

3. 多細胞化の構造的脆弱性を補う腸内細菌叢の多様性



(6) 進化的視点：ワープ理論は免疫進化の歴史的反復である可能性

- ①B細胞・T細胞の獲得免疫進化は、生殖を伴わない遺伝子再編成という革新的現象である。
- ②これらの獲得免疫の起源は約5億年前、ウイルスや細胞内感染細菌によるトランスポゾン由来遺伝子挿入がきっかけと考えられる。
- ③急性リンパ性白血病(ALL)やバーキットリンパ腫の発症においても、RAGやAIDが関わる「免疫特異的遺伝子編集の失敗」が関与している。
- ④腸内細菌由来の遺伝子断片挿入現象は、5億年前の獲得免疫誕生時の外来遺伝子挿入現象を再現している可能性がある。
 - i 現代の免疫学・進化生物学では、RAG遺伝子が細菌由来の水平的遺伝子伝播(HGT)に由来すると広く認められている。
 - ii 一方、AID遺伝子についてはHGT由来の証拠は限定的である。
- ⑤多細胞生物は、この偶然獲得した遺伝子組み換え能力を病原体の遺伝子変異への「待ち伏せ戦略」として特化・維持してきたが、炎症環境下では外来遺伝子を不正に取り込むリスクが生じる。これが獲得免疫の本質的な脆弱性である。
- ⑥細胞分裂を伴わない遺伝子再編成という革新機能が「進化的パラドックス的脆弱性」として再び現代の「がん発症」という形で繰り返されている可能性が高い。

以上の観点から、犬・猫の若齢発症がんは「ランダム変異の蓄積」ではなく
「遺伝子断片の突発的挿入によるワープ現象」と捉え、
『Warp carcinogenesis(ワープ型がん発症理論)』を新たに提唱する。

3. 多細胞化の構造的脆弱性を補う腸内細菌叢の多様性



<参考文献リスト>

3. (4)①のスライド

- [1] Szabo D, Lowe D. Feeding the Roar, Part I. San Diego Zoo Wildlife Alliance blog. 2016.
- [2] Kleinlugtenbelt P. Large Carnivore Husbandry in European Zoos. Univ. of Zurich; 2023.
- [3] Fletchall NB et al. Maned Wolf Husbandry Manual. AZA; 2007.
- [4] Nijboer J. Nutrition in Zoo Carnivores. Merck Veterinary Manual; 2020.
- [5] Mrs Apis Mellifera. ZSL London Zoo "Keeper for a Day": dreams do come true. 2012.

3. (5)のスライド

- [1] Riley DR, et al. Bacteria-Human Somatic Cell Lateral Gene Transfer Is Enriched in Cancer Samples. PLoS Computational Biology. 2013;9(6):e1003107. PMC3688693.
- [2] Zaborsky N, et al. Detecting Bacterial-Human Lateral Gene Transfer in Chronic Lymphocytic Leukemia. Frontiers in Immunology. 2022;13:825472. PMC8835664.
- [3] Sidhoo S, et al. Integration of a bacterial gene sequence into a chronic eosinophilic leukemia patient's genome as part of a fusion gene linker. Biomarker Research. 2017;5:11.
- [4] Wilson PC, et al. Somatic Hypermutation Introduces Insertions and Deletions into Immunoglobulin V Genes. The Journal of Experimental Medicine. 1998;187(1):59-70. PMC2199186.
- [5] Robinson KM, et al. The landscape of bacterial presence in tumor and adjacent normal tissue across 9 major cancer types using TCGA exome sequencing. BMC Cancer. 2020;20:356. PMC7109368.
- [6] Saad R, et al. Bacterial DNA involvement in carcinogenesis. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2022;12:996778.
- [7] Matsumoto Y, et al. Mechanism for gastric cancer development by Helicobacter pylori infection. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2008;23(8):1175-1181.

- [1] Wang Y, Han S. Bacterial DNA involvement in carcinogenesis. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:996778. doi: 10.3389/fcimb.2022.996778.
- [2] Riley DR, Sieber KB, Robinson KM, White JR, Ganesan A, Nourbakhsh S, et al. Bacteria-human somatic cell lateral gene transfer is enriched in cancer samples. PLoS Comput Biol. 2013;9(6):e1003107. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003107.
- [3] Akimova E, Gassner FJ, Greil R, Zaborsky N, Geisberger R. Detecting bacterial-human lateral gene transfer in chronic lymphocytic leukemia. Int J Mol Sci. 2022;23(3):1094. doi: 10.3390/ijms23031094.
- [4] Nejman D, Livyatan I, Fuks G, Geller LT, Barboy O, Zwang Y, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. Science. 2020;368(6494):973-980. doi: 10.1126/science.aay9189.
- [5] Robbiani DF, Bunting S, Feldhahn N, Bothmer A, Camps J, Deroubaix S, et al. AID produces DNA double-strand breaks in non-Ig genes and mature B cell lymphomas with reciprocal chromosome translocations. Mol Cell. 2009;36(4):631-641. doi: 10.1016/j.molcel.2009.11.007.

3. (6)のスライド

- 1 Flajnik MF, Kasahara M. Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures. Nat Rev Genet. 2010;11(1):47-59.
- 2 Boehm T, McCurley N, Sutoh Y, Schorpp M, Kasahara M, Cooper MD. VLR-Based Adaptive Immunity. Annu Rev Immunol. 2012;30:203-220.
- 3 Kapitonov VV, Jurka J. RAG1 core and V(D)J recombination signal sequences were derived from Transib transposons. PLoS Biol. 2005;3(6):e181.
- 4 Schatz DG, Swanson PC. V(D)J recombination: mechanisms of initiation. Annu Rev Genet. 2011;45:167-202.
- 5 Riley DR, Sieber KB, Robinson KM, White JR, Ganesan A, Dunning Hotopp JC. Bacteria-human somatic cell lateral gene transfer is enriched in cancer samples. PLoS Comput Biol. 2013;9(6).
- 6 Kapitonov VV, Koonin EV. Evolution of the RAG1-RAG2 locus: both proteins came from the same Transib superfamily DNA transposon. Biol Direct. 2015;10:20.
- 7 Robbiani DF, Nussenzweig MC. Chromosome translocation, B cell lymphoma, and activation-induced cytidine deaminase. Annu Rev Pathol. 2013;8:79-103.
- 8 Pikor NB, Moriarty BS, Largaespada DA. Oncogenic driver or passenger: performing comparable cancer gene discovery in human and canine tumors. Front Genet. 2013;4:250.
- 9 Arthur JC, Gharaibeh RZ, Mühlbauer M, Perez-Chanona E, Jobin C. Microbial genomic analysis reveals the essential role of inflammation in bacteria-induced colorectal cancer. Nat Commun. 2014;5:4724.
- 10 Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. Nat Rev Cancer. 2013;13(11):800-812.
- 11 Moore PS, Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. Nat Rev Cancer. 2010;10(12):878-889.
- 12 zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer. 2002;2(5):342-350.
- 13 Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and leukemogenesis. Cancer Sci. 2011;102(3):489-495.
- 14 Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. Nat Rev Cancer. 2016;16(12):789-802.
- 15 Marchesi JR, Dutilh BE, Hall N, et al. Towards the human colorectal cancer microbiome. PLoS One. 2011;6(5):e20447.
- 16 Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol. 2002;3(11):991-998.
- 17 Meurman JH. Oral microbiota and cancer. J Oral Microbiol. 2010;2:5195.
- 18 Soucy SM, Huang J, Gogarten JP. Horizontal gene transfer: building the web of life. Nat Rev Genet. 2015;16(8):472-482.
- 19 McClintock B. The origin and behavior of mutable loci in maize. Proc Natl Acad Sci U S A. 1950;36(6):344-355.
- 20 Cooper MD, Alder MN. The evolution of adaptive immune systems. Cell. 2006;124(4):815-822.
- 21 Schatz DG. V(D)J recombination. Immunol Rev. 2004;200:5-11.

第三部 「新理論の適合性の状況」

生物界最大の
謎でしゅな！

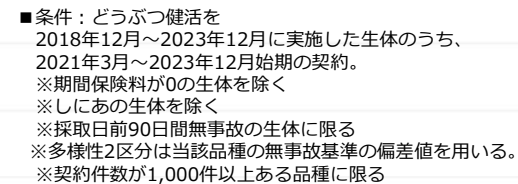


4.

(1)基礎的疾患

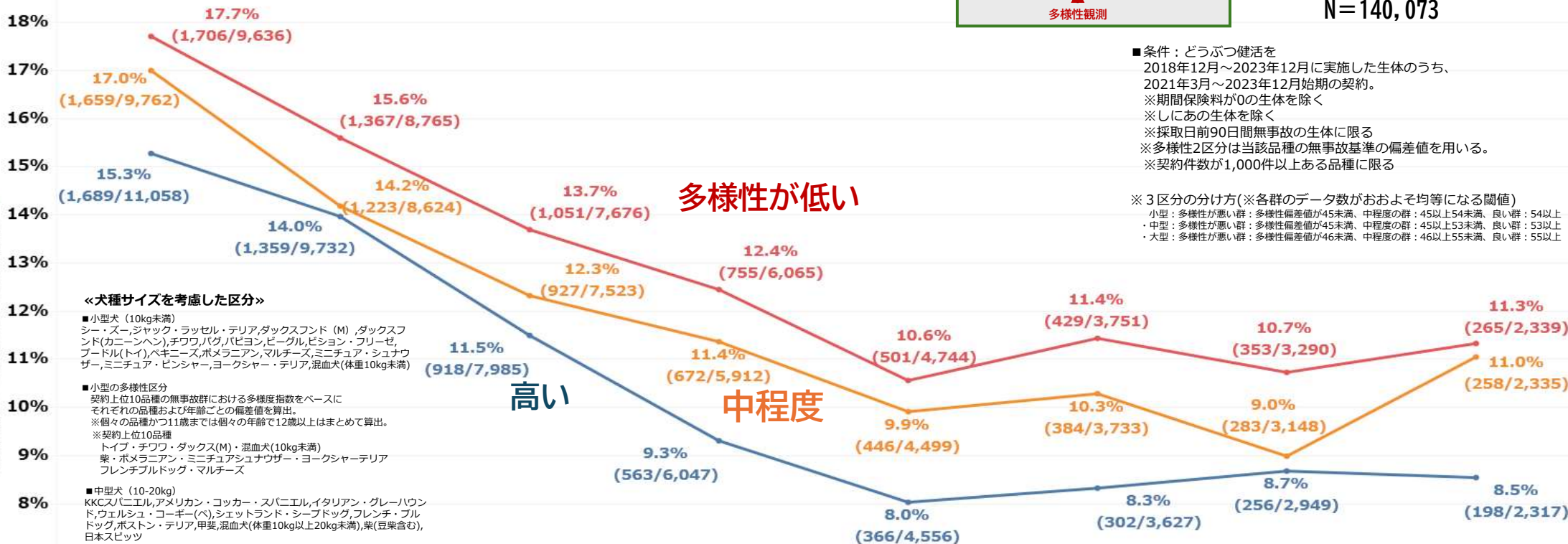


N = 140,073



※ 3 区分の分け方(※各群のデータ数がおおよそ均等になる閾値)

- ・ 小型：多様性が悪い群：多様性偏差値が45未満、中程度の群：45以上54未満、良い群：54以上
- ・ 中型：多様性が悪い群：多様性偏差値が45未満、中程度の群：45以上53未満、良い群：53以上
- ・ 大型：多様性が悪い群：多様性偏差値が46未満、中程度の群：46以上55未満、良い群：55以上



嘔吐・下痢・血便では、0歳から7歳の全期間を通じ、腸内細菌叢の多様性低下と有病率との間に統計的に非常に高い関連性が認められた (N=140,073、最大:3歳時点で p 値=2.94E-08、最大RR=1.37 (5歳)。また、老化に伴う免疫低下の影響が強くなり始める7歳においても、有意差 (p =0.0015, RR=1.33) は維持されたままであった。

これらの結果は、嘔吐・下痢・血便の発症リスクと腸内細菌叢の多様性低下とが強く関連し、その影響が継続的である可能性を示唆している。

カイニ乗検定	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳
p値	2.5E-06	0.002	3.4E-05	2.9E-08	2.8E-05	7.8E-06	0.007	0.002
評価	***	**	***	***	***	***	**	**
リスクレシオ	1.16	1.12	1.19	1.34	1.31	1.37	1.24	1.33
信頼区間 (95%下限)	1.08	1.03	1.08	1.19	1.14	1.18	1.04	1.09
信頼区間 (95%上限)	1.25	1.21	1.31	1.50	1.51	1.60	1.46	1.61

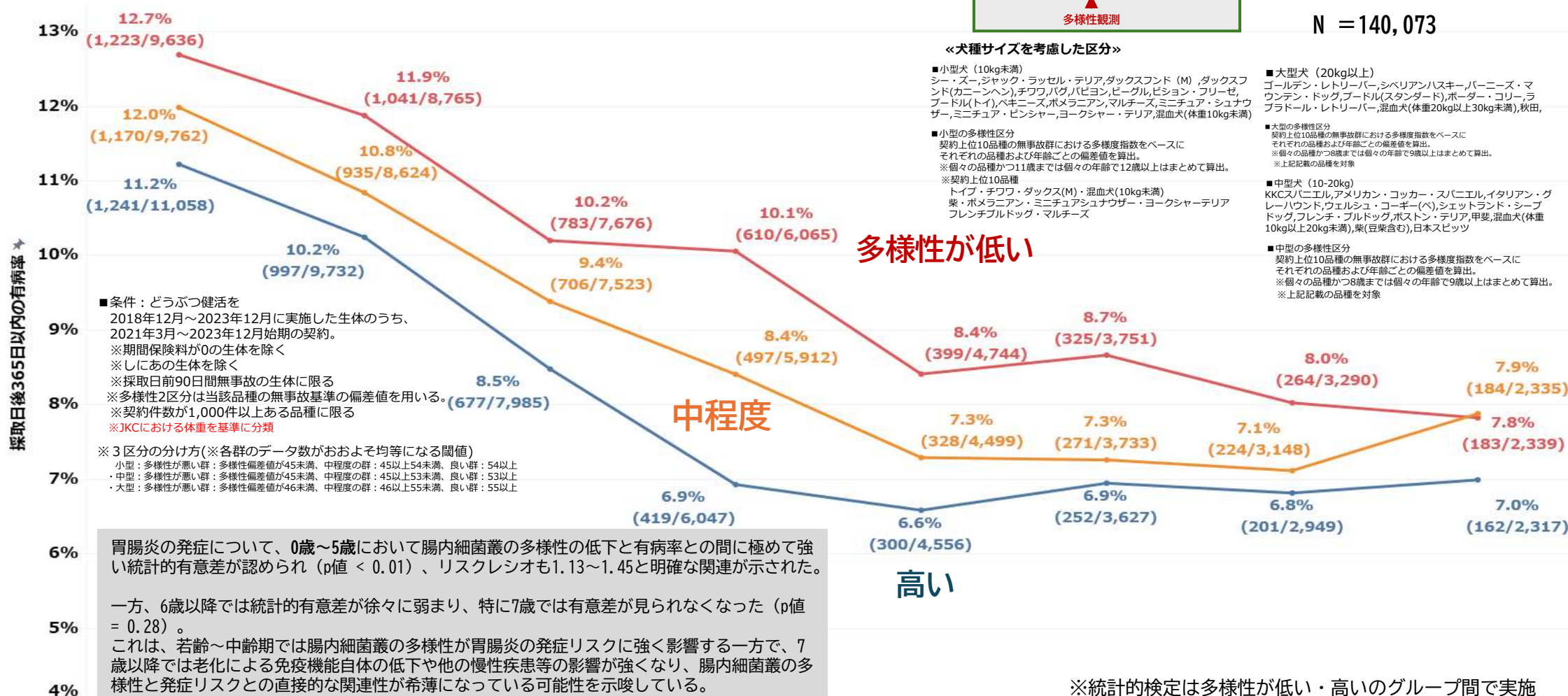
4. 獲得免疫の成熟に必要な腸内細菌叢の多様性と各疾患等の関連性について



(1) 基礎的疾患 ②胃腸炎 《採取日前90日無事故に限る》



N = 140,073



※統計的検定は多様性が低い・高いのグループ間で実施

カイ二乗検定	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳
p値	0.001	4.0E-04	2.1E-04	6.6E-10	8.4E-04	0.006	0.07	0.28
評価	**	***	***	***	***	**	†	-
リスクレシオ	1.13	1.16	1.20	1.45	1.28	1.25	1.18	1.12
信頼区間 (95%下限)	1.04	1.06	1.08	1.28	1.09	1.05	0.97	0.90
信頼区間 (95%上限)	1.23	1.27	1.34	1.65	1.49	1.48	1.42	1.39

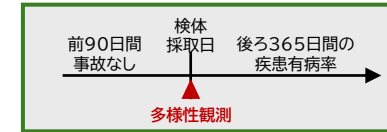
4. 獲得免疫の成熟に必要な腸内細菌叢の多様性と各疾患等の関連性について



(1) 基礎的疾患 ③元気喪失 《採取日前90日無事故に限る》

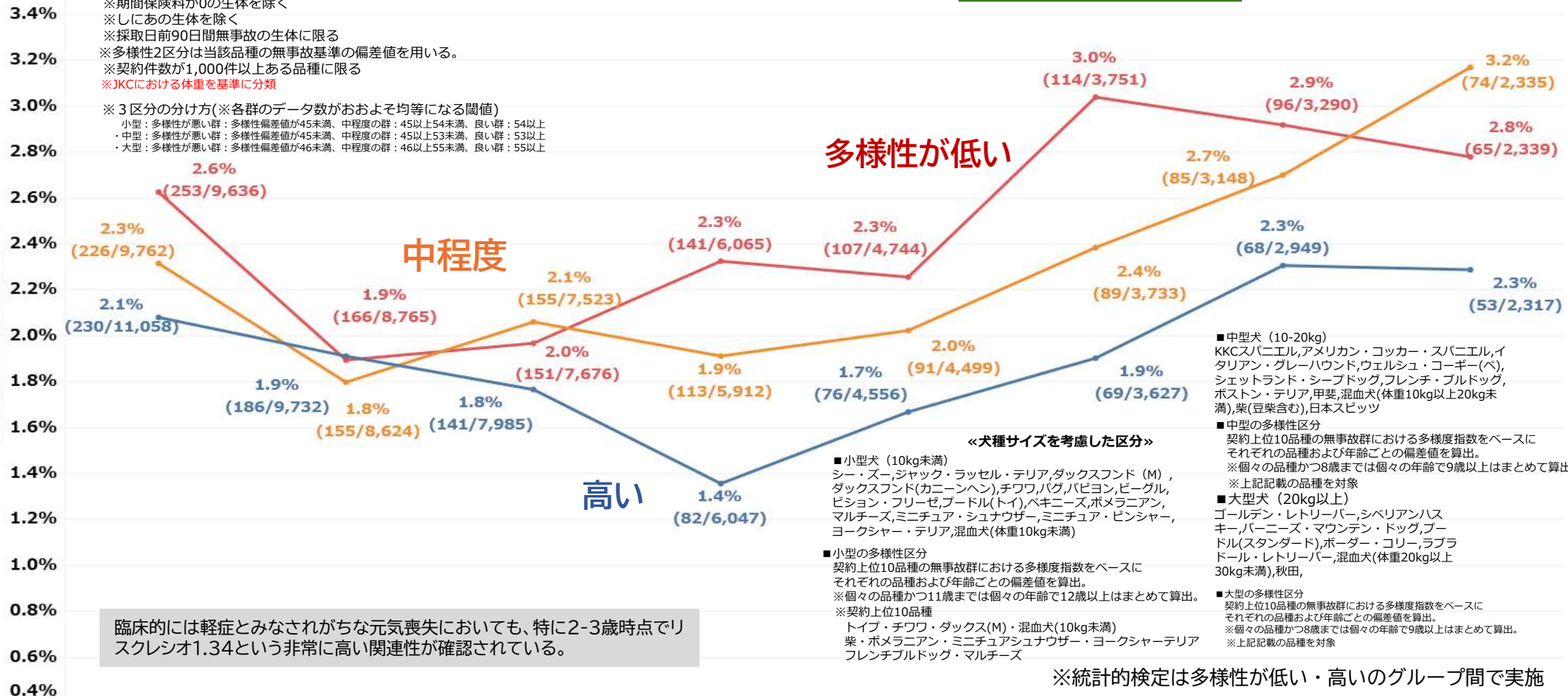
- 条件：どうぶつ健生活を
2018年12月～2023年12月に実施した生体のうち、
2021年3月～2023年12月始期の契約。
※期間保険料が0の生体を除く
※しにあの生体を除く
※採取日前90日間無事故の生体に限る
※多様性2区分は当該品種の無事故基準の偏差値を用いる。
※契約件数が1,000件以上ある品種に限る
※JKCにおける体重を基準に分類

- ※3区分の分け方(※各群のデータ数がおおよそ均等になる閾値)
小型：多様性が悪い群：多様性偏差値が45未満、中程度の群：45以上54未満、良い群：54以上
・中型：多様性が悪い群：多様性偏差値が45未満、中程度の群：45以上53未満、良い群：53以上
・大型：多様性が悪い群：多様性偏差値が46未満、中程度の群：46以上55未満、良い群：55以上



