

# 犬の環軸椎不安定症の診断および治療に関する研究

(Study on the diagnosis and surgical treatment for atlantoaxial instability in the dog)

高橋 文孝

日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科

(指導教員：原 康 教授)

平成 31 年 3 月

## 目次

第 1 章	序論	1
第 2 章	軸椎歯突起形成不全の診断に関する研究	
2-1	緒言	6
2-2	材料と方法	
2-2-1	供試犬	7
2-2-2	CT 検査と形態学的評価	8
2-2-3	DALR (Dens-to-Axis Length Ratio) の計測	8
2-2-4	DA (Dens Angle) の計測	9
2-2-5	統計処理	10
2-3	結果	
2-3-1	シグナルメント	10
2-3-2	AAI 非罹患 TBDs 群とビーグル犬の DALR の比較	10
2-3-3	AAI 非罹患 TBDs 群とビーグル犬の DA の比較	11
2-3-4	歯突起の無形成と分離	12
2-3-5	AAI 非罹患 TBDs 群と AAI 罹患 TBDs 群の DALR の比較	12
2-3-6	AAI 非罹患 TBDs 群と AAI 罹患 TBDs 群の DA の比較	13
2-4	考察	13



2-5	小括	16
第3章	環椎背弓の骨化不全の診断に関する研究	
3-1	緒言	22
3-2	材料と方法	
3-2-1	供試犬	24
3-2-2	CT 検査と形態学的評価	25
3-2-3	環椎背弓の形態学的評価	25
3-2-4	DAs と DALR	25
3-2-5	神経学的重症度	26
3-2-6	手術手技	27
3-2-7	統計処理	27
3-3	結果	
3-3-1	IODA の有無とシグナルメント	28
3-3-2	環椎背弓の形態学的評価	28
3-3-3	IODA 併発群と IODA 非併発群における手術時月齢	29
3-3-4	DALR の計測	29
3-3-5	IODA と DAs の併発状況	29
3-3-6	DAs の有無と手術時月齢	30
3-3-7	神経学的重症度と予後	30

3-4	考察	30
3-5	小括	33
第4章	犬の環軸関節の外科的固定手術法に関する研究	
4-1	緒言	41
4-2	材料と方法	
4-2-1	試験体の収集と作成	42
4-2-2	固定モデルの作成	43
4-2-3	試験方法	45
4-2-4	統計処理	46
4-3	結果	
4-3-1	検体サイズ	46
4-3-2	屈曲強度試験	47
4-3-3	回旋強度試験	47
4-3-4	固定モデルの評価	47
4-4	考察	47
4-5	小括	49

## 第 5 章 環軸関節の腹側固定手技が環軸関節の癒合に及ぼす影響に関する研究

5-1	緒言	57
5-2	材料と方法	
5-2-1	供試犬	59
5-2-2	麻酔プロトコール	59
5-2-3	手術手技	59
5-2-4	術後評価	61
5-2-5	CT 検査	62
5-2-6	組織学的評価	62
5-2-7	統計処理	63
5-3	結果	
5-3-1	シグナルメント	64
5-3-2	術後の神経学的検査	64
5-3-3	単純 X 線検査	64
5-3-4	環椎-軸椎腹側正中部の間隙の平均 CT 値	65
5-3-5	AAJ の肉眼的所見と組織学的評価	65
5-4	考察	66
5-5	小括	69

第 6 章	環軸椎不安定症罹患犬の外科治療における後頭骨-環椎オーバーラッピング の影響に関する研究	
6-1	緒言	81
6-2	材料と方法	
6-2-1	供試犬	83
6-2-2	神経学的重症度	83
6-2-3	麻酔プロトコール	83
6-2-4	CT 検査と形態学的評価	84
6-2-5	MRI 検査と形態学的評価	84
6-2-6	手術手技	85
6-2-7	術後評価	86
6-2-8	合併症	86
6-2-9	統計処理	86
6-3	結果	
6-3-1	シグナルメント	87
6-3-2	神経学的スコアと MRI 所見	87
6-3-3	臨床症状の発現から手術までの期間と術後追跡期間	88
6-3-4	治療予後	88
6-3-5	合併症	89
6-4	考察	90

6-5	小括	91
第7章	環軸椎不安定症罹患犬における後頭骨-環椎オーバーラッピングと脳室拡大に関する研究	
7-1	緒言	99
7-2	材料と方法	
7-2-1	供試犬	101
7-2-2	MRI および CT 検査における麻酔プロトコール	101
7-2-3	CT 検査と形態学的評価	102
7-2-4	MRI 検査と形態学的評価	102
7-2-5	統計処理	104
7-3	結果	
7-3-1	シグナルメント	104
7-3-2	後頭骨形成不全の評価	105
7-3-3	脊髄空洞症の評価	105
7-3-4	CC の評価	105
7-3-5	DC の評価	106
7-3-6	各脳室サイズの評価	106
7-4	考察	106

7-5	小括	111
-----	----	-----

第 8 章	総括	121
-------	----	-----

謝辞		124
----	--	-----

参考文献		125
------	--	-----

## 第1章 序論

環軸椎不安定症 (atlantoaxial instability; AAI) は、一般的に若齢のトイ犬種 (Toy-breed dogs; TBDs) が罹患することが多く、環軸関節 (atlantoaxial joint; AAJ) の動的な不安定症に伴い、頸髄領域における様々な程度の脊髄障害を引き起こす疾患である (Beaver DP, 2000; Denny HR, 1998; McCarthy RJ, 1995; Shores A, 2007; Thomas WB, 1991)。犬における AAI は、1967 年に Geary らにより初めて報告された (Geary JC, 1967)。本疾患は、無症候性であることもあるが、環椎または軸椎の先天的な形成異常 (歯突起の低形成や無形成、軸椎の椎体と歯突起の未癒合、歯突起の背側への角変形、蓋膜の断裂および環椎の骨化不全) や外傷 (骨折、靱帯断裂) の結果、AAJ の亜脱臼や脱臼を引き起こすと、一般的に急性の臨床症状 (頸部痛や四肢不全麻痺など) を呈する (Denny HR, 1998; Downey RS, 1967; Forterre F, 2015; Geary JC, 1967; Johnson SG, 1989; Ladds P, 1971; McCarthy RJ, 1995; Parry AT, 2010; Takahashi F, 2017; Takahashi F, 2018 a; Thomas WB, 1991; Watson AG, 1989; Zaki FA, 1980)。軸椎の変位に伴う歯突起による脊髄の圧迫が、AAI 罹患症例の臨床症状に一般的に影響を与えていると認識されている (Geary JC, 1967; McCarthy RJ, 1995; Sharp NJH, 2005)。

本疾患に対する治療としては、外科療法と保存療法があるが、神経学的異常を伴う症例、重度の頸部痛が認められる症例、そして、保存療法への反応が乏しい症例では、一般的に外科療法が推奨されている (Having ME, 2005; McCarthy RJ, 1995; Sharp NJH, 2005; Takahashi F, 2018 b)。本疾患に対する外科療法として、腹側安定化術と背側安定化術があるが、亜脱臼した AAJ を目視にて整復することが可能であり、手術の成功率が高く、手術に伴う死亡率が低く、更に再手術率が低い理由などにより、AAJ の腹側椎体固定術が一般的に広く実施されている (Aikawa T, 2013; Beaver DP, 2000; Denny HR, 1998; Hara Y,

2002; Knipe MF, 2002; Sanders SG, 2000; Schulz KS, 1997; Thomas WB, 1991)。腹側椎体固定術では、AAJ の関節軟骨を除去し、海面骨移植を行うことで、腹側椎体固定術の最終目的である AAJ の骨性癒合を促進することができる利点もある (Chambers JN, 1977; Hara Y, 2002; Sanders SG, 2000; Schulz KS, 1997)。また、背側減圧術に関しても、術前の画像所見に基づいて、必要あれば行うことも推奨されている (Cerde-Gonzalez S, 2010; Cerde-Gonzalez S, 2009 b; Nakamura N, 2000; Takagi S, 2005; Vermeersch K, 2004)。AAI 罹患症例の多くは、適切な AAJ の腹側椎体固定術を実施することができれば、一般的に良好な予後を得ることができる (Aikawa T, 2013; Beaver DP, 2000; Schulz KS, 1997; Sharp NJH, 2005; Shores A, 2007; Takahashi F, 2018 b; Thomas WB, 1991)。

しかし、外科療法を実施した AAI 罹患症例の一部では、術後に神経学的改善が認められない症例、神経学的状態の悪化が認められる症例、または死亡する症例が少なからず存在し、脳脊髄液の循環障害に影響することなどを要因として、AAI 以外の頭部上位頸椎接合部形成異常 (cranio cervical junction abnormality; CJA) の病態が関与していることが疑われることもある。近年の獣医療においては、MRI 検査および CT 検査が広く普及したことにより、AAI 罹患症例の多くで、Marino らにより提唱された様々な CJA の併発が術前に診断可能となっている (Marino DJ, 2012)。CJA とは、後頭骨から上位頸椎領域における先天性の形成異常により引き起こされる疾患群のことであり、キアリ様奇形、環椎-後頭骨不安定症、AAI、後頭骨-環椎-軸椎形成異常、後頭骨-環椎オーバーラッピング (atlantooccipital overlapping; AOO)、dorsal compression、小脳尾側圧迫、そして、歯突起形成不全などが含まれる。これらの様々な CJA の病態やそれらの因果関係は現状では不詳な部分が多く、その治療法は確立されていない。

以上の背景より、本研究では、CJA の病態との因果関係を交えながら、犬の AAI の診断および治療に関して、その一端を解明することを目的として、以下に示す第 2 章から



第 7 章までの検討を行った。まず、第 2 章では、AAI の病因として、最も一般的である歯突起形成不全に関して着目した。現状では、X 線検査、または CT 検査にて認められる軸椎の歯突起における骨化中心の形成異常や未癒合が、歯突起形成不全であると一般的には認識されている。しかし、明らかな歯突起の未癒合や分離骨片が存在する場合を除いて、獣医療における歯突起形成不全の明確な診断基準は存在しない。そこで、AAI を発症していない AAI 好発 TBDs、AAI 好発犬種ではない健常ビーグル犬および AAI を発症し外科手術を実施した AAI 好発 TBDs における頸椎 CT 画像を用いて、軸椎の歯突起の長さと角度を計測し、歯突起の詳細な評価を行うことと、その形態学的特徴を比較検討した。第 3 章では、AAI の病因として報告されている環椎の骨化不全のうち (Parry AT, 2010)、AAI 好発犬種である TBDs では報告が存在しない環椎背弓の骨化不全 (incomplete ossification of the dorsal neural arch of the atlas; IODA) に関して着目した。AAI 罹患臨床症例における CT 画像を詳細に評価すると、環椎背弓に骨欠損や骨の菲薄化を伴う症例が意外にも多く存在する。そこで、AAI に対して外科手術を実施した臨床症例に対する回顧的調査を実施し、AAI 罹患 TBDs における IODA の併発状況、疫学的特徴および外科的治療に対する予後に関して検討した。第 4 章では、AAI に対する外科療法として、確立された手技である AAJ の腹側椎体固定術におけるインプラントの力学的固定強度に関して着目した。AAI に対する様々な手術手技や AAI の病態に関する多くの報告は存在するが、我々が知る限り、生体力学的な報告は少ない。AAJ は軸椎の歯突起を中心とした回旋方向への可動性を備えており、AAI に対する腹側椎体固定術では、AAJ が骨性癒合するまでの間、屈曲負荷だけではなく、回旋負荷に抵抗できることが重要となる。そこで、犬の AAJ に対する 3 種類の外科的安定化法である、AAJ プレート固定法、ポリメチルメタクリレート (polymethylmethacrylate; PMMA) を使用した支持固定法および経関節固定法の力学的固定強度を比較検討した。第 5 章では、AAI に対する AAJ の腹側固定手技が

AAJ の癒合に及ぼす影響に関して着目した。AAI に対する AAJ の腹側安定化術の目的は、各種固定手技による AAJ の安定化であり、最終的に AAJ の骨性癒合を目標とする。しかし、我々の知る限り、実際の AAJ の癒合状態を組織学的に評価した報告はほとんど存在しない。そこで、今回の検討では、*in vitro* において、歯突起切除術による AAI 誘発モデルを作成したうえで、atlantoaxial plate を使用した APF (atlantoaxial plate fixation) 施術犬と PMMA を使用した PMF (PMMA fixation) 施術犬を作成した。その後、頸椎 CT 検査を行いながら、術後 7 ヶ月の経過を追跡したうえで、環椎-軸椎を採材し、AAJ の組織学的評価を実施した。第 6 章では、頭頸部接合部に異常のある犬の臨床症状や治療予後に影響を与える病態であると認識されている AOO に着目した (Cerda-Gonzalez S, 2009 a)。AOO 罹患犬における外科治療の少数例の報告は存在するものの (Cerda-Gonzalez S, 2009 a)、我々の知る限り、AOO 罹患犬における治療予後を評価した実際に有効な外科手技に関する大規模集団を対象とした研究報告は存在しない。また、AOO は CJA の中に含まれ、AAI 罹患症例において併発して認められることも少なくない。軸椎の変位に伴う歯突起による脊髄の圧迫が、AAI 罹患症例の臨床症状に一般的に影響を与えていると認識されていることから (Geary JC, 1967; McCarthy RJ, 1995; Sharp NJH, 2005)、AAI 罹患症例において、AOO の併発が認められている場合には、先に AAJ の安定化を優先的に実施すべきである。そこで、AAI 罹患犬における AAJ の腹側椎体固定術の予後に関して、AOO が与える影響について検討した。第 7 章では、AAI 罹患症例における AOO の併発の有無による術前の脳室サイズに着目した。AOO は、延髄の尾側部と頸髄の頭側部の圧迫、小脳延髄槽の圧迫および小脳尾側部の圧迫を引き起こすと認識されている (Cerda-Gonzalez S, 2009 a; Cerda-Gonzalez S, 2016)。更に、犬の CJA に起因した延髄頸髄接合部における脳脊髄液の循環障害によって、脊髄空洞症および水頭症が続発するとされている (Cerda-Gonzalez S, 2009 a; Cerda-Gonzalez S, 2010; Cerda-Gonzalez S, 2016; Dewey CW, 2013)。

AAI 罹患症例の外科療法後の予後は一般的に良好であるが、一部症例では、期待される予後が得られないことがあり、それらの症例における病因の解明が求められる。そこで、様々な CJA の病因を同時に評価することは困難であることから、本検討では、AAI 罹患犬における術前の脳室サイズに関して着目し、AOO が脳室サイズに与える影響について検討した。

## 第2章 軸椎歯突起形成不全の診断に関する研究

### 2-1 緒言

環軸椎不安定症 (atlantoaxial instability; AAI) は、小型の若齢犬において好発し、頸髄領域における様々な程度の脊髄損傷を引き起こす疾患である (Beaver DP, 2000; Denny HR, 1998; McCarthy RJ, 1995; Shores A, 2007; Thomas WB, 1991)。トイ犬種 (Toy-breed dogs; TBDs) におけるAAIは、Gearyらにより初めて報告された (Geary JC, 1967)。若齢のTBDsにおけるAAIは、環軸関節の先天性な形成異常 (歯突起の低形成や無形成、軸椎の椎体と歯突起の未癒合、歯突起の背側への角変形、蓋膜の断裂、環椎の骨化不全)、または後天的な外傷 (骨折、靱帯断裂) に伴う不安定症、亜脱臼、または脱臼に関連して起こる。つまり、様々な病因がAAIの発症に関わっている (Denny HR, 1998; Downey RS, 1967; Forterre F, 2015; Geary JC, 1967; Johnson SG, 1989; Ladds P, 1971; McCarthy RJ, 1995; Takahashi F, 2018 a; Thomas WB, 1991; Watson AG, 1989; Zaki FA, 1980)。また、近年は、小型犬における後頭骨から上位頸椎領域における複合した先天性の形成異常を表す頭部上位頸椎形成異常 (craniocervical junction abnormality; CJA) にAAIも含まれると認識されている (Marino DJ, 2012; Dewey CW, 2013)。

過去の回顧的研究では、AAIに罹患した小型犬およびTBDsの46頭中35頭(76%)において、歯突起形成不全が認められたとの報告がある (Beaver DP, 2000)。一般的にAAIの診断過程において、歯突起形成不全の有無に関して着目されている。軸椎には、7つの骨化中心が存在する (Geary JC, 1967; Watson AG, 1990)。歯突起には、2つの分離した骨化中心が存在し、前方の骨化中心は、歯突起の前方の1/4を形成し、もう一方の骨化中心は、歯突起の後方の3/4を形成する (Watson AG, 1990)。軸椎の歯突起は、発生過程において、環椎の椎体から分離する。出生時に歯突起の骨化中心はすでに形成されており、

軸椎の椎体部と生後 7～9 ヶ月で癒合する (Geary JC, 1967)。血流の障害が存在すると、少なくとも歯突起の中央部分における出生後の骨吸収を引き起こすことがあり、歯突起形成不全の原因となりうる (Watson AG, 1990)。X 線検査、または CT 検査にて認められる軸椎の歯突起における骨化中心の形成異常や未癒合が、歯突起形成不全であると一般的には認識されている。しかし、明らかな歯突起の未癒合や分離骨片が存在する場合を除いて、獣医療における歯突起形成不全の明確な診断基準は存在しない。そこで、今回の検討においては、軸椎の歯突起の長さや角度に着目し、これらの計測を行うことにより、歯突起形成不全を評価することを試みた。

本研究の目的は、AAI を発症していない AAI 好発 TBDs と AAI 好発犬種ではない健康ビーグル犬および AAI を発症し外科手術を実施した AAI 好発 TBDs における頸椎 CT 画像を用いて、歯突起の詳細な評価を行うことと、その形態学的特徴を比較検討することである。

## 2-2 材料と方法

### 2-2-1 供試犬

本研究では、2005 年 2 月から 2014 年 11 月までの間に日本獣医生命科学大学附属動物医療センターおよび YPC 東京動物整形外科病院にて、外科手術を行った AAI 罹患犬における医療記録を調査した。AAI と診断され、外科手術を実施した 153 頭のうち、術前に CT 検査を実施した上位 4 犬種（チワワ、トイプードル、ヨークシャーテリア、ミニチュアダックスフンド）を調査対象とした。対象母集団としては、AAI を発症し外科手術を実施した AAI 好発 TBDs の 80 頭（AAI 罹患 TBDs; チワワ 28 頭、トイプードル 20 頭、ヨークシャーテリア 20 頭、ミニチュアダックスフンド 12 頭）と MRI 検査および CT 検査を実施した臨床症例において、軸椎の歯突起による腹側からの脊髄圧迫所見、dorsal

compression (Cerde-Gonzalez S, 2015)、後頭骨-環椎オーバーラッピング (McRae DL, 1953) およびキアリ様奇形 (Marino DJ, 2012) を疑う所見が認められなかった AAI 好発 TBDs の 40 頭 (AAI 非罹患 TBDs; チワワ 10 頭、トイプードル 10 頭、ヨークシャーテリア 10 頭、ミニチュアダックスフンド 10 頭) および AAI 好発犬種ではない健常ビーグル犬 40 頭とした。健常ビーグル犬は、CT 検査を実施した後に、他目的のために、バルビツレート剤の投与により安楽死が実施された。安楽死は、日本獣医生命科学大学動物実験規定 (承認番号 46J-27) に準じて行った。

## 2-2-2 CT 検査と形態学的評価

CT 撮影には、東芝メディカルシステムズ株式会社製の 80 列/160 スライス CT Aquilion PRIME (TSX-303A) を使用した。本機のスキャン速度は、0.5s であり、スライス厚は 0.5mm、スライス間隔は 0.5mm であった。CT 撮影時の犬の保定には、Wedge 型保定器を使用し、全身麻酔下の犬の頭頸部を伸展させた状態で仰臥位に保定した。この際、頭部と頸椎および胸椎が回旋しないように粘着テープを使用し保定した。各々の犬における軸椎の形態学的評価は、画像処理ソフトウェア (Osirix DICOM Viewer) を用いて、各個体の CT 画像 DICOM データを 3D-MPR に再構築して実施した。CT 画像の描出条件は、Parry らの報告に準じて、WW 2500HU、WL 500HU とした (Parry AT, 2010)。

## 2-2-3 DALR (Dens-to-Axis Length Ratio) の計測

明らかな歯突起の未癒合や分離骨片が存在する場合を除いた歯突起形成不全を評価するために、まず、軸椎の歯突起の長さに着目した。AAI 罹患 TBDs の中には、軸椎の棘突起の形成異常のようなものを併発していることがある。我々の知る限り、軸椎の椎体における形成異常に関する報告は存在しないため、今回の検討においては、軸椎の椎体

長を基準として使用した。

CT 画像データから 3D-MPR に再構築した正中断像において、歯突起の長さとは軸椎の椎体長を計測するために、まず、歯突起の先端と軸椎の椎体背尾側を通る直線を引いた。次に、この直線と垂直に交わる歯突起腹側の基部を通る直線を引いた。歯突起の先端と歯突起腹側の基部までの長さを計測し、これを本検討における歯突起の長さとして定義づけた。同画像において、この 2 線の交点と軸椎の椎体背尾側点までの長さを計測し、これを本検討における軸椎の椎体長として定義づけた。そして、軸椎の椎体長に対する歯突起の長さの比率である DALR（軸椎歯突起長比; Dens-to-Axis Length Ratio）を計測した (Figure 2-1)。160 頭の対象犬 (AAI 罹患 TBDs 80 頭、AAI 非罹患 TBDs 40 頭、健常ビーグル犬 40 頭) の DALR に関して、AAI 非罹患 TBDs 群とビーグル群の比較、AAI 非罹患 TBDs 群の各 4 犬種とビーグル群の比較および AAI 非罹患 TBDs 群における犬種間の比較検討を実施した。更に、AAI 非罹患 TBDs 群と AAI 罹患 TBDs 群全体の DALR の比較および両群における各犬種間の DALR の比較検討を実施した。軸椎の椎体長を基準として使用したが、この測定の limitation として、歯突起の分離や変位がある犬では、CT 画像の矢状断像から測定することは困難であった。そのような症例では、分離した骨片と軸椎頭側部に残存した歯突起基部の長さを計測し、その合計を歯突起の長さとして、DALR を計測した。また、歯突起の無形成が認められる AAI 罹患 TBDs は、計測対象から除外した。

#### 2-2-4 DA (Dens Angle) の計測

歯突起の背側への角変形も AAI を引き起こす要因とされているため (McCarthy RJ, 1995; Thomas WB, 1991)、軸椎の歯突起の角度も歯突起形成不全を評価するために使用した。CT 画像データから 3D-MPR に再構築した正中断像において、DA を計測するために、

まず、軸椎の脊柱管床と平行かつ歯突起腹側の基部を通る直線を引いた。次に、同画像において、歯突起腹側の基部から歯突起先端を通る直線を引いた。この 2 本の直線が作る角度を計測し、これを本検討における DA として定義づけた (Figure 2-2)。対象犬の DA に関して、AAI 非罹患 TBDs 群とビーグル群の比較、AAI 非罹患 TBDs 群の各 4 犬種とビーグル群の比較および AAI 非罹患 TBDs 群における犬種間の比較検討を実施した。更に、AAI 非罹患 TBDs 群と AAI 罹患 TBDs 群全体の DA の比較および両群における各犬種間の DA の比較検討を実施した。また、歯突起の無形成や分離が認められる AAI 罹患 TBDs は、計測対象から除外した。

#### 2-2-5 統計処理

統計学的処理は、統計処理ソフト (SPSS version 23.0, IBM, Corp., Chicago IL, U.S.A.) を用いて行った。DALR と DA に関して、AAI 非罹患 TBDs 群とビーグル群の比較、AAI 非罹患 TBDs 群の各 4 犬種とビーグル群の比較、AAI 非罹患 TBDs 群と AAI 罹患 TBDs 群全体の比較、そして AAI 非罹患 TBDs 群と AAI 罹患 TBDs 群における各犬種間の比較検討には、対応のある Student t 検定を実施した。また、AAI 非罹患 TBDs 群における犬種間の比較検討は、Bonferroni の方法を用いて実施した。いずれも  $P < 0.05$  をもって有意であると判定した。

### 2-3 結果

#### 2-3-1 シグナルメント

今回の検討における 160 頭の対象犬の性別、月齢および体重に関する詳細な情報は、Table 2-1 に示した。



### 2-3-2 AAI 非罹患 TBDs 群とビーグル犬の DALR の比較

AAI 非罹患 TBDs 群とビーグル群の測定した DALR を比較検討したところ、AAI 非罹患 TBDs 群の平均 DALR は、 $0.40 \pm 0.007$  ( $\pm$  標準誤差)、ビーグル群の平均 DALR は  $0.40 \pm 0.005$  であり、両群の DALR に有意な差は認められなかった。次に、AAI 非罹患 TBDs 群における各 4 犬種とビーグル群の DALR をそれぞれ比較検討したところ、ヨークシャーテリアの平均 DALR ( $0.37 \pm 0.011$ ) はビーグル群の平均 DALR に比較して、有意に低値を示し ( $P=0.008$ )、ミニチュアダックスフンドの平均 DALR ( $0.43 \pm 0.010$ ) はビーグル群の平均 DALR に比較して、有意に高値を示した ( $P=0.010$ )。AAI 非罹患 TBDs 群のチワワの平均 DALR ( $0.40 \pm 0.017$ ) とトイプードルの平均 DALR ( $0.39 \pm 0.011$ ) は、ビーグル群の平均 DALR と比較して、有意な差は認められなかった。また、AAI 非罹患 TBDs 群における犬種間の DALR に関して比較検討したところ、ミニチュアダックスフンドは、ヨークシャーテリアに比較して、平均 DALR が有意に高値を示したが ( $P=0.012$ )、その他の犬種間では平均 DALR に有意な差は認められなかった。

### 2-3-3 AAI 非罹患 TBDs 群とビーグル犬の DA の比較

AAI 非罹患 TBDs 群とビーグル群の測定した DA を比較検討したところ、AAI 非罹患 TBDs 群の平均 DA ( $37.6 \pm 0.7^\circ$ ) は、ビーグル群の平均 DA ( $34.8 \pm 0.5^\circ$ ) に比較して、有意に高値を示した ( $P=0.003$ )。次に、AAI 非罹患 TBDs 群における各 4 犬種とビーグル群の DA をそれぞれ比較検討したところ、チワワの平均 DA ( $37.8 \pm 1.3^\circ$ ) とヨークシャーテリアの平均 DA ( $40.8 \pm 1.3^\circ$ ) はビーグル群の平均 DA に比較して、有意に高値を示した (チワワ、 $P=0.020$ ; ヨークシャーテリア、 $P=0.001$  未満)。AAI 非罹患 TBDs 群のトイプードルの平均 DA ( $35.8 \pm 0.8^\circ$ ) とミニチュアダックスフンドの平均 DA ( $36.1 \pm 1.9^\circ$ ) は、ビーグル群の平均 DA と比較して、有意な差は認められなかった。また、AAI 非罹

患 TBDs 群における犬種間の DA に関して比較検討したところ、犬種間における有意な差は認められなかった。

#### 2-3-4 歯突起の無形成と分離

80 頭の AAI 罹患 TBDs 群において、歯突起の無形成 (Figure 2-3) は、チワワ 28 頭中 6 頭、トイプードル 20 頭中 3 頭およびミニチュアダックスフンド 12 頭中 1 頭で認められた。その一方で、ヨークシャーテリア 20 頭においては全頭で歯突起の無形成は認められなかった。また、歯突起の分離は、チワワ 7 頭、トイプードル 8 頭、ヨークシャーテリア 8 頭およびミニチュアダックスフンド 4 頭で認められた。したがって、今回の検討では、歯突起の無形成のために、AAI 罹患 TBDs 群 10 頭を DALR の計測対象から除外し、歯突起の無形成、または歯突起の分離のために、AAI 罹患 TBDs 群 37 頭を DA の計測対象から除外した。

#### 2-3-5 AAI 非罹患 TBDs 群と AAI 罹患 TBDs 群の DALR の比較

AAI 非罹患 TBDs 群と AAI 罹患 TBDs 群の DALR の比較検討においては、AAI 非罹患 TBDs 群 40 頭（各犬種 10 頭）と AAI 罹患 TBDs 群 70 頭（チワワ 22 頭、トイプードル 17 頭、ヨークシャーテリア 20 頭およびミニチュアダックスフンド 11 頭）を対象とした。AAI 罹患 TBDs 群の平均 DALR ( $0.36 \pm 0.009$ ) は、AAI 非罹患 TBDs 群の平均 DALR ( $0.40 \pm 0.007$ ) に比較して、有意に低値を示した ( $P=0.001$ )。次に、各犬種間における AAI 非罹患 TBDs 群と AAI 罹患 TBDs 群の DALR をそれぞれ比較検討したところ、AAI 罹患 TBDs 群のチワワの平均 DALR ( $0.35 \pm 0.014$ ) は、AAI 非罹患 TBDs 群のチワワの平均 DALR ( $0.40 \pm 0.017$ ) と比較して、有意に低値を示した ( $P=0.049$ )。AAI 罹患 TBDs 群のトイプードルの平均 DALR ( $0.34 \pm 0.017$ ) は、AAI 非罹患 TBDs 群のトイプードルの平

均 DALR ( $0.39 \pm 0.011$ ) と比較して、有意に低値を示した ( $P=0.020$ )。その一方で、AAI 罹患 TBDs 群のヨークシャーテリアの平均 DALR ( $0.33 \pm 0.013$ ) は、AAI 非罹患 TBDs 群のヨークシャーテリアの平均 DALR ( $0.37 \pm 0.011$ ) に比較して、有意な差は認められなかったが、低値を示す傾向が認められた。また、AAI 罹患 TBDs 群のミニチュアダックスフンドの平均 DALR ( $0.44 \pm 0.044$ ) は、AAI 非罹患 TBDs 群のミニチュアダックスフンドの平均 DALR ( $0.43 \pm 0.010$ ) との間に有意な差は認められなかった。

#### 2-3-6 AAI 非罹患 TBDs 群と AAI 罹患 TBDs 群の DA の比較

AAI 非罹患 TBDs 群と AAI 罹患 TBDs 群の DA の比較検討においては、AAI 非罹患 TBDs 群 40 頭（各犬種 10 頭）と AAI 罹患 TBDs 群 43 頭（チワワ 15 頭、トイプードル 9 頭、ヨークシャーテリア 12 頭およびミニチュアダックスフンド 7 頭）を対象とした。AAI 罹患 TBDs 群の平均 DA ( $41.0 \pm 1.0^\circ$ ) は、AAI 非罹患 TBDs 群の平均 DA ( $37.6 \pm 0.7^\circ$ ) に比較して、有意に高値を示した ( $P=0.007$ )。AAI 罹患 TBDs 群の各犬種における平均 DA は、チワワ;  $41.2 \pm 1.3^\circ$ 、トイプードル;  $37.5 \pm 2.5^\circ$ 、ヨークシャーテリア;  $42.8 \pm 1.6^\circ$ 、ミニチュアダックスフンド;  $42.0 \pm 3.1^\circ$ であった。AAI 非罹患 TBDs 群の各犬種における平均 DA は、チワワ;  $37.8 \pm 1.3^\circ$ 、トイプードル;  $35.8 \pm 0.8^\circ$ 、ヨークシャーテリア;  $40.8 \pm 1.3^\circ$ 、ミニチュアダックスフンド;  $36.1 \pm 1.9^\circ$ であった。AAI 罹患 TBDs 群と AAI 非罹患 TBDs 群の各犬種間における平均 DA に有意な差は認められなかったが、全ての犬種において、AAI 罹患 TBDs 群の平均 DA は、AAI 非罹患 TBDs 群の平均 DA に比較して、高値を示す傾向が認められた。

#### 2-4 考察

今回の検討において、AAI 非罹患 TBDs 群と中型犬種である健常ビーグル群の平均

DALR に有意な差は認められなかった。この所見より、DALR が多くの犬種において、歯突起形成不全の共通した指標となりうる可能性があることが示唆された。しかし、AAI 非罹患 TBDs 群において、犬種毎の平均 DALR に有意な差が認められたことから、DALR は犬種毎に差が認められる可能性も示唆された。更に、AAI 非罹患 TBDs 群の平均 DALR に比較して、AAI 罹患 TBDs 群の平均 DALR は有意に低値を示し、これは AAI 罹患犬では、AAI 非罹患犬よりも歯突起が小さい傾向があることを示唆しているのかもしれない。本検討では、特に、この傾向がチワワとトイプードルにて、顕著に認められた。しかし、今回対象とした犬種の中において、ミニチュアダックスフンドに関しては、AAI 罹患群でも非罹患群でも DALR が最も高値を示した。このことから、ミニチュアダックスフンドの AAI に関しては、歯突起の低形成とは異なる病因が関わっているかもしれないことが示唆された。しかし、軟骨異栄養性犬種であるミニチュアダックスフンドの AAI の原因に関する情報はよくわかっていない。また、本検討における AAI 非罹患 TBDs 群と AAI 罹患 TBDs 群の 4 犬種間の比較検討では、AAI 罹患群のヨークシャーテリアの DA は、有意な差は認められなかったが、最も高値を示した。そして、AAI 罹患 TBDs 群の平均 DA は、ビーグル群と AAI 非罹患 TBDs 群の平均 DA よりも有意に高値を示した。以上の所見からは、DA が高値を示す歯突起の背側への角変形は、犬の AAI の発症過程に影響を与えうる可能性が示唆された。ビーグル犬と比較して、トイプードルとミニチュアダックスフンドの平均 DA に有意な差は認められなかったが、チワワとヨークシャーテリアでは、平均 DA がより大きい傾向が認められた。このことより、DA は犬種毎に異なる可能性があり、AAI の発症過程に関わっている可能性が示唆された。しかし、今回の検討では、成長期の若齢犬も対象に含まれており、DALR と DA の測定に関しては、成長における潜在的な影響を受けるかもしれないことを考慮しなくてはならない。

