

軟骨異栄養性犬種の胸腰部椎間板疾患および関連疾患における

診断法、外科治療、予後に関する研究

(Studies on the diagnosis, surgical treatment and outcome of the Thoraco-lumbar
Intervertebral Disc Herniation and its associated diseases)

相 川 武

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 27 年 3 月

目次

第1章：序章.....	1
第2章：胸腰部椎間板ヘルニア罹患犬に対する外科治療後の長期的結果に関する検討	4
• 2-1：緒言	4
• 2-2：材料および方法	7
2-2-1：症例	7
2-2-2：神経学的グレード分類	7
2-2-3：麻酔プロトコール	8
2-2-4：画像診断	9
2-2-5：片側椎弓切除術および予防的造窓術	9
2-2-6：術後管理	10
2-2-7 追跡調査	11
2-2-8 神経学的回復（成功）の定義	11
2-2-9 歩行が可能になるまでの期間（time to ambulation: TTA）	11
2-2-10 排尿失禁（U I）、排便失禁（F I）の評価	12
2-2-11 非回復症例の評価	12
2-2-12 統計解析	13

• 2-3 : 実験成績	13
2-3-1 : 症例	13
2-3-2 : 初診時の病歴	14
2-3-3 : 術前の神経学的グレード	15
2-3-4 : 画像診断	15
2-3-5 : T-L IVDH の発生分布.....	15
2-3-6 : グレード 4b の深部痛覚の状態が左右非対称症例について.....	16
2-3-7 : 臨床結果	16
2-3-8 : 結果の統計学的比較	19
2-3-9 : 持続的な深部痛覚の消失を呈する症例の臨床結果	20
2-3-10 : 神経学的悪化症例についての考察	21
2-3-11 : 持続的な UI および FI について.....	22
2-3-12 : 自己断切	24
• 2-4 : 考察	25
• 2-5 : 小括	34
• 図および表.....	36

第 3 章：胸腰部椎間板逸脱に罹患した軟骨異栄養性犬種における予防的造窓術の効果	41
• 3-1：緒言	41
• 3-2：材料と方法	43
3-2-1：症例	43
3-2-2：片側椎弓切除術および PF	44
3-2-3：追跡調査	44
3-2-4：PF 実施椎間板群（PF disc）と無実施椎間板群（non-PF disc）の比較	46
3-2-5：統計解析	46
• 3-3：結果	47
3-3-1：症例	47
3-3-2：片側椎弓切除術および PF	48
3-3-3：外科治療により回復した 662 例における T-L IVDE の再発	49
3-3-4：PF 実施椎間板群（PF disc）と無実施椎間板群（non-PF disc）の比較	50
3-3-5：再発症例の治療結果	51
3-3-6：PF に関連した合併症	51
• 3-4：考察	53
• 3-5：小括	63
• 図および表	65

第4章：犬の胸腰部の椎間板関連動的圧迫における診断と治療に関する検討	68
• 4-1：緒言	68
• 4-2：材料と方法	69
4-2-1：症例	69
4-2-2：画像検査と脊髄造影	70
4-2-3：外科治療	71
4-2-4：術後管理と追跡調査	71
• 4-3：結果	72
4-3-1：症例	72
4-3-2：臨床症状	72
4-3-3：画像検査	72
4-3-4：外科治療	73
4-3-5：転帰	74
• 4-4：考察	74
• 4-5：小括	79
• 図および表	80

第5章：犬の先天性胸部椎骨奇形による脊髄障害に対する診断と治療に関する検討	83
• 5-1：緒言	83
• 5-2：材料と方法	84
5-2-1：症例、組み入れ基準	84
5-2-2：データ収集	84
5-2-3：神経学的状態	85
5-2-4：レントゲン検査	85
5-2-5：脊髄造影検査	85
5-2-6：手術プロトコール	86
5-2-7：追跡調査	87
• 5-3：結果	87
5-3-1：シグナルメント	87
5-3-2：臨床症状	87
5-3-3：画像検査	88
5-3-4：結果	89
• 5-4：考察	89
• 5-5：小括	97
• 図および表	98

第6章：胸腰部椎間板逸脱に罹患したフレンチブルドッグとミニチュアダックスフンドの臨床的

相違点.....	105
• 6-1：緒言.....	105
• 6-2：材料と方法.....	106
6-2-1：症例、組み入れ基準.....	106
6-2-2：神経学的分類.....	107
6-2-3：画像診断.....	107
6-2-4：片側椎弓切除術と造窓術.....	108
6-2-5：術後管理と追跡調査.....	108
6-2-6：統計学的分析.....	109
• 6-3：結果.....	109
6-3-1：症例.....	109
6-3-2：神経学的グレード.....	110
6-3-3：画像診断.....	110
6-3-4：T-L IVDE の分布.....	110
6-3-5：治療経過.....	112
6-3-6：統計学的分析.....	112
• 6-4：考察.....	113
• 6-5：小括.....	119