N=140,073

採取日後365日以内の元気喪失有病率



カイニ乗検定

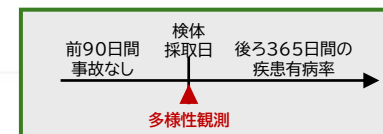
	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳
	0歳	1歳	2-3歳		4-5歳		6-7歳	
p値	0.01	0.93	9.4E-04		2.6E-04		0.065	
評価	**	-	***		***		†	
リスクレシオ	1.26	0.99	1.34		1.47		1.24	
信頼区間 (95%下限)	1.05	0.80	1.12		1.19		0.98	
信頼区間 (95%上限)	1.51	1.22	1.59		1.81		1.58	

※本結果は必要なサンプルサイズを
満たしていないため、参考値として記載。

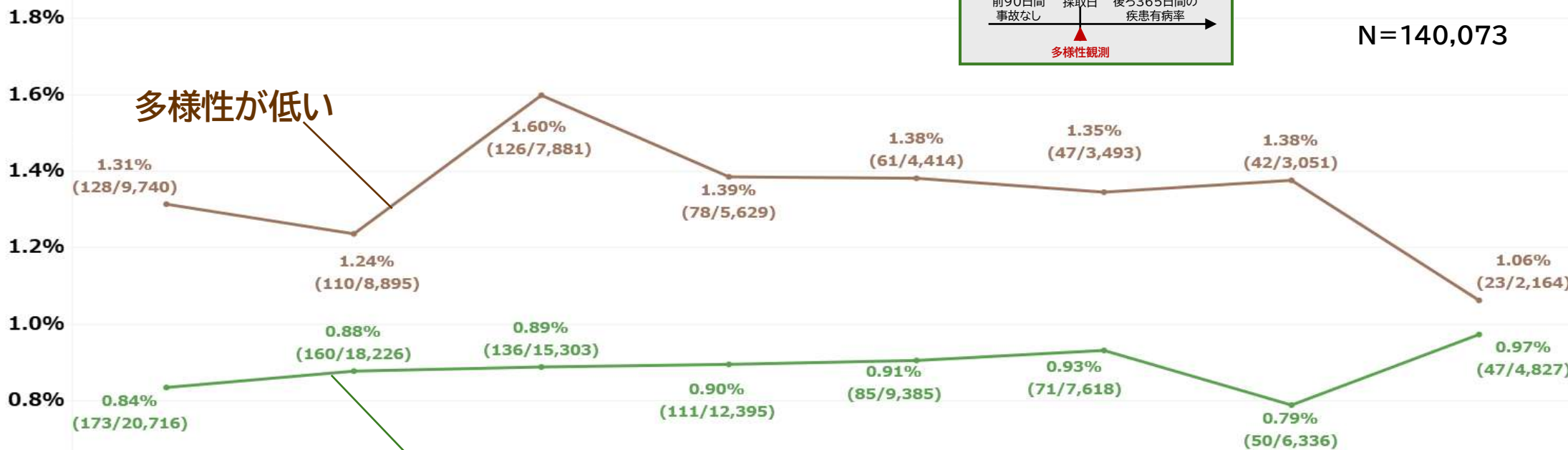
4. 獲得免疫の成熟に必要不可欠な腸内細菌叢の多様性と各疾患等の関連性について



(2) 発展的疾患 ①アトピー性皮膚炎 《採取日前90日無事故に限る》



N=140,073



■条件: どうぶつ健活を
2018年12月～2023年12月に実施した生体のうち、
2021年6月～2023年12月始期の契約。
※期間保険料が0の生体を除く
※しにの生体を除く
※採取前90日間無事故の生体に限る
※多様性2区分は当該品種の無事故基準の偏差値を用いる。
※契約件数が1,000件以上ある品種に限る

《犬種サイズを考慮した区分》

■小型犬(10kg未満)
シー・ズー、ジャック・ラッセル・テリア、ダックスフンド(M)、ダックスフンド(カニンヘン)、チワワ、パグ、パピヨン、ビーグル、ビション・フリーゼ、ブー・ドール(トイ)、ペキニーズ、ボメラニアン、マルチーズ、ミニチュア・シュナウザー、ミニチュア・ピンシャー、ヨークシャー・テリア、混血犬(体重10kg未満)
■小型の多様性区分
契約上位10品種の無事故群における多様性指数をベースにそれぞれの品種および年齢ごとの偏差値を算出。
※個々の品種かつ11歳までは個々の年齢で9歳以上はまとめて算出。
※契約上位10品種
トイ・チワワ・ダックス(M)、混血犬(10kg未満)
柴・ボメラニアン・ミニチュア・シュナウザー・ヨークシャー・テリア・フレンチブルドッグ・マルチーズ

■中型犬(10-20kg)
KKCSパニエル、アメリカン・コッカー・スパンニエル、イタリアン・グレーハウンド、ウェルシュ・コーギー(P)、シェットランド・シープドッグ、フレンチ・ブルドッグ、ボストン・テリア、甲斐・混血犬(体重10kg以上20kg未満)、柴(豆柴含む)、日本スピッツ

■中型の多様性区分
契約上位10品種の無事故群における多様性指数をベースにそれぞれの品種および年齢ごとの偏差値を算出。
※個々の品種かつ8歳までは個々の年齢で9歳以上はまとめて算出。
※上記記載の品種を対象

■大型犬(20kg以上)
ゴールデン・レトリバー、シベリアン・ハスキー、バーニーズ・マウンテン・ドッグ、ブー・ドール(スタンダード)、ボーダー・コリー、ラブラドル・レトリバー、混血犬(体重20kg以上30kg未満)、秋田、

■大型の多様性区分
契約上位10品種の無事故群における多様性指数をベースにそれぞれの品種および年齢ごとの偏差値を算出。
※個々の品種かつ8歳までは個々の年齢で9歳以上はまとめて算出。
※上記記載の品種を対象

※2区分の分け方(※各群のデータ数がおおよそ均等になる間値)

小型: 多様性が低い群: 多様性偏差値が4未満、高い群: 4以上
・中型: 多様性が低い群: 0-2歳→多様性偏差値が50未満、3-7歳→多様性偏差値が45未満
多様性が低い群: 0-2歳→多様性偏差値が50以上、3-7歳→多様性偏差値が45以上
・大型: 多様性が低い群: 多様性偏差値が50未満、高い群: 50以上

皮膚疾患であるアトピー性皮膚炎や次ページのアレルギー性皮膚炎は、腸内細菌叢の多様性低下と有意な関連性が認められている。特にアトピー性皮膚炎では、0～7歳という幅広い年代で強い関連性があり(最大RR=1.69、p値=1.5E-08)、アレルギー性皮膚炎でも0～2歳という早期から統計的な有意性が確認されている。

カイニ乗検定

	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳
	0-1歳		2-3歳		4-5歳		6-7歳	
p値	1.7E-06		1.5E-08		0.001		0.023	
評価	***		***		**		*	
リスクレシオ	1.49		1.69		1.49		1.43	
信頼区間 (95%下限)	1.26		1.41		1.16		1.05	
信頼区間 (95%上限)	1.77		2.04		1.91		1.97	

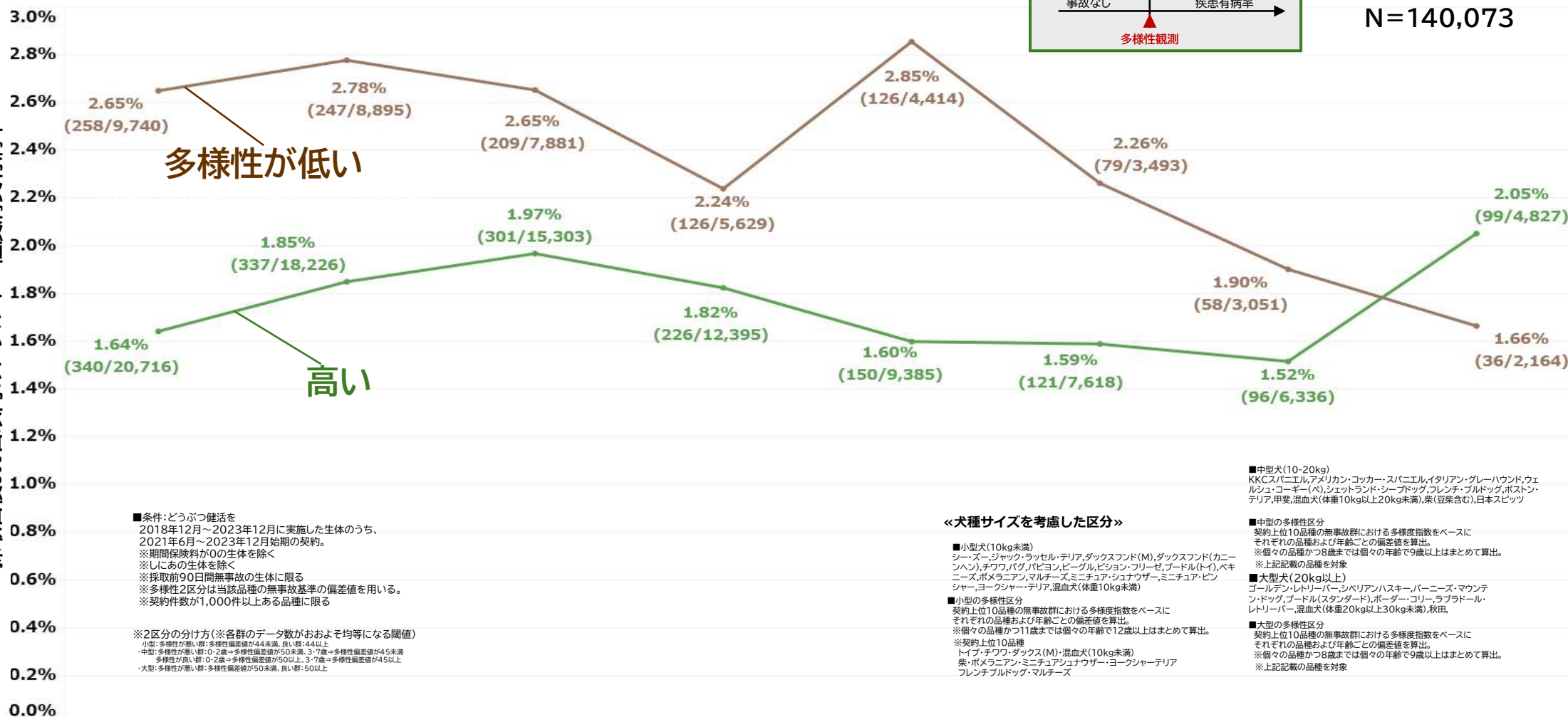
4. 獲得免疫の成熟に必要な腸内細菌叢の多様性と各疾患等の関連性について



(2) 発展的疾患 ②アレルギー性皮膚炎 《採取日前90日無事故に限る》



N = 140,073



カイニ乗検定

	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳
		0-2歳			3-4歳		5-7歳	
p値		1.1E-16			3.1E-06		0.076	
評価		***			***		†	
リスクレシオ		1.49			1.45		1.18	
信頼区間 (95%下限)		1.35			1.24		0.98	
信頼区間 (95%上限)		1.65			1.71		1.42	

4. 獲得免疫の成熟に必要な腸内細菌叢の多様性と各疾患等の関連性について



(2) 発展的疾患 ③ 歯周病 《採取日前90日無事故に限る》



N = 148,961

■条件: どうぶつ健活を
2018年12月～2023年12月に実施した生体のうち、
2021年6月～2023年12月始期の契約。
※期間保険料が0の生体を除く
※しにあの生体を除く
※採取日前90日間無事故の生体に限る
※多様性2区分は当該品種の無事故基準の偏差値を用いる。
※契約件数が1,000件以上ある品種に限る

※2区分の分け方(※各群のデータ数がおおよそ均等になる閾値)
・小型: 多様性が悪い群: 多様性偏差値が61未満、良い群: 61以上
・中型: 多様性が悪い群: 多様性偏差値が45未満、良い群: 45以上
・大型: 多様性が悪い群: 多様性偏差値が50未満、良い群: 50以上

※歯周病の定義
⇒ 歯周病・歯肉炎(乳歯遺残に起因するものを含む)

多様性が低い

高い

《犬種サイズを考慮した区分》

■小型犬(10kg未満)
シー・ズー・ジャック・ラッセル・テリア、ダックスフンド(M)、ダックスフンド(カニンヘン)、チワワ、パグ、パピヨン、ビーグル、ビション・フリーゼ、ブドール(トイ)、ペキニーズ、ボメラニアン、マルチーズ、ミニチュア・シュナウザー、ミニチュア・ピンシャー、ヨークシャー・テリア、混血犬(体重10kg未満)

■小型の多様性区分
契約上位10品種の無事故群における多様度指数をベースにそれぞれの品種および年齢ごとの偏差値を算出。
※個々の品種かつ11歳までは個々の年齢で12歳以上はまとめて算出。
※契約上位10品種
トイ・チワワ・ダックス(M)・混血犬(10kg未満)
柴・ボメラニアン・ミニチュアシュナウザー・ヨークシャー・テリア
フレンチブルドッグ・マルチーズ

■中型犬(10-20kg)
KKCSパニエル、アメリカン・コッカー・スパニエル、イタリアン・グレーハウンド、ウェルシュ・コーギー(ペ)、シェットランド・シープドッグ、フレンチ・ブルドッグ、ボストン・テリア、甲斐・混血犬(体重10kg以上20kg未満)、柴(豆柴含む)、日本スピッツ

■中型の多様性区分
契約上位10品種の無事故群における多様度指数をベースにそれぞれの品種および年齢ごとの偏差値を算出。
※個々の品種かつ8歳までは個々の年齢で9歳以上はまとめて算出。
※上記記載の品種を対象

■大型犬(20kg以上)
ゴールデン・レトリバー、シベリアン・ハスキー、バーニーズ・マウンテン・ドッグ、ブドール(スタンダード)、ボダー・コリー、ラブラドル・レトリバー、混血犬(体重20kg以上30kg未満)、秋田、

■大型の多様性区分
契約上位10品種の無事故群における多様度指数をベースにそれぞれの品種および年齢ごとの偏差値を算出。
※個々の品種かつ8歳までは個々の年齢で9歳以上はまとめて算出。
※上記記載の品種を対象

採取日後365日以内の歯周病有病率

カイニ乗検定	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	8歳	9歳	10歳	11歳
p値	0.67	0.99			7.9E-04			3.9E-07			0.002	
評価	-	-			***			***			**	
リスクレシオ	0.96	1.00			1.24			1.45			1.47	
信頼区間(95%下限)	0.78	0.79			1.09			1.24			1.12	
信頼区間(95%上限)	1.18	1.26			1.41			1.68			1.92	

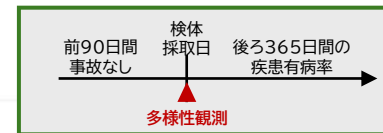
※本結果は必要なサンプルサイズを満たしていないため、参考値として記載。

4. 獲得免疫の成熟に必要な腸内細菌叢の多様性と各疾患等の関連性について

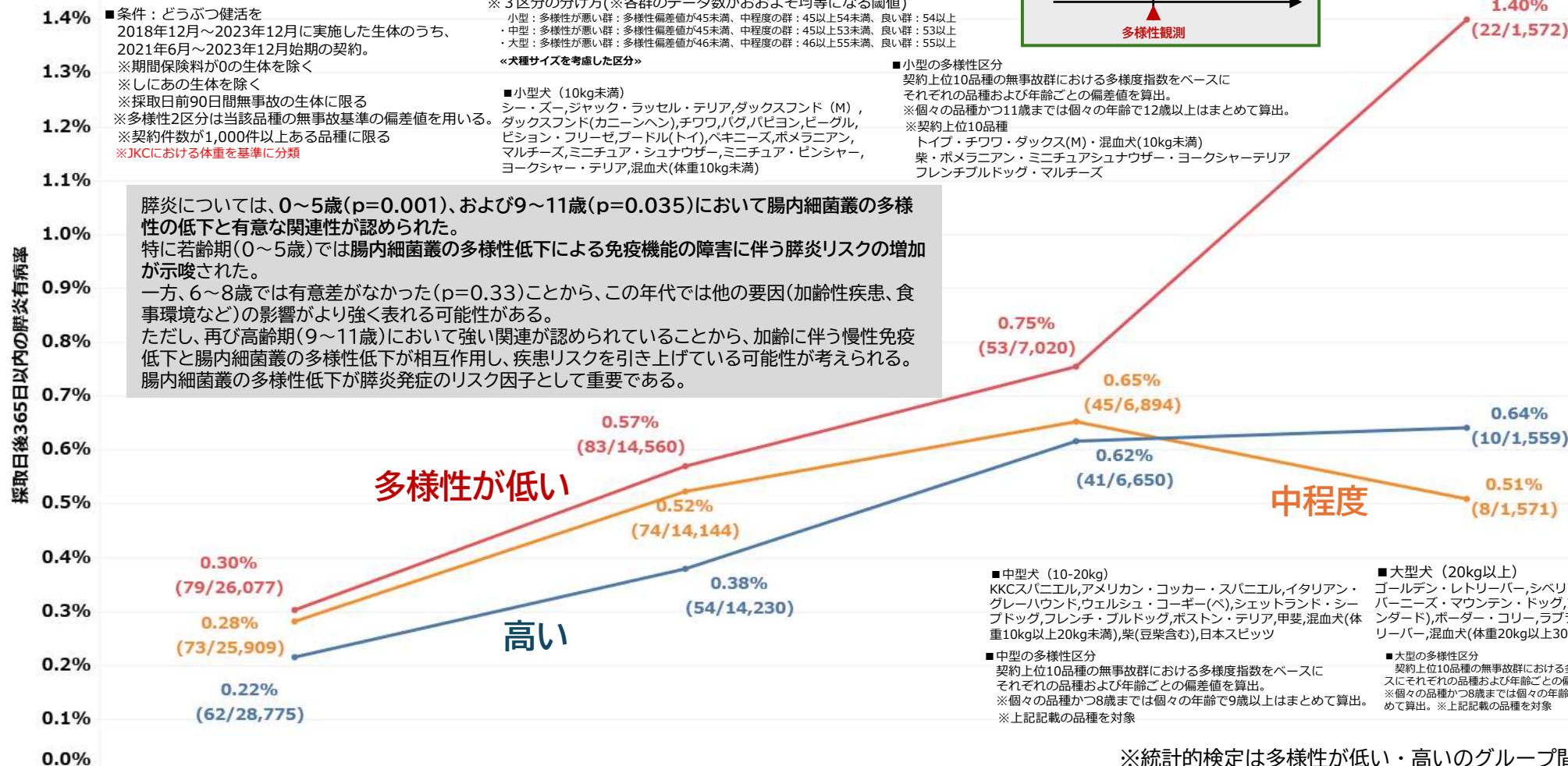
(2) 発展的疾患 ④ 膵炎 《採取日前90日無事故に限る》

※ 3区分の分け方(※各群のデータ数がおおよそ均等になる閾値)
 小型: 多様性が悪い群: 多様性偏差値が45未満、中程度の群: 45以上54未満、良い群: 54以上
 ・中型: 多様性が悪い群: 多様性偏差値が45未満、中程度の群: 45以上53未満、良い群: 53以上
 ・大型: 多様性が悪い群: 多様性偏差値が46未満、中程度の群: 46以上55未満、良い群: 55以上
 ※犬種サイズを考慮した区分
 ■ 小型犬 (10kg未満)
 シー・ズー・ジャック・ラッセル・テリア、ダックスフンド (M) ,
 ダックスフンド(カニンヘン)、チワワ、パグ、パピヨン、ビーグル、
 ビション・フリーゼ、ブーデル(トイ)、ペキニーズ、ボメラニアン、
 マルチーズ、ミニチュア・シュナウザー、ミニチュア・ピンシャー、
 ヨークシャー・テリア、混血犬(体重10kg未満)

■ 小型の多様性区分
 契約上位10品種の無事故群における多様度指数をベースに
 それぞれの品種および年齢ごとの偏差値を算出。
 ※個々の品種かつ11歳までは個々の年齢で12歳以上はまとめて算出。
 ※契約上位10品種
 トイ・チワワ・ダックス(M)・混血犬(10kg未満)
 柴・ボメラニアン・ミニチュアシュナウザー・ヨークシャーテリア
 フレンチブルドッグ・マルチーズ



N=148,961



膵炎については、0～5歳(p=0.001)、および9～11歳(p=0.035)において腸内細菌叢の多様性の低下と有意な関連性が認められた。
 特に若齢期(0～5歳)では腸内細菌叢の多様性低下による免疫機能の障害に伴う膵炎リスクの増加が示唆された。
 一方、6～8歳では有意差がなかった(p=0.33)ことから、この年代では他の要因(加齢性疾患、食事環境など)の影響がより強く表れる可能性がある。
 ただし、再び高齢期(9～11歳)において強い関連が認められていることから、加齢に伴う慢性免疫低下と腸内細菌叢の多様性低下が相互作用し、疾患リスクを引き上げている可能性が考えられる。
 腸内細菌叢の多様性低下が膵炎発症のリスク因子として重要である。