過去の報告において (Beaver DP, 2000; Denny HR, 1998; Geary JC, 1967; Thomas WB,

1991)、AAI 罹患症例では高率に歯突起の形成異常が認められたことが指摘されている。しかし、これらは各研究者の X 線検査所見からの主観的な評価によるものであり、統一した客観的指標をもとにしたものではない。Geary らは、AAI 罹患犬 10 頭中、歯突起の無形成、または分離が 9 頭で認められたと報告した (Geary JC, 1967)。Thomas らは、AAI 罹患犬 23 頭中、歯突起の無形成、または分離が 17 頭で認められ、更に、歯突起の背側への角変形が 2 頭で認められたと報告した (Thomas WB, 1991)。Denny らは、AAI 罹患犬 30 頭中、歯突起の形成異常が 29 頭で認められたと報告した (Denny HR, 1998)。Beaver らは、AAI 罹患犬 46 頭中、歯突起の無形成、または分離が 35 頭で認められたと報告した (Beaver DP, 2000)。本検討では、CT 画像における詳細な形態学的評価を行うことで、AAI 罹患 TBDs 群の 80 頭中 37 頭 (46.3%) において、歯突起の無形成、または分離が認められた。特に、今回の検討では、軸椎の椎体長に対する歯突起の長さの比率であり、歯突起形成不全の客観的指標になりうる DALR を計測することにより、歯突起の形成不全を評価した。過去の報告 (Beaver DP, 2000; Denny HR, 1998; Geary JC, 1967; Thomas WB, 1991) と比較して、本研究は最も大規模な母集団における調査である。本研究では、AAI 罹患 TBDs 群の 80 頭中 43 頭 (53.7%) において、歯突起の無形成、または分離が認められなかった。今後は、今回用いた測定法に基づいた歯突起の詳細な形態学的評価を行うことにより、より詳細な歯突起形成不全の診断が行いやすくなるかもしれない。また、歯突起の背側への角変形も AAI を発症する要因の一つであると認識されており (McCarthy RJ, 1995; Thomas WB, 1991)、歯突起の背側への角変形の認められる AAI 罹患症例では、歯突起切除術の実施を推奨する報告もある (Swaim SF, 1975)。軸椎の歯突起は、発生過程において、環椎の椎体から分離し、軸椎の椎体と生後 7~9 ヶ月齢で癒合すると認識されている (Geary JC, 1967)。現在までに、発育過程における歯突起の背側への角変形が生じる病態については不詳とされている。我々の経験に基づくと、角変形を含

めた歯突起の変形は、脊髄の圧迫を引き起こす可能性があるものであると考えられる。

本研究において、AAI 罹患 TBDs 群と AAI 非罹患 TBDs 群との間では、DALR と DA に有意な差が認められた。したがって、DALR と DA は、犬の AAI の発症を予測するための重要な要素になりうるかもしれない。また、犬種間においても DALR と DA に有意な差が認められたことから、DALR と DA は各犬種において分析する必要があり、これらを確認するためには、AAI が好発する TBDs の大規模集団で評価を行う必要がある。今回の検討の結果だけからでは、DALR と DA だけで、AAI の発症を予測することは不十分であり、AAI の発症には、歯突起形成不全以外にも環椎横靱帯の断裂や環椎の骨化不全などのような様々な要因が関わっていると考えられる。

AAI は、健常な TBDs に対して、深刻な問題をもたらすかもしれない疾患である。特定の犬種、または犬種毎に AAI の発症リスクを決定することができれば、臨床症例において、非常に役立つかもしれない。本研究における結果より、AAI が好発する TBDs では、DALR が低値を示し、そして、DA が高値を示す傾向があることが示唆され、これらの場合には、AAI が発症しやすい可能性がある。臨床の現場において、DALR が小さく、DA が大きい症例では、飼い主に頸部を強く引っ張らないように注意喚起する必要がある。また、これらの犬は、繁殖には不向きである可能性があることにも注意する。

## 2-5 小括

本研究では、AAI 罹患 TBDs、AAI 非罹患 TBDs、そして、健常ビーグル犬における歯突起の詳細な形態学的特徴を評価することを試みた。本研究の結果より、DALR が低値を示す場合には、歯突起形成不全の可能性が高いことが予想されるかもしれないが、DALR と DA だけでは、TBDs の AAI の発症を予測する十分な客観的指標にはならない。TBDs の AAI の発症に影響を与える様々な要因が存在するため、DALR と DA を含んだ

軸椎の齒突起の詳細な形態学的特徴の評価を大規模集団で行うことで、将来的な犬の AAI 発症リスクを予測する明確な基準を確立することに役立つ可能性が示唆される。

Table 2-1 Signalment of 80 AAI-predisposed TBDs with AAI, 40 AAI-predisposed TBDs without AAI (nonaffected TBDS), and 40 nonAAI-predisposed healthy Beagles.

Variable	Group		
	AAI-affected TBD	Nonaffected TBD	Beagle
Sex (No. of dogs)			
Sexually intact male	27	15	28
Castrated male	12	13	0
Sexually intact female	29	7	12
Spayed female	12	5	0
Age (month)			
Mean $\pm$ SD	40.6 $\pm$ 40.2	96.4 $\pm$ 44.5	10.5 $\pm$ 4.6
Median (range)	16.0 (5.0 – 149.0)	96.5 (6.0 – 180.0)	14.0 (11.0 – 24.0)
Weight (kg)			
Mean $\pm$ SD	2.5 $\pm$ 1.1	4.0 $\pm$ 1.9	10.5 $\pm$ 1.5
Median (range)	2.1 (1.0 – 7.0)	3.9 (1.5 – 8.9)	10.6 (7.6 – 14.0)



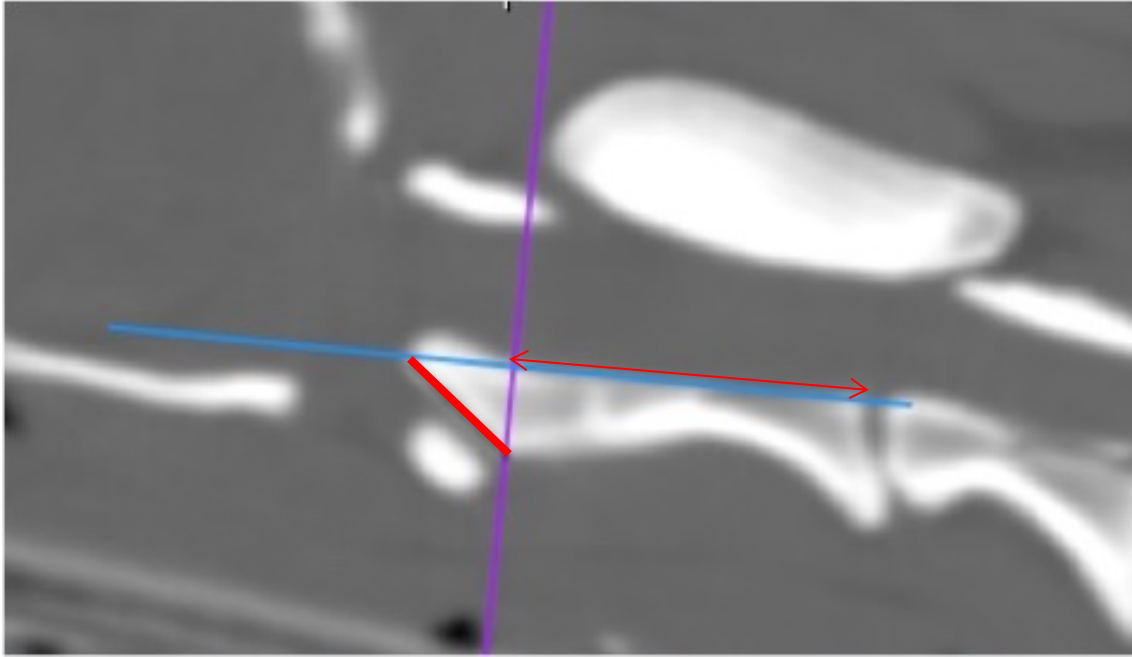


Figure 2-1 Median image of the axis of a Beagle reconstructed from CT images by 3D-MPR.

To determine the DALR, a line is first drawn passing through the tip of the dens and the dorsocaudal aspect of the body of the axis. Another line is then drawn perpendicular to the first, passing through the base of the ventral aspect of the dens. In this image, length of the dens (red line) is defined along the perpendicular line as the distance from the tip of the dens to the ventral base of the dens. Length of the body of the axis (arrow) is measured as the distance from the point of intersection of the 2 lines to the dorsocaudal aspect of the axis. Thus, DALR is defined as the ratio of the length of the dens to that of the axis body.

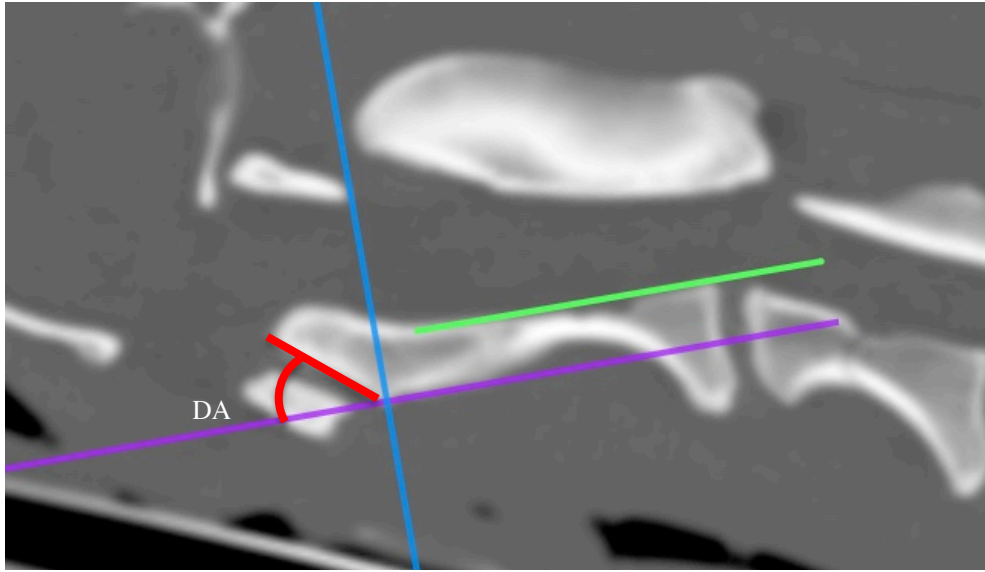


Figure 2-2 Median image of the axis of a Beagle reconstructed from CT images by 3D-MPR.

To calculate the DA, a line is first drawn parallel to the spinal canal floor of the axis, passing through the ventral base of the dens. Another line is drawn from the base of the ventral aspect of the dens to the tip of dens. The angle between these 2 lines is defined as the DA (red line).

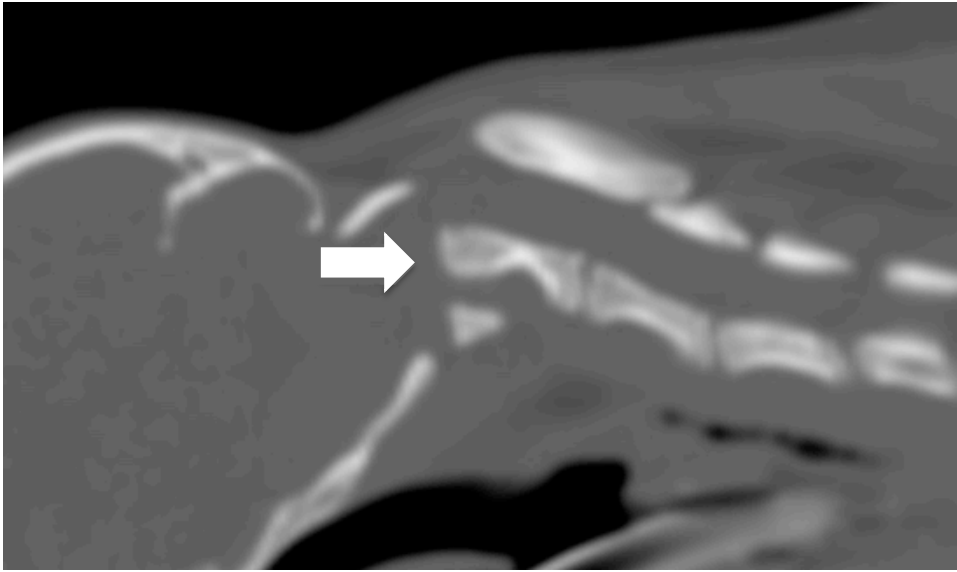


Figure 2-3 Median CT image of a Toy Poodle with AAI and aplasia of the dens.

The dens structure is not visible on the cranial side of the axis (arrow).

### 第3章 環椎背弓の骨化不全の診断に関する研究

#### 3-1 緒言

環軸椎不安定症 (atlantoaxial instability; AAI) は、一般的に若齢の小型犬種において好発し、頸髄の圧迫性損傷を引き起こす疾患である (Beaver DP, 2000; Denny HR, 1998; McCarthy RJ, 1995; Shores A, 2007; Thomas WB, 1991)。犬の AAI は、トイ犬種 (Toy-breed dogs; TBDs) において、1967 年に Geary らにより初めて報告された (Geary JC, 1967)。AAI の半数以上が 1 歳齢未満の若齢犬において好発すると報告されているが (McCarthy RJ, 1995)、中高齢での発症も散発して認められる (Takahashi F, 2018 a)。AAI は、環軸関節 (atlantoaxial joint; AAJ) の先天的な形成異常に関連することが多いと認識されており、様々な病因が AAI の発症に関わっている (Denny HR, 1998; Downey RS, 1967; Forterre F, 2015; Geary JC, 1967; Johnson SG, 1989; Ladds P, 1970; McCarthy RJ, 1995; Parry AT, 2010; Takahashi F, 2017; Takahashi F, 2018 a; Thomas WB, 1991; Watson AG, 1989; Zaki FA, 1980)。

Beaver らは、AAI 罹患犬 46 頭を対象とした回顧的調査により、その 76% に歯突起形成不全 (Dens Abnormalities; DAs) の併発が認められたと報告している (Beaver DP, 2000)。一般的に AAI の診断過程において、DAs の有無に関して着目されていることが多い。X 線画像または CT 画像にて確認される軸椎の歯突起における骨化中心の形成異常や未癒合が DAs であると一般的に認識されている。しかし、明らかな歯突起の未癒合や分離骨片が存在する場合を除いて、獣医療における DAs の明確な診断基準は存在しない。そこで、第 2 章において、DAs の客観的指標として、DALR (軸椎歯突起長比; Dens-to-Axis Length Ratio) を提唱した (Takahashi F, 2017)。第 2 章では、DALR が低値を示す場合には、DAs の疑いがあるとしている。DAs が疑われた場合、臨床的には無症状であったとしても、軽度な外傷に伴い、AAJ の亜脱臼が引き起こされる可能性が示唆される。その

理由として、DALR が低値を示し、DAs が疑われる場合には、環椎横靱帯の十分な制動効果を得ること困難であることが示唆されるためである。

DAs 以外にも AAI の病態の一因となりうる犬の環椎の骨化不全に関して、いくつかの報告がある (Owen MC, 2008; Parry AT, 2010; Warren-Smith CM, 2009)。環椎の骨化不全とは、環椎の 3 つの骨化中心での発生過程における椎弓背側の縫線、または椎体と椎弓の縫線での骨化異常である (Parry AT, 2010; Warren-Smith CM, 2009; Owen MC, 2008)。ビーグル犬では、生後 106 日までに背側正中の縫線は癒合し、生後 115 日までに腹側の縫線は癒合する (Evans HE, 1993; Watson AG, 1986)。Parry らは、環椎の形態学的特徴を明らかにするため、120 頭の犬の CT 画像を用いて回顧的調査を実施した (Parry AT, 2010)。この報告によると、4 ヶ月齢～13 歳齢 (中央値 4 歳齢) の 12 頭 (全体の 10%) に環椎の骨化不全が認められ、環椎の骨化不全は、猟犬に好発する傾向があると報告している。また、5 頭において環椎の骨化不全と AAI が併発して認められ、両者には強い相関関係があるとも報告している (オッズ比 35.0、95%信頼区間 7.0–175、 $P < 0.001$ )。環椎背弓の骨化不全 (incomplete ossification of the dorsal neural arch of the atlas; IODA) が存在する場合、背側環軸靱帯の付着部位が欠損、または脆弱化するため、AAJ に緩みが生じる可能性がある。しかし、歯突起が正常に存在する場合には、環椎横靱帯によって歯突起は正常な位置に保たれる (Owen MC, 2008; Warren-Smith CM, 2009)。ヒトにおける IODA は、単純な亀裂から完全な背弓の欠損まで 5 つの type に分類されており、その発生率は 3～5% であると報告されている (Currarino G, 1994; Gangopadhyay S, 2003)。これらのヒトのほとんどが、無症候性であるが、軽度な外傷により、例外として骨折や脊髄損傷などが起こることがある (Gangopadhyay S, 2003; Schrodell M, 2005; Schulze PJ, 1980)。ヒトでは、IODA に伴う骨の欠損部位には線維性結合組織が形成され、一般的に良好な安定性が保持されている (Currarino G, 1994; O'Sullivan AW, 2004; Sharma A, 2000)。AAI に罹患しやすい TBDs

では、DAs および環椎横靱帯の欠損などは比較的よく認められるが (McCarthy RJ, 1995; Watson AG, 1989)、我々の知る限り、これらの犬種における環椎の縫線における骨化不全に関する報告は存在しない (Parry AT, 2010)。しかし、我々の経験によると、これらの TBDs の AAI 罹患臨床症例において、CT 画像を詳細に評価すると、環椎背弓に骨欠損や骨の菲薄化を伴う症例が意外にも多く存在する。

今回の検討の目的は、AAI に対して外科手術を実施した臨床症例に対する回顧的調査を実施し、IODA の疫学のおよび形態学的特徴に関して明らかにし、IODA 併発症例における AAI の術後の予後を評価することである。

## 3-2 材料と方法

### 3-2-1 供試犬

2005 年 2 月から 2016 年 4 月までの間に日本獣医生命科学大学附属動物医療センターおよび YPC 東京動物整形外科病院にて、AAI に対する外科手術を行った犬 167 頭の医療記録を調査した。これらの犬は、MRI および CT 検査所見に基づいて、AAI の診断が行われた。今回の検討では、これらの犬のうち、術後の追跡調査が可能であった 11 犬種 106 頭を対象とした。対象犬における術前の CT 画像より、IODA の併発の有無を調査し、対象犬を IODA 併発群と IODA 非併発群に分類した。更に、IODA 併発群の犬は、骨化不全の認められる背弓の部位に基づいて、IODA 頭側群、IODA 中央群、そして IODA 尾側群にそれぞれ分類した。対象犬における医療記録より、犬種、性別、手術時の月齢と体重、術前および術後の神経学的重症度に関して調査した。AAI の主要な病因となりうる DAs の併発の有無に関しても CT 画像より評価した。この評価により、対象犬は、DAs 併発群と DAs 非併発群にも分類した。

### 3-2-2 CT 検査と形態学的評価

CT 撮影には、80 列/160 スライス CT Aquilion PRIME (TSX-303A, Toshiba Medical Systems Co., Otawara, Japan) を使用した。本機のスキャン速度は、0.5s であり、スライス厚は 0.5mm、スライス間隔は 0.5mm であった。CT 検査は、頭頸部を伸展させた状態で、両前肢を尾側へ牽引し、仰臥位に保定し、全身麻酔下にて撮影を行った。撮影のポジショニングには、頭部と頸椎と胸椎が回旋しないように、Wedge 型保定器と粘着テープを使用した。環椎の形態学的評価は、画像処理ソフトウェア (Osirix DICOM Viewer) を用いて、各個体の CT 画像 DICOM データを 3D-MPR に再構築して実施した。CT 画像は、Parry ら (Parry AT, 2010) と Rivero ら (Rivero MA, 2009) の報告に準じて、骨条件 (WW 2500HU、WL 500HU)、または軟部組織条件 (WW 658HU、WL -14HU) で画像解析を実施した。

### 3-2-3 環椎背弓の形態学的評価

対象犬における環椎背弓の形態学的評価のため、まず CT 画像を軟部組織条件における 3D-MPR に再構築した矢状断像にて、環椎背弓の 3 点 (最頭側点、中央点、最尾側点) を決定した (Figure 3-1)。その後、同画像において、これらの 3 点における横断像を骨条件にて評価し、各々の環椎背弓の正中領域における CT 値を測定した (Figure 3-2)。環椎背弓は、皮質骨を中心とした構造をしており、CT 値による骨質診断の分類である Sogo の分類 (Sogo M, 2012) における D3a (CT 値 600-850 HU) よりも CT 値が低いもの (CT 値 600HU 未満) を、本検討においては、骨の形成不全を伴う IODA と定義した。

### 3-2-4 DAs と DALR

明らかな歯突起の未癒合や分離骨片が存在する場合を除いて、獣医療における DAs の明確な診断基準は存在しないため、第 2 章において、DAs の客観的指標として、DALR

を提唱した (Takahashi F, 2017)。第 2 章では、2005 年 2 月から 2014 年 11 月までの間に我々の施設にて、AAI に対する外科手術を行った犬 153 頭の医療記録を調査した。これらの犬のうち、上位 4 犬種（以下、AAI 好発犬種）であるチワワ 28 頭、トイプードル 20 頭、ヨークシャーテリア 20 頭、そしてミニチュアダックスフンド 12 頭を対象とした。更に、AAI 非罹患好発犬種 40 頭（チワワ、トイプードル、ヨークシャーテリア、ミニチュアダックスフンド各 10 頭）と AAI 好発犬種ではない健常ビーグル犬 40 頭も対象とした。DALR は、軸椎の椎体長に対する歯突起長の比率として計測した。本検討より、DALR が低値を示す場合には、DAs の可能性が高いことが示唆された。本検討における DAs とは、歯突起が無形成の症例、分離骨片が存在する症例、または歯突起の低形成を疑う症例（各犬種における DALR の平均値の 95%信頼区間未満のもの（チワワ、トイプードル; 0.36 未満、ヨークシャーテリア; 0.34 未満、ミニチュアダックスフンド; 0.40 未満、ビーグル犬; 0.39 未満））と定義した (Takahashi F, 2017)。第 2 章では、DALR に関しては、AAI 好発犬種である小型犬種とビーグル犬との間に有意な差は認められなかったと報告した (Takahashi F, 2017)。よって、チワワ、トイプードル、ヨークシャーテリア、ミニチュアダックスフンド以外の犬種に関しては、ビーグル犬の DALR の平均値の 95%信頼区間を適応した。歯突起の分離骨片や変位が認められた犬では、分離骨片の長さで軸椎の頭側部に残った歯突起の長さを計測し、DALR の算出時に、この 2 つの長さの合計を歯突起長とした。なお、歯突起の無形成の症例は、DALR の測定対象からは除外した。

### 3-2-5 神経学的重症度

対象犬に対して、術前および術後の検診時に神経学的検査を実施した。神経学的重症度に関しては、Stalin らの分類に基づいてスコアリングを行い (Stalin C, 2015)、グレード 0; 神経学的異常なし、グレード 1; 頸部痛±軽度な運動失調、グレード 2; 歩行可能な中



程度から重度の運動失調、または不全麻痺、グレード 3; 歩行不能な四肢不全麻痺、グレード 4; 四肢麻痺、グレード 5; 死亡、または安楽死とした。今回の検討における回復とは、神経学的検査により、神経学的重症度が術前よりも改善し、痛みなく歩行が可能となった症例と定義した。具体的には、グレード 0-2 の症例では、痛みなくほぼ正常な歩行が可能となった症例、グレード 3-4 の症例では、軽度なふらつきや歩様失調が残存していたとしても、痛みなく歩行が可能となった症例を回復と判断した。

### 3-2-6 手術手技

対象犬は、全身麻酔下にて、頭頸部を伸展させて、仰臥位に保定した。下顎は頭側方向へ、前肢は尾側方向へ軽く牽引して保定した。AAJ の腹側椎体固定術は、Schulz ら (Schulz KS, 1997) と Shores ら (Shores A, 2007) の方法に準じて実施した。

### 3-2-7 統計処理

統計学的処理は、統計処理ソフト (SPSS version 23.0, IBM, Corp., Chicago IL, U.S.A.) を用いて行った。IODA 併発全体群、または IODA 併発各群 (頭側群、中央群、尾側群) と IODA 非併発群における手術時月齢および CT 値の比較検討、IODA 併発全体群と IODA 非併発群における体重および DALR の比較検討、DAs 併発群と DAs 非併発群の手術時月齢の比較検討、IODA 併発群と IODA 非併発群の脊髄障害の重症度の比較検討に関しては、Mann-Whitney の U 検定を用いた。また、DAs 併発群と DAs 非併発群における IODA の併発の有無に関する比較検討、および IODA 併発群と IODA 非併発群の AAI 術後の予後に関しては、 $\chi^2$  検定を用いた。いずれも  $P < 0.05$  をもって有意と判定した。

## 3-3 結果

### 3-3-1 IODA の有無とシグナルメント

対象犬 106 頭について、環椎背弓の頭側部、中央部、尾側部における CT 画像の横断像において、その正中領域の CT 値を計測した。測定した CT 値より、IODA の併発の有無に関して評価したところ、75 頭で IODA が認められ（IODA 併発群）、31 頭で IODA が認められなかった（IODA 非併発群）。IODA 併発群における犬種の内訳は、ヨークシャーテリア 21 頭、チワワ 20 頭、トイプードル 18 頭、雑種犬 6 頭、ポメラニアン 3 頭、シーザー 2 頭、マルチーズ 2 頭、ミニチュアダックスフンド 1 頭、狆 1 頭、キャバリアキングチャールズスパニエル 1 頭であった。IODA 非併発群における犬種の内訳は、ミニチュアダックスフンド 12 頭、チワワ 9 頭、トイプードル 5 頭、ヨークシャーテリア 3 頭、シーザー 1 頭、パピヨン 1 頭であった。対象犬 106 頭の性別、月齢および体重に関する詳細な情報は、Table 3-1 に示した。IODA 併発群と IODA 非併発群における手術時月齢に関して、有意な差は認められなかった（ $P=0.867$ ）。IODA 非併発群の体重は、IODA 併発群のものより有意に重かった（ $P=0.002$ ）。

### 3-3-2 環椎背弓の形態学的評価

IODA 併発群 75 頭における環椎背弓の頭側部、中央部、尾側部のうち、どの部分に骨化不全が存在するかを調査したところ、頭側部に骨化不全が認められものは 59 頭（IODA 頭側群）、中央部が 39 頭（IODA 中央群）、尾側部が 28 頭（IODA 尾側群）であった。骨化不全が 1 箇所でのみ認められたのは 35 頭であり、2 箇所では 29 頭であり、3 箇所全てで認められたのは 11 頭であった。IODA 併発群と IODA 非併発群における環椎背弓の頭側部、中央部、尾側部における正中領域の CT 値に関しては、Table 3-2 に示した。

### 3-3-3 IODA 併発群と IODA 非併発群における手術時月齢

環椎背弓を 3 等分した IODA 併発各群と IODA 非併発群の AAI の手術時月齢を比較したところ、IODA 中央群の手術時月齢は、IODA 非併発群に比較して、有意に高値を示した ( $P=0.049$ , Table 3-3)。IODA 頭側群、および IODA 尾側群の手術時月齢は、IODA 非併発群との間に有意な差は認められなかった (IODA 頭側群,  $P=0.865$ ; IODA 尾側群,  $P=0.726$ )。

### 3-3-4 DALR の計測

CT 画像より DAs の有無に関して評価を実施したところ、対象犬 106 頭中 11 頭で歯突起の無形成が認められ、38 頭で歯突起の分離骨片が認められた。歯突起の無形成が認められた犬は、DALR の計測対象からは除外したため、IODA 併発群の 67 頭と、IODA 非併発群の 28 頭を DALR の測定対象とした。歯突起が無形成であった症例を除外した対象犬 95 頭における平均 DALR は、0.41 (0.07~0.87、中央値 0.39、標準偏差 0.12) であった。IODA 併発群 (0.07~0.87、平均 0.40、中央値 0.38、標準偏差 0.12) と IODA 非併発群 (0.24~0.77、平均 0.44、中央値 0.40、標準偏差 0.12) の DALR に関して、有意な差は認められなかった ( $P=0.163$ )。

### 3-3-5 IODA と DAs の併発状況

対象犬 106 頭中 70 頭 (66.0%) において、DAs の併発が認められ (DAs 併発群)、36 頭 (34.0%) では DAs の併発が認められなかった (DAs 非併発群)。DAs 併発群の中で IODA は、70 頭中 51 頭 (72.9%) で認められ、DAs 非併発群では、36 頭中 24 頭 (66.7%) で IODA の併発が認められたが、両群間において IODA の併発率に有意な差は認められなかった ( $P=0.507$ )。また、IODA 非併発群において 31 頭中 19 頭 (61.3%) で DAs の併発が

認められたが、31 頭中 12 頭では、IODA も DAs も認められなかった。

### 3-3-6 DAs の有無と手術時月齢

DAs 併発群の平均手術時月齢は、35.5 カ月齢（5～149 カ月齢、中央値 12.0 カ月齢、標準偏差 41.4 カ月齢）であり、DAs 非併発群の平均手術時月齢である 60.1 カ月齢（8～154 カ月齢、中央値 60.0 カ月齢、標準偏差 44.0 カ月齢）よりも、有意に低値を示した（ $P=0.001$  未満）。また、DAs の併発は、IODA 頭側群の 59 頭全てで認められ、IODA 中央群では 39 頭中 32 頭、IODA 尾側群では 28 頭中 19 頭で認められた。

### 3-3-7 神経学的重症度と予後

AAJ の腹側椎体固定術前の神経学的重症度は、IODA 併発群では平均グレード 2.5 であり、IODA 非併発群では平均グレード 2.3 であり、術後の神経学的重症度は、IODA 併発群では平均グレード 0.4 であり、IODA 非併発群では平均グレード 1.1 であった。IODA 併発群と IODA 非併発群における AAJ の腹側椎体固定術の術前および術後の神経学的重症度に関して、両群間に有意な差は認められなかった（術前  $P=0.806$ 、術後  $P=0.142$ ）。AAI に対する術後の回復率は、IODA 併発群では 94.7%（71 頭/75 頭）であり、IODA 非併発群の 71.0%（22 頭/31 頭）に対して、有意に高値を示した（ $P=0.001$ , Table 3-4）。IODA 併発群では、術後 7 日以内に 2 例が呼吸不全のため死亡した。IODA 非併発群では、術後 10 日以内に 2 例が呼吸不全のため死亡し、1 例は入院中に誤嚥性肺炎のため死亡し、別の 1 例は術後 1 カ月で重責発作のため死亡した。

## 3-4 考察

軸椎の歯突起には、AAJ の安定化に大きく関与している歯尖靱帯、翼状靱帯および環

椎横靱帯が付着しており、DAs は AAI の発症に大きく関わっていると一般的に認識されている。DAs 以外にも AAI の発症には様々な病因が関わっていると認識されており、その中でも環椎の骨化不全は、AAI と強い相関関係があることが報告されている (Parry AT, 2010)。我々の知る限り、これまでの報告において、AAI に罹患しやすい TBDs における環椎の骨化不全に関する報告は存在しない。しかし、今回の検討において、TBD を中心とした AAI 罹患臨床症例の CT 画像を回顧的に評価したところ、環椎背弓に骨の形成不全を伴う IODA 併発症例が 70.8% (75 頭/106 頭) で認められた。環椎の背弓構造は薄いため、IODA の CT 値の測定領域を正確に決定することは困難であった。着目した領域を円でポイントすると、測定領域に隣接した軟部組織を含んでしまい、結果として、IODA の CT 値が低くなってしまう可能性がある。そこで、今回の検討では、環椎背弓の最頭側、中央、最尾側の 3 点をポイントし、最も高い CT 値の点で測定を実施した。

AAI 罹患症例における IODA の併発は、ヨークシャーテリア、チワワ、トイプードルで多く認められたが、ミニチュアダックスフンドでは 13 例中 1 例でのみ IODA の併発が認められた。ミニチュアダックスフンドに関しては、IODA の併発は稀であり、正常な環椎背弓構造を有していることが多いことが明らかとなった。IODA が存在する場合には、AAI に対する外科的治療法の一つである背側安定化術は十分な制動効果が得られないことから適応にならないことが示唆される。しかし、正常な環椎背弓構造を有する AAI 罹患ミニチュアダックスフンドでは適応となる可能性も考えられる。今回の検討では、IODA を併発した AAI 罹患犬の特徴に関して、環椎背弓を頭側部、中央部、尾側部に 3 等分して、各々における IODA の併発の有無を評価した。これら各群の AAI の手術時月齢を評価したところ、中央部に骨化不全が存在する場合、IODA 非罹患群に比較して、AAI の手術時月齢が高い結果が得られた。このことより、環椎背弓の中央部に骨化不全が存在する場合、背側環軸靱帯の制動効果が十分に得られず、歯突起に付着する靱帯群

に過度の張力負荷が慢性的に発生し続ける可能性が示唆される。これらの過度の張力負荷は、これらの靱帯群の二次的な変性あるいは断裂を誘発し、中高齢での AAI の発症を引き起こしている可能性があることが示唆された。

IODA は、出生後における環椎の椎弓背側の縫線における骨化異常と認識されている (Owen MC, 2008; Parry AT, 2010; Warren-Smith CM, 2009)。本検討の結果より、そのメカニズムは不詳ではあるが、椎弓背側の縫線の癒合過程は、頭側部、中央部、尾側部で差が認められた。その中でも最も頭側部における骨化不全が多く認められたことは、その発生過程において、後頭骨-環椎接合部における他の形成異常（後頭骨形成不全、後頭骨-環椎不安定症、後頭骨-環椎オーバーラッピングなど）の影響を受けている可能性も示唆された。また、IODA を併発している AAI 罹患犬は、併発していない AAI 罹患犬よりも、体格が小さい傾向が認められた。更に、DAs を併発している AAI 罹患犬では、過去の報告 (Beaver DP, 2000) と同様に、DAs 非併発群よりも若齢で AAI に対する手術を実施していた傾向が認められたが、今回の検討において、DAs と IODA との間には、相関関係は認められなかった。本検討の対象犬では、IODA と DAs の両方が併発していた症例は約 50%存在し、IODA もしくは DAs のどちらかが併発していた症例は約 20%であった。12 症例（全体の 11.3%）では、DAs も IODA も併発せずに AAI の発症が認められた。環椎横靱帯の欠損なども AAI の発症要因となることが知られていることから (Watson AG, 1989)、これらの症例では DAs および IODA 以外の要因が関与している可能性も示唆された。

本検討より、IODA の併発の有無と主観的な神経学的重症度により決定される脊髓障害の重症度に関連性は認められなかった。IODA の併発の有無に関わらず、AAJ の腹側椎体固定術を実施することで、AAI 罹患犬における術後の脊髓障害の重症度の改善が認められた。しかし、IODA 非併発群の方が術後の回復率が低い結果が得られたことに関して

は、水頭症や脊髄空洞症を含む他の頭部上位頸椎接合部形成異常（craniocervical junction abnormality; CJA）の病態が関与している可能性も示唆された。例えば、術後1ヵ月で重責発作のため死亡した IODA 非併発群の犬は、術前の MRI 画像より、対象犬の中で側脳室が最も大きく拡大していた。この犬のように、顕著な脳室拡大が認められた場合には、脳室腹腔短絡術（ventriculoperitoneal shunt; VP シヤント術）は有効かもしれない（Hoerlein BF, 1978）。

今回の検討の limitation として、IODA の併発が AAI の病因であるのであれば、AAI に罹患していない TBDs よりも AAI に罹患している TBDs において、IODA の併発がより多く認められることを確認するためのコントロール群が存在しないことである。もう一つとして、今回の検討は、臨床症例における回顧的評価であるため、骨化が不完全である環椎背弓の組織学的評価が実施できていないことである。

### 3-5 小括

今回の検討より、TBD を中心とした AAI 罹患症例では、DAs 以外にも IODA が多くの症例で併発していることが明らかとなった。特に、環椎背弓の中央部に骨化不全が存在する場合には、AAI の手術時年齢が中高齢である傾向があり、IODA は中高齢で発症する AAI の病因の一つとなっていることが推察された。AAI を含んだ CJA の病態には様々な病因が関与しているが、これらの詳細な病態は解明されていない。今後、DAs や IODA だけでなく、犬の CJA に関わる様々な病因に関して検討していく必要がある。

Table 3-1 Demographic information for 106 dogs with AAI that did or did not have evidence of IODA on preoperative CT images and subsequently underwent atlantoaxial ventral fixation.