・ 図および表.....	120
第7章：胸腰部椎間板逸脱に罹患したフレンチブルドッグとミニチュアダックスフンドから採取	
した変性椎間板の分子生物学的相違点.....	123
・ 7-1：緒言.....	123
・ 7-2：材料と方法.....	124
7-2-1：供試動物.....	124
7-2-2：組織学的解析.....	125
7-2-3：TUNEL 染色.....	126
7-2-4：Real-time PCR を用いた遺伝子発現解析.....	126
7-2-5：統計学的解析.....	127
・ 7-3：結果.....	127
7-3-1：椎間板髄核の病理組織学的評価.....	127
7-3-2：椎間板髄核におけるアポトーシス細胞の評価.....	128
7-3-3：椎間板組織中の各種遺伝子発現量.....	128
・ 7-4：考察.....	128
・ 7-5：小括.....	130
・ 図および表.....	132

第 8 章：総括.....	137
謝辞.....	143
参考文献.....	144
Summary of Doctoral Thesis	167

第1章 序論

胸腰部椎間板ヘルニア（Thoracolumbar intervertebral disk herniation; T-L IVDH）は、犬に最も頻繁にみられる脊髄疾患である[1-23]。Hansen は特定の犬種において、椎間板髓核のゼラチン質のヒアリン質への進行性変化が、早期(約2ヶ月齢)から始まる事を示し、これらの犬種を軟骨異栄養性犬種と命名した[1-3]。軟骨異栄養性犬種では髓核の間葉細胞の軟骨様細胞への置換がおこり、1歳までに75%~90%のゼラチン質の髓核がヒアリン質に変化している[2,3,12]。IVDHのうち、軟骨異栄養性犬種の椎間板変性に関連した髓核の脱出（Intervertebral disk extrusion; IVDE）はHansen I型ヘルニア、軟骨異栄養性犬種以外の犬種に典型的にみられる加齢に伴う椎間板突出（Intervertebral disk protrusion; IVDP）はHansen II型ヘルニアと呼ばれる。

IVDHを適切に治療する為には、正確な確定診断に基づく安全で効果的な治療が必要不可欠である。本研究は犬の胸腰部脊髄疾患として最も頻繁に認められるIVDHとその関連疾患に対する診断と治療選択肢について専門家が更なる理解と技術の向上を達成し、最適な診断治療を確立するために実施した。

第2章[24]では臨床現場でT-L IVDHと診断され治療を受けた犬の回顧的研究により、犬種、年齢、発症部位、診断時の脊髄障害の重症度、確定診断法、回復率、周術期および長期合併症の検討をした。T-L脊髄障害に対する神経学的グレード分類法については、深部痛

覚の有無を評価するにあたり、これまで曖昧であった後肢片側での消失、不完全な消失、両側後肢の消失と尾での不完全消失などの症例を区別した新たなサブグレードを作成し、得られた術前グレードと予後の関係性を評価した。統一した診断法、同一術者による一貫した片側椎弓切除術および予防的造窓術を実施し、各グレードにおける神経学的回復率、回復症例における歩行可能になるまでの期間 (Time to ambulation; TTA)、軽度の尿失禁 (Urinary incontinence; UI)、便失禁 (Fecal incontinence; FI) を評価した。周術期、および長期合併症について考察し、深部痛覚を回復しない症例における長期追跡調査を実施した。

第3章[25]では T-L IVDE を最も起こしやすい軟骨異栄養犬種において予防的造窓術の効果とリスクを検証する為に、片側椎弓切除術および予防的造窓術により術後、脊髄機能を回復した症例における T-L IVDE 再発を評価し、周術期、長期合併症について考察した。

第4章[26]では T-L IVDH の確定診断法としてのMR I, CTなどの断層撮影診断法の限界点について考察し、脊髄造影ストレス撮影法の適応と効果について評価した。脊髄造影ストレス撮影法により確定診断された椎間板疾患に関連した脊髄動的圧迫症例に対する片側椎弓切除術および椎体固定術の適応と効果について評価した。

第5章[27]ではこれまで治療が困難とされてきた短頭犬種に見られる先天性椎体奇形に関連する脊柱管狭窄、および椎体不安定症の症例に対する確定診断法として脊髄造影ストレス撮影法の効果について評価し、治療法として片側椎弓切除術および椎体固定術の方法、効果、予後を評価した。

第 6 章[28]では代表的軟骨異栄養性犬種であるミニチュアダックスフント (MD) とフレンチブルドッグ (FB) の T-L IVDE の相違点、および FB における先天性椎体奇形と T-L IVDE の関連性を評価した。