■ 中型犬 (10-20kg)
 KKCS(ニエル、アメリカン・コッカー・スパニエル、イタリアン・グレーハウンド、ウェルシュ・コーギー(ペ)、シェットランド・シープドッグ、フレンチ・ブルドッグ、ボストン・テリア、甲斐、混血犬(体重10kg以上20kg未満)、柴(豆柴含む)、日本スピッツ
 ■ 大型犬 (20kg以上)
 ゴールデン・レトリバー、シベリアンハスキー、バーニーズ・マウンテン・ドッグ、ブーデル(スタンダード)、ボーダー・コリー、ラブラドル・レトリバー、混血犬(体重20kg以上30kg未満)、秋田、
 ■ 中型の多様性区分
 契約上位10品種の無事故群における多様度指数をベースに
 それぞれの品種および年齢ごとの偏差値を算出。
 ※個々の品種かつ8歳までは個々の年齢で9歳以上はまとめて算出。
 ※上記記載の品種を対象
 ■ 大型の多様性区分
 契約上位10品種の無事故群における多様度指数をベースに
 それぞれの品種および年齢ごとの偏差値を算出。
 ※個々の品種かつ8歳までは個々の年齢で9歳以上はまとめて算出。
 ※上記記載の品種を対象

※統計的検定は多様性が低い・高いのグループ間で実施

カイニ乗検定

0-2歳

3-5歳

6-8歳

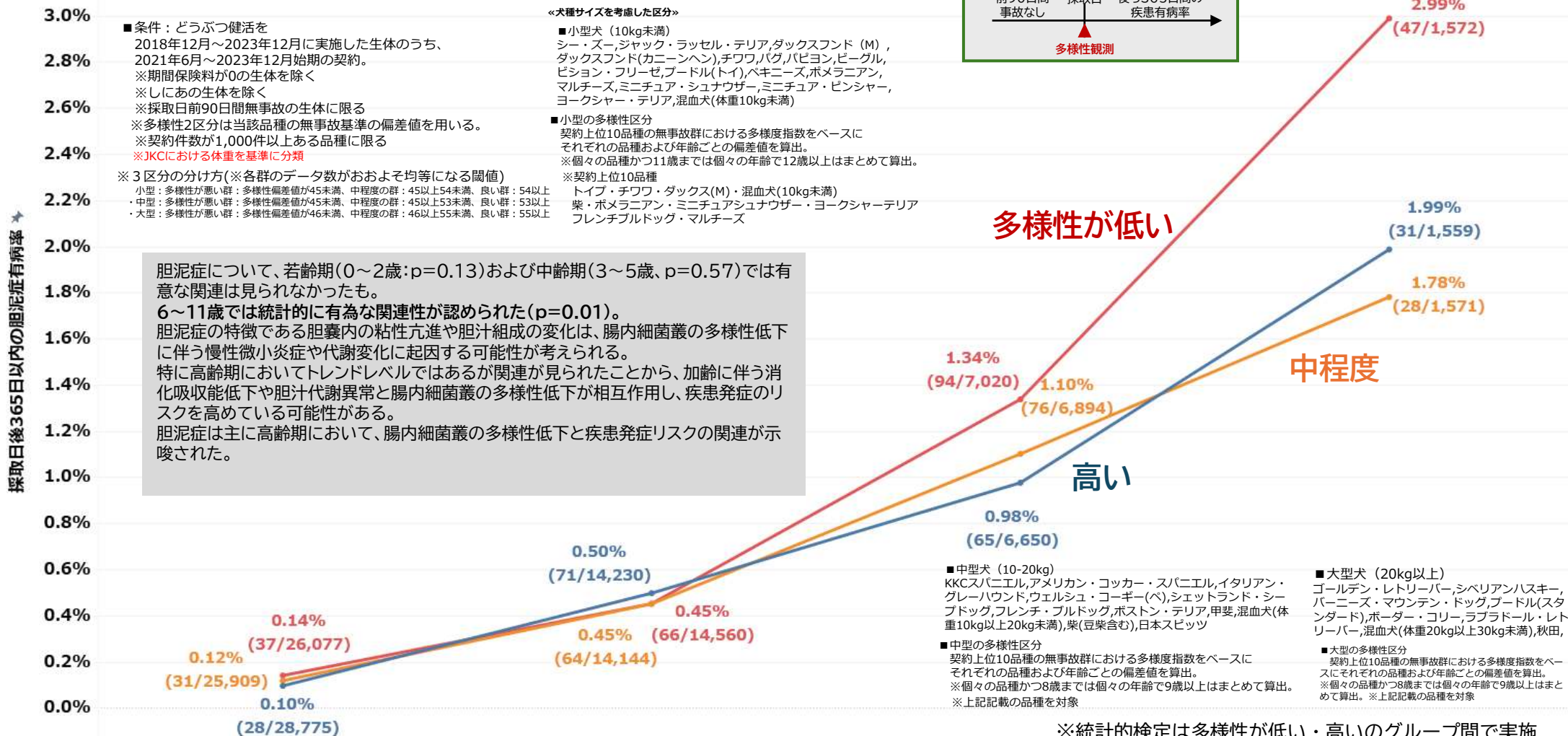
9-11歳

	0-5歳	6-8歳	9-11歳
p値	0.001	0.33	0.04
評価	**	-	*
リスクレシオ	1.48	1.22	2.18
信頼区間 (95%下限)	1.16	0.81	1.03
信頼区間 (95%上限)	1.88	1.84	4.62

※本結果は必要なサンプルサイズを満たしていないため、参考値として記載。

4. 獲得免疫の成熟に必要な腸内細菌叢の多様性と各疾患等の関連性について

(2) 発展的疾患 ⑤胆泥症 《採取日前90日無事故に限る》



カイニ乗検定

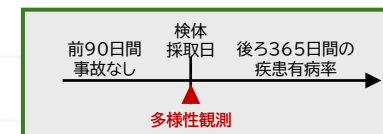
	0-2歳	3-5歳	6-8歳	9-11歳
p値	0.13	0.57		0.01
評価	-	-		**
リスクレシオ	1.46	0.91		1.40
信頼区間 (95%下限)	0.89	0.65		1.08
信頼区間 (95%上限)	2.38	1.27		1.82

※本結果は必要なサンプルサイズを満たしていないため、参考値として記載。

4. 獲得免疫の成熟に必要不可欠な腸内細菌叢の多様性と各疾患等の関連性について

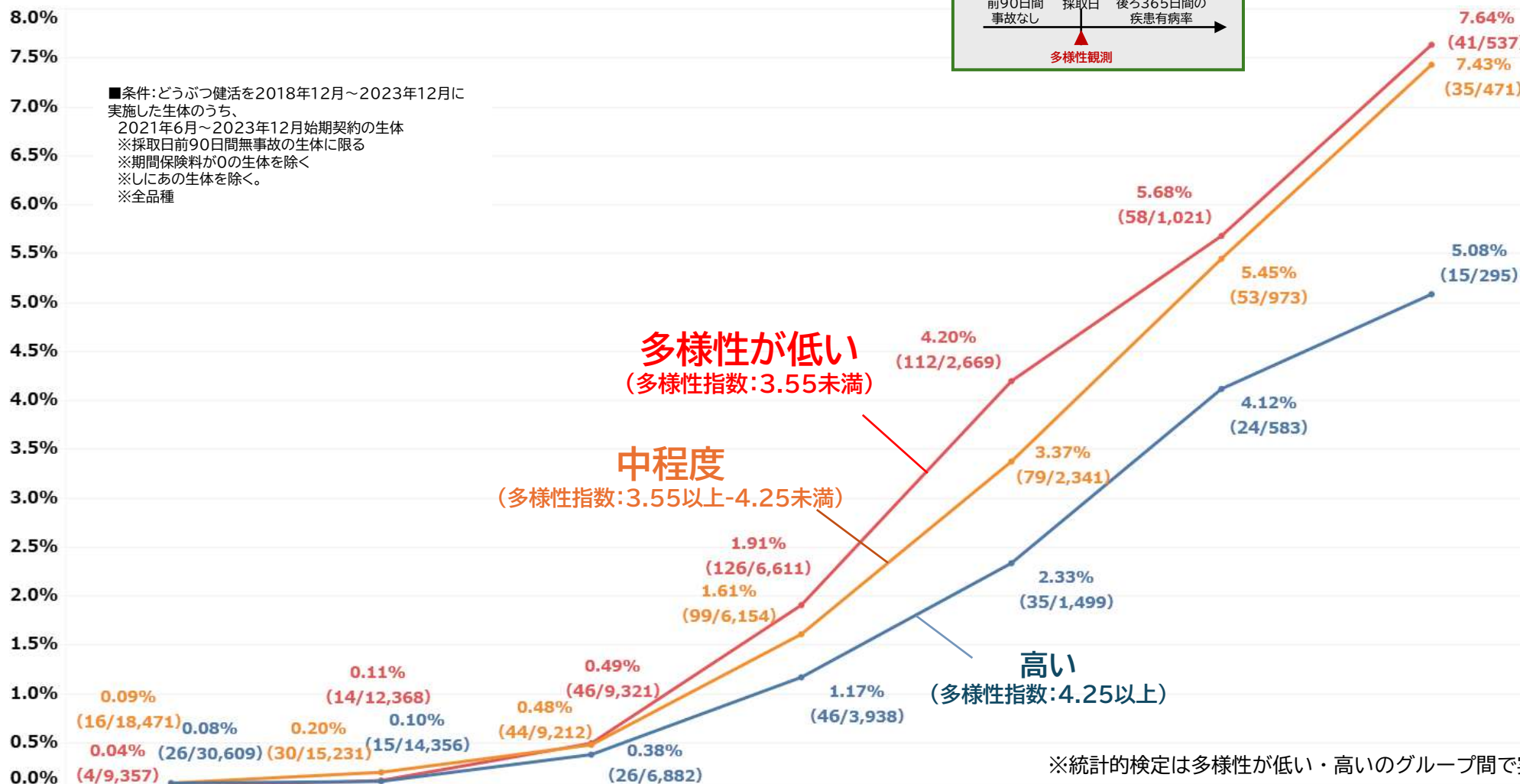
N=152,899

(2) 発展的疾患 ⑥ 弁膜症 《採取日前90日無事故に限る》



■条件: どうぶつ健活を2018年12月～2023年12月に実施した生体のうち、
2021年6月～2023年12月始期契約の生体
※採取日前90日間無事故の生体に限る
※期間保険料が0の生体を除く
※しにあの生体を除く。
※全品種

採取日後365日以内の弁膜症有病率



※統計的検定は多様性が低い・高いのグループ間で実施

カイ二乗検定							
p値	0.19	0.83	0.27	0.004	0.002	0.17	0.16
評価	-	-	-	**	**	-	-
リスクレシオ	0.50	1.08	1.31	1.63	1.80	1.38	1.50
信頼区間 (95%下限)	0.18	0.52	0.81	1.16	1.22	0.85	0.82
信頼区間 (95%上限)	1.44	2.25	2.12	2.29	2.64	2.24	2.76

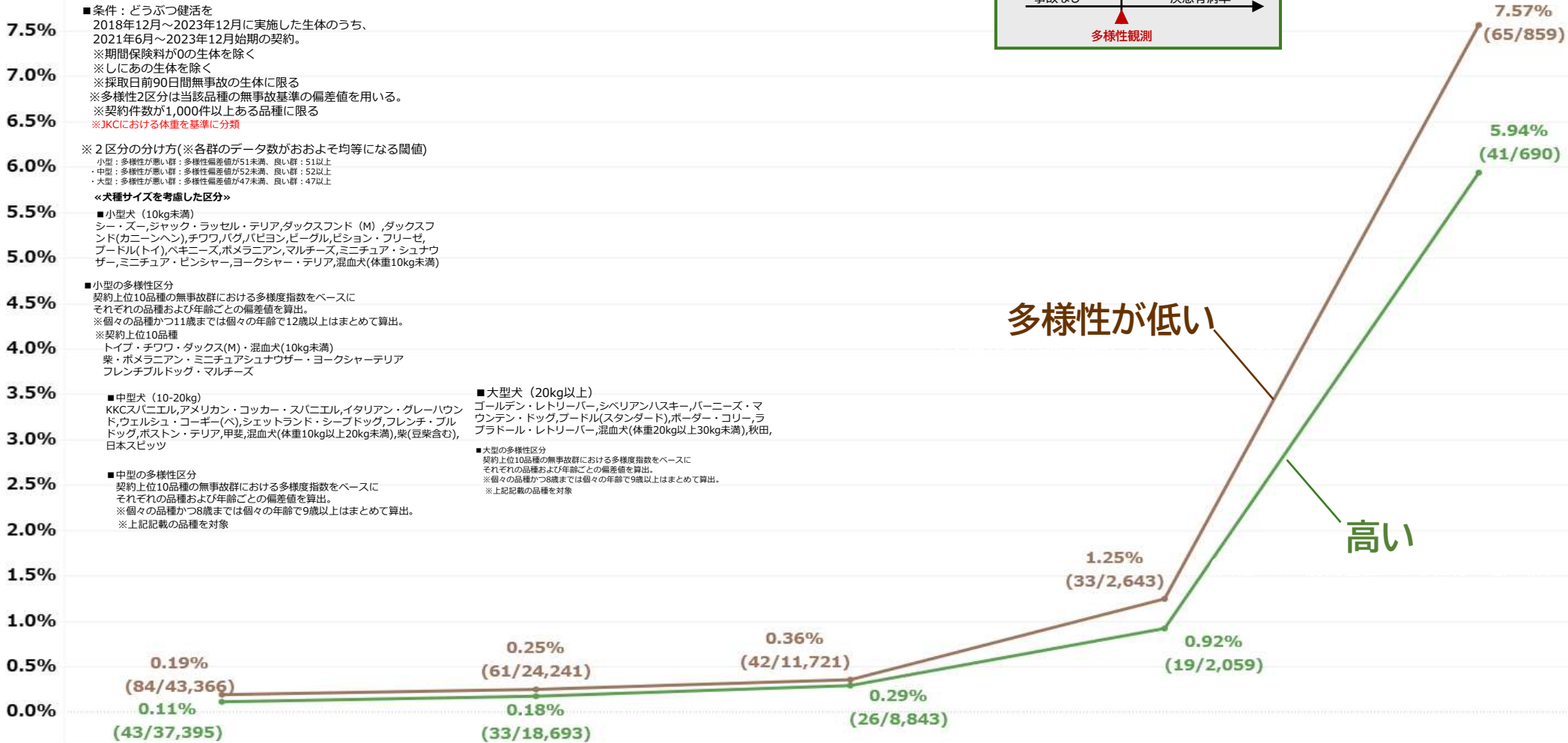
4. 獲得免疫の成熟に必要な不可欠な腸内細菌叢の多様性と各疾患等の関連性について



(2) 発展的疾患 ⑦慢性腎臓病(CKD) 《採取日前90日無事故に限る》



採取日後365日以内の慢性腎臓病有病率



カイニ乗検定		0-2歳	3-5歳	6-8歳	9-11歳	12-14歳
p値	評価	0-2歳 0.005 **		3-11歳 0.04 *		12-14歳 0.21 -
リスクレシオ		1.68		1.34		1.27
信頼区間 (95%下限)		1.17		1.01		0.85
信頼区間 (95%上限)		2.43		1.77		1.91

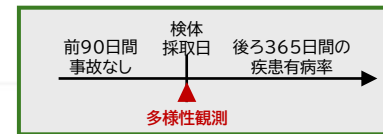
※本結果は必要なサンプルサイズを満たしていないため、参考値として記載。

4. 獲得免疫の成熟に必要な腸内細菌叢の多様性と各疾患等の関連性について



(3) 腫瘍性疾患 《採取日前90日無事故に限る》

腫瘍性疾患全般においても、腸内細菌叢の多様性低下との強い関連性が示されている。全年齢の分析結果から明確なリスク上昇が統計的に確認されており(最大RR=1.92、p値=1.2E-04)、特に免疫低下が顕著となる高齢期において、その影響はさらに強まっている。



N=140,073



カイニ乗検定	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳
p値	0.021	0.52	0.14	0.06	1.2E-04	0.13	0.22	0.024
評価	*	-	-	†	***	-	-	*
リスクレシオ	1.59	1.14	1.31	1.42	1.92	1.34	1.25	1.51
信頼区間(95%下限)	1.06	0.77	0.91	0.98	1.35	0.90	0.86	1.03
信頼区間(95%上限)	2.39	1.69	1.90	2.06	2.73	1.98	1.82	2.23

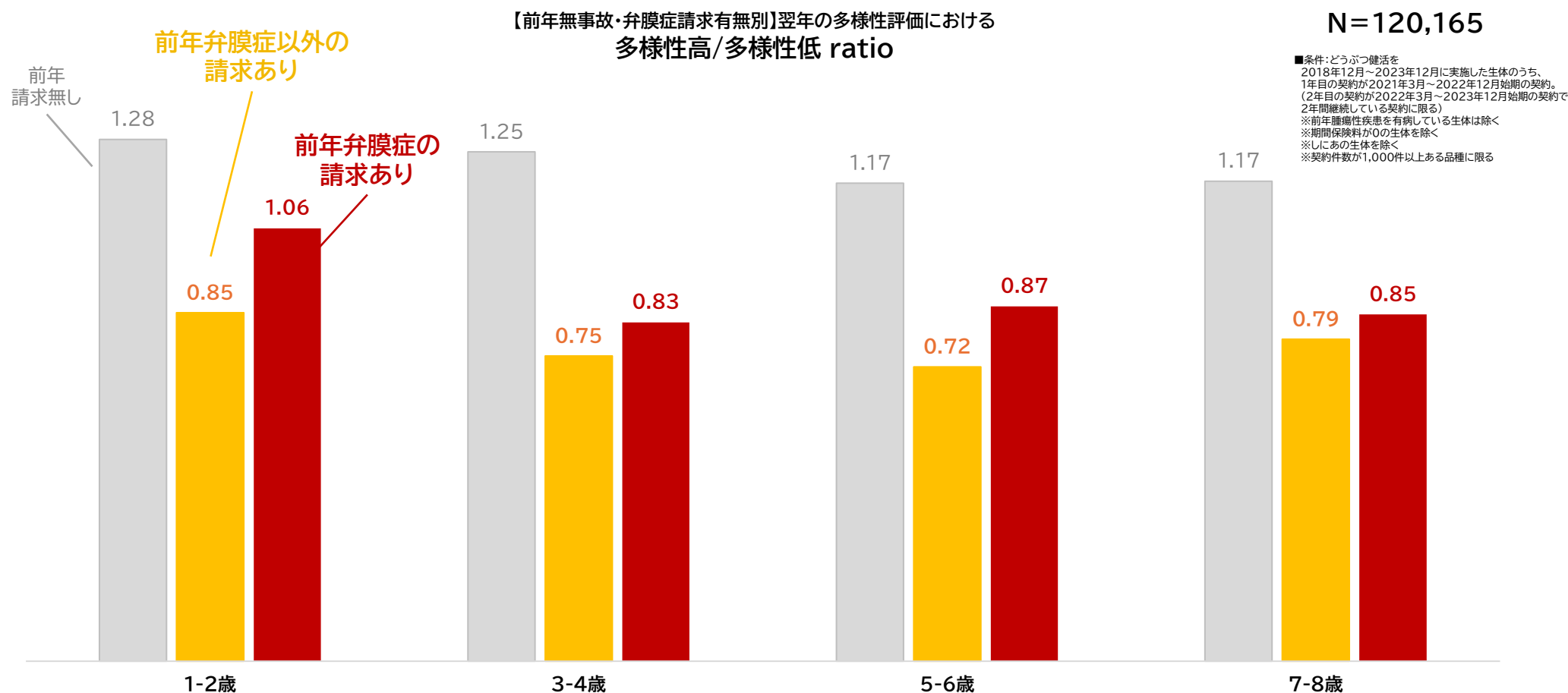
5. 腸内細菌叢の多様性向上による疾患予防効果の実証 ～データが示す確かな「予防」の存在～



(1) 弁膜症の有無と腸内細菌叢の多様性の関係

【前年請求無し】【前年弁膜症以外の請求あり】【前年弁膜症の請求あり】のそれぞれの群における腸内細菌叢の多様性指数を、犬種サイズ別偏差値による区分にて「高い」「低い」で評価し、多様性高/多様性低の比を算出

弁膜症は犬において三大死因の一つに数えられる極めて重要な心疾患であり、その治療は薬物療法と並行して、塩分・脂質・カロリー等を管理する総合的な食事療法が標準的に推奨されており、犬の食環境そのものに対する長期的な介入が図られることが多い。分析の結果、弁膜症に罹患した犬では、翌年の腸内細菌叢の多様性評価において「高」と判定される比率が、他の非罹患群に比して高いことが明らかとなった。これは、食事療法という“積極的な栄養環境の再設計”が、腸内細菌叢の改善を促進し、結果として、全身の免疫をも底上げする契機となり得ることを意味している。



