犬における歯周病に対する
塩酸クリンダマイシン経口投与剤の臨床的効果

中出哲也[1)]・横山　滋[2)]・網本昭輝[3)]・幅田　功[4)]・藤田桂一[5)]・安田英巳[6)]・花澤豊次[7)]・松尾直樹[8)]・山崎　剛[9)]・山下時明[10)]・立花　徹[11)]・前谷茂樹[12)]・井関敦公[13)]・川名友巳[4)]・小林なぎさ[5)]・中台共美[12)]・高井光一[13)]・奥村　融[14)]・和田直子[14)]・三高　正[15)]・藤井　武*[15)]

1）酪農学園大学（〒 069-8501　江別市文京台緑町 582）
2）アイヴィヨコヤマ ペットクリニック（〒 657-0027　兵庫県神戸市灘区大和町 2-3-1）
3）アミカペットクリニック（〒 775-0023　山口県宇部市恩田町 3-2-2）
4）センターヴィル動物病院（〒 152-0035　東京都目黒区自由ヶ丘 1-15-18）
5）フジタ動物病院（〒 362-0074　埼玉県上尾市春日 1-2-53）
6）安田獣医科医院（〒 152-0034　東京都目黒区緑が丘 1-5-22）
7）花澤犬猫病院（〒 106-0032　東京都港区六本木 5-5-8）
8）野幌南どうぶつ病院（〒 067-0826　江別市あさひが丘 13-17）
9）大麻 3 番通り動物病院（〒 069-0845　江別市大麻 107-2）
10）真駒内どうぶつ病院（〒 005-0012　札幌市南区真駒内上町 5 丁目 4-2）
11）北光犬猫病院（〒 065-0014　札幌市東区北 14 条東 2 丁目 5）
12）まえたに動物病院（〒 002-8003　札幌市北区太平 3 条 1 丁目 1-7）
13）いせき動物病院（〒 004-0062　札幌市厚別区厚別西 2 条 1 丁目 3-7）
14）京都動物検査センター（〒 612-8073　京都市伏見区下板橋町 585）
15）ファイザー株式会社農産事業部（〒 151-8589　東京都渋谷区代々木 3 丁目 22-7）

1．緒　言

クリンダマイシン（以下 CLDM）はリンコマイシン系の半合成抗菌薬でグラム陽性菌および嫌気性菌に対し広域かつ強い抗菌力を有し [10]，これら細菌に起因する膿瘍，骨髄炎，歯周病，軟部組織および創傷感染に効果が認められている [1－3, 8, 9]。また CLDM は血漿中に比べ歯肉溝滲出液中により高濃度に分布することから [12]，歯科領域で広く適用されており，犬の歯周病に対する有効性が報告されている [4, 7]。日本国内においては 1998 年から犬の歯周病に効能を有する経口投与剤が市販されている。

本試験では，市販開始約 5 年後における CLDM の犬の歯周病に対する臨床的治療効果を野外において再確認するとともに，分離菌の薬剤感受性を調査した。

2．材料および方法

1）治療試験

2003 年 5 月から 10 月に一般動物病院（北海道，東京都，埼玉県，兵庫県および山口県の計 12 ヵ所）および大学付属動物病院（酪農学園大学）の外来患犬を対象に歯周病に対する CLDM の治療効果を検討した。

治療試験に用いた犬は，メス 56 頭およびオス 55 頭（合計 111 頭），1 ～ 14 歳，体重 1.9 ～ 33.6 kg であり，いずれも歯肉炎あるいは歯周炎の臨床症

状（口臭，歯肉出血，歯肉腫脹，歯肉潰瘍，流涎および歯根膜炎）を呈し，歯科的診察により歯肉炎・歯周炎と診断された。

供試犬に，アンチローブ 25（1 錠あたり塩酸クリンダマイシンを CLDM として 25 mg 含有，ファイザー（株））を体重 1 kg あたり CLDM として 5 mg を 12 時間間隔で 5 ～ 10 日間経口投与した。試験期間中に他の抗菌剤の投与は歯科用軟膏等の局所投与も含め行わなかった。本剤投薬前に必要に応じてスケーリングを併用した。

投薬開始時に体重測定，臨床観察および細菌学的検査を実施し，投薬終了後 1 週以内に再診し，再度，臨床観察を実施した。臨床観察は担当獣医師が個体ごとに口腔内の臨床症状を観察し，口臭，歯肉の充血・出血・腫脹・潰瘍，流涎および歯根膜炎の重症度に応じ，表 1 の基準に従いスコア付けした。

