

Article

## 抜歯処置歴に依存しない猫慢性歯肉口内炎に対する抗菌剤と抗ウイルス剤の併用治療効果と身体症状および臨床バイオマーカーによる確認

Combination Therapeutic Effect with Antibacterial and Antiviral Agents on Feline Chronic Gingivostomatitis Nonbounded to Prior Tooth Extraction Confirmed by Physical Signs and Clinical Biomarkers

片山 政都\*, 植村 幸希奈

ブルーム動物病院：〒230-0072 神奈川県 横浜市 鶴見区 梶山 1-10-32、日本)

共著者 E-mail: [marble1993.22@gmail.com](mailto:marble1993.22@gmail.com)

\*責任著者 E-mail : [bloom-animal@blue.plala.or.jp](mailto:bloom-animal@blue.plala.or.jp)

### シンプルサマリー

本研究では、猫の慢性歯肉口内炎に対する抗菌剤と抗ウイルス剤の併用療法の有効性が実証された。その治療効果は、複数の血液学的パラメータおよび一般的な臨床検査バイオマーカーの血中濃度を測定することで確認が可能であり、また、身体所見を評価することでも容易に判定が可能であった。本治療の有効性は抜歯処置の有無にかかわらず同程度であったため、この併用療法は外科的抜歯よりもより望ましいと考えられる。

### 概要

**背景：**猫慢性歯肉口内炎（FCGS）は猫の難治性口内炎である。第1選択の外科的治療として選択される抜歯処置の治療率は不十分である。**方法：**FCGSが疑われる猫52匹（抜歯処置済み22匹、未処置30匹）を対象に研究を行った。市販の抗ウイルス剤と抗菌剤を初期治療として経口投与し、その後、抗ウイルス剤のみを維持療法として投与した。抜歯がこれら2剤の治療効果に及ぼす影響を、いくつかの身体所見および臨床検査バイオマーカーの変化を分析することで検討した。**結果：**質量分析により、抗菌剤の有効成分はモキシフロキサシン、抗ウイルス剤はモルヌピラビルである事が判明した。すべての身体所見（体重、食欲、活動レベル、グルーミング行動、流涎、紅斑）は、これらの薬剤の併用投与により統計的に有意な改善を示した。白血球数、好中球数、単球数、ならびに総タンパク質、アルブミン、グロブリン、血清アミロイドAらの血中レベルは、いずれも投与により統計的に有意に減少した（ $p < 0.0001$ ）。**結論：**上記のいずれの身体所見または臨床バイオマーカー値の変化においても、2つのFCGS群間で統計的に有意な差は認められなかった事から、抗菌剤および抗ウイルス剤の併用療法が、抜歯処置の有無に関わらず、FCGSの有効な治療につながる事が示された。

### 1. イントロダクション

猫の慢性口内炎は、飼い猫の最大26%に影響を与える慢性潰瘍性疾患です。その発症時の年齢、性別、品種については、対照群と比較した場合に有意な差はありません [1–3]。口腔の尾側部分（喉の近く）に炎症が発生すると、猫慢性歯肉口内炎（FCGS: Feline Chronic Gingivostomatitis）と呼ばれ、喉の近くの粘膜に左右対称の炎症が観察される [3]。重度のFCGSは一般的に猫の生活の質を著しく低下させ、難治性口内炎と呼ばれることも

ある。このような炎症性疾患は出血や激しい口腔痛を引き起こし、嚥下困難、食欲不振、グルーミング行動の減少、体重減少につながり、猫の引き籠り行動や多大なストレスにつながる可能性がある [3–5]。

FCGS 症例のほぼ全てにおいて、中等度から重度の歯周病と歯の吸収が認められる。抜歯による歯周炎症病変の外科的除去は、症状を大幅に改善し、場合によっては完治させる事もある [6]。そのため、抜歯を含む外科的治療は、一般的に FCGS の第 1 選択治療と考えられてきた。しかし、抜歯を含む歯周炎症病変の外科的除去の有効性に関する最近の総説では、成功率が 39%、寛解率が 28% である事が示されており、外科的切除のみでは FCGS の治療に限界があることが示唆されている [3,4]。現在では、抜歯処置後の抗生物質、抗炎症薬、鎮痛剤の投与といった内科的治療がより重視されている [6]。

また、抜歯処置後も症状が改善しない FCGS 症例では、特定のウイルスや細菌に感染していることが高頻度に報告されている。ネコカリシウイルス (FCV)、ネコヘルペスウイルス 1 型 (FHV-1)、ネコ免疫不全ウイルス (FIV)、ネコ白血病ウイルス (FeLV) などのウイルスが関与しており、特に FCV の感染率が高い [4,5,7]。パストレラ・ムルトシダ (*Pasteurella multocida*)、ポルフィロモナス (*Porphyromonas*) 属などの人獣共通感染症の原因菌や、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) 等の歯周病関連菌を含む慢性細菌感染症も頻繁に検出されている [5,8]。口腔内微生物叢の多様性に関連した宿主免疫応答が FCGS の主要な原因である可能性が示唆されている [3,9]。

これらの従来の臨床所見および症例報告に基づいて、我々は、上記の外来感染性病原体種に有効な広域抗菌剤と抗ウイルス剤の併用が FCGS の治療に有効である可能性があるという仮説を立てた。そこで、我々はこれら 2 つの成分を併用薬または単剤として段階的に投与する製剤の有効性を、投与期間中の猫における様々なバイオマーカー（身体所見および臨床検査値）の経時的な推移を調べることによって検証した。また、これらのバイオマーカー値の変動傾向において、抜歯前処置の有無による 2 群間で統計的に有意な差が認められるかどうか、そして抜歯が抗菌剤と抗ウイルス剤の併用療法の有効性に影響を与えるかどうかについても検討した。

## 2. 材料と方法

### 2.1. 薬剤と投与方法

1 番目の経口投与剤としては、抗菌剤抗と抗ウイルス剤の配合剤として Mutoral<sup>®</sup>I 錠剤 (Mutoral-I)、2 番目の投与剤として、抗ウイルス剤単剤の Mutoral<sup>®</sup>II 錠剤 (Mutoral-II) を使用した。いずれも Mutian Life Sciences Bio Co., Ltd (南通、中国) から市販品として入手可能である。これらの製剤の FCGS 猫への経口投与（用量および投与期間）は、基本的に製造元の推奨に従って実施した。以降に簡単に説明すると、対象症例へ Mutoral-I を対象症例の体重 1kg 当たり 1/2 錠となる様に、12 時間おきに経口で投与し、疾患状態の改善が確認されるまで基本的に 2 週間または 4 週間に渡って投与を継続して、52 例中 1 例のみ 4 週間を超える期間（44 日間）に渡る投与となった。Mutoral-I の投与期間の終了後に、引き続き Mutoral-II を対象症例の体重 1kg 当たり 1/4 錠となる様に 24 時間おきに経口で投与し、最短 45 日から最長 10 週間に渡って継続した。全ての経口投与は、獣医師の指導により猫の飼主により実施された。

### 2.2. 有効成分のマススペクトル分析

Mutoral-I および II 製剤の有効成分に関する製造元からの情報は一部不明瞭であると指摘されている [10]。そのため、Mutoral-I および II 錠剤のエタノール抽出物中の有効成分について質量分析を行った。各製剤の有効成分を確認するため、市販のモキシフロキサシン (CAS No.354812-41-2) およびモルヌピラビル (CAS No.2349386-