第 7 章[29]では MD および FB の椎間板変性における分子生物学的な相違点を評価する為、組織学的解析および遺伝子発現解析を用いて検討した。

第2章 胸腰部椎間板ヘルニア罹患犬に対する外科治療後の長期的結果に関する検討

2-1 緒言

胸腰部椎間板ヘルニア (Thoracolumbar intervertebral disk herniation; T-L IVDH) は、軟骨異栄養性犬種で最も頻繁にみられる脊髄疾患である[1-23]。外科的な圧迫物質の除去による脊髄減圧術は最も多く使用されている治療法であり、特に椎間板の逸脱に対してはよく使用される。中～高齢の大型の非軟骨異栄養性犬種では椎間板の突出が慢性的に起こるが、いかなる犬種にも逸脱および突出の両方の椎間板ヘルニアが起こりうる[3,7-9]。T-L IVDH の臨床症状としては、背部痛、歩行可能あるいは不可能な不全麻痺、全麻痺、排尿障害および重症例での深部痛覚の消失など様々である。症状が軽度な場合には、間欠的で緩徐な進行を示し経過は慢性的であるが、初期症状として深部痛覚を消失した急性の全麻痺が起こることもある。外科手術により回復した犬における、回復までの期間、周術期および長期的な術後の合併症に関する情報を知ることにより、外科的な介入を行うかどうかの判断材料となる。機能的な回復のための予後因子として、術前の神経学的な重症度の評価や臨床的経過の観察[8,9,13,14,21]、画像診断[22,23]、血清中やCSFでのバイオマーカー[30]、そして術後の神経学的状態[13,20]などが報告されている。より実用的な術前の予後因子としては、深部痛覚を消失した全麻痺発症犬における臨床症状の発症速度が検討されており、急速な随意運動の消失を呈する犬では、緩徐な歩行機能の低下を呈する犬と比べて予後が悪いこ

とが分かっている[13]。しかしながら、深部痛覚が残存している全麻痺を呈した犬の予後を調査した研究[14]では、前述の報告とは一致しない点も認められる。このように、全麻痺を呈している犬の臨床症状の発症速度が信頼のおける予後判定因子であるかは、未だに結論が出ていない。

様々な研究[8-10,15-19]により、深部痛覚が残存している椎間板ヘルニア発症犬における自力歩行の予後は、内科的および外科的治療のどちらを選択しても良好であることが報告されてきた。一方、深部痛覚を消失した場合には予後が悪いことが示唆されている[20-22]。深部痛覚の消失期間は予後判定因子の1つであり、12時間[13,22]から48時間[22]以内に早期の外科的治療を行うことが推奨されている。しかし別の研究[13,31]では、深部痛覚を消失してから72時間以上経過した症例でも良好な結果が得られたと報告されている。

深部痛覚を消失した症例における外科的治療の結果については、進行性脊髄軟化症(Progressive hemorrhagic myelomalacia; PHM)により死亡するものから、機能的な回復が認められるものまで様々である。深部痛覚消失例の回復率は38%から76%と報告により大きく異なり、また、PHMを発症する割合はおよそ10%と報告されている[9,13,20,22,23,32,33]。

このように、報告により回復率にばらつきが生じているのは、サンプル数の少なさ、画像診断法や外科的アプローチの違い、深部痛覚消失期間の差、さらには深部痛覚の評価法の正確性を反映しているのではないかと思われる[34]。深部痛覚は、侵害刺激に対する犬の反応を観察することにより評価される[7,13,35]が、全麻痺を呈している一部の犬では典型的な

反応を示さないこともあり、深部痛覚が部分的に残存している、あるいは不完全な消失が認められる場合もある。全麻痺の犬における深部痛覚の有無は最も重要な予後因子であるが、不完全な消失、片側性の消失、あるいは両側性に消失しているが尾には残存している場合の予後については評価されていない。深部痛覚が残存している犬に対する外科療法の予後は良好であることが報告されているが、歩行可能になるまでの期間 (Time to ambulation; TTA) は様々である[36]。また、再発性の尿路感染症や不全麻痺が認められることは頻繁に報告されているものの、軽度の尿失禁 (Urinary incontinence; UI) や便失禁 (Fecal incontinence; FI) あるいは術後の持続的な神経学的悪化や自己断切などの長期的な合併症に関しては最近まで報告されていなかった[20,37]。排尿障害は、脊髄損傷を伴う全麻痺の犬、とりわけ深部痛覚を消失している犬ではよく知られている神経学的異常である。しかしながら、重度の脊髄損傷から回復した犬の UI および FI を評価した研究は未だに少ない[20,38]。飼い主にとって UI や FI は日常的な問題であり、特に屋内飼育の場合には、歩行機能を回復したとしても UI や FI の問題によって来院することも少なくない[39]。犬の T-L IVDH は、獣医領域において非常に確立された神経疾患ではあるが、長期的な結果についての情報は未だに不十分である[20]。本研究の目的は、T-L IVDH の犬に対する新たな神経学的グレードの分類法と、それぞれのグレードにおける片側椎弓切除術および予防的造窓術の術後の評価を行うことである。片側椎弓切除術および予防的造窓術による回復率、TTA、術後の UI および FI と、術前の神経学的グレード分類との相関があると仮説を立てて検証した。

2-2 材料および方法

2-2-1 症例

2000年8月から2007年12月の間に相川動物医療センターに来院し、脊椎造影検査またはMRI検査によりT-L IVDHと確定診断した症例に対し1人の外科医が行った片側椎弓切除術の883症例をもとに回顧的研究を行った。選定基準として、病歴、初期の神経学的グレード、予防的造窓術の箇所、臨床結果、合併症、単純X線検査および脊椎造影検査あるいはMRIによる画像評価を行ったものとした。死亡するまで、あるいは12か月以上の追跡調査を行った症例を対象とした。52例で追跡調査ができなかったため除外した。831例が試験対象として選定基準を満たした。

2-2-2 神経学的グレード分類 (Table 2-1)

神経障害の重症度に基づき、グレード(G)0~5までの分類を行った。G0は臨床的に正常[40]、G1は胸腰部痛を呈するが神経学的異常を伴わないもの、G2は歩行可能な後肢不全麻痺であり、さらに運動失調の程度により主観的に軽度、中等度および重度にサブグレードを分けた[34]。軽度は歩行、走行が可能で、検査時に僅かに運動失調が認められるか、あるいは固有位置感覚の消失がみられるものである。中等度は、運動失調がみられる歩行可能な不全麻痺、重度は明らかな運動失調を伴い、数歩の自力歩行(5m以上)が補助なしに

