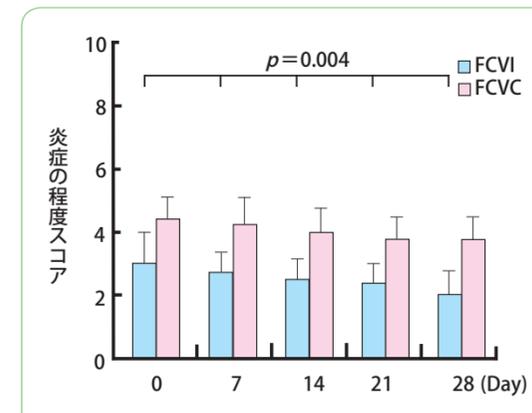


図4 炎症の程度スコアの変化
FCVI群は経時的に低下し群内に有意差を認めましたが、FCVC群では群内に有意差を認めなかった。
FCVI:インターフェロン群、FCVC:コルチコステロイド群。

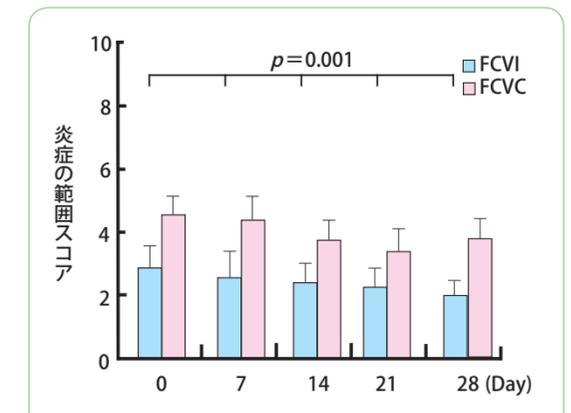


図5 炎症の範囲スコアの変化
FCVI群は経時的に低下し群内に有意差を認めましたが、FCVC群では群内に有意差を認めなかった。
FCVI:インターフェロン群、FCVC:コルチコステロイド群。

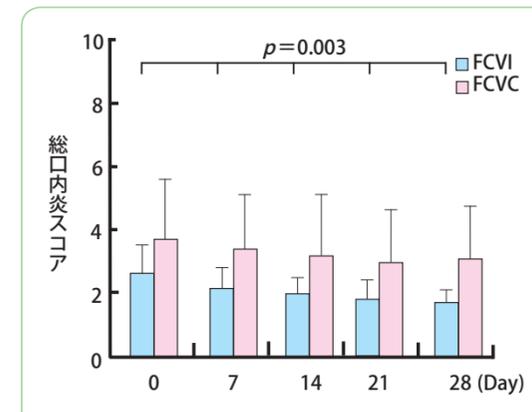


図6 総口内炎スコアの変化
FCVI群は経時的に低下し群内に有意差を認めましたが、FCVC群では群内に有意差を認めなかった。
FCVI:インターフェロン群、FCVC:コルチコステロイド群。

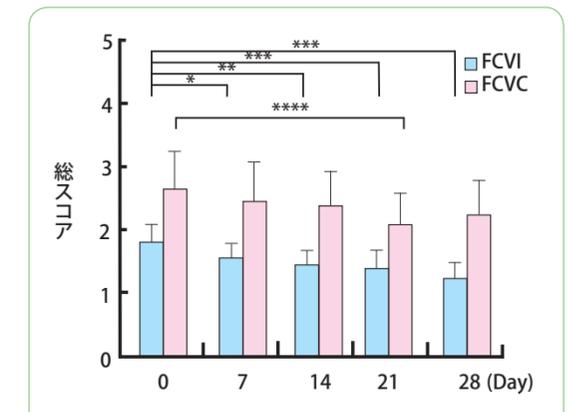


図7 総スコアの変化
FCVI群は経時的に有意な低下を認めましたが、FCVC群では0日と21日の間でのみ有意差を認めた。
FCVI:インターフェロン群、FCVC:コルチコステロイド群。
*: $p=0.006$ 、**: $p=0.003$ 、***: $p=0.002$ 、****: $p=0.023$ 。

