

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 浅田 李佳子

本研究は犬の薬剤抵抗性てんかん（難治性てんかん）に対するてんかん外科の一法として、人のてんかん外科で最も頻繁に行われている内側側頭葉てんかんに対する前側頭葉切除術（ATL）に相当する術式の完成と実現可能性、およびその合併症について検討するため、健常ビーグル犬を用いて実験的 ATL 様手術を行ったものである。

1. 緒言

てんかんは、人医療および獣医療において一般的な神経疾患であり、抗てんかん薬療法は、人や動物のてんかん患者に対する主要な治療アプローチである。適切な抗てんかん薬療法にもかかわらず、人および犬患者の約 30% で十分な発作コントロールが達成されない。

人医療においては、薬剤抵抗性てんかん患者の治療法として、てんかん外科が一般的に受け入れられており、手術手技は状況に応じて患者ごとに選択される。しかし、獣医学文献において、てんかん外科に関する報告は非常に少なく、実験的な脳梁離断術（遮断外科）、迷走神経刺激や脳深部刺激（神経調節療法）、構造的てんかんにおける病変切除、猫の死体を用いた部分的皮質-海馬切除術（切除外科）が報告されているのみである。

前側頭葉切除術（ATL）は、てんかん原性領域としててんかん発作を引き起こす内側側頭葉構造の切除を特徴とする切除外科の一法である。ATL は、人の薬剤抵抗性側頭葉てんかんの適格患者において、発作コントロールを達成するために推奨される治療法である。この手術手技は、側頭開頭を実施し、シルビウス裂を露出し側頭構造、すなわち、前側頭葉皮質、紡錘状回の一部、扁桃体、海馬鉤、海馬、海馬傍回などを切除する。ATL を実施している多くの人医療機関が、ATL は手術合併症や死亡率が低く、患者の 60～80% が ATL 後に seizure free または発作の軽減がなされていると報告している。獣医療においては、ATL に類似の外科的手技を用いて犬の側頭葉内側に発生した血管腫を摘出した症例報告が 1 例あるのみである。

本研究の目的は、1) 犬に対する ATL 様手術の手技を確立すること、2) その手術合併症を特定すること、3) その実現可能性を議論することである。これらの目的を達成するために、正常犬に対して扁桃体・海馬頭の切除を目標とした ATL に類似した手術を行い、術後経過観察により手術成功率と術後合併症を評価した。

2. 材料と方法

本研究は、日本獣医生命科学大学の実験動物および生命倫理委員会の承認を得て、同委員会のガイドラインに従って実施した。

本研究では、8頭の健常ビーグル犬を使用した。すべての動物で、身体的、神経学的、および血液検査（全血球計算および血清生化学検査）は正常であった。犬の年齢の中央値は120か月（範囲：101-140ヶ月）、体重の中央値は9.3kg（範囲：8.4-12.4kg）であった。

全身麻酔下で、すべての動物で術前に頭部のMRIとコンピュータ断層撮影（CT）を実施した。

手術目標は、左側頭葉の灰白質及び白質の一部、梨状葉内の扁桃体、および腹側海馬（海馬頭）を除去することと定義した。

動物を伏臥位で保定し、頭部をやや高い位置に置いた。頭部は上眼窩縁上から後頭骨部まで剃毛し、常法通り滅菌した。左の頭皮を側頭窩から頬骨弓の尾側端まで馬蹄形（逆U字型）に切開した。頭皮の切開に続き、左の側頭筋を外矢状稜に沿って切断し、頭頂骨から頬骨弓の高さまで剥離した。

左プテリオン領域に長方形の骨除去を実施した。高速ドリルを使って頭頂-側頭領域に4つのバーホールを開けて連結し、領域内の骨を除去した。開窓に続き、術窓の腹側縁をロンジュールで脳底方向に拡大した。

頭蓋内手術は、手術用顕微鏡を用いて行った。U字型の硬膜切開を行い、側頭葉の腹外側面を露出させた。側頭葉皮質の切除領域は、中大脳動脈（MCA）の主幹の腹側で、仮シルビウス裂の尾側領域である後シルビウス回の腹側部及び、後シルビウス上回の吻側領域である後シルビウス外溝と後複回の腹側部より構成された。側脳室の腹角に達するまで、上記の領域内の灰白質と白質を含む側頭葉皮質をバイポーラ焼灼と吸引により切除した。この皮質切除は、側脳室の内腔を介して、内側に海馬の腹側部分の先端、吻側に扁桃体といった、内側側葉構造物の視認を可能とした。扁桃体と梨状葉の除去もバイポーラ焼灼と吸引で行った。バイポーラを用いて腹側海馬の部分切除を行い摘出した。摘出した海馬の一部は、病理検査のために10%ホルマリンで保存した。脳実質や周辺組織からの出血は、バイポーラ焼灼、フィブリン組織接着剤、微小コラーゲン止血剤、酸性再生セルロースを用いてコントロールした。術中MRIを行い手術目標の達成を判断した。達成できていない場合は、残存する標的を除去するまで追加切除を行った。術野の閉創のために、頭蓋骨切除部位を人工硬膜で被覆し、フィブリン組織接着剤で封じた。側頭筋、皮下組織、頭皮は常法通りに閉創した。すべての手術手技の終了後、術後CTおよびMRIを実施した。