Variable	Group	
	IODA (n=75)	Non-IODA (n=31)
Sex (No. of dogs)		
Sexually intact male	22	10
Castrated male	16	3
Sexually intact female	26	12
Spayed female	11	6
Age (month)		
Mean $\pm$ SD	44.9 $\pm$ 45.7	41.6 $\pm$ 39.1*
Median	19.0	17.5
Range	5.0 – 154.0	5.0 – 125.0
Weight (kg)		
Mean $\pm$ SD	2.3 $\pm$ 1.2	3.0 $\pm$ 1.3†
Median	2.0	3.0
Range	1.0 – 9.0	1.0 – 7.0

\*Mean value for the non-IODA group was significantly (P=0.867) different from that for the IODA group. †Mean value for the non-IODA group was significantly (P=0.002) different from that for the IODA group.



Table 3-2 Comparison of the CT values in the midline region of the cranial, central, and caudal portions of the dorsal neural arch of the atlas in the dogs with and without IODA in Table 3-1.

Group	Portion of the dorsal arch of the atlas		
	Cranialmost	Central	Caudalmost
IODA (n = 75)			
Mean $\pm$ SD	374.0 $\pm$ 119.5 <sup>a</sup>	376.4 $\pm$ 112.9 <sup>b</sup>	305.0 $\pm$ 142.2 <sup>c</sup>
Median	384.0	378.0	309.0
Range	60.0-593.0	85.0-582.0	39.0-586.0
Non-IODA (n = 31)			
Mean $\pm$ SD	1093.0 $\pm$ 322.9 <sup>a</sup>	1358.8 $\pm$ 435.1 <sup>b</sup>	1338.8 $\pm$ 396.1 <sup>c</sup>
Median	1046.0	1331.1	1295.0
Range	655.0–1912.0	787.0–2484.0	808.0-2476.0

Computed tomography values of the midline region were measured in transverse CT images (obtained with a bone window setting) at the cranialmost, central, and caudalmost portions of the dorsal arch of the atlas in 106 dogs. The bone window setting had a window width of 2,500 HU and a window level of 500 HU. Dogs were classified as having IODA when the CT value of the midline region of the dorsal arch of the atlas in any of the 3 portions was < 600 HU.

<sup>a,b,c</sup> Values with the same superscript letter differ significantly (each  $P < 0.001$ ).

Table 3-3 Comparison of age at the time of surgery for AAI among the IODA subgroups (IODA-cranial [n=59], IODA-central [n=39], and IODA-caudal [n=28] groups) and the non-IODA group (n=31) of dogs with AAI in Tables 3-1 and 3-2.

Group	Subgroup	Age (month)		
		Mean $\pm$ SD	Median	Range
IODA	IODA-cranial	42.2 $\pm$ 45.2	14.0	5.0-154.0
	IODA-central	61.9 $\pm$ 48.9*	49.0	5.0-154.0
	IODA-caudal	46.3 $\pm$ 45.8	27.5	6.0-149.0
Non-IODA	—	41.6 $\pm$ 39.1*	17.5	5.0-125.0

\*The age at time of surgery for the IODA-central group was significantly (P=0.049) higher than that of the non-IODA group. There were 75 dogs in the IODA group. In 35 dogs, incomplete ossification was present in only 1 portion of the dorsal arch of the atlas, in 29 dogs it was present in 2 portions, and in 11 dogs it was present in all 3 portions.

— = Not applicable.

Table 3-4 Neurological assessment of spinal cord injury before and after ventral fixation of the atlantoaxial joint in the dogs with and without IODA in Table 3-1.

Group	Preoperative neurologic grade	No. of dogs	Postoperative neurologic outcome		
			Recovered	No improvement	Died
IODA	0	6	6	0	0
	1	11	11	0	0
	2	33	31	2	0
	3	11	10	0	1
	4	14	13	0	1
<b>Total</b>		<b>75</b>	<b>71</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
Non-IODA	0	3	3	0	0
	1	4	3	0	1
	2	14	12	1	1
	3	6	3	3	0
	4	4	1	1	2
<b>Total</b>		<b>31</b>	<b>22</b>	<b>5</b>	<b>4</b>

For each dog, the severity of neurologic abnormalities before and after ventral fixation of the

atlantoaxial joint was graded according as follows: 0 = normal, 1 = neck pain with or without mild ataxia, 2 = ambulatory with moderate-to-severe ataxia or paresis, 3 = nonambulatory tetraparesis, 4 = tetraplegia, and 5 = death (or euthanasia). Recovery was defined as an improvement in neurological status as determined by neurological examination findings, compared with neurological status before surgery, and a regained ability to walk without signs of pain. Dogs with neurological grades of 0 to 2 were considered to have recovered when normal walking without pain was achieved, and those with grades of 3 or 4 were considered to have recovered when pain-free walking was possible, although mild ataxia or wobbling may have persisted.

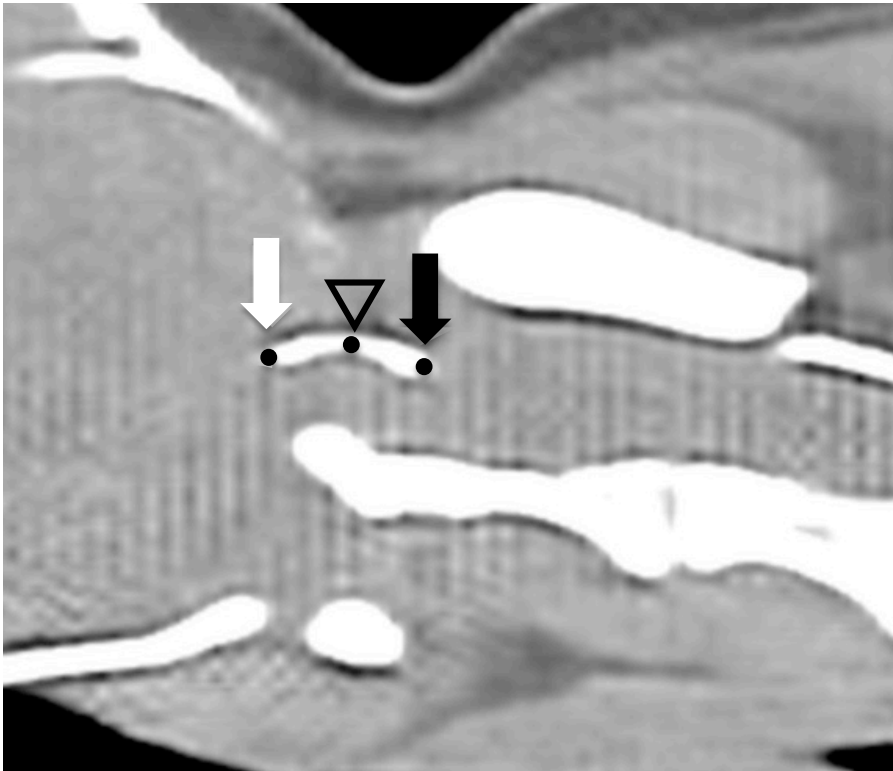


Figure 3-1 Representative sagittal image (derived via 3D-MPR of CT images obtained with a soft-tissue window setting) of the AAJ of a 120-month-old sexually intact male Yorkshire Terrier with AAI. The soft-tissue window setting had a window width of 658 HU and a window level of -14 HU. For morphological assessment of the dorsal neural arch of the atlas, the cranialmost portion (white arrow), the central portion (arrow head), and the caudalmost portion (black arrow) were identified in the sagittal image. The same image was subsequently reassessed with a bone window setting.

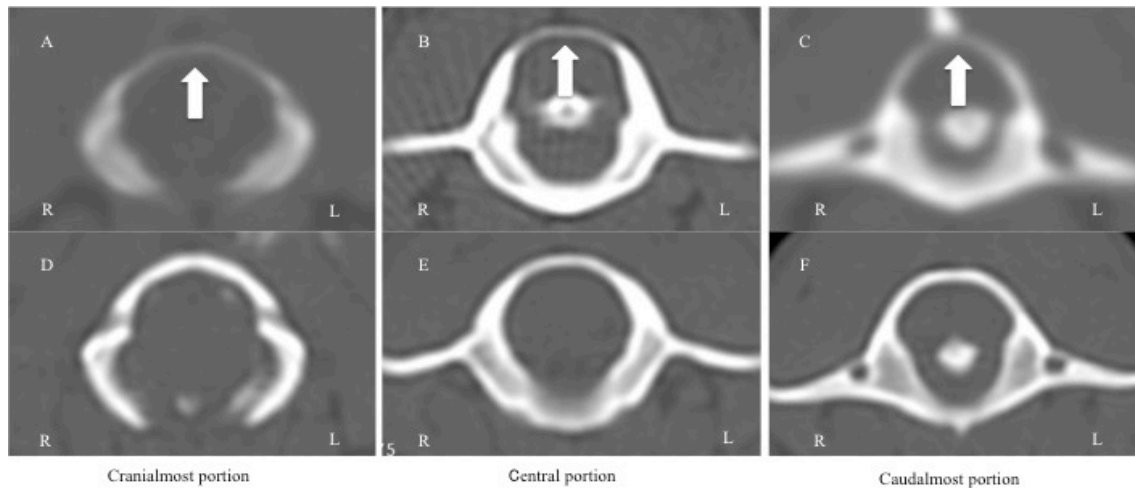


Figure 3-2 Representative transverse images (derived via 3D-MPR of CT images obtained with a bone window setting) of the cranialmost (A and D), central (B and E), and caudalmost (C and F) portions of the atlas in 6 dogs with AAI. The bone window setting had a window width of 2,500 HU and a window level of 500 HU. Dogs were classified as having IODA when the CT value of the midline region of the dorsal arch of the atlas in any of the 3 portions (arrow) was  $< 600$  HU. A—Image obtained from a 66-month-old castrated male Chihuahua with AAI and incomplete ossification of the cranialmost portion of the dorsal neural arch of the atlas (assigned to the IODA-cranial group). The CT value of the midline region of the dorsal arch of the atlas is 247 HU. B—Image obtained from a 122-month-old sexually intact male Yorkshire Terrier with AAI and incomplete ossification of the central portion of the dorsal neural arch of the atlas (assigned to the IODA-central group). The CT value of the midline region of the dorsal arch of the atlas is 325 HU. C—Image obtained from an 89-month-old spayed female Maltese with AAI and incomplete ossification of the caudalmost portion of the dorsal neural arch of the atlas (assigned to the IODA-caudal group). The CT value of the midline region of the dorsal arch of the atlas is 311 HU. D through F—Images obtained from a 96-month-old sexually intact female Chihuahua with AAI and no evidence of IODA (assigned to the non-IODA group). The CT values of the midline region of the cranialmost (D), central (E), and caudalmost (F) portions of the dorsal arch of the atlas are 1,502 HU, 1,191 HU, and 1,048 HU, respectively. L = Left. R = Right.

## 第4章 犬の環軸関節の外科的固定手術法に関する研究

### 4-1 緒言

環軸椎不安定症 (atlantoaxial instability; AAI) は、獣医神経外科領域において一般的に遭遇し、頸髄領域における様々な程度の脊髄損傷を引き起こす疾患である (Beaver DP, 2000; Denny HR, 1988; McCarthy RJ, 1995; Shores A, 2007; Thomas WB, 1991)。AAIは小型犬だけでなく、大型犬や猫においても報告されている (Jaggy A, 1991; Shelton SB, 1991; Stigen Ø, 2013; Wheeler SJ, 1992)。AAIは、環軸関節 (atlantoaxial joint; AAJ) の先天性な形成異常(歯突起の低形成、未癒合、骨化不全、奇形)、または後天的な外傷(骨折、靱帯断裂)に伴う不安定症、亜脱臼、または脱臼に関連して起こる (Denny HR, 1988; McCarthy RJ, 1995)。先天性の病変があり神経学的異常を伴う症例、重度の頸部痛がある症例、保存療法への反応が乏しい症例には、外科療法の適応が推奨されている (Havig ME, 2005; McCarthy RJ, 1995; Sharp NJH, 2005)。外科療法には、腹側安定化術と背側安定化術の2通りの手術手技がある。現在、一般的には腹側安定化術が広く行われているが、その理由として、外科手術の成功率が高く、再手術の必要性が低いこと、手術に伴う死亡率が低いことがなど挙げられる (Aikawa T, 2013; Beaver DP, 2000; Denny HR, 1988; Hara Y, 2002; Knipe MF, 2002; Sanders SG, 2000; Schulz KS, 1997; Thomas WB, 1991)。また、AAJの腹側椎体固定術では、AAJの関節軟骨を除去し、海面骨移植を行うことで、骨性癒合を促進することができる利点もある (Chambers JN, 1977; Hara Y, 2002; Sanders SG, 2000; Schulz KS, 1997)。腹側アプローチでは、AAJの亜脱臼を整復後、必要に応じて歯突起の除去を目視下で行い、骨スクリューや陽性スリルドピン (positively threaded profile pin; PPP) を使用した経関節固定法 (transarticular fixation; TAF)、骨スクリュー、またはPPPとポリメチルメタクリレート (polymethylmethacrylate; PMMA) を使用した支持固定法 (PMMA

fixation; PMF)、またはAAJプレート固定法 (atlantoaxial plate fixation; APF) により、AAJの安定化を図り、最終的にAAJの骨性癒合を目標とする (Ai F, 2006; Aikawa T, 2013; Dickomeit M, 2011; Hara Y, 2002; McCarthy RJ, 1995; Platt SR, 2004; Rochat MC, 1999; Sanders SG, 2000; Sanders SG, 2004; Schulz KS, 1997; Seim HBIII, 2002; Sharp NJH, 2005; Shires PK, 2003; Shores A, 2007; Sorjonen DC, 1981; Stead AC, 1993; Wheeler SJ, 1992)。腹側安定化術は、術式として確立された手術手技であり、一般的に広く実施されている。AAJは、軸椎の歯突起を中心とした回旋方向への可動性を備えており、AAIに対する腹側椎体固定術では、AAJが骨性癒合するまでの間、屈曲負荷だけではなく、回旋負荷に抵抗できることが重要となる。AAIに対する様々な手術手技やAAIの病態に関する多くの報告は存在するが、我々が知る限り、生体力学的な報告は少ない。Reberらは、翼状靱帯は、剪断荷重の下で、AAJの安定化における最も重要な靱帯構造であることを報告した (Reber K, 2013)。Forterreらは、AAI罹患症例では、AAJの屈曲可動域だけではなく、側屈の可動域が増加することを報告した (Forterre F, 2015)。Riedingerらは、背側からのクランプ固定よりも、TAFスクリューと腹側プレートによる腹側椎体固定術の方が、剪断荷重の下で、AAJがより安定することを報告した (Reidinger B, 2015)。

本研究の目的は、犬のAAJに対する3種類の外科的安定化法である、APF、PMFおよびTAFの力学的固定強度を比較検討することである。ただし、TAFは各固定手技において、併用して実施した。

## 4-2 材料と方法

### 4-2-1 試験体の収集と作成

試験体は他の目的のために、バルビツレート剤の投与により安楽死された健常ビーグル犬 18 頭 (雄 11 頭、雌 7 頭、平均体重 10.6kg (9.0-14.6kg)、平均月齢 30.2 ヶ月齢 (12-75



ヵ月齢))より採取した環椎と軸椎を使用した。安楽死および検体採材は、日本獣医生命科学大学動物実験規定(承認番号 46J-27)に準じて行った。検体を試験装置のジグに取り付けることを容易にし、また周囲の軟部組織による影響を避けるために、これらの脊椎骨は、背側環軸靭帯、環椎横靭帯、そして関節包を含む軟部組織を可能な限り除去した。その後、検体は、脱脂のために 70%エタノールを浸漬させ、固定モデルの作成を行うまで-30℃にて冷凍保存した。

#### 4-2-2 固定モデルの作成

##### (1) APF 群

今回の検討では、犬の AAJ の安全かつ強固な腹側固定を達成するために、ビーグル犬の DICOM CT データに基づいて、10-15kg の体格のビーグル犬に合うような環軸椎固定プレートを開発し、プロトタイプを作製した (Figure 4-1)。環軸椎固定プレートは、プレートの最頭側のスクリューホールにはロッキングスクリューが使用でき、他のスクリューホールにはコーテックススクリューが使用できるように設計した。特に、脊柱管内へのスクリューの挿入を回避するために、プレートの最頭側のスクリューホールは外側へ 5 度、最尾側のスクリューホールは外側へ 15 度の傾斜をつけて設計した。本プレートへの固定手技は以下の通りである。まず、軸椎の腹側頭側縁の両側に環軸椎固定プレートの専用孔を通して、 $\phi 1.4\text{mm}$  キュルシュナーワイヤー (Setagayaseiki Co., Machida, Japan) を挿入し、環椎の両側の椎弓根を貫通させて、TAF を行った。次に、環軸椎固定プレートの専用孔を通じて、 $\phi 1.5\text{mm}$  ドリルビットを使用して、プレドリリングを行ったうえで、 $\phi 2.0\text{mm}$  コーテックススクリュー (スクリュー長 22mm, Setagayaseiki Co.) を使用して、AAJ の TAF を完成させた (Shelton SB, 1991)。その後、軸椎尾側の両側の椎弓根へ各 1 本ずつ、環軸椎固定プレートの専用孔を通じて、 $\phi 2.0\text{mm}$  コーテックススクリュー (スク

リユー長 18mm, Setagayaseiki Co.) を 2 本挿入した。同様に、環椎の両側の椎弓根へも、 $\phi 2.4\text{mm}$  ロッキングスクリュー (スクリュー長 22mm, Setagayaseiki Co.) を 2 本挿入し、プレート固定を完成させた (Figure 4-2)。なお、このプレートは純チタン (ASTM F67 Grade2, Setagayaseiki Co.) であり、使用したスクリューおよびワイヤーはチタン合金 (ASTM F136, Setagayaseiki Co.) のものを使用した。同様の方法にて、6 検体を作成した。

## (2) PMF 群

PMF は、Schulz らの報告に若干の改良を加えた方法で実施した (Schulz KS, 1997)。軸椎の腹側頭側縁の両側から、 $\phi 1.4\text{mm}$  キュルシュナーワイヤー (MIZUHO Co., Tokyo, Japan) を挿入し、環椎の両側の椎弓根を貫通させ、TAF を行った。その後、 $\phi 1.7\text{mm}$  ドリルビットを使用して、プレドリリングを行ったうえで、 $\phi 2.4\text{mm}$  コーテックススクリュー (スクリュー長 22mm, MIZUHO Co.) を環椎の両側の椎弓根へ 2 本挿入した。更に、軸椎尾側の椎弓根には  $\phi 1.5\text{mm}$  ドリルビットを使用して、プレドリリングを行った。そして、 $\phi 2.0\text{mm}$  コーテックススクリュー (スクリュー長 18mm, MIZUHO Co.) を軸椎尾側の椎弓根へ 2 本挿入した後に、PMMA (Stryker Co., Kalamazoo, MI, U.S.A.) を使用して、支持固定を実施した (Figure 4-3)。PMMA は支持固定スクリューが完全に埋没するように充填させて、頸長筋で被覆できる厚さを目安とした。X 線画像を測定したところ、同様の骨格のビーグル犬の頸長筋の厚さは、10mm を少し超える程度であると推測された。充填した PMMA を計測したところ、長さ 39mm、幅 28~33mm (平均 30mm)、厚さ 9~10mm (平均 9.75mm) であった。充填した PMMA の断面積は  $351\sim 390\text{mm}^2$  (平均  $380.3\text{mm}^2$ ) であった。なお、インプラントはステンレス製 (SUS316L, MIZUHO Co.) のものを使用した。同様の方法にて、6 検体作成した。

### (3) TAF 群

TAF は Sorjonen らの報告に準じて実施した (Sorjonen DC, 1981)。まず、軸椎の腹側頭側縁の両側から、 $\phi 2.5\text{mm}$  ドリルビットを使用して、軸椎頭側部にグライディングホールを作製した。次に、同ホールより、 $\phi 1.7\text{mm}$  ドリルビットを使用して、環椎の両側の椎弓根にスレッドホールを作製した。その後、作製したスクリューホールに  $\phi 2.4\text{mm}$  コーテックススクリュー (スクリュー長  $22\text{mm}$ , MIZUHO Co.) を挿入し、ラグスクリュー固定法による TAF を行った (Figure 4-4)。なお、インプラントはステンレス製 (SUS316L, MIZUHO Co.) のものを使用した。同様の方法にて、6 検体作成した。

## 4-2-3 試験方法

### (1) 屈曲強度試験

屈曲強度試験には、各モデル群から 3 検体ずつ計 9 検体を使用した。本試験には、屈曲試験機 (SIMADZU Co., MST-1, Kyoto, Japan) を使用した。各々の被試験モデルの環椎および軸椎の脊柱管内に、円筒状の金属製環椎固定用ジグ (直径  $10\text{mm}$ ) と金属製軸椎固定用ジグ (直径  $8\text{mm}$ ) を挿入し、歯科汎用アクリル系レジン (GC Co., Tokyo, Japan) にて固定した。軸椎固定用ジグを本試験機に固定した後、環椎固定用ジグの  $10\text{mm}$  露出した部分に環椎固定用ジグの長軸に対して垂直方向から荷重を与えた。その荷重は、環椎固定用ジグの動きによって、垂直方向に環椎に与えた。屈曲試験機の試験速度は、 $10\text{mm/min}$  とした。徐々に荷重を加えて、被試験モデルが破損した最大荷重および破損部位を記録した。

### (2) 回旋強度試験

回旋強度試験にも、各モデル群から 3 検体ずつ計 9 検体を使用した。本試験には、ネ

ジ締付け試験機（Japan Instrumentation System Co., MST-500NM, Sakurai, Japan）を使用した。各々の被試験モデルの環椎および軸椎の脊柱管内に六角固定用ロッド（直径 7mm）を挿入し、歯科汎用アクリル系レジンにて固定した。六角固定用ロッドを試験機に装着する際に、軸椎側は、固定側チャックと軸椎間を 35mm とし、環椎側は、回旋側チャックと環椎間を 45mm の位置で固定した。回旋強度試験は、軸椎側を固定し、環椎側を頭側から見て、反時計方向に回転させて実施した。本試験における回転速度は、6 度/sec とした。被試験モデルが破損した最大荷重および破損部位を記録した。

#### 4-2-4 統計処理

統計学的処理は、統計処理ソフト（SPSS version 22.0, IBM, Corp., Chicago, IL, U.S.A.）を用いて行った。統計処理は、等分散性の検定において、P 値が 0.05 より大きい場合には、Bonferroni の方法を適応し、0.05 より小さい場合には、Kruskal-Wallis の検定を適応した。各群で使用した検体のサイズに関して、環椎の長さおよび幅の比較検討には、Bonferroni の方法を、環椎の高さ、脊柱管径、軸椎の長さ、幅および高さの比較検討には、Kruskal-Wallis の検定を用いた。また、屈曲強度試験と回旋強度試験における被試験モデルに破損が認められた最大荷重の比較検討には、Bonferroni の方法を用いた。いずれも  $P < 0.05$  をもって有意であると判定した。

#### 4-3 結果

##### 4-3-1 検体サイズ

本検討で使用した計 18 検体に関して、統計学的処理を行ったところ、環椎および軸椎のサイズにおいて、各群間で有意な差は認められなかった（Table 4-1）。したがって、今

回の検討においては、各群ともに同一規格の骨検体を使用したことになり、今回の力学的試験の成績は検体サイズの影響なく比較検討された。

#### 4-3-2 屈曲強度試験

屈曲強度試験において、PMF 群は、APF 群 ( $P=0.030$ ) と TAF 群 ( $P=0.004$ ) よりも有意に高い最大荷重を示した (Table 4-2)。また、最大荷重に関して、APF 群と TAF 群との間に有意な差は認められなかった。

#### 4-3-3 回旋強度試験

回旋強度試験にておいて、APF 群は、3 群の中で最も高い平均最大荷重を示した。最大荷重に関して、APF 群と PMF 群との間、そして、PMF 群と TAF 群との間に、有意な差は認められなかった。また、APF 群は、TAF 群よりも有意に高い最大荷重を示した ( $P=0.037$ , Table 4-2)。

#### 4-3-4 固定モデルの評価

屈曲強度試験および回旋強度試験に使用された全ての固定モデルのほとんどで、軸椎の頭側部分において、破損が認められた。全ての固定モデルにおいて、インプラントの折損や変形は認められなかった。

### 4-4 考察

本研究では、独自の環軸椎固定プレートのプロトタイプを開発して使用した。この環軸椎固定用のカスタムプレートは、チタン製インプラントであるため、骨との親和性が高く、PMMA の使用に関連した有害事象を回避することができ、AAJ の骨性癒合を促進

できる可能性がある。また、AAI は、一般的にトイ犬種 (Toy-breed dogs; TBDs) に好発して認められるため、将来的には、TBDs に合うようなスモールサイズのプレートを開発する必要がある。また、近年は、水頭症や脊髄腔洞症などを併発した頭部上位頸椎形成異常と呼ばれる後頭骨から上位頸椎領域における先天性の形成異常も頻繁に認められることが増えていることから、チタン製インプラントを使用することにより、術後に MRI 検査を行うことも可能となる (Marino DJ, 2012)。

本研究において使用した健常ビーグル犬の環椎および軸椎は、以下の二つの理由により、周囲軟部組織を除去し、アルコールで脱脂した骨標本として供した。一つ目の理由は、AAJ を支持する背側環軸靭帯や環椎横靭帯を含む周囲の軟部組織の影響を除外した状態で、各固定法の固定強度を明らかにし、更にその固定強度を比較するためである。そして二つ目の理由は、固定された検体を試験装置のジグに取り付けること容易にするためである。

屈曲強度試験では、PMF 群は APF 群および TAF 群に対して、有意に高い最大荷重を示し、屈曲荷重に対して高い固定強度が得られた。しかし、PMF 群の各検体には最大荷重のばらつきが認められ、各 PMF モデルにおける固定強度の違いによるものであると推察された。その理由は明確ではないが、スクリューの挿入部位や挿入角度の違いや PMMA のボリューム、そして、PMMA とスクリューの融合程度の違いなどが考えられた。実際には、同じ手術手技における固定強度が、このようにばらつくことは問題であり、一定の安定性が得られることが重要である。その一方で、APF 群においては、スクリューの挿入位置と角度が一定であるため、最大荷重のばらつきが少ない結果が認められ、これはプレート固定法の利点として推察された。しかし、スクリューの挿入位置と角度が正しくない場合には、致命的な損傷を与えうる可能性があることが欠点である。更に、屈曲強度試験において、PMF 群の最大荷重の約 1/3 であった TAF 群では、使用したサンプ

ルが同一規格の骨検体であり、TAF スクリューの挿入位置と角度がほぼ決まっており、応力値はばらつきが少ない結果となった。

回旋強度試験では、APF 群と PMF 群との間に最大荷重の有意な差は認められなかったが、APF 群の最大荷重は、TAF 群に比較して、有意に高値を示した。屈曲強度試験と回旋強度試験のどちらにおいても、インプラントの破損は認められなかったが、どちらの強度試験においても、ほとんどの検体にて軸椎の頭側部にて検体の破壊を認めた。この所見は、軸椎の外傷性骨折の臨床例においても、軸椎の頭側部位で骨折が認められる傾向があることと一致する。本部位は、狭い関節面からなるため、AAJ における応力集中部位であることが推察された (Hawthorne JC, 1999; Stone EA, 1979)。今回の検討において、インプラントの構成強度に関する問題は認められなかった。将来的には、臨床症例に開発した犬のチタン製環軸椎固定用プレートを適応することが重要である。現在行われている腹側椎体固定術の中でも、PMF に使用される PMMA の量に対する明確な基準はない。そして、PMMA の使用における問題点として、重合熱の発生が AAJ の癒合部位や周辺組織に悪影響を与える可能性、感染、食道や気管への物理的圧迫および固定インプラントの破損などの問題が報告されている (Cool JR, 1981; Martinez SA, 1997; Renegar WR, 1979)。

#### 4-5 小括

本研究においては、今回新たに開発した犬用チタン製環軸椎固定用プレートの臨床応用前段階の評価のために、健常ビーグル犬から採取した環軸椎検体を使用して環軸椎固定モデルを作成した。そして、TAF 群、PMF 群および APF 群において、屈曲強度と回旋強度における力学的試験の比較検討を実施した。屈曲強度試験において、最も高い固定強度を示し、回旋強度試験においても、APF 群と PMF 群との間に最大荷重に有意な差は認

められなかったことから、現在一般的に広く行われている PMF は AAJ の固定法として有用な固定法であることが再認識された。また、環軸椎固定プレートを使用することで、PMMA を使用するうえでの問題点を考慮することができ、そして、AAJ にかかる回旋負荷に対する抵抗性も PMF と同等であり、既成のプレートを使用することで固定強度もばらつきなく安定する結果が得られた。したがって、APF は、PMF に代替する固定法となりうる可能性が示唆された。今後、チタン製環軸椎固定プレートを生体に実際に臨床応用し、AAI に対する外科的治療の最終目標である AAJ の骨性癒合が得られるか検討していく必要がある。



Table 4-1 The size of the atlas and axis of each fixation group.