5. 腸内細菌叢の多様性向上による疾患予防効果の実証 ～データが示す確かな「予防」の存在～



(1) 弁膜症の有無と腸内細菌叢の多様性の関係

N=120,165

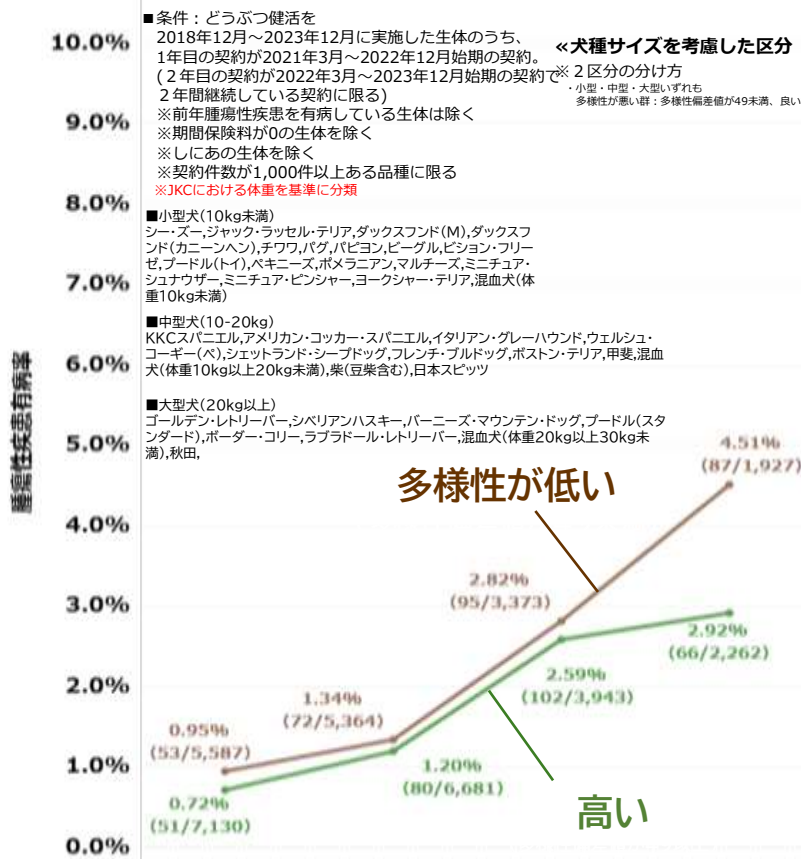
※既往は除く

前年での検診

前年請求無 (36,267)

前年弁膜症以外の請求有 (83,332)

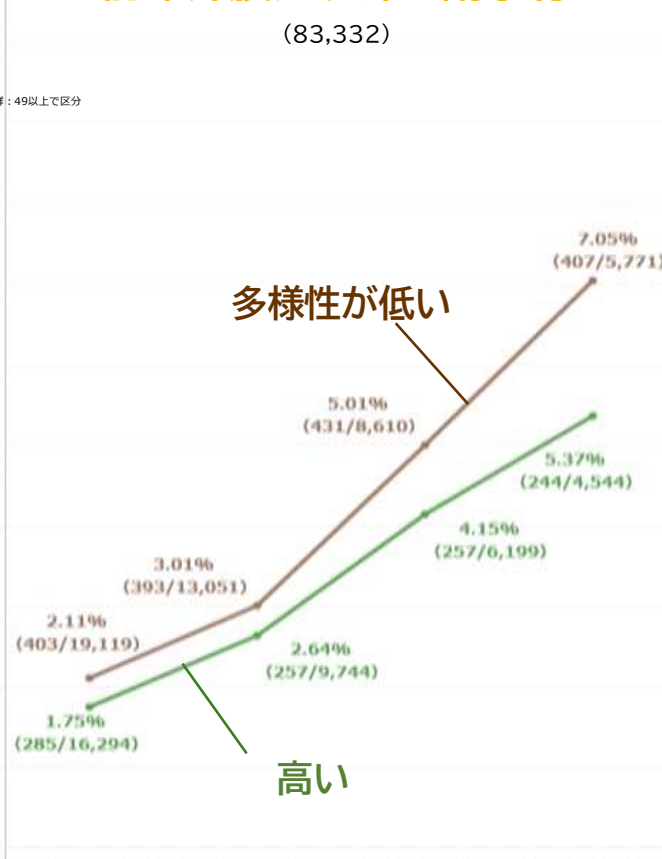
前年弁膜症の請求有 (566)



カイニ乗検定

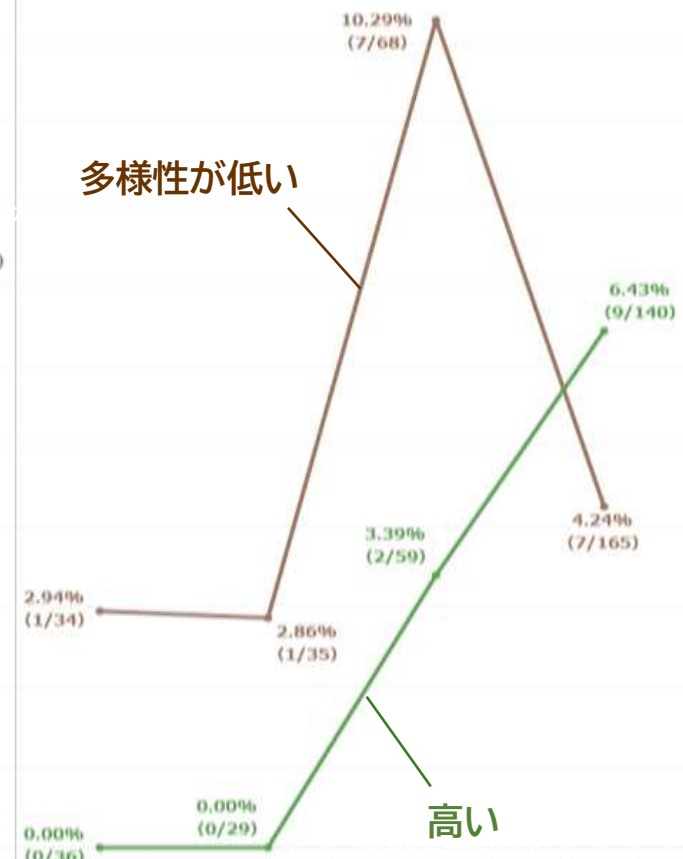
	1-2歳	3-4歳	5-6歳	7-8歳
p値	0.14		0.024	
評価	-		*	
リスクレシオ	1.20		1.27	
信頼区間 (95%下側)	0.94		1.03	
信頼区間 (95%上側)	1.54		1.57	

※本結果は必要なサンプルサイズを満たしていないため、参考値として記載。



	1-2歳	3-4歳	5-6歳	7-8歳
p値	0.015	0.094	0.014	4.8E-04
評価	*	†	*	***
リスクレシオ	1.21	1.14	1.21	1.31
信頼区間 (95%下側)	1.03	0.97	1.03	1.12
信頼区間 (95%上側)	1.40	1.34	1.41	1.55

※本結果は必要なサンプルサイズを満たしていないため、参考値として記載。



	1-2歳	3-4歳	5-6歳	7-8歳
p値	0.17		0.83	
評価	-		-	
リスクレシオ	1.20		1.09	
信頼区間 (95%下側)	0.94		0.48	
信頼区間 (95%上側)	1.54		2.45	

※本結果は必要なサンプルサイズを満たしていないため、参考値として記載。

これらの結果は、腸内細菌叢の多様性低下と腫瘍発症リスクとの間に強く関係があることを示唆している。(統計的な有意差が検出されていない群もあるものの、これらは症例数の不足によるものであると考えられ、今後の追加調査・症例の蓄積によって、有意差が明確になる可能性が十分ある)
既往の疾患がある犬ほど腸内細菌叢の多様性の維持が難しく、結果的に腫瘍リスクが増加するという悪循環が存在すると考えられることから、前スライドで示唆した通り、医療介入による多様性の低下防止(免疫向上)が、結果的に腫瘍の発症予防の一助となっている可能性が否定できない。

5. 腸内細菌叢の多様性向上による疾患予防効果の実証 ～データが示す確かな「予防」の存在～

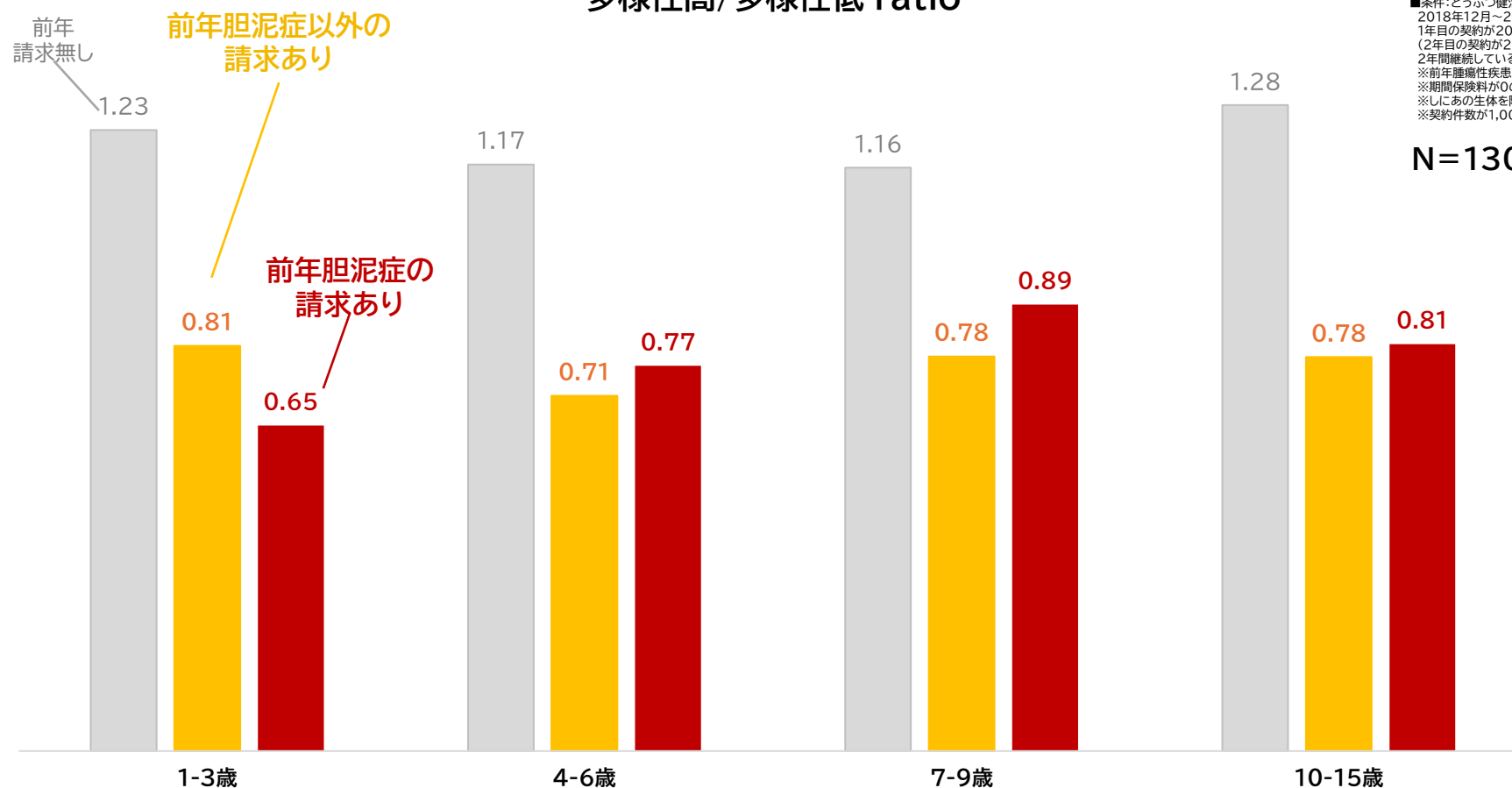


(2) 胆泥症の有無と腸内細菌叢の多様性の関係

【前年請求無し】【前年弁膜症以外の請求あり】【前年弁膜症の請求あり】のそれぞれの群における腸内細菌叢の多様性指数を、犬種サイズ別偏差値による区分にて「高い」「低い」で評価し、多様性高/多様性低の比を算出

胆泥症は胆嚢における胆汁うっ滞や粘稠化を特徴とし、慢性化すると胆嚢粘膜への持続的な機械的・化学的刺激を介して、重篤な胆嚢炎や胆嚢破裂、さらには膵炎を誘発することもある疾患である。本疾患においても、肝・胆機能を支えるための消化器負担の少ない食事が重視され、脂質制限・繊維質強化などを含む食事療法が提案される。腸内細菌叢の多様性評価においては、胆泥症に罹患した犬では、翌年の腸内細菌叢の多様性が「高」と判定される割合が高い傾向にあった。このことは、肝・胆に対する食事療法が単なる対症療法に留まらず、腸内細菌叢を介した免疫の再構築という広範な予防効果を有していることを示唆している。

【前年の疾患別】翌年の多様性評価における
多様性高/多様性低 ratio



5. 腸内細菌叢の多様性向上による疾患予防効果の実証 ～データが示す確かな「予防」の存在～



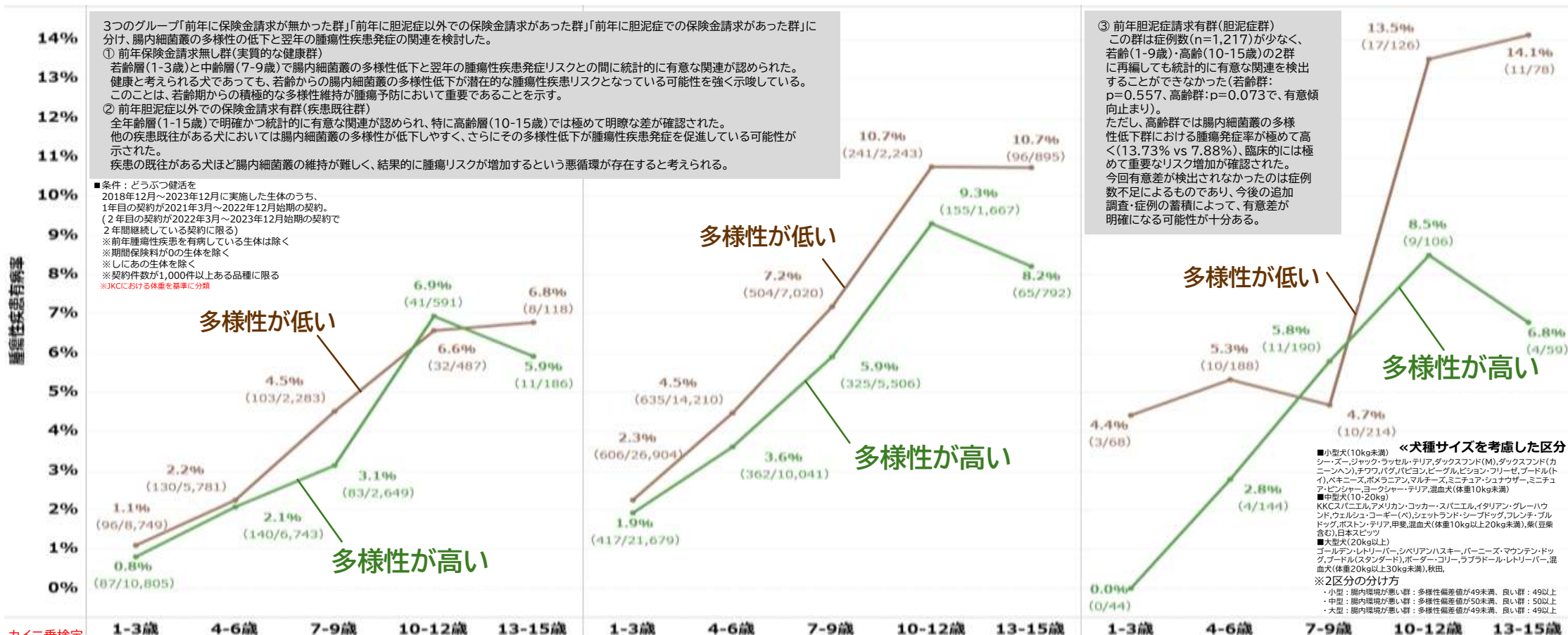
(2) 胆泥症の有無と腸内細菌叢の多様性の関係

N=130,566

前年請求無 (38,392)

前年胆泥症以外の請求有 (90,957)

前年胆泥症の請求有 (1,217)



カイニ乗検定

p値	0.047	0.011	0.81	0.76	0.012	8.5E-04	0.0043	0.013	0.079	0.011	0.061	0.075
評価記号	*	*	-	-	*	***	**	-	†	-	-	†
リスクレシオ	1.20	1.44	0.95	1.15	1.17	1.24	1.22	1.16	1.31	2.39	0.81	1.74
信頼区間 (95%下限)	1.00	1.07	0.59	0.45	1.03	1.09	1.05	0.94	0.94	0.77	0.34	0.87
信頼区間 (95%上限)	1.45	1.93	1.53	2.93	1.33	1.41	1.40	1.43	1.82	7.44	1.94	3.47
										1.09E-01	6.14E-01	7.56E-02

※本結果は必要なサンプルサイズを満たしていないため、参考値として記載。

※本結果は必要なサンプルサイズを満たしていないため、参考値として記載。

5. 腸内細菌叢の多様性向上による疾患予防効果の実証 ～データが示す確かな「予防」の存在～



(3) アトピー性皮膚炎の有無と腸内細菌叢の多様性の関係

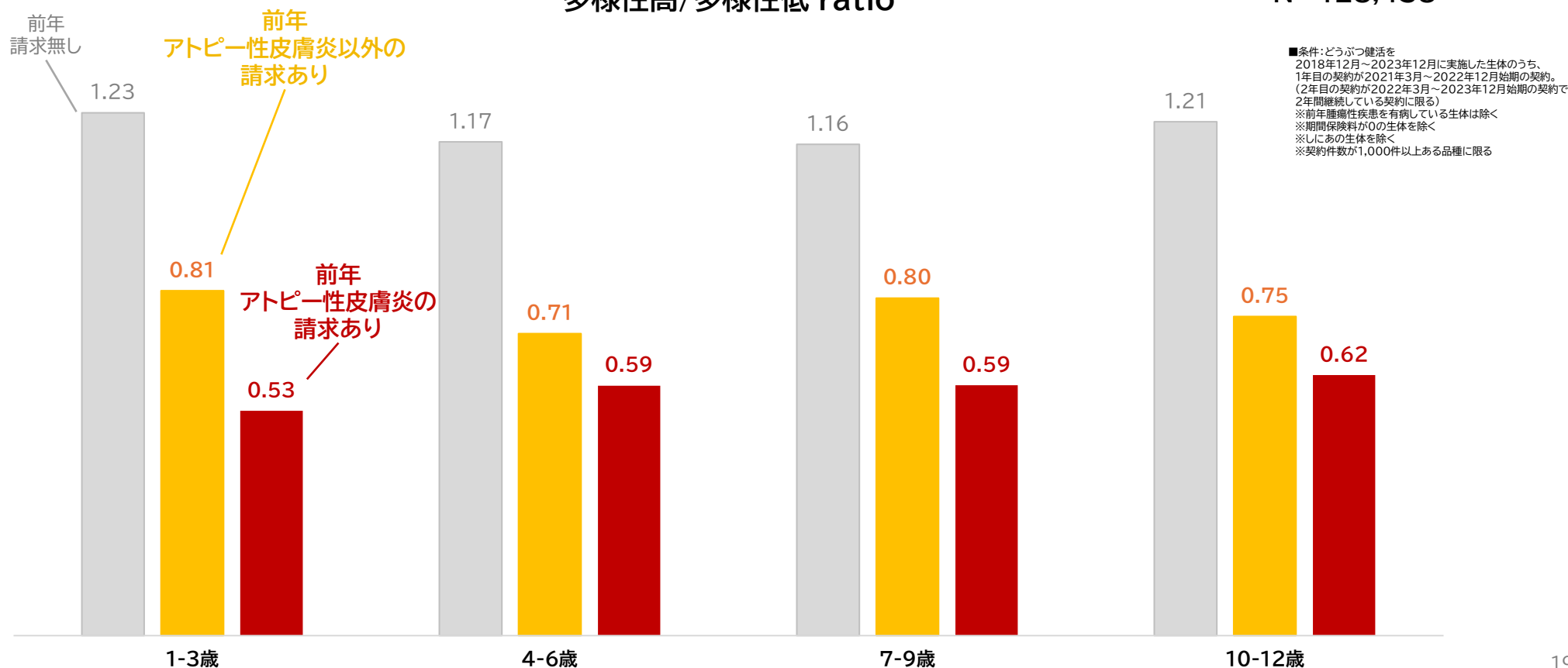
【前年請求無し】【前年弁膜症以外の請求あり】【前年弁膜症の請求あり】のそれぞれの群における腸内細菌叢の多様性指数を、犬種サイズ別偏差値による区分にて「高い」「低い」で評価し、多様性高/多様性低の比を算出

アトピー性皮膚炎は、慢性的な微小炎症を基盤に持つ免疫疾患であり、皮膚バリアの脆弱性と腸内環境の乱れが相互に影響を及ぼしながら進行することが近年の研究でも示されている。本疾患では、アレルゲンの除去を目的とした食事制限が推奨されることが多いが、これは往々にして食事の幅を狭めることとなり、結果として腸内細菌叢の多様性をさらに損なう方向に作用し得る。

実際、当社の統計分析においても、アトピー性皮膚炎に罹患した犬の翌年の腸内細菌叢の多様性評価「高」の割合は、非罹患群に比して低く、これは慢性炎症の持続と、単調化された栄養環境がもたらす腸内環境への影響を示している。すなわち、弁膜症や胆泥症と異なり、治療という行為が、逆説的に腸内細菌叢の多様性の低下と免疫機能のさらなる疲弊を促進する「負のスパイラル」に陥るリスクがあることを示唆している。

【前年の疾患別】翌年の多様性評価における
多様性高/多様性低 ratio

N=128,438



5. 腸内細菌叢の多様性向上による疾患予防効果の実証 ～データが示す確かな「予防」の存在～



(3) アトピー性皮膚炎の有無と腸内細菌叢の多様性の関係 (アトピー性皮膚炎有無で分類)

※既往は除く

前年請求無

(38,088)