経過観察として、行動異常や発作活動といった精神的・神経学的徴候を3カ月間、直接観察で評価し、毎日の一般身体検査、週1回の神経学的検査、月1回のMRI検査でフォローアップを行った。

術後3カ月の観察期間終了後、動物を安楽殺した。安楽死直後に手術部位を肉眼で

観察し、頭蓋骨から脳を取り出し10%ホルマリンに浸漬し、病理学的評価を行った。

ホルマリン固定後、部分切除した腹側海馬と死後脳組織をパラフィンに包埋し、横断面で切片を作製した。これらの切片をヘマトキシリン・エオジンで染色し、神経病理学者2名が評価した。

3. 結果

術後のMRIにおいて、6頭(75%)のイヌで手術目標、すなわち外側側頭葉皮質、扁桃核、海馬頭の一部切除が達成されていた。これらの動物では、術中の各段階において、安定した手術視野が得られ、解剖学的構造の視認が可能であった。術中MRIはこれらの個体で少なくとも1回行われた。6頭のうち1頭は皮膚縫合中に突然心停止し、蘇生を試みたが、回復せず安楽死とした。安楽死後、死後MRIおよび剖検を行ったが、出血や梗塞などの手術に関連する頭蓋内病変は確認されず、手術と心停止の関連性は明らかにならなかった。残りの5頭は手術から完全に回復したが、2頭は回復期にけいれん発作を起こした。総麻酔時間と手術時間の中央値は、それぞれ640分(範囲:603-1,147)および500分(範囲:400-745)であった。

他の2頭は、海馬切除のための術野底部へのアプローチ中に、脳底動脈輪より分岐するMCA基部から大量な動脈性出血が生じ、止血不能であったため2頭とも術中安楽死とした。

結果的に、本研究におけるATL様手術の全生存率は62.5%(5/8頭)、死亡率は37.5%(3/8頭)であった。

観察期間中、生存した個体はいずれも行動異常や発作の再発を示さなかった。神経学的検査において、3頭は右目の威嚇瞬目反応の消失または低下が見られ、本徴候は1頭では1ヶ月間続き、2頭では観察期間終了時点まで持続した。また2頭では右前後肢の姿勢反応低下がそれぞれ1週間および1ヶ月間持続した。その他の異常として、1頭では対光反射の消失を伴う左眼の散瞳、他の1頭では観察期間を通して左回旋運動が認められた。一方で、後半に手術を受けた2頭には、明らかな臨床徴候はなく、神経学的検査でも異常所見を認めなかった。

生存したすべての経時的MRIで、出血、血腫、髄液漏出の所見は認められなかった。2頭において、3ヶ月間の観察期間中持続する、内包と視索領域の局所病変が認められ、それぞれ虚血性変化であると考えられた。また、3頭において手術側の側頭筋が対側に比べて持続的に萎縮していた。

光学顕微鏡下において、切除組織にはアンモン角などの海馬構造が認められ、海馬の部分切除が確実に実施された事が確かめられた。剖検時の肉眼観察では、左側頭部の手術部位に激しい癒着が認められた。手術部位の病理組織学的検査において、すべての個体で切除部位に隣接する側頭葉皮質に虚血性変化と広範なグリオーシスが観察された。

本研究結果を踏まえ、人と犬の解剖学的な違いにより、側頭葉内側構造へ至る皮質

切除部位が人の ATL とは異なることから、申請者はこの犬における ATL 様手術を「腹外側頭葉切除術 (VTL)」と名付けた。

4. 考察

本研究は、犬における VTL の手術手技、実現可能性、および術後合併症について記述した最初の報告である。本研究の結果は、獣医師が側頭葉の手術を行う上での基本的な情報となる。本研究における VTL の最終生存率は 62.5%、死亡率は 37.5%であった。対照的に、人 ATL の手術死亡率は 1%未満である。このような手術成績の大きな差は、手術の熟練度や頭 (脳) のサイズ、術野の視認性に関連しているものと考えられる。

本研究で最も多かった合併症は、威嚇瞬目反応の消失および側頭筋萎縮であった。視覚障害や側頭筋の損傷は、人 ATL でもよく見られる合併症である。

また、術後 2 頭に対側の姿勢反応の消失や低下が生じた。この合併症は、手術対象部位の内側構造の損傷が原因であると考えられる。うち 1 頭では、MRI で切除部位以外の損傷は認められず、姿勢反応の低下も一過性であったことから、徴候が手術操作に起因した一過性の圧迫や虚血によるものと考えられた。

本研究の主な制限は、少数の健常ビーグル犬のみを対象として手術を行ったことである。同一犬種を使用したため、他犬種における VTL の難易度や成功率は本研究のものとは異なる可能性がある。

最後に、薬剤抵抗性てんかんの犬患者に対する VTL の適切な切除範囲と有効性を決定するためには、十分な術前評価と十分なインフォームド・コンセントに基づいた臨床研究が必要であると考えられた。

以上のように、本論文は人のてんかん外科で行われる前側頭葉切除術に相当する術式である犬の腹外側側頭葉切除術を完成させた。本研究で得られた知見は、今後獣医療におけるてんかん外科研究および臨床において学術上、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。