

家庭犬の予防医療に関する研究

Studies on preventive medicine for family dogs

日本獣医生命科学大学

川原井 麻子

(指導教授：新井敏郎)

Nippon Veterinary and Life Science University

Asako Kawarai-Shimamura

(Supervised by Toshiro Arai)

目 次

序 論	1
第 1 章 ペット保険データによる犬の疾患統計	
1-1 はじめに	6
1-2 国内のペット保険データ	7
1-3 結果と考察	10
1-4 海外の疾病罹患率との比較	21
1-5 結果	23
1-6 考察	25
1-7 小括	28
第 2 章 犬の異物誤飲リスク要因の探索	
2-1 はじめに	29
2-2 異物誤飲発生状況	31
2-3 行動解析システムを活用したリスク要因の探索	41
2-4 考察	43
2-5 小括	49
第 3 章 犬の腫瘍罹患状況と乳腺腫瘍早期診断マーカーの探索	
3-1 はじめに	50
3-2 腫瘍罹患状況	50
3-3 乳腺腫瘍の犬におけるガン関連遺伝子発現量と 病理診断の関連	56
3-4 考察	63
3-5 小括	67

第4章	アディポネクチンの新規早期診断マーカーとしての可能性	
4-1	はじめに	68
4-2	材料と方法	69
4-3	結果	70
4-4	考察	72
4-5	小括	74
総括		75
文献		79
謝辞		94
英文要旨		95

序 論

1. 予防の社会的構造

予防は、ヒトが社会性動物であるがゆえに生まれたシステムである。ヒトの持つコミュニケーションは、時間的および空間的に同時に存在する相手に限定される会話のようなコミュニケーションにとどまらず、絵や文字として残すといった時間を越えたコミュニケーション、さらに、電気の活用によって電話・電報、今日では携帯電話・ファクシミリ・インターネットといった空間を越えたコミュニケーションに進化してきた。動物は、痛い、苦しいといったネガティブな経験をすると、その経験を繰り返さないように学習し、それを回避する行動をとる(八木,1975)。それに加えてヒトの場合は、高いコミュニケーション能力によって他の個体の経験を知り、それを自分の体験のように共通認識できる。その共通認識によって、ネガティブな経験をした本人だけでなく周りも一緒に、同じ経験を繰り返さないために「予防」につながる行為が積み重ねられる。

一方、どんな生命も生まれた時点で 100%いつかは死に至るという事実がある。この観点から考えると予防の最終目標は、病気もケガも老衰もせずに死なないことではなく「よりよく生きる」ことと考えるべきである。疾患関連因子の疫学調査、ワクチンや疾患早期診断法の開発などの予防研究とその応用が社会全体で進めば、痛い、苦しいといったネガティブな経験を軽減できる。しかし、生きている以上ネガティブな経験をゼロにすることはできない。したがって、苦痛を伴う悲しい、悔しいといった感情もゼロにはできない。この人間らしい悲しみや悔しさは、自分もしくは誰かへの愛情や期待から生まれ、「よりよく生きる」ための新たな予防手段が生み出され、広まることにつながる。また、その対象は種を越えた家族になりえる。家庭動物医療においても、その動物の命を助けたいというヒトの愛情が起点となることだが、「Bond-Centered Practice (絆中心の医療)」と再認識されており (Ormerod, 2008)、予防医療はその手段として年々その重要性が高ま

っている。

具体的に予防は狭義の意味である「予め防ぐ」という行為そのものに限らず、社会活動のひとつとして存在しており、予想・予測・予報などの行為を含む。それぞれの行為に対して、動物医療においては以下の関連3分野が各ステップにおいて重要な役割を果たしていると考えられる。

ステップ 1. 「予想」の宝庫である臨床

臨床現場は、本人や他人の観察および経験に基づいた「予想（＝予め想う）」に溢れている。それらの主観は、仮説（リサーチクエスチョン）として予防活動の発端となり、研究や啓発活動につながっていく。近年では、コンピューターにより膨大なビックデータからの予想が可能となり、データマイニングとして盛んとなっている。

ステップ 2. 「予測」につなげるための研究

何かを具体的に「予測」するためには、科学的根拠を必要とし、そのためにデザインされた研究が実施される。より多くのデータを様々な角度から分析し（疫学研究）、実際に試し（実験的研究）、検証を重ね、対照群との比較などによって客観的に実験の経緯を把握する。研究者は、過程で得た知見をそのプロセスも含め論文などに記録し公共化する。その知見は、それぞれの分野に有効活用され、時として批判的に厳密な評価を得た後、続く研究に活かされ、社会全体の知はさらに高まる。

ステップ 3. 「予報」を告げる広報

予測された情報をもとに、具体的にヒト・モノ・カネといった要素が用意され、効果的に様々な立場から広く「予報」していくことで、より多くの人々が適切な手間、コストをかけて「予め防ぐ」行為を行うようになる。社会的にこの体制が整い、社会を構成する各個人に受け入れられてはじめて予防が実現することになる。それ故、広報（Public

Relations) には、教育や啓発といった概念も含まれる。

以上の3ステップそれぞれに関わる専門家同士がお互いの役割を尊重しあいながら連携（分業と協力）していくことで、初めて予防が実現する。また、予防には時間や金銭負担などがかかるので、その効果検証が重要である。効果予測方法としては、予防普及の有無で比較することは現実的に困難であるため、シミュレーションは効果的である。客観的な予測によって計画（Plan）された予防方法を実際に社会に広め（Do）、その効果を見直し（Check）、再度行動に移す（Act）という、いわゆるPDCAマネジメントサイクル(Deming, 1986)に則り、実行していく必要がある。

2. 発症予防と重症化予防

予防は、その内容によって発症予防と重症化予防とに分けられる（図1）。

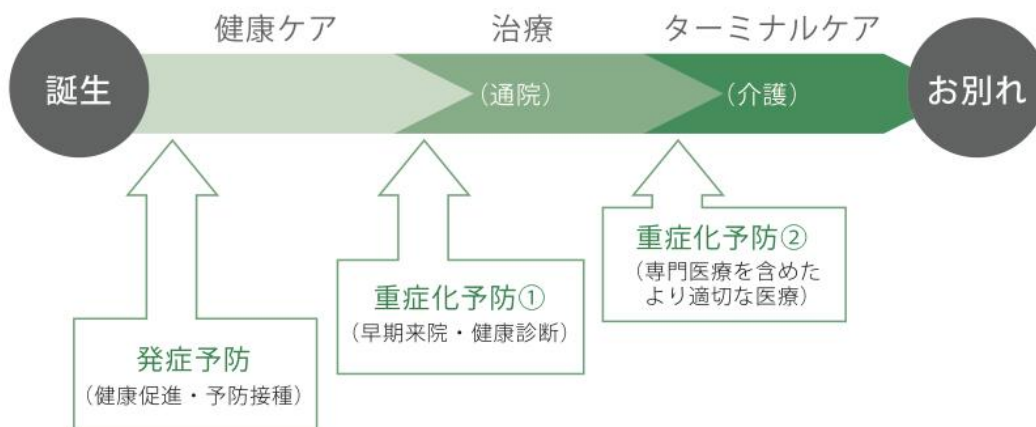


図1：発症予防と重症化予防（アニコム家庭どうぶつ白書 2012）

発症予防は、発症しないように予防を行うことにより、健康増進を図る。重症化予防として、市民の意識向上や保険加入等による早期来院、健康診断による早期発見および早期治療など、より適切な治療の

実施が必要である。

家庭動物医療では、現在、発症予防はワクチネーションや駆虫薬が主流で、対象となる疾患は一部の感染症に限定されている。一方で、動物病院や企業の啓発により、定期的な健康診断もようやく飼い主に浸透してきたところである。しかし、動物種差の解析などが不十分で、その値の意義が獣医師や飼い主に十分に理解されているとは言い難い。そこで、当研究室では、飼育犬の血液代謝パラメータ値測定 (Li et al, 2012)、犬と猫のリポ蛋白質コレステロールプロファイル解析 (Muranaka et al, 2011)、犬種による代謝パラメータ基準値の違い (Mori et al, 2010, 2013) などの研究を行い、検診の意義を高め、より適正な解釈ができるよう研究会等の体制整備に努めて来た。

以上から、本論文では、4つの章に分け、具体的な動物の疾病予防への取り組みについて、新たな獣医療の方向性を示すことを目指した。第1章では、筆者が制度立ち上げから関わり、本邦で初めて確立したペット保険について、実際の予防獣医学への貢献について検証し、ペット保険データによる疾患統計をまとめ考察した。第2章では、発症予防の取り組み例として、家庭犬の誤飲リスク要因を探索した。第3章では、重症化予防を目的とし、家庭犬の乳腺腫瘍マーカー探索を行い、乳腺腫瘍の発生状況の調査、乳腺腫瘍の犬における腫瘍関連遺伝子発現量と病理診断の関連を調べた。第4章では、アディポネクチンの犬乳腺腫瘍における血中濃度の変動を調べた。従来、アディポネクチンは肥満との関連が研究されてきたが、腫瘍でも血中濃度の変動がみられることが明らかになってきているため、犬乳腺腫瘍の予防診断マーカーとなる可能性を検討した。

第 1 章 ペット保険データによる犬の疾患統計

1-1 はじめに

医療サービスを受けるには、必ず経済的負担を伴う。例えば、ある病気に対して 20 万円で治せる病気があったとする。安心のために 20 万円を貯金して用意おくべきとなるが、その病気になればその用意は無駄になる。一方、その病気になるリスクが、過去のある集団の疾患統計によって 20 分の 1 だというデータがあったとする。その場合、同じ疾患リスクを抱えた 20 人が 1 万円ずつ出し合い、その 20 人のうちその病気になった人がプールした 20 万円を使ってもいいと約束をする。その約束が守られ、過去のある集団の疾患統計が適応でき、またこれらに関わる事務手続き等が適正に運営されるならば、その集団の構成員は 20 分の 1 の金額、即ち 1 万円で安心を買い、20 万円から 1 万円を引いた残りの 19 万円を使ってもっと美味しい食事をしたり、趣味や自己研鑽に投資したりするなど幸福感をあげていくことができる。健康促進につながることで、例えば、健診を受けたり、歯石対策を行ったりもできる。また、残念ながらその病気にかかってしまったとしても 20 分の 1 の金額でその医療が受けられる。その安心があれば些細な症状でも気軽に病院に足を運べるようになり、早期発見によって病気の深刻化を予防できる。つまり、保険には病気の重症化を予防できるという重要な効果がある。

また、保険金支払いデータは、「特定の母集団において特定の時期に特定の理由で保険金の支払いを受けた」という情報をもった疫学データでもあり、その情報を必要な方に効果的なタイミングと方法で届けることで重症化予防だけでなく、発症予防も実現できる可能性がある。また、予防の PDCA サイクルを廻していくのに重要な疫学データの収集にも、保険制度が一役買う。保険は公平性の観点から、加入時は健康であることが前提で、加入時に年齢・種・品種・性別などといったプロフィール情報はもれなく登録される。保険制度の運営上、契約者から住所変更や死亡届の連絡がもらえることを鑑みると、新鮮な情報

がデータベース化されていると考えられ、保険加入動物という集団を明確に定義できる。そして、保険金支払いのために、「いつ、どんな症状で、どの病院で、いくらの費用をかけて、どの個体が」医療をうけたのかという情報も蓄積される点も疫学研究上有用である。

日本における家庭動物の疾患統計として、1990年に多摩地区開業獣医師の診療技術の向上を目的として誕生した多摩獣医臨床研究会（現在は、多摩研式疾病統計研究会が継承）がまとめた「犬・ネコの疾病統計」がある（多摩獣医臨床研究会 編 2008）。これらの動物病院のカルテ情報をまとめることによる医療統計データは、すでに病気になってしまった動物が対象集団になりがちで、母数の少なさや、地域特性の偏りなどが課題になる。一方、保険金支払いデータは健康な個体を含めた保険契約動物が対象集団で、今回取り扱ったアニコム保険金支払いデータは、日本全国の家庭動物を対象とした約 56 万頭（2015年 8 月時点）にのぼる巨大なデータベースとなる。今回は、著者が制作にチームリーダーとして関わった「アニコム家庭どうぶつ白書 2011」の内容を基にペット保険データによる疾患の記述統計を行った。

1-2 国内のペット保険データによる疾患罹患率

ペット保険データからは、請求件数や保険金支払額、通院日数などの疾患関連情報を得ることができる。今回はそのうち、「罹患率＝保険金支払いのあった犬の頭数/保険に契約している犬の頭数」と定義し、算出した。疾患、年齢、品種ごとにそれぞれ算出した罹患率を比較し、それぞれの集団の特徴を検討することにより、予防情報の抽出を試みた。

今回取り上げるデータは、2009年 4 月 1 日から 2010年 3 月 31 日までにアニコム損保と契約した 0～10 歳の犬 252,414 頭を調査対象とし、年齢別罹患率については、0～12 歳の犬 256,144 頭に対象を拡げた。（表 1-1、1-2）。

表 1-1：対象犬の性別および年齢の内訳（単位：頭）

	雄	雌	全体
0 歳	32,419	29,029	61,448
1 歳	15,193	14,022	29,215
2 歳	18,080	16,536	34,616
3 歳	16,502	14,674	31,176
4 歳	14,998	13,273	28,271
5 歳	13,362	11,193	24,555
6 歳	9,456	7,611	17,067
7 歳	5,599	4,787	10,386
8 歳	3,700	3,230	6,930
9 歳	2,587	2,411	4,998
10 歳	1,879	1,873	3,752
11 歳	1,179	1,169	2,348
12 歳	695	687	1,382
合計	135,649	120,495	256,144

* 0～10 歳の犬：252,414 頭

表 1-2：契約頭数の多い上位 4 犬種の性別および年齢の内訳（単位：頭）

	年齢(歳)	全体	雄	雌
ミニチュア・ダックスフンド	0	5,858	2,968	2,890
	1	5,937	3,068	2,869
	2	5,930	3,030	2,900
	3	5,998	3,065	2,933
	4	6,106	3,159	2,947
	5	4,560	2,525	2,035
	6	2,742	1,519	1,223
	7	1,601	885	716
	8	1,090	606	484
	9	713	387	326
	10	405	203	202
ミニチュア・ダックスフンド 合計		40,940	21,415	19,525
チワワ	0	7,913	4,315	3,598
	1	6,215	3,332	2,883
	2	5,041	2,746	2,295
	3	4,336	2,314	2,022
	4	3,414	1,922	1,492
	5	2,042	1,247	795
	6	979	607	372
	7	482	294	188
	8	260	162	98
	9	162	88	74
	10	86	45	41
チワワ 合計		30,930	17,072	13,858
トイ・プードル	0	8,221	4,401	3,820
	1	6,265	3,319	2,946
	2	4,537	2,399	2,138
	3	3,371	1,869	1,502
	4	2,272	1,324	948
	5	1,037	613	424
	6	413	257	156
	7	207	120	87
	8	136	71	65
	9	91	57	34
	10	59	28	31
トイ・プードル 合計		26,609	14,458	12,151
柴	0	2,229	1,181	1,048
	1	1,724	890	834
	2	1,436	747	689
	3	1,449	744	705
	4	1,193	616	577
	5	760	375	385
	6	407	194	213
	7	281	131	150
	8	177	81	96
	9	122	51	71
	10	116	52	64
柴 合計		9,894	5,062	4,832

(アニコム家庭どうぶつ白書 2010)

契約満了または死亡解約となった各個体の 1 年ごとの契約について、その契約が開始した年齢ごとに 1 契約 = 1 頭とみなして算出した。また、アニコム損保の「どうぶつ健保」は 2000 年に開始されたばかりであること、および、本保険に契約している犬は、新規契約時に年齢制限があり、さらにペットショップから犬を迎える際に保険契約を始めるケースが多いことから、若齢犬の契約が多く、老齢犬の契約はまだ少ない。そこで、年齢分布差の影響を減らすため、年齢（または、年齢および性別）による各群の母集団が 10,000 頭（または 1,000 頭）となるように補正した後に、全体平均を算出し罹患率とした。疾患分類は、アニコム損保の定める 21 分類を参照して動物病院が保険金請求時に提出した保険金請求理由を採用した（表 2）。「20.健康診断および予防措置」、「21.その他」の 2 分類については、手続き上の分類であるため今回の調査対象からは外し、それ以外の 19 疾患について、罹患率を算出した。「19.症状および異常検査所見で分類されないもの（以下、症状）」は、食欲不振、発咳、嘔吐、耳の痒みなど、請求時に診断のついていないものが含まれる。同一請求データ上で複数の疾患名が挙がっている場合は、主傷病名を採用した。

表 2：保険金請求理由

01. 循環器疾患	13. 血液・免疫疾患
02. 呼吸器疾患	14. 内分泌疾患
03. 消化器疾患	15. 感染症
04. 肝・胆・膵疾患	16. 寄生虫症
05. 泌尿器疾患	17. 損傷
06. 生殖器系疾患	18. 腫瘍疾患
07. 神経疾患	19. 症状および異常検査所見で 分類されないもの
08. 眼の疾患	
09. 耳の疾患	20. 健康診断および予防措置
10. 歯・口腔疾患	
11. 筋骨格系疾患	21. その他
12. 皮膚疾患	

1-3 結果と考察

1-3-1 犬の疾患別罹患率

犬に多くみられる疾患分類として、皮膚疾患 23.0%、症状 16.0%、耳の疾患 15.4%、消化器疾患 14.7%、眼の疾患 10.0%があげられた（図 2）。

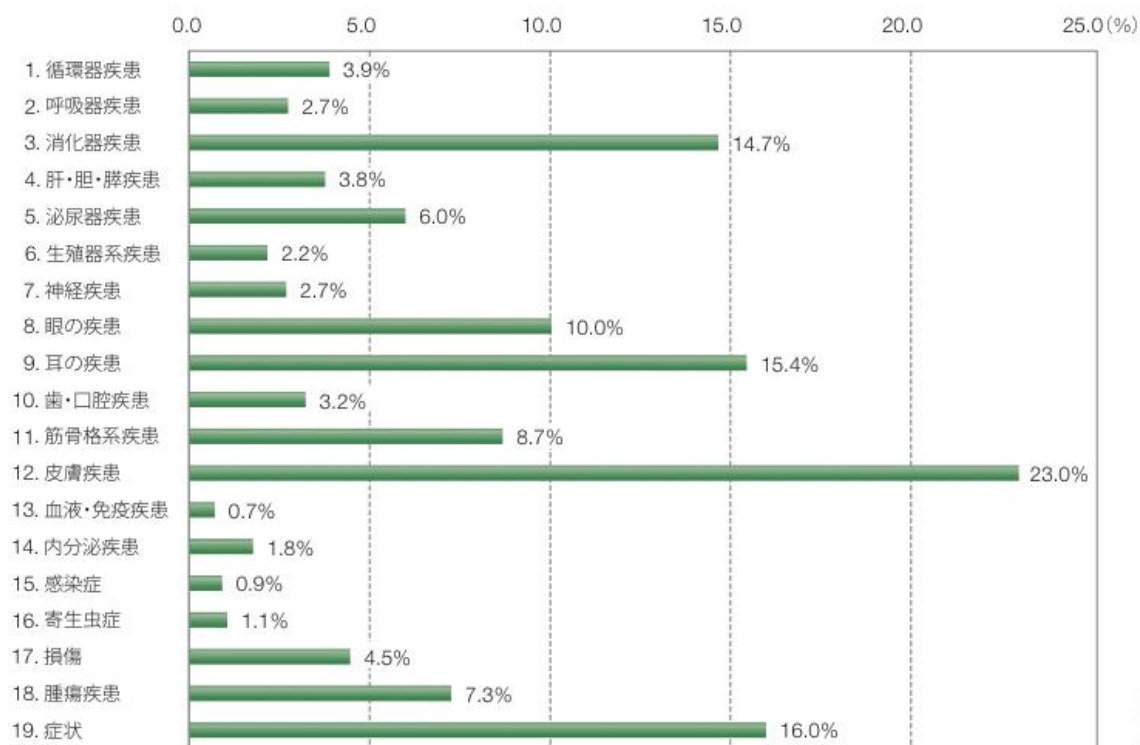


図 2：犬の疾患別罹患率（アニコム家庭どうぶつ白書 2010）

※同一個体が複数の疾患に罹患した場合は、それぞれカウントした。

本データは、

ステップ 1 飼い主が、症状を見つけ、来院する

ステップ 2 動物病院で、治療を受ける

ステップ 3 飼い主が、保険会社に保険金請求する

という 3つのステップを踏んでいる。ステップ 1で飼い主が犬の罹患に気づかずに経過した場合には、本データに含まれてこない。よって、飼い主が異変に気づきやすい疾患の罹患率は高く、その逆は低くなると考えられる。皮膚疾患や消化器疾患が、高い罹患率を示した背景は、

飼い主の異変の気づきやすさによることが示唆された。飼い主が異変に気づきやすい疾患は、トイレの世話、グルーミングなどのホームケア時に、普段から犬の健康状態をチェックしてもらうことで、より早期の発見、来院につながるといえる。一方で、循環器疾患、内分泌疾患、腫瘍など、自宅では見つかりにくい疾患が、これらの疾患での来院によって早期発見に繋がることも期待される。

ステップ3に示した通り、本データは保険会社と飼い主が契約していることが前提であり、日本全体の家庭犬の状況を考慮するためにはその差分がどれだけ、どのように生じているのかについての研究が今後重要となる。特に、本調査では、契約状況が若齢に偏っていることから、母集団の大きい0～10歳を調査対象とし、年齢補正を行っているが、日本の犬全体をみた時には、11歳以上の犬の飼育頭数の割合は増えることが予想される（ペットフード協会 犬猫飼育率全国調査2009）。今後、本調査を継続し、10歳以降の契約が増えることで、より日本全体の実態に近づき、循環器疾患、内分泌疾患、腫瘍など老齢で罹患する傾向があるとされている疾患等の罹患率があがってくる可能性があると考えられた。

続けて、季節変動について調査した。何らかの疾患により保険金請求のあった頭数は7～10月に増加し、1～3月に減少し（図3-1）、保険金受給額単価は、7～10月に低下、1～3月に高い傾向であった（図3-2）。

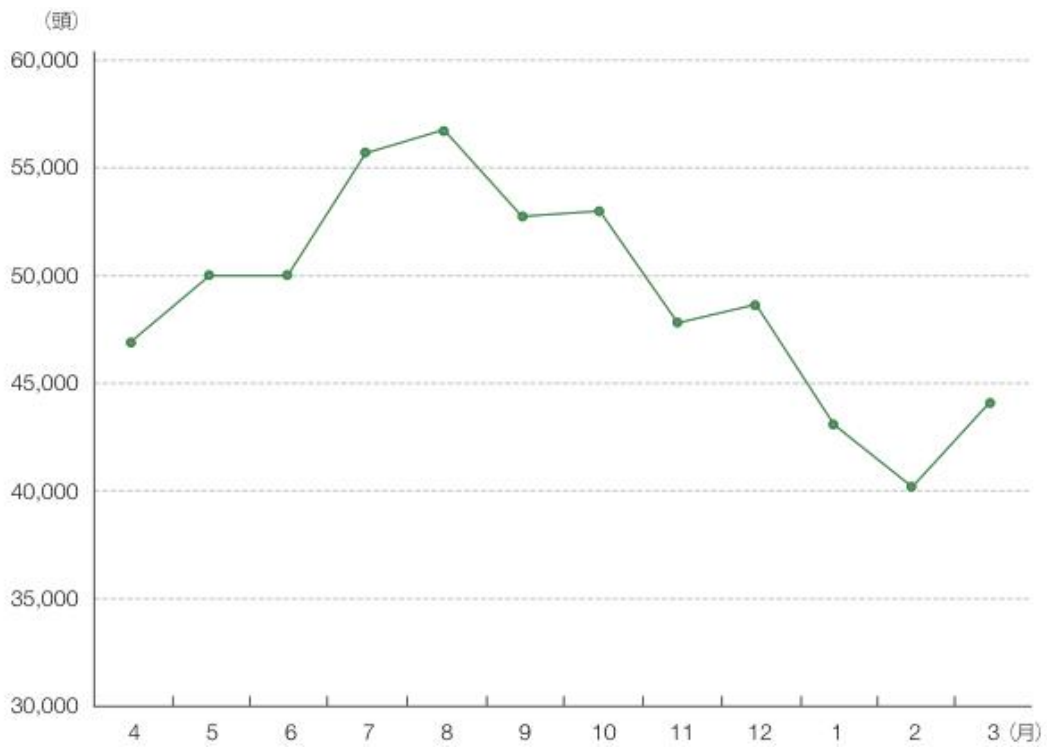


図 3-1：保険金請求のあった頭数の月別推移（アニコム家庭どうぶつ白書 2010）

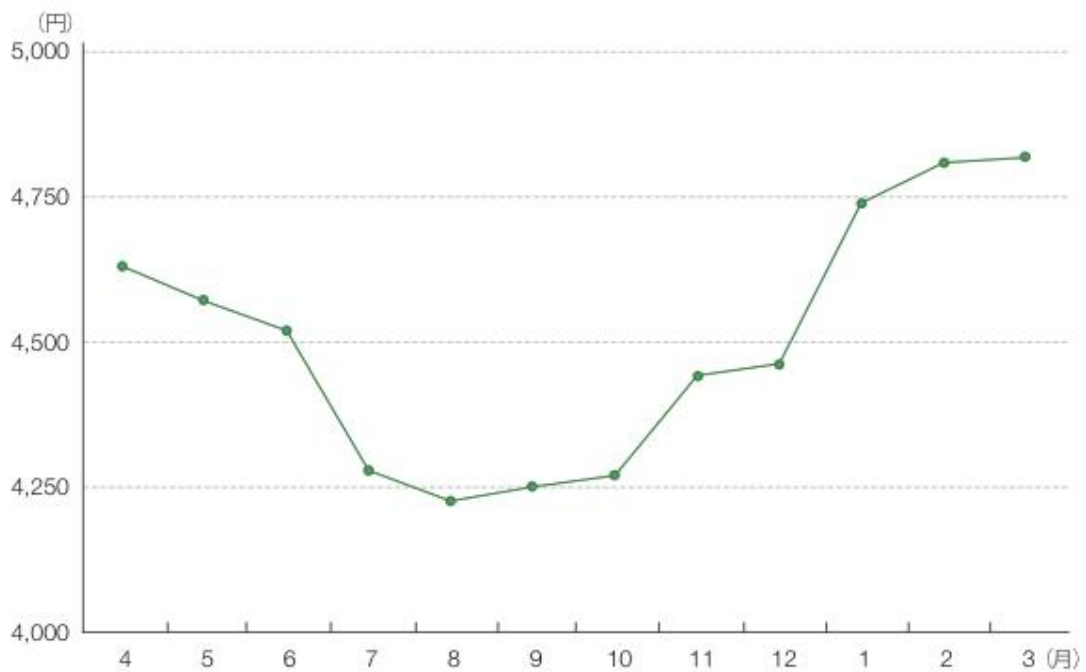


図 3-2：保険金受給額単価の月別推移（アニコム家庭どうぶつ白書 2010）

疾患別に月別推移を調査したところ、ほとんどの疾患で月別請求頭数に変動は見られなかったが、皮膚疾患には、罹患頭数が7～9月に多く、1～3月に少ないという季節による発症傾向がみられた(図4)。