た(図4~6)。一方で、FCVC群ではいずれのスコアにおいても有意差は認められなかった。

総スコア(臨床スコア+口内炎スコア)

FCVI群では、0日目の1.8±1.0から28日目の1.3±0.3まで経時的に有意(それぞれ $p=0.006$ 、0.003、0.002、0.002)に低下したが、FCVC群では、0日目と21日

の間だけに有意差($p=0.023$)が認められた(図7)。

FCVサイクル数の増加率

サイクル数とは、増幅させたRNAがある量に達するためにPCRを何サイクル行ったかで最初に存在したRNA量を推し量るものである。RNAの初期量が多いほど少ないサイクル数で産物を増やすことができ、反対に

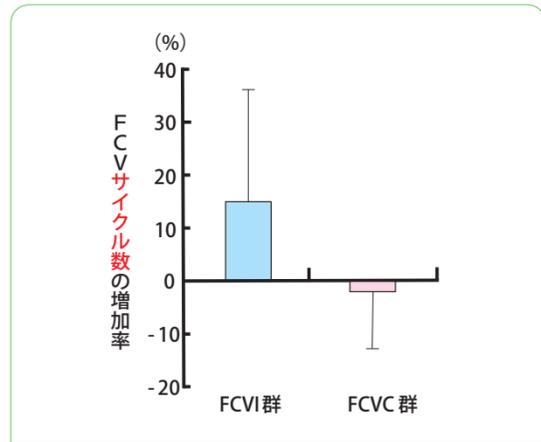


図8 リアルタイムPCRで得られたFCVサイクル数の増加率
増加率は[28日目のFCVサイクル数 - 0日目のFCVサイクル数] / 0日目のFCVサイクル数 × 100 の式から求めた。サイクル数の増減から、FCVのウイルス量はFCVI群では減少したが、FCVC群では減っていないことが示された。
FCVI: インターフェロン群、FCVC: コルチコステロイド群。

サイクル数が大きいほどサンプルのRNAの初期量が少ないといえる。

ベースラインのFCVサイクル数は、FCVI群で 30.9 ± 4.6 サイクル、FCVC群で 32.0 ± 3.7 サイクルであり、2群間に有意な差は認められなかったが、28日目の増加率は、FCVI群は 13.2 ± 24.1% であったのに対し、FCVC群では -2.1 ± 9.7% であり、FCVI群ではrFeIFN-ω投与によりウイルス量が減少したことを意味している (図8)。

FCVI群における評価スコアの改善率とFCVサイクル数の増加率との関係

FCVサイクル数の増加率と口内炎の範囲、総口内炎スコアそして総スコアの改善率との間の相関係数がそれぞれ 0.578、0.570 ならびに 0.568 であり、中等度の正の相関が認められた (表4)。

考察

本研究の結果から、FCV陽性の猫の慢性口内炎(FCGS)症例において、rFeIFN-ωの皮下投与がFCVの増殖を阻害することによって治療効果を発揮したと推察できた。この効果は、FCGSに対するrFeIFN-ωの有効

表4 口内炎評価項目の改善率とFCVサイクル数増加率の関係

評価項目	相関係数	P値
流涎	0.4	>0.05
開口時の痛み	0.4	>0.05
口臭	0.4	>0.05
下顎リンパ節	0.2	>0.05
総臨床症状スコア	0.5	>0.05
炎症の程度	0.6	>0.05
炎症の範囲	0.6	0.039
病変からの出血	0.4	>0.05
総口内炎スコア	0.6	0.042
総スコア	0.6	0.043

性に関する過去の報告を裏付けるとともに、今後この疾患を治療するうえで大きな根拠となる。

また、抗菌薬の使用の有無では各評価項目のスコアに有意差は認められなかったことから、抗菌薬で臨床的改善を示さないFCGSに対して、rFeIFN-ωの皮下投与は有効である可能性が示唆された。

FCVC群のベースラインスコアはFCVI群よりも高かったが、FCVC群ではいずれのスコアも有意な変化は認められなかった。コルチコステロイドの用法はrFeIFN-ωと同じスケジュールでは効果を発揮できない可能性がある。しかし、リアルタイムPCRの結果から、コルチコステロイドはFCVの増殖を阻害できなかったため、コルチコステロイドは効果的な対症療法であるが、根治的治療にはなり得ないことを示唆している。