可能なものである。G3 は歩行不可能な後肢不全麻痺である。G4 は両後肢および/または尾の深部痛覚が残存している後肢完全麻痺で、両後肢および尾の深部痛覚の有無に基づき更に G4a と 4b にサブグレードを分けた。G4a は両後肢、尾の全てにおいて深部痛覚は正常であり、G4b は両後肢、尾のいずれかの低下あるいは消失がみられるものである。深部痛覚の低下とは、すぐに鳴き叫ぶ、あるいは頭部を後肢側に向けるなどの、侵害刺激に対する典型的な反応がみられない場合に該当する。G5 は両後肢、尾の全てにおいて深部痛覚が消失している場合である。

2-2-3 麻酔プロトコール

アトロピン(0.05mg/kg、皮下投与)あるいはグリコピロレート(0.01mg/kg IM)とモルヒネ(0.5mg/kg IM)の前投与、導入 10 分前からの酸素化、ミダゾラム(0.3mg/kg IV)とプロポフォール(0.2mg/kg IV～効果があるまで)により麻酔導入した。維持麻酔は、酸素化されたイソフルレンとベンチレーターにより管理した。セファゾリン(22mg/kg IV)を手術 20 分前に投与し、90 分を超える手術では追注した。麻酔からの覚醒時、注意深くモニターを行い、発作や上部気道障害の徴候を観察した。必要に応じモルヒネ(0.5mg/kg IM)を追加投与した。

2-2-4 画像診断

全ての症例において、脊髄造影検査またはMRI検査を実施した。脊髄造影検査はX線透視装置を利用し、標準的な無菌操作により行った。造影剤であるイオヘキソールの実際の投与量は、透視装置による評価に基づき決定した。イオヘキソールは、一般的な投与量(0.3-0.5 mL/kg)を準備しておき、胸腰部全体のクモ膜下腔が満たされるまで注意深く注入した。最初の投影は、造影剤の注入中に側面像で行い、脊髄針を抜いた後速やかに30度斜位、60度斜位における腹背像を撮影する。MRI検査を終えて紹介された症例で、多発性の脊髄圧迫病変が認められるもの、MRI撮影から2日以上経過しているもの、あるいはMRI検査後から神経学的な悪化が認められるものについては、追加的な脊髄造影検査を行った。紹介された段階でMRIによる確定診断がなされているものについては、追加的な脊髄造影検査は実施しなかった。G4bの症例については、神経学的所見に基づく病変部位と、造影検査による実際の病変部位との相関関係を評価した。

2-2-5 片側椎弓切除術および予防的造窓術

全症例において一人の外科医による手術がされた。背外側からのアプローチによる片側椎弓切除術を脊髄造影検査直後に実施した[16,17,41]。残った椎間板物質や硬膜外血腫による脊髄圧迫が術中に認められた場合には、椎弓切除の部位を広げて行った。脊髄圧迫が広範囲に渡る、あるいは臨床症状の責任病変となっているような多発性の椎間板逸脱が認め

られた場合、複数かつ片側または両側性に片側椎弓切除術を行った。同一の椎間板逸脱で両側性の脊髄圧迫が認められた場合には、脊髄造影検査により圧迫の程度が重度であった側のみの片側椎弓切除術を実施した。両側の片側椎弓切除術を実施した症例はなかった。全症例において、少なくとも椎間板逸脱が認められる箇所においては予防的造窓術を行った。軟骨異栄養性犬種のほとんどの症例で、T11-12 椎間から L2-3 椎間の予防的造窓術を行った[25]。閉創する前に、皮下脂肪組織を 2~3mm の厚みになるように椎弓切除部位に移植した。

2-2-6 術後管理

手術後は、4~7 日間の入院とした。術前と比較して術後の神経学的な悪化が起こっていないかを評価するために、1 日 1 回の神経学的検査を行った。排尿が困難な症例に対しては、自力排尿が可能になるまで 1 日 3~4 回の圧迫排尿を行った。退院時まで自力排尿が認められない症例については、飼い主に圧迫排尿の方法を指導した。圧迫排尿が行うことが困難な場合には、紹介病院に通院してもらうか、飼い主が確実にできるようになるまで指導を行った。必要に応じて、ジアゼパム (0.5 mg/kg、PO、圧迫排尿の 20 分前に投与) とプラゾシン塩酸塩 (0.5 mg/kg、PO、12 時間おき) の投与を行った。全麻痺の犬に対しては、マッサージ、後肢の ROM 運動、起立補助などを行うように指導した。不全麻痺の犬に対しては、滑らない床の上で歩行運動を積極的に行なうよう指示した。

2-2-7 追跡調査

全症例において手術から 10～14 日以内に、術部の抜糸を行うとともに神経学的検査を行った。回復の経過を評価するため、3～6 か月の間は 1 か月または 2 か月おきに再検査を実施した。追跡調査期間中（2005～2010 年）は、年に 1 度の再検査を行い、前回の検査から 12 か月を超えても再検査ができなかった症例については、飼い主または紹介病院への電話による聞き取りを行った。