2）効果判定基準

個体ごとに各観察項目の数値を合計したものを臨床スコアとし，投薬開始時と投薬終了後の臨床スコアをもとに，下記の式に基づいて，試験開始時の臨床スコアに対する投薬終了後の臨床スコアの減少率を臨床スコア改善率として算出した。

$$\text{臨床スコア改善率（\%）} = \frac{(\text{投薬開始時臨床スコア} - \text{投薬終了後臨床スコア})}{\text{投薬開始時臨床スコア}} \times 100$$

臨床スコア改善率が 85%以上の症例を著効，70%以上の症例を有効，70%未満の症例を無効と判定した。

3）データ解析

スケーリングの併用症例と非併用症例に分類しそれぞれ別々に，ならびに総合して解析を行っ

表 1　臨床症状観察項目と臨床スコア判定基準

観察項目	スコア			
	0	1（軽度）	2（中度）	3（重度）
口　　臭	なし	わずかに匂う	明らかに匂う	かなり匂う
歯肉充血	なし	わずかに赤色が認められる	軽度と重度の中間のもの	明らかに強い赤色が認められる
歯肉出血	強く圧迫しても出血しない	強く圧迫するとわずかに出血する	軽く圧迫すると出血する	そっと圧迫しただけでも出血する。または自然出血している
歯肉腫脹	なし	軽度の腫脹が辺縁歯肉に認められる	腫脹が付着歯肉部に及ぶ	激しく腫脹し，歯冠部の一部を被う
歯肉潰瘍	なし	局所に米粒大の潰瘍が認められる	小豆大の潰瘍，または多数の米粒大の潰瘍が認められる	小豆大以上の潰瘍，または多数の小豆大の潰瘍が認められる
流　　涎	なし	わずかに認められる	少量認められる（軽度と重度の中間のもの）	多量に認められる
歯根膜炎	歯肉溝の深さが 2 mm より深いもの	歯肉溝の深さが，2 mm 以下のもの	複根歯において歯周ポケットが歯槽骨頂部に達するもの（探子が歯槽骨頂部に入るもの）	歯の動揺があるもの
		X 線診断の場合：歯根膜線維の歯槽頂線維あるいは水平線維の破壊されたもの	X 線診断の場合：歯根膜線維の斜線維の破壊されたもの	X 線診断の場合：歯根膜線維の根端線維の破壊されたもの

た。臨床スコアを投薬前および再診時との間の有意差を対応のあるWilcoxon検定で解析した。また，スコア減少率についてはスケーリング併用症例と非併用症例との間の有意差をMann-Whitney U検定で解析した。統計学的有意差は$P<0.05$で判定した。データ解析には市販ソフトウエア（StatView Ver. 4.5, ABACUS社）を用いた。

4）細菌学的検査

全例について，投薬前に口腔内病変部からシードスワブ2号（栄研）を用いスワブ試料を採取した。なお，病変部が明瞭ではない時は歯肉と歯の間から採材した。

材料をバクテロイデス寒天培地（日水），FM寒天培地（日水），BL寒天培地（日水）および5%羊血液添加ハートインフュージョン寒天培地（Difco）（以下BA）にそれぞれ塗抹・画線した。FM寒天培地，バクテロイデス寒天培地およびBL寒天培地については37℃で48時間嫌気培養し，BAは37℃で24時間好気培養した。各培地で分離された細菌のうち肉眼的に性状の異なるコロニーをそれぞれの選択培地で純培養した。*Streptococcus*属および*Staphylococcus*様コロニーについてはBAで純培養し，グラム染色および菌形を確認後，市販の同定キット（アピストレップ20およびアピスタフ：BIOMERUX社）を用いて同定を行った。*Bacteroides*属，*Fusobacterium*属および*Peptpstreptococcus*属については好気条件下での発育の有無，グラム染色および菌形を確認した後，市販の同定キット（アピケンキ：BIOMERUX社）を用いて同定を行った。