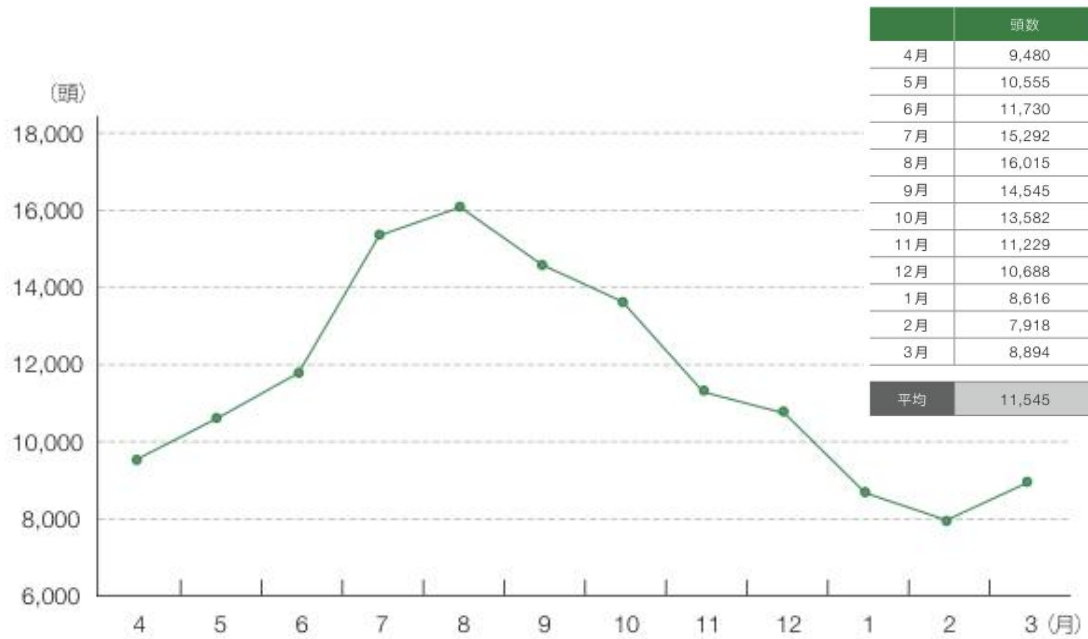


図4：皮膚疾患の罹患頭数（アニコム家庭どうぶつ白書 2010）

1-3-2 罹患率の年齢推移

皮膚疾患、耳の疾患、および消化器疾患は0～12歳の全年齢で、眼の疾患および腫瘍疾患は7歳以降で10.0%以上の高い罹患率を示した(図5-1)。循環器疾患および腫瘍疾患は、加齢に伴って罹患率が増加する傾向がみられた。

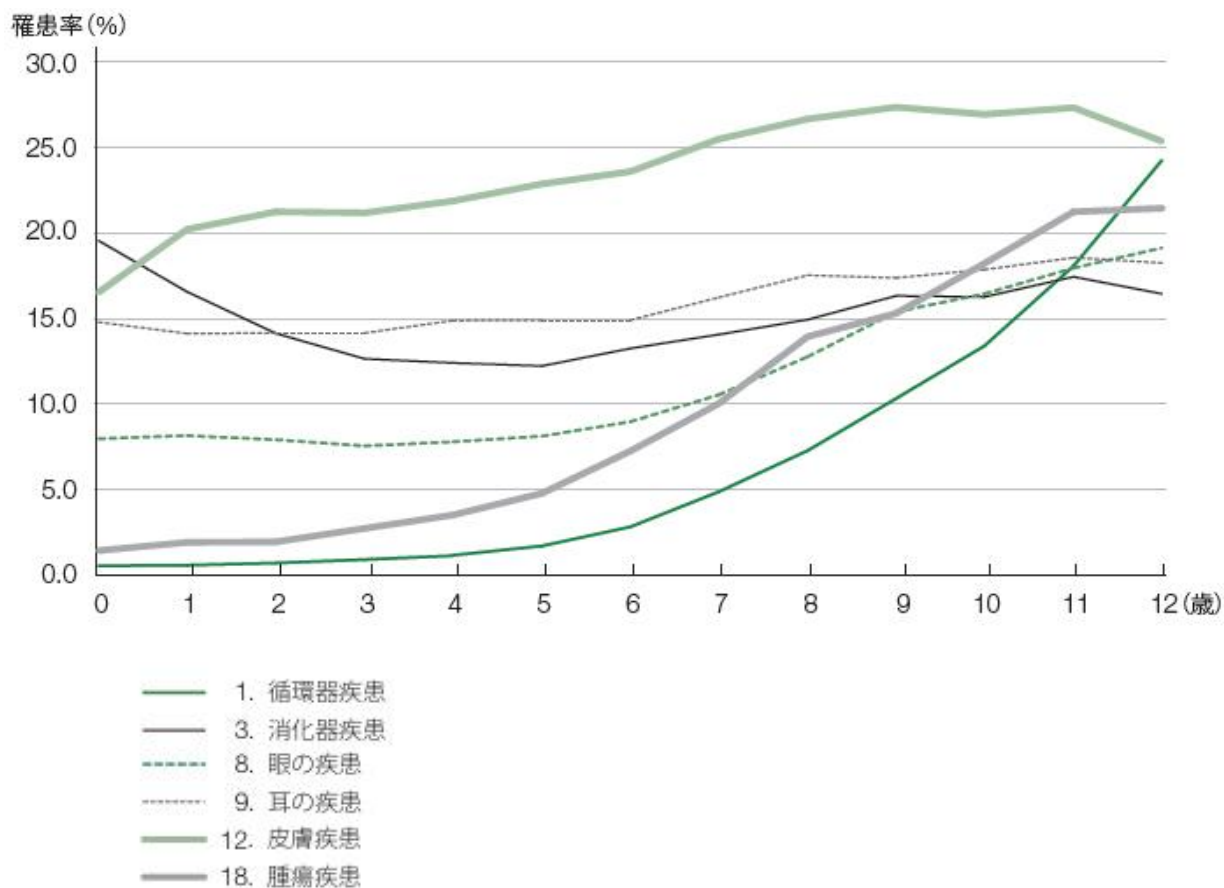


図 5-1 : 罹患率の年齢推移 (15%以上) (アニコム家庭どうぶつ白書 2010)

泌尿器疾患、肝・胆・膵疾患および内分泌疾患は、どの年齢でも罹患率15%以下ではあったが、加齢に伴い罹患率が高くなる傾向を示した(図5-2)。感染症、寄生虫症は、0歳において比較的高い値を示した後、1歳で低下し、そのまま低い罹患率で推移した。筋骨格系疾患は、0歳において比較的高い値を示した後、1歳で低下し、その後加齢に伴い罹患率が高くなる傾向を示した。

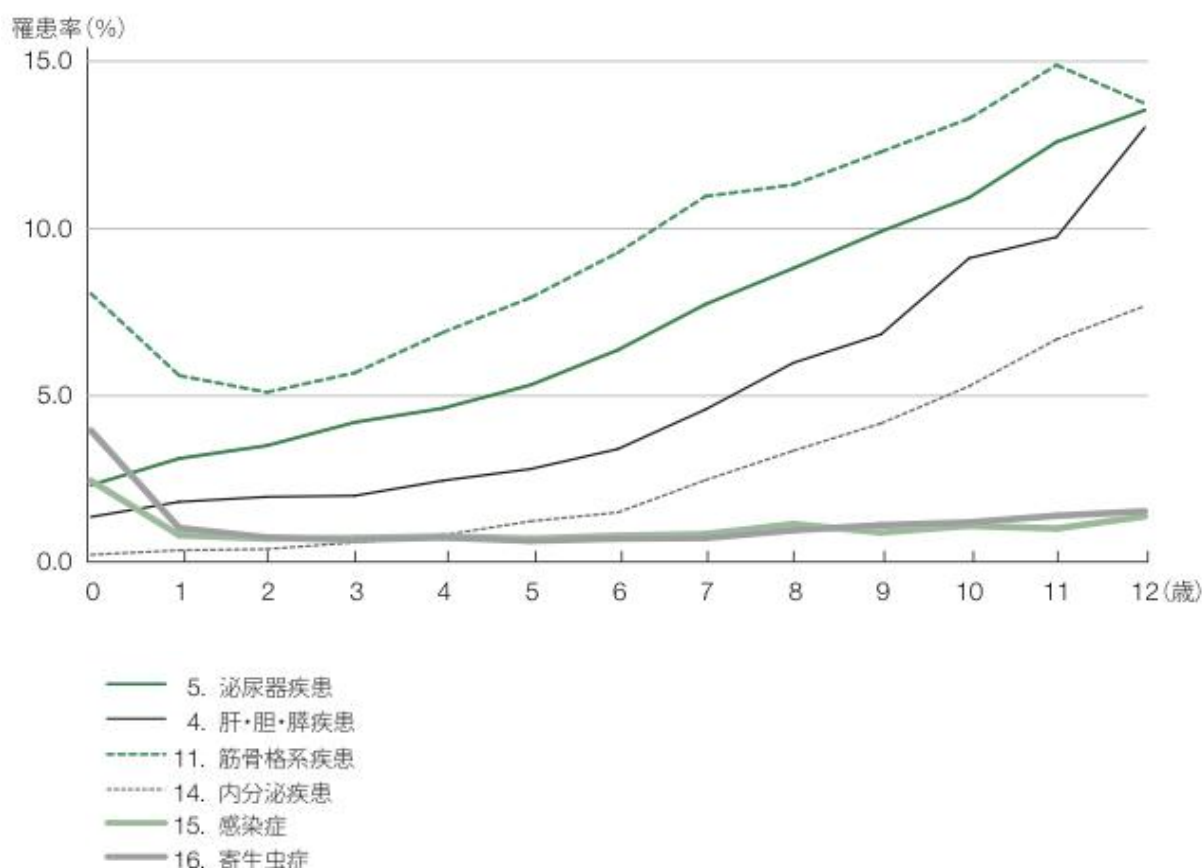


図 5-2 罹患率の年齢推移 (10-15%) (アニコム家庭どうぶつ白書 2010)

生殖器疾患、神経疾患、歯・口腔疾患、および血液・免疫疾患の罹患率は10%以下であったが、加齢に伴い罹患率が高くなる傾向を示した(図5-3)。呼吸器疾患、損傷は、0歳において一旦比較的高い値を示した後、1歳で低下しそのままの罹患率を維持した。

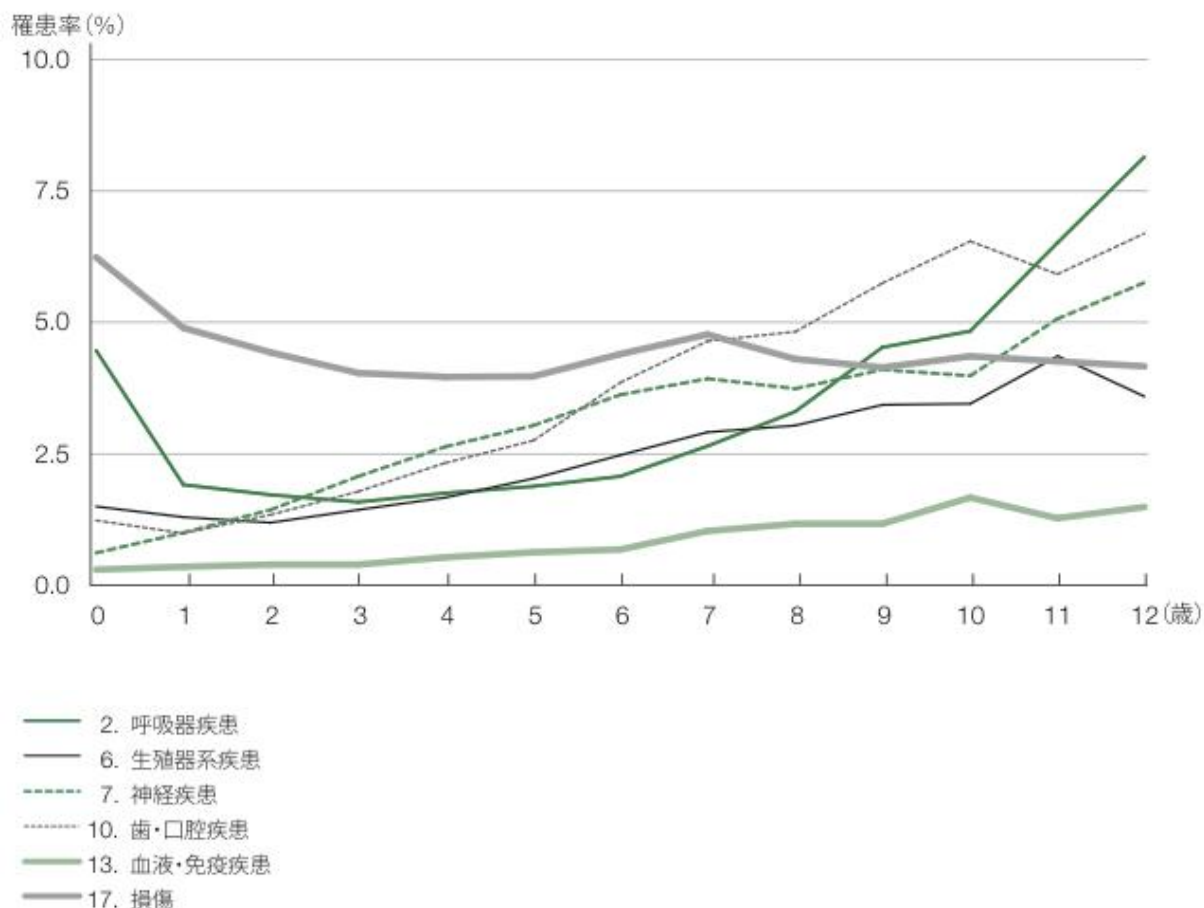


図 5-3 罹患率の年齢推移（10%以下）（アニコム家庭どうぶつ白書 2010）

皮膚疾患、耳の疾患および消化器疾患は、全年齢で高い罹患率を示した。循環器疾患および腫瘍は、加齢につれて罹患率が増加する傾向がみられた。疾患全体で3番目に高い罹患率14.7%を示していた消化器疾患は、0歳の犬で19.4%と18疾患中もっとも高い罹患率を示した。他に、0歳で高値を示した疾患は、寄生虫症、感染症、呼吸器疾患、および損傷であった。消化器疾患の中で、保険金受給額単価の高い疾患である誤飲（消化管内異物）については、第2章で詳細に分析した。

一方、加齢に伴い高い罹患率を示した疾患は、腫瘍疾患、循環器疾患および泌尿器疾患で、7歳以降の犬で腫瘍疾患、9歳以降の犬で循環器疾患および泌尿器疾患が10%以上の罹患率を示した。これらの疾

患は、どの年齢においても健康診断は推奨されるべきであるが、それぞれの罹患率が高まる直前のタイミング（腫瘍疾患は6歳、循環器疾患は8歳）を健診対象とすることで、より効果的な健診が実施できると考えられた。特に、腫瘍疾患は、7歳以降の罹患率の上昇が急激であり、第3章でより詳細な分析を行った。

1-3-3 犬種別の罹患率

日本で飼育頭数の多い上位4犬種について、犬全体の罹患率と比較して高値を示す疾患を調査した。

ミニチュア・ダックスフンドでは、皮膚疾患、症状および消化器疾患の罹患率が高かった。しかし、いずれも犬全体平均より低い罹患率であった（図6-1）。

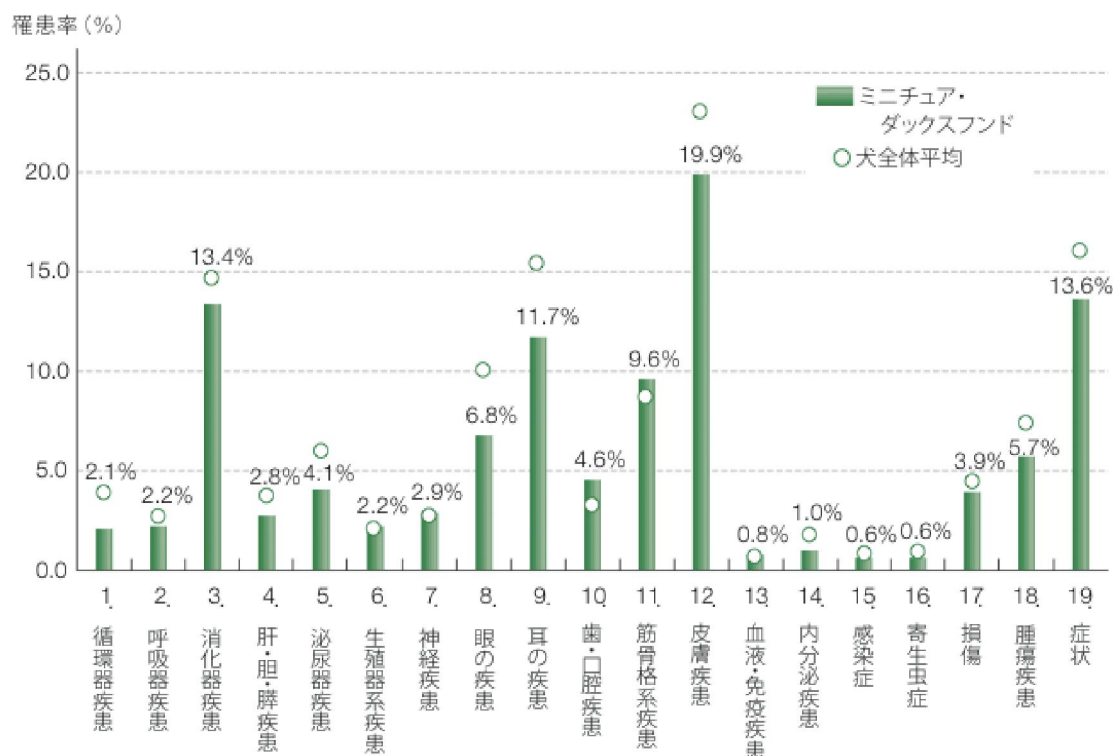


図6-1：ミニチュア・ダックスフンドの罹患率（対象：44,944頭、0～10歳）（アニコム家庭どうぶつ白書 2010）

チワワでは、症状、皮膚疾患および消化器疾患が上位で、この三疾病の罹患率の差はわずかであった。皮膚疾患は、チワワの上位罹患疾患ではあるが、犬全体平均と比較して、その罹患率は低かった（図 6-2）。

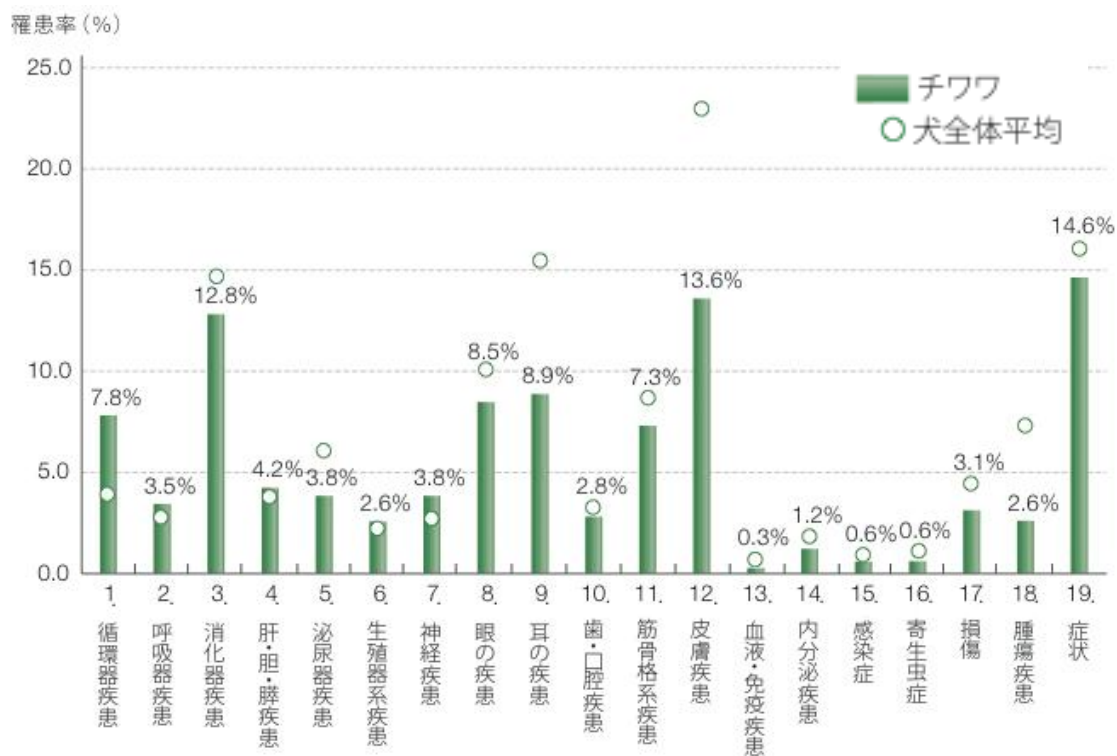


図 6-2：チワワの罹患率（対象：37,762 頭、0～10 歳）（アニコム家庭どうぶつ白書 2010）

トイ・プードルでは、皮膚疾患、症状および耳の疾患の罹患率が上位であった。皮膚疾患は、チワワ同様犬全体平均よりも低い罹患率であったが、耳の疾患は、犬全体平均罹患率よりも上回っていた（図 6-3）。

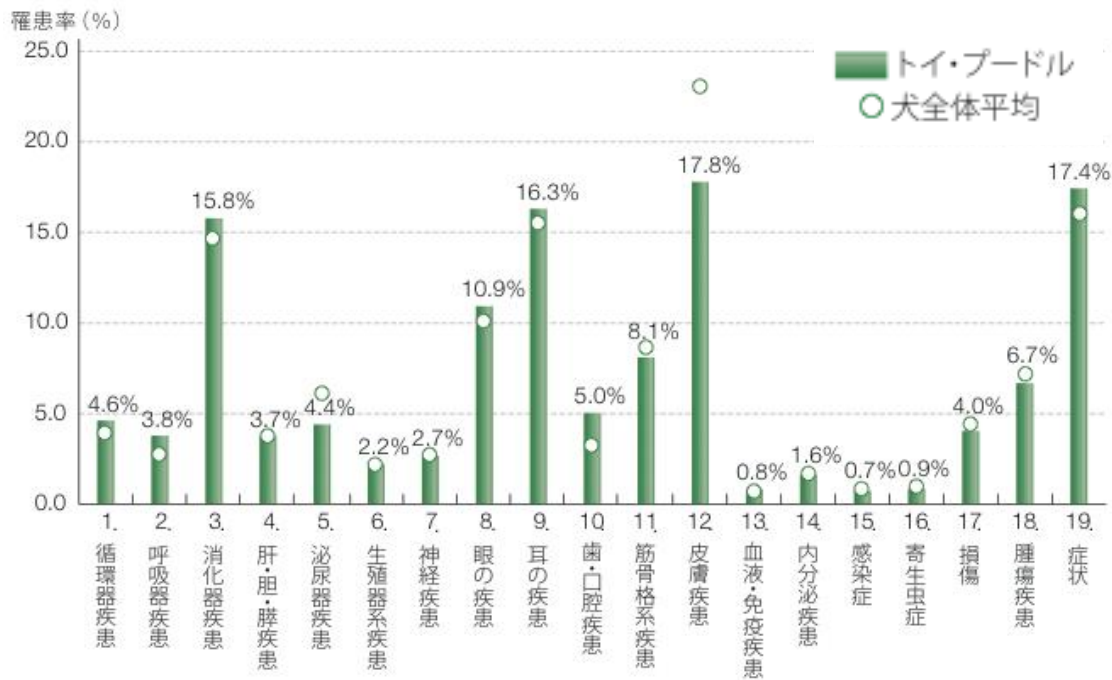


図 6-3：トイ・プードルの罹患率（対象：35,190 頭、0～10 歳）（アニコム家庭どうぶつ白書 2010）

柴の罹患率は、皮膚疾患が突出して高く、続いて耳の疾患、その他の症状であった。皮膚疾患は、犬全体平均の 23.0% よりも顕著に高い 29.9% を示していた（図 6-4）

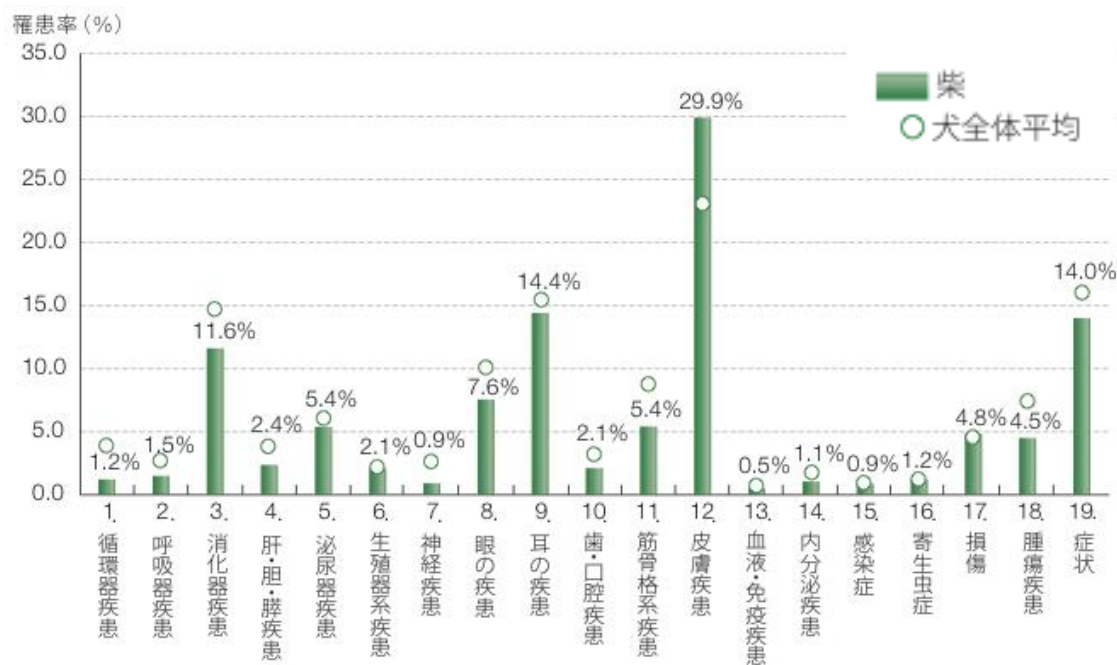


図 6-4：柴の罹患率（対象：11,891 頭、0～10 歳）

（アニコム家庭どうぶつ白書 2010）

日本において飼育頭数の多い 4 犬種を総括すると、4 犬種で共通して高い罹患率を示したのは消化器疾患、および、耳の疾患であり、犬種別ではミニチュア・ダックスフンドおよびトイ・プードルでは歯・口腔疾患、チワワでは循環器疾患、柴では皮膚疾患が、高い罹患率を示した。これらは、それぞれの犬種で特に留意を要する疾患と考えられた。また、今回の調査によって、臨床現場において、その犬種の罹患頭数が多く感じられる疾患が、そもそも飼育頭数が多いためにそう感じられるのか、もしくは、その犬種の特徴であるのかを示すことができ、予防研究および予防啓発への貢献が期待できた。好発犬種が明確になった疾患については、遺伝的背景が示唆され、関連遺伝子の調査および表現型に配慮したブリーディングにより、発症予防に貢献する可能性が示唆された。

