

## Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection

[パルボウイルス感染症の仔犬における糞便微生物移植]

Giorgio Q. Pereira | Marcio C. Costa

### Introduction

- パルボウイルス感染(以下 CPV)による下痢症はイヌではよく見られ、仔犬での死亡率は高い。現在でも支持療法が一般的に行われているが、回復には時間を要し早期の管理が重要である。
- 近年ヒトの医学では『糞便微生物移植(以下 FMT)』への関心が高まっており、特に *Clostridium difficile* 感染における治療成績は良い。イヌでの研究は限られており、CPV での治療報告はない。
- 目的: 仔犬の急性出血性下痢症に対して、FMT の安全性と有効性を検討すること。

### Materials and Methods

- **Animals:** 2015 年 7 月-2016 年 8 月にブラジルのロンドリーナ大学、カナダのフィラデルフィア大学において、入院治療を受けた 1 歳以下の犬 66 頭が対象。
- 無作為化臨床試験

#### Control [STD 群: 標準治療(\*)のみ n=33]

- ・静脈点滴(ソルラクト・生理食塩水・KCL 添加、50~150ml/kg q24hr)
- ・対症療法(オンドンセトロン・マロピタント・ラニチジン・ST 合剤・メロニダゾール)←症状に合わせ投薬

#### Intervention [FMT 群: STD+FMT(\*) n=33]

- ・フィラデルフィア大学の健康なアメリカンピットブルテリア(6 歳)の便
- ・便 10g を生食 10ml で希釈し、直腸へ注入。45°C 持ち上げ 2 分横臥位
- ・入院後 6~12 時間の間に行われ、下痢の改善 or 合計 5 回まで適用

- **Inclusion Criteria:** CPV-2b に関して 100%検出されていること。
- **Exclusion Criteria:** 特に記載なし
- **Statistical analysis:** t 検定(年齢、性別、体重、CBC)、Chi-Square test(群間の死亡率・下痢改善率)、Mann-Whitney Test(入院日数)

### Results

- FMT の手技に起因する臨床的異常は認められなかった。(平均処置回数: 1.82 回、4or5 回必要なし)
- **Primary Outcome:** 48hr 以内に下痢が改善した割合が FMT 群では有意に多かった。

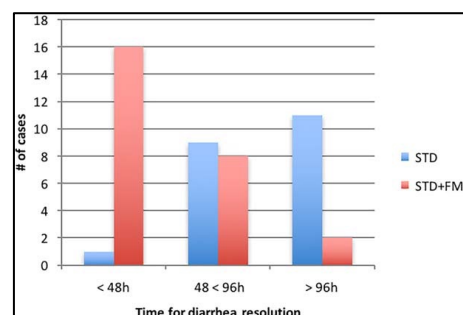
STD 群 4.8%(1/21 頭) vs **FMT 群 61.5%(16/26 頭)**

- **Secondary Outcome:** 入院期間においてグループ間で統計学的有意差が認められた。

STD 群 平均 5.57 (2-15)日 vs FMT 群平均 3.31 (1-6)日

- 死亡率: STD 群 36.4% (12/33 頭) vs FMT 群 21.2% (7/33 頭)
- 併発疾患: 寄生虫の有病率
  - ・STD 群(回虫 1、アメーバ原虫 1)
  - ・FMT 群(回虫 1)

[下痢が改善するまでの時間]



### Discussion

- CPV に起因する下痢症の改善に関して、FMT は有益であり安全性が高いことが示唆された。
- 仔犬が多く罹患するため治療費用と長期入院が問題になり、その両方を削減できる可能性がある。
- FMT における CPV への効果は不明であるが、腸内細菌叢の変化と産生される代謝産物が影響しているのではないかと考えられる。
- Study limitation: 臨床試験標準ガイドライン(盲検化、プラセボコントロールなど)を満たせていない。

### Review

- 獣医領域では比較的多い症例数でその有効性を評価できる一方、年齢に統計学的有意差があり、組み入れにバイアスがかかっている可能性が示唆される。
- ヒトの臨床研究において確立されたドナーの選択除外基準がなく、輸血のように FMT のガイドラインが早期に確立されることが望まれる。
- 一般的に認知されている治療法とは言えず、倫理/安全面において使用には細心の注意が必要である。