89-4) (カタログ No.S5535 および No.S8969、Selleckchem 社、米国テキサス州ヒューストン) を標準物質として購入した。

錠剤は包装内で粉末状に粉碎し、2 mL チューブに移し、300  $\mu$ L のエタノールに溶解した。錠剤溶液と  $\alpha$ -シアノ-4-ヒドロキシケヒ酸マトリックス溶液を等量混合した。次に、混合液 0.3  $\mu$ L を表面に滴下した。乾燥後、測定を行った。マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析実験は、1 kHz Nd:YAG レーザー (波長 355 nm で動作) を搭載した iM Scope TRIO 装置 (島津製作所、京都市) を用いて実施した。各ピクセルは 1 kHz の繰り返し周波数で 50 回照射された。レーザー出力は 40.0 任意単位、検出器電圧は 1.7 kV に設定した。2,5-ジヒドロキシ安息香酸マトリックス溶液を  $m/z$  校正の内部標準として使用した。質量スペクトルは正イオン検出モードで取得した。質量分析実験では、データポイントの間隔は横方向および軸方向で 10.10 ピクセルであった。サンプル分析後、IMAGEREVEAL MS (島津製作所、京都市) を用いてスペクトル強度を抽出した。有効成分は、試験した錠剤のエタノール抽出物のシグナルを上記の参照化合物のシグナルと比較することによって同定した。

### 2.3. 症例と診断方法

当院を受診し、獣医師により FCGS と診断され、2024 年 4 月から 2025 年 10 月の間に Mutoral-I および II による投薬を開始し、2024 年 6 月から 2025 年 12 月末までに投薬を完了した 52 匹の猫について調査を実施した。これらの 52 例のうち、22 例は投薬開始前にすでに抜歯処置を受けており、30 例は投薬期間の前または期間中に抜歯を受けなかった。これらの 52 例の他に、当院で FCGS と診断された 20 匹の猫 (抜歯処置済み 7 例、抜歯無し 13 例) は、他の疾患の発症による身体症状の悪化により投薬を中止、または飼い主の状況により継続的なフォローアップが不可能であったため今回の研究から除外した。上記の運用法に従って、本研究で評価すべき臨床データが不足しているため統計分析に含めることが困難であった。理由としては、反復測定 ANOVA では、1 時点のデータが欠落していると、その症例のその他の 3 時点の全てのデータが分析から除外される事による。

本研究では、FCGS は基本的に既法に従って診断した [3,11]。簡単に説明すると、獣医師は歯肉口内炎の臨床徴候 (歯肉と口腔粘膜の炎症、腫脹、紅斑、流涎、潰瘍、出血) を観察した。紅斑は歯肉口内炎の炎症の重症度を示すために 3 段階 (0、1.5、3) で評価し、流涎の程度も口腔内の痛みの重症度を測定するために 3 段階 (0、1.5、3) で評価した。各臨床徴候の採点基準は表 1 に示した。さらに、飼い主には猫の病歴 (例: 最近の病気、感染症への曝露、その他の臨床徴候) について質問し、自宅での 3 つの身体的徴候 (食欲、活動レベル、グルーミング行動) のレベルを評価するための問診も実施した。各身体的徴候は 4 段階評価 (0~3) で評価した。各身体的徴候の採点基準は表 2 に示した。

表 1. 獣医師による対象症例の紅斑および流涎の採点基準

対象	スコア	症状
紅斑	3	重度
	1.5	中程度
	0	症状無し
流涎	3	重度
	1.5	中程度
	0	症状無し

**表 2. 飼主による対象症例の各種身体症状の採点基準**

対象	スコア	症状
食欲	3	ペースト状フードのみ食べる、もしくは手からしか食べない
	2	ウェットフードのみ食べる、ドライフードは食べない
	1	ドライもウェットフードも食べるが通常より量は少ない
	0	通常通り
活動性レベル	3	ほとんど寝ており、飼い主や同居動物に興味を示さない
	2	活動性が低い（飼い主や同居動物が誘うとたまに遊ぶ）
	1	時々遊ぶが頻繁ではない
	0	通常通り（よく遊び活動的）
グルーミング行動	3	グルーミングしない
	2	たまにグルーミングするが発症前ほどではない
	1	過剰にグルーミングする
	0	通常通り

当院の獣医師は、口腔粘膜の観察、飼い主への聞き取り調査、身体所見、および臨床検査値の総合的な評価に基づき、すべての対象猫を FCGS と診断した。食欲、活動レベル、グルーミング行動の 3 つの身体所見、流涎、紅斑レベル、および体重は、初回投与前、投与開始後 1~2 週間、投与開始後 1~2 ヶ月、および各投与期間終了直前の 4 回の来院時に評価した。年齢、性別、および品種は、初回来院時に記録した。

臨床検査値および血液学的パラメータを測定するための臨床検体（EDTA 含有全血、またはヘパリン処理全血を遠心分離して分離した血漿）は、上記の 4 つの時点において採取した。血漿中の尿素窒素（BUN）、総タンパク質（TP）、アルブミン（ALB）、グロブリン（GLO）の濃度は、DRI-CHEM4000V システム（富士フイルム株式会社、東京都）を用いて測定した。血清アミロイド A（SAA）濃度は、Quick LASAY 101 システム（島井研究所、東京都）を用いて測定した。ヘマトクリット（HCT）、白血球数（WBC）、好中球数（NEU）、単球数（MON）は、ProcyteDx（IDEXX Laboratories Inc.、米国メイン州ウェストブルック）を用いて測定した。

すべての猫の飼主には、潜在的なリスクとメリット、推定される治療費用と治療期間など、Mutoral-I と Mutoral-II による FCGS 治療に関する詳細情報が初診時に提供された。獣医師と飼主との相互合意の後、選択した治療法に関してすべての飼主から書面による同意書を事前に取得した。さらに、両当事者は、Mutoral-I と Mutoral-II が実験的な治療としてではなく、標準治療としてすべての猫に最適な条件下で投与されることを確認した。すべてのデータは通常の獣医業務の範囲内で取得され、適切に匿名化された。本研究は、当地の法律および制度上の規制要件に従って実施された。こうした理由から、倫理面での審査と承認の必要性は免除された。

#### 2.4. 統計解析

事前の抜歯処置群と未処置群の間の月齢を、Mann-Whitney ノンパラメトリック U 検定を使用して統計的に比較した。Kolmogorov-Smirnov 検定を使用して、測定された変数の分布の正規性を評価した。反復測定 ANOVA を使用して、初回投与前、投薬開始から 1~2 週間後、投薬開始から 1~2 ヶ月後、及び投薬終了前の 4 時点で、変数（体重、食欲、活動性、グルーミング、流涎、紅斑、HCT、WBC、Neu、Mon、BUN、TP、ALB、GLO および SAA らのバイオマーカー値）の経時的変動の有意差を判定した。各変数、外科的処置グループ（事前の抜歯処置群と未処置群）、および測定とグループの相互作用を考慮した反復測定 ANOVA を使用して、グループ内

の4時点で測定された変数の変動を比較した。 $p < 0.05$  で差が有意と判定した。統計分析には StatView 5.0 (SAS Institute、米国ニューヨーク州ケアリー) を使用した。

## Results

### 3.1. 各種の身体的指標とバイオマーカー値の経時的変動の解析

本検討の対象となった FCGS 症例 (全 52 例) 中の 22 例は投薬開始前に既に当院以外の獣医病院にて抜歯処置を受けており、30 例は投薬前および投与期間中を通じて抜歯未処置であった。これらの処置と未処置の 2 群間の週齢 (各  $91.2 \pm 8.8$ 、 $78.8 \pm 7.3$ ) には、Mann-Whitney ノンパラメトリック検定により統計的に有意差は検出されなかった。抜歯処置群 (全 22 例) の雌雄比率は、去勢雄が 10 例、避妊雌が 11 例であり、雌雄不明が 1 例であり、抜歯未処置群 (全 30 例) の雌雄比率は、去勢雄が 21 例、避妊雌が 7 例であり、未去勢雄と未避妊雌が各 1 例であった。また、種系統としては、抜歯処置群は、アメリカンショートヘア、ロシアンブルーとラガマフィンが各 1 例であり、その他は雑種であり、抜歯未処置群は、メインクーンとヒマラヤンが各 1 例であり、その他は雑種であった。