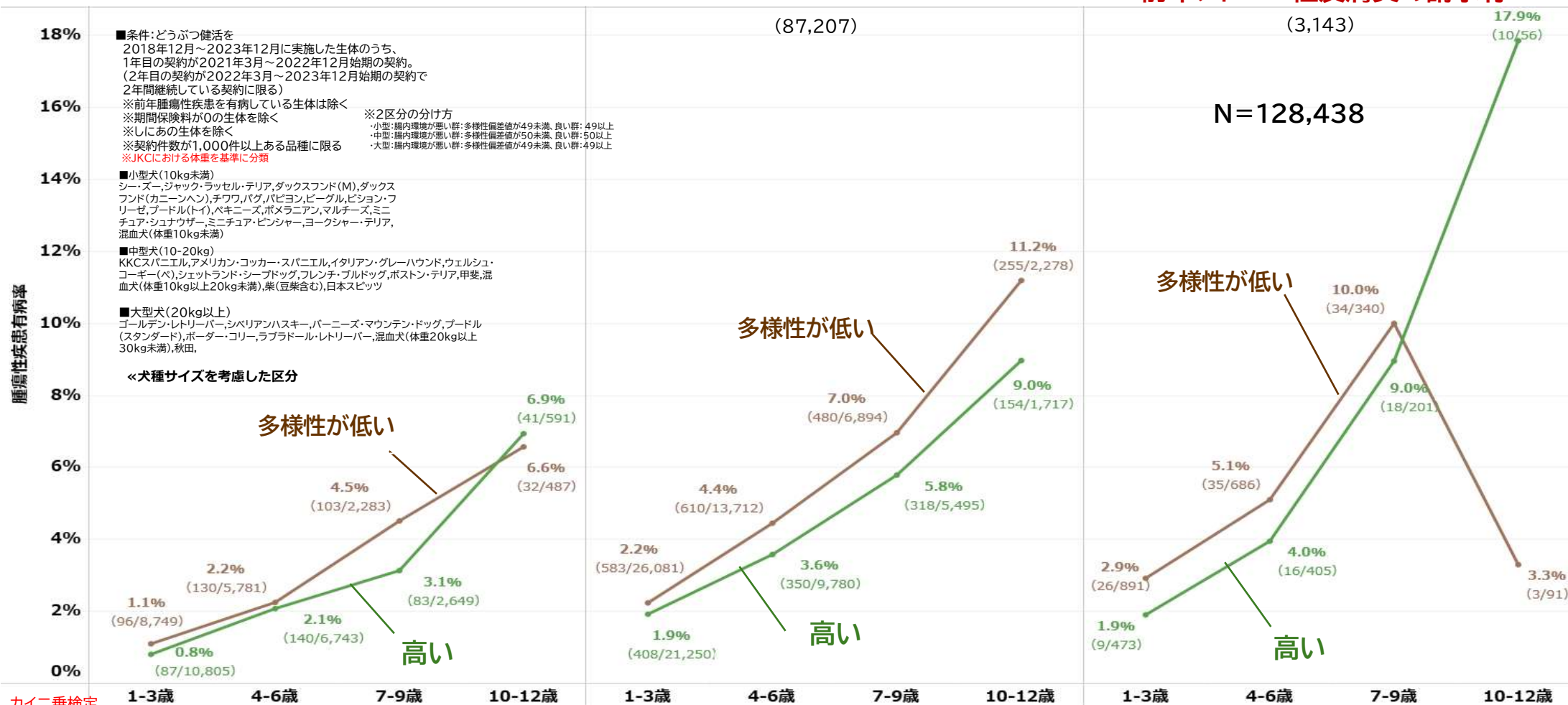
前年アトピー性皮膚炎以外の請求有

(87,207)

前年アトピー性皮膚炎の請求有

(3,143)

N=128,438



カイニ乗検定

p値	0.048	0.046
評価	*	*
リスクレシオ	1.20	1.27
信頼区間 (95%下限)	1.00	0.99
信頼区間 (95%上限)	1.45	1.63

※本結果は必要なサンプルサイズを満たしていないため、参考値として記載。

p値	7.5E-06	3.5E-04
評価	***	***
リスクレシオ	1.23	1.22
信頼区間 (95%下限)	1.12	1.09
信頼区間 (95%上限)	1.35	1.38

p値	0.19	0.32
評価	-	-
リスクレシオ	1.36	0.79
信頼区間 (95%下限)	0.85	0.47
信頼区間 (95%上限)	2.18	1.32

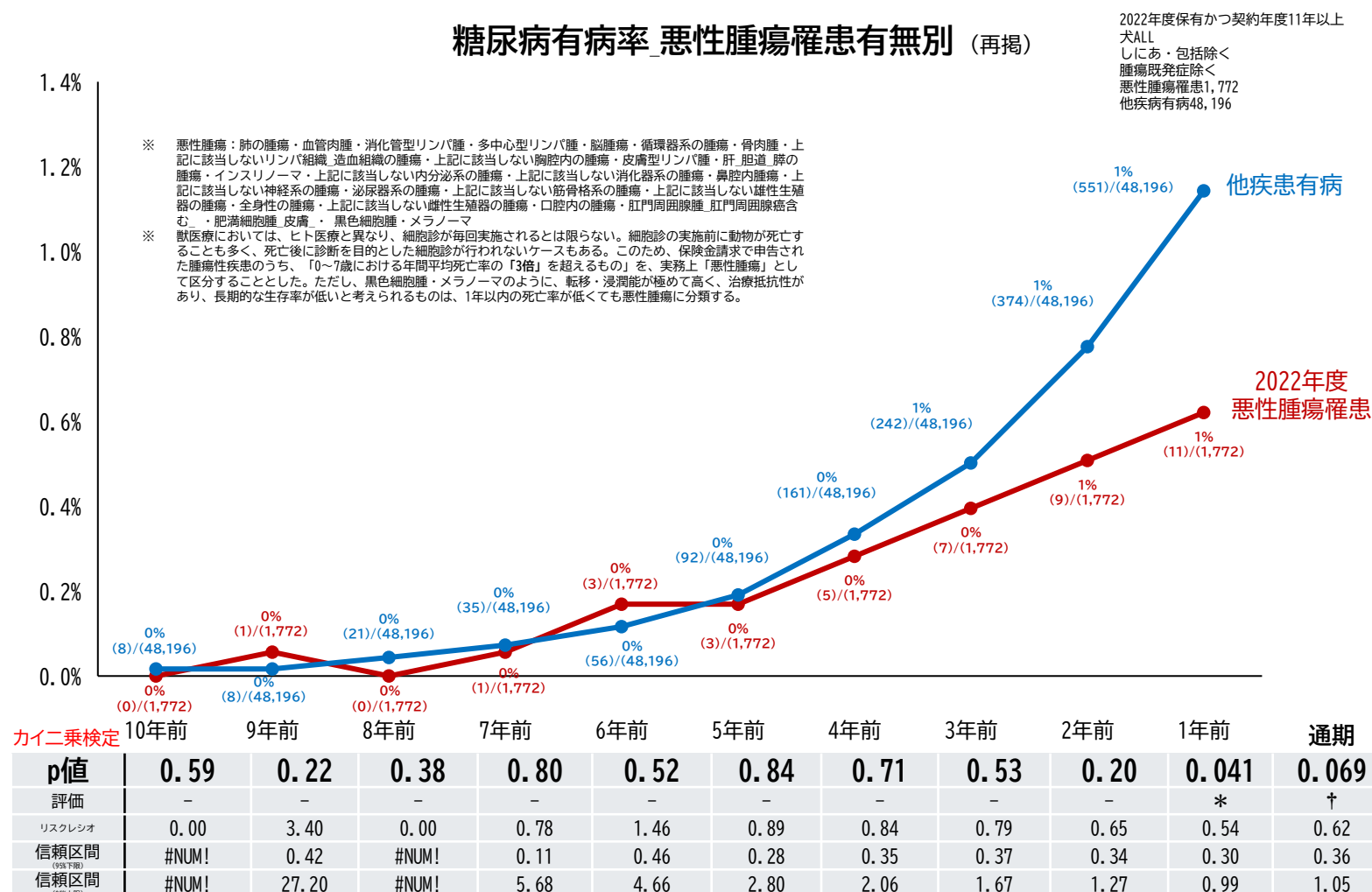
※本結果は必要なサンプルサイズを満たしていないため、参考値として記載。

5. 腸内細菌叢の多様性向上による疾患予防効果の実証 ～データが示す確かな「予防」の存在～

(4) 糖尿病と悪性腫瘍罹患の関係

悪性腫瘍罹患群における過去10年間の病歴を観察したところ、糖尿病の有病率が低かったという傾向が認められた。これは一見矛盾するように見えるが、糖尿病という慢性代謝疾患に罹患した個体は、早期から厳格な食事療法が導入されることが多く、その結果として、腸内細菌叢の多様性が改善され、免疫の均衡と慢性炎症の抑制がもたらされた可能性がある。すなわち、「糖尿病罹患自体が直接がんを予防する」という因果関係ではなく、「糖尿病治療＝食事介入＝腸内細菌叢多様性の再構築＝がんリスク低減」という「予防の回路」が浮かび上がってきたと解釈すべきである。

糖尿病有病率_悪性腫瘍罹患有無別 (再掲)



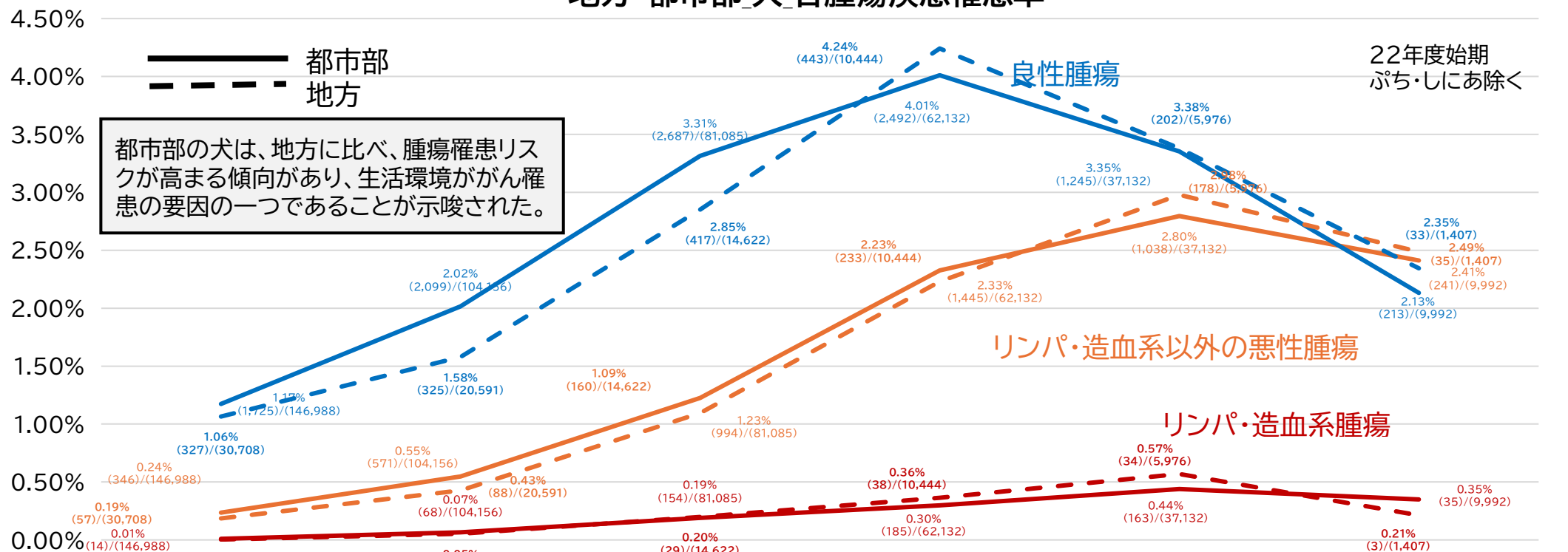
6. 生活環境（地方・都市部）の違いによるがん発症比較 ～地域差から見てくるもの～



(1) 地方・都市部比較

<都市部>人口密度が高い都道府県：東京都、大阪府、神奈川県、埼玉県、愛知県、千葉県、福岡県、沖縄県、兵庫県、京都府
<地方>人口密度が低い都道府県：長野県、宮崎県、福島県、青森県、山形県、島根県、高知県、秋田県、岩手県、北海道

地方・都市部_犬_各腫瘍疾患罹患率



罹患率

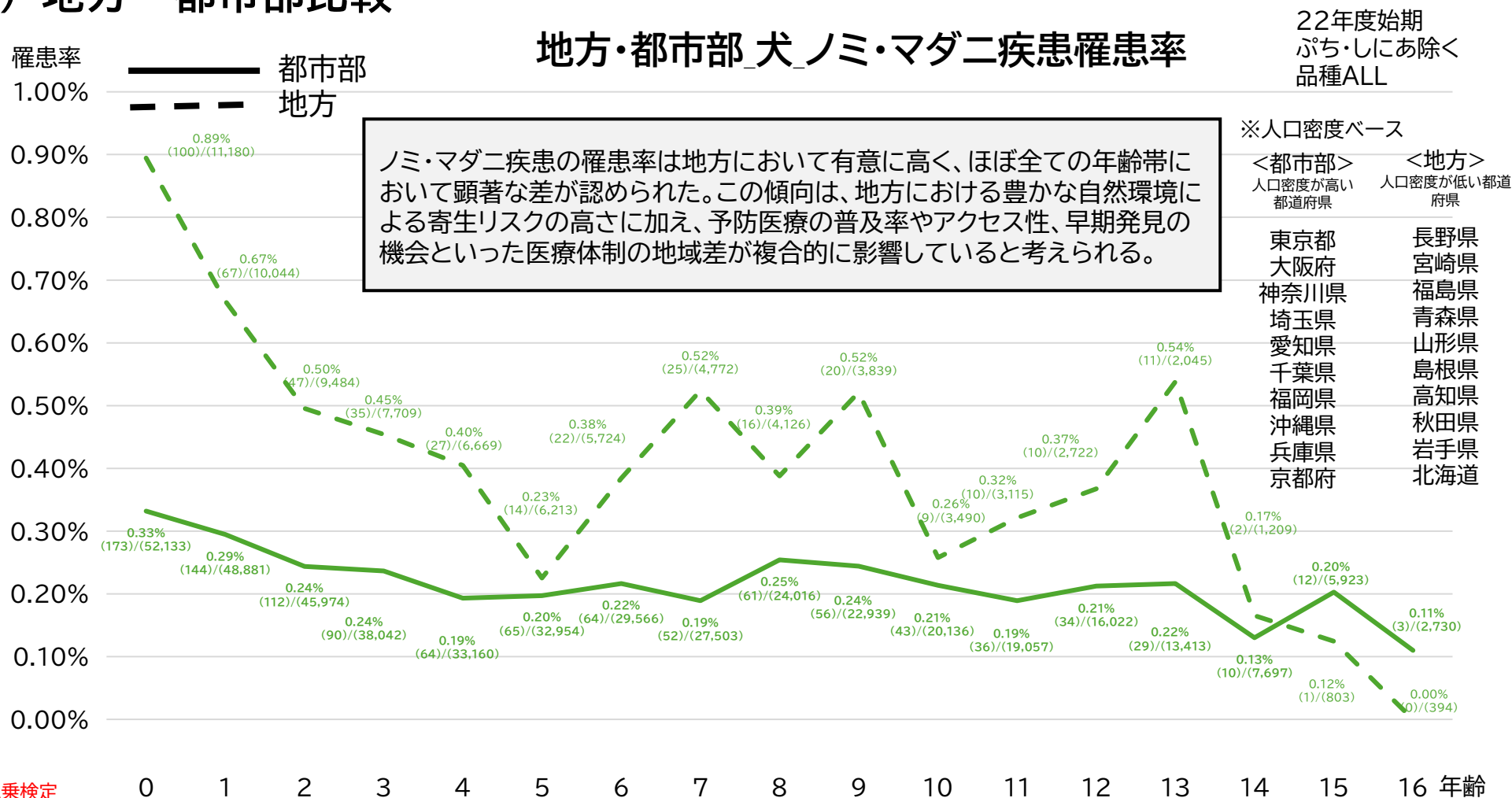
カイニ乗検定

	0-2	3-5	6-8	9-11	12-14	15以上
p値	0.1	3.3E-05	0.004	0.27	0.91	0.61
評価	-	***	**	-	-	-
リスクレシオ	1.10	1.28	1.16	0.95	0.99	0.91
信頼区間	0.98	1.13	1.05	0.85	0.85	0.63
(95%下限)						
信頼区間	1.24	1.44	1.29	1.05	1.15	1.32
(95%上限)						
p値	0.095	0.029	0.18	0.55	0.43	0.86
評価	†	*	-	-	-	-
リスクレシオ	1.27	1.28	1.12	1.04	0.94	0.97
信頼区間	0.96	1.02	0.95	0.91	0.80	0.68
(95%下限)						
信頼区間	1.68	1.61	1.33	1.20	1.10	1.39
(95%上限)						
p値	0.28	0.54	0.83	0.26	0.17	0.40
評価	-	-	-	-	-	-
リスクレシオ	2.92	1.22	0.96	0.82	0.77	1.64
信頼区間	0.38	0.65	0.64	0.58	0.53	0.50
(95%下限)						
信頼区間	22.24	2.31	1.42	1.16	1.12	5.35
(95%上限)						

6. 生活環境（地方・都市部）の違いによるがん発症比較 ～地域差から見てくるもの～



（１）地方・都市部比較



p値	1.7E-16	1.3E-08	2.9E-05	2.8E-06	4.2E-05	2.2E-04	0.013	0.47
評価	***	***	***	***	***	***	*	-
リスクレシオ	2.70	2.26	2.03	1.99	1.82	1.67	2.16	0.48
信頼区間 (95%下限)	2.11	1.69	1.45	1.48	1.36	1.27	1.15	0.06
信頼区間 (95%上限)	3.45	3.03	2.86	2.68	2.43	2.20	4.06	3.65

※本結果は必要なサンプルサイズを満たしていないため、参考値として記載。

6. 生活環境（地方・都市部）の違いによるがん発症比較 ～地域差から見てくるもの～



（２）東京都内での比較

小型犬

■小型犬
ブーデル(トイ)・チワワ・混血犬(体重10kg未満)・ダックスフンド(ミニチュア)・ボメラニアン・ミニチュア・シュナウザー・ヨークシャー・テリア・マルチーズ・シー・ズー・ダックスフンド(カニンヘン)・パピヨン・ジャック・ラッセル・テリア・バグ・キャバリア・キング・チャールズ・スパニエル・ミニチュア・ピンシャー・ベキニーズ・イタリアン・グレーハウンド・ビション・フリーゼ・ポストン・テリア・シェットランド・シープドッグ・日本スピッツ・ノーフォーク・テリア・狍・ブーデル(ミニチュア)・ブーデル(ミディアム)・ワイアー・フォックス・テリア・ブリュッセル・グリフォン・チャイニーズ・クレステッド・ドッグ・ケアン・テリア・スキッパーキ・スコティッシュ・テリア・ポロニーズ・チベタン・スパニエル・ノーリッチ・テリア・レクランド・テリア・ラサ・アプソ・トイ・フォックス・テリア

罹患率

3.0%

2.5%

2.0%

1.5%

1.0%

0.5%

0.0%

東京_悪性腫瘍罹患率

データ数

23区:42,241

23区以外の市:23,043

23区

1.0%
(101)/(10,476)

2.6%
(232)/(8,916)

2.2%
(111)/(5,038)

23区以外の市

0.3%
(22)/(8,503)

0.3%
(55)/(16,804)

1.0%
(61)/(6,372)

カイニ乗検定

p値

0.35

0.97

0.14

評価

-

-

-

悪性腫瘍の罹患率において23区内の方が23区以外の市部よりもやや高い傾向が見られたものの、統計的な有意差は確認されなかった。罹患率に差が生じた要因は、23区内における動物病院の集積度の高さや、専門医療機関へのアクセスの良さなどが関与している可能性があり、診断機会の多さが罹患率に影響を与えている一因と考えられる。

■条件

2022年4月1日～2023年3月31日に始期を迎えるすまへ、ぶち、しにあを除く「小型犬」の契約において、悪性腫瘍の請求が初めてあった契約の割合を年齢別・地域別（東京23区・23区以外の東京の市）に算出。

（なお、契約取消は分母より除く）

<悪性腫瘍>※肺の腫瘍・血管肉腫・消化管型リンパ腫・多中心型リンパ腫・脳腫瘍・循環器系の腫瘍・骨肉腫・上記に該当しないリンパ組織・造血組織の腫瘍・上記に該当しない胸腔内の腫瘍・皮膚型リンパ腫・肝・胆道・膵の腫瘍・鼻腔内腫瘍・上記に該当しない内分泌系の腫瘍・上記に該当しない消化器系の腫瘍・鼻腔内腫瘍・上記に該当しない神経系の腫瘍・泌尿器系の腫瘍・上記に該当しない筋骨格系の腫瘍・上記に該当しない生殖系腫瘍の腫瘍・全身性の腫瘍・上記に該当しない腫瘍性腫瘍・口腔内の腫瘍・肛門周囲腫瘍・肛門周囲腺癌含む・肥満細胞腫・皮膚・黒色細胞腫・メラノーマ（※）獣医療においては、ヒト医療と異なり、細胞診が毎回実施されることは限らない。

細胞診の実施前に動物が死亡することも多く、死亡後に診断を目的とした細胞診が行われないケースもある。このため、保険金請求で申告された腫瘍性疾患のうち、「0～7歳における年間平均死亡率の3倍を超えるもの」を、実務上「悪性腫瘍」として区分することとした。ただし、黒色細胞腫・メラノーマのように、転移・浸潤能が極めて高く、治療抵抗性があり、長期的な生存率が低いと考えられるものは、1年以内の死亡率が低くても悪性腫瘍に分類する。