1-4 海外の疾患罹患率との比較

次に、日本でのこれらの罹患率が、国際的に共通するかを検証する一歩として、分類方法が日本のデータと比較的近いイギリス王立獣医学大学疾病疫学調査の結果を比較対象として検証を行った（O'Neill, D.G., 2014）。比較対象は、2009年9月1日から2013年3月31日までに中央および南東イングランド全体で93診療所に通う148,741頭の犬の電子患者記録（EPR）のデータより、無作為に抽出された89診療所の3,884頭の犬の疾患データである。抽出されたデータは、3,079頭（79.4%）は純血犬種、1,817頭（47.0%）がメス、年齢の中央値は4.8歳であった。7犬種（ラブラドル・レトリバー、スタッフォードシャーブルテリア、ジャックラッセルテリア、コッカースパニエル、ジャーマンシェパード、ヨークシャテリア、ボーダーコリー）で、1,431頭（36.8%）を占めていた。

今回、犬全体および飼育頭数が日英共に上位に入っていたヨークシャテリアの疾患罹患率を比較した。

1-5 結果と考察

1-5-1 結果

日本、イギリスそれぞれの犬全体の罹患率を比較した結果、耳の疾患、皮膚疾患および症状については、日本の犬のほうが5%以上高い罹患率を示した（図7）。逆に、イギリスのほうが5%以上高い罹患率を示す疾患はなかった。

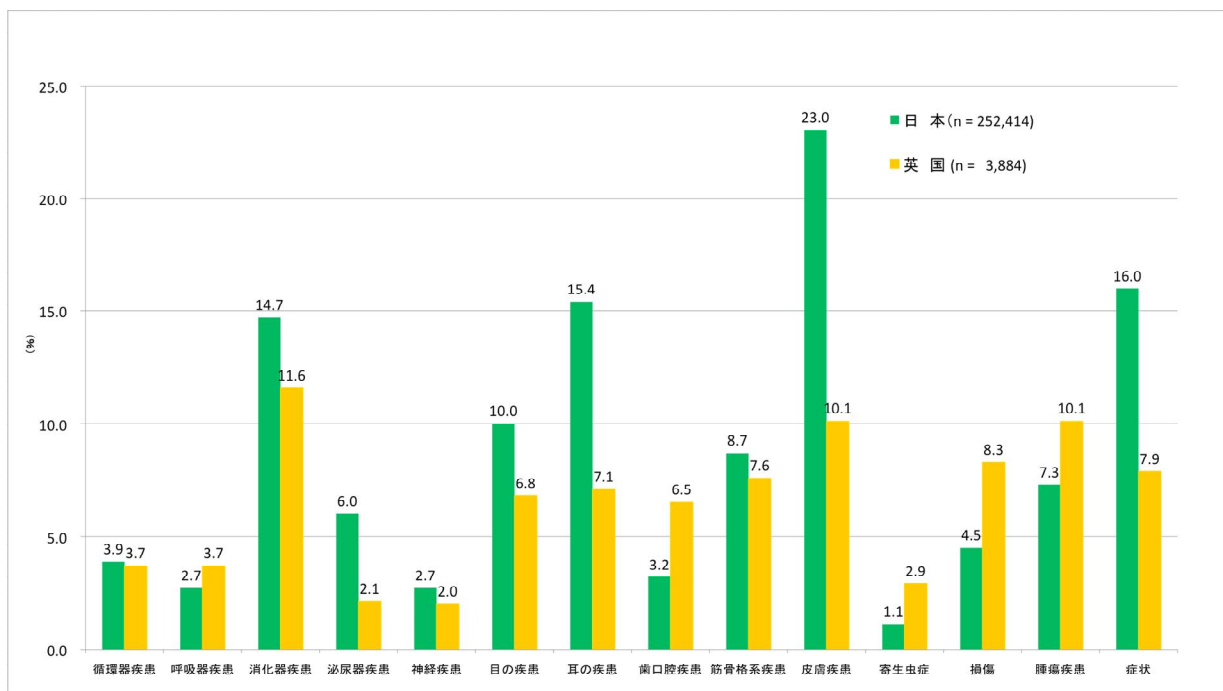
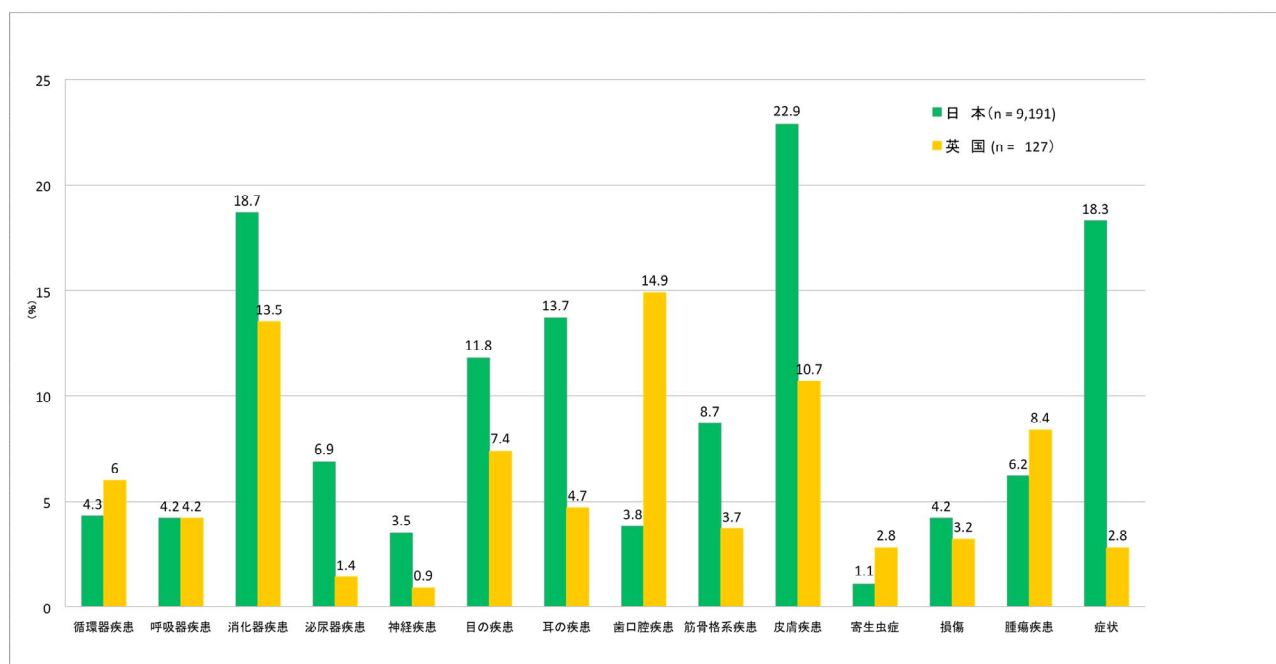


図 7 犬全体の疾患罹患率の日英比較

犬種構成による罹患率の差の影響を減らすため、日英どちらにおいても飼育頭数が上位に位置していたヨークシャテリアについて日英比較を行った。耳の疾患、皮膚疾患および症状だけでなく、消化器疾患も日本のヨークシャテリアが5%以上高い罹患率を示した。逆に、イギリスのヨークシャテリアが5%以上高い罹患率を示した疾患としては、歯・口腔疾患が挙げられた。

図 8 ヨークシャーテリアの疾患罹患率の日英比較



1-5-2 考察

今回の日本と英国の疾病比較において、分類上、アニコムの疾病分類にはあるが、英国統計には設定されていないものがあった（肝胆脾疾患、生殖器系疾患、内分泌系疾患、血液免疫系疾患等）。このように、今回比較した罹患率の日英間の差は、疾患分類方法の違いや、データ収集方法（日：ペット保険データ、英：動物病院カルテデータ）といった研究手法により生じている可能性が多いにある。人医療では、世界保健機関憲章に基づき、世界保健機関が作成した「疾病及び関連保健問題の国際統計分類：International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems」がある（WHO, 2011）。今後、動物医療分野でも、異なる国や地域から、異なる時点で集計された死亡や疾病のデータの体系的な記録、分析、解釈及び比較を行うために、統計分類の国際的な統一が望まれた。その上で、ペット保険データ同士、動物病院カルテデータ同士を比較できるとさらに有意義となると考えられた。

以上を考慮する必要があるものの、差分が生じた要因として、飼育されている犬種の構成比の違い（遺伝的要因）、飼育方法や気候の違

い（環境要因）などの可能性も考えられ、それらは、予防啓発、もしくは、予防研究に役立つ可能性があるため、その観点から、以下に考察した。

日本における犬の疾患罹患率が、イギリスの犬の罹患率と比較し、5%以上の高値を示した疾患は、耳の疾患および皮膚であった。この理由として、両国の気候の違いが影響している可能性がある。東京とロンドンの気候を比較すると（weatherbaseのホームページを参照）、年間平均気温は東京がより高く（東京 15.0 度、ロンドン 10.3 度）、絶対湿度ともいえる露点の年間平均は東京が高い（東京 9 度、ロンドン 6 度）。従って、日本はイギリスに比べ高温多湿といえる。人医療域で、子供部屋の湿気がアトピー性皮膚炎の子供に有意に多いことが報告されており（McNally, 2001）、ダニ、ホコリの他に、より高温多湿の環境を好む真菌もアトピー性皮膚炎の重症化を招く危険因子である可能性が高いと考えられる。犬の皮膚病、耳の疾患でも、同様のことが、生じている可能性が示唆された。

また、日本に比べてイギリスのヨークシャーテリアの歯・口腔疾患の罹患率が高かった理由は、イギリスの方が家庭犬の歯みがき習慣が普及しており歯・口腔疾患が見つかりやすかった可能性が考えられた。株式会社ライオンが15～69歳の日本人、アメリカ人、スウェーデン人の男女各1,200人にオーラルケアに関するアンケート調査を行ったところ、「オーラルケアに自信があるか」の問いに、「自信がある方だ」または「どちらかといえば自信がある方だ」と答えた人が、スウェーデンは89.3%、アメリカは81.9%に達したのに対して、日本人は38.2%と4割にも達していなかった（株式会社ライオン、2014）。オーラルケア用品の平均年間購入額の調査においても、アメリカは約8,354円、スウェーデンは約8,415円に対し、日本は約4,965円であった。イギリスも欧米文化圏であることを考えると、アメリカ、スウェーデンと同様の傾向を示している可能性が高いと考えられ、今回のヨークシャーテリアの歯・口腔疾患の罹患率の差は、飼い主の意識、習慣による可能性が考えられる。日本の家庭動物医療においても、近年歯みがきの普

及がなされつつある。歯みがきによりすぐに、歯・口腔疾患の罹患率が下がるのではなく、今まで明らかでなかった疾患が明らかとなることで、一旦罹患率が高まる可能性があることには、留意し、気長に予防啓発に取り組むべきであると考えられる。

イギリスやスウェーデンでは、ペット保険の疾病統計を性別、犬種別、年齢別以外に、地域別まで分析し、地域ごとの予防施策に役立っている。リンパ腫 (Edwards et al. 2003)、乳腺腫瘍 (Egenvall et al. 2005)、骨腫瘍 (Egenvall et al. 2007)、アトピー性皮膚炎 (Nødtvedt et al. 2007, Nødtvedt et al. 2006)、帝王切開が必要な難産 (Bergström et al. 2006)、心疾患 (Häggström et al. 1992, Egenvall et al. 2006)、子宮蓄膿症 (Egenvall et al. 2001)、糖尿病 (Fall et al. 2007) などの疾患の犬種別や地域別などの罹患率が報告されている。日本でも、こうした海外の例を参考に疾患統計を実施することにより、ペット保険の疾病データを予防施策に役立てられる可能性は高いと考えられる。

1-6 疾患疫学データの予防への応用

1-6-1 要因ごとの体制整備

本調査以降、国内で品種、性別、年齢による犬の疾患パターンを把握する体制整備が実現しつつある (Inoue et al. 2015a, Inoue et al. 2015b)。今後は、それらを活かして疾病予防や事故防止の具体的な対策が実施されることが期待される。特に、新たに犬を家族に迎えようとする家庭に対して、犬種に特徴的な病気とその症状、予防法、緊急時の対策といった情報の根拠として活用されることで、過剰に不安になることなく犬とともに過ごせる家庭が増える。

また、単に啓発活動に利用するだけでなく、様々な要因との関連性を探求するための仮説作成のデータとして位置づけ、それをもとに基礎研究や臨床応用を展開することにより、疾患の重症化予防、発症予防に貢献できる可能性が考えられる。疾患の要因は、大きく分けると遺伝要因と環境要因の相互作用といえる (図 9) (アニコム家庭どうぶつ白書 2012; 予防動物医学研究会 編 2008)。2つの要因それぞれ

にアプローチすることでより大きな予防効果が期待できる。ヒトの医療に比較し家庭飼育犬の疾患は、その環境要因にも遺伝要因にも人為的要素が強く関与しているので予防効果が得られやすい。

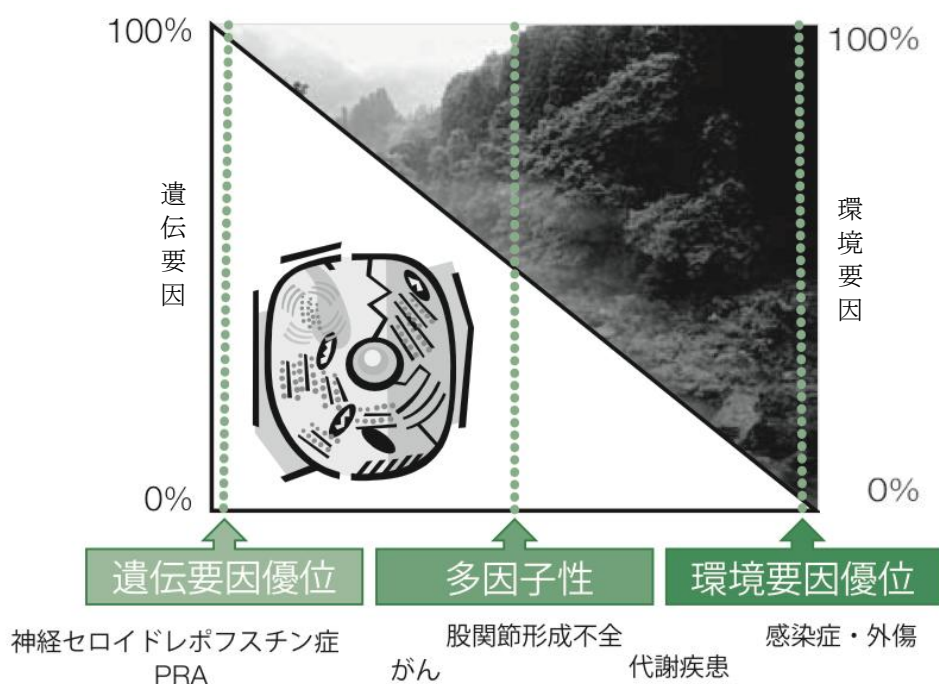


図 9：遺伝要因と環境要因の関係（アニコム家庭どうぶつ白書 2012；
予防動物医学研究会 編 2008）

1-6-3 疾患疫学研究における遺伝子データ利用の留意点

遺伝要因には、親の世代から引き継いだゲノム情報に基づき必ず発現するものと、何らかの環境要因がスイッチとなって発現するものがある。遺伝要因は遺伝子レベルで見ればその個体の生涯にとって不変的であるが、それを認識した上で環境要因に対して注意を払っていくことで発症を防げることがある。犬における疾患に関する環境要因としては、気候や季節といった自然環境、ブリーダー犬舎、オークション、ペットショップ、家庭、移動空間といった飼育管理環境とそれぞれにおける食事内容、その個体を取り巻く人間の関わり方といった

社会文化的要因が挙げられる。遺伝子検査で肥満体質であることが明らかになっていた方が、明らかになっていない場合よりも、肥満対策への意識が高まり、結果的に肥満になりにくくなることがヒトで明らかにされている (Kilpeläinen et al. 2011)。犬において、多数の遺伝子が発現した結果、体形、体格、毛色、性格などが表現型として現れ、これらの差が犬種差として人為的に創出されてきた。世界最古の犬種管理団体であるイギリスのケネルクラブ (The Kennel Club) は、1873年設立から 140 年余りが経過し、現在 210 犬種を登録管理している。さらに世界中には在来種まで含めると 700~800 もの犬種があると推定されている。獣医学の教科書は欧米での調査に基づき書かれたものも多い。しかし、日本の血統書発行団体であるジャパンケネルクラブが設立された 1949 年からすでに 70 年以上が経過し、日本国内の犬同士が交配するケースが十数代以上つづいている品種も多いと予測できるため、日本の犬について独自に研究する必要がある。また、犬種構成の違いによる犬全体への認識の違いが生まれてくる可能性が大いにある。例えば、犬の乳腺腫瘍は一般的にその 50% が良性であるといわれてきた (Priester 1971)。ところが、最近小型犬で病理学的に悪性であった乳腺腫瘍は 25.0% で、その他の犬種で 58.5% であるという報告がなされた (Itoh et al. 2005)。これを考慮すると、日本は欧米に比べると小型犬が全体の飼育頭数に占める割合が多いため、犬全体で乳腺腫瘍が悪性である頻度が変わってくると考えられる。また、遺伝要因に対する予防対策はヒト医療では、倫理上実施されにくいのが、動物医療においては、繁殖に関しても人の管理下にあることから効果が期待できる対策で、実際に産業動物分野では効果を上げている。家庭動物医療においても、犬のペット保険普及率 80% のスウェーデンでは、保険会社の提供する疾患統計をブリーダー団体スウェーデンケネルクラブに提供し、繁殖時の疾患予防対策に役立てているといった例がある。この対策の注意点としては、種の多様性を同時に維持できるかということがあげられる。犬ゲノムがすべて解読されたとはいえ、すべての遺伝情報と疾患の関係性が解明された訳ではない。安易に遺伝子検査

が可能となった疾患だけにとらわれ、キャリアであっても繁殖に供さないようなことになれば、検査対象であった疾患が減っても、他の疾患リスクが増加する可能性や、遺伝子レベルでの多様性の低下が懸念される。常染色体劣性遺伝であれば、例えキャリアであっても相手に優性ホモを選ぶことで発症は防げると考えられる。

予防医療を中心とした今後のよりよい家庭動物医療の発展に、保険金支払いデータは活用出来ると思われた。

1-7 小括

保険金支払いデータは、「特定された母集団において特定された時期に特定された理由で保険金の支払いをうけた」という情報をもった疫学データであり、その情報を必要な方に効果的なタイミングと方法で届けることで、重症化予防だけでなく、発症予防も実現できると考えられる。今回、0～10歳の犬 252,414 頭、もしくは、0～12歳の保険加入犬 256,144 頭を調査対象として、ペット保険データによる疾患統計を行った。犬に多くみられる疾患として、皮膚疾患 23.0%、耳の疾患 15.4%、消化器疾患 14.7%、および、眼の疾患 10.0%があげられた。季節変動で特筆すべき傾向が見られた疾患は、皮膚疾患であり、罹患頭数が 7～9月に多く、1～3月に少ないといった季節発症傾向がみられた。皮膚疾患、耳の疾患、および、消化器疾患は 0～12歳の全年齢で、眼の疾患および腫瘍疾患は 7歳以降で 10.0%以上の高い罹患率を示した。循環器疾患および腫瘍疾患は、加齢に伴って罹患率が増加する傾向があった。これらを、イギリス王立獣医大学疾病疫学調査の結果と比較したところ、耳の疾患、皮膚疾患、症状については、日本の犬のほうが 5%以上高い罹患率を示していた。飼い主が異変に気づきやすい疾患の罹患率が高く、その逆が低くなっている可能性が示唆された。普段から飼い主が犬の健康状態をチェックすることで、より早期の発見と来院につながると考えられた。

以上のことから、保険金支払いデータは予防医療の発展に貢献することが強く期待できた。

第2章 犬の異物誤飲のリスク要因の探索

2-1 はじめに

犬の発症予防の取り組み例として、プライマリーケアを担う多くの動物病院にとって身近な犬の異物誤飲を選んだ。実際、アニコム損保には、1年間で7,539件の請求があり（2011年度に契約を開始した0～10歳の犬を対象に、同一個体で期間内に複数回の請求があった場合は1件として算出）、罹患率で表すと2.2%にあたる。報告されている全国の犬の飼育頭数11,86万頭（一般社団法人ペットフード協会、2011）を対象に単純換算すると、年間25万件以上もの誤飲が発生していると試算される。これらの症例は、結果として「無処置、経過観察」で済む場合が多くある一方、時として食道閉塞、気管圧迫による呼吸困難、腸閉塞、消化管穿孔、中毒症状などのリスク要因となる。その場合、麻酔下で内視鏡処置、胃洗浄、手術が必要となり（Deroy 2015；Pratt 2014；Clancey 2012；Hickey 2011；Rossmeyssl 2011；Kiefer 2010；Volmer 2004；Hammond 2004；Hunt 2004；Han 2003；Mikszewski 2003；Horstman 2003；Meurs 1991）、それらが原因で死にいたる場合、安楽死が選択される場合も報告されている（Garneau 2015；Blundell 2013；Williams 1990）。そのため、異物誤飲が疑われる症例は、医療の介入度合いに適切な判断が要求される。手術が実施された保険金請求に限って調査したところ、誤飲は年間1,139頭の請求があり、歯周病に次いで2番目に多い（アニコム家庭どうぶつ白書 2012）。また、飼い主にとって、心理的負担だけでなく経済的負担も大きい。補償割合50%プランにおける1年間の受給額は、手術を伴った場合の平均保険受給額が1契約あたり65,222円、手術が伴わなかった場合で1契約あたり8,174円であった（アニコム家庭どうぶつ白書 2012）。実際の医療費はその2倍以上の金額が予想される。

このように家庭犬で発生する異物誤飲は、犬の飼育者にとって非常に身近な事故であり、場合によっては生命の危険となりうる問題である。獣医師の任務は、「飼育動物に関する診療及び保健衛生の指導（獣

医師法第1条)」である。産業動物の分野と同様に、家庭動物の分野においても保健衛生指導という任務に関して、誤飲を含むこうした事故情報等を集め検証し、充実が図られるべきである。誤飲も原因を「飼い主の責任」とするのではなく、誤飲が起きないように指導するところまで獣医師の任務である（島村 2012）。しかし、大学病院などの研究機関に紹介されるケースは限定的であるため、予防に関する研究報告は見当たらない。個々の獣医師の経験による指導が一般的である。我々は、誤飲を発生させる可能性のある要因を調査し、予防への足がかりになることを目指した。誤飲と関連性の高い要因が判明すれば、要因をもつ犬を飼育する際に誤飲発生予防の観点から気をつけるべき点および対策すべき点が明確になり、それらの対応が実施されれば誤飲発生を減らすことが見込める（誤飲の予防措置）。

家庭飼育犬における異物誤飲発生の関連要因として、後天性環境的要因と先天性遺伝的要因それぞれにその関連要因が挙げられる。前者として同居人および同居動物の構成、飼い主の犬飼育経験や知識、去勢避妊の有無、食事の与え方、飼い主といる時間、飼い主のところに至るまでの環境等が挙げられ、後者として、犬種、個々の犬がもつ気質等が挙げられる。これらを念頭に保険金請求データ、獣医師および飼い主に向けたアンケート調査によって家庭犬の誤飲発生状況の分析を行い、要因候補を調査した（Shimamura、2012）。また、犬の気質については犬の行動解析システム C-BARQ（Canine Behavioral Assessment and Research Questionnaire）が開発され（Hsu et al. 2003）、世界的に本システムを活用した研究が行われている（van den Berg 2006; McGreevy 2013; Hoffman 2013; Duffy et al. 2014; McMillan 2015; Roth et al. 2016）。C-BARQ は、犬の飼い主と行動学の専門家が犬の気質や行動指向を客観的に評価するために用意された質問表である。日本の犬においてもその有用性が報告され（Nagasawa et al. 2011）、その後日本版として開発された C-barq は国内の行動科領域における研究および臨床において活用されている（Nagasawa et al. 2012; Kutsumi 2013; Tonoike et al. 2015）。本章では、すでに

気質評価が行われている国内の家庭犬の飼い主に対して誤飲に関する追加アンケートを行い、誤飲での通院経験の回数とその他の環境的要因および遺伝的要因との関連を調査した。

2-2 家庭犬の異物誤飲発生状況

2-2-1 ペット保険データによる異物誤飲発生状況

アニコムの子犬保険に加入している国内の犬を母集団とし、異物誤飲に注目して疾患統計の記述的分析を行った。2010年4月1日から2011年3月31日までにアニコム損保の「どうぶつ健保」の保険契約を開始し、契約期間である1年間を契約満了または死亡解約した0-12歳の犬299,653頭を対象とした。各個体が契約開始した年齢ごとに1頭とカウントし、消化管内異物、タマネギ/ネギ中毒、チョコレート中毒、タバコ中毒、殺鼠剤中毒、薬物中毒のいずれかの診断名で請求があったものを「誤飲」として抽出、分析した。

1) 年齢別発生状況

年齢別に発生状況を調査した(図10)。0歳が5.7%(59,116頭中3,369頭発生)、1歳が3.4%(46,712頭中1,570頭発生)、2歳が2.4%(28,700頭中690頭発生)、3~10歳はそれぞれの年齢で2.0%以下であった。手術実施率には年齢間での大きな差はみられなかった。