更に、抜歯処置群 (22 例) の前治療歴として、ステロイド剤投与は 15 例 (68.2%)、抗生剤投与は 9 例 (40.9%)、鎮痛剤投与は 3 例 (13.6%)、免疫抑制剤またはサイトカイン投与は 3 例 (13.6%) であり、抜歯未処置群 (30 例) の前治療歴として、ステロイド剤投与は 13 例 (43.3%)、抗生剤投与は 13 例 (43.3%)、鎮痛剤投与は 0 例 (0.0%)、免疫抑制剤またはサイトカイン投与は 4 例 (13.3%) であった。これらの処置と未処置の 2 群に分けて、Mutoral-I の初回投与直前、投薬開始から 1~2 週間後、投薬開始から 1~2 ヶ月後、及び Mutoral-II の投薬期間の終了直前の 4 時点における 5 種の身体的指標 (いずれも 0~3 の段階評価結果) の推移を解析した (Figure 1)。

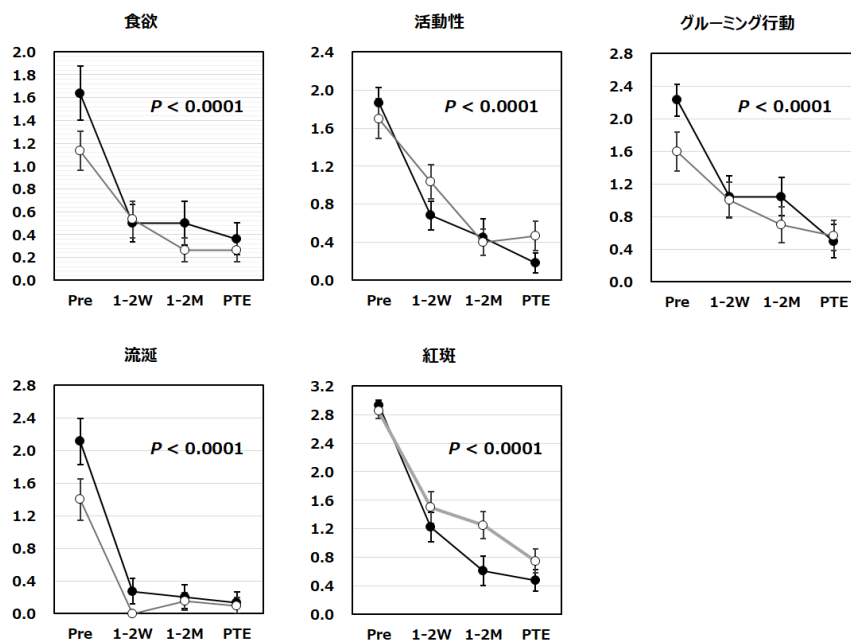


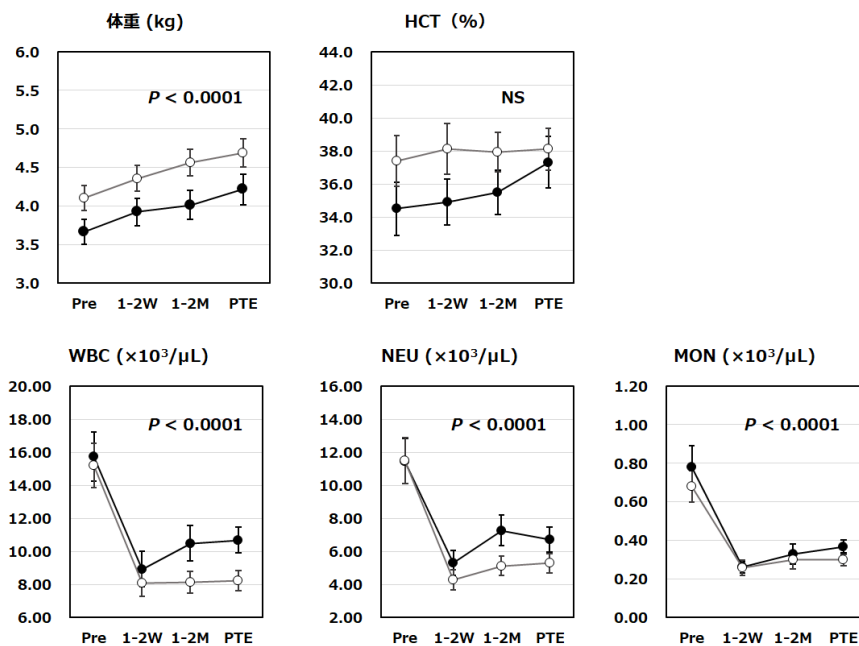
Figure 1. 各種の身体的徴候の Mutoral-I および II 投薬治療期間中の経時的変化

FCGS 症例の抜歯処置群 (● ; N=22) と未処置群 (○ ; N=30) につき、初回投与直前 (Pre)、投薬開始から 1~2 週間後 (1-2W)、投薬開始から 1~2 ヶ月後 (1-2M)、及び Mutoral-II の投薬期間の終了直前 (PTE) の 4 時点における身体的徴候の推移を解析した。5 つの指標の経時的な変動は、いずれも統計的に有意であると確認された ( $p < 0.0001$ )。各指標の経時的な変動について、抜歯処置群と未処置群間に相互作用は観察されず、外科的処置の有無の統計学的な有意差はいずれにおいても確認で

きなかった。5つの身体的徴候のスコアは、表1または表2に示すクライテリアに従って実施した。グラフ中の記号と縦線は、それぞれ平均値と標準誤差を示す。

食欲、活動性、グルーミング、流涎、および紅斑は、いずれも統計的に有意な経時的な変動が確認された ( $P < 0.0001$ )。食欲、活動性およびグルーミングの各スコア値に関しては、明らかな減少傾向が経時的に観察され、流涎および紅斑の各スコア値に関しても同様な傾向が経時的に観察された (Figure 1)。上記のいずれのスコア値の変動について、反復測定分散分析によって、抜歯処置の有無の間には相互作用が見られず、外科的処置の有無間に統計学的な有意差が検出されなかった。

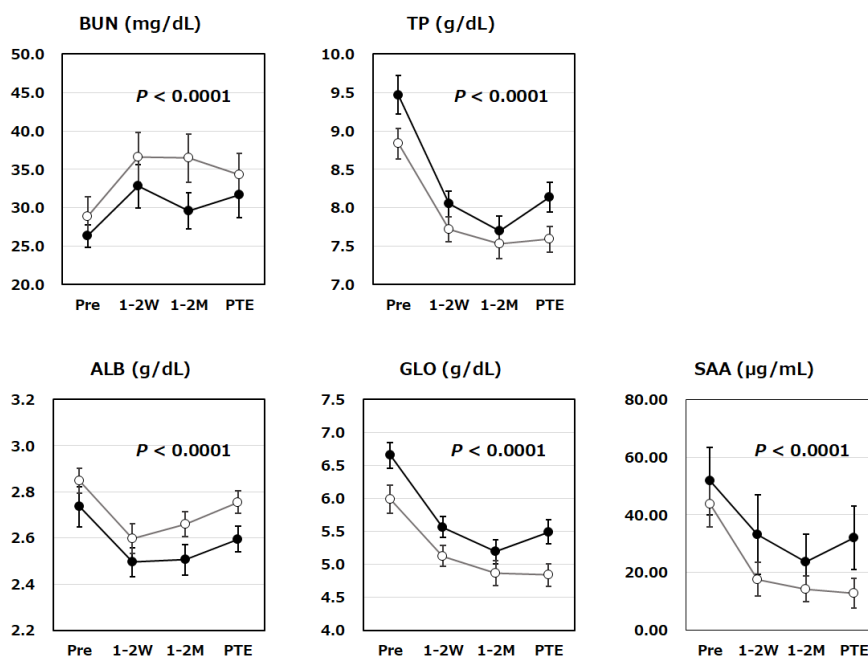
抜歯処置と未処置の2群に分けて、4時点における体重の変動と血液学的バイオマーカー値 (HCT、WBC、Neu、Mon) の変動を解析した (Figure 2)。当該期間中の体重は、いずれの群も統計学的に有意な上昇を観察した ( $p < 0.0001$ )。また、WBC、Neu や Mon らの血液学的指標は抜歯の有無に無関係に Mutoral-I および Mutoral-II の投与で減少しており、その減少は統計学的に有意であった ( $p < 0.0001$ )。また HCT は投薬による有意な変動は検出されなかったが、HCT が 24%未満となる症例に対しては貧血に対する治療も並行して実施しており、抜歯有りの群では投薬前の低値から後期にかけて回復する傾向が観察され、一時的な出血からの回復傾向と想定された。これらのいずれの指標の変動についても、反復測定分散分析によって抜歯術の有無間には相互作用が検出されず、Mutoral-I および II による FCGS 治療に対する外科的処置の影響については、統計学的な有意差がない事が示された。