		APF	PMF	TAF
Atlas	Length	25.5±1.7	26.0±0.8	25.5±1.3
	Width	65.3±5.6	66.5±2.4	66.8±1.3
	Height	25.5±1.7	24.5±1.3	26.5±1.3
	Vertebral canal diameter	14.7±0.6	14.5±0.6	14.5±0.6
Axis	Length	37.5±4.7	38.3±0.5	37.8±2.5
	Width	30.8±1.3	31.0±1.6	33.0±1.2
	Height	31.0±2.4	32.8±0.5	33.5±0.6
	Vertebral canal diameter	8.7±0.6	8.8±0.5	8.5±0.5

Data are indicated in mm.

The 18 specimens tested in the present study were not statistically significantly different in terms of the sizes of the atlas and axis.

Table 4-2 Comparison of the mean maximum load of flexural strength test and torsional strength test in each fixation model group.

	APF	PMF	TAF
Flexural strength test			
the mean ( $\pm$ SD)	280.0 $\pm$ 14.1 <sup>*a</sup>	510.0 $\pm$ 122.3 <sup>*a,b</sup>	159.5 $\pm$ 41.1 <sup>* b</sup>
maximum load (N)			
Torsional strength test			
the mean ( $\pm$ SD)	17.0 $\pm$ 4.7 <sup>*c</sup>	15.0 $\pm$ 1.7	8.4 $\pm$ 1.4 <sup>*c</sup>
maximum load (Nm)			

\*P <0.05

a) The PMF group had a significantly higher maximum load compared with the APF group (P=0.030). b) The TAF group had a significantly lower maximum load compared with the PMF group (P=0.004). c) The APF group had a significantly higher maximum load than that in the TAF group (P=0.037).

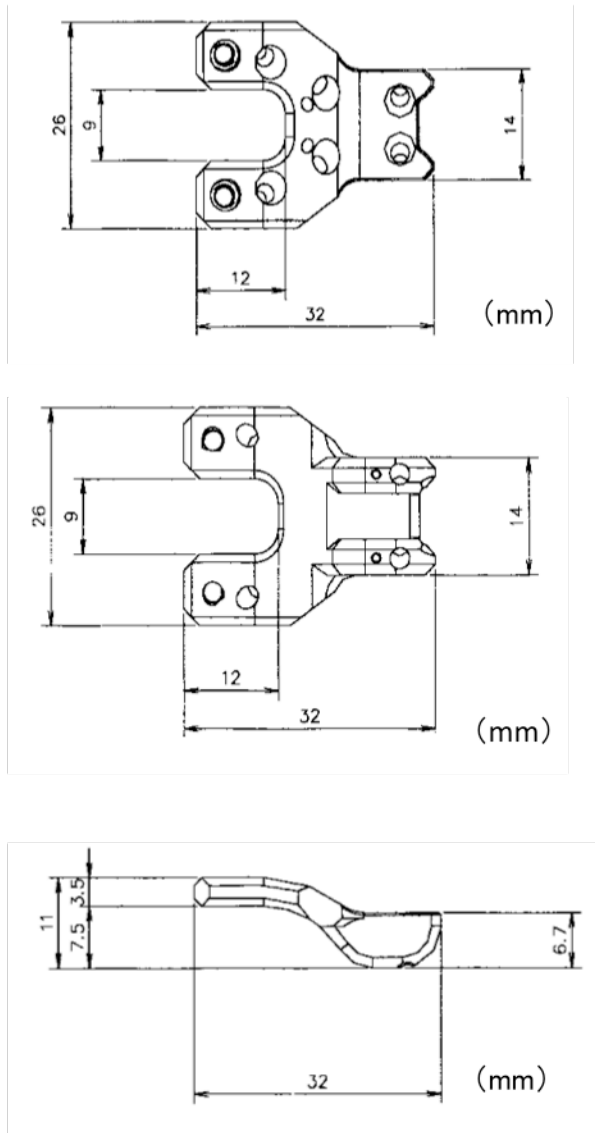


Figure 4-1 Atlantoaxial fixation plate for dogs.

Top: ventral aspect. Middle: dorsal aspect. Bottom: lateral aspect.

We developed the titanium atlantoaxial fixation plate for dogs, as an alternative fixation method to conventional methods.

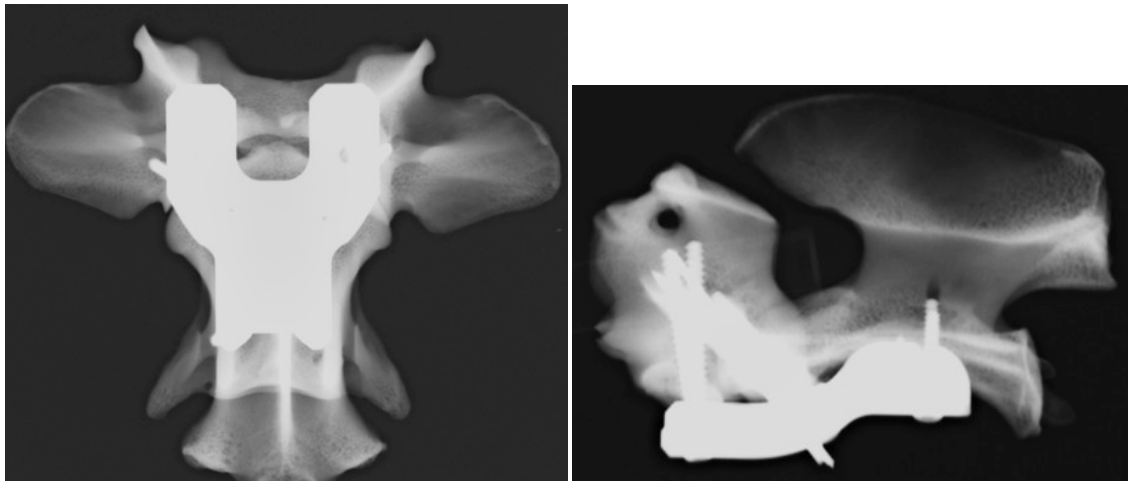
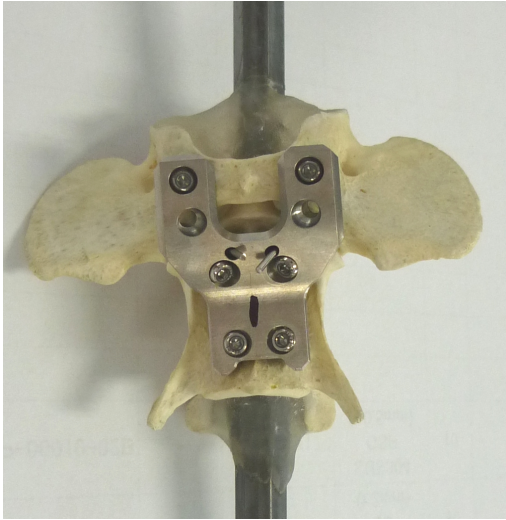


Figure 4-2 Atlantoaxial fixation plate model.

Top: ventral aspect.

Bottom: radiographs of the plate model; ventrodorsal view (Left), lateral view (Right).

We originally developed and created a prototype of the atlantoaxial fixation plate for the purpose of safe and secure atlantoaxial joint ventral fixation in dogs. These implants including the plates, screws and Kirschner wires were made of titanium.

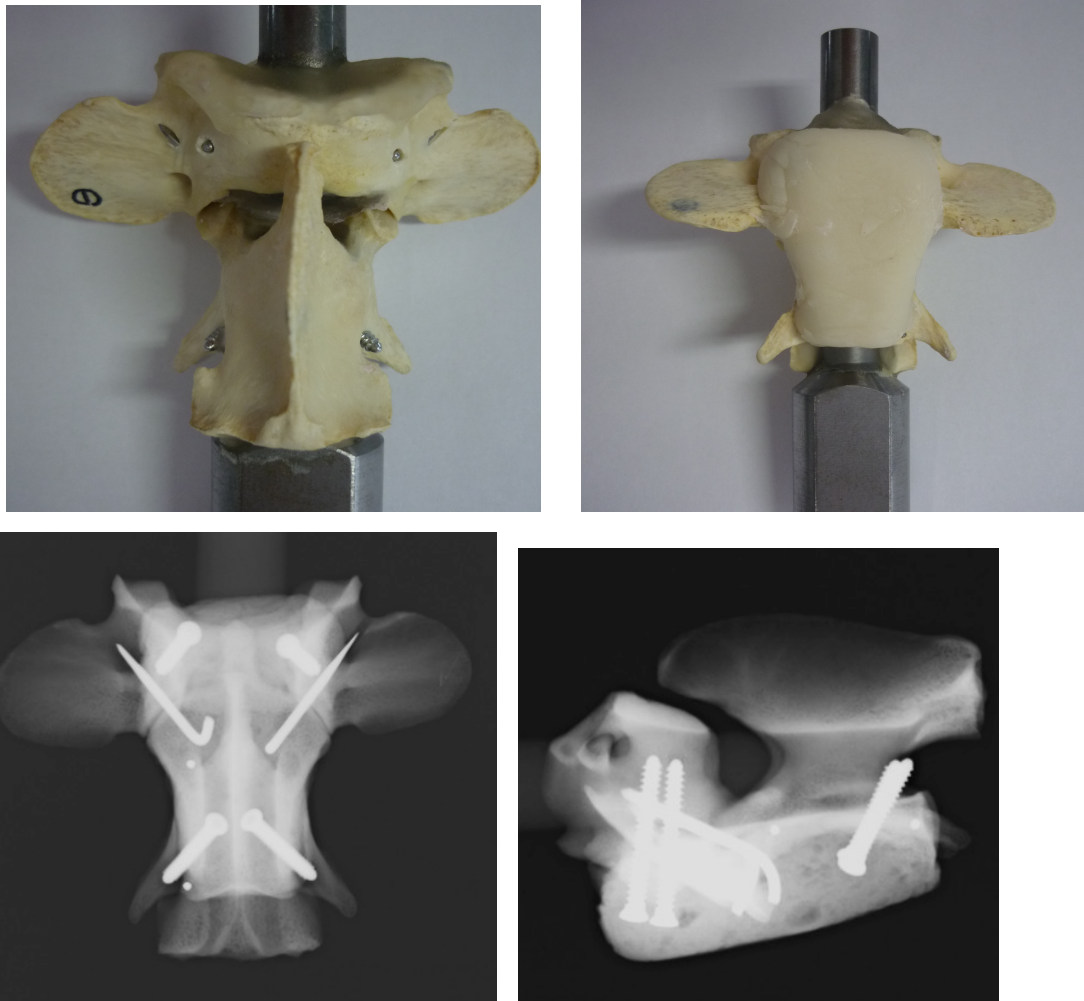


Figure 4-3 Multiple metallic implants and PMMA fixation model.

Top: dorsal aspect (Left). ventral aspect (Right).

Bottom: radiographs of the PMMA fixation model; ventrodorsal view (Left), lateral view (Right).

The PMMA fixation method was performed by applying minor modifications to the method published by Schulz et al. (1997)

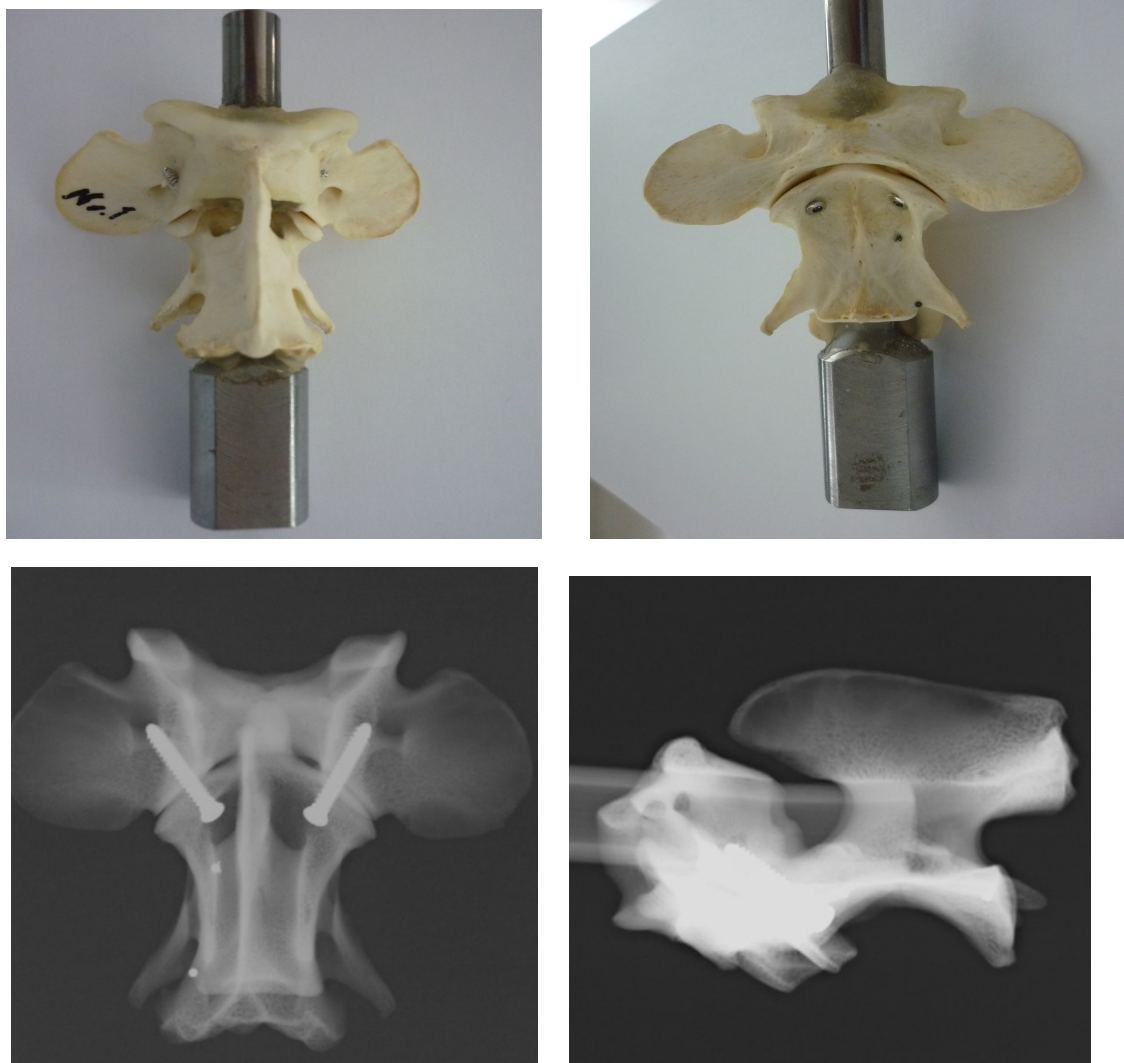


Figure 4-4 Transarticular fixation model.

Top: dorsal aspect (Left). ventral aspect (Right).

Bottom: radiographs of the transarticular fixation model; ventrodorsal view (Left), lateral view (Right).

The transarticular fixation method was performed as reported by Sorjonen et al. (1981)

## 第5章 環軸関節の腹側固定手技が環軸関節の癒合に及ぼす影響に関する研究

### 5-1 緒言

環軸椎不安定症 (atlantoaxial instability; AAI) は、一般的に若齢の小型犬種において好発する脊髄損傷性疾患である (Beaver DP, 2000; Denny HR, 1998; Geary JC, 1967; McCarthy RJ, 1995; Shores A, 2007; Takahashi F, 2017; Takahashi F, 2018 a; Takahashi F, 2018 b; Thomas WB, 1991)。AAIは、環軸関節 (atlantoaxial joint; AAJ) の動的な不安定症が原因であり、環椎または軸椎の先天的な形成異常や外傷の結果、AAJの亜脱臼や脱臼を引き起こす (Denny HR, 1998; Downey RS, 1967; Geary JC, 1967; Johnson SG, 1989; Ladds P, 1971; McCarthy RJ, 1995; Parry AT, 2010; Takahashi F, 2017; Takahashi F, 2018 a; Thomas WB, 1991; Watson AG, 1989; Zaki FA, 1980)。AAJの先天性な形成異常には、歯突起の低形成や無形成、軸椎の椎体と歯突起の未癒合、歯突起の背側への角変形および環椎の骨化不全などが含まれる。AAJへの外傷には、骨折や靱帯断裂が含まれる。

AAIの治療としては、外科療法と保存療法があるが、神経学的異常を伴う症例、重度の頸部痛が認められる症例、そして、保存療法への反応が乏しい症例では、一般的に外科療法が推奨されている (Having ME, 2005; McCarthy RJ, 1995; Sharp NJH, 2005)。AAIに対する外科療法には、腹側安定化術と背側安定化術の2通りの手術手技がある。現在、一般的には腹側安定化術が広く行われているが、その理由として、手術の成功率が高く、そして手術に伴う死亡率が低いこと、更に再手術率が低い理由などが挙げられる (Aikawa T, 2013; Beaver DP, 2000; Denny HR, 1998; Hara Y, 2002; Knipe MF, 2002; Sanders SG, 2000; Schulz KS, 1997; Thomas WB, 1991)。また、腹側安定化術では、亜脱臼したAAJを目視にて整復することが可能であり、更にAAJの関節軟骨を除去し、海面骨移植を行うことで、骨性癒合を促進することができる利点もある (Chambers JN, 1977; Hara Y, 2002; Sanders

SG, 2000; Schulz KS, 1997)。AAIに対する腹側安定化術の目的は、経関節固定法 (transarticular fixation; TAF)、ポリメチルメタクリレート (polymethylmethacrylate; PMMA) を使用した支持固定法 (PMMA fixation; PMF)、またはAAJプレート固定法 (atlantoaxial plate fixation; APF) によるAAJの絶対的な安定化であり、最終的にAAJの骨性癒合を目標とする (Ai F, 2006; Aikawa T, 2013; Dickomeit M, 2011; Hara Y, 2002; McCarthy RJ, 1995; Platt SR, 2004; Rochat MC, 1999; Sanders SG, 2000; Sanders SG, 2004; Schulz KS, 1997; Seim HBIII, 2002; Sharp NJH, 2005; Shires PK, 2003; Shores A, 2007; Sorjonen DC, 1981; Stead AC, 1993; Wheeler SJ, 1992)。

第4章において、我々は、*in vitro*のAAJモデルを使用して、上記3種類の腹側安定化術の力学的固定強度試験に関して報告した (Takahashi F, 2016)。この報告では、APFは、PMFに比較して、屈曲強度は劣るが、回旋強度は最も高く、また既成の専用プレートを使用するため、固定強度のばらつきが少ないことを報告した。また、PMFは、他の固定手技に比較して、屈曲強度が最も高く、回旋強度に関してもAPFと同等であるとも報告した。PMFは、様々な体格の犬種や椎骨の形状に併せて適応出来る有効なAAJの腹側安定化術であると認識されている (Hara Y, 2002; Aikawa T, 2013)。しかし、PMMAの使用に関する問題点として、その使用量に関する明確な基準がないこと、重合熱の発生がAAJの癒合部位や周辺組織に悪影響を与える可能性、感染、食道や気管への物理的圧迫および固定インプラントの破損などの問題が報告されている (Cool JR, 1981; Martinez SA, 1997; Renegar WR, 1979)。AAJは、軸椎の歯突起を中心とした回旋方向への可動性を備えており、AAIに対する腹側安定化術ではAAJが骨性癒合するまでの間、屈曲負荷だけではなく、回旋負荷に抵抗できることが重要となる。我々は、APFは、PMMAの使用に関する問題を考慮する必要がなく、また、*in vitro*の強度試験において、回旋強度が最も高かったことからPMFの代替となりうる固定法であると報告した (Takahashi F, 2016)。また、我々



が開発したatlantoaxial plateは、チタン製であるため、ステンレスのインプラントに比較して、骨との親和性が高く、術後のMRI評価が可能である利点もある。

本研究の目的は、歯突起切除術を実施した健常ビーグル犬に対して、PMFとAPFを施術し、術後経過を観察したうえで、AAJの骨癒合誘導部における癒合状態を比較し、評価することである。

## 5-2 材料と方法

### 5-2-1 供試犬

本研究では、一般身体検査、血液検査、整形外科的検査ならびに単純 X 線検査において異常が認められない健常ビーグル犬 8 頭(全て未去勢雄、平均体重 10.9kg (9.2-13.2kg)、平均月齢 13.5 ヶ月齢 (10-23 ヶ月齢))を使用した (Table 5-1)。また、供試犬に対する麻酔処置、外科的処置および安楽死処置は、日本獣医生命科学大学動物実験規定 (承認番号 S26S-15, 27S-2) に準じて行った。

### 5-2-2 麻酔プロトコール

供試犬には、硫酸アトロピン (0.02mg/kg, 静脈内投与, Mitsubishi Tanabe Pharma Co., Osaka, Japan) で麻酔前投与を実施した。麻酔導入には、プロポフォール (4-8mg/kg, 静脈内投与, Fresenius Kabi Japan Co., Tokyo, Japan) を使用し、イソフルラン (1.5-2.0%, Mylan Pharma Co., WV, U.S.A) にて維持した。

### 5-2-3 手術手技

#### (1) AAI 誘発モデルの作成

供試犬は、全身麻酔下にて、頭頸部を伸展させた状態で、仰臥位に保定し、手術を実施した。下顎は頭側方向へ、前肢は尾側方向へ軽く牽引して保定した。術中の鎮痛剤として、酒石酸ブトルファノール (0.1mg/kg, 筋肉内投与, Meiji Seika Pharma Co., Ltd. Tokyo, Japan) とブプレノルフィン (0.02mg/kg, 静脈内投与, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Tokyo, Japan) を投与した。感染予防を目的として、セフメタゾン (25mg/kg, 静脈内投与, Daiichi Sankyo Co., Ltd. Tokyo, Japan) を術前の切皮前と、術中は切皮から 90 分毎に投与した。AAJ への頸部腹側アプローチは、Schulz ら (Schulz KS, 1997) と Shores ら (Shores A, 2007) の方法に準じて実施し、環軸および軸椎の腹側面を露出した。その後、全例に対して、電動マイクロドリルを使用した歯突起切除を実施し、AAI 誘発モデルを作成した。歯突起切除後、3 例に対しては、PMF を施術し、5 例に対しては、APF を施術した。

## (2) PMF 群

PMF は、軸椎の両側の腹側頭側部分から、環椎の椎弓根を貫通させて、キュルシュナーワイヤー (φ1.4-mm, Mizuho Co., Ltd. Tokyo, Japan) を挿入し、TAF を行った。その次に、2 本のコーテックススクリュー (φ2.4-mm, スクリュー長 20mm, Mizuho Co., Ltd.) を、環椎腹側の両側の basal alar 領域から椎弓根へ、脊柱管内侵入を避けるためにやや外側方向へ向けて挿入した。更に、2 本のコーテックススクリュー (φ2.4-mm, スクリュー長 16mm, Mizuho Co., Ltd.) を、軸椎尾側の椎弓根へ、尾外側方向に向けて挿入した。これらの骨スクリューは、骨の表面から全長の半分の長さ、もしくは頸長筋の厚さを超えない長さを突出させた状態で設置した。上腕骨の大結節から採取した自己海綿骨 (約 1cm<sup>3</sup>) を、関節軟骨の表面を除去した AAJ の間隙に移植したうえで、PMMA (Japan Stryker K. K., Tokyo, Japan) を使用し、支持固定を完成させた。なお、インプラントはステンレス製 (SUS316L, Mizuho Co., Ltd.) のものを使用した。上記の方法にて、3 検体を作成した

(Figure 5-1)。

### (3) APF 群

APF は、以前我々が開発した環軸椎固定プレート (Takahashi F, 2016) に更なる改良を加えたものを使用して実施した。本プレートは、ビーグル犬の DICOM CT データに基づいて、10-15kg の体格のビーグル犬に合うように設計しており、今回新たに、軸椎側のスクリューホールにもロッキングスクリューが使用できるように改良した。また、本プレートの設計において、脊柱管内へのスクリューの挿入を回避するために、プレートの最頭側のスクリューホールは外側へ 5 度、最尾側のスクリューホールは外側へ 15 度の傾斜をつけて設計した。APF の手技は以下の通りである。まず、軸椎の腹側頭側縁の両側に環軸椎固定プレートの専用孔を通して、キュルシュナーワイヤー ( $\phi 1.4\text{-mm}$ , Platon Japan Co., Ltd. Tokyo, Japan) とコーテックススクリュー ( $\phi 2.0\text{-mm}$ , スクリュー長 22mm, Platon Japan Co., Ltd.) を挿入し、環椎の両側の椎弓根を貫通させて、TAF を行った。その後、環軸椎固定プレートの頭側部の専用孔を通じて、環椎の両側の椎弓根へ各 1 本ずつ、ロッキングスクリュー ( $\phi 2.4\text{mm}$ , スクリュー長 22mm, Platon Japan Co., Ltd.) を 2 本挿入した。同様に、軸椎の両側の椎弓根へも、ロッキングスクリュー ( $\phi 2.4\text{mm}$ , スクリュー長 18mm, Platon Japan Co., Ltd.) を 2 本挿入し、APF を完成させた。最後に、上腕骨の大結節から採取した自己海綿骨 (約  $1\text{cm}^3$ ) を、関節軟骨の表面を除去した AAJ の間隙に移植した。なお、使用したプレートは純チタン (ASTM F67 Grade2, Platon Japan Co., Ltd.) であり、使用したスクリューおよびキュルシュナーワイヤーはチタン合金 (ASTM F136, Platon Japan Co., Ltd.) のものを使用した。上記の方法にて、5 検体を作成した (Figure 5-2)。

#### 5-2-4 術後評価

術後は、抜糸までの間、抗生物質（セフメタゾン, 25mg/kg, 静脈内投与, Daiichi Sankyo Co., Ltd.）と消炎鎮痛剤（ブプレノルフィン, 0.02mg/kg, 静脈内投与, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.）の投与を行い、神経学的検査による四肢の神経学的状態を確認しながら、ケージレストにて安静管理とした。術後の評価として、単純 X 線検査および CT 検査を、術直後、術後 14 日、そして術後 1 ヶ月以降は術後 7 ヶ月まで 1 ヶ月毎に全身麻酔下にて実施し、インプラントの折損や変位の有無を確認した。CT 検査では、環椎-軸椎腹側正中部の間隙の平均 CT 値も評価した。術後 7 ヶ月に、本学動物実験規定に準じて、ペントバルビタールの過剰投与（50mg/kg, 静脈内投与, Kyoritsu Seiyaku Co., Tokyo, Japan）により安楽死を実施した。安楽死した各検体から環椎-軸椎を採材し、固定インプラントを除去したうえで、AAJ の肉眼的安定性の確認ならびに組織学的評価を実施した。

#### 5-2-5 CT 検査

CT 撮影には、80 列/160 スライス CT Aquilion PRIME (TSX-303A, Toshiba Medical Systems Co., Tochigi, Japan) を使用した。本機のスキャン速度は、0.5s であり、スライス厚は 0.5mm、スライス間隔は 0.5mm であった。撮影した CT 画像データは、画像処理ソフトウェア (Osirix DICOM Viewer) を用いて解析した。各供試犬の CT 画像 DICOM データを 3D-MPR に再構築して、矢状断像における環椎-軸椎腹側正中部の間隙の平均 CT 値を測定した (Figure 5-3)。3D-MPR の CT 画像の描出条件は、Parry らの報告に準じて、WW 2500HU、WL 500HU とした (Parry AT, 2010)。

#### 5-2-6 組織学的評価

安楽死した供試犬から採材した各検体は、まず全てのインプラントを除去したうえで、AAJ の肉眼的安定性の状態を確認した (Figure 5-4)。その後、脊髄と椎骨周囲の軟部組織

を除去したうえで、各検体を 4%パラホルムアルデヒド (paraformaldehyde: PFA, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) に浸漬し、固定処理を行った。次いで、各検体の AAJ の正中部を切り出したうえで、アルコール系列およびキシレン系列を用いた脱水と透徹処理を行い、パラプラスト (Leica Biosystems, GmbH, Germany) に包埋し、パラフィンブロックを作成した。作成したパラフィンブロックは、ミクロトームを用いて、約 5 $\mu$ m の厚さに薄切し、スライドグラス (Matsunami Glass Industries, Ltd., Osaka, Japan) に載せ、Slide warmer 上で一晩伸展させた後、4°C で保存した。作成したパラフィン組織切片は、脱パラフィン処理後、エタノールにより段階的に脱水し、以下の各染色法により染色した。ヘマトキシリン・エオジン (Hematoxylin-Eosin: HE) 染色は、形態観察を目的とし、マッソン・トリクローム (Masson Trichrome: MT) 染色は、膠原線維の評価を目的として行った。また、サフランin-O・ファストグリーン (Safranin-O/fast green: SF) 染色は、軟骨基質の評価を目的とし、TRAP (Tartrate-Resistant Acid Phosphatase: TP) 染色は、破骨細胞の評価を目的として行った。最後に、骨芽細胞の分化マーカーである Runt related transcription factor (RUNX2) の免疫組織化学 (RUNX2-Immunohistochemistry; RUNX2-IH) 染色を実施した。各検体標本は、成立顕微鏡 (BX51, Olympus Co., Tokyo, Japan) を使用して観察し、デジタル画像の撮影を行った。HE 染色、MT 染色および SF 染色では、組織標本の定性的評価を実施した。TP 染色と RUNX2-IH 染色では、組織標本の環椎-軸椎間隙部を $\times 200$  の倍率で 5 視野撮影し、各染色における陽性細胞数を計測した。

#### 5-2-7 統計処理

統計学的処理は、統計処理ソフト (SPSS version 25.0, IBM, Corp., Chicago IL, U.S.A.) を用いて行った。PMF 群と APF 群における平均体重と、環椎-軸椎腹側正中部の間隙の平均 CT 値の比較検討には、対応のある Student t 検定を用いて実施した。また、PMF 群と

APF 群における平均月齢と、TP 染色と RUNX2-IH 染色の陽性細胞数との比較検討には、Mann-Whitney の U 検定を用いて実施した。いずれも  $P<0.05$  をもって有意と判定した。

### 5-3 結果

#### 5-3-1 シグナルメント

PMF 群の月齢は、3 例ともに 10 カ月齢であり、APF 群の平均月齢は、16.0 カ月齢（11～23 カ月齢、中央値 12 カ月齢、標準偏差 6.0 カ月齢）であった。APF 群の平均月齢は、PMF 群のものに比較して、有意に高値を示した（ $P=0.036$ ）。また、PMF 群の平均体重は、10.1kg（9.2～10.8kg、中央値 10.2kg、標準偏差 0.8kg）であり、APF 群の平均体重は、11.4kg（9.8～13.2kg、中央値 11.4kg、標準偏差 1.3kg）であった。両群の平均体重に関して、有意な差は認められなかった。

#### 5-3-2 術後の神経学的検査

全症例において、観察期間を通して、神経学的検査における異常所見は認められなかった。一部症例において、術後 2、3 日は、手術侵襲によるものと思われる軽度な頸部の拘縮が認められたが、消炎鎮痛剤の投与により改善が認められた。全症例において、術創における感染徴候は認められず、術後 14 日目に抜糸した。

#### 5-3-3 単純 X 線検査

PMF 群と APF 群では、ともに 2 例で術後に一部のインプラントにおける緩み、あるいは折損が確認された（Table 5-2）。PMF 群の 1 例では、術後 1 カ月にて、経関節固定ピンの 1 本に緩みが認められ、術後 2 カ月にて、軸椎の支持固定スクリューの 1 本に破損が認められた。PMF 群のもう 1 例では、術後 1 カ月にて、経関節固定ピンの 1 本と環椎の

支持固定スクリューの 1 本に破損が認められ、術後 2 ヶ月にて、残りの経関節固定ピンの 1 本の破損が認められた。また、APF 群の 1 例では、術後 14 日にて、経関節固定ピンの 1 本に緩みが認められ、術後 2 ヶ月にて、残りの経関節固定ピンの 1 本の緩みが認められた。APF 群のもう 1 例では、術後 1 ヶ月にて、経関節固定ピンの 1 本と環椎の支持固定スクリューの 1 本に破損が認められ、術後 2 ヶ月にて、残りの経関節固定ピンの 1 本の破損が認められた。インプラントの異常が認められた 4 例ともに、術後 2 ヶ月以降は、それ以上のインプラントの緩みの進行や折損は認められず、インプラントの異常に伴う臨床症状は認められなかった。

