

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 島田昌和

犬の前十字靭帯疾患（Cranial cruciate ligament disease : CCLD）とは、前十字靭帯（CrCL）の慢性進行性の軟骨化生を特徴とした膝関節の変性性疾患である。CCLD 罹患膝関節では、CrCL は経時的に第一度捻挫（機能性部分断裂）、非機能性部分断裂、そして完全断裂へと至り、それと同時に膝関節の滑膜炎を惹起し、骨関節炎（OA）そして最終的には半月板損傷を続発し、罹患肢の運動機能は著しく損なわれる。CCLD は大型犬を中心に好発（英国での有病率：0.52%）し、整形外科領域ではその原因を含めた病態そして効果的な治療管理法は未解決の問題となっている。脛骨高平部水平化骨切り術（Tibial plateau leveling osteotomy: TPLO）とは、Slocum（1993年）により報告された CrCL 欠損膝関節に対する機能的安定化手術である。TPLO は前十字靭帯断裂（CrCLR）罹患膝関節において、脛骨高平部の傾斜角度を減じることにより、後肢負重時に大腿脛関節面に発生する脛骨前方推進力（CrTT）を抑止し、同関節を安定化する。臨床的に CrCL 完全断裂膝関節に対する TPLO の臨床的有用性は認識されているが、CCLD 早期の膝関節そして CrCL 部分断裂に対する TPLO の効果は明らかにされていない。申請者は CCLD に対して TPLO を行うことによる CrCL の変性防止効果について検討することを目的として、4章に分けた検討を行っている。

第2章では、CrCLR 受傷症例において、CrCL の損傷の程度や内側半月板の損傷の有無が術後の後肢の負重機能や膝関節の OA に及ぼす影響を長期的に評価し、CrCL 部分断裂に対する TPLO の有用性を検証している。本学・動物医療センターに来院した CrCLR 受傷症例 35 症例 41 膝関節を対象とし、術後の患肢の負重機能をフォースプレート解析で計測した最大垂直床反力を指標として、また各時点の X

線写真から Wessely らの方法に準じて計測した OA スコアをもとに評価している。その結果、CrCL の部分断裂そして完全断裂に関わらず、TPLO 施術後 3 ヶ月より負重機能が改善し、その効果は術後 36 ヶ月まで維持されることを確認している。また TPLO 後には経時的な OA の進行が確認されたが、術後の OA の進行は負重機能には軽微な影響しか与えないことを明らかにしている。術後の OA の進行は、特に CrCL の完全断裂を伴う膝関節において早期から確認されたが、CrCL の機能性部分断裂を伴う膝関節では OA の進行は緩やかであり、また一部の症例では進行が確認されなかった。術後の OA の進行は負重機能には関与しなかったが、関節可動域の制限や慢性的な疼痛などの生活の質を低下させる危険因子である。申請者は、これらの成績より CCLD において、完全断裂に移行するよりも早期の時点で TPLO を適応することで OA の進行を防止できる可能性を示唆している。

第 2 章で CrCL の機能性部分断裂症例では OA の進行が緩徐であることが明らかとなった。しかし、この影響には生物学的・生体力学的影響と様々な背景が考えられることより、第 3 章では犬の膝関節を対象として TPLO が正常膝関節の安定性に及ぼす生体力学的特性の変化を明らかにすることを目的に検討している。検体として健常ビーグル犬 21 頭から採取した膝関節を使用し、また膝関節の生体力学的特性を調べることを目的として 6 軸自由度（内外側、前後、内外旋、近遠位、内外反、屈曲）を備えた関節力学ロボットシステムを使用している（28S-57）。無処置膝関節（n=10）そして TPLO 施術膝関節（n=11）における CrCL 存在下そして非存在下において、頭尾側方向引き出し試験、内外旋試験、近位遠位圧縮試験を行っている。その結果、TPLO は CrCL 切除膝関節における近位遠位圧縮試験時の頭側変位を防ぐことには効果的であったが、CrCL 切除後では頭尾側方向引き出し試験および内外旋試験条件下での不安定性を助長した。申請者は、CrCL の完全断裂症例における TPLO の適応は非負重時の膝関節のさらなる不安定性を助長させ、第 2 章で示された CrCL 完全断裂症例における TPLO 後の OA の急速な進行に関