2-2-8 神経学的回復（成功）の定義

G3～5 の症例では深部痛覚の回復、自力排尿および歩行が可能になった状態を、G2 では運動失調の程度が主観的にみて改善され、サブグレードが改善したものを、G1 では脊髄痛が消失したものを成功と定義した。

2-2-9 歩行が可能になるまでの期間（time to ambulation: TTA）

TTA は、外科的な減圧を行ってから介助なしで起立および一連の歩行が可能になるまでの期間とした[15]。退院してから再検査するまでの間に歩行可能になった場合には、歩き始めた日（あるいは週）を飼い主に評価してもらった。TTA は以下のように分類した；0～14 日、15～30 日、31～60 日、2～6 か月および 6～12 か月。14 日以内に介助なしで歩行可能

になった症例を、早期の回復と定義した。

2-2-10 排尿失禁（U I）、排便失禁（F I）の評価

UI、FI およびその他の神経学的異常を評価するために、UI（自力排尿は可能だが尿が漏れる、外に出る前に間に合わずに漏らす、排尿が完全に終わっていないにも関わらず歩き始める、興奮した際に漏らす、など）および FI（不適切な場所での排便、便意を認識できていない、外に出る前に漏らす、興奮した際に漏らす、排便が完全に終わっていないにも関わらず歩き始める、など）の有無を質問した。

持続的な UI や FI、自己断切等の神経学的な悪化が認められる、あるいは改善が認められないものは、その発生割合を記録し、それぞれのグレードにおける UI および FI の発生率を評価した。

2-2-11 非回復症例の評価

長期間に及び深部痛覚の回復が認められない症例については、その後の歩行機能の回復と UI、FI について評価した。自己断切等の反応が認められるかどうかも尋ねた[20]。

2-2-12 統計解析

TTA（日数）については正規分布とならなかったため、中央値による Kruskal-Wallis 検定を、続いて Steel-Dwass 検定を行った。さらに TTA は常用対数をとって一元配置分散分析を行い、Tukey-Kramer 検定も行った。TTA の 95%信頼区間は対数による評価とした[42]。TTA の平均値とその 95%信頼区間は非対数表示による original data unit として表記した。外科治療前の神経学的グレードに基づき、 χ^2 乗検定あるいはフィッシャーの正確確率検定による多重検定を行い、外科治療後に回復した症例、早期に回復がみられた症例および FI、UI が認められた症例の割合を評価した。統計解析は SAS ソフトウェアを用い、有意差水準は $P < 0.05$ とした。

2-3 実験成績

2-3-1 症例

831 頭の犬が試験基準を満たし、追跡調査期間の中央値は 35 か月であった(1~123 か月)。軟骨異栄養性犬種の 9 種、非軟骨異栄養性犬種の 10 種が本研究の対象となった。831 頭のうち 793 頭 (95.4%) が軟骨異栄養性犬種であり、その内訳としては以下の通りである：ダックスフンド (n = 671 [80.7%] ; 666 頭のミニチュア・ダックスフンドおよび 5 頭のスタンダード・ダックスフンド)、ウェルシュ・コーギー (25 [3.0%])、フレンチ・ブルドッグ (24

[2.9%])、シー・ズー (18 [2.2%])、ビーグル (17 [2.0%])、コッカー・スパニエル (12 [1.4%])、ペキニーズ (11 [1.3%])、トイ・プードル (6 [0.7%])、バセットハウンド (2 [0.2%]) および軟骨異栄養性犬種間の雑種 (7 [0.8%])。残りの 38 頭は非軟骨異栄養性犬種であり、その内訳は以下の通り：パピヨン (n = 10 [1.2%])、マルチーズ (6 [0.7%])、チワワ (5 [0.6%])、シュナウザー (4 [0.5%])、シェットランド・シープドッグ (3 [0.4%])、シベリアン・ハスキー (2 [0.2%])、キャバリア・キングチャールズ・スパニエル (2 [0.2%])、ラブラドル・レトリバー (1 [0.1%])、ミニチュア・ピンシャー (1 [0.1%])、パグ (1 [0.1%]) および非軟骨異栄養性犬種間の雑種 (3 [0.4%])。年齢の中央値は 6.0 歳 (1~15 歳) であり、500 頭 (60.2%) が雄 (133 頭が去勢)、331 頭 (39.8%) が雌 (109 頭が避妊) であった。体重の中央値は 5.6kg (12.32 lb ; 1.5~40.0 kg [3.3~88 lb]) であった。

2-3-2 初診時の病歴

831 例のうち 126 例 (15.2%) が、過去に保存的治療を受け、当院に来院した際に少なくとも 1 つ以上の T-L IVDH に関連する症状を呈しており、7 例が 4~37 か月前に他の獣医師により片側椎弓切除術を施されていた。残りの 698 例 (84.0%) は過去に T-L IVDH を示唆するような症状は認められてはいなかった。神経障害が認められてから当院に紹介されるまでの期間の中央値は 3 日間 (1.5 時間~10 か月) であった。

2-3-3 術前の神経学的グレード

831 例の術前の神経学的グレードは以下の通りである：G1 が 5 例（0.6%）、G2 が 274 例（33.0%）、G3 が 180 例（21.7%）、G4a が 84 例（10.1%）、G4b が 77 例（9.3%）、G5 が 211 例（25.4%）。G4b の 77 例のうち、後肢の深部痛覚の状態が非対称性であったものが 23 例、両後肢の深部痛覚が消失し尾では正常であったものが 5 例であった。