分離菌株についてCLDMおよびオキシテトラサイクリン（OTC）の最小発育阻濃度（MIC）を，動物用抗菌剤研究会標準法［11］に準ずる寒天培地希釈法で測定した。*Staphylococcus*属および*Streptococcus*属には，増菌用にミュラーヒントン液体培地（Difco）を，ならびにMIC測定用にミュラーヒントン寒天培地（Difco）をそれぞれ用いた。供試菌株を増菌用培地に接種し，37℃下18時間培養後，約1×10^6CFU/mLに調整した接種菌液をタイピング接種器でスポット接種し，37℃下で18時間培養した。*Bacteroides*属および*Fusobacterium*属に対しては，増菌用培地にGAMブイヨン（日水），MIC測定用培地に変法GAM寒天培地（日水）を用いた。供試菌株を増菌用培地に接種し，37℃下24時間培養後，約1×10^6CFU/mLに調整した接種菌液をタイピング接種器でスポット接種し，37℃下で48時間，嫌気培養した。菌の発育を阻止する抗菌剤の最小濃度をもってMICとした。

3．成　績

1）治療試験の結果

供試犬111頭のうち3頭については再来院がないため脱落とし，18頭については規定どおりの投薬がなされなかったため，ならびに7頭については投薬終了後再診までの期間が規定の1週間を越えたため評価判定から除外した。効果判定に供した83頭中58頭がスケーリング併用症例，25頭がスケーリング非併用症例であった。

投薬開始時の平均臨床スコア（合計）は，スケーリング併用症例で10.22，スケーリング非併用症例では7.36，両者を合算した総症例では9.37であった。しかし投薬終了後1週以内に行った再診時には，それぞれ2.25，3.08および2.50と，いずれも投薬開始時より有意な（$P<0.05$）低下を認めた（表2）。また，口臭，歯肉充血，歯肉腫脹，歯肉潰瘍，流涎および歯根膜炎の各項目別では，スクーリング非併用症例の歯肉潰瘍を除き，いずれの項目においてもスコアの有意な（$P<0.05$）低下を認めた。

スコア減少率（平均値）はスケーリング併用症例で79.0%，スケーリング非併用症例で55.8%，ならびに総症例で42.0%であり，スケーリング併用症例とスケーリング非併用症例との間で有意差（p=0.0002）が認められた（表3）。

臨床効果判定の結果，著効率はスケーリング併用症例で46.6%，スケーリング非併用症例で8.0%，総症例で36.1%であり，有効率はスケーリング併用症例で74.1%，スケーリング非併用症例で36.0%，総症例で71.1%であった（表3）。

2）細菌学的検査の結果

111頭からの分離菌の内訳は*Staphylococcus*属では，*S. aureus*が13株，*S. chromogenes*が4株，

表 2　平均臨床スコア

症例カテゴリー		投薬開始時 口臭	歯肉充血	歯肉出血	歯肉腫脹	歯肉潰瘍	流涎	歯根膜炎	合計	再診時 口臭	歯肉充血	歯肉出血	歯肉腫脹	歯肉潰瘍	流涎	歯根膜炎	合計
総症例	平均	2.14	1.87	1.64	0.45	0.45	0.57	1.50	9.37	0.55	0.65	0.12	0.52	0.11	0.14	0.40	2.50
(n = 83)	SD	0.82	0.92	0.96	0.86	0.86	0.91	1.26	4.80	0.59	0.65	0.33	0.59	0.31	0.35	0.66	2.28
	p 値[1]									<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
ｽｹｰﾘﾝｸﾞ併用	平均	2.24	1.98	1.78	0.54	0.54	0.59	1.81	10.2	0.51	0.59	0.10	0.46	0.12	0.12	0.36	2.25
(n = 58)	SD	0.82	0.90	0.97	0.92	0.92	0.97	1.24	2	0.60	0.62	0.30	0.57	0.33	0.33	0.58	2.31
	p 値[1]								4.82	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
ｽｹｰﾘﾝｸﾞ非併用	平均	1.92	1.60	1.32	0.24	0.24	0.52	0.76		0.64	0.80	0.16	0.68	0.08	0.20	0.52	3.08
(n = 25)	SD	0.81	0.91	0.90	0.66	0.66	0.77	0.97	7.36	0.57	0.71	0.37	0.63	0.28	0.41	0.82	2.16
	p 値[1]								0.97	<0.0001	0.0002	0.0004	0.0008	0.1797	0.0196	0.0339	<0.0001

[1] 平均スコアにおける帰無仮説（投薬開始時＝再診時）に対する有意水準（対応のある Wilcoxon 検体）
SD: 標準偏差

表 3　臨床効果判定結果

症例カテゴリー	評価対象頭数	スコア減少率[1]（%） 平均	標準偏差	臨床効果判定（頭数） 著効	有効	無効	著効率（%）	有効率[2]（%）
総症例	83	72.0	26.1	30	29	24	36.1	71.1
スケーリング併用症例	58	79.0	22.2	27	16	15	46.6	74.1
スケーリング非併用症例	25	55.8	27.7	2	7	16	8.0	36.0
	p 値[3]	0.0002						