わる危険因子であることを示唆している。

第4章では、健常ビーグル犬から採取した膝関節を使用している(28S-57)。6軸自由度関節力学ロボットシステムを使用して、健常膝関節(コントロール)(n=8)とTPLO 施術膝関節(n=9)に頭側・尾側・圧縮・内旋・外旋負荷をした際のCrCL、後十字靭帯、内側側副靭帯、外側側副靭帯の靭帯張力、そしてそれらの靭帯張力の総計について解析を行っている。その結果、過去の報告同様にTPLOは圧縮負荷時のCrCL張力を減少させたが、試験された靭帯の総計は減少した。つまり圧縮負荷に伴う剪断力が減少し、軟骨同士の接触位置が変更し軟骨に発生する負荷が増大したことを示唆している。また、尾側負荷においてもTPLOはCrCL負荷を減少させた。特に尾側負荷や内旋負荷では試験した靭帯の張力の総計がTPLOに伴い減少したことからも内側半月板や半月大腿靭帯などの他の軟部組織に影響を与えている可能性を考察している。CrCL存在下におけるTPLOは解剖学的構造の変化に伴い各靭帯の張力をはじめ、周囲軟部組織に生体力学的な影響を与えた。特にTPLOはCrCLに対しては、圧縮負荷時と尾側負荷時の張力を減少させることを明らかにしている。このようにTPLOがCrCLに対して保護的な作用を有すると考えられることより、CCLDの病態において、CrCLの完全断裂を予防するためにTPLOを早期に行うことが臨床的にも有用である可能性を示唆している。

第5章では、CrCLに対する生体力学的負荷の軽減がCrCLの組織に及ぼす影響について検討している。この検討では健常ビーグル犬5頭を供している(30K-10)。この研究では、Ichinoheらの報告(2015年)を基に、実験的に両側の膝関節に対して脛骨高平部角(TPA)を増高し、人為的にeTPA膝関節モデルを作成し、11ヶ月の待期期間を設けCrCL変性を誘発させている。その後に片側にはTPLOを施術しTPAを減少させ(TPLO群)、反対側にはsham-operationを実施しTPAを維持させている(eTPA群)。TPLOの術後6ヶ月目にて安楽死を行い、採取したCrCLについて組織学的検討を行っている。安楽死時のCrCLの肉眼所見は両群ともに正

常であった。組織学的な評価では、両群ともに脛骨付着部にて変性が顕著であった。TPLO 群では eTPA 群に比較し、Collagen 1 免疫組織染色の陽性領域が高値を示し、Alcian-Blue によって染色されるムコ多糖類の陽性領域や Elastica-Eosin 染色によって染色される弾性線維領域は低値を示したことより、TPLO 群では eTPA 群に比較し CrCL 変性の程度が軽度であったことを明らかにしている。この成績から、TPLO は CrCL に対する生体力学的負荷を軽減することにより、eTPA に誘発された CrCL の変性過程は抑制されることを示唆している。つまり CrCL に対する生体力学的負荷の軽減は、CrCL の軟骨化性を遅延あるいは予防する可能性を示唆している。

以上のように、本論文は、犬の CCLD に対する TPLO が運動機能に及ぼす効果、そして TPLO が膝関節制動機構におよぼす生体力学的影響を明らかにし、さらに CCLD に罹患した膝関節に対して早期に TPLO を施術することにより靭帯変性が防止されることを初めて証明したものであり、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。

最終試験の結果の要旨

申請者氏名 島田昌和

成績：合格

審査委員一同は、令和3年1月25日、学位論文審査申請者に対し、論文の内容ならびに関連事項について試験を行った結果、本申請者が博士（獣医学）の学位を受けるに必要な学識を有するものと認め、合格と判定した。