**Figure 2. 体重および血液学的バイオマーカーの Mutoral-I および II 投与期間中の経時的変化**

FCGS 症例の抜歯処置群 (● ; N=22) と未処置群 (○ ; N=30) につき、投与開始前 (Pre)、投薬開始から 1~2 週間後 (1-2W)、投薬開始から 1~2 ヶ月後 (1-2M)、及び投薬期間終了前 (PTE) の 4 時点における体重および血液学的バイオマーカー値の経時的変化を示した。体重と、WBC、Neu および Mon らの 4 つの指標の経時的な変動は、いずれも統計的に有意であると確認された ( $p < 0.0001$ ) が、HCT の変動は統計学的に有意ではなかった (NS)。各指標の経時的な変動について、抜歯処置群と未処置群間に相互作用は観察されず、外科的処置の有無の統計学的な有意差はいずれにおいても確認できなかった。グラフ中の記号と縦線は、それぞれ平均値と標準誤差を示す。略語：HCT：ヘマトクリット値；WBC：白血球数；NEU：好中球数；MON：単球数；NS：有意性無し。

更に、拔牙処置と未処置の2群に分けて、4時点における各種の臨床検査バイオマーカー値の変動を調査した (Figure 3)。TP、ALB、およびGLOの循環液中濃度のいずれも拔牙処置の有無に無関係にMutoral-IおよびMutoral-IIの投与で減少しており、その減少は統計学的に有意であった ( $p < 0.0001$ )。BUN値も拔牙処置を実施したか否かに関わらずMutoral-IおよびMutoral-II投与で上昇しており、その変動は統計学的に有意であった ( $p < 0.0001$ )。また、SAA値もMutoral-IおよびMutoral-II投与による有意な減少が確認された ( $p < 0.0001$ )。上記のいずれのバイオマーカー濃度の変動についても、反復測定分散分析によって拔牙処置の有無の間に相互作用が認められず、Mutoral-IおよびMutoral-II投与治療に対する外科的処置の影響は、統計学的に有意ではなかった。



**Figure 3. 臨床検査バイオマーカー値の Mutoral-I および Mutoral-II 投薬期間中の経時的変化**

FCGS 症例の拔牙処置群 (●; N=22) と未処置群 (○; N=30) につき、投与直前 (Pre)、投薬開始から1~2週間後 (1-2W)、投薬開始から1~2ヶ月後 (1-2M)、及び投薬期間終了前 (PTE) の4時点における5種の臨床検査バイオマーカー値の経時的変化を示した。BUN、TP、ALB、GLO および SAA 値の経時的な変動は、いずれも統計的に有意であると確認された ( $p < 0.0001$ )。各指標の経時的な変動について、拔牙処置群と未処置群間に相互作用は観察されず、外科的処置の影響に統計学的な有意差はなかった。グラフ中の記号と縦線は、それぞれ平均値と標準誤差を示す。略語：BUN：血中尿素窒素；TP：血中総蛋白；ALB：アルブミン；GLO：グロブリン；SAA：血清アミロイド-A

### 3.2. 口腔粘膜領域の肉眼による観察

今回の検討対象としたFCGS症例の中で、患部の動画を撮影した拔牙処置群と未処置群から各1症例を選出した。Mutoral-I および II 投薬治療の前と終了直前に観察した口腔および上顎歯肉の獣医師による観察静止画像をしめた (Figure 4)。拔牙処置症例 (アメリカンショートヘア、避妊雌、全顎拔牙、Mutoral-I および II 投薬開始時 91 週齢) について、投薬前の口腔内と上顎歯肉部のそれぞれに炎症性の紅斑 (Figure 4: a および c) が観察されるが、投薬期間終了前にはいずれも鎮静化している状態が観察された (それぞれ Figure 4: b および d)。また、拔牙未処置例 (雑種、去勢雄、拔牙無し、投薬開始時 12 週齢) についても、投薬前の口腔内と上顎歯肉部のそれぞれの紅斑 (Figure 4: e および g) が投薬期間終了前にはいずれも鎮静化している状態が観察された (そ

れぞれ Figure 4: f および h)。両症例とも上記の通りの Mutoral-I および II の標準的な投与スケジュールに従って経口投与を受けた。前者の抜歯処置を施した 1 症例に関しては、全顎抜歯を施したにも関わらず FCGS に特徴的な症状が持続し改善に至らなかったことから当院を来院した。



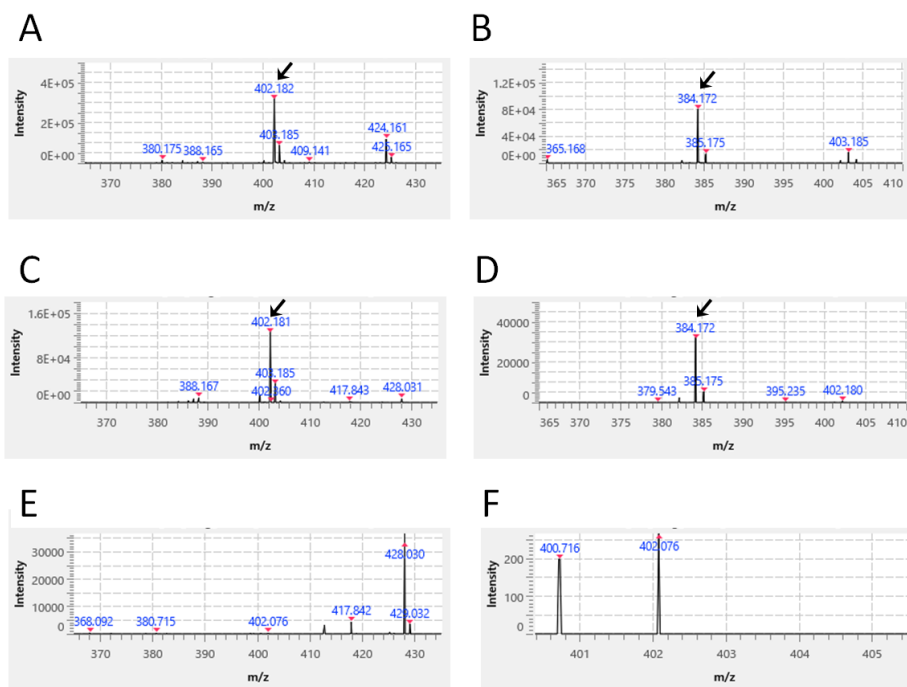
**Figure 4. 検討対象猫の抜歯処置症例（左）と未処置症例（右）の患部観察像**