[1] スコア減少率＝{(投薬開始時スコア＋再診時スコア)/ 投薬開始時スコア}× 100
[2] 有効率＝{(著効＋有効)/ 評価対象頭数}× 100
[3] 平均スコア減少率における帰無仮説（スケーリング併用症例＝スケーリング非併用症例）に対する有意水準（Mann-Whiteny U 検定）

ならびに *S. epidermidis*, *S. xylosus* および *S. caprae* が各 2 株の合計 23 株であった。*Streptococcus* 属では *S. mitis* が 26 株, *S. bovis* が 18 株, *S.constellatus* が 13 株, *S. pneumoniae* が 9 株, *S. canis* が 6 株, *S. intermedius* が 5 株, *S. suis*, *S. sanguis* および *S. equisimilis* が各 2 株, ならびに *S. acidominimus* および *S. equinus* が各 1 株の合計 85 株であった。*Bacteroides* 属では *B. stercoris* が 4 株, *B. uniformis* および *B. fragilis* が 各 1 株の合計 6 株であった。*Fusobacterium* 属は *F. necrophorum* が 30 株であった。*Peptostreptococcus* 属は分離されなかった。

Staphylococcus spp. に対する CLDM の MIC 値は 0.10 ～ >100 μg/mL（MIC_{50}；0.10, MIC_{90}；>100）に分布し，4 株（*S. aureus*, *S. epidermidis* および *S. xylosus*）が CLDM 耐性（>100 μg/mL）であった。OTC の MIC 値は 0.20 ～ 100 μg/mL（MIC_{50}；0.39, MIC_{90}；50）の範囲にあり，明らかな二峰性の分布を示した（表 4）。

Streptococcus spp. に対する CLDM の MIC 値は ≤0.025 ～ 0.78 μg/mL（MIC_{50}；≤0.025, MIC_{90}；0.20）で，1 株（*S. sanguis*）が CLDM 低感受性（0.78 μg/mL）であった。OTC の MIC 値は 0.05 ～ 12.5 μg/mL（MIC_{50}；0.78, MIC_{90}；6.25）の範囲であった（表 5）。

Bacteroides spp. に対する CLDM の MIC 値は ≤0.025 ～ 6.25 μg/mL（MIC_{50}；0.05, MIC_{90}；6.25）で，1 株が CLDM 低感受性（6.25 μg/mL）であった。OTC の MIC 値は 0.10 ～ 3.13 μg/mL（MIC_{50}；1.56, MIC_{90}；3.13）の範囲であった（表 6）。

Fusobacterium spp. に対する CLDM の MIC 値は ≤0.025 ～ 1.56 μg/mL（MIC_{50}；≤0.025, MIC_{90}；0.05）で，1 株（*F. necroforum*）が CLDM 低感受性（1.56

表 4　犬歯周病由来 *Staphylococcus* spp. の各種薬剤に対する MIC 分布

薬剤名	供試株数	MIC（μg/mL）														MIC_{50}	MIC_{90}
		≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
CLDM	23			16	3										4	0.10	>100
OTC	23				6	10						4	1	2		0.39	50

表 5　犬歯周病由来 *Streptococcus* spp. の各種薬剤に対する MIC 分布

薬剤名	供試株数	MIC（μg/mL）														MIC_{50}	MIC_{90}
		≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
CLDM	85	52	16	2	14		1									≤0.025	0.20
OTC	85		1	2	2	28	24	17	2	8	1					0.78	6.25

表 6　犬歯周病由来 *Bacteloides* spp. の各種薬剤に対する MIC 分布

薬剤名	供試株数	MIC（μg/mL）														MIC_{50}	MIC_{90}
		≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
CLDM	6	1	2	1	1					1						0.05	6.25
OTC	6			1				3	2							1.56	3.13

表 7　犬歯周病由来 *Fusobacterium* spp. の各種薬剤に対する MIC 分布

薬剤名	供試株数	MIC（μg/mL）														MIC_{50}	MIC_{90}
		≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
CLDM	30	19	8	2				1								≤0.025	0.05
OTC	30			11	2	4	8	5								0.39	1.56