#### 5-3-4 環椎-軸椎腹側正中部の間隙の平均 CT 値

両群において、CT 検査による環椎-軸椎腹側正中部の間隙の平均 CT 値を評価したところ、術後観察期間ごとの群間比較においては、有意な差は認められなかったが、全ての観察期間において、APF 群の平均 CT 値は PMF 群のものよりも高い傾向が認められた (Figure 5-5)。また、APF 群の環椎-軸椎腹側正中部の間隙の平均 CT 値は、術直後に比較して、術後 1 ヶ月以降では、有意に高値を示した (術後 1 ヶ月;  $P=0.029$ , 術後 2 ヶ月;  $P=0.042$ , 術後 3 ヶ月;  $P=0.004$ , 術後 4 ヶ月;  $P=0.004$ , 術後 5 ヶ月;  $P=0.004$ , 術後 6 ヶ月;  $P=0.005$ , 術後 7 ヶ月;  $P=0.005$ )。PMF 群の環椎-軸椎腹側正中部の間隙の平均 CT 値は、術直後に比較して、有意な差は認められなかったが、観察期間において上昇傾向が認められた。

#### 5-3-5 AAJ の肉眼的所見と組織学的評価

術後 7 ヶ月目に採材した環椎-軸椎から固定インプラントを除去し、用手にて確認したところ、全例にて AAJ における動揺は認められず、AAJ の強固な安定性が確認された。

全例において、AAJの間隙部分には、組織が充満されていたが、PMF群とAPF群において、その肉眼的所見に明らかな違いは認められなかった。単純X線検査およびCT検査において、すでにインプラントの異常が確認されていた4例でのみ、肉眼的にもインプラントの緩みと折損が確認された。HE染色、MT染色およびSF染色により、AAJの間隙部の組織標本の定性的評価を実施したところ（Table 5-3, Figure 5-6）、PMF群では、全3例にて、膠原線維の浸潤が大部分に認められ、うち1例では、膠原線維の中に軟骨細胞の浸潤が確認された。APF群では、膠原線維の浸潤が2例で認められたが、うち1例では骨細胞の浸潤が大部分を占めていた。APF群の残り3例のうち1例では、軟骨細胞の浸潤が大部分を占めており、2例では、軟骨細胞と骨細胞の浸潤が認められた。また、TP染色とRUNX2-IH染色により、組織標本の環椎-軸椎間隙部を×200の倍率で5視野撮影し、各染色における陽性細胞数を計測し、定量的評価を実施したところ（Figure 5-7）、TP染色における平均陽性細胞数は、PMF群では0個であったが、APF群では、 $2.4 \pm 2.4$ （±標準偏差）個であった。RUNX2-IH染色における平均陽性細胞数は、PMF群では $19.0 \pm 8.0$ 個であったが、APF群では、 $12.2 \pm 4.3$ 個であった。両染色法ともに、両群の陽性細胞数に有意な差は認められなかった。

#### 5-4 考察

AAIに対する腹側安定化術の目的は、不安定なAAJの安定化を行うことであり、最終的にAAJの骨性癒合を目標とすると認識されている（Ai F, 2006; Aikawa T, 2013; Dickomeit M, 2011; Hara Y, 2002; McCarthy RJ, 1995; Platt SR, 2004; Rochat MC, 1999; Sanders SG, 2000; Sanders SG, 2004; Schulz KS, 1997; Seim HBIII, 2002; Sharp NJH, 2005; Shires PK, 2003; Shores A, 2007; Sorjonen DC, 1981; Stead AC, 1993; Wheeler SJ, 1992）。AAIに対する腹側安定化術の外科治療に関しては、数多くの報告がされており、その術式は



確立されている (Ai F, 2006; Aikawa T, 2013; Beaver DP, 2000; Denny HR, 1988; Dickomeit M, 2011; Hara Y, 2002; Platt SR, 2004; Rochat MC, 1999; Sanders SG, 2000; Sanders SG, 2004; Schulz KS, 1997; Shores A, 2007; Sorjonen DC, 1981; Stalin C, 2015; Stead AC, 1993; Takahashi F, 2018 b; Thomas WB, 1991)。しかし、AAJ の腹側安定化術後の一般的な評価方法は、術後の神経学的重症度の改善の状態や単純 X 線検査ならびに CT 検査によるインプラントの状態の評価によるものであり、我々の知る限り、実際の AAJ の癒合状態を組織学的に評価した報告はほとんど存在しない。Sorjonen らは、18 頭の犬 (TAF 群; 12 頭、無処置群; 6 頭) において AAI 誘発モデルを作成し、術後 6 週に安楽死を実施したうえで、AAJ の両側間隙における組織学的評価を行い、その癒合状態を報告した (Sorjonen DC, 1981)。彼らは、TAF 群の 12 頭中 10 頭において、AAJ の両側間隙に結合組織、軟骨組織、あるいは骨組織の増殖が認められ、AAJ の安定化が得られたと報告した。また、我々は、第 4 章において、*in vitro* の AAJ モデルによる力学的強度試験を実施し、独自で開発した atlantoaxial plate を使用した APF が、従来から広く実施されている PMF の代替となりうる AAJ 固定手技であることを報告した (Takahashi F, 2016)。

今回の検討では、*in vitro* において、歯突起切除術による AAI 誘発モデルを作成したうえで、改良を加えた atlantoaxial plate を使用した APF 施術犬と PMMA を使用した PMF 施術犬を作成し、術後 7 ヶ月の経過を追跡したうえで、環椎-軸椎を採材し、AAJ の組織学的評価を実施した。AAI 誘発モデルの作成に関して、Sorjonen らは歯突起切除術単一群と、歯突起切除術に背側環軸靱帯の切除を併用した群を作成したが、術後の固定インプラントの変位や不適切なインプラントの挿入が認められた 2 例を除き、両群の AAJ の癒合状態に差異は認められなかったことを報告した (Sorjonen DC, 1981)。そこで、今回の検討では、供試犬への外科侵襲も考慮したうえで、腹側アプローチによる歯突起切除術単独による AAI 誘発モデルの作成をした。手術時の肉眼的所見として、歯突起切除術

前は動揺が認められなかった AAJ が、歯突起切除術後には軸椎の椎体を圧迫した際に、背側方向への動揺が認められるようになった。両群ともに術後に一部インプラントの緩みや折損が 2 例ずつ認められたが、4 例ともに術後 2 ヶ月までの間に認められ、それ以降に関しては、インプラントの更なる異常は認められなかった。また、全てのインプラントが破綻した症例は認められず、術後の神経学的異常が発現した症例も認められなかったことから、今回用いたインプラントの固定強度に関しては問題がないと判断された。術後 7 ヶ月までの観察期間に撮影した CT 検査画像を用いて、矢状断像における環椎-軸椎腹側正中部の間隙の平均 CT 値を測定したところ、両群ともに経時的に CT 値の上昇が認められたが、その上昇率は PMF 群より APF 群の方が顕著に上昇する傾向が認められた。特に APF 群では、術後 1 ヶ月以降で術直後に比較して、CT 値が有意に高値となり、AAJ の間隙部における何かしらの組織学的変化が生じているものと推測された。術後 7 ヶ月における安楽死後の肉眼的所見としては、両群ともに AAJ の動揺は一切認められず、AAJ の強固な安定性が得られていた。組織学的評価では、PMF 群では、AAJ の間隙に膠原線維の浸潤が顕著である傾向が認められ、骨性癒合ではなく、線維性癒合が生じていた。それに対して、APF 群では、1 例で膠原線維の浸潤が顕著であったが、残りの 4 例では、軟骨細胞あるいは骨細胞の浸潤が顕著であり、骨性癒合が生じていた。観察期間を通した両群におけるインプラントの緩みや折損の程度を考慮すると、固定インプラントによる固定強度には差異がないと考えられた。両群の組織学的な癒合状態の違いに関して、PMMA の重合熱が影響を及ぼした可能性、もしくは APF 群のインプラントは全てチタン製であり、骨との親和性がステンレスよりも高いことが影響した可能性などが考えられた。TP 染色陽性細胞数と RUNX2-IH 染色陽性細胞数の発現率に両群における差は認められず、特に破骨細胞は APF 群の 1 例でごく少数しか確認できなかった。このことは、今回の検討では、術後 7 ヶ月で組織学的評価を実施したため、組織反応が

終息していた可能性が考慮され、より早期に組織学的評価を実施した場合には、より活性化した組織反応が確認される可能性も示唆された。

本研究における limitation として、まず、本検討は、実験動物を使用した生体実験であり、症例数が限られていたことである。そのため、統計学的な比較実験を行ううえで、最小限の症例数で実施しており、2通りの手術手技における AAJ の癒合状態の比較にフォーカスをおいたことから、術後短期における AAJ の癒合状態を組織学的に評価することができていない。よって、術後の CT 検査により、AAJ の腹側間隙における CT 値によって、AAJ の癒合状態を推測した。もう一つは、今回の検討における供試犬は、健常ビーグル犬であり、人為的に歯突起切除による AAI 誘発モデルを作成したため、本来の AAI 好発犬種における AAI の病態を完全に再現できていないことである。臨床例における AAI は、若齢の超小型犬種において発症が認められることが多く (Beaver DP, 2000; Denny HR, 1998; McCarthy RJ, 1995; Shores A, 2007; Takahashi F, 2017; Takahashi F, 2018 a; Thomas WB, 1991)、AAI 以外にも他の頭頸部接合部における形成異常が併発していることがあることから (Cerde-Gonzalez S, 2009 a; Cerde-Gonzalez S, 2010; Dewey CW, 2013; Marino DJ, 2012; Takahashi F, 2018 a; Takahashi F, 2018 b)、それらの病態の併発も AAJ の固定部位に影響を及ぼす可能性も示唆される。

## 5-5 小括

今回我々は、歯突起切除術を実施した健常ビーグル犬に対して、PMF と APF を施術し、術後経過を観察したうえで、AAJ の癒合状態を比較検討した。本検討より、PMF でも APF でも臨床的には問題なく AAJ の安定性が得られるが、組織学的には APF の方が理想的な AAJ の骨性癒合を得ることが可能である可能性が示唆された。今後は、今回の検討と比較して、より短期における AAJ の組織学的評価を実施することにより、その癒合状況の

詳細を明らかにすることが望まれる。

Table 5-1 Signalment of eight healthy beagle dogs.

	Dog No.	Sex	Age (months)	Weight (kg)
PMF	1	M	10	10.8
	2	M	10	9.2
	3	M	10	10.2
Mean $\pm$ SD			10.0*	10.1 $\pm$ 0.8
Median (range)			10.0	10.2 (9.2 – 10.8)
APF	4	M	22	9.8
	5	M	23	10.6
	6	M	12	13.2
	7	M	12	12.2
	8	M	11	11.4
Mean $\pm$ SD			16.0 $\pm$ 6.0*	11.4 $\pm$ 1.3
Median (range)			12.0 (11.0 – 23.0)	11.4 (9.8 – 13.2)

\*P = 0.036

M: male, PMF: PMMA fixation, APF: atlantoaxial plate fixation

Table 5-2 Postoperative radiographic findings.

Dog No.		Radiographic findings
PMF	1	None
	2	One TA pin loosening (po-1m), one axis screw breakage (po-2m)
	3	One TA pin loosening, one atlas screw breakage (po-1m), one TA pin breakage (po-2m)
APF	4	None
	5	None
	6	One TA pin loosening (po-2week), one TA screw breakage (po-2m)
	7	One TA pin loosening (po-1m)
	8	None

PMF: PMMA fixation, APF: atlantoaxial plate fixation, TA: transarticular fixation

Table 5-3 Gross and histopathologic findings of the atlas-axis that were harvested after euthanasia of dogs in two groups: the PMMA fixation group and the atlantoaxial plate fixation group.

	Dog No.	Histopathologic findings	Gross joint stability
PMF	1	Fibrous	Rigid
	2	Fibrous	Rigid
	3	Fibrous / Cartilage	Rigid
APF	4	Fibrous / Bone	Rigid
	5	Cartilage / Bone	Rigid
	6	Fibrous	Rigid
	7	Cartilage	Rigid
	8	Cartilage / Bone	Rigid

PMF: PMMA fixation, APF: atlantoaxial plate fixation

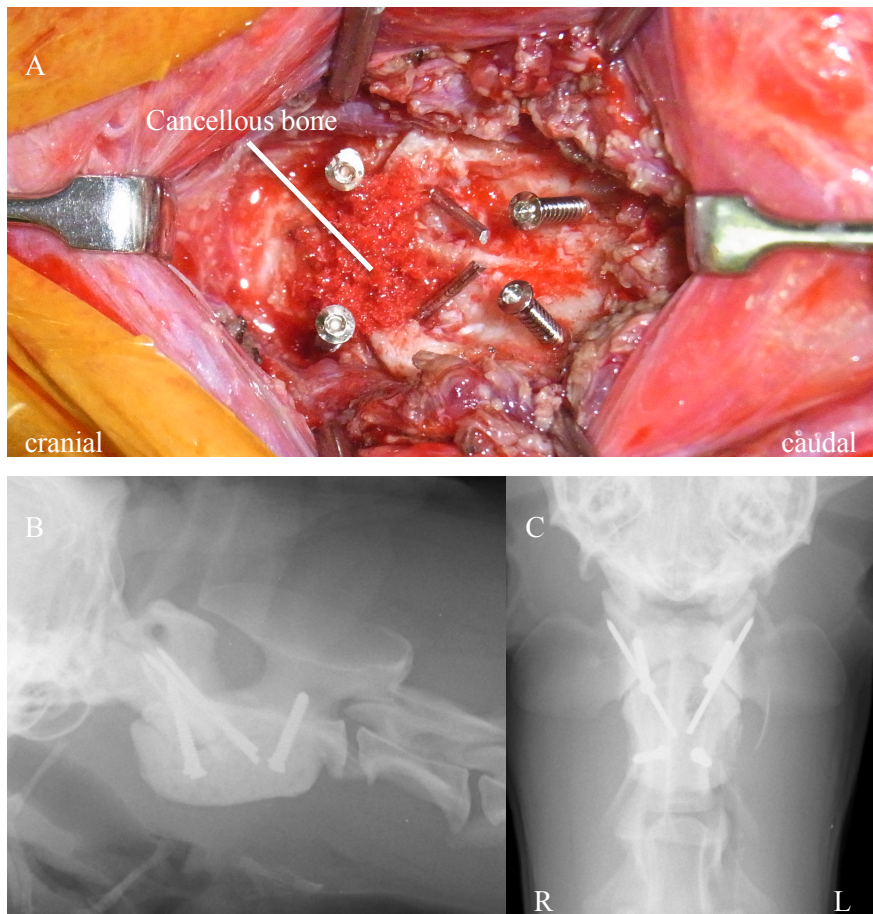


Figure 5-1 PMMA fixation model.

A: Intraoperative finding, B: Lateral radiographic view, C: Ventrodorsal radiographic view.



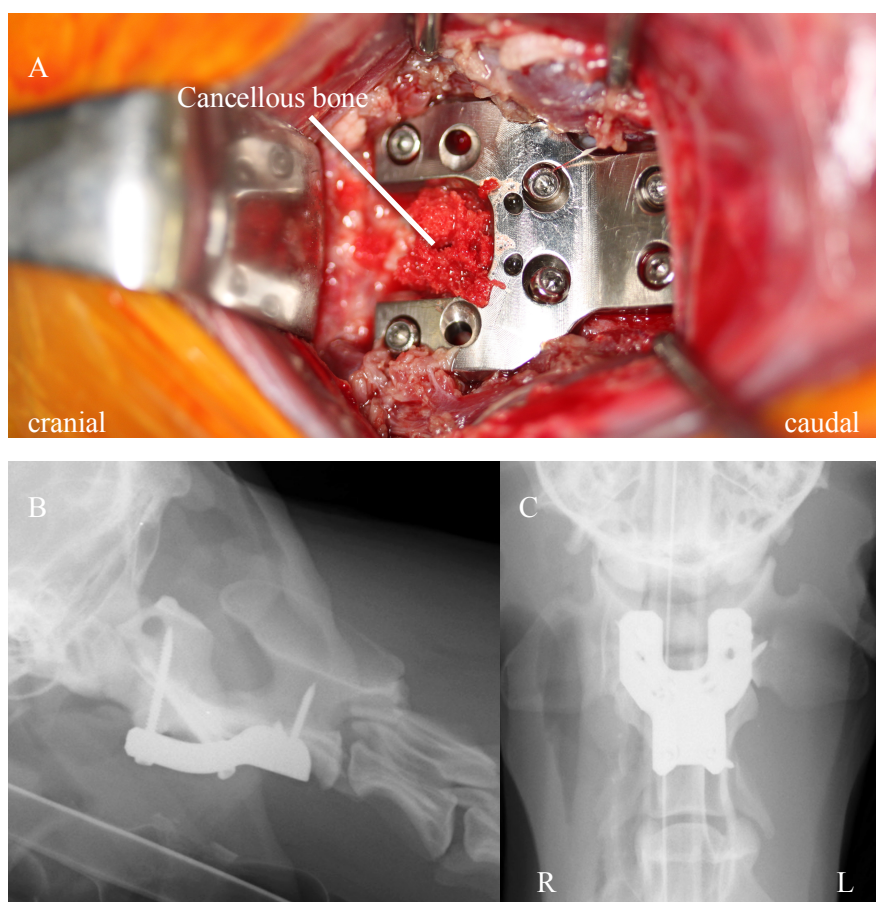


Figure 5-2 Atlantoaxial plate fixation model.

A: Intraoperative finding, B: Lateral radiographic view, C: Ventrodorsal radiographic view.

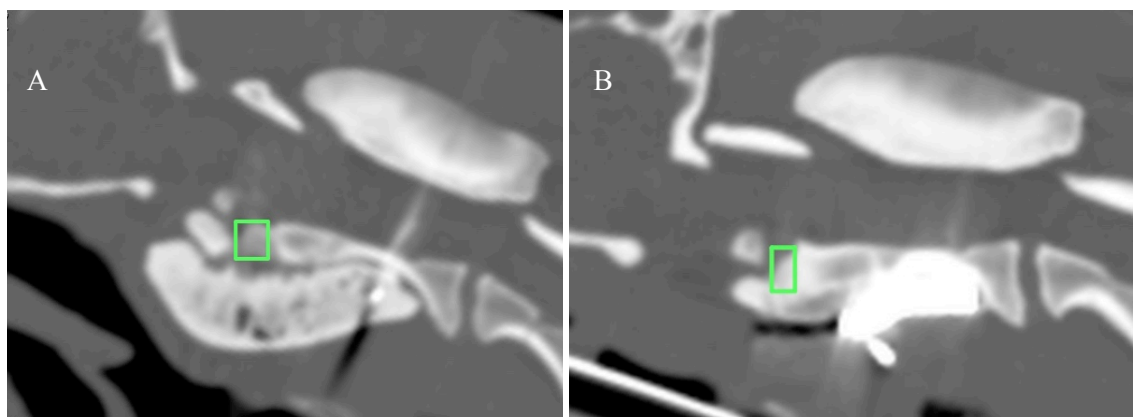


Figure 5-3 The measurement of the mean CT value in the gap of the atlas-axis ventral midline part.

A: PMMA fixation group, B: Atlantoaxial plate fixation group.

The mean CT value in the gap of the atlas-axis ventral midline part was measured in sagittal images reconstructed by 3D-MPR with the bone window setting (window width, 2,500 HU; window level, 500 HU) for CT images.

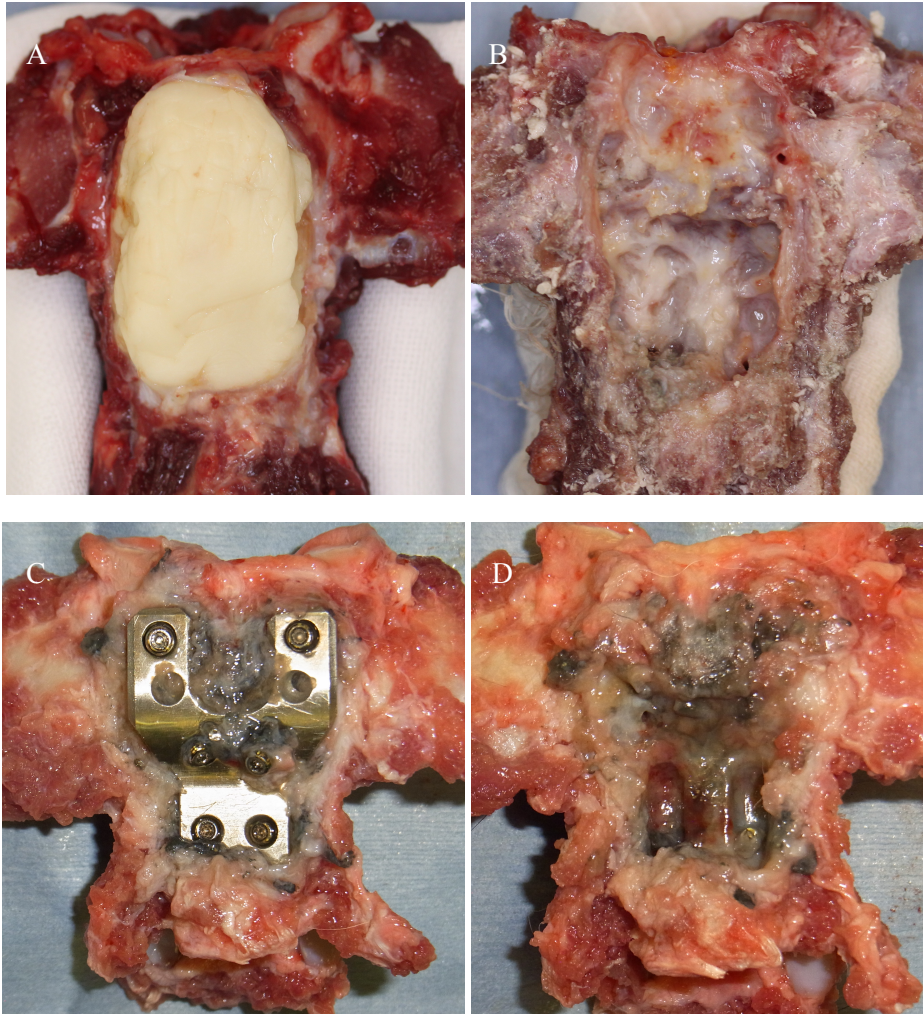


Figure 5-4 The ventral aspect of the atlas-axis that were harvested after euthanasia.

A: PMMA fixation model before the implant removal, B: PMMA fixation model after the implant removal, C: Atlantoaxial plate fixation model before the implant removal, D: Atlantoaxial plate fixation model after the implant removal.

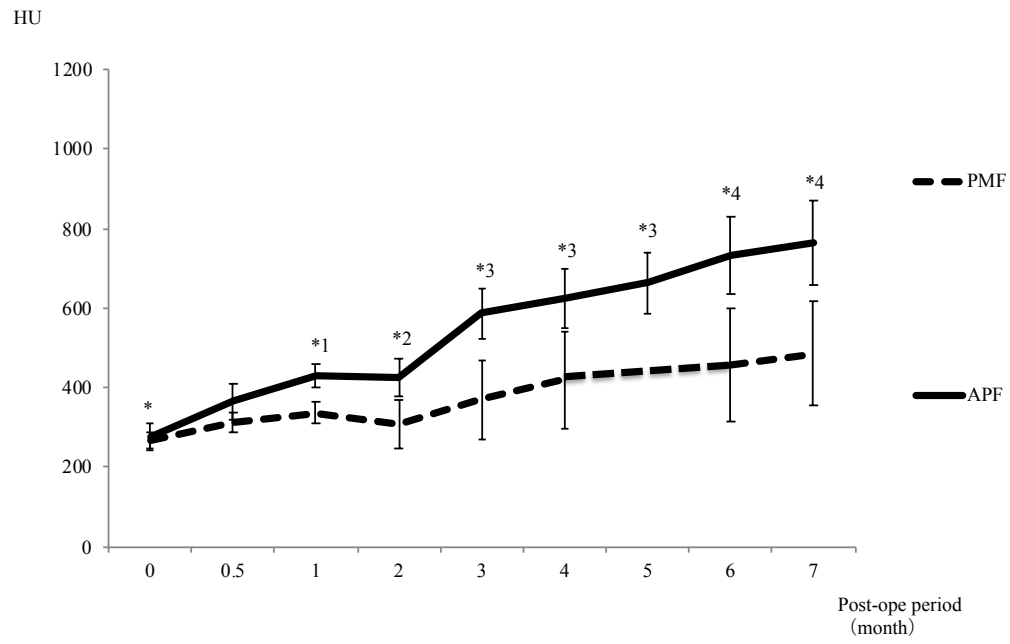


Figure 5-5 Comparison of the mean CT value in the gap of the atlas-axis ventral midline part of dogs in two groups: the PMMA fixation group and the atlantoaxial plate fixation group.



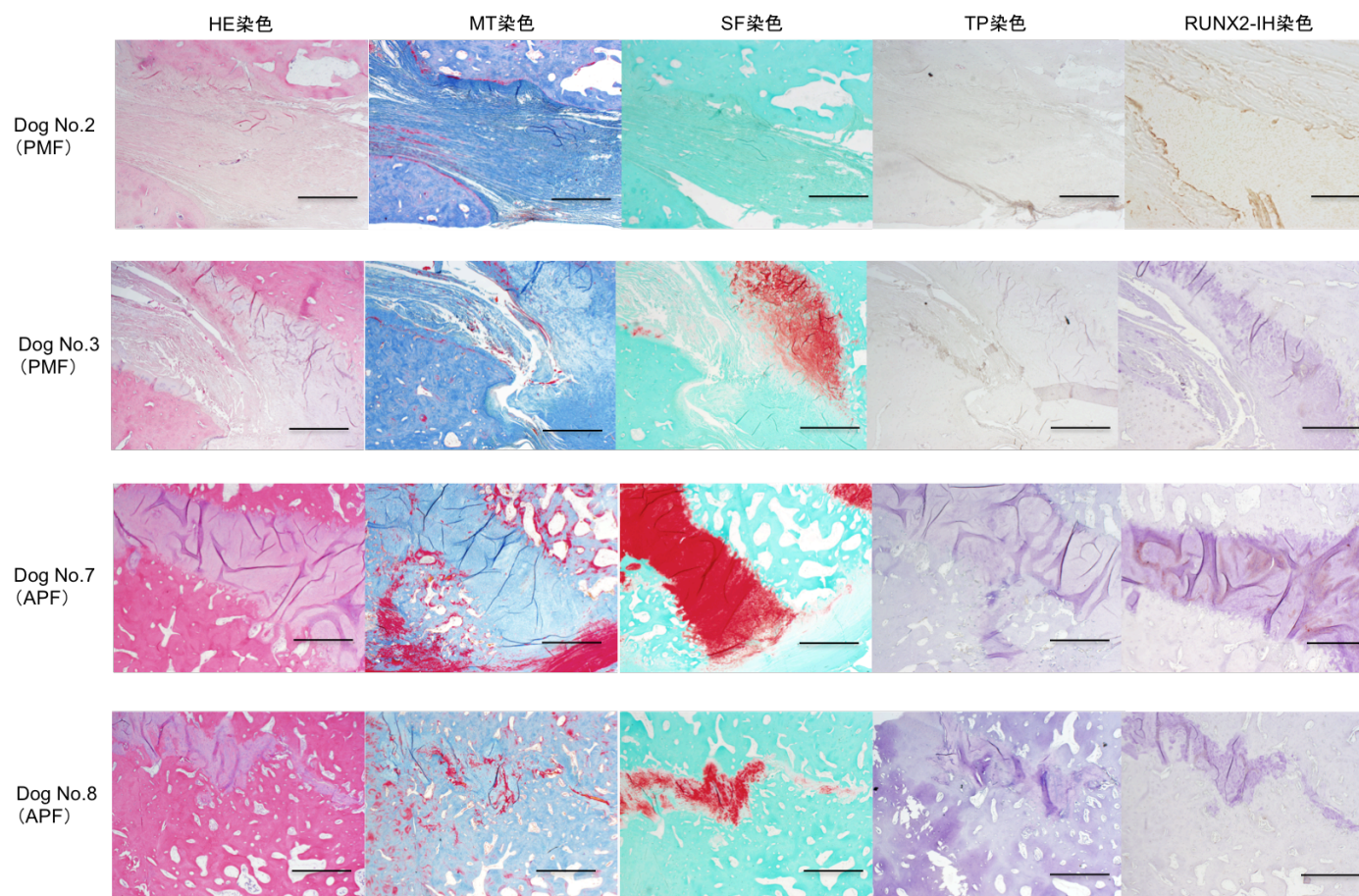


Figure 5-6 The histological evaluation in the gap of the atlas-axis ventral midline part of dogs by various stainings in two groups: the PMMA fixation group and the atlantoaxial plate fixation group. Scale bar indicate 100  $\mu$ m.

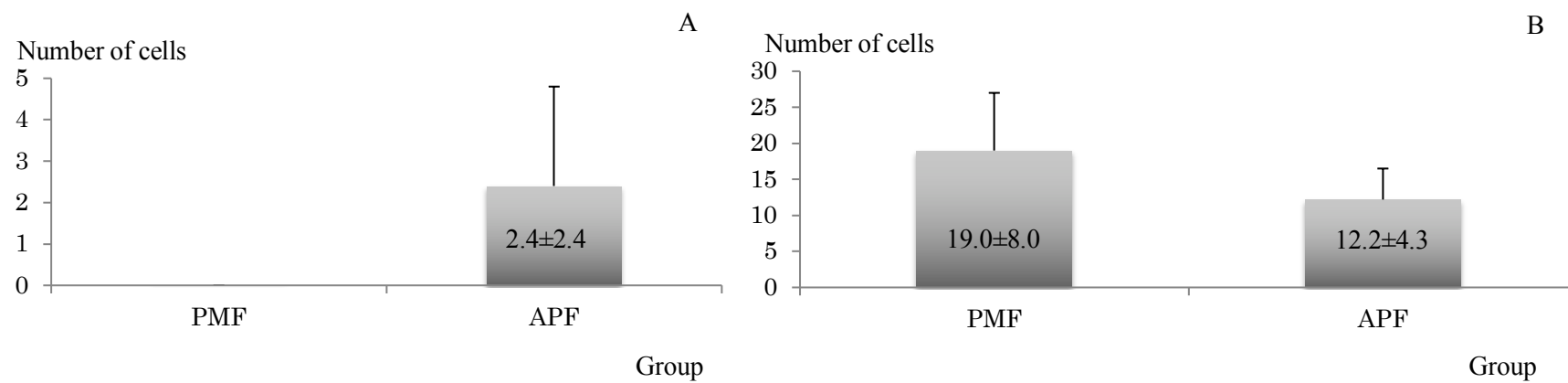


Figure 5-7 Comparison of the positive cell number in two groups: the PMMA fixation group and the atlantoaxial plate fixation group.

A: TRAP staining, B: RUNX2-Immunohistochemistry staining.