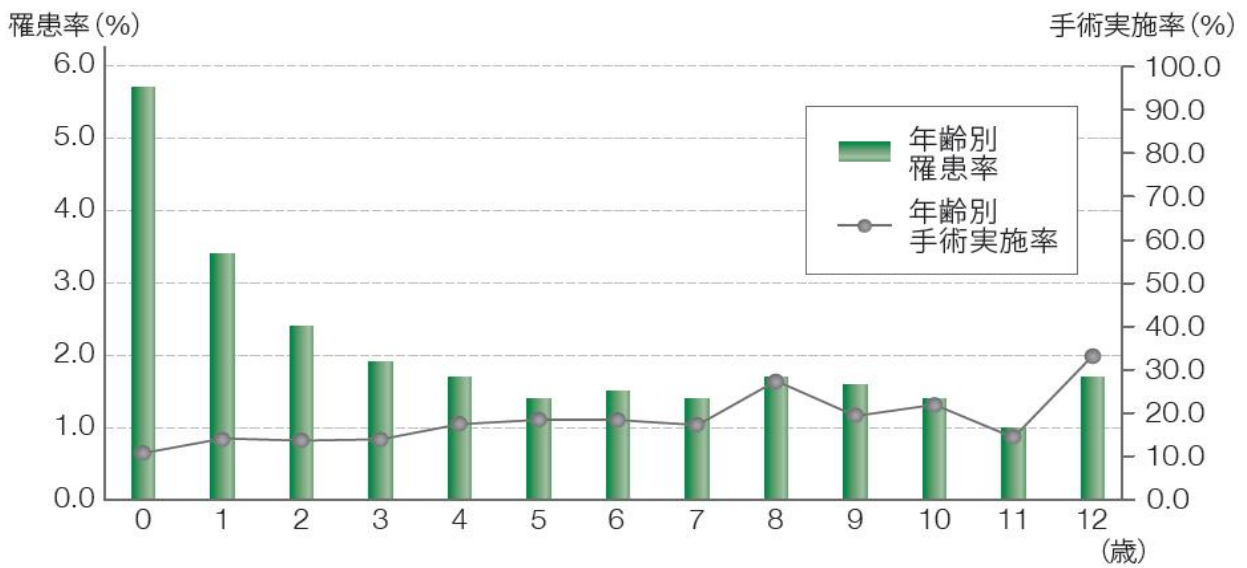


図 10：犬の異物誤飲の年齢別発生率と手術実施率
(アニコム家庭どうぶつ白書 2012)

2) 犬種別発生状況

異物誤飲発生率の高い0歳の犬29,558頭を対象に、犬種別に誤飲発生率を調査し、犬全体の平均5.7%よりも高い罹患率を示した品種を示した(図11)。最も高い発生率を示した犬種は、フラットコーテッド・レトリバーで20.0%、続いて、バーニーズ・マウンテン・ドッグ11.8%、ビーグル10.8%、フレンチ・ブルドッグ10.2%であった。

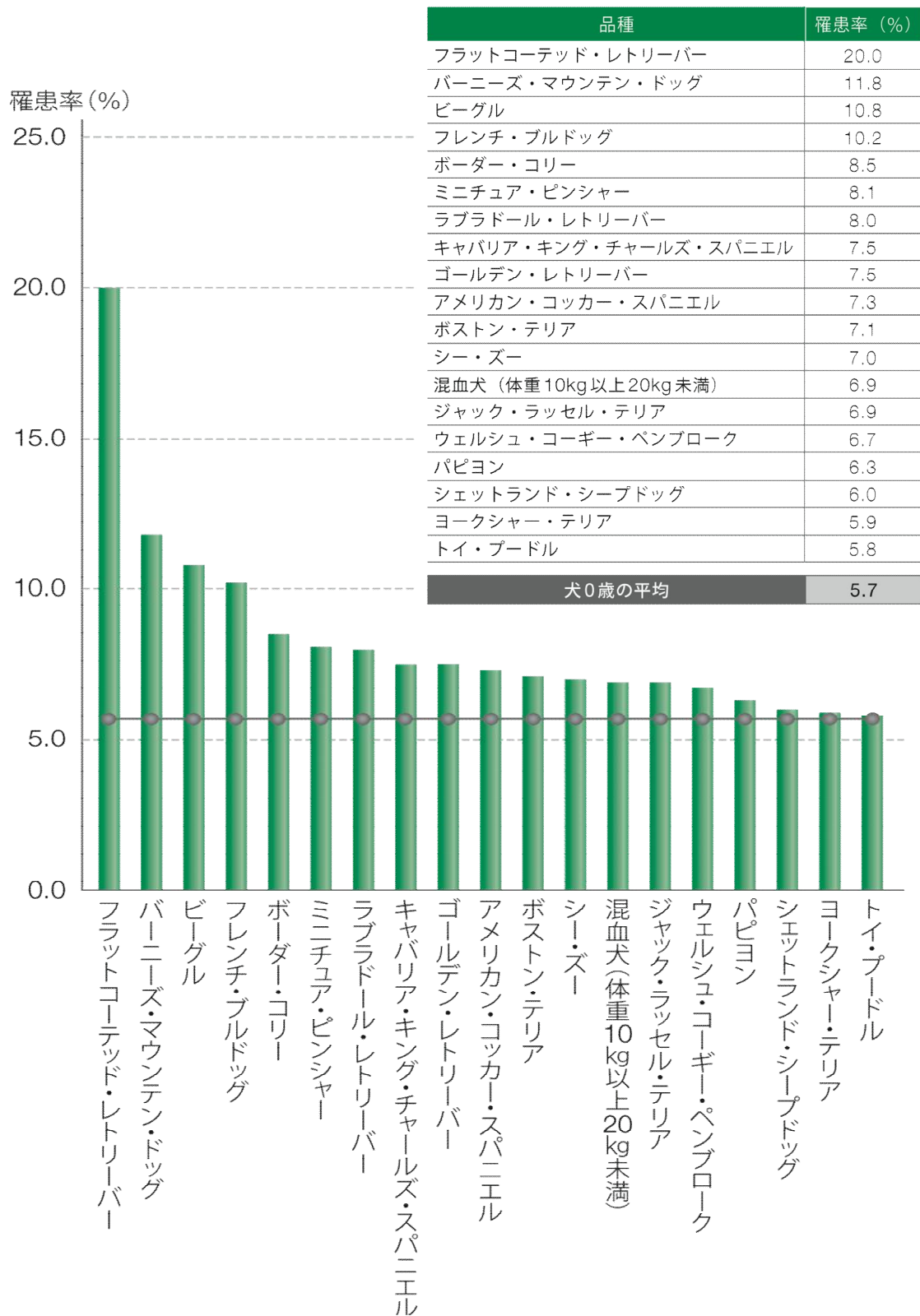


図 11：犬種別異物誤飲発生率

(0 歳、n=29,558 頭、アニコム家庭どうぶつ白書 2012)

2-2-2 インターネット調査による異物誤飲発生状況

臨床獣医師（以下、獣医師）および「どうぶつ健保」契約者（以下、飼い主）に対し、「誤飲」に関わる知見の収集を目的にインターネット調査を行った。獣医師を対象にした調査は2011年11月14日～12月24日、飼い主を対象にした調査は、同年12月2日～18日に実施した。獣医師172名、飼い主4,117名から回答を得、分析した。

1) 異物内容とその危険度

異物内容は、1) 消化管穿孔・腸閉塞など物理的な危険性をもついわゆる「Ⅰ.異物」と、2) 全身症状を引き起こす薬理的な危険性をもつ「Ⅱ.(中)毒物」とに大別される。一般的に前者の発生件数が多く身近で、後者の発生件数は多くないものの深刻な症状を示すことが多いという特徴があり、その対処法は若干異なる。そこで、異物内容についてのアンケート結果を、「Ⅰ.異物」「Ⅱ.(中)毒物」に大別して考察を行った。さらに、それぞれの異物内容について「今までに1回以上経験したことがある異物内容」を分母にし「異物摂取が原因で死に至った経験のある内容物」の割合を算出することで、内容物ごとの致死性を暫定的に表した。内容物ごとの死に至る危険性を現時点で入手できたデータから暫定的に予測したいという意図から、本来の致死率とは全く異なるが、ここでは暫定致死率と呼ぶ。

Ⅰ. 異物

異物の中で最も暫定致死率が高かったのは、「ひも」であった(表3)。アンケートに回答した87%の獣医師に経験があり、16%の獣医師に死亡症例の経験まであった。

表 3 : 異物内容に関する獣医師向けアンケート結果 (INFOVETS No.156)

I. 異物	a.経験のある異物	b.死亡経験のある異物	暫定致死率 (b/a*100)
1 ひも	150	27	18%
2 靴下やタオル、雑巾などの布類	145	13	9%
3 (団子や焼き鳥などの)竹串	138	9	7%
4 果物や梅干しの種	150	8	5%
5 石や砂	148	8	5%
6 ボール	141	7	5%
7 犬用ガム	116	5	4%
8 プラスティック	134	5	4%

a. 「今までに1回以上経験したことがある異物内表物をすべてお選びください」という設問に「ある」の回答数

b. 「異物接種が原因で死に至った経験のある内容物をお答えください」という設問に対する「ある」の回答数

(n=172 名)

続いて、暫定致死率が高かったのは、「靴下やタオルなどの布類」、「(団子や焼き鳥などの)竹串」、「果物や梅干しの種」、「石や砂」、「ボール」であった。これらの異物は人の乳幼児の誤飲事故ではほとんど検出されておらず(厚生労働省 2010)、犬特有の行動習性、もしくは、犬と飼い主との関係に起因する可能性がある。

II. (中) 毒物

(中) 毒物の中で最も暫定致死率が高かったのは、「エチレングリコール(不凍液)」であった(表4)。車のエンジン用の不凍液だけでなく、夏場に使われる保冷剤の誤飲事故も発生していた。

表 4 : (中) 毒物内容に関する獣医師向けアンケート結果 (INFOVETS No.156)

Ⅱ. (中)毒物	a.経験のある異物	b.死亡経験のある異物	暫定致死率 (b/a*100)
1 エチレングリコール(不凍液)	48	28	58%
2 ナメクジ駆除剤	48	20	42%
3 殺鼠剤	78	29	37%
4 観賞用ユリ	34	12	35%
5 除草剤	78	21	27%
6 ヒトの医薬品	150	16	11%
7 チョコレート	141	9	6%

a. 設問「今までに1回以上経験したことのある異物内表物をすべてお選びください」に対する「ある」の回答数

b. 設問「異物接種が原因でしに至った経験のある内容物をお答えください」に対する「ある」の回答数

(n=172 名)

続いて、暫定致死率が高かったのは、「ナメクジ駆除剤」「殺鼠剤」「観賞用ユリ」「除草剤」であった。これらは、誤飲事故の発生自体はそれほど多くないが、発生してしまうと死にいたる可能性が高いという極めて危険度の高いものである。また、「ヒトの医薬品」は暫定致死率が高かっただけでなく、87%の獣医師に経験があり、28%の獣医師に死亡経験があった。

2) 死亡報告のある異物内容

「ひも」「殺鼠剤」「エチレングリコール(不凍液)」には、獣医師から多くの死亡経験が寄せられた(表5)。

表 5：獣医師向けアンケートにて、死亡経験があるとの回答が得られた異物内容一覧（INFOVETS No.156）（n=172名）

I. 異物	件数	II. (中)毒物	件数
ひも	27	殺鼠剤	29
靴下やタオル、雑巾などの布類	13	エチレングリコール(不凍液)	28
犬用おやつ	13	除草剤	21
(団子や焼き鳥などの)竹串	9	ナメクジ駆除剤	20
果物や梅干しの種	8	ヒトの医薬品	16
石や砂	8	観賞用ユリ	12
ボール	7	チョコレート	9
犬用ガム	5	ネギ類	4
プラスチック	5	タバコ	3
トウモロコシの芯	4	観葉植物	3
ジャーキーなどの食品やその包装物	4	肥料	3
ストッキング	4	キシリトール	3
硬貨	3	鉛	3
ビニール袋	2	生ゴミや腐った食べ物	2
鶏の骨(フライドチキンなど)	1	洗剤などの薬剤	2
アクセサリーなどの小物	1	農薬	2
ネズミのおもちゃ	1	ポインセチア	1
固まる猫砂	1	ヒキガエル	1
使用済みナプキン	1	キノコ	1
指輪	1	アルコール	1
アイスクャンディの棒	1	αリボ酸	1
食パン包装を閉じるプラスチックの栓	1	ダイエットサプリメント	1
大根(食道内)	1	正体不明の薬品(路上に置かれていた)	1
壁紙	1	灯油	1
		有機リン系の農薬	1
		電池	1
		群生ユリ(ヤマユリ)	1

3) 犬の中毒物に関する認知度

飼い主に、「チョコレート」、「ネギ」、「観賞用ユリ」、「ポインセチア」、「チューリップ」、「αリボ核酸（ヒト用サプリメント）」それぞれについて、犬に中毒を起こす可能性があるか知っているか質問としたところ

ろ、「ネギ」「チョコレート」が犬に中毒を起こす可能性があることを知っていた人は90%以上いたのに対して、その他の物が中毒を起こす可能性があることを知っていた人は30%以下にとどまった（表6）。特に死亡報告件数の多かった「観賞用ユリ」は、観賞用として一般家庭に身近な植物であるにも関わらず、犬が食した場合に中毒を起こす可能性があることが、「ネギ類」「チョコレート」に比べてあまり知られていないことが明らかとなった。

表6：飼い主向けアンケートにおいて、それぞれの中毒物が、犬に中毒を起こす可能性があると感じていると答えた割合（n=4,117名）

チョコレート	90.3%
ネギ	97.3%
観賞用ユリ	28.4%
ポインセチア	24.0%
チューリップ	14.5%
αリポ核酸(ヒト用サプリメント)	12.4%

4) 異物誤飲発生後、飼い主さんからよく聞く言葉

獣医師向けアンケートにおいて、6割以上の先生が「ちょっと目を離したすきに」「あっと思った時には、もう遅くて」「危ないといつも気を付けていたのですが」を、飼い主からよく聴く言葉としてあげていた（表7）。

表 7：異物誤飲で来院された飼い主からよく聴く言葉

(INFOVETS No.156) (n=172 名)

誤飲で来院された飼い主からよく聴く言葉を次から3つお選びください。	ちょっと目を離したすきに	92%
	「あっ」と思ったときには、もう遅くて	91%
	危ないといつも気を付けていたのですが	63%
	おとなしいのでおかしいなと思ったら	19%
	最近ダイエットをさせていて	8%
	いつもはおとなしいのに	5%
	出かけようとバタバタしていたら	4%

犬の異物誤飲は飼い主の不注意とされがちであるが、この結果から普段飼い主が気をつけていないわけではないことが明らかとなり、より具体的な対策の必要性が示唆された。

また、「最近ダイエットをさせていて」という言葉を、8%の獣医師がよく聴くと回答した。避妊・去勢後や、肥満傾向のどうぶつに対してダイエット指導をする際には、個体の性格への配慮や環境整備を施した上で、食事回数を頻回にする・寒天など満腹感を得やすい素材を組み合わせる・ハンドフィーディングで食事時間そのものを長くするなど、誤飲リスクの高い空腹時間を減らす指導も合わせて実施すべきである。

5) 異物誤飲に対する処置法

獣医師向けアンケートにて、異物誤飲発生時の有効な検査および治療についても併せて調査したところ、個々の獣医師によってばらつきがみられていた。特に意見が分かれた検査は、内視鏡検査で、内視鏡検査を「よく行う」病院は53%で、「あまり行わない」病院は40%と、ほぼ2分された(表8-1)。犬の催吐処置で比較的多く選択されていた薬剤は、「オキシドール」46%、「トラネキサム酸」36%であった(表8-2)。

表 8-1 : 異物誤飲後の検査実施状況

(INFOVETS No.156) (獣医師向けアンケート n=172名)

一般身体検査	かならず行う	96%
	よく行う	3%
	あまり行わない	0%
一般X線検査	かならず行う	55%
	よく行う	42%
	あまり行わない	2%
バリウム検査	かならず行う	3%
	よく行う	66%
	あまり行わない	28%
血液検査	かならず行う	32%
	よく行う	54%
	あまり行わない	12%
内視鏡検査	かならず行う	1%
	よく行う	53%
	あまり行わない	40%

表 8-2 : 犬の催吐処置で主に使用している薬剤

(INFOVETS No.156) (獣医師向けアンケート n=172名)

「犬の催吐処置でメインとして使用している薬剤をお教えてください。」

オキシドール	46%
トラネキサム酸	38%
メドミジン	1%
食塩	9%
トコンシロップ	3%
キシラジン	1%

2-3 犬の行動解析システムを活用したリスク要因の探索

2-3-1 方法

犬の行動解析システム C-barq (C-BARQ 日本版) によってすでに気質評価が行われている犬の飼い主 3,696 名を対象に、誤飲での通院経験の回数 (以下、誤飲回数) および飼育環境等についての 11 項目、合計 12 項目のアンケートを行った (表 9)。アンケート実施期間は 2012 年 8 月 10 日～2012 年 8 月 27 日とした。ここで得られた回答とすでに実施済みであった気質評価に対し、犬種グループ (表 10)、飼育環境アンケート結果、気質スコアのそれぞれと誤飲回数との関係を見るために相関分析を行った。気質スコアは、多くの犬種から集めた行動データ (2008 年 12 月現在 9749 頭、世界 8 カ国、19 の盲導犬協会を含む) をもとに、統計解析と再現性試験を行い、その信頼性・有効性について一定の評価を得て、13 の気質スコアとして算出されたものである (Hsu, Y. et. al. 2003)。

表 9：飼育環境アンケート項目

	アンケート項目	アンケート内容
1	大家族	同居家族は5人以上か
2	同居子供	「小学生以下」の子どもがいるか
3	多頭飼育	犬2頭以上、もしくは犬と猫1頭以上飼育しているか
4	飼育初心者	ご家族で初めて迎えた犬か
5	入手経路	犬を迎えた経路
6	去勢避妊	去勢もしくは避妊手術を受けたか
7	食餌回数	食餌の回数(1日あたり)
8	2メートル以内の時間	ご家族と犬が2メートル以内にいる時間の1日平均
9	しつけ	動物病院等で子犬のしつけについて指導を受けたことがあるか
10	パピークラス	動物病院等が実施するパピークラスに参加したことがあるか
11	飼い主知識	犬が中毒を起こす可能性があるものをいくつ知っているか

表 10：犬種グループ

Group 番号	犬種グループ	主な犬種
Group1	Ancient Spitz	柴犬、秋田犬、バゼンジー、アフガンハウンド、シベリアンハスキーなど
Group2	Toy	ポメラニアン、チワワ、パピヨン、シーズー、パグなど
Group3	Spaniel	コッカスパニエル各犬種、キャバリア、イングリッシュ・セッターなど
Group4	Scent hound	バゼットハウンド、ミニチュアダックス、ビーグル、ワイマラナーなど
Group5	Working	ドーベルマン、ミニチュアシュナウザー、プードルなど
Group6	Mustiff	ブルテリア、ボストンテリア、ブルドッグ、フレンチ・ブルドックなど
Group7	Small Terriers	ケアンテリア、ヨークシャテリア、ウェスティなど
Group8	Retriever	ラブラドルレトリバー、ゴールデンレトリバー、フラットコーテッドレトリバー、セントバーナード、ロットワイラー、バーニーズマウンテンドックなど
Group9	Herding	コリー、ボーダーコリー、コーギー、オーストラリアン・シェパードなど
Group10	Sight hounds	イタリアン・グレーハウンド、ワイペットなど

2-3-2 結果

310名から回答を得た（回答率11.9%）。そのうち、異物誤飲での通院経験のある犬の飼い主は112名、その経験のない飼い主は198名であった。

1) 異物誤飲回数と犬種グループの関連性

犬種グループ間において、異物誤飲回数の偏りに統計的有意差はなかった。レトリバーグループは高い誤飲傾向があった（表11）。

表11：異物誤飲経験回数と犬種グループの相関

		Pearson の相関係数	有意確率(両側)
1	Ancient Spitz	-0.043	0.455
2	Toy	-0.06	0.291
3	Spaniel	0.027	0.635
4	Scent hound	0.048	0.403
5	Working	-0.088	0.124
6	Mustiff	0.057	0.313
7	Small Terriers	0.042	0.458
8	Retriever	0.104	0.066
9	Herding	-0.027	0.631
10	Sight hounds	0.082	0.148

2) 異物誤飲回数と飼育環境アンケート結果の関連性

飼育環境アンケートの結果と誤飲回数との関連性を調査した結果、アンケート時に避妊去勢をしていない犬と誤飲回数との相関係数と比較して、避妊去勢をしている犬と誤飲回数との相関係数が有意に高かった（ $P < 0.05$ ）（表12）。

表 12：異物誤飲回数と飼育環境アンケート結果の相関

	アンケート項目	Pearson の相関係数	有意確率 (両側)
1	大家族	0.060	0.298
2	同居子供	-0.017	0.763
3	多頭飼育	0.007	0.898
4	飼育初心者	-0.013	0.813
5	入手経路	-0.035	0.539
6	去勢避妊	0.116*	0.041
7	食餌回数	0.011	0.849
8	2メートル以内の時間	-0.019	0.742
9	しつけ	-0.017	0.772
10	パピークラス	-0.024	0.682
11	飼い主知識	-0.001	0.987

3) 異物誤飲回数と C-barq 気質スコアの関連性

C-barq で算出された 13 の気質スコアと誤飲回数との間の相関を調査した (表 13)。愛着行動 (飼い主に執着して常に注目を浴びようとする傾向) と追跡能力 (猫、鳥、リスといった小動物を追いかける傾向) の高い犬に誤飲の発生率と有意な相関があった ($P < 0.05$)。

表 13：異物誤飲回数と C-barq 気質スコアの相関

		Pearson の相関係数	有意確率 (両側)
score_1	見知らぬ人に対する攻撃	0.001	0.980
score_2	見知らぬ犬に対する攻撃	0.035	0.541
score_3	飼主への攻撃	0.021	0.717
score_4	同居犬への攻撃	0.004	0.961
score_5	見知らぬ人に対する恐怖	0.005	0.934
score_6	物音や影などに対する恐怖	-0.053	0.353
score_7	分離不安	-0.013	0.825
score_8	接触過敏性	-0.026	0.643
score_9	訓練性	-0.047	0.407
score_10	追跡能力	0.117*	0.040
score_11	興奮性	0.094	0.098
score_12	愛着行動	0.148**	0.009
score_13	運動活性	⁴⁴ 0.059	0.297

2-4 考察

今回、ペット保険データおよび各種アンケート結果から、いくつかの誤飲のリスク要因が明らかとなった。

まず、異物誤飲の好発年齢は過去の報告と同様に、0～1歳といった幼齢犬に発生が多い傾向を示した(Stander 2011)。その理由として、これら幼齢犬の飼い主の傾向として、飼育し始めて慣れない場合も多く、様子を見ることが不安で早めに来院している可能性が挙げられる。また、一般的に6ヶ月齢くらいまでの若齢犬は、好奇心が警戒心や恐怖心よりも上回っていることも、関係している可能性がある。人間においても同様に、乳幼児の異物誤飲事故が多く報告されており(Altkorn 2008; 厚生労働省 2010)、特に0～2歳児では、運動機能に比べて、危険予知能力などの高次脳機能の発達が遅いことがその理由と考えられている。母親は出産前後に小児科医院のポスターや母子手帳などで、誤飲を含めた事故の予防啓発を受ける。消費者庁では、子どもを事故から守る！プロジェクトとして、ホームページやメールマガジン「子ども安全メール from 消費者庁」、イベント等を通して、体験談や予防策の共有、安全チェックリストとワンポイントアドバイスの提供などが行われている。このようなプロジェクトを消費者庁で推進することになった背景には、厚生労働省、経済産業省など多岐にわたる分野の横断的な連携が事故防止につながるという認識に至ったからであり、ペット分野でも、動物病院だけでなく、ペットショップ、ペットグッズやペットおやつメーカーなどと連携して、これらの事例を参考に予防啓発を行っていくことが、予防効果の増進につながると思われる。

異物誤飲の多発していた犬種は、フラットコーテッド・レトリバー、バーニーズ・マウンテン・ドッグ、ビーグル、フレンチ・ブルドッグであったことがペット保険データから明らかになり、10頭に1頭以上の割合で誤飲による保険金請求が発生していることが分かった。犬の行動解析システム C-barq で気質調査がすでに行われている犬に対する追加アンケートにおいても同様に、フラットコーテッド・レトリバ

ーやバーニーズ・マウンテン・ドッグを含むレトリバーグループに高い傾向がみられた。レトリバーは、鳥猟犬として撃ち落された鳥の回収（レトリバー）をする役割をもっている。家庭犬として飼育されている場合においても、その本能を満たすために家にあるものを回収の対象と見なし口にくわえ、遊んでいるうちに誤飲事故につながっている可能性が高い。また、異物誤飲経験のない犬と比較してある犬のほうが高い関連を示していた気質に「追跡能力」がみられた。その理由としてはレトリバーグループ同様、狩猟本能との関連が示唆される。犬は本来、摂食行動として探索行動と追跡・捕食行動に1日の大半の時間とエネルギーを費やすが、家庭飼育下では、それらの必要がなくなる。家庭犬は、狩猟の必要のない環境におかれ、その優れた嗅覚と広い視野、動くものへの反応性といった本能や欲求が十分に満たされにくい可能性がある。さらに、避妊去勢手術を受けて基礎代謝量が低下する、十分な満腹感を得られないダイエットなどが行われている、などの場合、欲求が満たされない可能性が一層高まる。レトリバーグループや追跡能力の高い犬を飼育する際には、そのことを同居家族全員が十分に認識する必要がある、業界をあげてその啓発に取り組むべきである。具体的には、毎日噛んでもいいものを与える、散歩や遊びなどで十分にエネルギーを発散させる、フードが入れられるおもちゃなどで食事時間を延長させる、ダイエットをする場合はその満腹感に十分留意する、致死の可能性のあるようなものを犬の届くところにおかない、クレートを活用する、などの環境飼育整備が挙げられる(島村 2012 ; 2013)。また、くわえてしまった危険なものを飲み込ませないように「ちょうだい」「離して」などのトレーニングも高い予防効果が見込める。

「異物誤飲」といっても、飼い主、もしくは、獣医師同士が用いる同類の言葉に、「(異物)誤食」「誤飲誤食」「誤嚥」「盗食(盗み食い)」「拾い食い」「異嗜」「異食(症)」「Foreign body ingestion」「pica」「ingestive behavior」「消化管内異物」などがあり、異物内容や発生状況、症状などの個別の状況によってより適切な表現が使われている。