2-3-4 画像診断

脊髄圧迫の評価は、腰椎穿刺による脊髄造影検査により実施したものが 829 例、MRI による評価を行ったものが 8 例、そのうち MRI 後に追加的に脊髄造影検査を行ったものが 6 例であった。全ての造影検査実施例において、脊髄圧迫部位の局在が明らかであった。

2-3-5 T-L IVDH の発生分布

椎間板ヘルニアの発生が最も多く認められたのは T12-13 (n = 218 [26.2%]) であり、続いて T13-L1 (177 [21.3%])、T11-12 (120 [14.4%])、L2-3 (108 [13.0%])、L1-2 (105 [12.6%])、L3-4 (49 [5.9%])、L4-5 (15 [1.8%])、T10-11 (11 [1.3%])、L5-6 (2 [0.2%])、T9-10 (1 [0.1%]) であった。14 例（1.7%）で多発性に椎間板逸脱が認められた。11 例で椎間板物質が脊柱管内に広範囲に認められ、正確な椎間板の逸脱部位が確認できなかった。

2-3-6 グレード 4b の深部痛覚の状態が左右非対称症例について

術前の神経学的 G4b 例のうち、深部痛覚の状態が左右非対称であったものが 23 例であった。このうち 18 例 (78.2%) では、深部痛覚を消失していた肢側の脊髄に圧迫病変が認められ、一方、残りの 5 例 (21.8%) では深部痛覚を消失していた肢の反対側の脊髄に圧迫病変が認められた。

2-3-7 臨床結果 (Figure 2-1, 2-2 Table 2-2)

831 例のうち 122 例 (14.7%) で不成功な結果となった。831 例中 25 例 (3.0%) は術後に進行性脊髄軟化症 (Progressive Hemorrhagic Myelomalacia : PHM) により死亡、あるいは安楽死を行った。また、7 例 (0.8%) が以下の理由により術後に死亡した：麻酔覚醒時に呼吸停止、結腸穿孔、消化管障害による敗血症、脊髄造影検査の合併症と思われる重積発作、直腸穿孔、急性膵炎および退院後の原因不明の死亡。PHM は、体幹皮筋反射の異常、後肢の LMN 徴候の進行と、ホルネル徴候を伴った四肢の不全麻痺の発現により診断した。

術前の神経学的 G4b であったうちの 1 例および G5 のうちの 3 例が、随意運動の回復はみられたものの歩行機能が回復するまでには至らなかった。また、831 例のうち、G5 で生存したが深部痛覚の回復が認められなかったものが 71 例 (8.5%)、G1~4b で術後の神経学的改善が認められない、あるいは悪化したものが 15 例 (1.8%) であった。これらの症例は術

後の回復が認められないものと定義した。残りの 709 例（85.3%）においては外科治療による回復が認められたとした。

G1～2の症例は279例であった。1例が外科手術から1日後に難治性の重積発作を発症し、その1日後に死亡した。さらに1例で、外科手術後に歩行不能となった。また、2頭のウェルシュ・コーギーにおいて、術後初期には改善が認められたものの、徐々に神経学的な悪化がみられ、14か月の間にG4aまで進行した。さらに5例で、運動失調の重症度が改善されなかった。残りの270例（96.8%）は外科手術が成功したものとした。270例のうち234例（86.7%）は14日以内に、23例（8.5%）は15～30日の間に、5例（1.9%）は31～60日の間に歩行可能となった。8例（3.0%）は術後の神経学的な悪化が認められた後、61日以降に歩行可能となった。TTAの平均値（95%信頼区間）および中央値（第1/4～3/4分位数）は、それぞれ4.8日（4.4～5.5日）、4日（1～10日）であった。

G3の症例は180例であった。このうち4例が術後早期に死亡した。これら4例は、麻酔によるもの、敗血症、術中の椎間板物質の過剰な操作によると思われるPHMの発症および会陰ヘルニアに関連した直腸穿孔により死亡した。また、2例で術後に深部痛覚の消失が認められ、3例では歩行機能を回復することができなかった。残りの171例（95.0%）は外科手術が成功したものとした。171例のうち140例（81.9%）は14日以内に、20例（11.7%）

は 15～30 日の間に、7 例（4.1%）は 31～60 日の間に歩行可能となった。4 例（2.3%）は 61 日以降に歩行可能となった。TTA の平均値（95%信頼区間）および中央値（第 1/4～3/4 分位数）は、それぞれ 7.7 日（6.6～9.0 日）、7 日（4～13 日）であった。

G4a の症例は 84 例であった。このうち 1 例で術後に深部痛覚の消失が認められた。さらに 1 例で、術後 1 年の間に G4a への悪化が認められた。残りの 82 例（97.6%）は外科手術が成功したものとした。82 例のうち 61 例（74.4%）は 14 日以内に、10 例（12.2%）は 15～30 日の間に、5 例（6.1%）は 31～60 日の間に歩行可能となった。6 例（7.3%）は 61 日以降に歩行可能となった。TTA の平均値（95%信頼区間）および中央値（第 1/4～3/4 分位数）は、それぞれ 10.5 日（8.4～13.2 日）、10 日（6～16 日）であった。