抜歯処置症例（左：a-d）と未処置症例（右：e-h）について、口腔内（上）および上顎歯肉部（下）の Mutoral-I および Mutoral-II の投薬治療の開始前と終了直前時点の観察画像。抜歯処置症例においては、投薬前の口腔内（a）と上顎歯肉部（c）のそれぞれに紅斑が観察されるが、Mutoral-I および Mutoral-II 投薬期間終了前にはいずれも鎮静化が観察された（それぞれ b および d）。抜歯未処置例においては、投薬前の口腔内（e）と上顎歯肉部（g）のそれぞれの紅斑が投薬期間終了前にはいずれも鎮静化が観察された（それぞれ f および h）。

### 3.3. 標準物質を用いた有効成分の質量分析

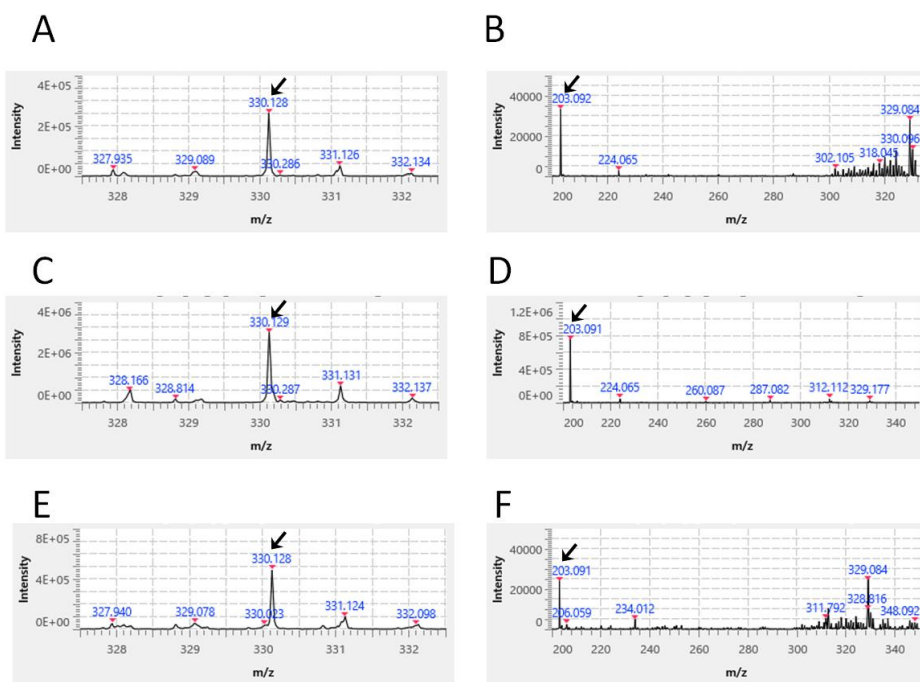
市販品として購入した試薬を用いて調製した Moxifloxacin（化学式： $C_{21}H_{24}FN_3O_4$ ；分子量：401.43；正確質量：401.175）の標準物質溶液（100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を使用して、当該化合物の情報から想定されるシグナル（ $[M+H]^+$   $m/z$  402.18 フラグメント後に 384.17）が質量分析手法により検出された（Figure 5、A および B の矢印）。次に Mutoral-I 錠剤 1 個を 2mL のエタノール溶媒中で十分に破碎して得た抽出成分を使用し、同手法にて同等のシグナル（ $[M+H]^+$   $m/z$  402.18 フラグメント後に 384.17）を検出した（それぞれ Figure 5、C および D の矢印）。しかしながら、同様に Mutoral-II 錠剤 1 個を 2mL のエタノール溶媒中で十分に破碎して得た抽出成分を使用した場合には該当するシグナルは検出されなかった（Figure 5、E および F）。これらの事実より、Mutoral-I 錠剤の有効成分として Moxifloxacin が含有されている事が確認された。

市販品として購入した試薬を用いて調製した Molnupiravir（化学式： $C_{13}H_{19}N_3O_7$ ；分子量：329.309；正確質量：329.122）の標準物質溶液（200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を使用した場合、当該化合物の情報から想定されるシグナル（ $[M+H]^+$   $m/z$  330.13 フラグメント後に 203.09）を質量分析手法により検出した（Figure 6、A および B の矢印）。次に Mutoral-I 錠剤 1 個を 2mL のエタノール溶媒中で十分に破碎して得た抽出成分を使用した場合、上記と同等のシグナル（ $[M+H]^+$   $m/z$  330.13 フラグメント後に 203.09）を検出した（Figure 6、C および D の矢印）。更に、同様に Mutoral-II 錠剤 1 個を 2mL のエタノール溶媒中で十分に破碎して得た抽出成分を使用した場合にも上記と同等のシグナル（ $[M+H]^+$   $m/z$  330.13 フラグメント後に 203.09）を検出した（それぞれ Figure 6、E および F）。これらの質量分析結果から、Mutoral-I 製剤には有効成分として Moxifloxacin が含有され、Molnupiravir は Mutoral-I と Mutoral-II の両製剤中に有効成分として含有されている事が確認された。



**Figure 5. 質量分析法による製剤中の Moxifloxacin の検出**

Moxifloxacin 標準物質溶液 (100 $\mu$ g/mL) を使用して、想定されるシグナル ([M+H]<sup>+</sup> m/z 402.18 フラグメント後に 384.17、A と B の矢印) が検出された。Mutoral-I 錠の抽出成分から同等のシグナル (それぞれ C および D の矢印) を検出した。Mutoral-II 錠の抽出成分からは同シグナルは検出されなかった (E および F)。



**Figure 6. 質量分析法による製剤中の Molnupiravir の検出**

Molnupiravir 溶液を標準物質として使用して、想定されるシグナル ([M+H]<sup>+</sup> m/z 330.13 フラグメント後に 203.09、矢印) が検出された (それぞれ A と B の矢印) Mutoral-I 錠の抽出成分から同等のシグナルを検出し (それぞれ C と D の矢印)、Mutoral-II 錠の抽出成分からも同等のシグナルを検出した (それぞれ E と F の矢印)。

## Discussion

ほとんど全ての FCGS 発症猫は中程度から重度の歯周病や歯牙吸収（吸収病巣）を呈する事から、FCGS の標準的な治療は、小臼歯および大臼歯の外科的な抜歯、あるいは全歯列の抜歯処置となっている。歯周病は、口腔内粘膜部位と免疫機構における重度の炎症反応と考えられます。それ故に、抜歯処置は慢性的な炎症発生の原因組織を効果的に減少させ、一定数の症例に症状改善効果や完解までもたします。しかしながら、抜歯処置のみで明確な症状改善を示す症例は限られており、免疫抑制剤、鎮痛剤、抗生物質の投薬などが補助的に必要である [3, 4]。FCGS 症例の約 30%は全口腔抜歯に反応せず、その他の候補治療に対しても反応が不十分である事から、生活の質の低下を理由に、飼主は人道的な安楽死を選択する場合がある [1, 3]。また、FCGS の自然治癒は報告されておらず、根治的な解決策が強く求められている。