最も広義の意味として、今回「異物誤飲」という言葉を用いたが、犬にとっては「誤って飲んだ(=誤飲)」わけではない、「チョコレート」「サプリメント」「犬用おやつ」「犬用ガム」なども異物もしくは毒物となり、今回の調査では致命的な事故が発生していることが明らかとなった。他にも、「エチレングリコール(不凍液)」「ナメクジ駆除剤」「殺鼠剤」「除草剤」「(団子や焼き鳥などの)竹串」のような危険性が認識されているものだけでなく、「靴下やタオルなどの布類」、「果物や梅干しの種」、「石や砂」、「ボール」「観賞用ユリ」など、家庭内で身近なものが重大な誤飲事故につながるということが判明した。飼い主への予防啓発の際には、具体的な症例と合わせて犬種ごとにイメージしやすい表現をするよう留意すべきである。1件でも死亡報告のある異物内容については、すぐに情報交換を行い、予防啓発につなげられるようなシステムづくりも重要である。

「愛着行動」という気質が、誤飲経験のない犬に比べて異物誤飲経験のある犬に関連が高いことも分かった。愛着行動の多い犬が飼い主としては口にしてほしくないものを口にした時に、飼い主の注目を得られることを学習し、それらを口にすることで飼い主の注目をより得ようとその行動が強化されている可能性はある。また、本来、犬は社会性の強い動物で、特に母犬や他の犬と一緒に過ごしてきた犬は、単独で留守番することに慣れていないため、留守番中に不安が強くなり「分離不安症」を発症することがある。その転位行動としてひもや布類などをかんでいた結果、誤飲につながっている可能性も考えられる。そういった可能性が示唆される誤飲事故に遭遇した場合には再発防止のために、行動療法の専門家への紹介も視野に入れておくべきである結果が得られている。

以上、「0～1歳」「フラットコーテッド・レトリバー」「バーニーズ・マウンテン・ドッグ」「ビーグル」「フレンチ・ブルドッグ」「レトリバーグループ」「避妊去勢の実施」「愛着行動(の多さ)」「追跡能力(の高さ)」が誤飲のリスク要因候補となった。これらの候補に対して、具体的な対策を行い、その対策の効果を測定、検証してい

くことで、実質的な誤飲予防が期待できる。

本調査中、異物誤飲の予防方法だけでなく、誤飲発生時の有効な対処法についても標準化がなされておらず、個々の獣医師によってばらつきがみられていることが明らかとなった。特に、ばらつきのみられた対処法は内視鏡検査と催吐剤の選択であった。内視鏡検査の実施頻度の病院間による違いは、内視鏡を所持しており、かつ、その扱いに慣れている病院であるかどうかによるものと考えられた。内視鏡は検査と同時に異物処置ができ、麻酔が必要では有るものの、外科処置に比べて侵襲性が低い。必要に応じて内視鏡検査が可能な病院への紹介が地域内で円滑に行われる仕組みづくりが期待された。また、催吐剤は、中枢の CTZ を刺激するアポモルヒネと胃腸の催吐知覚神経を刺激するオキシドール（過酸化水素）がよく使われる。前者は強力で即効性があり欧米で広く使われているものの日本では試薬としてしか入手できないため、後者が選択されてきたが、飲ませにくい、組織障害性が強く異物除去後も嘔吐が続くなどの短所もある。そのためか、日本では、止血剤として使われているトラネキサム酸に副作用として嘔吐が認められることを利用して、本剤が催吐処置に広く利用されるようになってきている。そこで、我々は、本剤の嘔吐機序の解明 (Kakiuchi 2014)、催吐剤としての適切な投与方法の検証 (Kakiuchi 2014) などを行っている。

異物誤飲に関しては、適切な医療体制の構築と各分野の連携による具体的な予防対策の両方を地域ぐるみで行っていくことで、どちらも大きな改善が見込まれた。このように、保険データや保険契約者等へのアンケート結果を得て、そのデータから疾病についての原因解析を行い、その予防に有効な効果が誤飲については有効であったことが明らかとなり、保険データ等による予防獣医療への活用に価値があることが証明された。

2-5 小括

日本の家庭飼育犬において、誤飲の発生頻度は多く、飼い主にとって心理的かつ経済的負担がある。また、死亡事故につながる恐れもあり、適切な飼育指導を行うことで予防対策を講じていく必要がある。今までその予防対策につながるリスク要因の探索が行われてきたとは言いがたい。そこで、ペット保険データおよびアンケート調査により誤飲予防につながるリスク要因探索を行った。

他の年齢に比べて0～1歳、他の犬種と比較してフラットコーテッド・レトリバー、バーニーズ・マウンテン・ドッグ、ビーグル、フレンチ・ブルドッグ、犬種グループとしてはレトリバーに多くの誤飲発生が起きていた。避妊去勢の実施は未実施に比べて誤飲発生との関連が高かった。犬で行動特性とされる13の気質の内、「追跡能力」「愛着行動」について、誤飲経験との関連が示唆された。また、誤飲内容として、「チョコレート」「エチレングリコール（不凍液）」「ナメクジ駆除剤」「殺鼠剤」「除草剤」「(団子や焼き鳥などの)竹串」のような危険性が認識されているものだけでなく、「靴下やタオルなどの布類」、「果物や梅干しの種」、「石や砂」、「ボール」「観賞用ユリ」のように生活空間に身近に存在するもの、「サプリメント」「犬用おやつ」「犬用ガム」など犬としては誤って口にしたものではないものも致命的な誤飲事故になっていることが判明した。

これらのリスク要因候補に対して、具体的なイメージが伝わるような予防啓発、個別要因に対する対策等を行い、実施した対策の効果を測定、検証、再実施していくことで、保険データ等から得られたデータに基づき、実質的な誤飲予防が期待できることが明らかとなった。

第3章 犬の腫瘍罹患状況と乳腺腫瘍早期診断マーカーの探索

3-1 はじめに

第2章と同様に、保険データ等による疾病予防に対する有効性を高め、重症化予防を具現化するため、犬の腫瘍である乳腺腫瘍について調査した。実際、日本の家庭犬の死因の第1位は腫瘍との報告があり (Inoue 2015)、10歳の犬の腫瘍疾患の推定年間診療費は、雄犬で80,125円、雌犬で91,862円であり、腫瘍疾患の治療は飼い主にとって精神的な負担だけでなく、経済的な負担もかかっていることが示唆され、腫瘍に対する効果的な予防対策が望まれている。腫瘍の予防対策としては、発症予防が理想ではあるが、まずは早期発見により重症化を予防することで、致命的な事態を防ぐことができるという考え方が人で主流である。第1章にて、腫瘍疾患は、7歳以降の罹患率の上昇が急激であることが明らかとなり、その直前のタイミングを健診対象とすることで、より効果的な健診が可能と考察した。本章では、腫瘍ハイリスク群へのアプローチを目指し家庭犬の腫瘍罹患状況を調査し、雄犬に比べて雌犬に高い腫瘍罹患率を示した理由と推測される乳腺腫瘍に対して、簡易な検査方法を模索することを目的に重症化予防につながるマーカーの探索を行った。

3-2 腫瘍罹患状況

2008年4月1日～2009年3月31日までにアニコム損保と契約した犬219,839頭(雄116,550頭、雌103,289頭、0～12歳)を母集団とし、腫瘍疾患を理由とする保険金支払いの状況を調査した。これまでの章と同様、「罹患率＝保険金支払いのあった犬の頭数/保険に契約している犬の頭数」と定義し、算出した。性別、年齢、犬種ごとにそれぞれ算出した罹患率を比較し、それぞれの集団の特徴を検討した。

3-2-1 犬の腫瘍疾患罹患率の雌雄差

犬の腫瘍疾患の罹患率は、雄で6.4%、雌で7.9%と、雌の方が1.5%高い値を示した。それぞれ、加齢に伴う罹患率の増加がみられ、特に6～7歳以降はそれ以前に比べて急激な増加傾向を示していた(図12)。

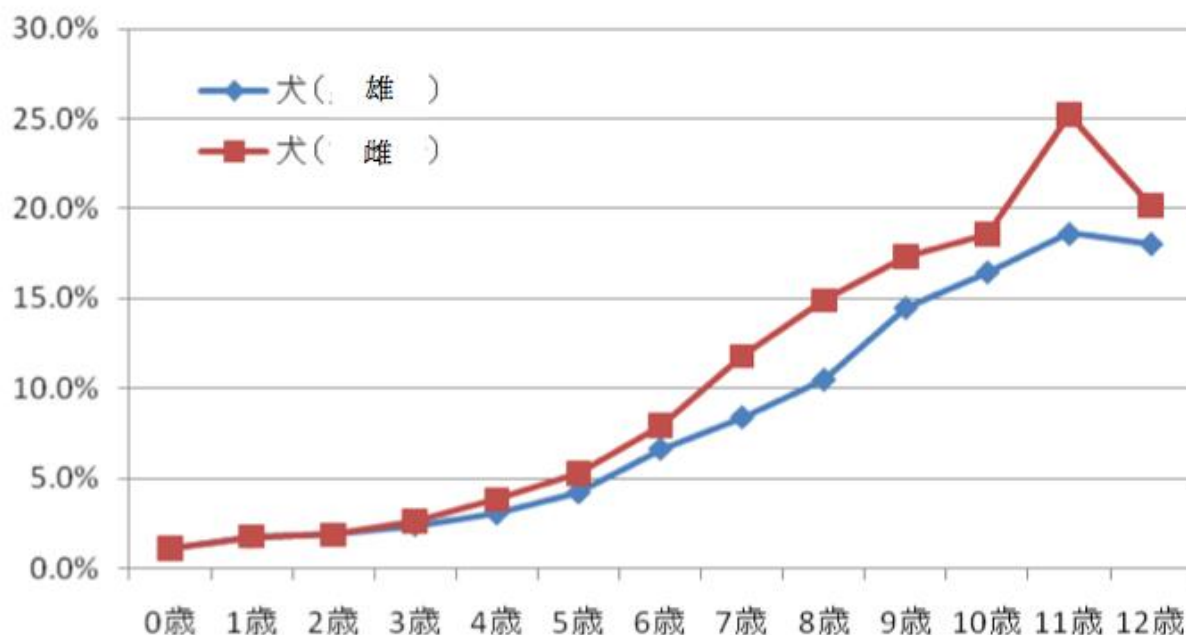


図12：犬の腫瘍疾患罹患率の年齢推移

3-2-2 死亡理由に腫瘍疾患が占める割合

0歳、5歳、10歳それぞれにおける死亡理由を推測するため、死亡解約の直前1ヶ月間にあった保険金請求がどの疾患分類で請求があったかを調べ、その件数割合を示した(図13)。腫瘍疾患が占める割合は、0歳時で0.0%、5歳時で14.0%、10歳時で16.9%であった。10歳では6頭に1頭以上が腫瘍で死亡していることが示唆された。

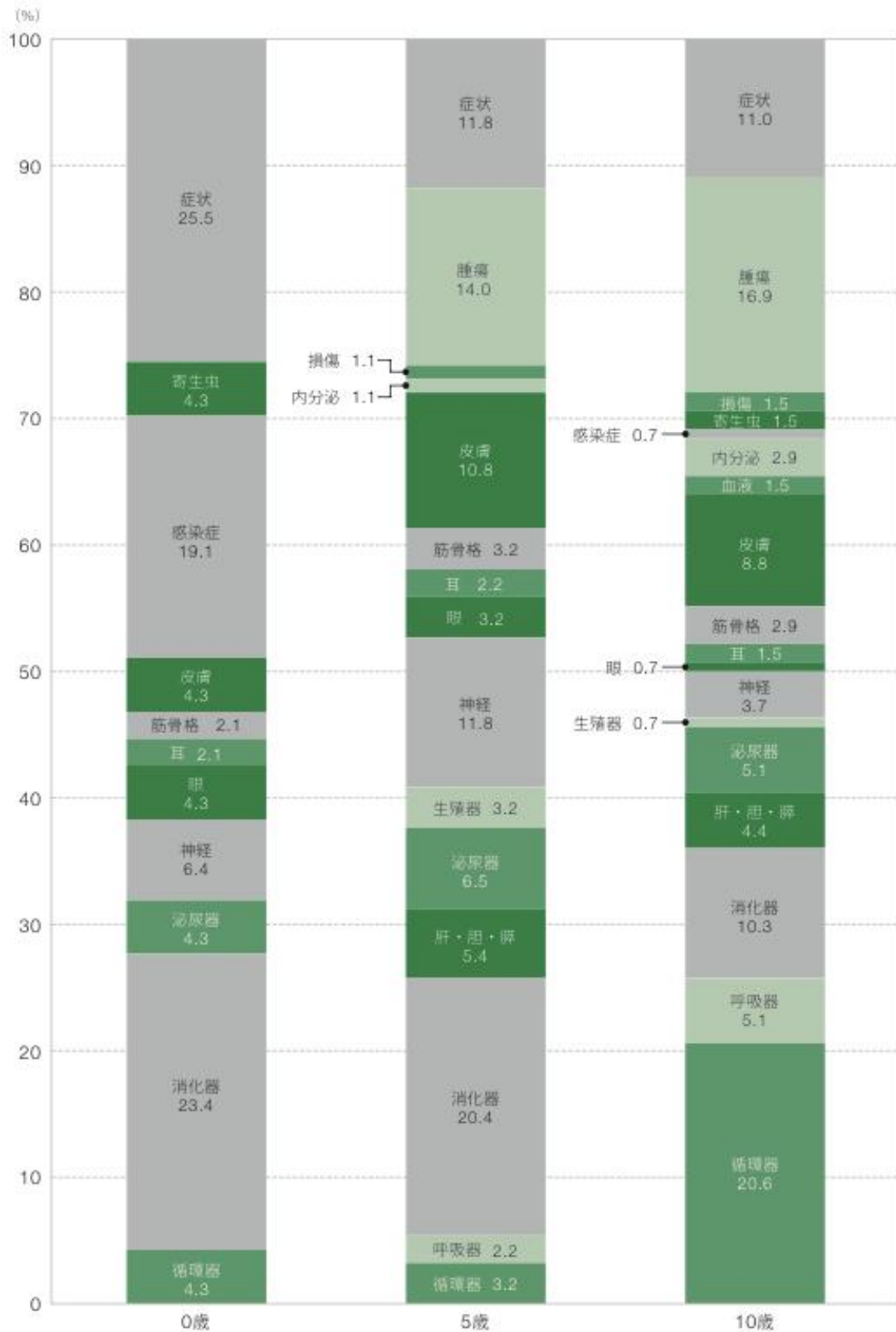


図 13：死亡契約前の請求割合（アニコム家庭どうぶつ白書 2010）

※死亡解約直前 1 カ月間に動物病院を受診し保険金請求をした契約において、保険請求のあった疾患を調査し、その件数割合を年齢(0、5、10 歳)ごとに示した。

※n 数：0 歳の犬 48 頭、5 歳の犬 102 頭、10 歳の犬 144 頭

3-2-3 犬種別の腫瘍疾患罹患率

飼育頭数の多い上位 16 品種および 10kg 未満の混血犬の中で最も高い腫瘍疾患の罹患率を示した犬種は、ゴールデン・レトリバーで 15.4%、続いてパグ 11.8%、ラブラドル・レトリバー 11.6%であった(図 14)。一方で、「腫瘍疾患」の罹患率は、ポメラニアン、チワワ、パピヨンにおいては 3%以下と低い値を示していた。

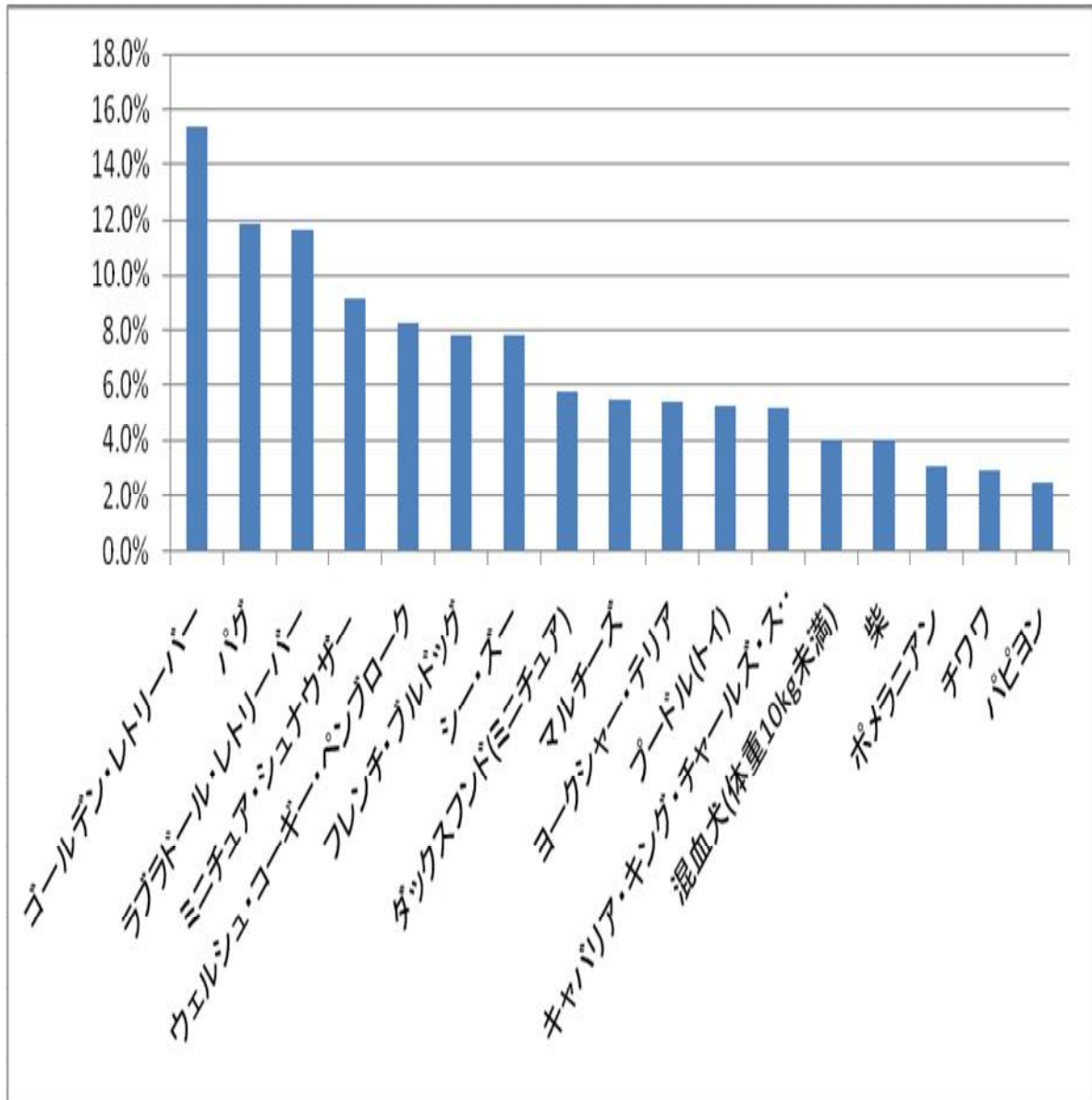


図 14 犬種別の腫瘍疾患罹患率

3-2-4 犬の乳腺腫瘍の罹患率

2008 年度にアニコム損保に契約した 0~11 歳の犬 218,838 頭(雄 116,035 頭、雌 102,803 頭)を対象に乳腺腫瘍で請求があった犬の罹患率を調査したところ、雄犬で 0.0%、雌犬では 1.4%であった。その差は、腫瘍全体の罹患率の性差 1.5%とほぼ同値を示した。また、その年齢推移は、腫瘍疾患全体と同様に加齢による増加傾向を示し、雌犬における乳腺腫瘍の罹患率は 4 歳で 0.4%、11 歳ではその約 10 倍の 3.9%であった (図 15)。

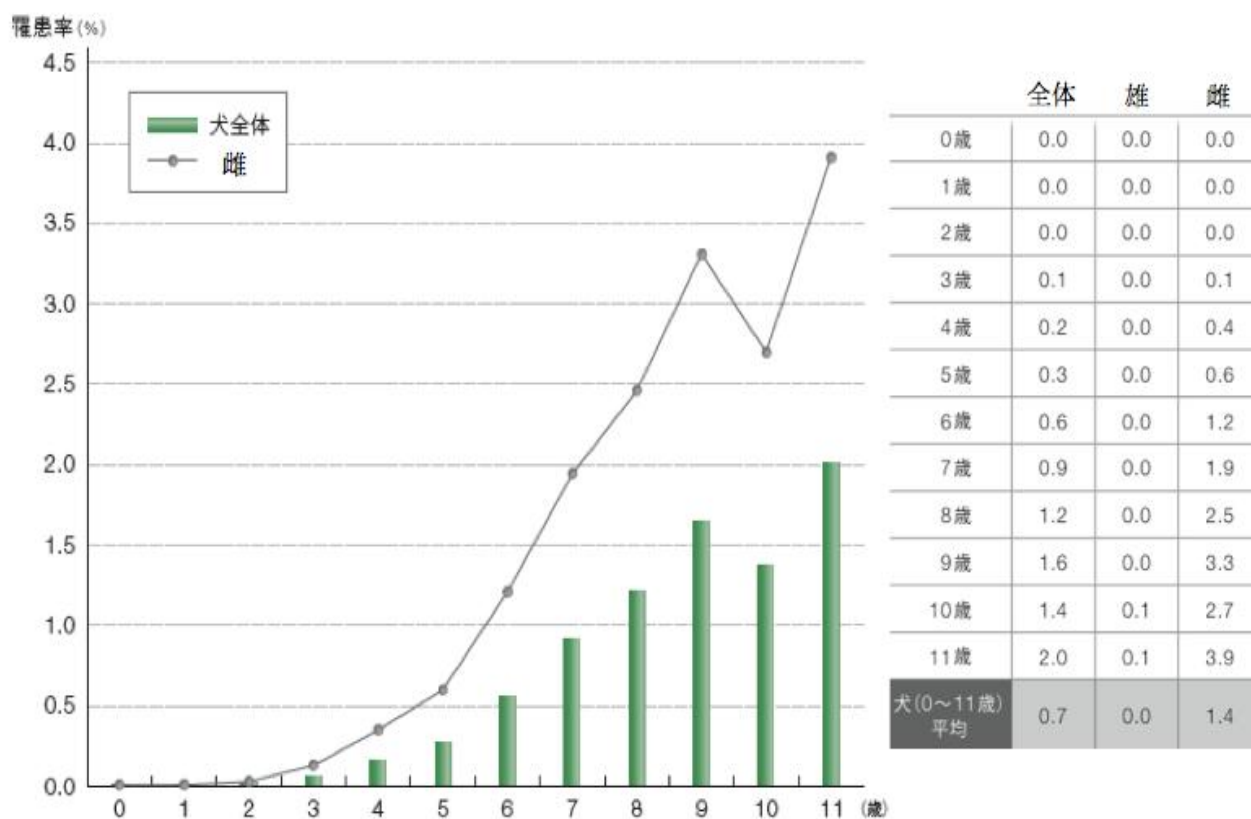


図 15 乳腺腫瘍の罹患率の年齢推移(アニコム家庭どうぶつ白書 2010)

乳腺腫瘍の罹患率が犬全体の0.7%よりも高い値を示していた犬種は、マルチーズで、1.3%、続いて、ミニチュア・ダックスフンド、ウェルシュ・コーギー・ペンブローク、トイ・プードルがそれぞれ0.8%であり、犬全体の平均の0.6%に比べ高い値を示した(図16)。これらは、腫瘍疾患全体で高い罹患率を示していた犬種とは異なっていた。

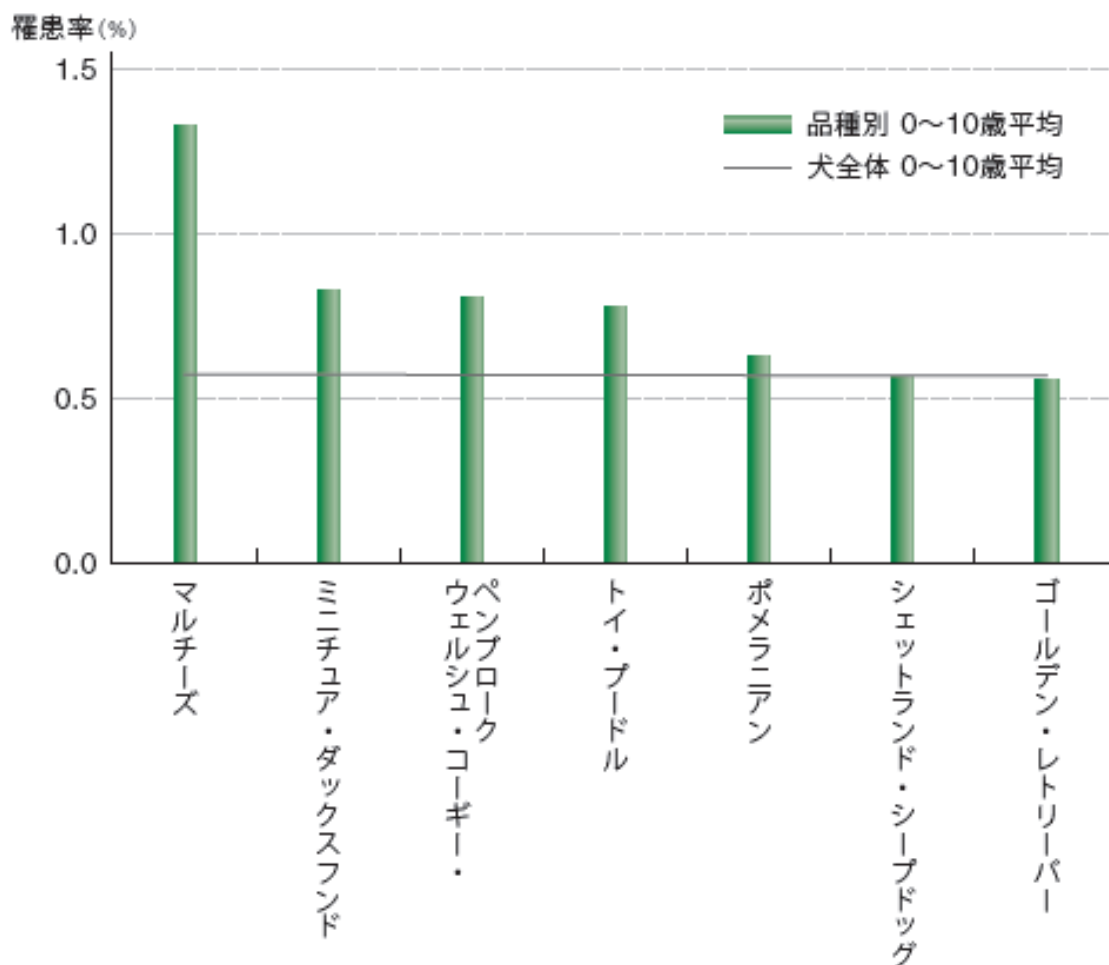


図 16 乳腺腫瘍の罹患率が高い犬種

3-3 乳腺腫瘍の犬におけるガン関連遺伝子発現量と病理診断の関連

重症化予防に寄与する乳腺腫瘍マーカーを探索する目的で、乳腺腫瘍の手術適応となった犬の血液および摘出組織中の腫瘍関連遺伝子 p21、p53、erbB2、BRCA1 および BRCA2 の mRNA 発現量を測定した。