G4b の症例は 77 例であった。このうち 1 例は歩行機能を回復することができなかった。残りの 76 例（98.7%）は歩行可能となり、外科手術が成功したものとした。76 例のうち 53 例（69.7%）は 14 日以内に、8 例（10.5%）は 15～30 日の間に、7 例（9.2%）は 31～60 日の間に歩行可能となった。7 例（9.2%）は 61 日以降に歩行可能となった。1 例において正確な TTA が記録されなかった。TTA の平均値（95%信頼区間）および中央値（第 1/4～3/4 分位数）は、それぞれ 12.1 日（9.6～15.3 日）、10 日（6～21 日）であった。

G5 の症例は 211 例であった。このうち 24 例 (11.4%) は PHM により死亡、あるいは安楽死を行った。1 例は外科治療から 6 日後に、急性膵炎により死亡した。別の 1 例では、外科治療から 6 日後に結腸穿孔により死亡した。また別の 1 例では、退院して間もなく死亡したが、原因は不明である。生存したが神経学的な改善が認められなかったものが 71 例 (33.6%) であった。3 例では両後肢の随意運動の回復が認められたが、歩行可能とはならなかった。残りの 110 例 (52.1%) は深部痛覚と歩行機能の回復が認められ、これらは外科手術が成功したものとした。110 例のうち 40 例 (36.4%) は 14 日以内に、28 例 (25.5%) は 15~30 日の間に、20 例 (18.2%) は 31~60 日の間に、12 例 (10.9%) は 2~6 か月の間に、3 例 (2.7%) は 6~12 か月の間に歩行可能となった。7 例 (6.4%) において正確な TTA が記録されなかった。103 例における TTA の平均値 (95%信頼区間) および中央値 (第 1/4~3/4 分位数) は、それぞれ 21 日 (17.3~25.5 日)、21 日 (10~45 日) であった。

2-3-8 結果の統計学的比較

G1~4b の症例で外科治療により回復した犬の割合 (95.0~98.7%) をみると、それぞれのグレード間に有意差は認められなかった。G5 の症例で外科治療により回復した犬の割合 (52.1%) は、他の 4 グループと比較して有意に低下していた ($P < 0.001$)。

術後早期に回復がみられた症例の割合をみると、術前 G1~2 (86.7%) であったものは、G4a (74.4%; $P = 0.008$)、G4b (69.7%; $P < 0.001$) および G5 (36.4%; $P < 0.001$) の症例と比

較して有意に増加していた。また、術前の G3 (81.9%) であったものは、G4b ($P = 0.03$) および G5 ($P < 0.001$) の症例と比較して有意に増加していた。さらに、G5 の症例では、他の 4 グループと比較して有意に低下していた ($P < 0.001$)。

TTA

外科治療により回復した症例のうち G1~2 であったものの TTA (中央値) は、他のグレードのものと比較すると、それぞれで有意な低下が認められた ($P < 0.001$)。術前の G3 であったものは、G4b ($P = 0.014$) および G5 ($P < 0.001$) の症例と比較して有意に増加していた。さらに、G5 の症例の TTA は、G4a ($P < 0.001$) および G4b ($P = 0.002$) の TTA と比較すると有意に低下していた。

2-3-9 持続的な深部痛覚の消失を呈する症例の臨床結果

75 症例において、外科的な減圧手術後も深部痛覚の消失が持続した。このうち 20 症例は歩行可能となった。さらに 20 例のうち 6 例は、前肢と後肢を協調して歩行することが可能となり、喜んで尻尾を振るようになった。この 6 例では一部 UI や FI が認められたものの、自発的な排尿および排便が可能となった。残りの 14 例は脊髄歩行を示すようになり、日常的な圧迫排尿を必要とした。15 例の TTA を計測し、その中央値は 9 か月 (2~28 か月) であった。

2-3-10 神経学的悪化症例についての考察

15 例（ミニチュア・ダックスフンド 7 例、ウェルシュ・コーギー 7 例、シベリアン・ハスキー 1 例）で術後の神経学的悪化が認められた。ミニチュア・ダックスフンド 7 例は、40 か月（中央値；30～64 か月）の追跡調査を行った。このうち 4 例は、追跡調査の最後の時点（外科治療から 27 か月後）で G5 であった。4 例中 2 例は、椎間板物質による非常に重度の脊髄圧迫病変が認められ、1 例は脊髄造影検査において中等度の脊髄圧迫と胸腰部の脊柱管に広範囲に渡る造影剤の吸収像が認められた。もう 1 例は、予防的造窓術に伴う医原性の椎間板逸脱により、術後早期に G5 となった。残りの 3 例の術前のグレードはいずれも 2 であり、歩行機能は維持できたものの、選定基準に基づき回復していないものとした。

術前の G が 2 であったウェルシュ・コーギー 1 例において、外科治療から 4 日後に無菌性壊死あるいは移植脂肪組織の感染を疑うような所見が得られた。高体温（40.1℃ [104.1°F]）と術創からの持続的な漿液滲出および貧血（PCV 23%）が認められた。治療から 5 日後には神経学的 G5 にまで悪化した。セファゾリン（20 mg/kg [9.0 mg/lb]、IV, q8h）の投薬を開始したが、臨床症状は改善しなかった。大量の出血性浸出液が片側椎弓切除部位に認められ、移植脂肪組織を除去する処置を、最初の手術から 9 日後に実施した。細菌培養検査（好気性および嫌気性菌）は陰性であった。組織学的検査は実施しなかった。この症例は 27 か月経過した段階で歩行可能となったが、本研究の基準として治療不成功とした。