抜歯によって一定の症状改善が観察される理由として、口腔内の炎症部位を外科的に切除することにより、患部の細菌やウイルスによる感染に因ってもたらされる慢性的な抗原刺激が弱まる可能性が指摘されている [7-9]。FCGS の根本的な病因は依然として不明であるが、これまで複数の感染性病原体が発症や重症度と関連している可能性が示唆され、特に FCV 感染が原因として強く疑われている。具体的には、FCV 遺伝子の検出率の比較研究や口腔生検の調査研究等で FCV 感染との関連性が指摘されてきた [7-9]。しかし、FCGS と診断された FCV 陽性猫の FCV RNA 量は疾患重症度と相関しない事から、FCV の感染のみを FCGS 発症の主原因とする仮説も疑問視されている [4]。また、過去に実施された免疫組織化学的解析で、上皮組織に FeLV 抗原が存在した FCGS 発症猫の 30.8%に炎症性浸潤が認められたが、病変部に FCV 抗原は検出されなかった。これらの事実から、FCGS 発症と FCV 感染の間には一定の関連性は在るものの、むしろ FeLV が病変の原因物質として役割を果たしている可能性が示されている [12]。この様に、FCGS 治療の為には、FCV だけに限らず、FHV-1、FIV や FeLV らの他のウイルスの感染対策も考慮する必要があると考えられる。また、FCGS 治療に対する外科的な抜歯処置の有効性には一定の限界がある事から、抜歯処置に代わる様々な治療法（シクロスポリン、猫インターフェロン $\omega$ 、カンナビジオール、オメガ 3 不飽和脂肪酸らの投与、およびそれらの併用）の臨床的な有用性が検証されてきた。しかしながら、いずれの治療においても現時点まで明確な有効性が証明されておらず、標準治療として獣医療の現場への浸透していない [13-18]。

我々は、上述の様な FCGS 治療における現状の課題を根本的に解決する方法の 1 つとして、広範囲な抗菌スペクトルを有する抗菌剤と多くの RNA ウイルスに効果を示す抗ウイルス剤の併用が FCGS 治療に有効ではないかと考え、同様な治療コンセプトとなる Mutorial-I と Mutorial-II による段階的な併用療法を検討するに至った。また、両製剤の有効成分に関する製造元からの情報が極めて不明瞭である事から、各製剤の有効成分の確認を目的とした質量分析を我々で独自に実施して、Mutorial-I の有効成分が、抗菌剤である Moxifloxacin と抗ウイルス剤である Molnupiravir であり、Mutorial-II の有効成分は Molnupiravir のみである事を確認した (Figure 5 and 6)。前者の Moxifloxacin は、広い抗菌スペクトルを有するニューキノロン系抗菌剤の内服薬であり、特に *Porphyromonas gingivalis* や *Fusobacterium nucleatum* といった歯周病病原菌に対して極めて短時間の作用で抗菌効果を示す事が確認されており、猫を含む動物への投与についても安全性が確認されている [19, 20]。その一方で、Molnupiravir は、抗 COVID-19 薬として開発された N4-ヒドロキシシチジン (EIDD1931) の経口投与可能なプロドラッグ (EIDD2801) であり、猫コロナウイルス (FCoV) に対して抗ウイルス活性を示すことが確認されている [21, 22]。この薬はヒトの新型コロナウイルス感染症患者の治療薬として各国で承認されており、当院においても明確な猫感染性腹膜炎への治療効果を発揮する事を確認している [23]。

Molnupiravir の FCV に対する抗ウイルス作用はこれまで報告例がないが、低マイクロモル濃度において FCV の複製に対して用量反応阻害を示す化合物として、同様なシチジンアナログ型のヌクレオシド類似体である 2'-C-メチルシチジン (2CMC) があり、いずれもウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害する [24]。2CMC は、他の 7-デ

アザ-2'-C-メチルアデノシン、ニタゾキサニド、ファビピラビル、ダサビルといった既報の抗ノロウイルス薬および抗ロタウイルス薬と同様に抗ノロウイルス活性を有している。また、COVID-19 治療薬である Molnupiravir とその活性代謝物である EIDD1931 も抗ノロウイルスおよび抗ロタウイルス活性を有する事も示されている [25]。食中毒の原因ウイルスとして有名なノロウイルスは FCV と同様にカリシウイルス属に分類され、また、Molnupiravir もピリミジンヌクレオシド阻害剤としての構造的な特徴を持つ事によって広範囲の抗ウイルス活性を示すと考えられる [26]。よって、上記のこれまで得られた事実を総合的に考慮して、過去に報告された薬剤 Repurposing の事例と同様に、Molnupiravir が FCV に対して潜在的に抗ウイルス効果を発揮する事も十分に期待できるとの仮説に至った。

我々は、これらの抗菌剤と抗ウイルス剤を併用した場合の FCGS 治療効果を検証するために、52 例の FCGS 症例の各種の身体的徴候、血液学的および臨床検査指標を定量的バイオマーカーとして測定してそれらの経時的な変動を解析した。身体的徴候の 3 項目（食欲、活動性およびグルーミング行動）は、FCGS の重症度を測る手法として以前から知られている Stomatitis Disease Activity Index (SDAI) の算定に用いる飼主による評価指標であり [13]、それら 3 項目の身体的徴候レベルの Mutoral-I および II の投薬中の改善傾向は明らかに有意であった。また、同様に SDAI 算定に用いる指標である紅斑の投薬中の経時的な鎮静化傾向も明瞭であった (Figure 1)。更に、流涎の原因として代表的なものは口内炎等の口腔内疾患であり、口腔中の痛みや違和感を測る指標となり、同様に Mutoral-I および II 投薬中の経時的な鎮静化傾向が観察されており、口腔内の炎症が劇的に改善していると考えられた (Figure 1)。体重も SDAI 算出用の 1 要素であり、Mutoral-I および II の投薬過程での明らかな増加傾向が観察された (Figure 2)。この様に、SDAI 算出の各要素はいずれも統計学的に有意な改善が観察されており、Mutoral-I および II の投薬治療が有効なものであると確認された。SDAI スコアの算出の為に、獣医師による口腔内の病巣部の肉眼的所見が求められるが、前提として獣医師の FCGS に対する重厚な知識や長期の診療経験が必要となり、絶対的評価が極めて困難である [3]。

また、各種のパラメータの統計学的な解析のためには一定数以上の症例数のエントリーが必要とされるが、これまでの臨床検討はほとんどが 50 症例以下を対象としており統計学的解析の妥当性が疑わしいものであった [27]。我々はこれらの課題点を解決するために、新たな治療法の有用性を評価する事を目的として、50 症例以上の FCGS 症例をエントリーし、既存の外科的処置である抜歯を施した症例群と、抜歯未実施の症例群の 2 群へ分けて評価対象とした。本検討では、飼い主や獣医師によるスコア化が可能である身体的徴候や、臨床検査指標（我々の施設内での自動分析による定量的パラメータ）の経時的な変動傾向の統計学的有意差を反復測定分散分析法により検定した。

血液学的指標としての WBC、Neu や Mon らと、FCGS 症の口腔粘膜部における免疫誘導型の炎症反応との間には正の相関性がある事が既に示されており、必ずしも口腔内患部限定ではなく全身性病態と考えられている [28, 29]。これらの 3 種の血液学的パラメータは、最近の研究において、非ウイルス性の歯肉口内炎を発症した 21 例の猫に比較して、ウイルス性の歯肉口内炎を発症した 34 例の猫では、いずれのパラメータも統計学的に有意な上昇を観察したが、その他の血液学的パラメータ（リンパ球数、赤血球数、または血小板数等）では両群間で有意な差は検出されなかったとの報告がある [30]。その結果と同様に、WBC、Neu や Mon らは FCGS 発症の起因とされているウイルス感染によるホストの免疫反応をモニタリングする最適なバイオマーカーであると想定され、本検討においても治療の効果を判定する上で有用性が示唆された (Figure 2)。

臨床化学パラメータであり炎症反応のバイオマーカーとして多用される SAA も FCGS 症例における上昇が報告されている [31]。高グロブリン血症も、猫感染性腹膜炎とともに FCGS において頻繁に観察されており、免疫反応の亢進を示している [32,33]。しかしながら、これらの過去のバイオマーカーの評価はいずれも健常症例と FCGS 症例の 2 群間の統計学的解析に留まっており、我々が今回実施した治療期間内の経時的な変動傾向の解析は本報告が最初となり、FCGS 症例における投薬治療によるバイオマーカーの変動解析も今回が初めてとなる (Figure 2, 3)。更に、