本研究は文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業の助成により行われた。

3-3-1 材料と方法

東京および京都の7軒の動物病院から、2010年1月1日から2010

年 4 月 25 日までに乳腺腫瘍摘出術を受けた犬 16 頭（すべて雌、年齢 5 歳～16 歳、ミニチュアダックスフンド 5 頭・混血 3 頭・ヨークシャテリア 2 頭・トイプードル・ウェルシュコーギー・ポメラニアン・スコッチテリア・柴・シーズー各 1 頭）の全血および摘出組織の一部を集めた（表 15）。摘出組織はすべて日本獣医生命科学大学獣医病理学教室にて、定法に従い組織標本を作製し国際基準（WHO 2011）に準拠して診断した。摘出組織からトータル RNA を抽出後、Qiagen 社 QuantiTect Rev.Transcription Kit を用いて cDNA を作製し、プラスミド DNA による絶対定量解析（Applied Biosystems 社 Realtime PCR system 7300、Takara 社 SYBR Premix Ex Taq II および段階希釈）を行った。対象とする遺伝子は、p21、P53、BRCA1、BRCA2、erbB とした。これらの遺伝子は人乳腺腫瘍の一般的な遺伝子診断マーカーである。

表 14：サンプル一覧

サンプル番号	年齢	犬種
d0001	11	ミニチュアダックスフンド
d0002	9	ヨークシャテリア
d0004	8	ヨークシャテリア
d0005	12	混血
d0011	6	ミニチュアダックスフンド
d0012	9	柴
d0013	7	混血
d0015	16	混血
d0016	10	トイプードル
d0017	5	ミニチュアダックスフンド
d0018	13	シーズー
d0021	6	ポメラニアン
d0022	6	ウェルシュコーギー
d0023	9	ミニチュアダックスフンド
d0024	12	ミニチュアダックスフンド
d0030	9	スコッチテリア

※d0024 については、摘出組織から 2 箇所採取し、それぞれを a, b とした。

3 - 3 - 2 結果

1) 病理診断

検体 16 頭のうち、11 例が良性、5 例が悪性と病理診断された（図 17-1、17-2）。

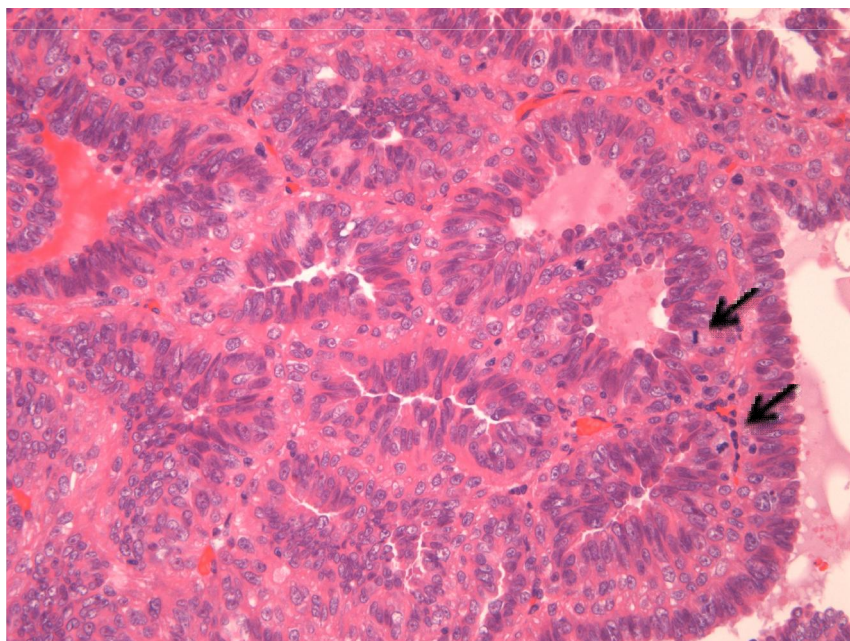


図 17-1 悪性 d0021（ポメラニアン 6 歳、管状乳頭状腺癌）

核分裂像（矢印）と強い異型を示す乳腺上皮細胞様の腫瘍細胞の増殖

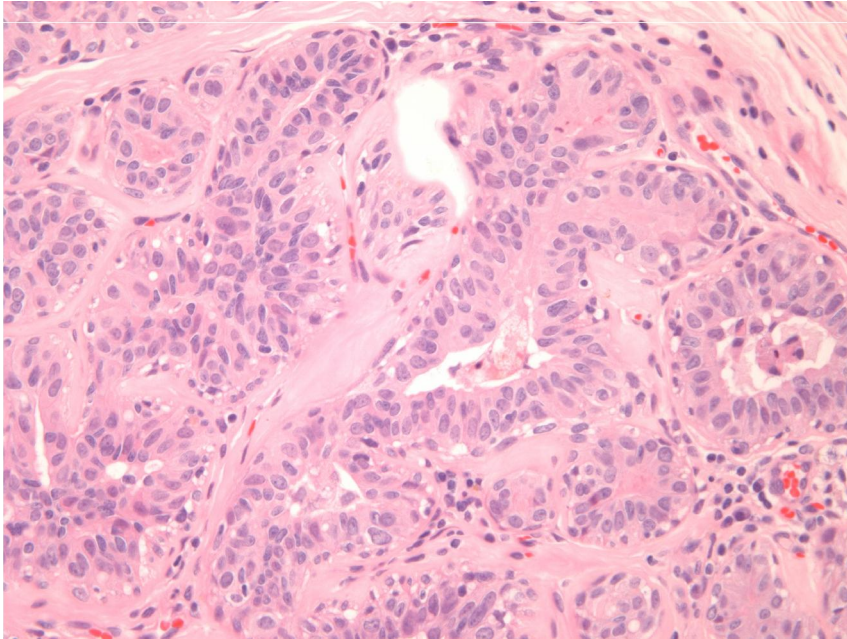


図 17-2 良性 d0004 (ヨークシャテリア 8 歳、単純型腺腫)
異型の弱い細胞増殖

2) 遺伝子の mRNA 発現量と悪性度の関連

腫瘍関連遺伝子の発現量を、抽出 RNA 1 ng あたりの copy 数およびハウスキーピング遺伝子である β アクチンとの比で表した (表 16、図 18-1、図 18-2、図 18-3、図 18-4、図 18-5)。今回調査した 5 種の遺伝子の mRNA 発現量はどれも個体差が大きく、悪性度との間に有意差 ($P < 0.05$) は認められなかった。

サンプル 番号	病理診断	P21		P53		BRCA1		BRCA2		erbB2	
		copies/ng	/βアクトチン	copies/ng	/βアクトチン	copies/ng	/βアクトチン	copies/ng	/βアクトチン	copies/ng	/βアクトチン
d0001	悪性	1055.9	0.042155	3608.5	0.144068	193.2	0.007713	154.9	0.006186	2639.0	0.10536
d0013	悪性	1313.2	0.033499	2080.0	0.053059	243.4	0.006208	250.1	0.006378	1823.5	0.046515
d0015	悪性	1138.9	0.045214	3905.3	0.155045	463.4	0.018396	350.9	0.013931	1662.9	0.066018
d0021	悪性	232.1	0.005553	2553.7	0.061097	376.9	0.009017	340.0	0.008134	3409.6	0.081574
d0022	悪性	675.6	0.021002	5766.9	0.17927	167.6	0.00521	413.6	0.012857	7130.7	0.221665
d0002	良性	345.8	0.037073	3798.1	0.407208	78.1	0.008368	337.6	0.036199	2361.3	0.253169
d0004	良性	776.7	0.012077	6046.3	0.094019	367.2	0.005709	328.3	0.005105	6983.7	0.108594
d0005	良性	1157.9	0.0271	9353.6	0.218921	527.5	0.012345	498.8	0.011673	5716.7	0.133798
d0011	良性	167.7	0.149399	381.8	0.340013	47.1	0.041957	52.6	0.04687	119.9	0.106787
d0012	良性	641.4	0.017828	2402.5	0.066779	151.2	0.004201	441.7	0.012276	2920.6	0.081178
d0016	良性	1311.9	0.064719	1137.1	0.056097	71.2	0.003514	78.4	0.003869	1089.2	0.053733
d0017	良性	947.3	0.029521	2656.8	0.082798	218.7	0.006816	156.9	0.004888	1791.0	0.055815
d0018	良性	599.8	0.025497	2320.4	0.098633	132.4	0.005628	175.9	0.007477	2653.0	0.112769
d0023	良性	631.9	0.011996	4529.2	0.085984	320.4	0.006083	354.9	0.006738	2829.6	0.053718
d0024a	良性	98.3	0.002693	3199.3	0.087655	440.9	0.01208	434.5	0.011905	1835.0	0.050276
d0024b	良性	116.1	0.002166	4735.1	0.088329	526.0	0.009812	560.3	0.010452	3021.7	0.056367
d0030	良性	1241.2	0.033359	2138.1	0.057465	372.0	0.009998	135.3	0.003636	1337.2	0.03594

表 16 腫瘍関連遺伝子の発現量

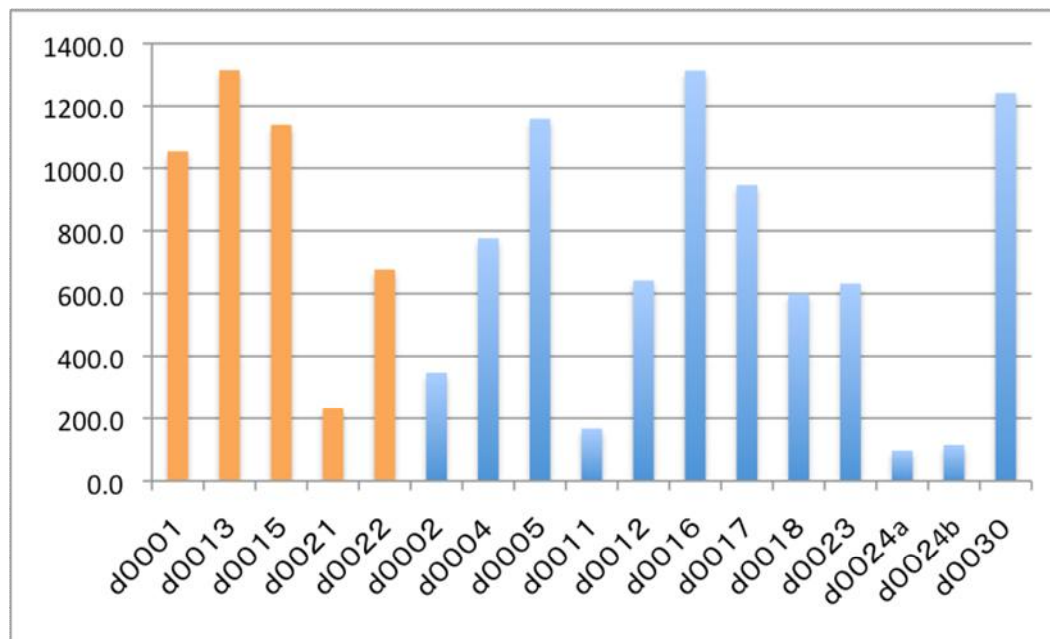


図 18-1 P21 の mRNA 発現量 (抽出 RNA 1ng あたりの copy 数)

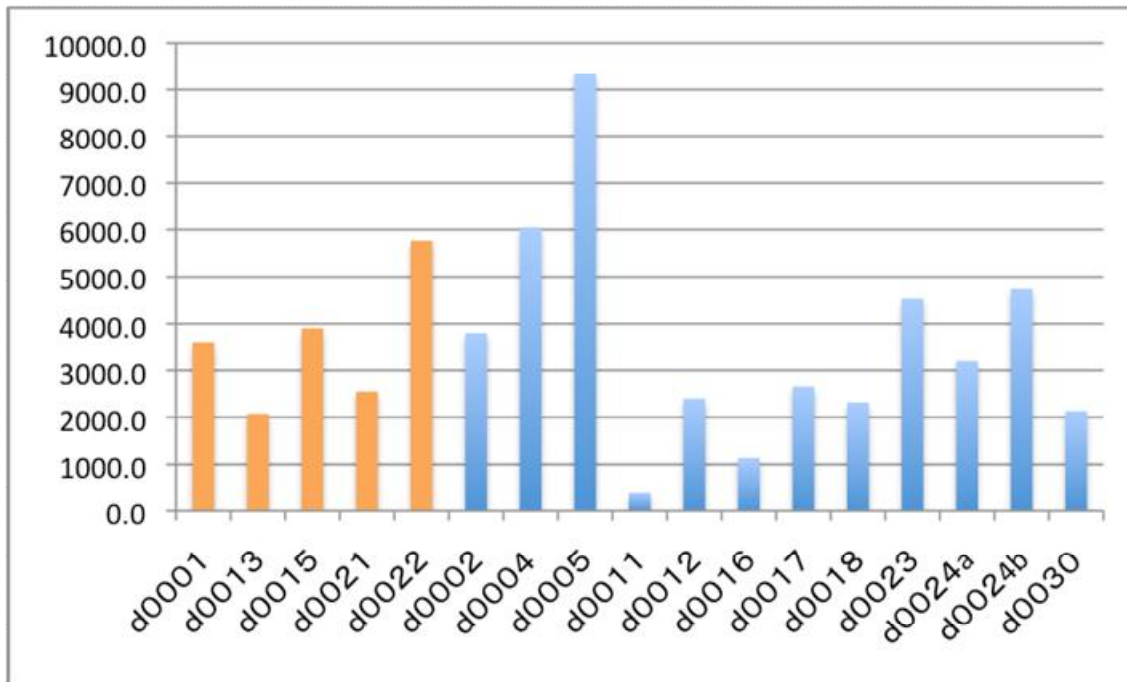


図 18-2 P 53 の mR N A 発現量 (抽出 R N A 1ng あたりの copy 数)

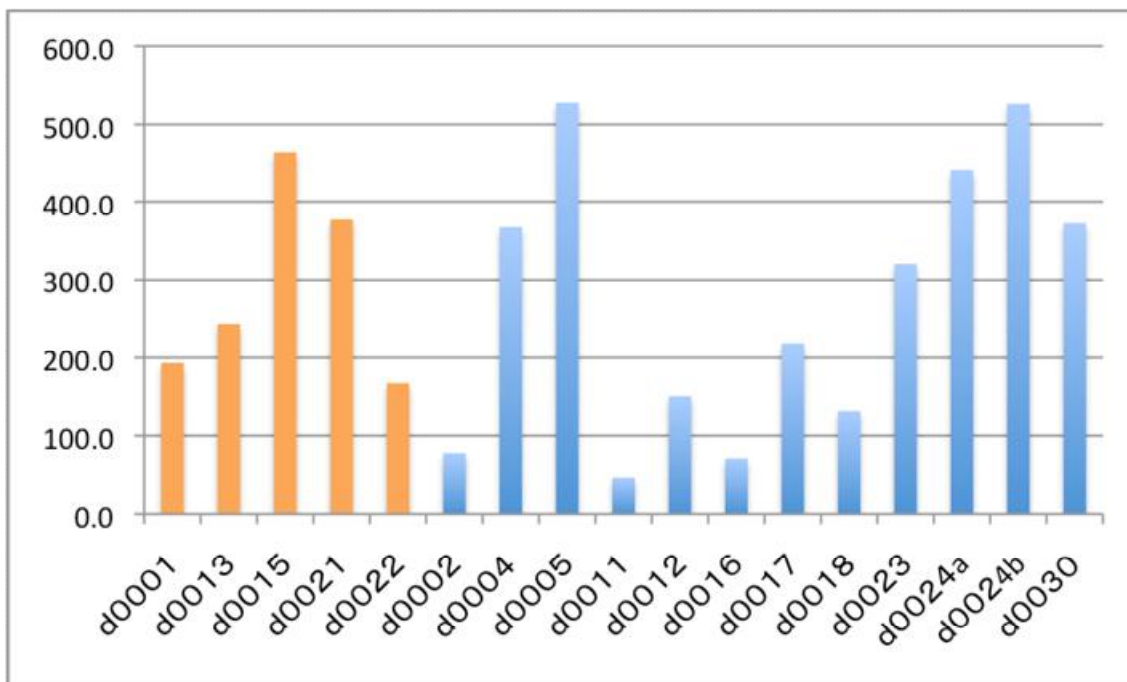


図 18-3 B R C A 1 の mR N A 発現量 (抽出 R N A 1ng あたりの copy 数)

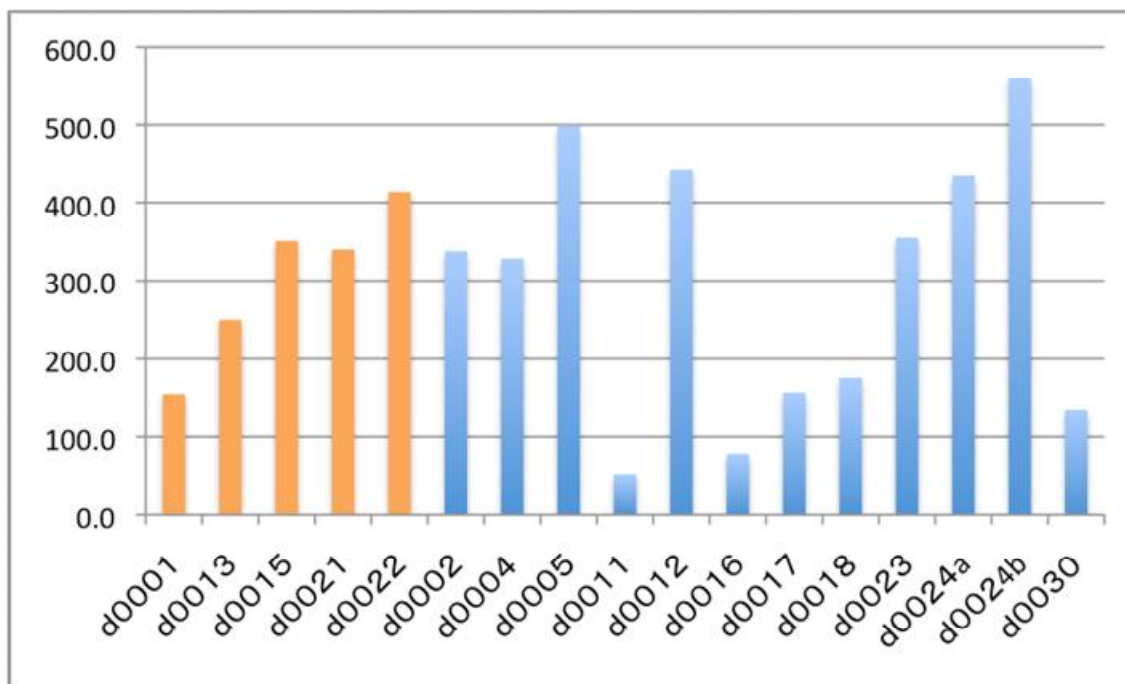


図 18-4 B R C A 2 の m R N A 発現量 (抽出 R N A 1ng あたりの copy 数)

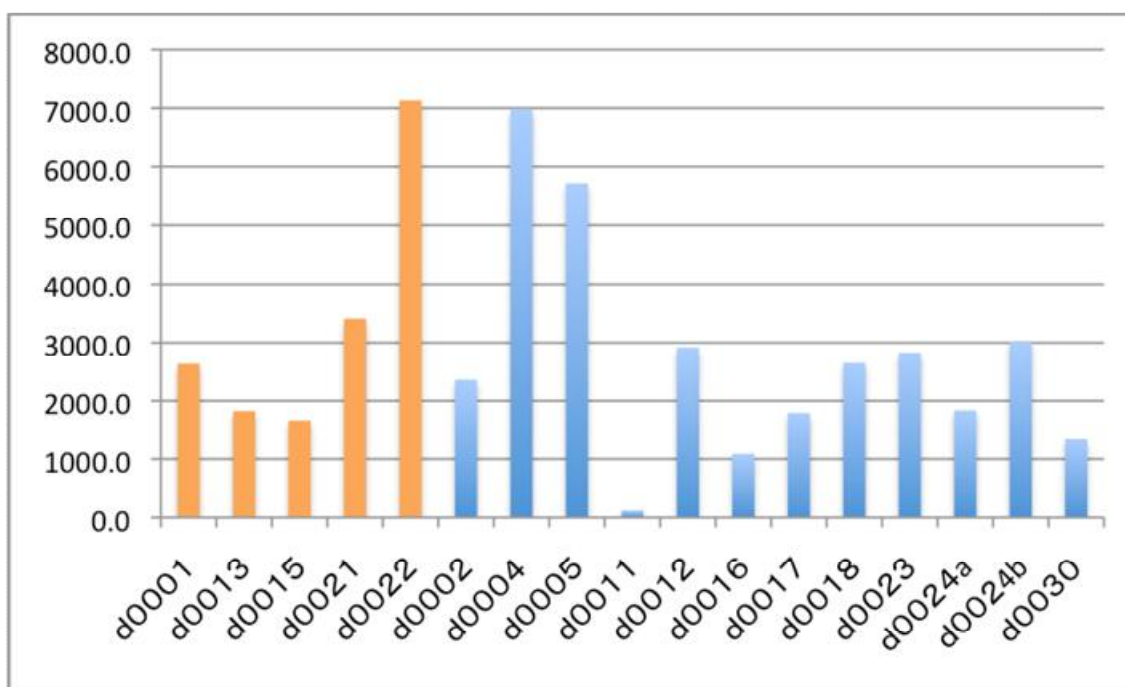


図 18-5 erbB 2 の m R N A 発現量 (抽出 R N A 1ng あたりの copy 数)

3-4 考 察

3-4-1 犬の腫瘍疾患の現状とその重症化予防への試み

犬では、6～7歳以降に腫瘍疾患の急激な罹患率の上昇が見られ、10歳では6頭に1頭以上が腫瘍で死亡していることが示唆された。人では、40代後半からがん死亡率の増加がみられるため、自治体等で40歳を境にがん検診を奨励していることが多い。犬であてはめると5歳以降が特にがん検診を必要とするタイミングであると考えられた。また、雄犬に比べて雌犬の腫瘍罹患率の方が高値を示していたが、乳腺腫瘍による可能性が高いと考えられる。

ゴールデン・レトリバーが特に高い腫瘍罹患率を示す犬種であった。アメリカにおいても、ゴールデン・レトリバーおよびボクサーが、腫瘍による死がジャーマン・シェパード、ラブラドル・レトリバー、ロットワイラーに比べて有意に高いという報告 (Craig LE 2001) があり、今回の調査結果は同様の傾向を示していると考えられた。

Golden Retriever Club of America が1,444頭のゴールデン・レトリバーを対象に調査を行い、死因の多くを腫瘍疾患が占めていたことを受けて、その後がん研究に寄与しようと大規模な血液サンプルの収集を行っている。飼い主が積極的にサンプリングに関与することは、飼い主のがん予防に対する意識向上につながり、研究的意義だけでなく予防的意義も高く、日本でも同様の試みが望まれる。また、腫瘍はヒトでも死亡原因の多くを占め、小型犬は大型犬と比較して寿命が長いという報告 (Inoue 2015; Adams 2010) があることから、今回調査対象とした年齢 (0～10歳) を今後高年齢に広げていくと、小型犬の腫瘍罹患率はさらに高い値を示す可能性があると考えられた。

3-4-2 犬の乳腺腫瘍の重症化予防への試み

今回の調査で高い乳腺腫瘍の罹患率を示したマルチーズには、ハイリスク群としてホームチェックおよび病院での健診が推奨される。小型犬の乳腺腫瘍は、その他の犬種に比べて良性であることが多いと報告されており (Ito et al. 2005)、乳腺に腫瘍が触知された際には、外科

的に摘出するか否かの判断材料として、現在臨床現場で行われている細胞診所見に加え、より客観的な診断補助ツールとして腫瘍マーカーの開発が待たれる。腫瘍マーカーの歴史は、1848年の骨髄腫患者尿中に出現する Bence Jones 蛋白の発見に始まった。わが国において現在人で保険適用されている腫瘍マーカーだけでも約 40 種類以上あり、年間 1 億件近い検査が実施されているという。「多くの腫瘍に利用できる汎用性腫瘍マーカー」と「限られた腫瘍に特異性のある組織選択性腫瘍マーカー」とがあるが、どれも感度（がん陽性率）は 50～80%であるし、特異度（非がん陰性率）も完璧なものではなく相対的な高低にすぎないため、いくつかのマーカーを組み合わせる利用することも多い。犬では血清カルシウムや上皮小体ホルモン（PTH）、PTH 関連ペプチドなど高カルシウム血症を引き起こす因子が一部の腫瘍の診断補助として一般的に使われてきた。今後は犬においても人と同様全ゲノムの塩基配列が明らかになったことにより、腫瘍マーカーとして特異的な発現パターンを示す遺伝子が見つかる可能性がある。

ひとで乳がんの 10%は遺伝性疾患といわれており、遺伝カウンセリングを行い BRCA1/2 遺伝子検査を提供できる医療機関が増えつつある。癌抑制遺伝子 BRCA2 の変異は、乳がん発症要因のひとつとして犬でもその可能性が示唆されている (Rivera, 2009)。しかし、イヌ BRCA2 において腫瘍発症との因果関係が確実な変異は報告されていないため、我々は、PCR 法による BRCA2 の変異解析法を確立し、コンセンサス配列を決定し、今後のイヌ BRCA2 研究を進めているところである (Yoshikawa, 2012)。

今回、腫瘍関連遺伝子 p21、p53、erbB2、BRCA1 および BRCA2 の mRNA 発現量を測定したが、どれも個体差が大きく、悪性度との間に有意差 ($P < 0.05$) は認められなかった。人乳腺腫瘍の診断において腫瘍マーカーの変異の有無がガン発症や悪性化に影響を与えることが明らかとなっており、今後、mRNA 発現量だけでなく、変異の有無についての検討が重要であると考えられる。

ちなみに、発症予防の観点から、雌で多くみられる乳腺腫瘍は、初

回発情の前に避妊手術をすることにより、発生が抑えられるという報告（Schneider, 1969）があり、アメリカでは予防的に避妊手術をすることが一般的である。しかし、ヨーロッパの一部や日本では「健康体に対する手術」に抵抗感をもつことも多く、アメリカほどには一般的でない。例え、疫学的根拠のある予防方法が示されても、こういった価値観や倫理的な問題に遭遇することもある。また、乳腺腫瘍には予防効果がある方法だとしても、避妊手術には、肥満などのデメリットもあることを考慮しなくてはならないと考えられる。