6. 生活環境（地方・都市部）の違いによるがん発症比較 ～地域差から見てくるもの～

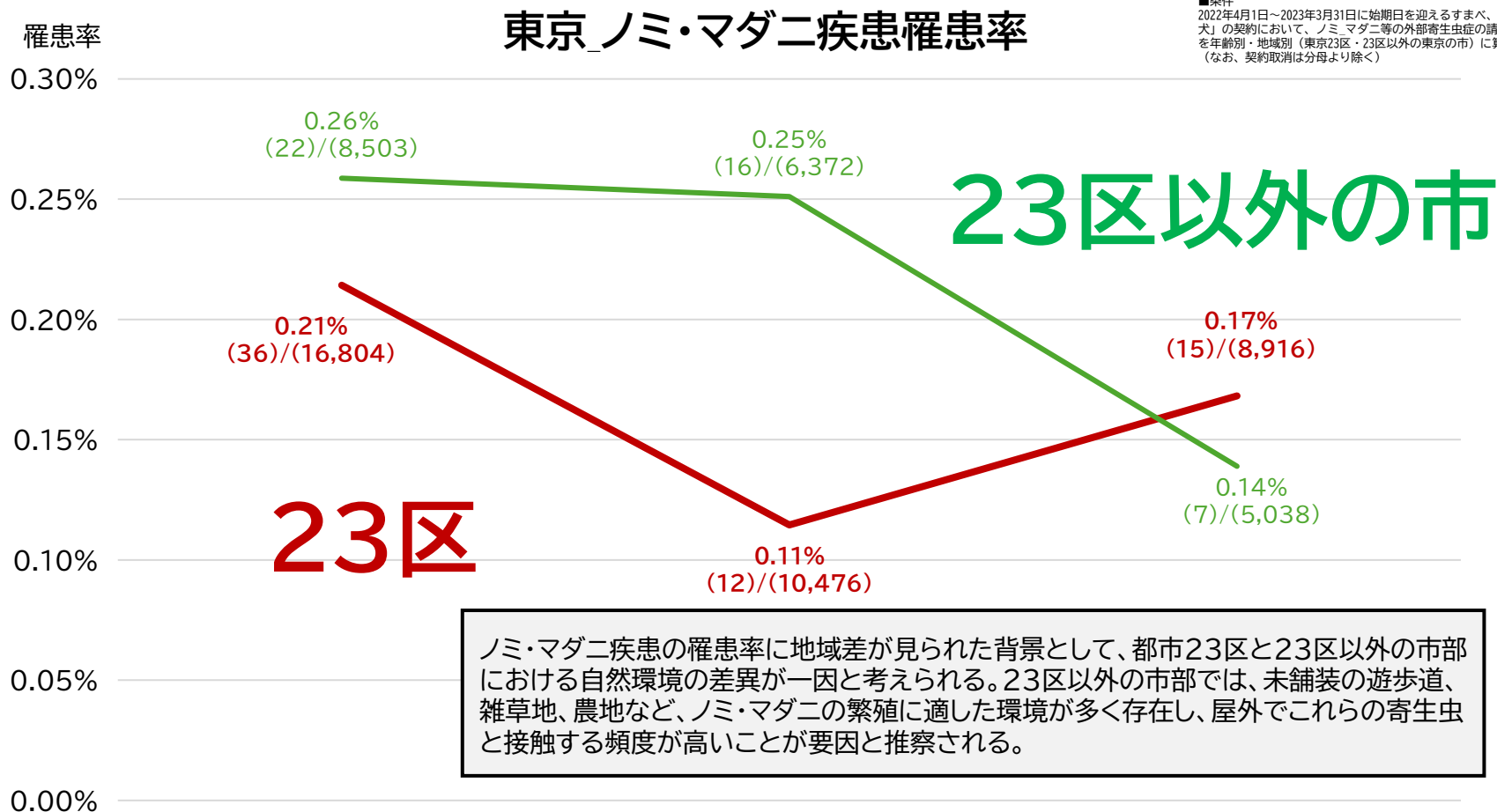
（２）東京都内での比較

データ数
23区:42,241
23区以外の市:23,043

■条件
2022年4月1日～2023年3月31日に始期日を迎えるすまべ、ぶち、しにあを除く「小型犬」の契約において、ノミ・マダニ等の外部寄生虫の請求が初めてあった契約の割合を年齢別・地域別（東京23区・23区以外の東京の市）に算出。
（なお、契約取消は分母より除く）

小型犬

■小型犬
ブードル(トイ)・チワワ・混血犬(体重10kg未満)・ダックスフンド(ミニチュア)・ボクスラニアン・ミニチュア・シュナウザー・ヨークシャー・テリア・マルチーズ・シー・ズー・ダックスフンド(カニンヘン)・パピヨン・ジャック・ラッセル・テリア・バグ・キャバリア・キング・チャールズ・スパニエル・ミニチュア・ピンシャー・ベキニーズ・イタリアン・グレーハウンド・ビション・フリーゼ・ボストン・テリア・シェットランド・シープドッグ・日本スピッツ・ノーフォーク・テリア・ブードル(ミニチュア)・ブードル(ミディアム)・ワイアー・フォックス・テリア・ブリュッセル・グリフォン・チャイニーズ・クレステッド・ドッグ・ケアン・テリア・スキッパーキ・スコティッシュ・テリア・ボロニーズ・チベタン・スパニエル・ノーリッチ・テリア・レックランド・テリア・ラサ・アプソ・トイ・フォックス・テリア



	年齢		
	0-3	4-7	8-11
カイニ乗検定			
p値	0.48	0.035	0.68
評価	-	*	-
リスクレシオ	1.21	2.19	0.83
信頼区間（95%下限）	0.71	1.04	0.34
信頼区間（95%上限）	2.05	4.64	2.03

6. 生活環境（地方・都市部）の違いによるがん発症比較 ～地域差から見てくるもの～

（２）東京都内での比較

小型犬

■小型犬
ブーデル(トイ)・チワワ・混血犬(体重10kg未満)・ダックスフンド(ミニチュア)・ボムラニアン・ミニチュア・シュナウザー・ヨークシャー・テリア・マルチーズ・シー・ズー・ダックスフンド(カニンヘン)・パピヨン・ジャック・ラッセル・テリア・バグ・キャバリア・キング・チャールズ・スパニエル・ミニチュア・ピンシャー・ベキニーズ・イタリアン・グレーハウンド・ビション・フリーゼ・ポストン・テリア・シェットランド・シープドッグ・日本スピッツ・ノーフォーク・テリア・狍・ブーデル(ミニチュア)・ブーデル(ミディアム)・ワイアー・フォックス・テリア・ブリュッセル・グリフォン・チャイニーズ・クレステッド・ドッグ・ケアン・テリア・スキッパーキ・スコティッシュ・テリア・ボロニーズ・チベタン・スパニエル・ノーリッチ・テリア・レックランド・テリア・ラサ・アプソ・トイ・フォックス・テリア

多様性

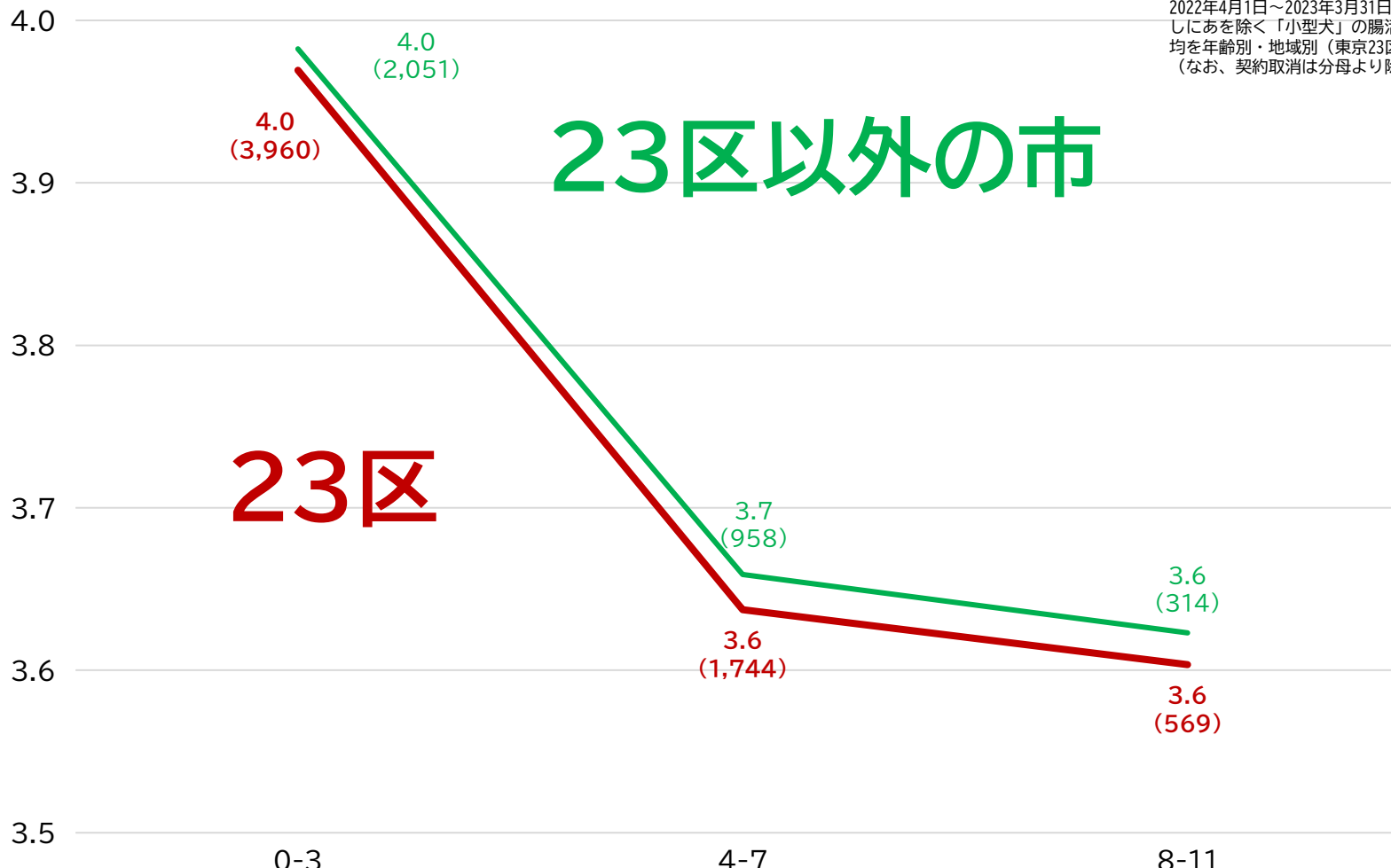
東京_平均多様性

データ数

23区:6,450

23区以外の市:3,415

2022年4月1日～2023年3月31日に始期を迎えるすまべ、ぶち、しにあを除く「小型犬」の腸活実施契約において、多様性の平均を年齢別・地域別（東京23区・23区以外の東京の市）に算出。（なお、契約取消は分母より除く）



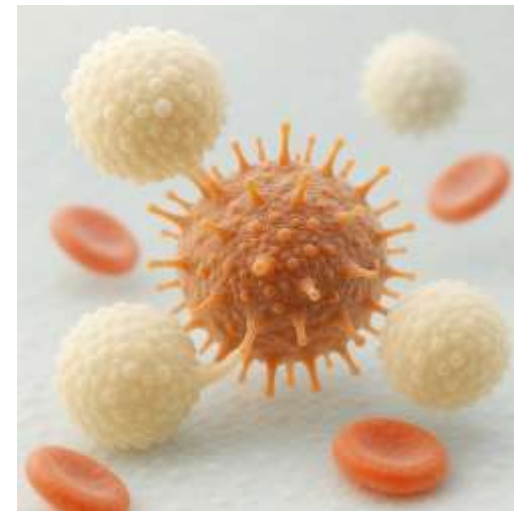
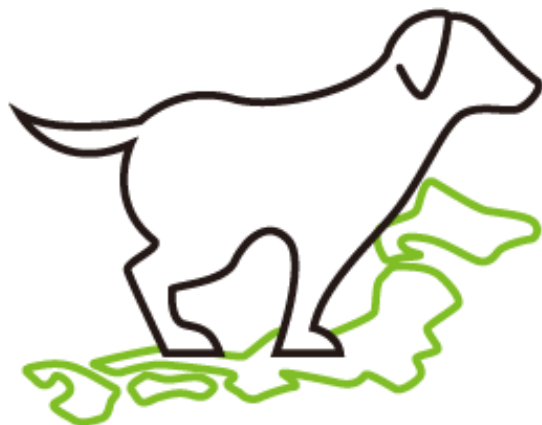
Welchのt検定

p値	0.61	0.46	0.67
評価	-	-	-

腸内細菌叢の多様性は、有意差は確認できなかったものの、23区以外の市部が高い傾向が示された。これは、飼育環境の違い、特に自然環境との接触頻度が要因と考えられる。公園、山林、土壌など自然とのふれあいが多地域では、多様な微生物との接触が腸内細菌叢の多様性維持に寄与していることが推察される。

6. 生活環境（地方・都市部）の違いによるがん発症比較 ～地域差から見てくるもの～

（３）地域環境に応じた予防医療の必要性



生活環境の違いによる疾患発症リスク

- ✓ 都市部×地方
- ✓ 東京23区×23区外

環境と免疫（健康状態）との関係性

- ✓ 腫瘍性疾患
- ✓ ノミ・マダニ感染症
- ✓ 腸内細菌叢の多様性

環境と免疫の関係性を理解し、
地域ごとの生活環境に係るリスクに応じた予防医療の推進が重要。

7. 歯周病関連菌と各疾患との関連について



(1) 歯周病関連菌の検出種数が腸内細菌叢の多様性と有意に関連

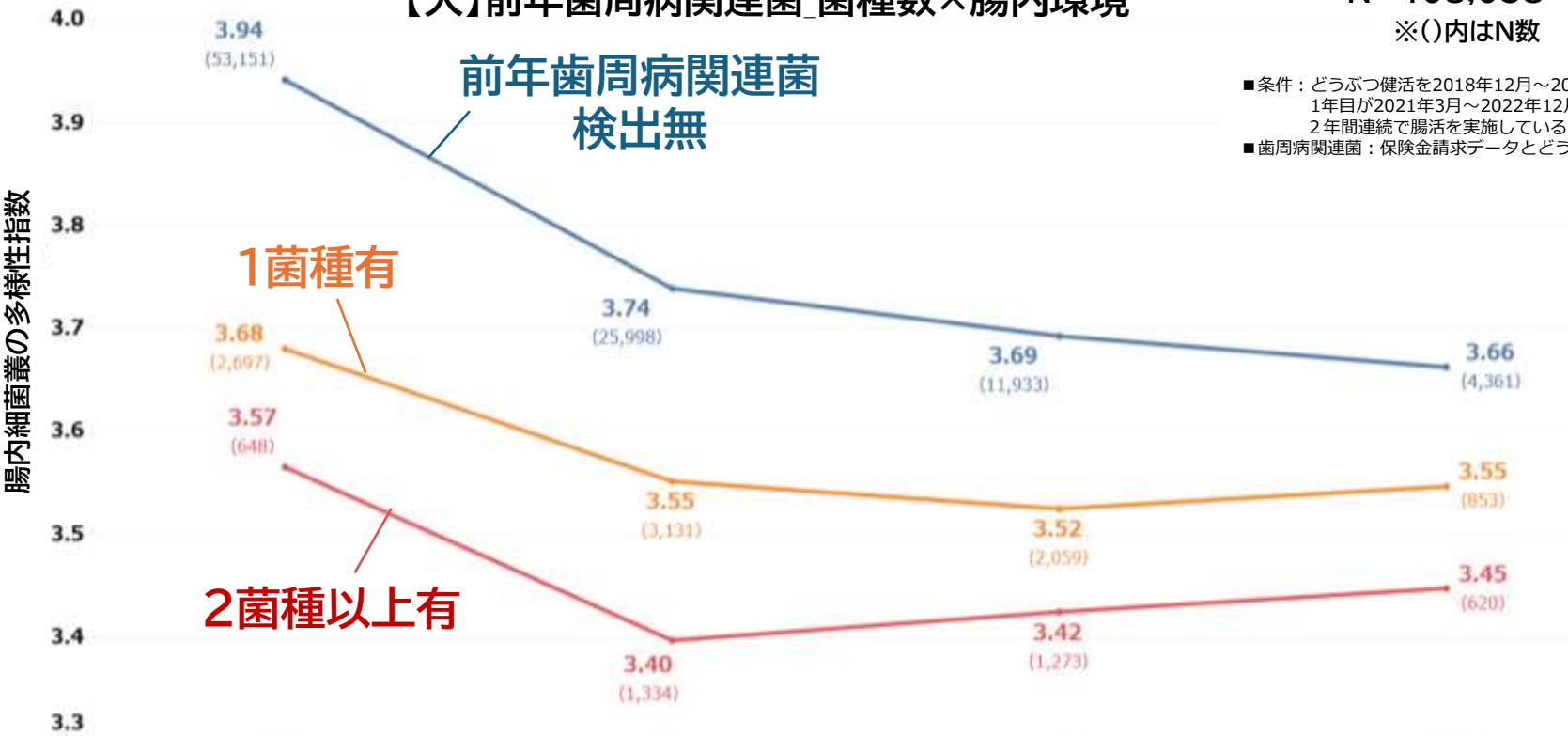
腸内細菌叢の多様性を低下させる要因の一つとして、歯周病関連菌という“目に見えぬ侵略者”の存在が浮かび上がってきた。

【犬】前年歯周病関連菌 菌種数×腸内環境

N=108,058
※()内はN数



- 条件：どうぶつ健活を2018年12月～2024年2月に実施した生体のうち、1年目が2021年3月～2022年12月始期の契約で2年間連続で腸活を実施している生体。
- 歯周病関連菌：保険金請求データとどうぶつ健活のデータを用いて選定した細菌



全ての年齢帯で、歯周病関連菌の検出あり群では腸内細菌叢の多様性が低下している。さらに、検出種数が増えるほど多様性の低下が進行している。

Welchのt検定

	1-3歳	4-6歳	7-9歳	10-12歳
p値	6. 2E-34	2. 5E-72	4. 2E-41	1. 6E-13
評価	***	***	***	***
平均値の差	0. 37	0. 34	0. 27	0. 21
平均値の差の信頼区間 (95%下限)	0. 31	0. 31	0. 24	0. 16
平均値の差の信頼区間 (95%上限)	0. 43	0. 37	0. 30	0. 26

歯周病関連菌検出無・
2菌種以上有の
グループ間で統計的検定実施

	1-3歳	4-6歳	7-9歳	10-12歳
p値	6. 0E-04	3. 3E-12	3. 4E-05	0. 005
評価	***	***	***	**
平均値の差	0. 37	0. 34	0. 27	0. 21
平均値の差の信頼区間 (95%下限)	0. 31	0. 31	0. 24	0. 16
平均値の差の信頼区間 (95%上限)	0. 43	0. 37	0. 30	0. 26

歯周病関連菌 1 菌種有・
2菌種以上有の
グループ間で統計的検定実施

7. 歯周病関連菌と各疾患との関連について

(2) 歯周病関連菌の有無が複数の疾患の発症率とも有意に関連

①基礎的疾患等（嘔吐・下痢、消化器疾患、元気喪失）

歯周病関連菌の有無と、嘔吐・下痢をはじめとした基礎的疾患の発症との間には、若齢期から極めて強い統計的関連が認められる。
この傾向は、加齢要因が顕著になる7歳付近まで継続している。

【犬】歯周病関連菌有無×嘔吐・下痢有病率 N=170,886



■条件：どうぶつ健活を
2018年12月～2023年12月に実施した生体のうち、
2021年3月～2022年12月始期の契約。
※期間保険料が0の生体を除く
※しにあの生体を除く
※歯周病関連有病率は、歯周病_歯肉炎_乳歯遺残に起因するものに有病してるもの
■歯周病関連菌：保険金請求データとどうぶつ健活のデータを用いて選定した細菌

嘔吐・下痢では、1歳から7歳の期間を通じ、歯周病関連菌の有無との間に統計的関連性が認められた(N=170,886、最大:6-7歳時点でp値=7.7E-09、最大RR=1.27。また、老化に伴う免疫低下の影響が強くなり始める7歳においても、その関連性は維持されたままであった。