本検討においては、事前の抜歯処置群と未処置群の間で、これらのバイオマーカー値の変動傾向に統計学的な有意差が検出されるかどうかについても併せて検討し、いずれのバイオマーカーの変動に関しても、事前の抜歯処置の有無間での統計学的有意差が検出されなかった (Figure 1-3)。この事実から、事前の抜歯処置をせずとも、今回示された抗菌剤と抗ウイルス剤の段階的な併用療法により効果的な FCGS 治療に至る可能性が示された。一般的な外科的な抜歯処置は、猫への全身麻酔を必要としており、一定の生命リスクを負う事から可能であれば避ける事が望ましいと考えられる。抜歯処置は、部分抜歯とするか？あるいは全抜歯とするのか？という診断も含めて、獣医師の外科的技術・手腕に大きく依存しており、更に、その外科的アプローチも必ずしも FCGS 症の明らかな症状改善に繋がらないと言う意見も出されている。今回の検討結果から、麻酔等による生命リスクを負う必要のない安全な FCGS 治療が展開される事が今後期待される。

今回の検討の限界点として、抗菌剤として使用した Moxifloxacin が FCGS 猫の口腔内の病因菌に効果を示しているのが未確認である事と、抗ウイルス剤として使用した Molnupiravir が FCGS の主原因と言われている FCV や、FCGS 発症との関連性が示唆されている他のウイルス群 (FeLV、FIV、FHV-1) に対しても明確な抗ウイルス活性を示すか否かは現時点では未確認である事が挙げられる。可及的速やかに、これらの薬剤の効果について *in vitro* 実験系での抗菌・抗ウイルス効果が確認される事が期待される。

また、本検討の第 2 の限界点として、Mutoral-I および Mutoral-II 製剤中の有効成分 2 種の含有自体は確認されたが、それらの含有濃度は未測定であり、製造元からの情報に基づいている事である。正確な治療の為に、これらの情報についても科学的な検証が望まれる。それ故に、我々はこれらの製剤中の有効成分の含有量の測定を実施する事を計画しており、本検討後に速やかにそれらの情報を公表する予定としている。しかしながら、その種の検討はかなりの長期間の作業となると予想される事から、現時点では、今回の報告で有効成分の確認に至った事を公開した。また、抗菌剤および抗ウイルス剤の使用拡大は耐性株の出現を促す潜在的なリスクがある事から、常に獣医師の管理の元での使用を徹底し、飼主個人が自主的に輸入品を購入して FCGS 治療に使用する事が無いように、飼主や保護団体らへの SNS 等での啓蒙活動を継続する必要がある。

## 結論

本検討は、FCGS に罹患した猫の治療薬として、抗菌剤として Moxifloxacin を、抗ウイルス剤として Molnupiravir を段階的に併用投与した治療効果を示した最初の報告となります。それらの FCGS 罹患猫への治療効果は、複数の血液学的パラメータ (WBC、NEU および MON) や通常使用される臨床検査バイオマーカー (特に SAA や GLO) らの値を測定する事により明確に確認が可能であり、SDAI スコアの要素とされている症例の身体的徴候 (食欲、活動性、グルーミング行動、流涎、または紅斑) を使用した場合でも容易に検証可能である。この治療は外科的な抜歯処置を受けた症例と受けていない症例の間に差異が無い事から、本併用投与療法は FCGS に対する抜歯処置との比較において、より望ましいと考えられます。近い将来に何らかの十分な臨床試験を実施した後となりますが、本 FCGS に対する本治療は、動物医療に広く受け入れられると考えております。

**各著者の貢献：**コンセプト設計、M.K. ; 方法論、M.K. ; ソフトウェアによる解析、M.K.; バリデーション、M.K. Y.U. ; 分析：M.K.; 発明：M.K. ; リソース：M.K. ; データ解析：Y.U. ; 執筆・原案作成、M.K.; 執筆・レビュー及び編集作業、Y.U. ; 作画構成、M.K. ; 全体検証：M.K. ; プロジェクト運営：M.K. すべての著者は原稿の公開版を読み内容を承認しました。

**資金提供** : この研究は外部からの資金提供を受けていない。

**倫理審査委員会の声明** : 本検討は、当該地域の法制度と施設内基準に従って実施された。すべてのデータは通常の獣医診療の範囲内で取得され、適切に匿名化されたため、本研究の倫理審査と承認は不要となった。

**インフォームド・コンセント・ステートメント** : 文書による同意確認は、研究に関与した猫の所有者から取得しました。本論文中で個人が確認できる可能性のあるいずれの画像やデータの出版について文書による同意書を取得しました。

**データ提供に関する記述** : 本研究で使用及び/又は分析されたデータは、責任著者から提供についての要望があり、症例とその飼主の個人情報の保護が順守される場合には、著者からの提供は可能です。

**謝辞** : 著者は特に、ブルーム動物病院の看護師と看護助手のデータ取得時のサポートに感謝します。

**利益相反** : 著者には利益相反はありません。

## References

1. Healey, K.A.; Dawson, S.; Burrow, R.; Cripps, P.; Gaskell, C.J.; Hart, C.A.; Pinchbeck, G.L.; Radford, A.D.; Gaskell, R.M. Prevalence of feline chronic gingivo-stomatitis in first opinion veterinary practice. *J. Feline Med. Surg.* **2007**, *9*, 373–381. [CrossRef] [PubMed]
2. Kim, D.H.; Kwak, H.H.; Woo, H.M. Prevalence of feline chronic gingivostomatitis in feral cats and its risk factors. *J. Feline Med. Surg.* **2023**, *25*, 1098612X221131453. [CrossRef] [PubMed]
3. Soltero-Rivera, M.; Goldschmidt, S.; Arzi, B. Feline chronic gingivostomatitis current concepts in clinical management. *J. Feline Med. Surg.* **2023**, *25*, 1098612X231186834. [CrossRef] [PubMed]
4. Druet, I.; Hennes, P. Relationship between Feline calicivirus Load, Oral Lesions, and Outcome in Feline Chronic Gingivostomatitis (Caudal Stomatitis): Retrospective Study in 104 Cats. *Front. Vet. Sci.* **2017**, *4*, 209. [CrossRef]
5. Sánchez-Vallejo, M.; Vélez-Velásquez, P.; Correa-Valencia, N.M. Feline chronic gingivostomatitis: A thorough systematic review of associated factors. *J. Feline Med. Surg.* **2025**, *27*, 1098612X241310590. [CrossRef]
6. Jennings, M.W.; Lewis, J.R.; Soltero-Rivera, M.M.; Brown, D.C.; Reiter, A.M. Effect of tooth extraction on stomatitis in cats: 95 cases (2000–2013). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **2015**, *246*, 654–660. [CrossRef] [PubMed]
7. Fried, W.A.; Soltero-Rivera, M.; Ramesh, A.; Lommer, M.J.; Arzi, B.; DeRisi, J.L.; Horst, J.A. Use of unbiased metagenomic and transcriptomic analyses to investigate the association between feline calicivirus and feline chronic gingivostomatitis in domestic cats. *Am. J. Vet. Res.* **2021**, *82*, 381–394. [CrossRef]