μg/mL）であった。OTC の MIC 値は 0.10 ～ 1.56 μg/mL（MIC_{50};0.39，MIC_{90};1.56）の範囲であった（表 7）。

4．考　察

本試験における有効率は，スケーリングの非併用症例に比べ併用症例の方が有意に高く，歯周病に対するより効果的な治療にはスケーリングなどの外科療法の併用が推奨されることが示唆された。Henke ら［4］はスケーリングなどの外科療法を併用した 108 例の犬における治療試験（CLDM 5.5 mg/kg を 12 時間間隔で 10 日間投与）で有効率 91%であったと報告しており，評価基準は異なるものの今回のスケーリング併用症例での有効率 74.1%と類似していた。

一般に犬の歯周病からは，好気性菌としては *Actinomyces* 属および *Streptococus* 属，ならびに嫌気性菌としては *Bacteroides* 属および Fusobacteroides 属が高率に分離されるが［5，6］，今回の調査においては，検索の対象としなかった *Actinomyces* 属を除く 3 属ならびに *Staphyrococcus* 属の菌株が分離された。特に *Streptococus* 属および *Fusobacteroides* 属が高率に分離され，これらの菌が歯周病の原因菌として重要であると考えられた。

国内で本剤が市販される前の 1993 年 11 月から 1995 年 9 月にかけて実施した臨床試験では，*Staphylococcus* 属で CLDM 耐性菌が 27%（26 株中 7 株）認められたが，その他の有効菌種では CLDM に対する耐性および低感受性株は分離さ

れていなかった（社内資料）。一方，今回の試験ではCLDM低感受性株が *Streptococcus* 属で1%（85株中1株），*Bacteroides* 属で17%（6株中1株）および *Fusobacteroides* 属で3%（30株中1株），ならびに耐性菌が *Staphylococcus* 属で17%（23株中4株）みられたが，いずれも少数であり，動物用CLDM製剤の市販開始約5年後においても耐性化の問題は起きていないことが示唆された。また分離菌株に対するCLDMの MIC_{50} および MIC_{90} はOTCのものより低く，分離菌株のCLDMに対する高い感受性が認められた。

以上の結果から，今回の調査によりCLDM 5mg/kg BIDの5～10日間経口投与は犬の歯周病治療に有効であることが確認された。

要　約

犬における歯周病に対するクリンダマイシン（CLDM）の有効性を13ヵ所の動物病院で，口臭，歯肉出血，歯肉腫脹，歯肉潰瘍，流涎および歯根膜炎などの歯周病の臨床症状を呈するイヌ111頭を供試し評価した。CLDMは5 mg/kgの用量を経口的に1日2回，5日から10日投薬した。なお，スケーリング併用例は75頭，非併用例は36頭であった。最終投薬日から7日以内に臨床的評価を行い，臨床スコアが70%以上改善した場合を有効と判定した。

脱落あるいは除外例計28頭を除く83頭について効果を判定した結果，口臭，歯肉出血，歯肉腫脹，歯肉潰瘍，流涎及び歯根膜炎を指標とした臨床スコアの有意な（$P<0.05$）低下が認められ，有効率は71.1%（59/83）であった。また，スケーリング併用例／非併用例別の有効率は，それぞれ74.1%（43/58）および36.0%（9/25）であった。分離菌に対するCLDMの MIC_{50} は，*Staphylococcus* spp.（n = 23）に対しては0.10 μg/mL，*Streptococcus* spp.（n = 85）に対しては≤0.025 μg/mL，*Bacteroides* spp.（n = 6）に対しては0.05 μg/mL，ならびに *Fusobacterium* spp.（n = 30）に対しては≤0.025 μg/mLであった。

以上の成績から，CLDMは犬の歯周病起因菌に対して強い抗菌力を有し，その経口投与は犬の歯周病の治療に対して有効であることが示された。

文　献

1）Berg JN, Scanlan CM, Buening GM, et al: Clinical models for anaerobic bacterial infections in dogs and their use in testing the efficacy of clindamycin and lincomycin. Am J Vet Res, 45, 1299-1306 (1984)

2）Braden TD, Johnson CA, Gobel CL, et al: Posologic evaluation of clinidamycin, using a canine model pf posttraumatic oesteomyelitis. Am J Vet Res, 48, 1101-1105 (1987)

3）Branden TD, Johnson CA, Wakenell P, et al: Efficacy of clindamycin in the treatment of *Staphyrococcus aureus* osteomyelitis in dogs. J Am Vet Med Assoc, 192, 1821-1725 (1988)

