

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 高橋文孝

小動物脳神経外科領域において、環軸椎不安定症（AAI）は 1967 年に Geary らにより報告されて以来、若齢のトイ犬種に好発し、四肢麻痺、呼吸筋麻痺などの重篤な臨床症状を誘発する頸髄損傷性疾患として認識されている。AAI 罹患犬の多くは、適切な外科療法により良好な予後を得ることができるが、その一部では、期待される予後が得られない症例が少なからず存在し、AAI 以外の頭部上位頸椎接合部形成異常（CJA）の病態の関与が疑われている。CJA とは小型犬の後頭骨から上位頸椎の先天性形成異常に関連した脳脊髄障害を主徴とする疾患群として、2012 年に Marino らにより提唱されており、その原因、病態発生機序に関しては十分に明らかにされていない。本研究では、AAI と CJA の病態を交えながら、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、第 2 章から第 7 章に至る 6 項目の検討が実施されている。

第 2 章：軸椎歯突起形成不全の診断に関する研究

現在、AAI の病因として最も一般的である歯突起形成不全の診断は、X 線検査または CT 検査で検出される軸椎歯突起の骨化中心の形成異常や未癒合の所見に基づいて主観的に行われている。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、歯突起形成不全の明確な診断基準は存在しない。そこで、申請者は AAI を発症していない AAI 好発小型犬種（TBDs）(n=40)、AAI 好発犬種ではない健常ビーグル犬(n=40)、および AAI を発症し外科手術を実施した AAI 好発 TBDs(n=80)における頸椎 CT 画像を使用して、軸椎椎体長に対する歯突起の長さの比率（DALR）そして歯突起角度（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 罹患犬では DALR は低

値を示し、かつ DA が高値を示す傾向があり、これらの指標は AAI の発症を予測するための重要な指標になりうる可能性を示唆している。

第 3 章：環椎背弓の骨化不全（IODA）の診断に関する研究

AAI 罹患臨床症例の 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、申請者は AAI に対して外科手術を実施した臨床症例(n=106)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ている。その結果、AAI 罹患症例 106 頭中 75 頭（70.8%）の犬で IODA の併発が確認された。IODA の発生には犬種差も認められ、ミニチュアダックスフンドでは他の AAI 好発 TBDs に比較して顕著に IODA の併発が少ないことを明らかにしている。また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を示唆している。

第 4 章：犬の環軸関節の外科的固定手術法に関する研究

AAI に対する様々な手術手技に関する多くの報告は存在するが、各固定手技に関する生体力学的な情報は少ない。環軸関節は軸椎の齒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、環軸関節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、申請者は犬の環軸関節に対する 3 種類の外科的安定化法、①ポリメチルメタクリレート（PMMA）を使用した支持固定法（PMF）、②経関節固定法（TAF）、そして③新たに開発した環軸関節プレートを使用した固定法（APF）の力学的強度を比較検討した。安楽死された健常ビーグル犬から採取した環椎-軸椎モデル（承認番号：46J-27）に対して 3 種類の固定手術（各群 n=6）を施術し、屈曲試験（各群 n=3）そして回旋試験（各群 n=3）に供した。その結果、PMF 群は屈曲強度が最も高

く、回旋強度に関しても APF 群と同等であったことから、有用な固定法であることを再認識している。また APF 群は PMF 群に代替する固定法となりうる可能性も示唆している。

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

AAI に対する環軸関節の腹側安定化術の目的は環軸関節の骨性癒合を目標としているが、臨床例でこれを評価することは極めて困難であり、実際の環軸関節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、申請者は *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、環軸関節プレート固定法施術犬（APF 群：n=5）と PMMA を使用した支持固定法施術犬（PMF 群：n=3）を作成した（承認番号 S26S-15, 27S-2）。術後、CT 検査により歯突起切除部の CT 値を経時的に評価した。その結果、術後観察期間ごとの群間比較においては、両群間に有意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。また術後 7 ヶ月に安楽死を行い、採材した環軸関節の組織学的評価を実施した。APF 群の歯突起切除部には骨組織の浸潤が認められたが、PMF 群では膠原線維の浸潤が認められた。新たに開発した環軸関節プレートを使用した APF 群では環軸関節の骨性癒合が得られる可能性を示唆している。

第 6 章：AAI 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（AOO）の影響に関する研究

AOO も AAI と同様に CJA に含まれ、臨床的には 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。AOO を併発した AAI 罹患症例においては、軸椎の変位に伴う歯突起による脊髄圧迫が臨床症状に最も顕著に影響を与えることが認識されていることから、AAI 罹患症例において AOO の併発が認められている場合でも、先に環軸関節の

安定化が優先される。そこで、申請者は AOO 併発 AAI 罹患症例(n=12)そして AOO 非罹患 AAI 罹患症例(n=29)を対象として、AAI 罹患犬における環軸関節の腹側椎体固定術の予後に AOO が与える影響について検討している。その結果、AOO の併発は AAI 罹患犬の術前の臨床症状に影響を与えうるが、AAI 腹側固定術後の予後に影響は与えないことを明らかにしている。

第 7 章：AAI 罹患犬における AOO と脳室拡大に関する研究

AOO は延髄尾側部と頸髄頭側部の圧迫、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ことにより、延髄頸髄接合部における脳脊髄液の循環障害を惹起し、二次的に脊髓空洞症および水頭症を誘発する危険性があることが推測されている。そこで申請者は AOO 併発 AAI 罹患犬 (n=23) そして AOO 非併発 AAI 罹患犬 (n=38) を対象として、MRI により計測した脳室サイズを比較し、AOO の併発の有無が脳室サイズに与える影響について検討している。その結果、AOO を併発した AAI 罹患犬では、側脳室および第四脳室の有意な拡大が認められることを明らかにしている。

以上のように、本論文は AAI 罹患犬で認められる歯突起形成不全そして環椎背弓の骨化不全の診断に新たな知見をもたらし、犬の環軸関節の腹側固定術に使用可能な新規カスタム・プレートの開発、さらには AAI 罹患症例で高率に併発する AOO に関して、AOO の併発が脳室拡大と関連する可能性を明らかにし、CJA の病態解明に寄与している。これらの知見は学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（獣医学）の学位論文として十分な価値を有するものと認め、合格と判定した。