[追加資料]

**TABLE 1 STD 群と FMT 群の詳細**

TABLE 1 Description of 2 populations of puppies with acute hemorrhagic diarrhea syndrome at admission to a veterinary hospital assigned to receive standard treatment (STD) or standard treatment with fecal microbiota transplantation (STD + FMT) administered rectally between 6 and 12 hours post-admission

	P value	STD	STD + FMT
Mean (SD) <sup>a</sup>	.004	Age (months) 3.67 (1.86)	5.18 (2.54)
Median		3.00	4.00
Range		2-9 months	2-12 months
Mean (SD)	.238	Body weight (kg) 5.03 (4.54)	5.74 (3.43)
Median		2.95	4.50
Range		0.85-16.80	1.00-14.30
Male	.457	Sex 51.52%	60.60%
Female		48.48%	39.40%
Pure breed	.125	Breed 72.72%	54.55%
Mixed breed		27.28%	45.45%
% of puppies with leukopenia	.392	CBC at admission 93.33%	87.87%
Leucocytes mean (SD) (×10 <sup>6</sup> /L)	.381	2759.09 (2539.30)	2962.12 (2864.74)
PCV mean/(SD) (%)	.131	39.71 (10.20)	42.47 (9.59)
Total protein mean/(SD) (g/dL)	.494	6.30 (0.98)	6.29 (1.36)
Positive		Canine parvovirus infection 100%	100%

<sup>a</sup>Statistically different between STD and STD + FMT.  
SD: Standard deviation.

**CPV の関連論文**

*Journal of the American Veterinary Medical Association* November 1,2017

**Evaluation of mortality rate and predictors of outcome in dogs receiving outpatient treatment for parvoviral enteritis**

Kathryn J. Sarpong DVM | Metro Paws Animal Hospital

**Objective**

外来通院で治療を受けている、CPV 感染症のイヌの死亡率及び予後因子を調査すること。

**Animals**

- 2012 8/1～2015 1/31 の間に CPV と診断されたクライアント所有の犬 130 頭。

**Results**

- 全体で 97 頭(75%)が生存し、33 頭(25%)が CPV と診断後 3 日以上生存できなかった。
- 2～4 時間毎にカロリーサプリメントを給餌したイヌでは、死亡率が 19%(16/85 頭)であった。

**Discussion**

- 本研究は外来治療を受けた罹患犬の短期間 outcome が評価された、最大の後ろ向き研究である。
- 過去の研究では入院し、IV 点滴、制吐剤、抗菌剤を投与したイヌを対象とした研究では、死亡率は 20% (16/79)であった。
- 本研究の施設では、入院治療に 1,000～2,000 ドルがかかり外来治療では 300～400 ドルですむ。

**Conclusions**

- 入院できない CPV 罹患犬の治療オプションを選択する上で、外来通院での死亡率は 25%であることを留意して、インフォームドすべきである。

Table 1— Characteristics of client-owned dogs with parvoviral enteritis that were treated with outpatient care and survived (n = 97) or did not survive (33) for ≥ 3 days after initial diagnosis.

Characteristic	Survivors	Nonsurvivors	P value
Age (mo)	5.1 ± 4.9	5.1 ± 2.6	0.32
Body weight (kg)	7.77 ± 6.18	7.00 ± 5.71	0.49
Rectal temperature (°C)	38.47 ± 0.53	38.32 ± 0.68	0.38
Sex			
Male	58 (73)	21 (27)	0.84
Female	39 (76)	12 (24)	—
History of CPV-2 vaccine			
Yes	27 (84)	5 (16)	0.17
No	70 (71)	28 (29)	—

Data reported as mean ± SD for age, body weight, and rectal temperature and number (percentage of all in category [ie, survival or mortality rate]) for sex and vaccine history.  
— = Not applicable.  
Values of P < 0.05 were considered significant (χ<sup>2</sup> or Fisher exact test for comparisons of proportions and Welch t test for comparison of means).