4）Henke CL, Colmery BH: Treating canine dental infections with oral clindamycin hudrochloride. Vet Med, 82, 197-199 (1987)

5）Hennet PR, Harvey CE: Aerobes in periodontal disease in the dog: A review. J Vet Dent, 8, 9-11 (1991)

6）Hennet PR, Harvey CE: Anaerobes in periodontal disease in the dog: A review. J Vet Dent, 8, 18-21 (1991)

7）Johnson LA, Renz A, Weiskopf S: Clinical efficacy of clindamycin (Cleorobe) in infections of dental, oral and mandibular infections in dogs. Praktische Tierarzt, 73, 94-98 (1992)

8）Prescott JF: Chapter 11. In: Antimicrobial therapy in veterinary medicine thirdEd., Iowa State University Press, 229-262 (2000)

9）Scott DW, Beningo KE, Miller WH, et al: Efficacy of clindamycin hydrochloride capsules for the treatment of deep pyoderma due to *Staphylococcus intermedius* infection in dogs. Canadian Vet J, 39, 753-756 (1998)

10）Spizac J, Rezanka T:Lincomycin, clindamycin and their applications. Appl. Microbiol Biotechnol, 64, 455-464 (2004)

11）高橋　勇，内田幸治，吉村治郎ら：動物由来の細菌に対する薬剤の最小発育阻止濃度（MIC）測定

法（動物用抗菌剤研究会標準法）．動物用抗菌剤研究会報，18, 40-41 (1997)
12）Walker CB, Gordon JM, Comwall HA, at al: Gingival crevicular fluid levels of clindamycin compared with its minimal inhibitory concentrations for periodontal bacteria. Antimicrob Agents Chemother, 19, 867-871 (1981)

Clinical Efficacy of Clindamycin HCL Oral Capsule against the Periodontal Disease in Dogs

Tetsuya NAKADE, Shigeru YOKOYAMA, Akiteru AMIMOTO, Isao HABATA, Keiichi FUJITA, Hidemi YASUDA, Toyoji HANAZAWA, Naoki MATSUO, Tsuyoshi YAMAZAKI, Tokiaki YAMASHITA, Tooru TACHIBANA, Shigeki MAETANI, Atsukiyo ISEKI, Tomomi KAWANA, Nagisa KOBAYASHI, Tomomi NAKADAI, Kouichi TAKAI, Toru OKUMURA, Naoko WADA, Tadashi SANTAKA, Takeshi FUJII*

*Corresponding author: *Animal Health Group, Pfizer Japan Inc. 22-7 Yoyogi 3-chome, Shibuya-ku, Tokyo 151-8589*

The efficacy of clindamycin (CLDM) in the treatment of canine periodontitis was examined. The study was conducted according to a common protocol at 13 sites in Japan. One hundred and eleven adult dogs presenting clinical signs of periodontal disease, i.e., halitosis, gingival bleeding, gingival swelling, gingival ulcer, salivation and dental periostitis, and for which infection could be confirmed by bacterial culture, were enrolled in the study.

CLDM was orally administered twice daily at a dosage of 5 mg/kg body weight. In consequence, 75 dogs received the scaling the prior to the drug administration. Duration of therapy was determined by the investigator based on clinical judgment but was within the range of 5-to-10 days. The dogs were re-examined for clinical evaluation among 7 days after the final drug administration. Determination of “success” was based on ≥ 70% reduction of clinical signs scores. As excluding 28 dogs that dropped out of the study before their final evaluations, data from 83 dogs was employed to further study. Clinical scores for halitosis, gingival bleeding, gingival swelling, gingival ulcer, salivation and dental periostitis were significantly ($P<0.05$) decreased after treatment with CLDM. The clinical “success” rate was 71.1% (59/83) of all cases, while it was 74.1% (43/58) in the cases in which surgical scaling was applied and was 36.0% (9/25) in the cases in which scaling was not applied. MIC_{50} value of CLDM was 0.10 μg/mL against *Staphylococcus* spp. (n = 23), ≤ 0.025 μg/mL against *Streptococcus* spp. (n = 85), 0.05 μg/mL against *Bacteroides* spp. (n = 6), and ≤ 0.025 μg/mL against *Fusobacterium* spp. (n = 30).

The results indicate that CLDM has strong *in vitro* antibacterial activities against the isolates from periodontal disease and oral administration of CLDM is efficacious in the treatment of periodontal disease in dogs.