8. Nakanishi, H.; Furuya, M.; Soma, T.; Hayashiuchi, Y.; Yoshiuchi, R.; Matsubayashi, M.; Tani, H.; Sasai, K. Prevalence of microorganisms associated with feline gingivostomatitis. *J. Feline Med. Surg.* **2019**, *21*, 103–108. [CrossRef]
9. Hofmann-Lehmann, R.; Hosie, M.J.; Hartmann, K.; Egberink, H.; Truyen, U.; Tasker, S.; Belák, S.; Boucraut-Baralon, C.; Frymus, T.; Lloret, A.; et al. Calicivirus Infection in Cats. *Viruses* **2022**, *14*, 937. [CrossRef]
10. Wogan, L. Unproven Treatment for Oral Disease in Cats Surfaces in US. Available online: <https://news.vin.com/default.aspx?pid=210&Id=12099794&f5=1#update> (accessed on 1 February 2026).
11. Lobprise, H.; St Denis, K.; Anderson, J.G.; Hoyer, N.; Fiani, N.; Yaroslav, J. 2025 FelineVMA feline oral health and dental care guidelines. *J. Feline Med. Surg.* **2025**, *27*, 1098612X2513398793. [CrossRef]
12. Rolim, V.M.; Pavarini, S.P.; Campos, F.S.; Pignone, V.; Faraco, C.; Muccillo, M.S.; Roehe, P.M.; da Costa, F.V.; Driemeier, D. Clinical, pathological, immunohistochemical and molecular characterization of feline chronic gingivostomatitis. *J. Feline Med. Surg.* **2017**, *19*, 403–409. [CrossRef]
13. Lommer, M.J. Efficacy of cyclosporine for chronic, refractory stomatitis in cats: A randomized, placebo-controlled, double blinded clinical study. *J. Vet. Dent.* **2013**, *30*, 8–17. [CrossRef] [PubMed]
14. Hennet, P.R.; Camy, G.A.; McGahie, D.M.; Albouy, M.V. Comparative efficacy of a recombinant feline interferon omega in refractory cases of calicivirus-positive cats with caudal stomatitis: A randomised, multi-centre, controlled, double-blind study in 39 cats. *J. Feline Med. Surg.* **2011**, *13*, 577–587. [CrossRef] [PubMed]
15. 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.* **2018**, *121*, 53–58. [CrossRef]
16. Coelho, J.C.; Duarte, N.; Bento da Silva, A.; Bronze, M.D.R.; Mestrinho, L.A. Placebo-Controlled Trial of Daily Oral Cannabidiol as Adjunctive Treatment for Cats with Chronic Gingivostomatitis. *Animals* **2023**, *13*, 2716. [CrossRef] [PubMed]
17. Sukho, P.; Ployetch, S.; Satthathum, C.; Prompiram, P.; Chakritbudsabong, W. Efficacy and safety of omega-3-enriched lickable treats as adjunctive therapy for feline chronic gingivostomatitis: A randomized controlled trial. *Vet. World* **2025**, *18*, 2344–2356. [CrossRef]
18. Choe, K.H.; Jang, K.; Kim, S.E.; Jo, H.M. Long-term efficacy of cyclosporine and interferon- $\omega$  in feline chronic gingivostomatitis: Insights from SDAI scores. *BMC Vet. Res.* **2025**, *21*, 708. [CrossRef]
19. Milazzo, I.; Blandino, G.; Musumeci, R.; Nicoletti, G.; Lo Bue, A.M.; Speciale, A. Antibacterial activity of moxifloxacin against periodontal anaerobic pathogens involved in

- systemic infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2002**, *20*, 451–456. [CrossRef]
20. Meena, M.; Prajapat, A.; Deori, N.; Gurjar, T.; Patel, P.; Saini, S. Moxifloxacin and its therapeutic uses in animals: An overview. *J. Entomol. Zool. Stud.* **2019**, *7*, 929–934.
21. Wahl, A.; Gralinski, L.E.; Johnson, C.E.; Yao, W.; Kovarova, M.; Dinnon, K.H., 3rd; Liu, H.; Madden, V.J.; Krzystek, H.M.; De, C.; et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature* **2021**, *591*, 451–457. [CrossRef]
22. Cook, S.E.; Vogel, H.; Castillo, D.; Olsen, M.; Pedersen, N.; Murphy, B.G. Investigation of monotherapy and combined anticoronaviral therapies against feline coronavirus serotype II in vitro. *J. Feline Med. Surg.* **2022**, *24*, 943–953. [CrossRef]
23. Katayama, M.; Uemura, Y.; Katori, D. Effect of Nucleic Acid Analog Administration on Fluctuations in the Albumin-to-Globulin Ratio in Cats with Feline Infectious Peritonitis. *Animals* **2024**, *14*, 1322. [CrossRef] [PubMed]
24. Fumian, T.M.; Tuipulotu, D.E.; Netzler, N.E.; Lun, J.H.; Russo, A.G.; Yan, G.J.H.; White, P.A. Potential Therapeutic Agents for Feline Calicivirus Infection. *Viruses* **2018**, *10*, 433. [CrossRef] [PubMed]
25. Santos-Ferreira, N.; VanDycke, J.; Chiu, W.; Neyts, J.; Matthijssens, J.; Rocha-Pereira, J. Molnupiravir inhibits human norovirus and rotavirus replication in 3D human intestinal enteroids. *Antivir. Res.* **2024**, *223*, 105839. [CrossRef] [PubMed]
26. Tian, L.; Qiang, T.; Liang, C.; Ren, X.; Jia, M.; Zhang, J.; Li, J.; Wan, M.; YuWen, X.; Li, H.; et al. RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibitors: The current landscape and repurposing for the COVID-19 pandemic. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *213*, 113201. [CrossRef]
27. Winer, J.N.; Arzi, B.; Verstraete, F.J. Therapeutic Management of Feline Chronic Gingivostomatitis: A Systematic Review of the Literature. *Front. Vet. Sci.* **2016**, *3*, 54. [CrossRef]
28. Vapniarsky, N.; Simpson, D.L.; Arzi, B.; Taechangam, N.; Walker, N.J.; Garrity, C.; Bulkeley, E.; Borjesson, D.L. Histological, Immunological, and Genetic Analysis of Feline Chronic Gingivostomatitis. *Front. Vet. Sci.* **2020**, *7*, 310. [CrossRef]
29. Lopes, R.S.; Carvalho, P.P.; Pires, M.A.; Rodrigues-Santos, P.; Costa, E.; Requicha, J.F. Local and systemic immunological response in feline chronic gingivostomatitis: A critical review. *Front. Immunol.* **2025**, *16*, 1572631. [CrossRef]
30. Korkmaz, S.G.; Ok, M. Assessment of Selected Endothelial Damage Biomarkers in the Determination of Endothelial Damage in Cats with Gingivostomatitis. *Vet. Med. Sci.* **2025**, *11*, e70525. [CrossRef]
31. Oikonomidis, I. L.; Kavarnos, I.; Papadimitriou, S.; Ceron, J.J.; Kouki, M.; Adamama-Moraitou, K.K.; Soubasis, N. Serum Amyloid A and Haptoglobin as Markers in Cats with Gingivitis-Preliminary Study. *Vet. Med. Sci.* **2025**, *11*, e70606. [CrossRef]
32. Harley, R.; Gruffydd-Jones, T.J.; Day, M.J. Salivary and serum immunoglobulin levels in cats with chronic gingivostomatitis. *Vet. Rec.* **2003**, *152*, 125–129. [CrossRef]

33. Arzi, B.; Clark, K.C.; Sundaram, A.; Spriet, M.; Verstraete, F.J.M.; Walker, N.J.; Loscar, M.R.; Fazel, N.; Murphy, W.J.; Vapniarsky, N.; et al. Therapeutic Efficacy of Fresh, Allogeneic Mesenchymal Stem Cells for Severe Refractory Feline Chronic Gingivostomatitis. *Stem Cells Transl. Med.* **2017**, *6*, 1710–1722. [CrossRef]

**免責事項 :**

本稿に記載されている全ての記述・表現は MDPI 社の Web サイト掲載のオリジナルの英語版（下記リンク）を優先します。 <https://www.mdpi.com/2306-7381/13/4/363>