## 第6章 環軸椎不安定症罹患犬の外科治療における後頭骨-環椎オーバーラッピングの影響に関する研究

### 6-1 緒言

環軸椎不安定症 (atlantoaxial instability; AAI) は、一般的に若齢の小型犬種において好発する脊髄損傷性疾患であり (Beaver DP, 2000; Denny HR, 1998; McCarthy RJ, 1995; Shores A, 2007; Thomas WB, 1991)、犬におけるAAIは、1967年にGearyらにより初めて報告された (Geary JC, 1967)。AAIは、環椎または軸椎の先天的な形成異常や外傷の結果、環軸関節 (atlantoaxial joint; AAJ) の亜脱臼や脱臼を引き起こす (Denny HR, 1998; Downey RS, 1967; Geary JC, 1967; Johnson SG, 1989; Ladds P, 1971; McCarthy RJ, 1995; Parry AT, 2010; Thomas WB, 1991; Watson AG, 1989; Zaki FA, 1980)。AAJの先天性な形成異常には、歯突起の低形成や無形成、軸椎の椎体と歯突起の未癒合、歯突起の背側への角変形および環椎の骨化不全などが含まれる。AAJへの外傷には、骨折や靭帯断裂が含まれる。Marinoらは、AAIは、後頭骨から上位頸髄領域における先天性の形成異常により引き起こされる疾患群に含まれると報告し、これらを頭部上位頸椎形成異常 (cranio cervical junction abnormality; CJA) として提唱した (Marino DJ, 2012)。CJAには、キアリ様奇形、後頭骨-環椎不安定症 (atlantooccipital instability; AOI)、AAI、後頭骨-環椎-軸椎形成異常、後頭骨-環椎オーバーラッピング (atlantooccipital overlapping; AOO)、dorsal compression (DC)、小脳尾側圧迫、そして、歯突起形成不全などが含まれる。

AAIの治療としては、外科療法と保存療法があるが、神経学的異常を伴う症例、重度の頸部痛が認められる症例、そして、保存療法への反応が乏しい症例では、一般的に外科療法が推奨されている (Having ME, 2005; McCarthy RJ, 1995; Sharp NJH, 2005)。AAIに対する外科療法として、手術の成功率が高く、手術に伴う死亡率が低く、更に再手術率が

低い理由などにより、AAJの腹側椎体固定術が一般的に広く実施されている（Beaver DP, 2000; Denny HR, 1998; Hara Y, 2002; Knipe MF, 2002; Sanders SG, 2000; Schulz KS, 1997; Thomas WB, 1991）。また、背側減圧術に関しても、術前の画像所見に基づいて、必要であれば行うことも推奨されている（Cerde-Gonzalez S, 2010; Cerde-Gonzalez S, 2009 b; Nakamura N, 2000; Takagi S, 2005; Vermeersch K, 2004）。

Cerde-Gonzalezらは、AAIの診断は、X線検査により行うことができるが、MRI検査とCT検査を併せて行うことにより、頭頸部接合部のより完全な評価を行うことができることを報告した（Cerde-Gonzalez S, 2009 a）。延髄-頸髄接合部における脳脊髄液の循環障害は、CJA罹患犬における脊髄空洞症と水頭症の続発に関連すると認識されている

（Cerde-Gonzalez S, 2010; Cerde-Gonzalez S, 2009 a; Dewey CW, 2013）。AOOは、頭頸部接合部に異常のある犬の臨床症状や治療予後に影響を与えうる病態であると認識されている（Cerde-Gonzalez S, 2009 a）。Cerde-Gonzalezらは、AOOの認められる4頭の犬のうち、1頭に背側減圧術（大後頭孔減圧術と環椎背側椎弓切除術）を実施したところ、臨床症状が改善したことを報告した（Cerde-Gonzalez S, 2009 a）。しかし、我々の知る限り、AOO罹患犬における治療予後を評価した実際に有効な外科手技に関する大規模集団を対象とした研究報告は存在しない。軸椎の変位に伴う歯突起による脊髄の圧迫が、AAI罹患症例の臨床症状に一般的に影響を与えていると認識されている（Geary JC, 1967; McCarthy RJ, 1995; Sharp NJH, 2005）。よって、AAI罹患症例において、AOOの併発が認められている場合には、先に環軸関節の安定化を優先的に実施すべきである。近年、AAI罹患症例において、術前にMRI検査およびCT検査が行われることにより、頭頸部接合部における併発した形成異常が診断される機会が増えているが、CJAの病態と予後に関しては、詳しくわかっていない。



本研究の目的は、AAI罹患犬におけるAAJの腹側椎体固定術の予後に関するAOO併発の影響を明らかにすることである。

## 6-2 材料と方法

### 6-2-1 供試犬

本研究では、2007年10月から2015年9月までの間に日本獣医生命科学大学付属動物医療センターおよびYPC東京動物整形外科病院にて、AAJの腹側椎体固定術を施術したAAI罹患犬41頭を調査対象とした。術前に頭頸部におけるMRI検査およびCT検査が実施されており、術後180日以上を追跡調査が可能であった症例を調査対象とした。術前のCT画像より、AOO併発の有無を調査し、対象症例をAOO併発群とAOO非併発群に分類した。各群における犬種、性別、手術時の月齢と体重、臨床症状の発現から手術までの期間（7日以内、8-30日以内、31-180日以内、180日以上）、術前および術後の神経学的重症度、術式および周術期の合併症（術中、術後1ヵ月未満、術後1ヵ月以降）を調査した。

### 6-2-2 神経学的重症度

対象症例に対して、術前および術後の検診時に神経学的検査を実施した。神経学的重症度に関しては、Stalinらの分類に基づいてスコアリングを行い（Stalin C, 2015）、グレード0; 神経学的異常なし、グレード1; 頸部痛±軽度な運動失調、グレード2; 歩行可能な中程度から重度の運動失調、または不全麻痺、グレード3; 歩行不能な四肢不全麻痺、グレード4; 四肢麻痺、グレード5; 死亡または安楽死とした。

### 6-2-3 麻酔プロトコール

対象症例には、硫酸アトロピン（0.05mg/kg, 皮下投与, Mitsubishi Tanabe Pharma Co., Osaka, Japan）で麻酔前投与を実施した。麻酔導入には、ミダゾラム（0.02mg/kg, 静脈内投与, Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan）とプロポフォール（4-8mg/kg, 静脈内投与, Fresenius Kabi Japan Co., Tokyo, Japan）を使用し、セボフルラン（2.5-3.0%, Mylan Pharma Co., WV, U.S.A）にて維持した。

#### 6-2-4 CT 検査と形態学的評価

CT 撮影には、80 列/160 スライス CT Aquilion PRIME (TSX-303A, Toshiba Medical Systems Co., Otawara, Japan) を使用した。本機のスキャン速度は、0.5s であり、スライス厚は 0.5mm、スライス間隔は 0.5mm であった。対象症例は、頭頸部をニュートラルな伸展位としたうえで、腹臥位で保定し、全身麻酔下にて撮影を行った。形態学的評価は、画像処理ソフトウェア (Osirix DICOM Viewer) を用いて実施した。各症例の CT 画像 DICOM データを 3D-MPR に再構築して、AOO の有無を評価した。3D-MPR の CT 画像の描出条件は、Parry らの報告に準じて、WW 2500HU、WL 500HU とした (Parry AT, 2010)。AOO は、3D-MPR の正中矢状断像において、環椎背弓が後頭骨の後頭点と基底点を結んだ直線 (McRae line) より頭側に位置しているものと定義した (Figure 6-1) (McRae RJ, 1953)。

#### 6-2-5 MRI 検査と形態学的評価

MRI 撮影には、垂直磁場永久磁石のオープン MRI システムである GE Signa EXCITE 3.0T system (GE Healthcare Japan Co., Ltd., Tokyo, Japan) を使用した。MRI 撮影は、全身麻酔下にて、CT 撮影後直ちに、CT 検査と同様の保定体位にて実施した。撮影条件として、スライス厚: 2.0mm、スライス間隔: 0.4mm、a repetition time: 5,000 msec、an echo time: 85.1 msec にて、T2 強調画像を撮影した。MRI 画像に関しても、CT 画像同様に Osirix

DICOM Viewer を用いて、形態学的評価を実施した。MRI 画像より、AAJ 領域における脊髄圧迫所見、中心管拡張、または T2 強調画像における脊髄実質の高信号領域、そして頸髄領域における脊髄空洞症の有無を評価した (Figure 6-2)。

#### 6-2-6 手術手技

患者は、全身麻酔下にて、頭頸部を伸展させた状態で、仰臥位に保定し、手術を実施した。下顎は頭側方向へ、前肢は尾側方向へ軽く牽引して保定した。術中の鎮痛剤として、フェンタニル (Janssen Pharmaceutical K.K., Tokyo, Japan) を持続点滴 (2-7 $\mu$ g/kg/hr) にて静脈投与した。AAJ の腹側椎体固定術は、Schulz ら (Schulz KS, 1997) と Shores ら (Shores A, 2007) の方法に準じて実施した。AAJ へアプローチするために、頸部腹側正中アプローチを実施し、AAJ の亜脱臼の整復をするために環軸関節面を露出した。AAJ の整合性を合わせたうえで、軸椎の両側の腹側頭側部分から、環椎の椎弓根を貫通させて、経関節ピン ( $\phi$ 1.00-mm、または  $\phi$ 1.25-mm, Johnson & Johnson K. K., Tokyo, Japan) を挿入した。その次に、2 本の骨スクリュー ( $\phi$ 1.5-mm、または  $\phi$ 2.0-mm, Johnson & Johnson K. K.) を、環椎腹側の両側の basal alar 領域から椎弓根へ、脊柱管内侵入を避けるためにやや外側方向へ向けて挿入した。更に、2 本の骨スクリュー ( $\phi$ 1.5-mm、または  $\phi$ 2.0-mm, Johnson & Johnson K. K.) を、軸椎尾側の椎弓根へ、尾外側方向に向けて挿入した。これらの骨スクリューは、骨の表面から全長の半分の長さ、もしくは頸長筋の厚さを超えない長さを突出させた状態で設置した。上腕骨の大結節から採取した自己海綿骨を、関節軟骨の表面を除去した AAJ の間隙に移植したうえで、ポリメチルメタクリレート (Japan Stryker K. K., Tokyo, Japan) を使用し、支持固定を完成させた。また、AAJ 領域における顕著な DC が存在する症例では、腹側椎体固定術を実施後に腹臥位に体位変換を行い、背側減圧術を併用して実施した (Piemattei DL, 1993)。頸部背側正中からのアプローチ

を実施し、環椎背弓と軸椎の棘突起を露出した。その後、軸椎の棘突起の頭側部分は除去し、背側椎間部に存在する肥厚した黄色靱帯を露出し、鋭性切開後に切除した。

#### 6-2-7 術後評価

術後の評価として、1、2、3、6、12、18、24 ヶ月、その後は1年毎に無麻酔にて、X線検査および神経学的検査を実施した。X線検査では、インプラントの折損、緩みおよび変位に関して評価を行った。本研究における回復とは、術前より術後の神経学的状態が改善し、痛みなく歩行が可能となったものと定義した。術前の神経学的スコアがグレード0-2の犬では、術後に痛みなく、正常歩行ができるようになったものを回復とした。術前の神経学的スコアがグレード3-4の犬では、術後に軽度な跛行やふらつきが残存しながらも痛みなく歩行が可能となったものを回復とした。

#### 6-2-8 合併症

周術期の合併症（術中、術後1ヶ月未満、術後1ヶ月以降）に関して調査を実施した。術中の合併症としては、生命維持に関わるような循環動態の異常および医原性の失宜に関して記録した。術後の合併症に関しては、生命維持に関わるような呼吸不全の有無、神経学的状態の悪化、更にインプラントの折損、緩みおよび変位について記録した。

#### 6-2-9 統計処理

統計学的処理は、統計処理ソフト（SPSS version 23.0, IBM, Corp., Chicago IL, U.S.A.）を用いて行った。AOO罹患群とAOO非罹患群における比較検討には、Mann-WhitneyのU検定、または対応のあるStudent t検定を用いて実施した。データは、平均 ± 標準偏差で表記した。いずれも $P < 0.05$ をもって有意と判定した。

## 6-3 結果

### 6-3-1 シグナルメント

対象 41 症例のうち、術前の CT 検査にて AOO の併発が 12 症例で認められ（AOO 併発群）、29 症例では AOO の併発は認められなかった（AOO 非併発群）。AOO 併発群の犬種の内訳は、ヨークシャーテリア 7 頭、チワワ 3 頭、トイプードル 1 頭、雑種犬 1 頭であった。AOO 非併発群の犬種の内訳は、チワワ 10 頭、トイプードル 9 頭、ヨークシャーテリア 4 頭、ミニチュアダックスフンド 2 頭、ポメラニアン 2 頭、キャバリアキングチャールズスパニエル 1 頭、狆 1 頭であった。性別は、未去勢雄 5 頭、去勢雄 2 頭、未避妊雌 4 頭、避妊雌 1 頭であった。本研究における対象 41 症例の性別、月齢および体重に関する詳細な情報は、Table 6-1 に示した。手術時の月齢（ $P=0.788$ ）と体重（ $P=0.113$ ）に関して、両群間において、有意な差は認められなかった。

### 6-3-2 神経学的スコアと MRI 所見

AOO 併発群における術前の神経学的スコアは、グレード 2; 6 頭、グレード 3; 3 頭、グレード 4; 3 頭であった。AOO 非併発群における術前の神経学的スコアは、グレード 0; 3 頭、グレード 1; 6 頭、グレード 2; 14 頭、グレード 3; 3 頭、グレード 4; 3 頭であった。AOO 非罹患群のグレード 0 の 3 頭のうち、1 頭は橈尺骨骨折、2 頭は膝蓋骨内方脱臼のため紹介来院した。これらの症例では、頸部 X 線検査にて AAI が疑われ、MRI 検査にて歯突起による脊髄圧迫所見が確認された。AAJ 領域において、中心管拡張、または MRI-T2 強調画像における脊髄実質の高信号領域が、AOO 併発群では、4 頭（グレード 2; 1 頭、グレード 3; 2 頭、グレード 4; 1 頭）で確認され、AOO 非併発群では、10 頭（グレード 2; 6 頭、グレード 3; 2 頭、グレード 4; 2 頭）で確認された。頸髄における脊髄空洞症に関し

ては、AOO 併発群 12 頭中 5 頭で認められ、AOO 非併発群 29 頭中 7 頭で認められた。

AAJ 領域において、中心管拡張、または MRI- T2 強調画像における脊髄実質の高信号領域の発生率 ( $P=0.966$ ) と脊髄空洞症の併発率 ( $P=0.387$ ) に関して、両群間において、有意な差は認められなかった。

### 6-3-3 臨床症状の発現から手術までの期間と術後追跡期間

臨床症状の発現から手術までの期間は、AOO 併発群では、7 日以内; 7 頭、8-30 日以内; 2 頭、31-180 日以内; 2 頭、180 日以上; 1 頭であり、AOO 非併発群では、グレード 0 の 3 頭を除いて、7 日以内; 8 頭、8-30 日以内; 3 頭、31-180 日以内; 11 頭、180 日以上; 4 頭であった。臨床症状の発現から手術までの期間に関して、両群間において、有意な差は認められなかった ( $P=0.106$ )。術後の平均追跡調査期間は、AOO 併発群では  $790 \pm 559$  日 (187-2078 日、中央値 742 日) であり、AOO 非併発群では 2 例の死亡例を除いて、 $509 \pm 349$  日 (183-1378 日、中央値 397 日) であった。

### 6-3-4 治療予後

対象症例の術式に関して、全症例において AAJ の腹側椎体固定術が施術された。AOO 非併発群の 7 頭において、腹側椎体固定後に DC に対する背側減圧術が併用して施術された。AOO 併発群の回復率は 91.7% (11/12) であり、AOO 非併発群では、86.2% (25/29) であり、両群間において、AOO の有無による術後の予後に関する有意な差は認められなかった (Table 6-2, Table 6-3)。AOO 併発群において、術後に改善が認められなかった 1 例では、AAJ 領域における中心管拡張、または MRI-T2 強調画像における脊髄実質の高信号領域が認められた (術前および術後の神経学的スコアはともにグレード 3)。AOO 非併発群において、術後に改善が認められなかった 4 例中 3 例では、AAJ 領域における中

心管拡張、またはMRI-T2強調画像における脊髄実質の高信号領域が認められた(2例は、術前および術後の神経学的スコアはともにグレード2、残り1例は、術前がグレード4、術後がグレード5であった)。神経学的スコアの術前から術後の経時的な推移を両群間において比較検討したところ、術前および術後1ヵ月の神経学的スコアはAOO併発群において、有意に高値を示した(術前;  $P=0.024$ 、術後1ヵ月;  $P=0.033$ )。しかし、術後2ヵ月以降に関しては、両群間の神経学的スコアに有意な差は認められなかった(術後2ヵ月;  $P=0.893$ 、術後3ヵ月;  $P=0.550$ 、術後6ヵ月;  $P=0.577$ 、術後12ヵ月;  $P=1.000$ 、術後18ヵ月;  $P=0.491$ 、術後24ヵ月;  $P=0.181$ ) (Figure 6-3)。

#### 6-3-5 合併症

生命維持に関わるような循環動態の異常および医原性の失宜などの術中の合併症は、両群において認められなかった。AOO非併発群の2例は、術後10日以内に神経学的改善が認められず、呼吸不全のため死亡した。術後1ヵ月以降にインプラントの折損、緩み、または変位がAOO併発群とAOO非併発群で各3例ずつ認められた。AOO併発群では、術後18ヵ月以上経過してから、インプラントの折損が3例で認められた。これらの症例では、インプラントの異常に伴う臨床症状およびX線検査にてAAJの変位や不安定性を疑う所見は認められなかったため、再手術は実施しなかった。AOO非併発群でインプラントの折損、緩み、または変位が認められた3例のうち2例は、術後3ヵ月以内にインプラントの異常が認められた。この2例においては、AAJの不安定性の再発を疑う症状が認められたため、再手術を実施した。再手術は、既存のインプラントを除去したうえで、C1-2-3椎体の腹側固定術を実施した(Bagley RS, 2005 a)。また、AOO非併発群の2例において、術後に脳室腹腔短絡術(ventriculoperitoneal shunt; VPシャント術)を実施した(Hoerlein BF, 1978) (Figure 6-4)。

#### 6-4 考察

近年、獣医療において、MRI 検査および CT 検査が広く普及したことにより、AAI 罹患症例の多くで、様々な CJA の併発が術前に診断可能となっている。これらの様々な CJA の病態は現状では不詳な部分が多く、その治療法は確立されていない。AAI 罹患症例の多くは、AAJ の腹側椎体固定術を実施することにより、良好な予後を得ることができる。

しかし、外科療法を実施した AAI 罹患症例の一部では、術後に神経学的改善が認められない症例、神経学的状態の悪化が認められる症例、または死亡する症例が存在し、AAI 以外の CJA の病態の併発が関与していることが疑われることもある。Cerde-Gonzalez らは、CJA の中でも、AOO は頭頸部接合部に異常がある犬の臨床症状や治療予後に影響を与えうる病態であることを報告した (Cerde-Gonzalez S, 2009 a)。本研究の結果においても、AAI 罹患犬における AOO 併発症例では、術前の神経学的スコアが有意に高い結果が認められたが、AAJ の腹側椎体固定術を実施することで、多くの症例で臨床症状の改善が認められた。このことより、CJA 罹患症例における臨床症状は AAI による影響が大きく、AAI に対する治療を第一優先とすべきであることが示唆された。本研究より、AAJ 領域における中心管拡張、または MRI-T2 強調画像における脊髓実質の高信号領域が認められた症例では、術後の臨床症状の改善が乏しく、これらの所見は、AAI の治療予後に与えうることも示唆された。また、AOO は、後頭骨に対する環椎の過度な動きにより、同部位の硬膜の過形成を引き起こすことが報告されている (Cerde-Gonzalez S, 2009 b)。

AOO と AOI は、環椎後頭関節の形成不全と関連性があることも報告されている (Cerde-Gonzalez S, 2009 a)。AAI 併発症例では、AAJ の安定化を行うことで、環椎の過度な動揺が制動される可能性も考えられる。

本研究における limitation として、画像検査時における頭頸部のポジションは、最大伸



展位では行なっていないことがある。画像検査時の頭頸部のポジションは、見かけ上の AOO の程度に影響を与えうると認識されている (Cerda-Gonzalez S, 2009 a)。画像検査時の頭頸部の過度な伸展ポジションは、神経学的状態を悪化させうるリスクがある。したがって、本研究では、画像検査時の症例は、頭頸部をニュートラルな伸展位の腹臥位で保定した。よって、AOO 非併発群の中には、潜在的な AOO が存在する可能性を考慮しなければならない。また、DC が認められた AOO 非併発群の 7 例において、背側減圧術、そして肥厚した黄色靱帯の切除が必要となった。その理由として、AOO が認められない AAI 罹患症例では、頭部の屈伸運動が AAJ のみに影響し、代償性に背側部の黄色靱帯が肥厚した可能性も考えられる。それに対して、AOO が併発した AAI 罹患症例では、頭部の屈伸運動に伴い、環椎後頭関節が過剰に可動することにより、不安定性がある AAJ に対する負荷が、環椎後頭関節と AAJ の両方に分散する可能性が示唆された。

また、AAI の再手術において、環椎から第三頸椎まで安定化することは、強固な固定強度をもたらすが、尾側頸椎への負荷が増大するかもしれないことを考慮しなければならない。AOO 非併発群の 2 例は、AAI の手術後に VP シャント術を施術し、このことは、CJA 以外の合併症によって、脳室拡張が引き起こされることがあることを示唆しているのかもしれない。

## 6-5 小括

今回我々は、AOO 併発の有無における小型犬種の AAI に対する AAJ の腹側椎体固定術の治療成績に関して検討した。本検討より、AOO の併発の有無は、AAI 罹患犬の臨床症状に影響を与えうるが、直接的に AAI の外科治療の予後に影響は与えない可能性が示唆された。CJA を併発している AAI 罹患症例では、AAJ を安定化することが最も重要であると考えられる。

Table 6-1 Signalment of 41 AAI dogs, 12 dogs with AOO (the AOO group) and 29 dogs without AOO (the non-AOO group).

Variable	AOO	non-AOO
Sex (No. of dogs)		
Sexually intact male	5	7
Castrated male	2	5
Sexually intact female	4	11
Spayed female	1	6
Age (month)		
Mean $\pm$ SD	53.9 $\pm$ 47.3	45.2 $\pm$ 40.0
Median (range)	33.0 (5.0 – 122.0)	35.0 (5.0 – 125.0)
Weight (kg)		
Mean $\pm$ SD	2.1 $\pm$ 0.8	2.6 $\pm$ 1.4
Median (range)	1.9 (1.3 – 4.3)	2.1 (1.3 – 9.0)

AOO: atlantooccipital overlapping; SD: standard deviation

Table 6-2 Results of ventral fixation of atlantoaxial joint in the AOO group.

Grade (pre-op)	Number of Dogs			
	Total	Recovered	No improvement	Died
0	0	0	0	0
1	0	0	0	0
2	6	6	0	0
3	3	2	1	0
4	3	3	0	0
Total	12	11	1	0

Table 6-3 Results of ventral fixation of atlantoaxial joint in the non-AOO group.

Grade (pre-ope)	Number of Dogs			
	Total	Recovered	No improvement	Died
0	3	3	0	0
1	6	6	0	0
2	14	12	2	0
3	3	2	0	1
4	3	2	0	1
Total	29	25	2	2

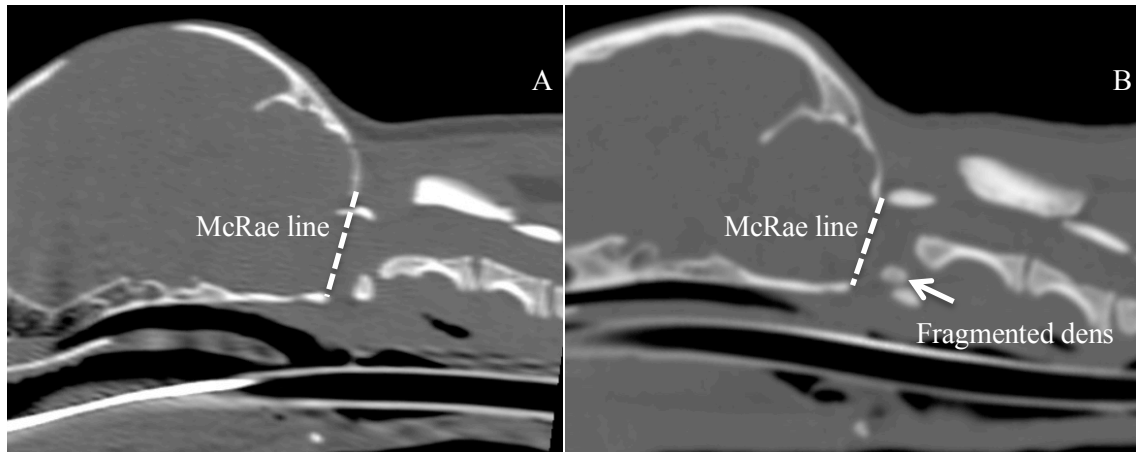


Figure 6-1 Computed tomography image of atlantoaxial subluxation in a dog, with and without complication by atlantooccipital overlapping.

Atlantooccipital overlapping was defined in a three-dimensional multiplanar reconstruction of the midsagittal section as the arcus dorsalis of the atlas being located closer to the cranial aspect of the occipital bone than a straight line (the McRae line) joining the opisthion and basion of the occipital bone. A: Complicated by atlantooccipital overlapping, B: Not complicated by atlantooccipital overlapping.



Figure 6-2 Sagittal magnetic resonance image of a dog with atlantoaxial subluxation complicated by a high signal level in T2-weighted imaging of the spinal cord substance at the atlantoaxial joint area.

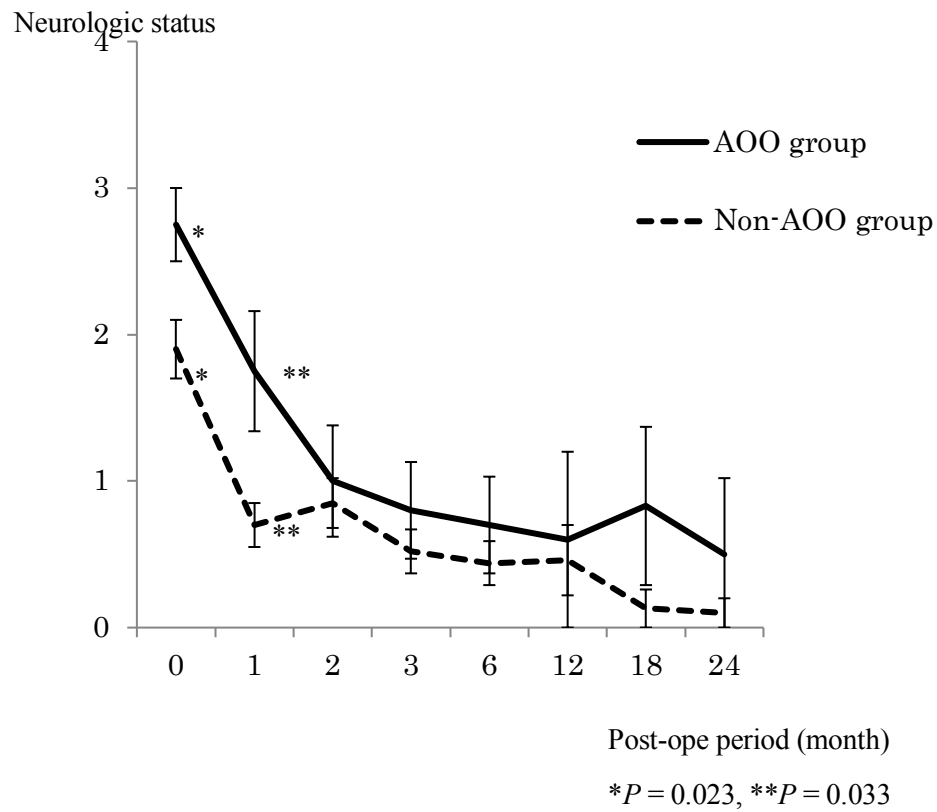


Figure 6-3 Comparison of the neurological status of dogs in two groups: the atlantooccipital overlapping (AOO) group and the non-AOO group.

The AOO group had significantly higher neurological scores before surgery and at 1 month after surgery. However, no significant differences were observed between the groups 2 months after surgery.

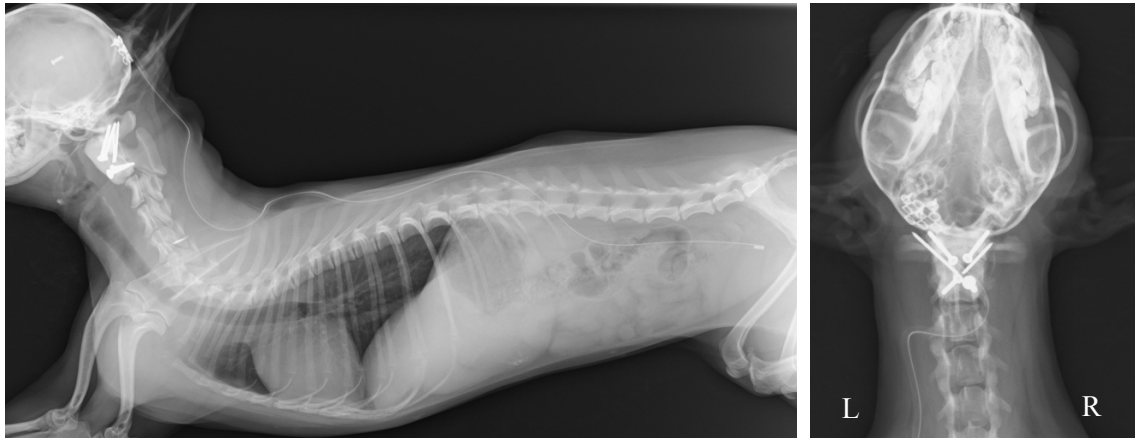


Figure 6-4 X-ray image (left: lateral view; right: dorsoventral view) of a dog that underwent a ventriculoperitoneal shunt after ventral stabilization of the atlantoaxial joint.



## 第7章 環軸椎不安定症罹患犬における後頭骨-環椎オーバーラッピングと脳室拡大に関する研究

### 7-1 緒言

犬の環軸椎不安定症 (atlantoaxial instability; AAI) は、頭部上位頸椎形成異常 (cranio cervical junction abnormality; CJA) に含まれる疾患である (Marino DJ, 2012)。AAI は、若齢の小型犬種において好発する脊髄損傷性疾患である (Beaver DP, 2000; Denny HR, 1998; Downey RS, 1967; Geary JC, 1967; Johnson SG, 1989; Ladds P, 1971; McCarthy RJ, 1995; Parry AT, 2010; Watson AG, 1989; Zaki FA, 1980)。AAI に対する様々な術式や AAI の病態に関する報告は多数存在するが (Aikawa T, 2013; Beaver DP, 2000; Chambers JN, 1977; Cool JR, 1981; Denny HR, 1998; Dickomeit M, 2011; Downey RS, 1967; Forterre F, 2015; Gangopadhyay S, 2003; Geary JC, 1967; Hara Y, 2002; Johnson SG, 1989; Knipe MF, 2002; Ladds P, 1971; McCarthy RJ, 1995; Parker AJ, 1974; Parry AT, 2010; Platt SR, 2004; Renegar WR, 1979; Rochat MC, 1999; Rylander H, 2007; Sanders SG, 2000; Sanders SG, 2004; Schulz KS, 1997; Shelton SB, 1991; Shores A, 2007; Sorjonen DC, 1981; Stead AC, 1993; Takahashi F, 2018 a; Takahashi F, 2018 b; Thomas WB, 1991; Watson AG, 1989; Zaki FA, 1980)、我々の知る限り、CJA の病態やその病因は、詳しく分かっていない。

ヒトの頭蓋底陥入症 (basilar impression or basilar invagination; BI) は、吻側に変位し、大後頭孔 (foramen magnum; FM) へ陥入した環椎背弓が小脳尾側圧迫 (cerebellar compression; CC) の原因となりうる疾患である。BI と犬の後頭骨-環椎オーバーラッピング (atlantooccipital overlapping; AOO) は、類似した疾患であると認識されている (Cerde-Gonzalez S, 2009 a; Cerde-Gonzalez S, 2016; McGregor M, 1948; Rao PV, 2002)。ヒトの BI は脳底動脈からの血流や脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) の循環障害を誘発する

ことにより、脊髄空洞症を引き起こす可能性があるとも報告されている (Erbengi A, 1994; Levine DN, 2004; Milhorat TH, 1995; Pearce JM, 2007)。ヒトの BI と犬の AOO は、延髄の尾側部、頸髄の頭側部および小脳延髄槽の圧迫の原因となりうると認識されている。また、小脳への陥入も引き起こしうると認識されている (Cerda-Gonzalez S, 2009 a; Cerda-Gonzalez S, 2016)。更に、延髄頸髄接合部における CSF の循環障害によって、CJA の犬における脊髄空洞症や水頭症が続発すると認識されている (Cerda-Gonzalez S, 2009 a; Cerda-Gonzalez S, 2010; Cerda-Gonzalez S, 2016; Dewey CW, 2013)。また、AOO は頭頸部接合部に異常がある犬の臨床症状や治療予後に影響を与えうる病態であることも報告されている (Cerda-Gonzalez S, 2009 a; Cerda-Gonzalez S, 2016)。近年、AAI の術前に MRI および CT 検査を行うことで、様々な頭頸部接合部の形成異常の併発が診断される機会が増えている。急性の臨床症状の悪化が認められる AAJ が亜脱臼した CJA 併発 AAI 罹患症例では、優先的な外科的介入が必要とされる。多くの AAI 罹患症例では、AAJ の腹側椎体固定術を実施することで、良好な予後を得ることができる (Aikawa T, 2013; Denny HR, 1998; Takahashi F, 2018 b; Thomas WB, 1991)。第 6 章において、我々は、AOO は、AOO を併発した AAI 罹患犬における臨床症状に影響を与えうるが、術後の予後には直接的に影響を与えないことを報告した (Takahashi F, 2018 b)。AAI 罹患症例の中には、適切な AAJ の安定化が行われたとしても、術後に脊髄障害の改善が認められなかったり、悪化したり、更には死亡する症例も存在し、これらの症例では併発した CJA の病態の関与も疑われる。同時に CJA の病因を評価することは困難であるため、今回我々は、AOO 併発の有無における脳室サイズに着目した。

本検討の目的は、AAI 罹患犬における AOO の併発の有無がその脳室サイズにどの程度影響を与えているかどうか評価することである。

## 7-2 材料と方法

### 7-2-1 供試犬

本検討では、2007 年 10 月から 2015 年 10 月までの間に日本獣医生命科学大学付属動物医療センターおよび YPC 東京動物整形外科病院にて、AAJ の腹側椎体固定術を行った AAI 罹患犬 61 頭を調査対象とした。全ての対象犬において、術前に頭頸部における MRI および CT 検査が実施された。我々は過去の報告にて、本検討とほぼ同様の期間において、180 日以上術後追跡が可能であった一部が重複した 41 症例に関して報告した (Takahashi F, 2018 b)。まず、術前の CT 画像より、AOO 併発の有無を調査し、対象症例を AOO 併発群と AOO 非併発群に分類した。各群における術前の治療歴（グルココルチコイド、非ステロイド性消炎鎮痛剤、コルセットなど）、犬種、性別、手術時の月齢および手術時の体重を調査した。また、CT 画像より、FM のサイズも評価した。MR 画像からは、脊髓空洞症、CC、dorsal compression (DC) および各脳室における拡張の程度を評価した。