今回のプロトコルにより、FCGSの臨床症状および口内炎が有意に改善された。ただし、本研究はサンプルサイズが小さく、他のウイルスに混合感染している例は含まれていないため、すべての症例に大きな改善が得られるとは限らない点について注意を要する。大切なことは、目に見える大きな改善が得られなくても、rFeIFN-ωはFCVに対する抗ウイルス作用が期待できることであり、臨床状態に対する効果が弱い場合でも用法を検討しなが

ら、あるいは他の治療方法を併用しながらでもrFeIFN-ω投与は継続すべきであると考ええる。

FCGSに対する注射以外のrFeIFN-ωの投与方法として、糖尿病を併発した症例にコルチコステロイドの代わりに 0.1 MU/頭のrFeIFN-ωを経口投与した例や、FCV陽性のFCGSに対しrFeIFN-ωを 0.1 MU/頭で口腔粘膜の病変部に毎日塗布したところ、口腔尾側(後部)粘膜炎および歯槽・頬粘膜炎などの臨床病変の有意な改善がみられた例などの報告があり、症例の病状に合わせて皮下注射と経口投与などを併用できる可能性もある。

今回の研究ではプロトコル終了後の経過を追跡したデータは掲載されていないが、完治が得られない場合には、多くの報告で示されているように再度のrFeIFN-ω

治療、他の内科的治療、あるいは外科的治療が行われていない場合は外科的治療を行うなどのさらなる処置が必要である。

結論

FCV陽性のFCGS症例にrFeIFN-ωを1回当たり 1.0 MU/kgで、第1、2週目は3日連続(day 1、2、3、8、9、10)、残る2週間は週1回(day 15、22)のプロトコルで4週間にわたって8回皮下投与すると、抗FCV作用により臨床症状および口内炎が有意に改善される可能性が高い。

本研究から示されるポイント

- ・本研究では猫カリシウイルス(FCV)陽性の猫慢性歯肉口内炎(FCGS)の猫にrFeIFN-ωを1.0 MU/kgの用量で、第1、2週目は3日連続(day 1、2、3、8、9、10)、残る2週間は週1回(day 15、22)、4週間にわたって8回皮下投与した。
- ・本研究のプロトコルで、rFeIFN-ω投与により総臨床症状スコア、総口内炎スコア、総スコアに有意な改善が認められた一方で、今回の投与方法でのコルチコステロイド投与群では群内に有意差は認められなかった。
- ・rFeIFN-ωの皮下投与が、FCVの複製を阻害すること

によって治療効果を発揮することが示唆された一方で、コルチコステロイドは対症療法としては効果的だが、FCV増殖阻害の根治的治療としては役立たないことが示された。

- ・本研究のプロトコルは、抗菌薬で臨床的改善を示さないFCGSに対しても有効である可能性がある。
- ・本プロトコルで改善がみられない場合、もしくはその後の再発に対しては再度プロトコルに準じた治療を行うか、他の内科的治療を併用するか、外科的治療を考慮すべきである。

原著
Matsumoto H, Teshima T, Iizuka Y, Sakusabe A, Takahashi D, Amimoto A, Koyama H. Evaluation of the efficacy of the subcutaneous low

recombinant feline interferon-omega administration protocol for feline chronic gingivitis-stomatitis in feline calicivirus-positive cats. *Res Vet Sci* 121. 2018. 53-58. doi: 10.1016/j.rvsc.2018.10.003. [Epub]

筆者プロフィール

網本昭輝
AKITERU AMIMOTO
アミカペットクリニック

人は年齢に応じてすべきことが変わってくる、という言葉聞いたことがあります。最近“なるほど”と思うことがあります。さて、私は今後どう変わっていくのでしょうか？

筆者プロフィール

松本浩毅
HIROTAKA MATSUMOTO
日本獣医生命科学大学
獣医内科学研究室准教授

カリシウイルスが関与する猫の慢性歯肉口内炎に対する特効的な治療方法は確立されていません。今回の報告が臨床の一助となれば幸いです。