これらの結果は、嘔吐・下痢の発症リスクが歯周病関連菌の有無と強く関連し、その影響が継続的である可能性を示唆している。

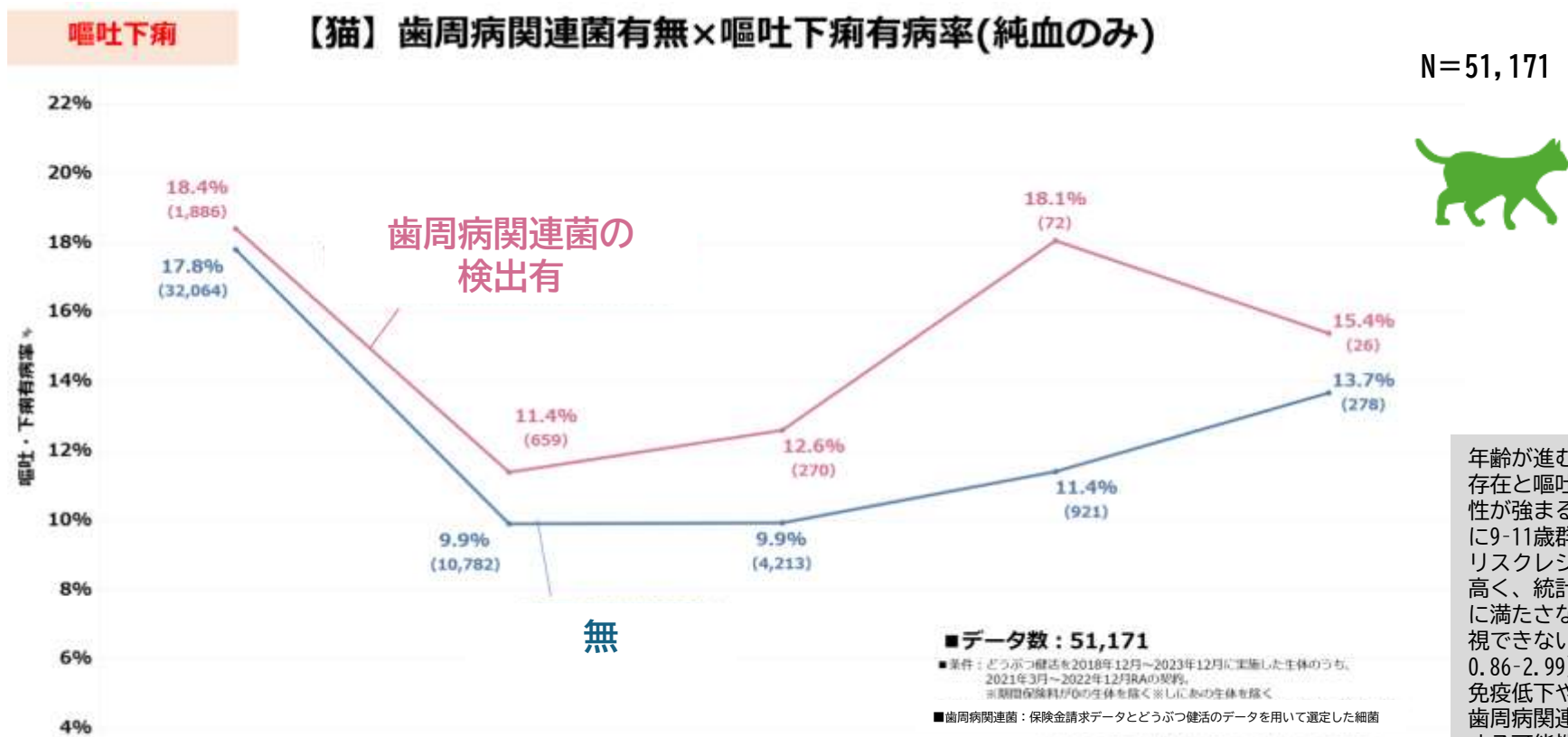
カイニ乗検定

	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳
	0-1歳		2-3歳		4-5歳		6-7歳	
p値	8.4E-03		2.3E-04		2.8E-05		7.7E-09	
評価	**		***		***		***	
リスクレシオ	1.08		1.14		1.18		1.27	
信頼区間 (95%下限)	1.00		1.05		1.08		1.16	
信頼区間 (95%上限)	1.17		1.23		1.30		1.40	

7. 歯周病関連菌と各疾患との関連について

(2) 歯周病関連菌の有無が複数の疾患の発症率とも有意に関連

①基礎的疾患等（嘔吐・下痢、消化器疾患、元気喪失）



年齢が進むにつれて歯周病関連菌の存在と嘔吐・下痢の有病率との関連性が強まる傾向を示唆しており、特に9-11歳群においては、菌検出群のリスクレシオは1.60 (p=0.087) と高く、統計的には有意水準をわずかに満たさないものの、臨床的には無視できない差が観察された (95%CI: 0.86-2.99)。これは、加齢に伴う免疫低下や腸内環境の脆弱化により、歯周病関連菌の全身的影響が顕在化する可能性を示すものと考えられる。

カイ二乗検定

	0-2歳	3-5歳	6-8歳	9-11歳	12歳以上
p値	0.51	0.22	0.15	0.087	0.81
評価	-	-	-	†	-
リスクレシオ	1.03	1.15	1.27	1.60	1.13
信頼区間 (95%下限)	0.92	0.90	0.88	0.86	0.37
信頼区間 (95%上限)	1.16	1.47	1.84	2.99	3.40

7. 歯周病関連菌と各疾患との関連について

(2) 歯周病関連菌の有無が複数の疾患の発症率とも有意に関連

①基礎的疾患等（嘔吐・下痢、消化器疾患、元気喪失）

【犬】歯周病関連菌有無×胃炎・胃腸炎・腸炎有病率

N=170,886

■条件：どうぶつ健活を
2018年12月～2023年12月に実施した生体のうち、
2021年3月～2022年12月始期の契約。
※期間保険料が0の生体を除く
※しにあの生体を除く
※歯周病関連有病率は、歯周病_歯肉炎_乳歯遺残に起
因するものに有病してるもの
■歯周病関連菌：保険金請求データとどうぶつ健活のデータ
を用いて選定した細菌



胃炎・胃腸炎・腸炎有病率



胃炎・胃腸炎・腸炎では、1歳から7歳の期間を通じ、歯周病関連菌の有無との間に統計的に非常に高い関連性が認められた(N=170,886、最大:4歳時点でp値=2.4E-05、最大RR=1.30。また、老化に伴う免疫低下の影響が強くなり始める7歳においても、有意差(p値=0.039, RR=1.17)は維持されたままであった。

これらの結果は、胃炎・胃腸炎・腸炎の発症リスクが歯周病関連菌の有無と強く関連し、その影響が継続的である可能性を示唆している。

カイニ乗検定

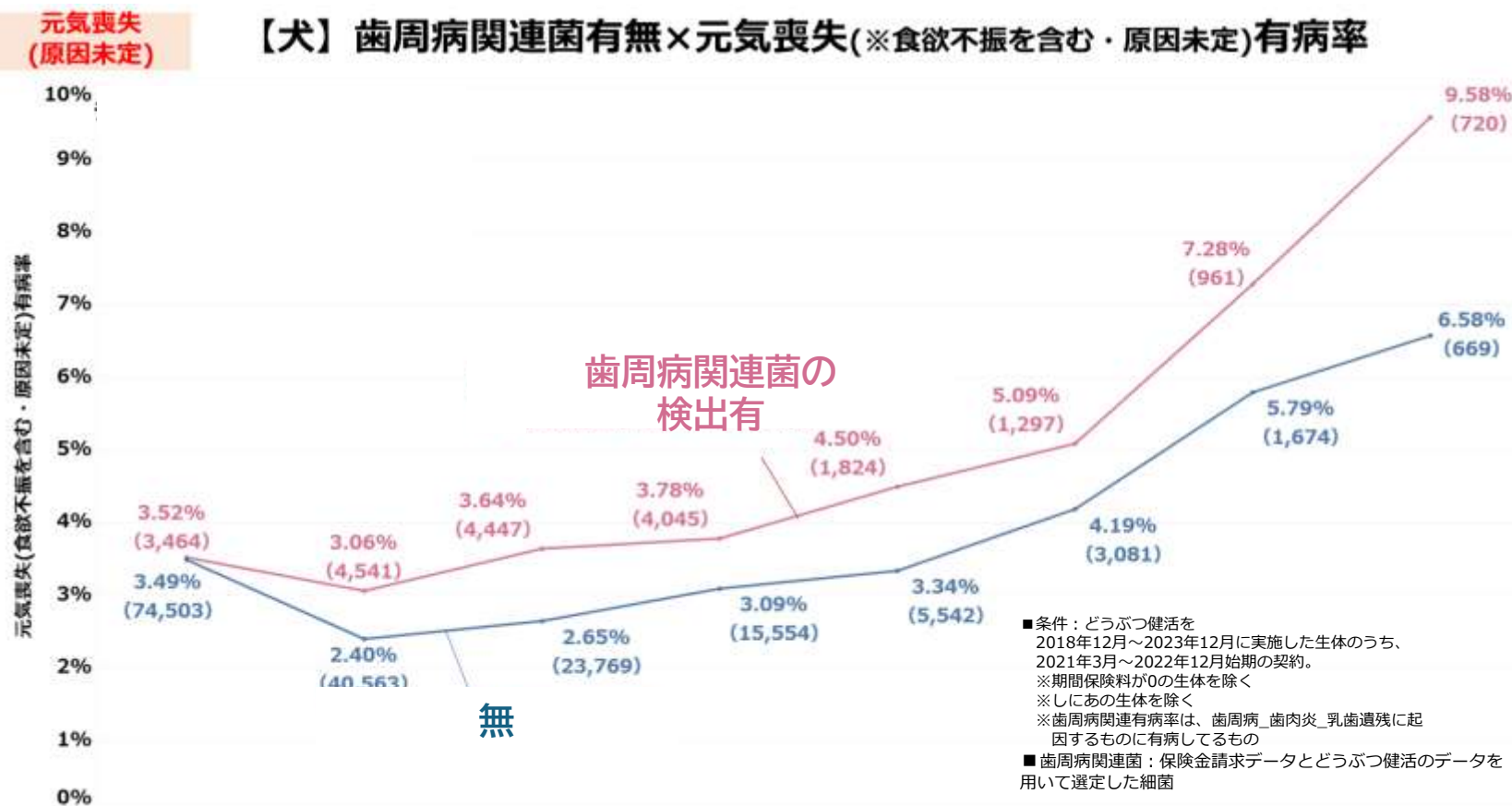
	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳
p値	0.13	0.019	1.4E-04	8.3E-04	2.4E-05	0.008	2.7E-04	0.039
評価	-	*	***	***	***	**	***	*
リスクレシオ	1.08	1.13	1.23	1.21	1.30	1.19	1.27	1.17
信頼区間 (95%下限)	0.95	1.00	1.09	1.07	1.13	1.03	1.10	0.99
信頼区間 (95%上限)	1.23	1.27	1.38	1.38	1.48	1.37	1.47	1.38

7. 歯周病関連菌と各疾患との関連について

(2) 歯周病関連菌の有無が複数の疾患の発症率とも有意に関連

① 基礎的疾患等（嘔吐・下痢、消化器疾患、元気喪失）

【犬】 歯周病関連菌有無×元気喪失(※食欲不振を含む・原因未定)有病率



N=186,654



元気喪失(原因未定)では、2歳以降から高齢期にいたるまで歯周病関連菌の有無との間に統計的に非常に高い関連性が認められた(N=186,654、最大:4-5歳時点でp値=3.0E-04、最大RR=1.37。

これらの結果は、元気喪失(原因未定)の発症リスクが歯周病関連菌の有無と強く関連し、その影響が継続的である可能性を示唆している。

カイニ乗検定

	0-1歳	2-3歳	4-5歳	6-7歳	8-9歳	10-11歳	12-13歳	14歳以上
p値	0.99	0.008	3.0E-04	0.031	0.022	0.19	0.14	0.05
評価	-	**	***	*	*	-	-	*
リスクレシオ	1.00	1.27	1.37	1.22	1.35	1.22	1.25	1.44
信頼区間(95%下限)	0.83	1.06	1.15	1.01	1.03	0.90	0.91	0.97
信頼区間(95%上限)	1.20	1.52	1.63	1.47	1.76	1.65	1.72	2.13

7. 歯周病関連菌と各疾患との関連について

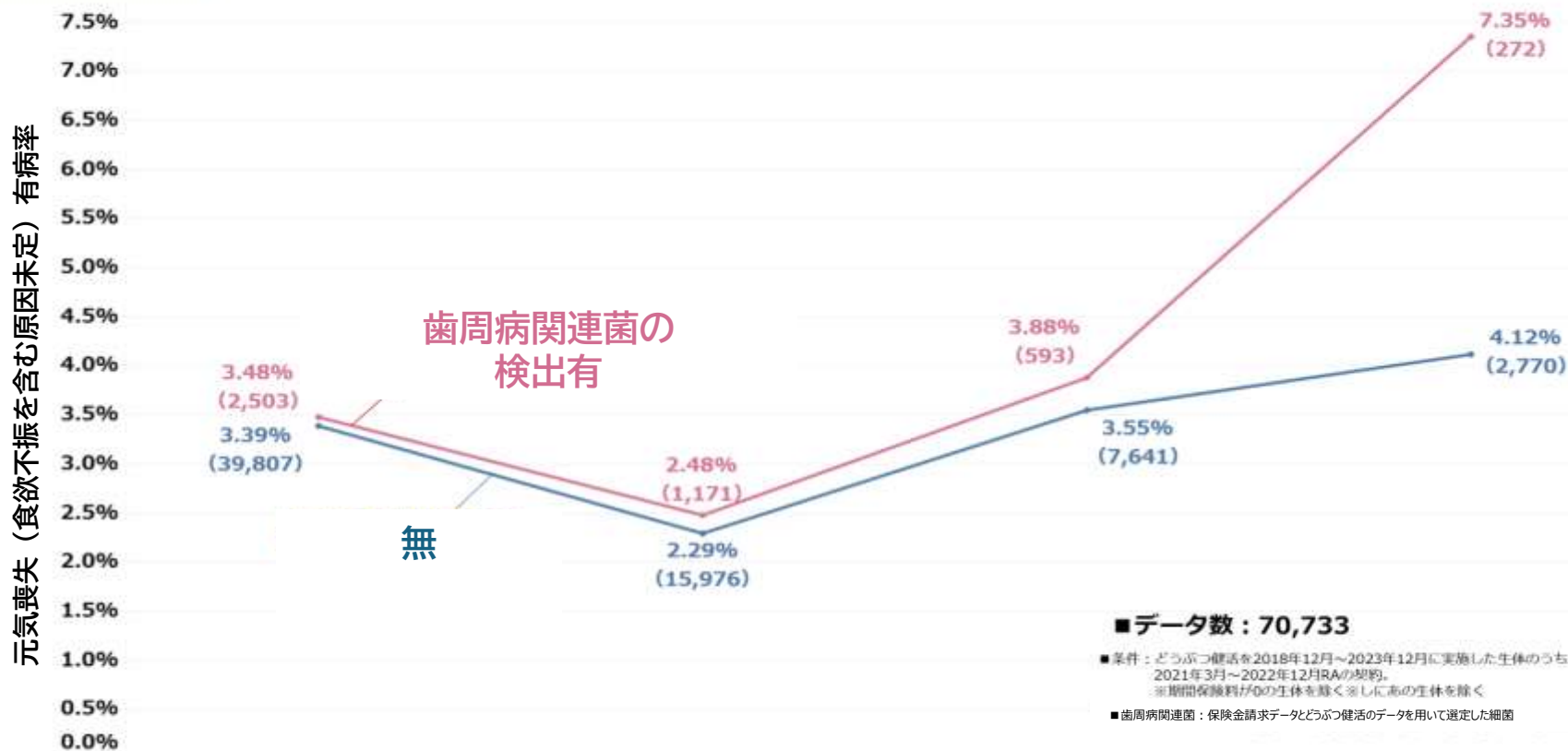
(2) 歯周病関連菌の有無が複数の疾患の発症率とも有意に関連

① 基礎的疾患等（嘔吐・下痢、消化器疾患、元気喪失）

元気喪失(原因未定)

【猫】 歯周病関連菌有無×元気喪失(※食欲不振を含む・原因未定)有病率

N=70,733



高齢猫において歯周病関連菌と「元気喪失（原因未定）」との間に有意な関連性があることが示唆される。歯周病関連菌の慢性的な炎症負荷が、加齢に伴う全身機能の低下を加速させる可能性や、腸内細菌叢や免疫系への影響を通じて、活力の低下や非特異的症状（元気喪失、食欲不振）を引き起こしている可能性が考えられる。

カイ二乗検定

	0-2歳	3-5歳	6-8歳	9歳以上
p値	0.82	0.67	0.68	0.027
評価	-	-	-	*
リスクレシオ	1.03	1.08	1.09	1.70
信頼区間 (95%下限)	0.82	0.74	0.71	1.03
信頼区間 (95%上限)	1.28	1.59	1.69	2.80

7. 歯周病関連菌と各疾患との関連について

(2) 歯周病関連菌の有無が複数の疾患の発症率とも有意に関連

②発展的疾患

膵炎・胆泥症・弁膜症・慢性腎臓病など、加齢に伴って発症リスクが上昇する疾患においても、歯周病関連菌の影響は明らかに認められる。ただし、一部の疾患では、統計的な有意性が一時的に不明瞭となる場面もある。

膵炎

【犬】歯周病関連菌有無×膵炎有病率

N=186,654



膵炎では、3歳以降から徐々に差が拡大し、8歳以上では歯周病関連菌の有無との間に統計的に高い関連性が認められた (N=186,654、最大:8歳以上でp値=0.003、最大RR=1.36)。

これらの結果は、膵炎の発症リスクが歯周病関連菌の有無と関連し、その影響が高齢になるほど強くなる可能性を示唆している。

カイニ乗検定

	0-2歳	3-5歳	6-7歳	8歳以上
p値	0.85	0.035	0.13	0.003
評価	-	*	-	**
リスクレシオ	0.96	1.35	1.28	1.36
信頼区間 (95%下限)	0.59	1.02	0.92	1.10
信頼区間 (95%上限)	1.54	1.79	1.78	1.67

7. 歯周病関連菌と各疾患との関連について

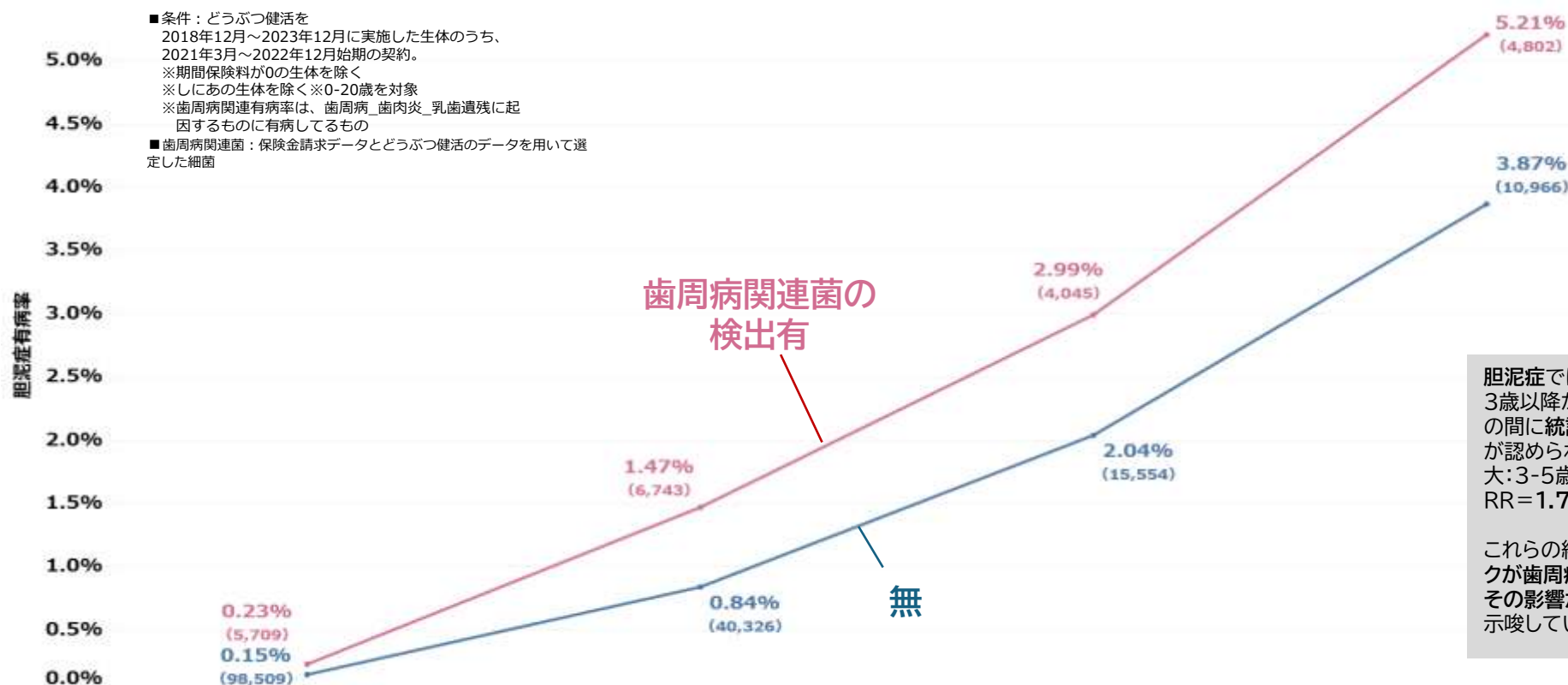
(2) 歯周病関連菌の有無が複数の疾患の発症率とも有意に関連

②発展的疾患

胆泥症

【犬】歯周病関連菌有無×胆泥症有病率

N=186,654



胆泥症では、3歳以降から歯周病関連菌の有無との間に統計的に非常に高い関連性が認められた(N=186,654、最大:3-5歳でp値=6.0E-07、最大RR=1.75(3-5歳))。

これらの結果は、胆泥症の発症リスクが歯周病関連菌の有無と関連し、その影響が継続的である可能性を示唆している。

カイニ乗検定

p値	0.14	6.0E-07	3.7E-04	1.3E-04
評価	-	***	***	***
リスクレシオ	1.53	1.75	1.46	1.35
信頼区間 (95%下限)	0.86	1.40	1.18	1.15
信頼区間 (95%上限)	2.69	2.19	1.80	1.58