### 7-2-2 MRI および CT 検査における麻酔プロトコール

患者は、硫酸アトロピン (0.05mg/kg, 皮下投与, Mitsubishi Tanabe Pharma Co., Osaka, Japan) で麻酔前投与を行い、10分間の酸素化を行ったうえで麻酔導入を実施した。麻酔導入には、ミダゾラム (0.02 mg/kg, Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan) の静脈内投与とプロポフォール (4–8 mg/kg, Fresenius Kabi Japan Co., Tokyo, Japan) を使用し、気管内挿管を実施した。麻酔はセボフルラン (2.5–3.0%, Mylan Pharma Co., Tokyo, Japan) にて維持した。

### 7-2-3 CT 検査と形態学的評価

CT 撮影には、80 列/160 スライス CT Aquilion PRIME (TSX-303A, Toshiba Medical Systems Co., Otawara, Japan) を使用した。本機のスキャン速度は、0.5s であり、スライス厚は 0.5mm、スライス間隔は 0.5mm であった。CT 撮影中の頭頸部のポジショニングは、見かけ上の AOO の程度に影響を与えうると認識されている (Cerde-Gonzalez S, 2009 a; Cerde-Gonzalez S, 2016)。しかし、CT 検査時の頭頸部の過度な伸展ポジションをとると、医原性の脊髄損傷を引き起こしうるリスクがある。したがって、対象症例は、頭頸部をニュートラルな伸展位とした腹臥位で保定し、全身麻酔下にて撮影を行った。形態学的評価は、画像処理ソフトウェア (Osirix DICOM Viewer) を用いて実施した。各症例の CT 画像 DICOM データを 3D-MPR に再構築して、AOO の有無と FM サイズの評価を実施した。3D-MPR の CT 画像の描出条件は、Parry らの報告に準じて、WW 2500HU、WL 500HU とした (Parry AT, 2010)。AOO は、3D-MPR の正中矢状断像において、環椎背弓が後頭骨の後頭点と基底点を結んだ直線 (McRae line) より頭側に位置しているものと定義した (Figure 7-1) (McRae RJ, 1953)。後頭骨形成不全の評価のために、FM の最大幅に対する FM の高さの比率として、FM index (大後頭孔指数) を計測した ( $\text{FM index} = \text{FM の高さ} / \text{FM の最大幅}$ 、Figure 7-2)。

### 7-2-4 MRI 検査と形態学的評価

MRI 撮影には、垂直磁場永久磁石のオープン MRI システムである GE Signa EXCITE 3.0T system (GE Healthcare Japan Co. Ltd, Tokyo, Japan) を使用した。MRI 撮影は、全身麻酔下にて、CT 撮影後直ちに、CT 検査と同様の保定体位にて実施した。撮影条件として、スライス厚:2.0mm、スライス間隔:0.4mm、a repetition time (TR) :5000 mseconds、an echo time (TE) :85.1 mseconds にて、T2 強調画像を撮影した。MR 画像に関しても、CT

画像同様に、Osirix DICOM Viewer を用いて、形態学的評価を実施した。評価項目として、脊髄空洞症、CC および DC の有無を調査し、CC index (小脳圧迫指数) を測定した (Marino DJ, 2012)。更に、大脳高に対する側脳室高の比率である VB ratio (Kii S, 1997)、大脳高に対する第三脳室の最大高と最大幅の合計の比率である TB ratio、小脳長に対する第四脳室高の比率である FHC ratio、そして、小脳長に対する第四脳室幅の比率である FWC ratio の計測も実施した。脊髄空洞症は、脊髄中心管の拡張を認めたものと定義した (Figure 7-3)。CC に関しては、頭頸部の T2 強調画像の正中矢状断像において、小脳の陥入が認められるものとして定義した (Marino DJ, 2012)。CC index は、Marino らの報告に準じて、測定した (Figure 7-4) (Marino DJ, 2012)。DC に関しては、頭頸部の T2 強調画像の正中矢状断像において、AAJ 領域における背側からの脊髄圧迫所見と定義した (Figure 7-3)。側脳室の拡張の指標として、VB ratio を測定したが、具体的には、頭部の T2 強調画像の横断像における視床間橋レベルにおいて、大脳高に対する側脳室高の比率として算出した (Figure 7-5) (Kii S, 1997)。側脳室に左右差が存在する場合には、拡張が大きい側において、腹背方向に最も脳室高が拡張するところを側脳室高として測定した。今回の検討では、第三脳室の拡張を定量的に評価するために TB ratio を設定した。TB ratio は、頭部の T2 強調画像の横断像における視床間橋レベルにおいて、大脳高に対する視床間橋の背側と腹側の第三脳室のそれぞれの最大高と最大幅の合計の比率として算出した (Figure 7-5)。第四脳室の拡張に関しては、Laubner らの報告に準じて (Laubner S, 2015)、FHC ratio と FWC ratio を計測した。具体的には、FHC ratio は、頭部の T2 強調画像の正中矢状断像において、腹背方向に最も第四脳室が拡張した距離を小脳の最大直径で割ったものと定義した。また、FWC ratio は、頭部の T2 強調画像の正中矢状断像において、第四脳室の背側陥凹の前縁と後縁の距離を小脳の最大直径で割ったものと定義した (Figure 7-6)。

### 7-2-5 統計処理

統計学的処理は、統計処理ソフト (SPSS version 23.0, IBM, Corp., Chicago IL, U.S.A.) を用いて行った。AOO 併発群と AOO 非併発群における評価項目に対して、Mann-Whitney の U 検定、もしくは対応のある Student t 検定を用いて比較検討を実施した。データは、平均 ± 標準偏差で表記した。いずれも  $P < 0.05$  をもって有意と判定した。

## 7-3 結果

### 7-3-1 シグナルメント

対象 61 頭のうち、術前の CT 検査にて、AOO の併発が 23 頭で認められ (AOO 併発群)、38 頭では AOO の併発は認められなかった (AOO 非併発群)。AOO 併発群の犬種の内訳は、ヨークシャーテリア 9 頭、チワワ 9 頭、トイプードル 2 頭、マルチーズ 1 頭、シーズー 1 頭、雑種犬 1 頭であった。AOO 非併発群の犬種の内訳は、チワワ 13 頭、トイプードル 11 頭、ヨークシャーテリア 5 頭、雑種犬 3 頭、ミニチュアダックスフンド 2 頭、ポメラニアン 2 頭、キャバリアキングチャールズスパニエル 1 頭、狆 1 頭であった。AOO 併発群の性別は、未去勢雄 8 頭、去勢雄 5 頭、未避妊雌 10 頭、避妊雌 1 頭であった。AOO 非併発群の性別は、未去勢雄 9 頭、去勢雄 7 頭、未避妊雌 13 頭、避妊雌 9 頭であった。手術時月齢は、AOO 併発群では、平均 41.0 カ月齢 (5～127 カ月齢、中央値 12.5 カ月齢、標準偏差 44.1 カ月齢) であり、AOO 非併発群では、平均 47.4 カ月齢 (5～143 カ月齢、中央値 36.0 カ月齢、標準偏差 42.5 カ月齢) であった。体重は、AOO 併発群では、平均 2.0kg (0.9～4.3kg、中央値 1.8kg、標準偏差 0.9kg) であり、AOO 非併発群では、平均 2.5kg (1.2～9.0kg、中央値 2.3kg、標準偏差 1.4kg) であった。手術時月齢と体重に関して、両群間において、有意な差は認められなかった (手術時月齢  $P=0.332$ 、体重  $P=0.060$ )。

### 7-3-2 後頭骨形成不全の評価

AOO 併発群 23 頭の平均 FM index は、1.45 (1.15~1.96、中央値 1.34、標準偏差 0.25) であり、AOO 非併発群 38 頭の平均 FM index は、1.45 (0.81~2.19、中央値 1.39、標準偏差 0.38) であった。平均 FM index に関して、両群間において、有意な差は認められなかった ( $P=0.852$ , Table7-1)。

### 7-3-3 脊髄空洞症の評価

脊髄空洞症の有無に関しては、AOO 併発群では、23 頭中 5 頭で認められ、AOO 非併発群では、38 頭中 9 頭で認められた。その犬種の内訳は、AOO 併発群では、ヨークシャーテリア 4 頭、チワワ 1 頭であり、AOO 非併発群では、チワワ 4 頭、トイプードル 2 頭、ヨークシャーテリア 1 頭、ポメラニアン 1 頭、キャバリアキングチャールズスパニエル 1 頭であった。脊髄空洞症の併発率に関して、両群間において、有意な差は認められなかった ( $P=0.862$ )。

### 7-3-4 CC の評価

CC は、AOO 併発群では、23 頭中 18 頭で認められ、AOO 非併発群では、38 頭中 13 頭で認められ、AOO 併発群では、AOO 非併発群に比較して、有意に高率で CC が認められた ( $P=0.001$ , Table 7-2)。その犬種の内訳は、AOO 併発群では、ヨークシャーテリア 9 頭、チワワ 5 頭、トイプードル 2 頭、シーズー 1 頭、雑種犬 1 頭であり、AOO 非併発群では、チワワ 7 頭、トイプードル 2 頭、ヨークシャーテリア 2 頭、キャバリアキングチャールズスパニエル 1 頭、雑種犬 1 頭であった。AOO 併発群の中で CC が認められた 18 頭の平均 CC index は、11.4% (7.4~22.6%、中央値 10.3%、標準偏差 3.8%) であり、AOO 非併発群の中で CC が認められた 13 頭の平均 CC index は、10.6% (4.6~20.2%、中央値

10.0%、標準偏差 4.4%) であった。

#### 7-3-5 DC の評価

DC は、AOO 併発群では、23 頭中 2 頭で認められ、AOO 非併発群では、38 頭中 10 頭で認められた。その犬種の内訳は、AOO 併発群では、チワワ 1 頭、マルチーズ 1 頭であり、AOO 非併発群では、チワワ 7 頭、トイプードル 2 頭、ヨークシャーテリア 1 頭であった。DC の併発率に関して、両群間において、有意な差は認められなかった ( $P=0.096$ )。

#### 7-3-6 各脳室サイズの評価

AOO 併発群の VB ratio (平均 26.5%、最小 6.4~最大 39.8%、中央値 27.5%、標準偏差 8.0%) は、AOO 非併発群の VB ratio (平均 20.7%、最小 6.9~最大 43.4%、中央値 19.7%、標準偏差 8.8%) に比較して、有意に高値を示した ( $P=0.011$ )。AOO 併発群の TB ratio (平均 51.5%、最小 35.4~最大 66.1%、中央値 49.9%、標準偏差 9.6%) と、AOO 非併発群の TB ratio (平均 47.6%、最小 32.7~最大 60.1%、中央値 47.9%、標準偏差 6.8%) との間に有意な差は認められなかった ( $P=0.300$ )。AOO 併発群の FHC ratio (平均 17.0%、最小 7.6~最大 28.4%、中央値 16.8%、標準偏差 5.4%) は、AOO 非併発群の FHC ratio (平均 11.3%、最小 4.3~最大 20.7%、中央値 11.4%、標準偏差 4.1%) に比較して、有意に高値を示した ( $P=0.001$  未満)。最後に、AOO 併発群の FWC ratio (平均 17.8%、最小 6.2~最大 30.6%、中央値 16.9%、標準偏差 5.8%) は、AOO 非併発群の FWC ratio (平均 14.2%、最小 4.7~最大 22.4%、中央値 14.0%、標準偏差 4.2%) に比較して、有意に高値を示した ( $P=0.013$ , Table 7-3)。

#### 7-4 考察



近年の獣医療において、MRI 検査および CT 検査が普及したことにより、AAI 罹患症例の多くで、様々な CJA の併発が術前に診断可能となっている。しかし、これらの様々な CJA の病態は現状では不詳な部分が多く、それらの有効な治療法は確立されていない。

過去の報告において、後頭骨形成不全は、頭部 X 線検査の開口吻側像において、FM の異常な拡大として定義されている (Bagley RS, 2005 b)。近年においては、獣医療における画像診断技術の向上に伴い、X 線検査よりも CT 検査を用いることで、より詳細に後頭骨形成不全を評価として、FM の拡大を評価することができるようになっている。FM のサイズの指標である FM index は、CT 画像もしくは頭部の骨格標本を用いて、FM の最大幅と高さを測定することにより計測される (Janeczek M, 2008; Madadin M, 2017; Onar V, 1997; Simoens P, 1994)。過去の報告において (Esteve-Ratsch B, 2001; Kii S, 1997; Laubner S, 2015)、側脳室の拡張の程度に関する MR 画像を用いた報告が存在する。今回の検討では、Kii らの方法に準じて側脳室の測定を行った (Kii S, 1997)。第三脳室の拡張は、過去の報告では (Laubner S, 2015; Mackillop E, 2011; Ryan CT, 2014)、視床間橋の平坦化や鞍上部の脳槽の縮小所見により評価されているが、定量的な評価法の報告は存在しない。そこで、今回の検討では、第三脳室の拡張の指標として TB ratio を設定した。長谷川らは、高齢のてんかん発作症例では、脳萎縮が進行し、それに伴い、視床間橋の大きさが小さくなることを報告した (Hasegawa D, 2005)。脳萎縮に伴い、視床間橋の大きさが小さくなるのであれば、第三脳室を含む脳室拡大が生じる可能性も示唆される。しかし、本検討の対象犬には、発作を認める症例は含まれてはいない。したがって、TB ratio の測定に関して、脳萎縮の影響はほとんどないと考えられる。また、過去の報告において、第四脳室の拡張の程度を評価するために、第四脳室の最大高と第四脳室の背側陥凹の前縁と後縁の距離を計測する方法が報告されており (Laubner S, 2015)、本検討ではこの報告における測定法を参考とした。

今回の検討のシグナルメントより、AOO はヨークシャーテリアで比較的罹患率が高い傾向が認められた。また、AOO 罹患犬では、延髄-頸髄接合部における CSF の循環障害によって、脊髓空洞症および水頭症が続発することがあると認識されている (Cerda-Gonzalez S, 2009 a; Cerda-Gonzalez S, 2010; Cerda-Gonzalez S, 2016; Dewey CW, 2013)。Cerda-Gonzalez らは、AOO 罹患犬 4 頭のうち、全頭で後頭骨形成不全が認められ、2 頭で脳室拡大が認められ、3 頭で脊髓空洞症が認められたと報告した (Cerda-Gonzalez S, 2009 a)。更に、Cerda-Gonzalez らは、脊髓空洞症の併発率は、AOO 罹患犬 (20/71) では、AOO 非罹患犬 (9/82) よりも有意に高かった ( $P=0.0053$ ) ことも報告した (Cerda-Gonzalez S, 2016)。本検討では、AOO 併発群 (5/23) と AOO 非併発群 (9/38) の脊髓空洞症の併発率に関して、有意な差は認められなかった ( $P=0.862$ )。脊髓空洞症に関しては、キャバリアキングチャールズスパニエルにおいて、MR 画像における横断像にて、脊髓中心管の直径が 2mm 以上のものと報告されている (Rusbridge C, 2006)。しかし、小型犬種では、その体格差を考慮した場合、この定義を当てはめることは困難であると考えられる。よって、本検討では、MR 画像より明らかな脊髓中心管の拡張を認めたものを脊髓空洞症と定義した。また、本検討では、AOO 併発群では、AOO 非併発群より側脳室と第四脳室の有意な拡大が認められた。ヒトの *in vitro* の研究において、側脳室は、第三脳室および第四脳室に比較して、コンプライアンスが小さく、容積変化に対する圧変化が最も大きいことが報告されている (Kimura M, 1989)。本検討においても、AOO 併発群において、側脳室と第四脳室の有意な拡大が認められたにも関わらず、第三脳室の拡大が明らかに認められなかったことに関しては、各脳室のコンプライアンスの違いが関与している可能性が示唆された。AOO の併発により、側脳室と第四脳室が有意に拡大していたことに関しては、AOO により環椎後頭関節周囲のクモ膜炎や小脳の変位が二次的に誘発された可能性がある。クモ膜炎などの影響により、第四脳室からクモ膜下腔へ脳脊髄液を廃液

するルシカ孔の部分的な閉塞を起こしている可能性も示唆された。また、AOO 併発群では、有意に高率な CC が認められたことから、CC に伴う小脳の変位に起因したルシカ孔の物理的狭窄も側脳室と第四脳室の拡大に影響を及ぼしている可能性も考えられた。特に、ヨークシャーテリアで AOO の併発率が相対的に高かったことから、頭蓋の形状が脳室のサイズや CC の併発率に関わっている可能性も考えられる。また、本検討では、AOO 併発群と AOO 非併発群における FM index に有意な差は認められなかった。更に、AOO 非併発群においても、CC が 34.2%で認められたことから、AOO 非併発群には、動的な病変として、潜在的な AOO および後頭骨-環椎不安定症 (atlanto-occipital instability; AOI) が存在する可能性も示唆された。AOO は動的な病変であり、AOI との関連性が指摘されているが、そのメカニズムは詳しくわかってない (Cerde-Gonzalez S, 2009 a)。後頭顆に対して、環椎の回旋が認められることは、AOO や AOI の患者でよく認められる所見である (Greenwood KM, 1978; Rylander H, 1997; Steffen F, 2003)。更に、後頭顆領域の骨欠損により AOI が存在する場合には、延髄-頸髄接合部における絞扼病変が存在する可能性も考えられる。環椎後頭関節の過度な可動性や圧迫は、環椎後頭関節周囲の線維化の原因となりうると報告されている (Denny HR, 1998; Nakamura N, 2000)。このような絞扼病変とほぼ同じものであるとされている大後頭孔の尾側面に形成された線維性バンドが、脊髄空洞症を引き起こす要因となりうることが報告されている (Cerde-Gonzalez S, 2009 a; Cerde-Gonzalez S, 2016)。ヒトの過去の報告や犬のキアリ様奇形の報告においても、環椎後頭関節および AAJ における同様な線維性バンドが、CSF の循環障害と関わっていることが報告されている (Cerde-Gonzalez S, 2009 a; Cerde-Gonzalez S, 2016; Chamberlain WE, 1939; Nakamura N, 2000)。後頭骨に対する環椎の過度な可動性により、AOO 罹患症例では、この線維性バンドが形成されうる要因となりうる (Cerde-Gonzalez S, 2009 a; Cerde-Gonzalez S, 2016)。このように、AOO と AOI は、環椎後頭関節における形成異常

と関連している。AAI と AOI の併発症例では、AAJ の安定化を行うことで、環椎後頭関節の過度な動揺が制動される可能性も考えられる。

後頭骨形成不全は、トイ犬種や小型犬種で一般的な病態である認識されている (Cerda-Gonzalez S, 2009 a)。本検討では、AOO 併発群と AOO 非併発群における FM index に有意な差は認められなかったため、後頭骨形成不全は、AAI 罹患犬における脳室サイズには影響を与えないことが示唆された。過去の報告においても、後頭骨形成不全だけでは、神経学的異常を示すことはないと報告されている (Parker AJ, 1974; Zaki FA, 1980)。また、ヒトの BI で報告されているように (Barnes PD, 2000)、犬でも後頭骨形成不全が存在すると、大後頭孔への環椎の頭側変位を引き起こしやすいのかもしれない (Cerda-Gonzalez S, 2009 a; Cerda-Gonzalez S, 2016)。ヒトの BI では、その原因として、先天性の頭蓋骨形成異常、頭蓋骨の病的な軟化 (リウマチ、骨形成不全、くる病など) が報告されている (McGregor M, 1948; Pearce JM, 2007)。犬の AOO でもヒトの BI 同様に、先天性の頭蓋骨形成異常が関わっており、結合組織の異常が引き起こされている可能性がある (Cerda-Gonzalez S, 2009 a)。また、ヒトの BI の患者においては、後頭顆の低形成、平坦な後頭顆および環椎後頭関節の形成異常が関わっていることが報告されている (Goel A, 1999; Rao PV, 2002)。犬でも頭蓋骨の石灰化が不十分な場合には、頸部の軸上筋による頭蓋骨-頸椎間に発生する圧迫力により、環椎後頭関節が過度に頭蓋内に押し込まれるような異常が引き起こされる可能性も考えられる。また、今回の検討では、AOO 非併発群では、AOO 併発群よりも DC が高率に併発する傾向が認められた。このことより、AOO が存在しない AAI 罹患症例では、頭部の屈伸運動が環軸関節 (atlantoaxial joint; AAJ) のみに影響し、AAJ の背側部の黄色靱帯が代償性に肥厚した可能性も考えられる。それに対して、AOO が併発した AAI 罹患症例では、頭部の屈伸運動に伴い、環椎後頭関節が過剰に可動することにより、不安定性ある環軸関節に対する負荷が、AOO が存在し

ない AAI 罹患症例に比較して軽微であった可能性を示唆しているのかもしれない。

今回の検討には、いくつかの **limitation** が存在する。まず一つは、CT 撮影における頭頸部のポジションを最大伸展位では行っていないために、AOO 非併発群の中には、潜在的な AOO を併発症例が存在する可能性があることである。本検討では、AAI 罹患症例を対象としているため、画像検査時に頭頸部のポジションを過度な伸展位や屈曲位としてしまうと、医原性の脊髄損傷を引き起こしてしまうリスクがある。したがって、画像検査は、頭頸部をニュートラルな伸展位とした腹臥位で保定し、全身麻酔下にて撮影を行った。画像検査時のポジションニングは、CSF 循環に影響を与えうる問題であることが示唆される。二つ目の **limitation** として、チタン製のインプラントを使用すれば、術後の MRI による評価を行えるが、本検討において、AAJ の腹側椎体固定に使用したインプラントはステンレス製であったことから、術後に MRI による評価を行えていないことである。AAI の術後に MRI による評価を行えれば、本検討の結果と合わせて、CSF の循環障害をより適切に評価できるだろう。もう一つの **limitation** として、トイ犬種ごとの正常な脳室サイズに関する報告は存在しないため、今回の測定で得られた脳室のサイズは必ずしも病的な状態ではないことである。本検討では、犬種間の差を補正するために、各々の犬の脳高と小脳の最大径を計測し、各脳室サイズを測定した。

## 7-5 小括

今回我々は、AAJ の腹側椎体固定を実施した AAI 罹患症例における AOO 併発の有無における脳室サイズと、MR 画像および CT 画像を用いて併発している CJA の状況を調査した。本検討より、AOO を併発している症例では、側脳室および第四脳室の拡大が有意に認められることが明らかとなった。

Table 7-1 The size of foramen magnum.

	FM index			
	Mean	Range	Median	SD
AOO group	1.45	1.15 - 1.96	1.34	0.25
Non-AOO group	1.45	0.81 - 2.19	1.39	0.38

Table 7-2 Comparison of concurrent conditions.

	Syringomyelia (%)	Cerebellar compression (%)	Dorsal compression (%)
AOO group	21.7 (5/23)	78.3 (18/23) *	8.7 (2/23)
Non-AOO group	23.7 (9/38)	34.2 (13/38)	26.3 (10/38)
*P = 0.001			

Table 7-3 Ventricular dilatation.

	VB ratio (%)				TB ratio (%)				FHC ratio (%)				FWC ratio (%)			
	Mean	Range	Median	SD	Mean	Range	Median	SD	Mean	Range	Median	SD	Mean	Range	Median	SD
AOO group	26.5*	6.4 - 39.8	27.5	8.0	49.7	35.4 - 66.1	49.9	9.6	17.0**	7.6 - 28.4	16.8	5.4	17.8***	6.2 - 30.6	16.9	5.8
Non-AOO group	20.7*	6.9 - 43.4	19.7	8.8	47.6	32.7 - 60.1	47.9	6.8	11.3**	4.3 - 20.7	11.7	4.1	14.2***	4.7 - 22.4	14.0	4.2

\*P = 0.011, \*\*P = less than 0.001, \*\*\*P = 0.013



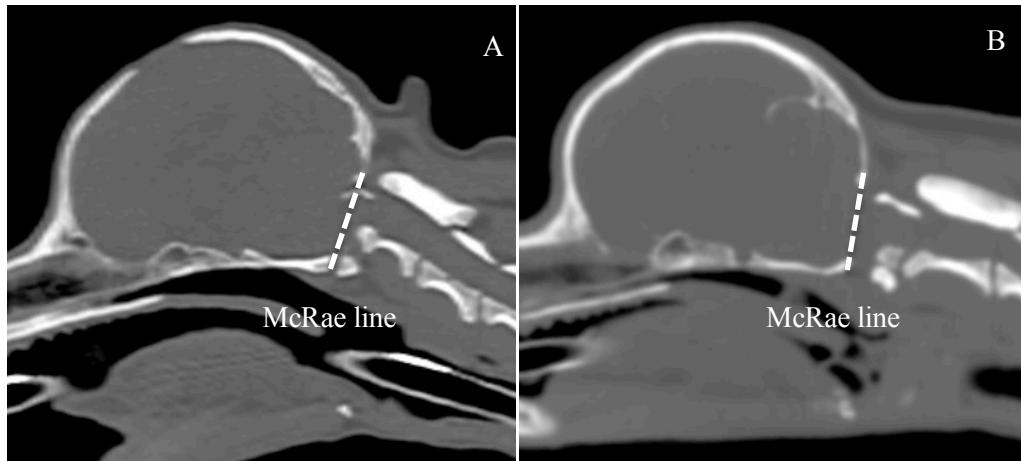


Figure 7-1 Computed tomography images of a dog with (A) and without (B) an atlantoaxial subluxation complication by atlantooccipital overlapping (AOO). AOO was defined using a three-dimensional multiplanar reconstruction of the midsagittal section, when the arcus dorsalis of the atlas was located closer to the cranial aspect of the occipital bone than to a straight line (the McRae line) joining the opisthion and basion of the occipital bone.

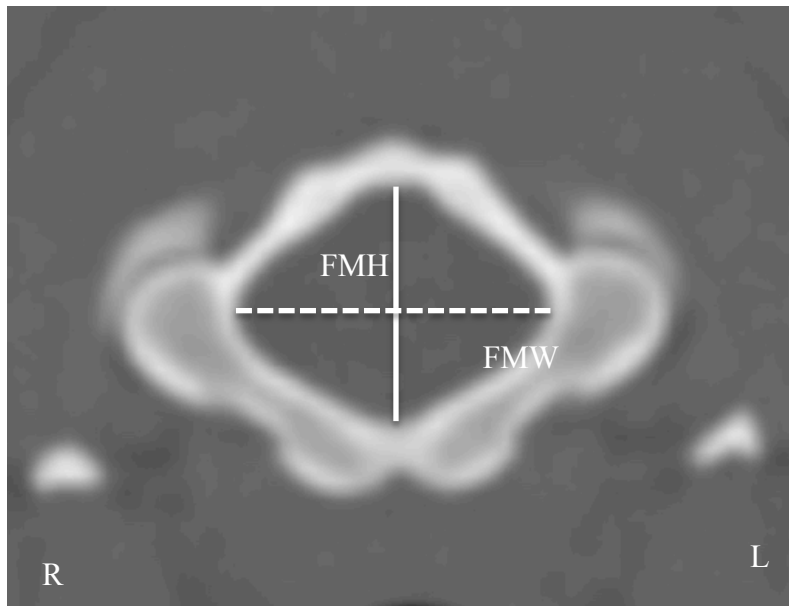


Figure 7-2 Computed tomography image in the foramen magnum (FM) of a healthy beagle dog. The calculated FM index was the ratio of the height of the FM to the maximum width of the FM. The maximum internal height of the FM (FMH) and maximum internal width of the FM (FMW) was measured in a three-dimensional multiplanar reconstruction of the axial section.

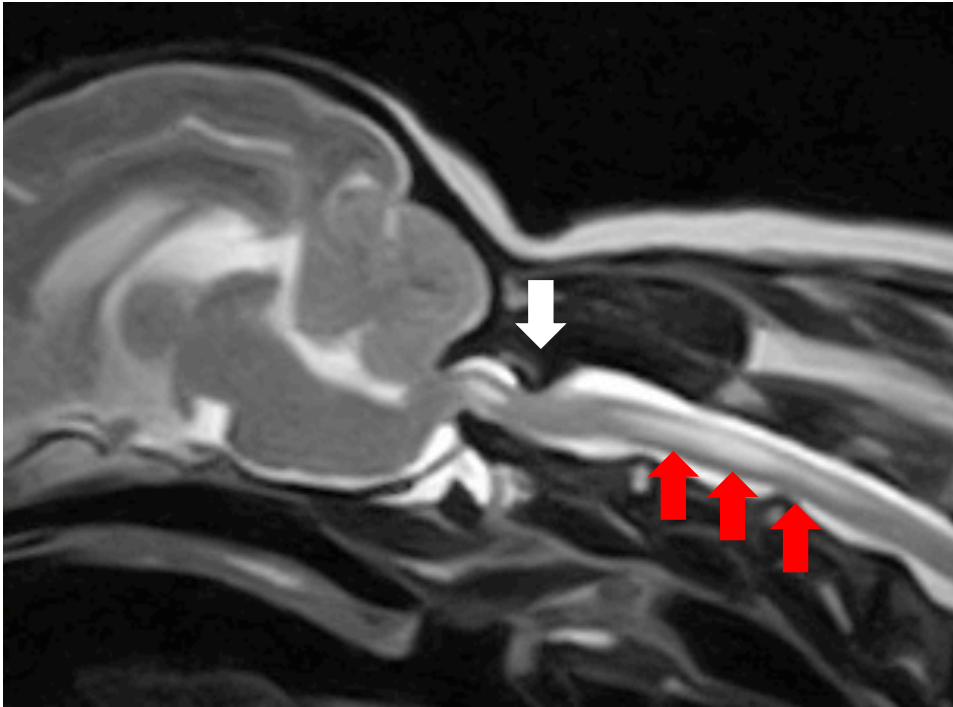


Figure 7-3 A midsagittal cross-section of T2-weighted magnetic resonance image of the head and neck of a dog with atlantoaxial instability and complicating syringomyelia and dorsal compression. Syringomyelia was assessed only in the cervical spinal cord, and was defined as dilatation of the central canal of the spinal cord (red arrow). Dorsal compression was defined as the compression of the spinal cord from the dorsal side in the atlantoaxial joint (white arrow).

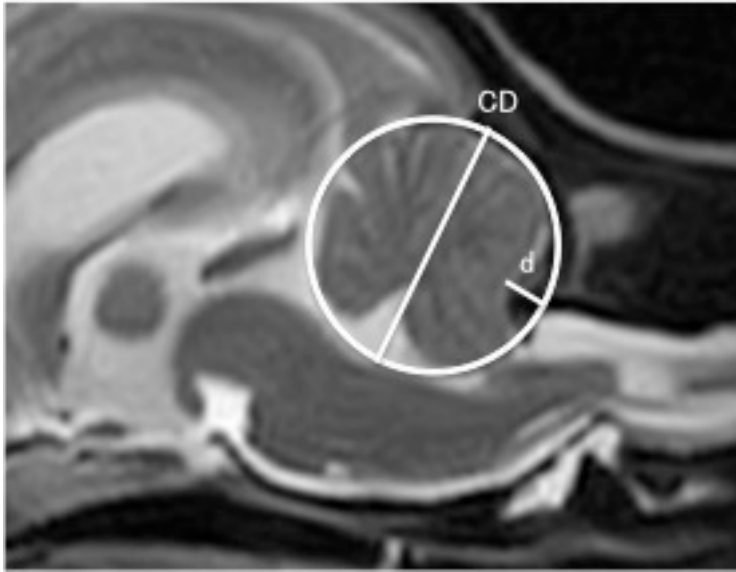


Figure 7-4 A midsagittal cross-section of T2-weighted magnetic resonance (MR) imaging of the head of a dog with atlantoaxial instability and complicating cerebellar compression. A circle formed by the maximum diameter (CD) of the cerebellum was traced in a midsagittal cross-section of T2-weighted MR image. The distance (d) from the perimeter of the circle to the cerebellar parenchyma with greatest compression was measured to find the cerebellar compression index (cerebellar compression index =  $d/CD$ ).