3-4-3 がん対策の留意点

日本人の死因の第1位は1981年以降ずっとがんである。わが国はがん対策としてがん検診、がん研究が厚生労働省を中心に推進されている。2007年6月には、がん対策基本法に基づきがん対策推進基本計画が閣議決定され、その中の項目には、『がん登録』として科学的知見に基づく適切ながん医療を提供するための情報インフラの整備、『がんの早期発見』として国際的にみても低い状況にある検診受診率の向上などがあり、それぞれに個別目標が設定され、取り組みが行われている。動物医療にとってこれらから学ぶことは多い。がんの予防対策を考える際重要なことは、早期発見の仕組みづくりとそのための情報インフラの整備である。医療業界に比べて動物医療業界は、規模がほぼ10分の1と小さいことから、医療業界よりも実現性が高いこともあるかもしれない。また、犬はヒトよりも短い寿命であるため、健康な時から多くのゲノム情報をデータベース化することで、がん発生の有無や薬の有効性等にかかわる遺伝情報を多く早く得て、オーダーメイド医療の発展に貢献できる可能性がある。

がん検診の受診の重要性を訴えることは重要であるが、がん検診そのものに対する理解を促す必要もある。例えば、検診で腫瘍が疑われたからといって必ずしもそれは悪性腫瘍、すなわちがんではない。しかし、国立国語研究所の調査によると、「腫瘍」という言葉の受け止め方は、ひとによって異なり、「腫瘍はがんと同じものである（22.6%）」

というような過度な不安につながる誤解と、「良性腫瘍は絶対にがんにはならない（23.6%）」というような過度な楽観につながる誤解とがあることに留意しなくてはならない。また、がん対策推進基本計画において、『がん医療』における治療の初期段階からの緩和ケアの実施といった患者および患者家族の身体的精神的サポートが重点的に取り組むべき課題とされている。それが示唆するように、『がんの早期発見』を推進する際には、その後のサポート体制の充実が必須であることが明らかになった。

3-5 小括

本章では、腫瘍ハイリスク群へのアプローチを目指し家庭犬の腫瘍罹患状況を調査し、乳腺腫瘍に対して、簡易な検査方法を模索することを目的に腫瘍マーカーの探索を行った。

犬（0～10歳）の腫瘍疾患の罹患率は、雄犬で6.4%、雌犬で7.9%と、雌の方が1.5%高い値を示した。また、加齢に伴う罹患率の増加がみられ、特に6～7歳以降はそれ以前に比べて急激な増加傾向を示した。死亡契約前の請求に占める腫瘍疾患の割合は、10歳時で16.9%を占めた。飼育頭数の多い上位16品種および10kg未満の混血犬の中で最も高い腫瘍疾患の罹患率を示した犬種は、ゴールデン・レトリバーで15.4%であった。

雌犬の乳腺腫瘍の罹患率は4歳で0.4%、その後加齢により増加し、11歳で3.9%であった。乳腺腫瘍の罹患率が犬全体0.7%よりも高い値を示していた犬種は、マルチーズ1.3%であった。

乳腺腫瘍マーカーを探索する目的で、乳腺腫瘍の手術適応となった犬の血液および摘出組織中の腫瘍関連遺伝子 p21、p53、erbB2、BRCA1 および BRCA2 の mRNA 発現量を測定した。どれも個体差が大きく、悪性度との間に有意差（ $P < 0.05$ ）は認められなかった。今後、mRNA 発現量だけでなく、変異の有無についての検討が重要であると考えられる。

がんの予防対策では早期発見の仕組みづくりとそのための情報インフラの整備が重要であることが明らかになり、飼い主によるホームチェックの指導と、犬種ごとに適切なタイミングでの病検診の推進、犬でも腫瘍マーカーや遺伝子検査などの検査系の確立、『がんの早期発見』がなされた場合のサポート体制の充実が期待された。

第4章 アディポネクチンの新規早期診断マーカーとしての可能性

4-1 はじめに

ここでは、第3章の取り組みに追加して、1996年に大阪大学で発見された身体全体のエネルギー代謝の調節を司るアディポネクチン (adiponectin, APN) が、グルコースや脂質代謝の調節を通じて抗腫瘍効果を示すことが明らかとなってきたため (Yamauchi et al. 2003; Diez and Iglesias 2003)、犬の乳腺腫瘍の新規早期診断マーカーとしての可能性を調査した。アディポネクチンは、脂肪細胞から分泌されるペプチドホルモンで、アディポネクチンの血中濃度はボディマスインデックス (body mass index, BMI) に相関し、内臓脂肪蓄積型肥満や2型糖尿病でインスリン感受性を増強する作用を示す (Hotta et al. 2000; Yang et al. 2002)。前章で示した通り、我が国で犬の腫瘍として最も多く発生がみられるものの一つが乳腺腫瘍であるが、乳腺腫瘍のリスクファクターのひとつとして肥満があげられており (Dos Santos et al. 2008; Pischon et al. 2008)、アディポネクチンの関与が示唆される。

アディポネクチンは2つのタイプの受容体 (adiponectin receptor 1 and 2) を介して作用することが明らかとなっている (Kadowaki et al. 2006)。通常、アディポネクチンは AdipoR1 (adiponectin receptor 1) に結合し p38 mitogen-activate protein kinase (MPK)、AMP-activated protein kinase (AMPK)、peroxosome proliferator-activated receptor- α (PPAR α) を活性化し、糖新生や脂肪酸 β 酸化を調節する。一方、AdipoR2を介する刺激は、エネルギー消費を促し、抗炎症作用や抗酸化作用を亢進させる。アディポネクチンの AdipoR1、R2 を介した抗細胞増殖効果は腫瘍細胞のダウンレギュレーション作用につながる。こうした作用を通じてアディポネクチンは人の腫瘍細胞と同様に犬の腫瘍細胞でも腫瘍細胞の分化・増殖に重要な働きを有することが明らかとなっており、多くの腫瘍において血中アディポネクチン (adiponectin, APN) 濃度が有意に減少することが報告されている (Miyoshi et al. 2003; Kelesidis et al. 2006; Korner et al. 2007)。

一方、腫瘍の重症化予防には早期発見が最も有効である。乳腺腫瘍においても BRCA1 をはじめとした種々の遺伝子マーカーが検討されているが、犬においては必ずしも特異性が高いとは言えない。本章では、乳腺腫瘍の発症とアディポネクチンとの関連、血中アディポネクチン濃度変化、AdipoR1 および R2 の mRNA 発現を調べることにより、犬の腫瘍診断マーカーとしてのアディポネクチンの可能性を検討した。

4-2 材料と方法

4-2-1 動物とサンプル

日本の 8 軒の動物病院にて、2010 年に乳腺腫瘍と診断を受けた犬 26 頭（すべて雌、年齢 5 歳～16 歳、ミニチュアダックスフンド 8 頭・混血 4 頭・ヨークシャテリア 2 頭・トイプードル 2 頭・パピヨン 2 頭・柴・ビーグル・シーズー・イングリッシュセッター・ポメラニアン・ウェルシュコーギー・チワワ・スコッチテリア各 1 頭）からサンプルを採取した。一晩絶食した乳腺腫瘍の犬から、乳腺腫瘍組織と頸静脈血を集めた。血漿は全血を 4℃で遠心分離し、-25℃で保存した。乳腺腫瘍組織は、一部を組織病理学的検査にて良性と悪性とに分類し、その他は RNA later(Ambion, TX, USA) に浸し-20℃にて保存した。

4-2-2 血漿アディポネクチンの測定

血漿アディポネクチン濃度は、市販のマウス/ラット adiponectin ELISA kit (Otsuka Pharmaceutical Co., Toyo, Japan)にて測定した。

4-2-3 RNA の抽出

総 RNA は、腫瘍組織からトリピュア アイソレーション試薬(Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)で抽出した。総 RNA 量は分光光度計により測定した。

4-2-4 AdipoR1/R2 の定量リアルタイム PCR による測定

腫瘍組織から総 RNA 1 μ g を QuantiTect[®] Reverse Transcription

(Qiagen, Tokyo, Japan)を用いて cDNA に逆転写した。AdipoR1/R2 の定量リアルタイム (qRT) PCR は、市販キット(Perfect Real Time SYBR Premix Ex Taq II (Takara, Shiga, Japan) を用いて、Biosystems 7300 Real Time PCR Sequence Detection System (Applied Biosystems, Foster City, CA, U.S.A.)を使った。プライマーは、犬のアディポネクチンレセプターをターゲットとして、GenBank の cDNA シークエンスから設計した(表 17)。qRT-PCR の増幅の後、犬の AdipoR1 または AdipoR2 の cDNA を含んでいるプラスミド DNA を 10 倍の段階希釈で線形増幅曲線を描くことによって定量化した。mRNA 発現のそれぞれの値は、cDNA 1 ng あたりのコピー数で示した。

表 17 Primer sequences for real-time PCR

Probe	Sequencing length of PCR products (bp)	Primer type	Primer sequences (5'-3')	GeneBank acc. No.
AdipoR1	247	Forward	cttctactgctceccacagc	XM_843263
		Reverse	catcacagccatgaggaaga	
AdipoR2	146	Forward	tccacaaccttgcttcatct	XM_848936
		Reverse	tgattccactcagaccaagg	

4 - 2 - 5 統計解析

測定した結果は、平均値±95%信頼区間で示した。統計学的有意差の判定は、the Graph Pad Prism (Version. 4.0, Graph Pad Software, San Diego, CA)を用い、Unpaired testにより検定し、有意水準は P<0.05 とした。

4 - 3 結果

雑種雌犬の血清アディポネクチン濃度の平均値 (±95%信頼区間) が 30.9±10.6µg/ml (n=112)であったとの報告(Mori *et al.* 2010)と比較とし

た。また、肥満犬の血清アディポネクチン濃度は、 $20\mu\text{g/ml}$ 以下(Ishioka *et al.* 2006)と低値を示すという報告があり、本研究では乳腺腫瘍の犬を血清アディポネクチン濃度によって、low APN 群($<20\mu\text{g/ml}$) と high APN 群 ($\geq 20\mu\text{g/ml}$) の 2 グループに分けた。65%にあたる 17 頭の犬が low APN 群に属し、それらの血清アディポネクチン濃度の平均値は $14.3\pm 1.0\mu\text{g/ml}$ で、明らかにコントロール群よりも低値を示した (表 18)。

表 18 Comparison of plasma adiponectin (APN) concentration in dogs with mammary tumor

	Mammary tumor		Control**
	with low APN	with high APN	(n=112)
Ratio	17/26 (65%)	9/26 (35%)	—
Adiponectin ($\mu\text{g/ml}$)	$14.3 \pm 1.0^*$	35.0 ± 4.8	30.9 ± 10.6

Values are presented as mean \pm 95% C.I.

Low APN: $<20 \mu\text{g/ml}$, high APN: $\geq 20 \mu\text{g/ml}$

* Significantly lower than the control value (Unpaired test, $p<0.05$).

** Values are quoted from our previous report (Mori *et al.* 2010).

AdipoR1/R2 の mRNA 発現量について、図 19 に示した。乳腺腫瘍組織において AdipoR1 の mRNA 発現量は、AdipoR2 のそれよりも 2 ~ 4 倍高値を示した。また、low APN 群において、AdipoR2 の発現量は high APN 群のそれよりも高かったにも関わらず AdipoR1 の mRNA 発現量は低かった。しかし、統計的有意差はどちらもみられなかった (図 19)。

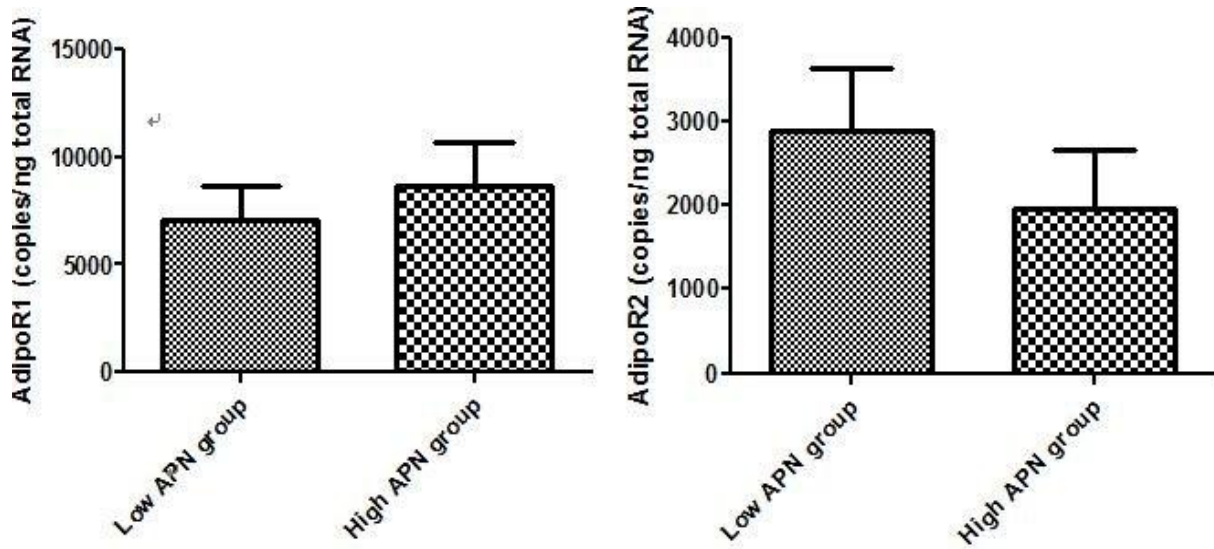


図 19 AdipoR1/R2 の mRNA 発現量

4-4 考察

インスリン抵抗性を示す肥満は、乳がんのリスクファクターである (Mantzoros *et al.* 2004; Jarde *et al.* 2009)。循環血液中アディポネクチン濃度は閉経後乳がんの女性において、コントロール群に比べて低い値を示すことが報告されている (Kang *et al.* 2005; Korner *et al.* 2007)。脂肪細胞から分泌されるレプチンは、細胞増殖、細胞の活性化、細胞輸送、血管形成を促進する (Hu *et al.* 2002; Catalano *et al.* 2003) が、アディポネクチンは細胞増殖を抑制し、アポトーシスを促進させ、血管新生を抑制する (Kang *et al.* 2005; Korner *et al.* 2007)。ある研究によれば、乳がん女性のレプチン/アディポネクチン比がコントロール群と比べて高かったと報告されている (Chen *et al.* 2006)。レプチンとアディポネクチンを含む脂肪サイトカインの異所性分泌が、肥満動物の乳腺腫瘍を誘発する鍵となる要因の 1 つになりうる。今回の研究では、60%以上の乳腺腫瘍犬でコントロール群に比べて明らかに血清アディポネクチン濃度が低値を示した。循環アディポネクチンレベルの減少は、犬で乳腺腫瘍のリスクファクターになるかもしれない。

アディポネクチンは、アディポネクチンに特異的なレセプターを介して機能し、腫瘍の発育に重要な役割を果たしていると推測されている (Ishikawa *et al.* 2007; Pfeiler *et al.* 2010)。アディポネクチンレセプターには AdipoR1 と AdipoR2 がある (Yamauchi *et al.* 2003)。AdipoR1 は、広範囲に発現し、特に骨格筋に豊富にみられる。一方、AdipoR2 は、肝臓に限局的に発現している。AdipoR1 と AdipoR2 の発現は、腫瘍細胞の様々なタイプに認められている (Ishikawa *et al.* 2007; Dos Santos *et al.* 2008; Teras *et al.* 2009; Pfeiler *et al.* 2010)。乳がん細胞系において、AdipoR1 は、AdipoR2 の発現よりも 2～4 倍高く強く発現している (Korner *et al.* 2007)。本研究では、犬の乳腺腫瘍で AdipoR1 と AdipoR2 どちらも発現が認められ、AdipoR2 よりも AdipoR1 の方が高い発現を示した。また、low APN 群において、AdipoR2 の mRNA の発現量は、high APN 群のそれよりも高かった。low APN 群において、AdipoR2 の mRNA の発現が促進した理由としては、乳腺腫瘍組織で減少したアディポネクチンレベルがアディポネクチンシグナリングを強化するために、補償メカニズムを示した可能性が示唆される。循環アディポネクチンレベルの減少により補償メカニズムが引き起こされることは、肥満と 2 型糖尿病患者と人の悪液質で報告されている (Holmes *et al.*, 2011)。アディポネクチンは、様々な細胞のタイプで腫瘍抑制遺伝子 P53 の活性で生じた AMPK を活性化する (Lopes *et al.* 2010; Zhang *et al.* 2010; Baba *et al.* 2010)。循環アディポネクチン濃度が減少すると、犬の乳腺腫瘍細胞の増殖が抑制されないかもしれない。乳腺腫瘍において、アディポネクチンとそのレセプターや BCS そして他の脂肪サイトカイン(特にレプチン)との関係は、より多くの犬でさらに研究を進める必要があると考えられた。

4 - 5 小括

乳腺腫瘍におけるアディポネクチンの役割を調査し、新規早期腫瘍診断マーカーとしての可能性を検討することを目的に、犬の乳腺腫瘍の組織血清アディポネクチン濃度およびアディポネクチンに特異的なレセプターである AdipoR1 と AdipoR2 の mRNA の発現量の測定を行った。low APN 群の乳腺腫瘍の犬の 65% (17/26) は、正常コントロール値 ($30.9 \pm 10.6 \mu\text{g/ml}$) と比較して血清アディポネクチン濃度が有意に低かった ($14.3 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$, mean \pm 95% C.I.)。犬の乳腺腫瘍組織においても AdipoR1 と AdipoR2 の mRNA の発現がみられ、AdipoR1 の mRNA の発現は AdipoR2 のそれよりも 2 ~ 4 倍高かった。low APN 群において、乳腺腫瘍組織の AdipoR2 の mRNA の発現は、high APN 群のそれと比べて低かったが、有意差はみられなかった。循環アディポネクチン濃度の減少は、女性の閉経後乳腺腫瘍と同様に、犬の乳腺腫瘍のリスクファクターとなる可能性が示唆された。

総 括

予防医療は、疾病の発症予防と重症化予防に大別される。現状の犬医療では、発症予防としてのワクチネーション等の感染症対策が主流で、重症化予防の柱である（定期的な）健康診断がようやく一部の飼い主に浸透し始めたところである。本研究では、多岐の疾病に関する犬の予防医療の実現を目指し、ペット保険データ等を用いて予防啓発を目的とする疫学調査、発症予防として発生頻度および深刻度の高い誤飲のリスク要因の探索、重症化予防として犬乳腺腫瘍早期診断マーカーの探索を行った。また、これまでの研究でアディポネクチンが乳腺腫瘍において早期診断マーカーとして有用であることが明らかになってきたので、こうした生化学マーカーの予防医療への応用の可能性を検討した。

1. ペット保険データによる犬の疾患統計

保険金支払いデータは、「ある母集団においてある時期にある理由で保険金の支払いを受けた」という情報をもった疫学データで、その情報を必要な方に効果的なタイミングと方法で届けることにより重症化予防だけでなく、発症予防も実現できる可能性がある。今回、0～12歳の保険加入犬 256,144 頭を調査対象として、ペット保険データによる疾患統計を実施した。犬に多くみられる疾患として皮膚疾患 23.0%、耳疾患 15.4%、消化器疾患 14.7%、眼疾患 10.0%があげられた。季節変動で特筆すべき傾向が見られた疾患は、皮膚疾患で、罹患頭数が7～9月に多く、1～3月に少ないといった季節により異なる発症傾向がみられた。皮膚疾患、耳の疾患、消化器疾患は0～12歳の全年齢で、眼の疾患および腫瘍疾患は7歳以降で10.0%以上の高い罹患率を示した。循環器疾患、腫瘍疾患は、加齢に伴って罹患率が増加する傾向があった。これらを、イギリス王立獣医大学疾病疫学調査の結果と比較

したところ、耳疾患、皮膚疾患、症状については、日本の犬のほうが5%以上高い罹患率を示していた。飼い主が異変に気づきやすい疾患の罹患率は高く、その逆は低くなる。普段から犬の健康状態をチェックすることで、より早期の発見、来院につながる。こうした事象から予防医療発展に、保険金支払いデータは十分に活用可能であると考えられた。

2. 犬の誤飲リスク要因の探索

日本の家庭飼育犬において、誤飲の発生頻度は非常に多く、飼い主にとって心理的かつ経済的に大きな負担となっている。死亡事故につながるケースもあり、適切な飼育指導を行うことで予防対策を講じる必要がある。今までその予防対策につながるリスク要因の探索が行われてきたとは言い難い。そこで、ペット保険データおよびアンケート調査により誤飲予防につながるリスク要因探索を行った。

他の年齢に比べて0～1歳、他の犬種と比較してフラットコーテッド・レトリバー、バーニーズ・マウンテン・ドッグ、ビーグル、フレンチ・ブルドッグ、犬種グループとしてはレトリバーに多くの誤飲発生が起きていた。避妊去勢の実施は未実施に比べて誤飲発生との関連が高かった。犬で行動特性とされる13の気質の内、「追跡能力」「愛着行動」について、誤飲経験との関連が示唆された。また、誤飲内容として、「チョコレート」「エチレングリコール（不凍液）」「ナメクジ駆除剤」「殺鼠剤」「除草剤」「(団子や焼き鳥などの)竹串」のような危険性が認識されているものだけでなく、「靴下やタオルなどの布類」、「果物や梅干しの種」、「石や砂」、「ボール」「観賞用ユリ」のように生活空間に身近に存在するもの、「サプリメント」「犬用おやつ」「犬用ガム」など犬としては誤って口にしたものではないものも致命的な誤飲事故になっていることが、今回判明した。

これらのリスク要因候補に対して、具体的なイメージが伝わるような予防啓発、個別要因に対する対策等を実施し、それらの効果を測定、

検証、再実施していくことで、実質的な誤飲予防が期待できる。

3. 犬の腫瘍罹患状況調査と乳腺腫瘍早期診断マーカーの探索

腫瘍ハイリスク群へのアプローチを目指し家庭犬の腫瘍罹患状況を調査し、乳腺腫瘍に対して、簡易な検査方法を模索することを目的に腫瘍マーカーの探索を行った。

犬（0～10歳）の腫瘍疾患の罹患率は、雄犬で6.4%、雌犬で7.9%と、雌の方が1.5%高い値を示した。また、加齢に伴う罹患率の増加がみられ、特に6～7歳以降はそれ以前に比べて急激な増加傾向を示した。死亡契約前の請求に占める腫瘍疾患の割合は、10歳時で16.9%を占めた。飼育頭数の多い上位16品種および10kg未満の混血犬の中で最も高い腫瘍疾患の罹患率を示した犬種は、ゴールデン・レトリバーで15.4%であった。

雌犬の乳腺腫瘍の罹患率は4歳で0.4%、その後加齢により増加し、11歳で3.9%であった。乳腺腫瘍の罹患率が犬全体0.7%よりも高い値を示していた犬種は、マルチーズ1.3%であった。

乳腺腫瘍マーカーを探索する目的で、乳腺腫瘍の手術適応となった犬の血液および摘出組織中の腫瘍関連遺伝子 p21、p53、erbB2、BRCA1 および BRCA2 の mRNA 発現量を測定した。しかしながら、どの遺伝子の発現も個体差が大きく、疾病の悪性度との間に有意差 ($P < 0.05$) は認められなかった。

がんの予防対策では早期発見の仕組みづくりとそのための情報インフラの整備が重要である。飼い主によるホームチェックの指導と、犬種ごとに適切なタイミングでの病検診の推進、犬でも腫瘍マーカーや遺伝子検査などの検査系の確立、『がんの早期発見』がなされた場合のサポート体制の充実が期待された。

4. アディポネクチンの新規早期腫瘍診断マーカーとしての可能性

乳腺腫瘍におけるアディポネクチン (adiponectin, APN) の役割を調

査し、新規早期腫瘍診断マーカーとしての可能性を検討することを目的に、犬の乳腺腫瘍の組織血清アディポネクチン濃度およびアディポネクチンに特異的なレセプターである AdipoR1 と AdipoR2 の mRNA の発現量の測定を行った。low APN 群の乳腺腫瘍の犬の 65% (17/26) は、正常コントロール値($30.9 \pm 10.6 \mu\text{g/ml}$)と比較して血清アディポネクチン濃度が有意に低かった ($14.3 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$, $\text{mean} \pm 95\% \text{ C.I.}$)。犬の乳腺腫瘍組織においても AdipoR1 と AdipoR2 の mRNA の発現がみられ、AdipoR1 の mRNA の発現は AdipoR2 のそれよりも 2 ~ 4 倍高かった。low APN 群において、乳腺腫瘍組織の AdipoR2 の mRNA の発現は、high APN 群のそれと比べて低かったが、有意差はみられなかった。循環アディポネクチン濃度の減少は、女性の閉経後乳腺腫瘍と同様に、犬の乳腺腫瘍のリスクファクターとなる可能性が明らかになった。

ペット保険データによる犬の疾患統計により、日本においてよくみられる疾患が数量的に明らかとなった。性別、年齢、犬種などより詳しく調査することで、それぞれの疾患の遺伝的もしくは環境的要因の仮説を立てやすくなり、より根本的な疾患の発生もしくは重症化を予防することができるようになる。今回その一例として、誤飲の発症予防および乳腺腫瘍の重症化予防の対策を模索した。これらの対策を実践し、その効果を検証し、精度を高めていくことにより疾病そのものを減らしていくこと（疾病予防）が期待できた。

文 献

序論・第1章

Arai T, Nakamura M, Magori E, Fukuda H, Sako T. 2003.

Decrease in malate dehydrogenase activities in peripheral leucocytes of type 1 diabetic dogs. *Res Vet Sci* 74:183-185

Bergström A et al. 2006. Incidence and breed predilection of dystocia and risk factors for Caesarean section in a Swedish population of insured dogs.

Vet Surg 35:786–791

Edwards DS et al., 2003. Breed incidence of lymphoma in a UK population of insured dogs. *Vet Comp Oncol.* 1: 200–206

Egenvall A et al. 2001. Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden. *J Vet Intern Med.* 15:530–538

Egenvall A et al. 2005. Incidence of and survival after mammary tumours in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995-2002. *Prev Vet Med* 69:109–127

Egenvall A et al. 2006. Heart disease as a cause of death in insured Swedish dogs less than 10 years of age. *J Vet Intern Med* 20:894–903

Egenvall A et al. 2007. Bone tumours in a population of 400,000 insured Swedish dogs up to ten years of age-incidence and survival. *Can J Vet Res* 71:292–299

Fall T et al. 2007. A. Diabetes mellitus in a population of 10,000 insured dogs: incidence, survival and breed distribution. *J Vet Intern Med* 21:1209–1216.