7. 歯周病関連菌と各疾患との関連について

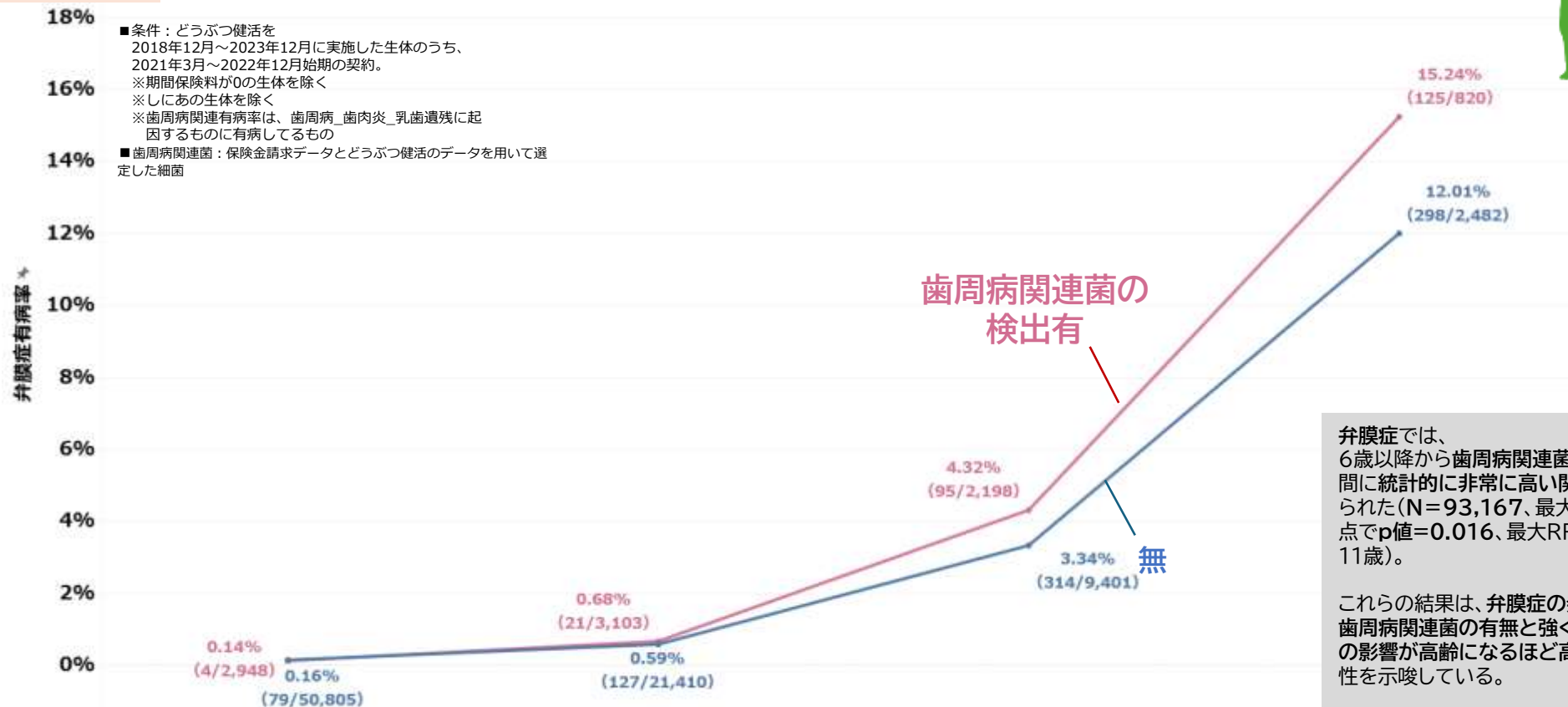
(2) 歯周病関連菌の有無が複数の疾患の発症率とも有意に関連

② 発展的疾患

弁膜症

【犬】歯周病関連菌有無×弁膜症有病率

N=93,167



カイ二乗検定

	0-2歳	3-5歳	6-8歳	9-11歳
p値	0.79	0.58	0.025	0.016
評価	-	-	*	*
リスクレシオ	0.87	1.14	1.29	1.27
信頼区間 (95%下限)	0.32	0.72	1.02	1.02
信頼区間 (95%上限)	2.38	1.81	1.64	1.59

7. 歯周病関連菌と各疾患との関連について

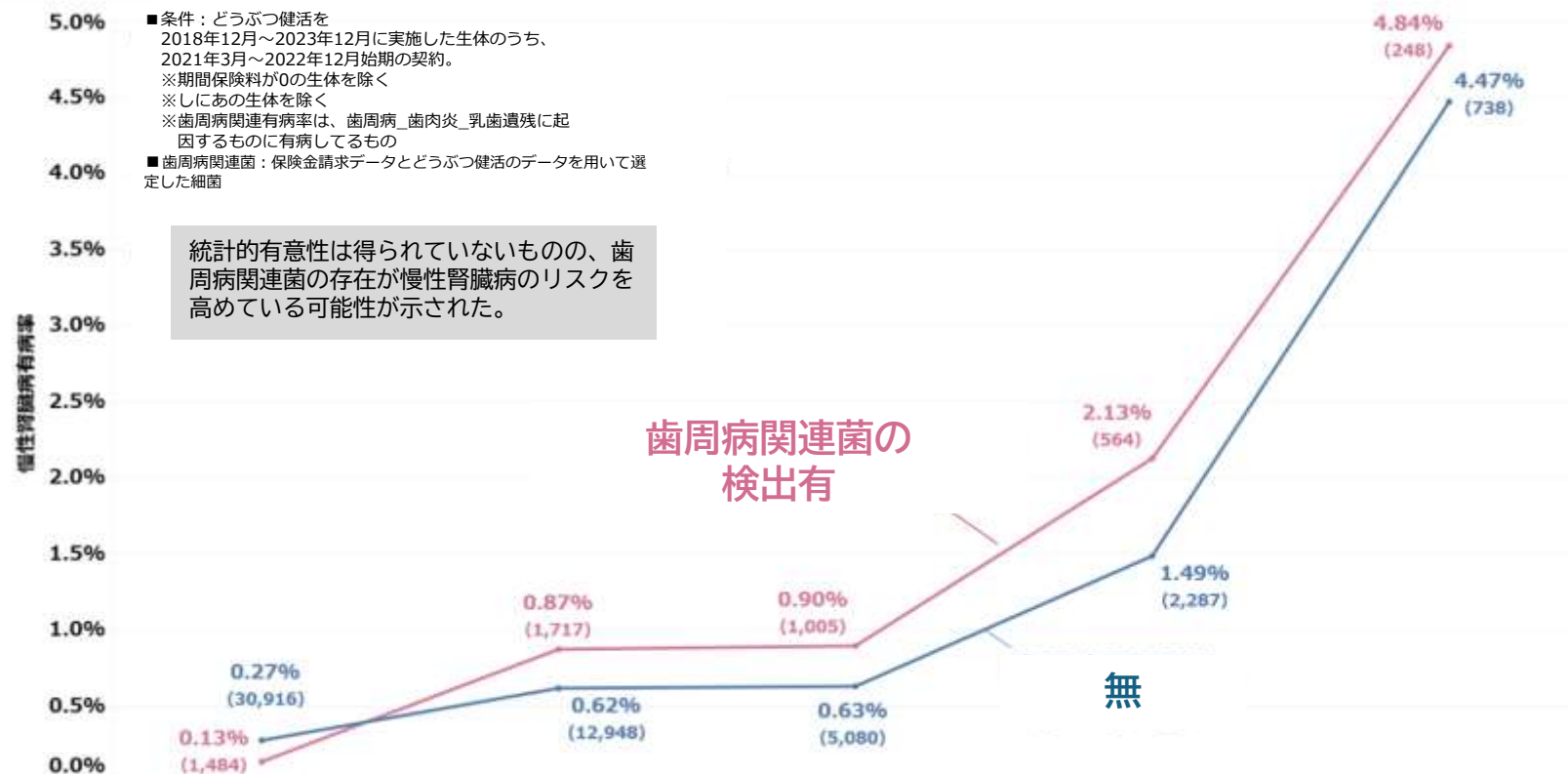
(2) 歯周病関連菌の有無が複数の疾患の発症率とも有意に関連

②発展的疾患

慢性腎臓病

【犬】 歯周病関連菌有無×慢性腎臓病有病率_泌尿器疾患好発品種(20種)のみ

N = 56,987



カイニ乗検定

	0-2歳	3-5歳	6-7歳	8-10歳	11-13歳
p値	0.14	0.34	0.035	0.28	0.74
評価	-	-	-	-	-
リスクレシオ	0.25	1.32	1.42	1.43	1.12
信頼区間 (95%下限)	0.03	0.75	0.68	0.74	0.57
信頼区間 (95%上限)	1.80	2.33	2.99	2.78	2.20

7. 歯周病関連菌と各疾患との関連について

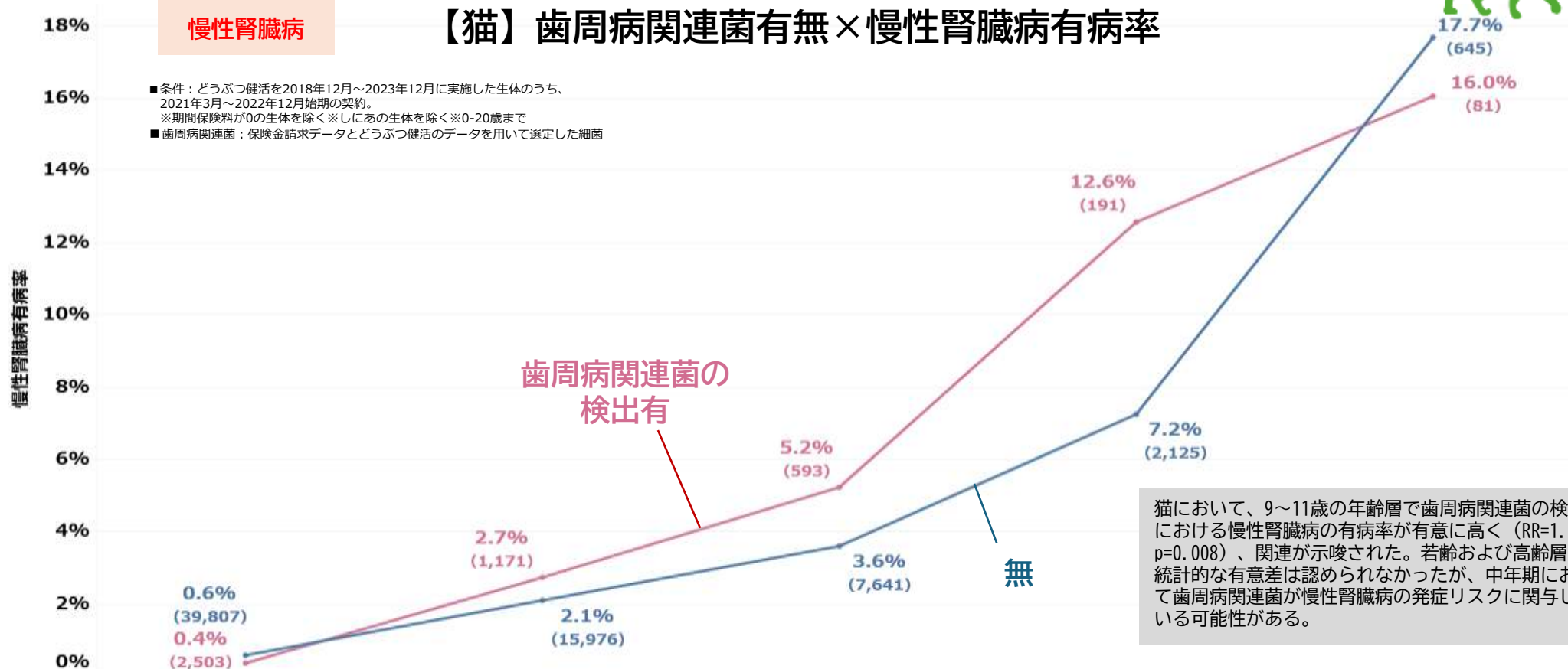
(2) 歯周病関連菌の有無が複数の疾患の発症率とも有意に関連

②発展的疾患

慢性腎臓病

【猫】 歯周病関連菌有無×慢性腎臓病有病率

N=70,733



猫において、9～11歳の年齢層で歯周病関連菌の検出群における慢性腎臓病の有病率が有意に高く（RR=1.73、 $p=0.008$ ）、関連が示唆された。若齢および高齢層では統計的な有意差は認められなかったが、中年期において歯周病関連菌が慢性腎臓病の発症リスクに関与している可能性がある。

カイニ乗検定

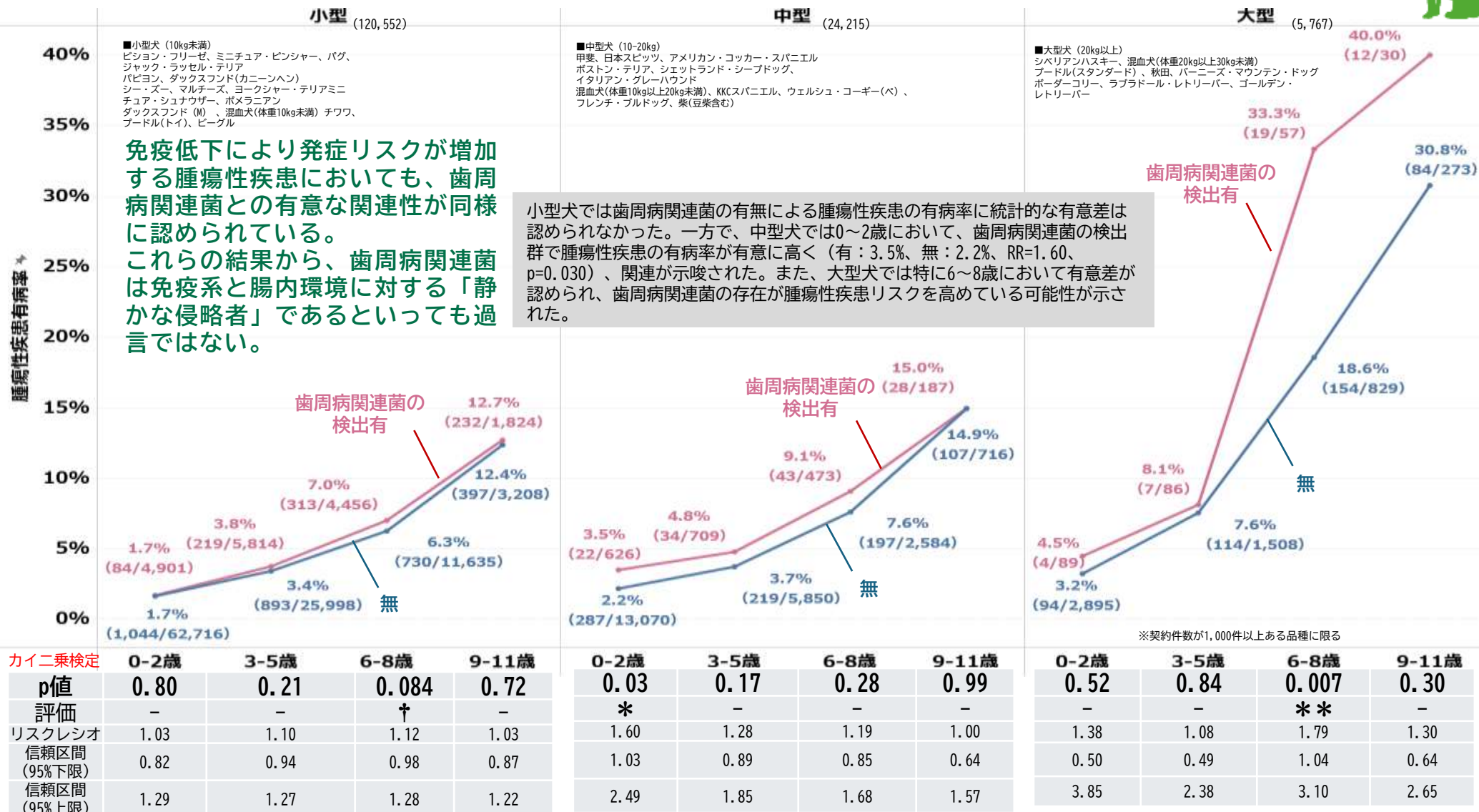
	0-2歳	3-5歳	6-8歳	9-11歳	12歳以上
p値	0.21	0.21	0.07	0.008	0.52
評価	-	-	†	**	-
リスクレシオ	0.67	1.26	1.41	1.73	0.84
信頼区間 (95%下限)	0.35	0.87	0.96	1.10	0.44
信頼区間 (95%上限)	1.26	1.83	2.07	2.73	1.59

7. 歯周病関連菌と各疾患との関連について

(2) 歯周病関連菌の有無が複数の疾患の発症率とも有意に関連

③腫瘍性疾患

【犬】歯周病関連菌×腫瘍性疾患有病率 犬種サイズ別



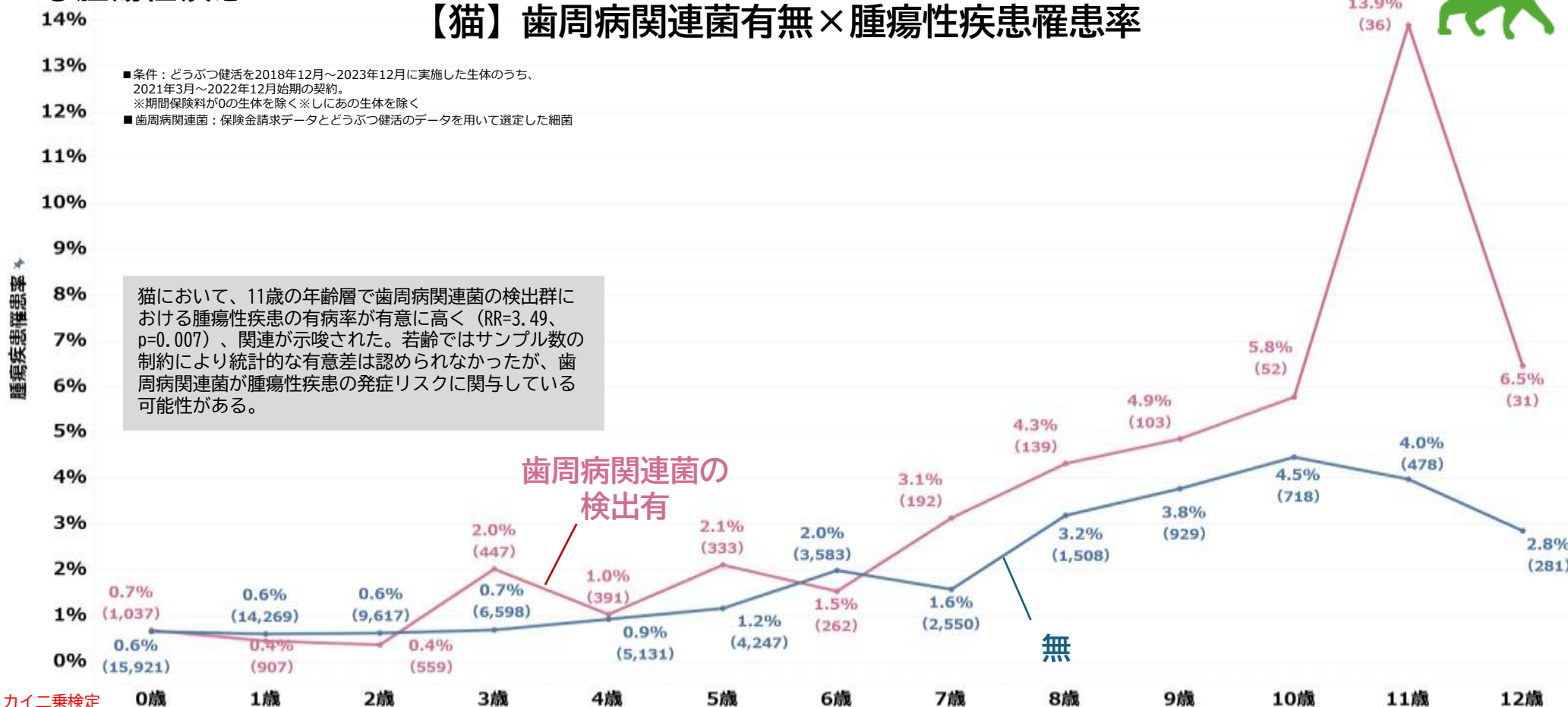
7. 歯周病関連菌と各疾患との関連について

(2) 歯周病関連菌の有無が複数の疾患の発症率とも有意に関連

③腫瘍性疾患

【猫】 歯周病関連菌有無×腫瘍性疾患罹患率

N=70,319



カイニ乗検定

p値	0.75	0.31	0.48	0.01	0.79	0.32	0.34	0.28	0.79	0.59	0.66	0.007	0.21
評価	-	-	-	*	-	-	-	-	-	-	-	**	-
リスクレシオ	1.13	0.56	0.60	2.57	0.86	1.53	0.58	1.66	1.13	1.29	1.29	3.49	2.59
信頼区間 (95%下限)	0.52	0.18	0.15	1.20	0.26	0.65	0.18	0.65	0.44	0.49	0.38	1.23	0.52
信頼区間 (95%上限)	2.44	1.76	2.48	5.47	2.76	3.60	1.85	4.26	2.89	3.36	4.37	9.90	13.02