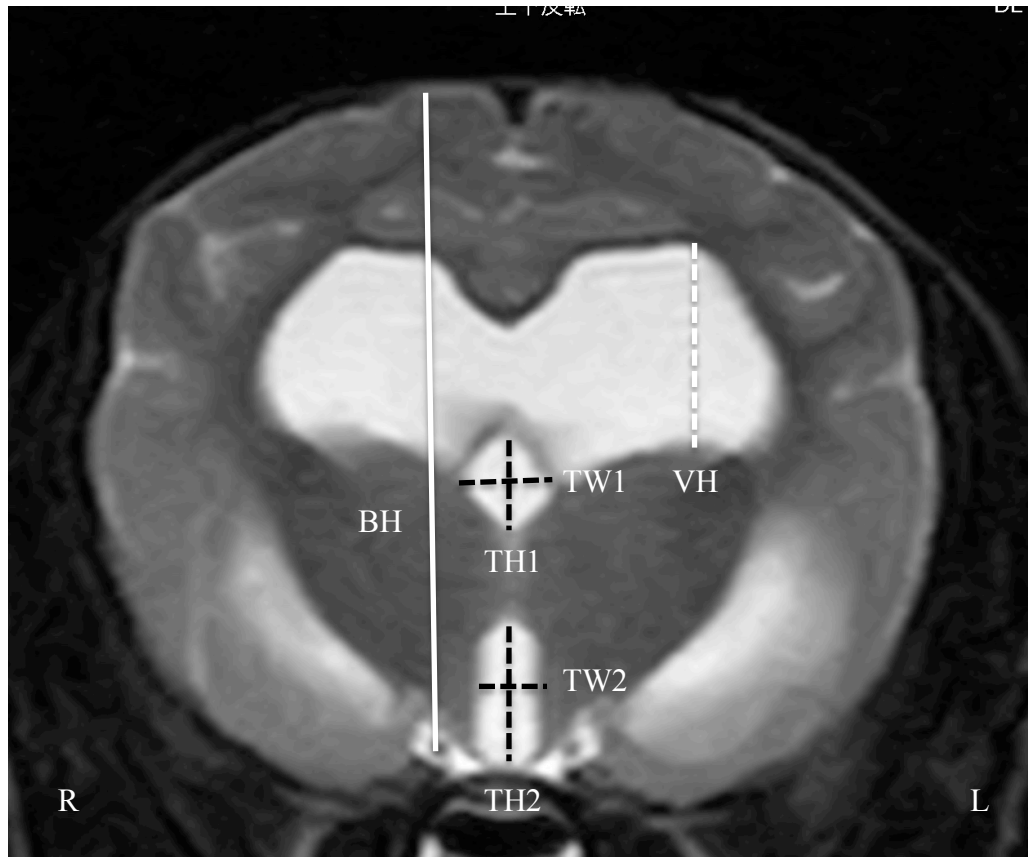


Figure 7-5 Measurement of the height of the lateral ventricles and the maximum height and width of the third ventricle, compared to the height of brain using a canine head T2-weighted magnetic resonance (MR) transverse image. The measurements were made by calculating the ratio of the height of the lateral ventricles (VH) to the height of the brain (BH), at the level of the interthalamic adhesion in a transverse image of the head T2-weighted MR image (VB ratio =  $VH/BH \times 100$ ). If there was a discrepancy between the left and right sides, then the side with the greatest dilation was used. The ratio was calculated from the sums of the maximum heights (TH1 and TH2) and maximum widths (TW1 and TW2) of the third ventricle (on the dorsal and ventral sides of the interthalamic adhesion) to the height of the brain (BH), at the level of the interthalamic adhesion in a transverse image (TB ratio =  $(TH1 + TH2 + TW1 + TW2) / BH \times 100$ ).

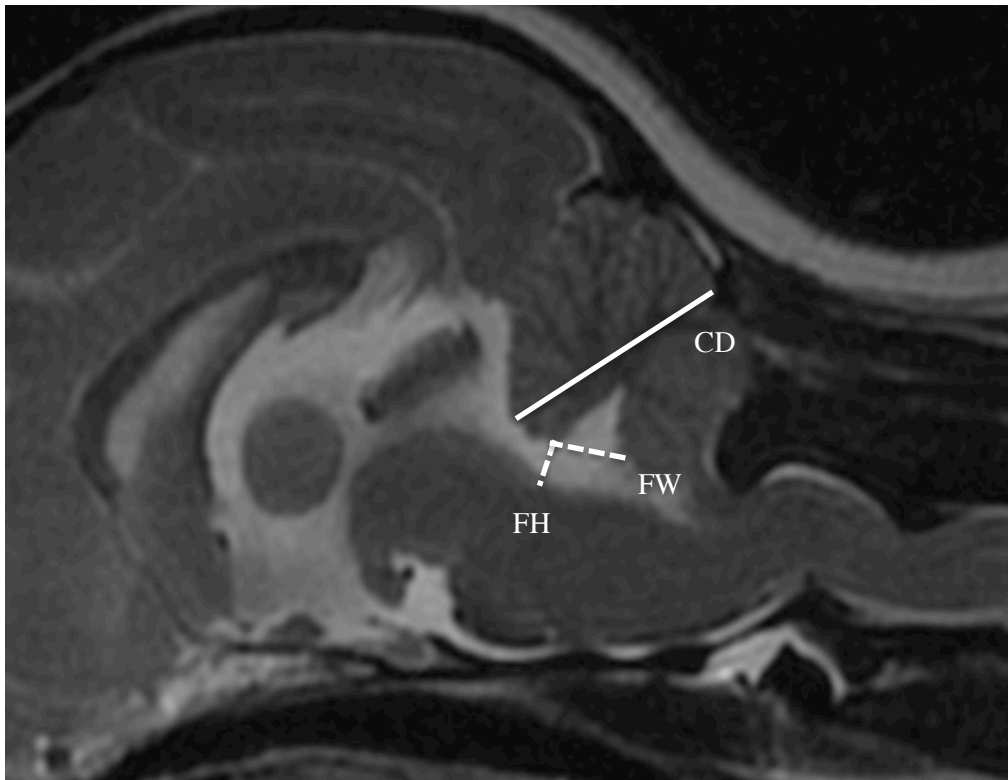


Figure 7-6 Dilatation of the fourth ventricle measured using a midsagittal section of T2-weighted image from a canine head magnetic resonance imaging. The FHC ratio was determined when the height (FH) of the area of greatest dilatation of the fourth ventricle in the ventrodorsal direction was divided by the maximum diameter of the cerebellum (CD) in a midsagittal section (FHC ratio =  $FH/CD \times 100$ ). The FWC ratio was determined by measuring the distance (FW) between the anterior and posterior margins of the dorsal recess of the fourth ventricle, and dividing this distance by the CD (FWC ratio =  $FW/CD \times 100$ ).

## 第 8 章 総括

小動物神経外科領域において、環軸椎不安定症 (atlantoaxial instability; AAI) は、若齢のトイ犬種 (Toy-breed dogs; TBDs) に好発し、環軸関節 (atlantoaxial joint; AAJ) の動的な不安定症に伴い、頸髄領域における様々な程度の脊髄障害を引き起こす疾患である。本疾患は、無症候性であることもあるが、AAJ が亜脱臼した場合には、一般的に急性の臨床症状 (頸部痛や四肢不全麻痺など) を呈し、生命に関わることもある。本疾患の病態として、環椎または軸椎の先天的な形成異常が関わっていることが多い。近年の獣医療においては、画像診断技術が大きく向上したことにより、AAI 罹患症例の多くで、様々な頭部上位頸椎接合部形成異常 (craniovertebral junction abnormality; CVA) が併発していることが知られている。しかし、CVA の病態やそれらの因果関係は現状では不詳な部分が多く、その治療法は確立されていない。AAI 罹患症例に対する AAJ の腹側椎体固定術は、一般的に良好な予後が得られる手技であると認識されているが、その一部の症例では、術後に期待される予後が得られない症例が少なからず存在し、これらの症例においては、AAI 以外の CVA の病因が関与している可能性が疑われることもある。

以上の背景より、本研究では、AAI と CVA の病態の因果関係を交えながら、犬の AAI の診断および治療に関して、その一端を解明することを目的として、以下に示す第 2 章から第 7 章までの検討を行った。

第 2 章では、歯突起形成不全に関して着目し、AAI を発症していない AAI 好発 TBDs、AAI 好発犬種ではない健常ビーグル犬および AAI に罹患した AAI 好発 TBDs における頸椎 CT 画像を用いて、軸椎の椎体長に対する歯突起長の比率 (dens-to-axis length ratio; DALR) と歯突起の背側への角変形角度 (dens angle; DA) を計測し、その形態学的特徴を比較検討した。その結果、AAI に罹患した AAI 好発 TBDs では、DALR が有意に低値

を示し、DA は有意に高値を示した。本検討の結果より、DALR が低値を示す場合には、歯突起形成不全の疑いがあり、また DA は AAI の発症要因となりうることが再認識された。

第 3 章では、環椎背弓の骨化不全 (incomplete ossification of the dorsal neural arch of the atlas; IODA) に関して着目し、AAI に対して外科手術を実施した臨床症例に対する回顧的調査を実施し、AAI 罹患 TBDs における IODA の併発状況、疫学的特徴および外科的治療に対する予後に関して検討した。その結果、AAI 罹患 TBDs の 70.8% (75/106) で IODA が認められ、特に背弓の中央部で認められる場合には、AAI の発症年齢が有意に高かったが、IODA の有無は治療予後に影響は与えないことが明らかとなった。以上の結果より、AAI 罹患 TBDs では、歯突起形成不全だけでなく、IODA の併発も頻繁に認められ、環椎背側靱帯の付着部位が脆弱化することにより、中高齢での AAI 発症が引き起こされる可能性が示唆された。

第 4 章では、AAJ の腹側椎体固定術におけるインプラントの力学的固定強度に関して着目し、AAJ プレート固定法 (APF)、ポリメチルメタクリレート (polymethylmethacrylate; PMMA) を使用した支持固定法 (PMF) および経関節固定法の力学的固定強度を比較検討した。その結果、屈曲強度試験において、PMF は有意に最も高い屈曲抵抗性を示し、回旋強度試験においては、PMF と有意差は認められなかったが、APF が最も高い回旋抵抗性を示した。以上の結果より、一般的に広く実施されている PMF は有用な固定手技であることが再認識され、また APF は既成プレートを使用することから、固定強度のばらつきも少なく、PMF に代替する固定手技となりうることが示唆された。

第 5 章では、PMF と APF を施術した実験犬における術後の経時的な CT 検査を行いながら、AAJ の組織学的評価を実施し、その癒合に及ぼす影響を検討した。その結果、両群ともに経時的な CT 値の上昇が認められたが、特に APF 群では有意な上昇が認められ



た。組織学的評価では、PMF 群では膠原線維による線維性癒合が中心であったのに対して、APF 群では軟骨細胞または骨細胞による骨性癒合が中心に認められていた。以上の結果より、APF は PMMA の使用による問題点を回避する有用な固定手技であることが示唆された。

第 6 章では、頭頸部接合部に異常のある犬の臨床症状や治療予後に影響を与えうる病態であると認識されている後頭骨-環椎オーバーラッピング (atlantooccipital overlapping; AOO) に着目し、AAI 罹患犬における AAJ の腹側椎体固定術の予後に関して、AOO が与える影響について検討した。その結果、AOO 併発群では、術前の神経学的スコアが有意に高かったが、術後 2 ヶ月以降では両群に有意な差はなく、スコアの改善を認めた。以上の結果より、AAI 罹患症例における AOO の併発は術前の臨床症状に影響を与えうるが、直接的に AAI の外科治療の予後に影響は与えないことが示唆された。

第 7 章では、AAI 罹患症例における AOO 併発の有無による術前の脳室サイズに着目し、各脳室サイズの評価検討を実施した。その結果、AOO 併発群では、側脳室と第四脳室の有意な拡大が認められた。以上の結果と比較して、今後は AAI の術後の MRI を評価することにより、脳脊髄液の循環動態を解明できる可能性も示唆された。

以上のように、本研究では、CJA の病態との因果関係を交えながら、犬の AAI の診断および治療に関して、その一端を解明することを目的とした上記検討を実施した。本研究は、CJA との因果関係を交えた AAI の病態と治療に対して有益なものであると考えるが、未解明な CJA の病態に関しては更なる検討が必要である。

## 謝 辞

本研究を行うに際して、終始懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました日本獣医生命科学大学 獣医外科学教室 原康教授に深甚なる謝意を表します。

また、本研究に対して、懇切な御指導と御協力を賜りました YPC 東京動物整形外科病院 山口伸也院長、日本獣医生命科学大学獣医外科学教室 原田恭治准教授、余戸拓也講師、神野信夫助教、鈴木周二助教に深く感謝の意を表します。

また、本研究を遂行するにあたり終始多大なる御協力を頂きました箱崎貴治先生、日本獣医生命科学大学 獣医外科学教室の室員の皆様、株式会社プラトンジャパン ソフィアテック事業部 福田秀幸氏に厚く御礼申し上げます。さらに、本研究を遂行するにあたり支えて頂き御指導賜りました日本獣医生命科学大学 整形外科研究生の諸先生方、麻布大学 外科学第二研究室 藤田幸弘准教授、山口記子氏、飯田浩美氏ならびに YPC 東京動物整形外科病院のスタッフの皆様に深謝致します。

そして最後に、亡き母故 高橋まき子氏、社会人大学院生活を支えてくれた妻 亜紀子、長女 結菜、次女 明結、長年にわたり温かい励ましと協力を頂いた高橋政司氏および高橋ツネ子氏に心より感謝し、本論文を捧げます。

## 参考文献

Ai FZ, Yin QS, Wang ZY, Xia H, Chang YB, Wu ZH and Liu JF. 2006. Plate internal fixation. *Spine* **31**, 128–132.

Aikawa T, Shibata M and Fujita H. 2013. Modified ventral stabilization using positively threaded profile pins and polymethylmethacrylate for atlantoaxial instability in 49 dogs. *Vet. Surg.* **42**, 683-692.

Bagley RS. 2005 a. Basics of Treatment of Important Spinal Cord Diseases of Dogs and Cats. pp. 323-350. *In: Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology*, 1st edn. (Bagley RS ed.), Blackwell Publishing, Ames.

Bagley RS. 2005 b. Options for diagnostic testing in animals with neurologic disease. pp. 207-238. *In: Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology*, 1st edn. (Bagley RS ed.), Blackwell Publishing, Ames.

Beaver DP, Ellison GW, Lewis DD, Goring RL, Kubilis PS and Barchard C. 2000. Risk factors affecting the outcome of surgery for atlantoaxial subluxation in dogs; 46 cases (1978–1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **216**, 1104-1109.

Barnes PD, Kim FM and Crawley C. 2000. Developmental anomalies of the craniocervical junction and cervical spine. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* **8**, 651–674.

Cerda-Gonzalez S, Bibi KF, Gifford AT, Mudrak EL and Scrivani PV. 2016. Magnetic resonance imaging-based measures of atlas position: Relationship to canine atlantooccipital overlapping, syringomyelia and clinical signs. *Vet. J.* **209**, 133–138.

Cerda-Gonzalez S and Dewey CW. 2010. Congenital diseases of the craniocervical junction in the dog. *Vet. Clin. Small Anim.* **40**, 121-141.

Cerda-Gonzalez S, Dewey CW and Scrivani PV. 2009 a. Imaging features of atlantooccipital overlapping in dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound* **50**, 264-268.

Cerda-Gonzalez S, Olby NJ and Griffith EH. 2015. Dorsal compressive atlantoaxial bands and the craniocervical junction syndrome: association with clinical signs and syringomyelia in mature cavalier King Charles spaniels. *J. Vet. Inter. Med.* **29**, 887–892.

Cerda-Gonzalez S, Olby NJ, McCullough S, Pease AP, Broadstone R and Osborne JA. 2009 b. Morphology of the Caudal Fossa in Cavalier King Charles Spaniels. *Vet. Radiol. Ultrasound* **50**, 37-45.

Chamberlain WE. 1939. Basilar impression (Platybasia): a bizarre developmental anomaly of the occipital bone and upper cervical spine with striking and misleading neurologic manifestations. *Yale J. Biol. Med.* **11**, 487–496.

Chambers JN, Betts CW and Oliver JE. 1977. The use of nonmetallic suture material for stabilization of atlantoaxial subluxation. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **13**, 602–604.

Cool JR and Oliver JE. 1981. Atlantoaxial luxation in the dog. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* **3**, 242–250.

Currarino G, Rollins N and Diehl JT. 1994. Congenital defects of the posterior arch of the atlas: a report of seven cases including an affected mother and son. *Am. J. Neuroradiol.* **15**, 249–254.

Denny HR, Gibbs C and Waterman A. 1988. Atlanto-axial subluxation in the dog: a review of thirty cases and an evaluation of treatment by lag screw fixation. *J. Small Anim. Pract.* **29**, 37-47.

Dewey CW, Marino DJ and Loughin CA. 2013. Craniocervical junction abnormalities in dogs. *N. Z. Vet. J.* **61**, 202-211.

Dickomeit M, Alves L, Pekarkova M, Gorgus D and Foterre F. 2011. Use of a 1.5mm butterfly locking plate for stabilization of atlantoaxial pathology in three toy breed dogs. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* **24**, 246-251.

Downey RS. 1967. An unusual cause of tetraplegia in a dog. *Can. Vet. J.* **8**, 216-217.

Erbengi A and Oge HK. 1994. Congenital malformations of the craniovertebral junction: Classification and surgical treatment. *Acta Neurochirurgica* **127**, 180–185.

Esteve-Ratsch B, Kneissl S and Gabler C. 2001. Comparative evaluation of the ventricles in the Yorkshire Terrier and the German Shepherd dog using low-field MRI. *Vet. Radiol. Ultrasound* **42**, 410–413.

Evans HE. 1993. The skeleton. pp. 166-170. *In: Miller's anatomy of the dog*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co.

Forterre F, Precht C, Riedinger B and Bürki A. 2015. Biomechanical properties of the atlantoaxial joint with naturally-occurring instability in a toy breed dog. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* **28**, 355–358.

Gangopadhyay S and Aslam M. 2003. Posterior arch defects of the atlas: significance in trauma and literature review. *Eur. J. Emerg. Med.* **10**, 238–240.

Geary JC, Oliver JE and Hoerlein BF. 1967. Atlantoaxial subluxation in the canine. *J. Small Anim. Pract.* **8**, 577-582.

Goel A. 1999. Chiari malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery* **45**, 1497–1499.

Greenwood KM and Oliver JE Jr. 1978. Traumatic atlanto-occipital dislocation in two dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **173**, 1324–1327.

Hara Y, Nezu Y, Yasuda H, Tuzuki Y and Tagawa M. 2002. Ventral Vertebral Fusion Technique for the Dog with Atlantoaxial Subluxation. *Jpn. J. Vet. Anesth. Surg.* **33**, 41-47.

Hasegawa D, Yayoshi N, Fujita Y, Fujita M and Orima H. 2005. Measurement of interthalamic adhesion thickness as a criteria for brain atrophy in dogs with and without cognitive dysfunction (dementia). *Vet. Radiol. Ultrasound.* **46**, 452-457.

Havig ME, Cornell KK, Hawthorne JC, McDonnell JJ and Selcer BA. 2005. Evaluation of nonsurgical treatment of atlantoaxial subluxation in dogs: 19 cases (1992–2001). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **227**, 257-262.

Hawthorne JC, Blevins WE and Wallane LJ. 1999. Cervical vertebral fractures in 56 dogs; a retrospective study. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **35**, 135–146.

Hoerlein BF and Gage ED. 1978. Hydrocephalus. pp. 733-760. *In: Canine Neurology*. 3rd edn. (Hoerlein BF ed.), Philadelphia: Saunders.

Jaggy A, Hutto VL, Roberts RE and Oliver JE. 1991. Occipitoatlanto-axial malformation with atlantoaxial subluxation in a cat. *J. Small Anim. Pract.* **32**, 366–372.

Janeczek M, Chrószcz A, Onar V, Pazvant G and Pospieszny, N. 2008. Morphological analysis of the foramen magnum of Dogs from the Iron Age. *Anat. Histol. Embryol.* **37**, 359–361.

Johnson SG and Hulse DA. 1989. Odontoid dysplasia with atlantoaxial instability in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **25**, 400-404.

Kii S, Uzuka Y, Taura Y, Nakaichi M, Takeuchi A, Inokuma H and Onishi T. 1997. Magnetic resonance imaging of the lateral ventricles in beagle-type dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound* **38**, 430–433.

Kimura M, Tamaki N, Kose S, Takamori T and Matsumoto S. 1989. Computer Simulation of Intracranial Pressure Using Electrical R-C Circuit. pp. 295-298. *In*: Hoff JT and Betz AL. (eds) Intracranial Pressure VII. Springer, Berlin, Heidelberg.

Knipe MF, Sturges BK, Vernau KM, Berry WL, Dickinson PJ, Anor S and LeCouteur RA. 2002. Atlantoaxial instability in 17 dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **16**, 368.

Ladds P, Guffy M, Blauch B and Splitter G. 1971. Congenital odontoid process separation in two dogs. *J. Small Anim. Pract.* **12**, 463-471.

Laubner S, Ondreka N, Failing K, Kramer M and Schmidt MJ. 2015. Magnetic resonance imaging signs of high intraventricular pressure – comparison of findings in dogs with clinically relevant internal hydrocephalus and asymptomatic dogs with ventriculomegaly. *BMC Vet. Res.* **11**, 181.



Levine DN. 2004. The pathogenesis of syringomyelia associated with lesions at the foramen magnum: a critical review of existing theories and proposal of new hypotheses. *J. Neurol. Sci.* **220**, 3–21.

Mackillop E. 2011. Magnetic resonance imaging of intracranial malformations in dogs and cats. *Vet. Radiol. Ultrasound* **52** Suppl. 1, 42–51.

Madadin M, Menezes RG, Al Saif HS, Alola HA, Muhanna AA, Gullenpet AH, Nagesh KR, Kharoshah MA and Dhafery BI. 2017. Morphometric evaluation of the foramen magnum for sex determination: A study from Saudi Arabia. *J. Forensic Leg. Med.* **46**, 66–71.

Marino DJ, Loughin CA, Dewey CW, Marino LJ, Sackman JJ, Lesser ML and Akerman MB. 2012. Morphometric features of the craniocervical junction region in dogs with suspected Chiari-like malformation based on combined use of magnetic resonance imaging and computed tomography: 274 cases (2007-2010). *Am. J. Vet. Res.* **73**, 105-111.

Martinez SA, Arnoczky SP, Flo GL and Brinker WO. 1997. Dissipation of heat during polymerization of acrylics used for skeletal fixator connecting bars. *Vet. Surg.* **26**, 290–294.

McCarthy RJ, Lewis DD and Hosgood G. 1995. Atlantoaxial luxation in dogs. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* **17**, 215-226.

McGregor M. 1948. The significance of certain measurements of the skull in the diagnosis of basilar impression. *Br. J. Radiol.* **21**, 171–181.

McRae DL and Barnum AS. 1953. Occipitalization of the atlas. *Am. J. Roentgenol. Radium Therapy, and Nuclear Medicine* **70**, 23–46.

Milhorat TH, Capoceli AL Jr, Anzil AP, Kotzen RM and Milhorat RH. 1995. Pathological basis of spinal cord cavitation in syringomyelia: analysis of 105 autopsy cases. *J. Neurosurg.* **82**, 802–812.

Nakamura N, Iwasaki Y, Hida K, Abe H, Fujioka Y and Nagashima K. 2000. Dural band pathology in syringomyelia with Chiari type I malformation. *Neuropathology* **1**, 38–43.

Onar V, Mutuş R and Kahvecioglu KO. 1997. Morphometric analysis of the foramen magnum in German Shepherd dogs (Alsations). *Ann. Anat.* **179**, 563–568.

O’Sullivan AW and McManus F. 2004. Occult congenital anomaly of the atlas presenting in the setting of acute trauma. *Emerg. Med. J.* **21**, 639–640.

Owen MC, Davis SH and Worth AJ. 2008. Imaging diagnosis - traumatic myelopathy in a dog with incomplete ossification of the dorsal lamina of the atlas. *Vet. Radiol. Ultrasound* **49**, 570–572.

Parker AJ and Park RD. 1974. Occipital dysplasia in the dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **10**, 520–525.

Parry AT, Upjohn MM, Schlegl K, Kneissl S and Lamb CR. 2010. Computed Tomography variations in morphology of the canine atlas in dogs with and without atlantoaxial subluxation. *Vet. Radiol. Ultrasound* **51**, 596-600.

Pearce JM. 2007. Platybasia and basilar invagination. *Eur. Neurol.* **58**, 62–64.

Piermattei DL. 1993. Approach to cervical vertebral 1 and 2 through a dorsal incision. pp. 50-53. *In: An Atlas of Surgical Approaches to the Bones and Joints of the Dog and Cat*, 3rd edn. (Piermattei DL ed.), Philadelphia: Saunders.

Platt SR, Chambers JN and Cross A. 2004. A modified ventral fixation for surgical management of atlantoaxial subluxation in 19 dogs. *Vet. Surg.* **33**, 349–354.

Rao PV, Mbajorgu EF and Levy LF. 2002. Bony anomalies of the craniocervical junction. *Cent. Afr. J. Med.* **48**, 17–23.

Reber K, Bürki A, Vizcaino Reves N, Stoffel M, Gendron K, Ferguson SJ and Forterre F. 2013. Biomechanical evaluation of the stabilizing function of the atlantoaxial ligaments under shear loading: a canine cadaveric study. *Vet. Surg.* **42**, 918-924

Renegar WR and Stoll SG. 1979. The use of methylmethacrylate bone cement in the repair of atlantoaxial subluxation stabilization failures. Case report and discussion. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **15**, 313–318.

Riedinger B, Bürki A, Stahl C, Howard J and Forterre F. 2015. Biomechanical Evaluation of the Stabilizing Function of three Atlantoaxial Implants under Shear Loading: A Canine Cadaveric Study. *Vet. Surg.* **44**, 957-963

Rivero MA, Vázquez JM, Gil F, Ramírez JA, Vilar JM, De Miguel A and Arencibia A. 2009. CT-soft tissue window of the cranial abdomen in clinically normal dogs: an anatomical description using macroscopic cross-sections with vascular injection. *Anat. Histol. Embryol.* **38**, 18–22.

Rochat MC and Shores A. 1999. Fixation of an atlantoaxial subluxation by use of cannulated screws. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* **12**, 43–46.

Rusbridge C, Greitz D and Iskandar BJ. 2006. Syringomyelia: Current Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *J. Vet. Intern. Med.* **20**, 469–479.

Ryan CT, Glass EN, Seiler G, Zwingenberger AL and Mai W. 2014. Magnetic resonance imaging findings associated with lateral cerebral ventriculomegaly in English bulldogs. *Vet. Radiol. Ultrasound* **55**, 292–299.

Rylander H and Robles JC. 2007. Diagnosis and treatment of a chronic atlantooccipital subluxation in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **43**, 173–178.

Sanders SG, Bagley RS and Silver GM. 2000. Complications associated with ventral screws, pins and polymethylmethacrylate for the treatment of atlantoaxial instability in 8 dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **14**, 339.

Sanders SG, Bagley RS, Silver GM, Moore M and Tucker RL. 2004. Outcomes and complications associated with ventral screws, pins and polymethylmethacrylate for atlantoaxial instability in 12 dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **40**, 204–210.

Schrodel M, Braun V, Stolpe E and Hertlein H. 2005. Coincidental deficiency of the posterior arch of the atlas and thalassaemia minor: possible pitfalls in a trauma victim. *Emerg. Med. J.* **22**, 526–528.

Schulz KS, Waldron DR and Fahie M. 1997. Application of ventral pins and polymethylmethacrylate for the management of atlantoaxial instability—results in nine dogs. *Vet. Surg.* **26**, 317–325.

Schulze PJ and Buurman R. 1980. Absence of the posterior arch of the atlas. *Am. J. Roentgenol.* **134**, 178–180.

Seim HB III. 2002. Atlantoaxial instability. pp. 1250-1255. *In: Small Animal Surgery*, 2nd ed. (Fossum TW ed.), St. Louis, MO: Mosby.

Sharma A, Gaikwad SB, Deol PS, Mishra MK and Kale SS. 2000. Partial aplasia of the posterior arch of the atlas with an isolated posterior arch remnant: findings in three cases. *Am. J. Neuroradiol.* **21**, 1167–1171.

Sharp NJH and Wheeler SJ. 2005. Atlantoaxial subluxation. pp. 161-180. *In: Small Animal Spinal Disorders*, 2nd edn. (Sharp NJH, Wheeler SJ ed.), Edinburgh: Elsevier Mosby.

Shelton SB, Bellah J, Chrisman C and McMullen D. 1991. Hypoplasia of the odontoid process and secondary atlantoaxial luxation in a Siamese cat. *Prog. Vet. Neurol.* **2**, 209-211.

Shires PK. 2003. Atlantoaxial instability. pp. 1173-1180. *In: Textbook of Small Animal Surgery*, vol. 1, 3rd ed. (Slatter DH ed.), Philadelphia, PA: Saunders.

Shores A and Tepper LC. 2007. A Modified Ventral Approach to the Atlantoaxial Junction in the Dog. *Vet. Surg.* **36**, 765-770.

Simoens P, Poels P and Lauwers H. 1994. Morphometric analysis of the foramen magnum in Pekingese dogs. *Am. J. Vet. Res.* **55**, 34–39.

Sogo M, Ikebe K, Yang TC, Wada M and Maeda Y. 2012. Assessment of bone density in the

posterior maxilla based on Hounsfield units to enhance the initial stability of implants. *Clin.*

*Implant Dent. Relat. Res.* **14**, 183–187.

Sorjonen DC and Shires PK. 1981. Atlantoaxial instability: a ventral surgical technique for decompression, fixation, and fusion. *Vet. Surg.* **10**, 22–29.

Stalin C, Gutierrez-Quintana R, Faller K, Guevar J, Yeamans C and Penderis J. 2015. A review of canine atlantoaxial joint subluxation. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* **1**, 1-8.

Stead AC, Anderson AA and Coughlan A. 1993. Bone plating to stabilise atlantoaxial subluxation in four dogs. *J. Small Anim. Pract.* **34**, 462–465.

Steffen F, Flueckiger M and Montavon PM. 2003. Traumatic atlanto-occipital luxation in a dog: associated hypoglossal nerve deficits and use of 3-dimensional computed tomography. *Vet. Surg.* **32**, 411–415.

Stigen O, Aleksandersen M, Sorby R and Jorgensen HJ. 2013. Acute non-ambulatory tetraparesis with absence of the dens in two large breed dogs - case reports with a radiographic study of relatives. *Acta Vet. Scand.* **55**, 31.

Stone EA, Betts CW and Chambers JN. 1979. Cervical fractures in the dog; a literature and case review. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **14**, 463–471.

Swaim SF and Greene CE. 1975. Odontoidectomy in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **11**, 663–667.

Takagi S, Kadosawa T, Ohsaki T, Hoshino Y, Okumura M and Fujinaga T. 2005. Hindbrain decompression in a dog with scoliosis associated with syringomyelia. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **226**, 1359-1363.

Takahashi F, Hakozaiki T, Kanno N, Harada Y, Yamaguchi S and Hara Y. 2016. Biomechanical evaluation of three ventral fixation methods for canine atlantoaxial instability: a cadaveric study. *J. Vet. Med. Sci.* **78**, 1897-1902.

Takahashi F, Hakozaiki T, Kanno N, Harada Y, Yamaguchi S and Hara Y. 2017. Evaluation of the dens-to-axis length ratio and dens angle in toy-breed dogs with and without atlantoaxial instability and in healthy Beagles. *Am. J. Vet. Res.* **78**, 1400-1405.

Takahashi F, Hakozaiki T, Kouno S, Suzuki S, Sato A, Kanno N, Harada Y, Yamaguchi S and Hara Y. 2018 a. Epidemiological and morphological characteristics of incomplete ossification of the dorsal neural arch of the atlas in dogs with atlantoaxial instability. *Am. J. Vet. Res.* **79**, 1079-1086.

Takahashi F, Hakozaiki T, Kouno S, Suzuki S, Kanno N, Harada Y, Yamaguchi S and Hara Y. 2018 b. Atlantooccipital overlapping and its effect on outcomes after ventral fixation in dogs with atlantoaxial instability. *J. Vet. Med. Sci.* **80**, 526-531.



Thomas WB, Sorjonen DC and Simpson ST. 1991. Surgical management of atlantoaxial subluxation in 23 dogs. *Vet. Surg.* **20**, 409-412.

Vermeersch K, Van Ham L, Caemaert J, Tshamala M, Taeymans O, Bhatti S and Polis I. 2004. Suboccipital craniectomy, dorsal laminectomy of C1, durotomy and dural graft placement as a treatment for syringohydromyelia with cerebellar tonsil herniation in Cavalier King Charles spaniels. *Vet. Surg.* **33**, 355-360.

Warren-Smith CM, Kneissl S, Benigni L, Kenny PJ and Lamb CR. 2009. Incomplete ossification of the atlas in dogs with cervical signs. *Vet. Radiol. Ultrasound* **50**, 635–638.

Watson AG, Evans HE and de Lahunta A. 1986. Ossification of the atlas-axis complex in the dog. *Anat. Histol. Embryol.* **15**, 122–138.

Watson AG and de Lahunta A. 1989. Atlantoaxial subluxation and absence of transverse ligament of the atlas in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **195**, 35-37.

Watson AG and Stewart JS. 1990. Postnatal ossification centers of the atlas and axis in Miniature Schnauzers. *Am. J. Vet. Res.* **51**, 264–268.

Wheeler SJ. 1992. Atlantoaxial subluxation with absence of the dens in a Rottweiler. *J. Small Anim. Pract.* **33**, 90–93.

Zaki FA. 1980. Odontoid process dysplasia in a dog. *J. Small Anim. Pract.* **21**, 227-234.