Häggström J et al. 1992. Chronic valvular disease in the Cavalier King Charles Spaniel. *Vet Rec* 131:549–553

Inoue M, Hasegawa A, Hosoi Y, Sugiura K. 2015. Breed, gender and age pattern of diagnosis for veterinary care in insured dogs in Japan during fiscal year 2010. *Prevent Vet Med* 119: 54–60

Inoue M, Hasegawa A, Hosoi Y, Sugiura K. 2015. Association between breed, gender and age in relation to cardiovascular disorders in insured dogs in Japan Article ID: 15-0171

Itoh T et al. 2005 Clinicopathological survey of 101 canine mammary gland tumors: differences between small-breed dogs and others. *J Vet Med Sci* 67(3):345-347

Kilpeläinen TO, Qi L, Brage S, Sharp SJ, Sonestedt E, Demerath E, et al. 2011. Physical Activity Attenuates the Influence of *FTO* Variants on Obesity Risk: A Meta-Analysis of 218,166 Adults and 19,268 Children. *PLoS Med* 8(11)

Li G, Lee P, Mori N, Yamamoto I, Kawasumi K, Tanabe H, Arai T. 2012. Supplementing five-point body condition score with body fat percentage

increases the sensitivity for assessing overweight status of small to medium sized dogs. *Vet Med: Res and Report* 3:71-78

Magori E, Nakamura M, Inoue A, Tanaka A, Sasaki N, Fukuda H, Mizutani H, Sako T, Kimura N, Arai T. 2005. Malate dehydrogenase activities are lower in some types of peripheral leucocytes of dogs and cats with type 1 diabetes mellitus. *Res Vet Sci* 78:39-44

McNally NJ, Williams HC, Phillips DR. 2001. Atopic eczema and the home environment. *Br J Dermatol* 145:730-736

Mori A, Sagara F, Shimizu S, Mizutani H, Sako T, Hirose H, Yoshimura I, Uematsu Y, Yamaguchi T, Arai T. 2008. Changes in peripheral lymphocyte subsets in the type 1 diabetic dogs treated with insulin injections. *J Vet Med Sci* 70:185-187

Mori A, Lee P, Takemitsu H, Iwasaki E, Kimura N, Yagishita M, Hayasaka, M, Arai T. 2009. Decreased gene expression of insulin signaling genes in insulin sensitive tissues of obese cats. *Vet Res Commun* 33:315-329

Mori N, Lee P, Muranaka S, Sagara F, Takemitsu H, Nishiyama Y, Yamamoto I, Yagishita M, Arai T. 2010. Predisposition for primary hyperlipidemia in Miniature Schnauzers and Shetland sheepdogs as compared to other canine breeds. *Res Vet Sci* 88(3):394-399

Mori N, Takemitsu H, Okada Y, Yamamoto I, Arai T. 2013. A comparison of metabolic parameters between obese and non-obese healthy dogs in Japan. *Asian J Anim Vet Adv* 8(7): 863-873

Muranaka S, Mori N, Hatano Y, Saito TR, Lee P, Kojima M, Kigure M, Yagishita M, Arai T. 2011. Obesity induced changes to plasma adiponectin concentration and cholesterol lipoprotein composition profile in cats. *Res Vet Sci* 91(3):358-61

Nødtvedt A. et al. 2007. Analysis of the spatial distribution of atopic dermatitis cases in a population of insured Swedish dogs. *Prev Vet Med* 78: 210–222

Nødtvedt A. et al. 2006. Incidence of and risk factors for atopic dermatitis in a Swedish population of insured dogs. *Vet Rec* 159:241–246

O’Neill DG, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. 2014. Prevalence of disorders recorded in dogs attending primary- care veterinary practices in England. *PLoS One* 9, e90501.

Shimamura A. 2012. Insurance data in household animals. *J Vet Epidemiol* 16:67-73

Shimamura A, Hachiya A, Inoue M, Arai T. 2012. Statistical Analysis Based on Animal Health Insurance Claim Data of Puppies Under One Year of Age. *J Vet Epidemiol* 14(1):25-26

Shimamura A. 2010. Application of animal health insurance system to prophylactic veterinary medicine. *Jpn J Prophyl Vet Med* 2 (1):19-23

WHO, 2011. ICD-10 International Classification of Diseases and Related Health Problems. World Health Organisation, Geneva. Weatherbase
<http://www.weatherbase.com/>

アニコム損害保険株式会社. 2011. 家庭どうぶつ白書 2011

アニコム損害保険株式会社. 2012. [トピック]予防とどうぶつ医療. 家庭どうぶつ白書 2012, p16-19

島村麻子. 2010. 動物保険金支払いデータに基づいた「家庭動物の疾患統計」.日獣会誌. 通巻 764 号

島村麻子ら. 2009. 保険金支払いデータを基にした疾病統計. 第 30 回動物臨床医学会

島村麻子. 2010. コミュニケーションツールとしての疾患統計・2, Infovets Vol.13 No.1

多摩獣医臨床研究会 編 2008 イヌ・ネコの疾病統計 1994～2006 年の疾病発生順位の動向 インターズー

予防動物医学研究会 編 2011 新しいデータで読む犬と猫の早期疾病診断学 最新検査法による予防動物医学へのアプローチ チクサン出版

八木保樹 1975「感情心理学 3 恐怖と不安」脅威への対処 誠信書房.

第 2 章

Altkorn R, Chen X, Milkovich S, Stool D, Rider G, Bailey CM, Haas A, Riding KH, Pransky SM, Reilly JS. 2008 Fatal and non-fatal food injuries among children (aged 0-14 years). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 72(7):1041-1046

Blundell R, Adam F. 2012. Haemolytic anaemia and acute pancreatitis associated with zinc toxicosis in a dog. *Vet Rec.* 172(1):17

Clancey NP, Murphy MC. 2012. Zinc-induced hemolytic anemia in a dog caused by ingestion of a game-playing die. *Can Vet J.* 53(4):383-386

Deroy C, Corcuff JB, Billen F, Hamaide A. 2015 Removal of oesophageal foreign bodies: comparison between oesophagoscopy and oesophagotomy in 39 dogs. *J Small Anim Pract* 56(10):613-617

Duffy DL, Kruger KA, Serpell JA. 2014. Evaluation of a behavioral assessment tool for dogs relinquished to shelters. *Prev Vet Med* 117(3-4):601-609

Garneau MS, McCarthy RJ. 2015. Multiple magnetic gastrointestinal foreign bodies in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 246(5):537-9.

Hickey MC, Magee A. 2011. Gastrointestinal tract perforations caused by ingestion of multiple magnets in a dog. *J Vet Emerg Crit Care* 21(4):369-374

Hammond GM, Loewen ME, Blakley BR. 2004. Diagnosis and treatment of zinc poisoning in a dog. *Vet Hum Toxicol* 46(5):272-275

Hunt GB, Worth A, Marchevsky A. 2004. Migration of wooden skewer foreign bodies from the gastrointestinal tract in eight dogs. *J Small Anim Pract* 45(7):362-367

Han E. 2003. Diagnosis and management of reflux esophagitis. *Clin Tech Small Anim Pract* 18(4):231-238

Kiefer K, Hottinger H, Kahn T, Ngo M, Ben-Amotz R. 2010. Magnet ingestion in dogs: two cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 6(3):181-185

Horstman CL, Eubig PA, Cornell KK, Khan SA, Selcer BA. 2003. Gastric outflow obstruction after ingestion of wood glue in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 39(1):47-51

Hoffman CL, Chen P, Serpell JA, Jacobson KC. 2013. Do Dog Behavioral Characteristics Predict the Quality of the Relationship between Dogs and Their Owners? *Hum Anim Interact Bull.* 1(1):20-37

Hsu, Y., Liu-Severinghaus, L., Serpell, J.A. 2003. Dog-keeping in Taiwan: Its contribution to the problem of free-roaming dogs. *J Appl Ani Welf Sci* 6: 1-23

Kakiuchi H, Kawarai-Shimamura A, Kuwagata M, Orito K. 2014. Tranexamic acid induces kaolin intake stimulating a pathway involving tachykinin neurokinin 1 receptors in rats. *Eur J Pharmacol* 723:1-6

Kakiuchi H, Kawarai-Shimamura A, Fujii Y, Aoki T, Yoshiike M, Arai H, Nakamura A, Orito K. 2014. Efficacy and safety of tranexamic acid as an emetic in dogs. *Am J Vet Res* 75(12):1099-1103

Kutsumi A, Nagasawa M, Ohta M, Ohtani N.2013. Importance of puppy training for future behavior of the dog. *J Vet Med Sci.* 75(2):141-149

McMillan FD, Duffy DL, Zawistowski SL, Serpell JA. 2015. Behavioral and psychological characteristics of canine victims of abuse. *J Appl Anim Welf Sci* 18:92-111.

McGreevy PD, Georgevsky D, Carrasco J, Valenzuela M, Duffy DL, Serpell JA.2013 Dog behavior co-varies with height, bodyweight and skull shape.*PLoS One.* 16: 8(12)

Meurs KM, Breitschwerdt EB, Baty CJ, Young MA.1991. Postsurgical mortality secondary to zinc toxicity in dogs.*Vet Hum Toxicol* 33(6):579-583

Mikszewski JS, Saunders HM, Hess RS. 2003. Zinc-associated acute pancreatitis in a dog. *J Small Anim Pract* 44(4):177-180

Nagasawa M, Tsujimura A, Tateishi K, Mogi K, Ohta M, Serpell JA, Kikusui T. 2011. *J Vet Med Sc.* 73(7): 869–875

Nagasawa M.,Mogi K., Kikusui T. 2012. Distress among Abandoned Dogs in Fukushima *Sci Rep* 2: 724

Pratt CL, Reineke EL, Drobatz KJ. 2014. Sewing needle foreign body ingestion in dogs and cats: 65 cases (2000-2012). *J Am Vet Med Assoc* 245(3):302-308

Priester WA, Mantel N.1971. *J Natl Cancer Inst.* 47(6):1333-1344

Occurrence of tumors in domestic animals. Data from 12 United States and Canadian colleges of veterinary medicine.

Rossmeissl EM, Palmer KG, Hoelzler MG, Fulcher RP. 2011. Multiple magnet ingestion as a cause of septic peritonitis in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 47(1):56-59

Roth LS, Faresjö Å, Theodorsson E, Jensen P. 2016. Hair cortisol varies with season and lifestyle and relates to human interactions in German shepherd dogs. *Sci Rep* 6: 19631

Shimamura A, Inoue M., Arai T. 2012. A research on foreign body in digestive tract of dogs. *J Vet Epidemiol* 16(1):35-36

Stander N, Kirberger RM. 2011. Diagnostic imaging of migrating kebab (sosatie) sticks - a review of 8 cases. *J S Afr Vet Assoc* 82(3):160-165

Tonoike A, Nagasawa M, Mogi K, Serpell JA, Ohtsuki H, Kikusui T. 2015. Comparison of owner-reported behavioral characteristics among genetically clustered breeds of dog (*Canis familiaris*). *Sci Rep* 5:17710

van den Berg L, Schilder MB, de Vries H, Leegwater PA, van Oost BA. 2006. Phenotyping of aggressive behavior in golden retriever dogs with a questionnaire. *Behav Genet* 36(6):882-902

Volmer PA, Roberts J, Meerdink GL. 2004. Anuric renal failure associated with zinc toxicosis in a dog. *Vet Hum Toxicol* 46(5):276-278

Williams JH, Williams MC. 1990. Lead poisoning in a dog. *J S Afr Vet*

Asso 61(4):178-181

川原井(島村)麻子. 2013. 誤飲の発生状況とその予防への取り組み CAP

厚生労働省 平成 22 年度 乳幼児家庭用品に係る健康被害病院モニター報告

島村麻子. 2012. 犬、猫の誤飲：傾向と対策【対策編】INFOVETS. No.156

島村麻子. 2012. 犬、猫の誤飲：傾向と対策【傾向編】INFOVETS. No.155

第 3 章

Adams VJ, Evans KM, Sampson J, Wood JLN. 2010. Methods and mortality results of a health survey of purebred dogs in the UK. J Small Anim Pract. 51:512-524

Craig LE 2001 Cause of death in dogs according to breed: a necropsy survey of five breeds. J Am Anim Hosp Assoc 37(5):438-443

Hayashidani H, Omi Y, Ogawa M, Fukutomi K. 1988. Epidemiological studies on the expectation of life for dogs computed from animal cemetery records. Nihon Juigaku Zasshi 50:1003-1008

Inoue M, Hasegawa A, Hosoi Y, Sugiura K, 2015. A current life table and causes of death for insured dogs in Japan. Prevent Vet Med 120:210-218

Schneider R, Dorn CR, Taylor DO. 1969. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. J Natl Cancer Inst 43(6):1249-1261

Shimamura A, Michishita M, Sakai M, Yamamoto, Arai T. 2012. mRNA expression of mammary tumor associated genes in dogs. International Society for Animal Clinical Pathology Congress Poster Presentation (Eitan Bogin Prize)

Yoshikawa Y, Morimatsu M, Ochiai K, Okuda K, Taoda T, Chikazawa S, Shimamura A, Omi T, Bonkobara M, Orino K, Watanabe K. 2012. Establishment of a PCR analysis method for canine BRCA2. BMC Research Notes 5:173

第 4 章

Baba Y, Nosho K, Shima K, Meyerhardt JA, Chan AT, Engelman JA, Cantley L, Loda M, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. 2010. Prognostic significance of AMP-activated protein kinase expression and modifying effect of MAPK3/1 in colorectal cancer. Br J Cancer 103:1025-1033

Catalano S, Marsico S, Giordano C, Mauro L, Rizza P, Panno ML, Ando S. 2003. Leptin enhances, via AP-1, expression of aromatase in the MCF-7 cell line. J Bio. Chem 278: 28668-28676

Chen DC, Chung YF, Yeh YT, Chaung HC, Kuo FC, Fu OY, Chen HY, Hou MF, Yuan SS, 2006. Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients. Cancer Letters 237: 109-114

Cleary MP, Grossmann ME, Ray A. 2010. Effect of obesity on breast cancer development. Vet Pathol 47: 202-213.

Diez J, Iglesias P. 2003. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. Eur J Endocrinol 148: 293-300

Dos Santos E., Benaitreau D, Dieudonne M-N, Leneveu M-C, Serazin V, Giudicelli Y, Pecquery R. 2008. Adiponectin mediates and antiproliferative response in human MDA-MB 231 breast cancer cells. *Oncol Rep* 20: 971-977

Hatano Y, Mori N, Asada M, Mori A, Yamamoto I, Muranaka S, Kojima M, Kigure M, Yagishita M, Sako T, Arai T. 2010. Hypertriglyceridemia with increased plasma insulin concentrations in cats. *Res Vet Sci* 88: 458-460

Holmes RM, Yi Z, De Filippis E, Berria R, Shahani S, Sathyanarayana P, Sherman V, Fujiwara K, Meyer C, Christ-Roberts C, Hwang H, Finlayson J, Dong LQ, Mandarino LJ, Bajaj M. 2011. Increased abundance of the adaptor protein containing pleckstrin homology domain, phosphotyrosine binding domain and leucine zipper motif (APPL1) in patients with obesity and type 2 diabetes: evidence for altered adiponectin signaling. *Diabetologia* 54: 2122-2131

Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. 2000. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 20: 1595-1599.

Hu X, Juneja SC, Maihle NJ, Cleary MP. 2002. Leptin-a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *J Natl Cancer Inst* 94: 1704-1711

Ishikawa M, Kitayama J, Yamauchi T, Kadowaki T, Maki T, Miyato H,

Yamashita H, Nagawa H. 2007. Adiponectin inhibits the growth and peritoneal metastasis of gastric cancer through its specific membrane receptors AdipoR1 and AdipoR2. *Cancer Sci* 98: 1120-1127

Ishioka K, Omachi A, Sagawa M, Shibata H, Honjoh T, Kimura K, Saito M. 2006. Canine APN: cDNA structure, mRNA expression in adipose tissues and reduced plasma levels in obesity. *Res Vet Sci* 80: 127-132

Jarde T, Caldefie-Cheze, F, Goncalves-Mendes N, Mishellany F, Buechler C, Penault-Llorca F, Vasson MP. 2009. Involvement of adiponectin and leptin in breast cancer: clinical and in vitro studies. *Endocr Relat Cancer.*, 16: 1197-1210

Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. 2006. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Inves*, 116: 1784-1792

Kang JH, Lee YY, Yu BY, Yang BS, Cho KH, Yoon DK, Roh YK. 2005. Adiponectin induces growth arrest and apoptosis of MDA-MB-231 breast cancer cell. *Arch Pharm Res* 28: 1263-1269

Kelesidis I, Kelesidi T, Mantzoros CS. 2006. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cance* 94: 1221-1225

Korner A, Pazaitou-Panayiotou K, kelesidis T, Kelesidid I, Williams CJ, Kaprara A, Bullen J, Neuwirth A, Tseleni S, Mitsiades N, Kiess W, Mantzoros CS. 2007. Total and high-molecular-weight adiponectin in breast cancer: in vitro and in vivo studies. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1041-1048.

- Lopes RA, Cardoso TC, Rui Luvizotto MC, de Andrade A.L. 2010. Occurrence and expression of p53 suppressor gene and c-Myc oncogen in dog eyelid tumors. *Vet Ophthalmol* 13: 69-75
- Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, Chavelas C, Dalamaga M, Alexe, DM, Paradiamantis Y, Markopoulos C, Spanos E, Chrousos G, Trichopoulos D. 2004. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1102-1110.
- Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, Taguchi T, Tamaki Y, Matsuzawa Y, Noguchi S. 2003. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 9: 5699-5704
- Mori N, Lee P, Muranaka S, Sagara F, Takemitsu H, Nishiyama Y, Yamamoto I, Yagishita M, Arai T. 2010. Predisposition for primary hyperlipidemia in Miniature Schnauzers and Shetland sheepdogs as compared to other canice breeds. *Res Vet Sci* 88: 394-399
- Pfeiler G, Hudelist G, Wülfing P, Mattsson B, Königsberg R, Kubista E, Singer CF. 2010. Impact of AdipoR1 expression on breast cancer development. *Gynecol Oncol* 117: 134-138
- Pischon T, Nöthlings U, Boeing H, 2008. Obesity and cancer. *Proc Nutr Soc* 67: 128-145
- Teras LR, Goodman M, Patel AV, Bouzyk M, Tang W, Diver WR, Feigelson, H.S., 2009. No association between polymorphisms in LEP, LEPR, ADIPOQ, ADIPOR1, or ADIPOR2 and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 2553-2557

Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. 2003. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423: 762-769.

Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. 2002. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res* 10: 1104-1110

Zhang X-D, Qin Z-H, Wang J. 2010. The role of p53 in cell metabolism. *Acta Pharmacol Sin* 31: 1208-1212

謝 辞

本研究を行うにあたり終始ご指導、ご鞭撻を頂きました日本獣医生命科学大学獣医学部獣医生化学研究室、新井敏郎教授に心より感謝いたします。犬の行動解析システムを活用した異物誤飲リスク要因の検索（2章）にあたり、ご指導を賜りました麻布大学動物応用化学科伴侶動物学研究室、菊水健史教授に深甚なる感謝の意を表します。並びに研究のあらゆる段階において有益なご示唆を頂戴した日本獣医生命科学大学獣医学部獣医生化学研究室、山本一郎准教授、森伸子研究員に心より御礼申し上げます。

本研究に犬の検体をご提供くださったアマノ動物病院（東京）、泉南動物病院（大阪）、ガラス動物病院（東京）、クローバー動物病院（東京）、高島平手塚動物病院（東京）、たなかじろう動物病院（東京）、中央愛犬動物病院（鹿児島）、新名動物病院（東京）、西京極動物病院（京都）、ノヤ動物病院（埼玉）、ひとみ動物病院（京都）、広尾動物病院（東京）、安田獣医科動物病院（東京）の院長並びに獣医師、看護師の方々に厚く御礼申し上げます。また、ペット保険データの公共化とその予防医療への応用に積極的に尽力しているアニコム損害保険株式会社とそのグループ各社に深く感謝いたします。

最後に筆者の学部生時代から研究の社会的重要性とその奥深さを生き生きとした背中でお教えくださった故今井壮一日本獣医生命科学大学名誉教授に心からの感謝の意を表します。また、家族の多大なる協力のお陰で論文作成に勤しむことができました。ありがとうございました。

Summary

Preventive medicine means is the onset prevention and the progression prevention of diseases. In the present medical care for family dogs, prevention of infectious disease by vaccination is mainstream, and the periodic medical examination for prevention of diseases begins to spread among a part of dog owners. In this study, I performed an epidemiology investigation using pet insurance data for the purpose of preventive enlightenment, searched for the risk factor associated with foreign body ingestion in family dogs, and searched for the dog breast tumor early checkup marker as the progression prevention. Furthermore, in a past study, adiponectin was proved to be useful as an early checkup marker in a breast tumor. So I examined possibility of the application to the preventive health care of such a biochemistry marker in dogs. Through these, I aim at becoming the clue to realization of the preventive medicine about various diseases of the dog.

1 . Disease statistics of the dog by pet insurance data

Insurance payment data are the epidemiology data which had the information "that received payment of the insurance for a certain reason in a certain population at a certain time".

Those information has the possibility that they can realize not only the aggravation prevention but also the onset prevention by sending it to the necessary one by an effective timing and method.

256,144 0-12-year-old insured dogs were surveyed and performed the disease statistics by pet insurance data. The disease that was frequent in a dog was 23.0% of skin diseases, ear disease 15.4%, digestive organ disease 14.7%, ophthalmopathy 10.0%. The disease

that a notable tendency was seen by seasonal variation was a skin disease. A tendency to onset more different than a season was seen in this disease. There was a lot of dogs which contracted a disease from July to September and a few dogs which contracted a disease from January to March. The skin disease, the disease of the ear, the digestive organ disease showed high prevalence at all 0-12-year-old age. The disease of eyes and the tumor disease showed high prevalence of more than 10.0% at after 7 years old. Prevalence tended to increase the circulatory organ disease, the tumor disease with aging. A Japanese dog showed high prevalence to the ear disease, the skin disease, the symptom in comparison with the result of the epidemiology investigation into British royal veterinary college more than 5%. The prevalence of the disease that an owner is easy to notice a symptom rises. It leads to going to the hospital early that an owner checks the health condition of the dog at home.

2 . Search of the foreign body ingestion risk factor of the dog

There is much frequency of foreign body ingestion of the Japanese family dog. It becomes the big stress for an owner psychologically economically. In addition, it may lead to a fatal accident when it is the worst. Therefore it is necessary to take prophylaxis of foreign body ingestion. However, it is hard to say that the search of the risk factor to lead to the prophylaxis has been performed so far. Therefore I performed a risk factor search to lead to the foreign body ingestion prevention by pet insurance data and questionnaire survey.

The factor that much foreign body ingestion occurred was 0-1 years old, a Flat-coated retriever, a bernese mountain dog, a beagle, a French bulldog, RETRIEVER-group. The dog which dealt with

sterility had high connection with the foreign body ingestion. In 13 temperament to be considered to be action properties of the dog, a related thing with foreign body ingestion was suggested for "chasing" and "attachment ". In addition, the following led to fatal foreign body ingestion ; things that the risk is recognized "chocolate" "ethylene glycol" (nonfreezing fluid) "slug exterminator" "raticide" "weed killer" "bamboo skewer" . Things in life space close "Cloth such as socks or the towel", "seed of fruit and the pickled plum", "a stone and sand", "ball" "lily". The thing which pet owner gave for a dog "supplement" "snacks ""gum" . For these risk factor candidates, performing preventive enlightenment with a concrete image, carrying out and measures every individual factor, inspection those effects, and carrying out again are important.

We can expect it when connected for the prevention of substantial foreign body ingestion by doing so it.

3 . An investigation into tumor prevalence of the dog and search of the breast tumor early checkup marker

For approach to the tumor high-risk group, I investigated the tumor prevalence of the family dog. In addition, for the purpose of groping for simple procedure, I searched for the early detection marker of breast tumor.

The prevalence of the tumor disease of the dog (0-10 years old) was 7.9% in bitches 6.4% in male dogs. A bitch showed the ratio that was 1.5% higher than a male dog. In addition, increase in age-related prevalence was seen. After 6-7 years old in particular showed a tendency to increase that was more sudden than it past. The ratio of tumor disease among the claim before the death contract accounted for 16.9% in 10 years old. In 16 dog breed and a

mixed dog less than 10 kg, the dog breed that showed the prevalence of the highest tumor disease was golden retriever 15.4%.the prevalence of breast tumor of the bitch was 0.4% at 4 years old, increased by aging afterwards, and was 3.9% at 11 years old. The dog breed that showed the value that the prevalence of breast tumor was higher in than 0.7% of whole dog was Maltese dog 1.3%.

I measured mRNA expression of blood of the dog which became the operation adaptation of breast tumor and isolated tissue tumor-related gene p21, p53, erbB2, BRCA1 and BRCA2 for the purpose of searching for breast tumor marker. However, all genetic expression had a big individual difference, and the significant difference ($P < 0.05$) was not recognized between a malignancy of the illness.

By the prophylaxis of cancer, the making of of the early detection structure and maintenance of the information infrastructure of that purpose are important. The enhancement of the support system when promotion of the examination in an appropriate timing, establishment pro-inspection such as tumor marker or the genetic test of the dog, "the early detection of cancer" were done every instruction and dog species of the home check by the owner is expected.

4 . Possibility as the newly early tumor diagnosis marker of adiponectin

To investigate the role of adiponectin (APN) in development of mammary tumor, plasma adiponectin concentrations and expression of mRNA of adiponectin specific receptors, AdipoR1 and AdipoR2, were measured in mammary tumor tissues of dogs. 65% (17/26) of dogs with mammary tumor (low APN group) showed

significantly low plasma APN concentrations ($14.3 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$, mean \pm 95% C.I.) compared to normal control values ($30.9 \pm 10.6 \mu\text{g/ml}$). mRNA expression of AdipoR1 and AdipoR2 were detected in mammary tumor tissues of dogs, and mRNA expression of AdipoR1 was 2-4 times higher than that of AdipoR2. In the low APN group, mRNA expression of AdipoR2 in mammary tumor tissues decrease compared to that in high APN group, however the difference was not significant. Decrease in circulating APN concentrations appears to be a risk factor for mammary tumor in dogs as for postmenopausal breast cancer in women.

By the disease statistics of the dog by pet insurance data, a disease to be seen frequently in Japan became clear quantitatively. In sex, age, breed, the thing investigating in detail of the hereditary or environmental factor of each disease become easy to hypothesize. And we come to be able to prevent the outbreak of a basic disease or aggravation. In this study, I groped for measures of the onset prevention of foreign body ingestion and the aggravation prevention of tumor as example. We practice these measures and inspect the effect and can hope that we reduce illness itself by raising precision.