他の7例（ウェルシュ・コーギー6例、シベリアン・ハスキー1例）は術後の神経学的グレードが2、3および4aであり、慢性的な T-L IVDH により、不全麻痺あるいは全麻痺の改善が外科的減圧後も認められなかった。これらの症例では、6～24 か月に及ぶ慢性的な経過をたどる不全麻痺あるいは全麻痺が認められていた。脊髄造影検査では硬膜外からの軽度の脊髄圧迫像が認められ、軽度の椎間板の突出が外科手術中に確認された。このうち2例は、歩行機能は残ったものの徐々に麻痺の程度が悪化し、1例は外科治療の4か月後に、もう1例は4年後に死亡した（原因不明）。別の1例では、7か月にわたり G5 への進行を示し、外科治療から15か月後に原因不明で死亡した。さらに別の2例では慢性的な不全麻痺の進行が認められ、外科治療から14か月以内に G4a へと進行した。残りの2例では追跡調査の22および24か月の段階で改善が認められなかった。

2-3-11 持続的な UI および FI について (Figure 2-3)

外科治療による回復が認められた709症例のうち、92例（13.0%）で UI が、48例（6.8%）で FI が認められた。35例（4.9%）で UI と FI の両方がみられた。G1～2の回復症例270例のうち、15例（5.6%）で UI が、9例（3.3%）で FI が認められた。また、6例（2.2%）で UI と FI の両方がみられた。このうち1例は、膀胱を支配する下位運動ニューロンが侵され、さらに L5-6 の IVDH に関連した、局所的な髄内出血を伴う脊髄障害（尾の感覚機能の消失と肛門括約筋の筋緊張の消失）による FI が認められた。18例における病変の発生分布は以

下の通りである：T11-12 (n = 13)、L2-3 (2)、L3-4 (2)、L5-6 (1)。G3 の回復症例 171 例のうち、9 例 (5.3%) で UI が、5 例 (2.9%) で FI が認められた。また、3 例 (1.8%) で UI と FI の両方がみられた。11 例における病変の発生分布は以下の通りである：T10-L2 (n = 10)、L2-3 (1)。G4a の回復症例 82 例のうち、12 例 (14.6%) で UI が、6 例 (7.3%) で FI が認められた。また、4 例 (4.8%) で UI と FI の両方がみられた。14 例における病変の発生分布は以下の通りである：T11-L2 (n = 13)、L2-3 (1)。G4b の回復症例 76 例のうち、14 例 (18.4%) で UI が、8 例 (10.5%) で FI が認められた。また、6 例 (7.9%) で UI と FI の両方がみられた。16 例における病変の発生分布は以下の通りである：T10-L1 (n = 15)、L4-5 (1)。G5 の回復症例 110 例のうち、42 例 (38.2%) で UI が、20 例 (18.2%) で FI が認められた。また、16 例 (14.5%) で UI と FI の両方がみられた。46 例における病変の発生分布は以下の通りである：T10-L2 (n = 39)、L2-3 (4)、L3-4 (2) あるいは T10-11 と T12-13 における多発性病変 (1)。

外科手術により回復した症例のうち、G1~2 の症例の UI を呈する割合 (5.6%) は、G4a (14.6%; $P = 0.006$)、G4b (18.4%; $P < 0.001$) および G5 (38.2%; $P = 0.006$) のものと比較して有意に低下していた。G3 の UI を呈する症例の割合 (5.3%) は、G4a ($P = 0.011$)、G4b (18.4%; $P = 0.001$) および G5 ($P < 0.001$) のものと比較して有意に低下していた。G5 の UI を呈する症例の割合は、G4a ($P < 0.001$)、G4b ($P = 0.003$) のものと比較して有意に増加していた。G1~2 の症例の FI を呈する割合 (3.3%) は、G4a (7.3%; $P < 0.001$)、G4b (10.5%;

$P = 0.016$) および G5 (18.2%; $P < 0.001$) のものと比較して有意に低下していた。G3 の FI を呈する症例の割合 (2.9%) は、G4b ($P < 0.001$) および G5 ($P < 0.001$) のものと比較して有意に低下していた。G4a の FI を呈する症例の割合 ($P = 0.029$) は、G5 のものと比較して有意に低下していた。

日常的に UI を呈している症例は 7 例であった。ケージの中で尿を漏らしたり、適切な場所で排尿するより前に漏れてしまうといった症状が認められた。また、FI の一部の症例では、便意は認識しているけれども適切な場所で排便できない症例や、便意を認識していない症例も認められた。浣腸や日常的な便排出を必要とするような便秘の症例はみられなかった。

2-3-12 自己断切

G5 の症例のうち 5 例で、後肢、尾、陰茎、外陰部あるいは背部に対する突発性の自己断切が、術後 1~12 か月後に認められるようになった。このうち 1 例では、外科手術から 12 か月後に重度の陰茎の自傷があり、陰茎切断と陰嚢尿道切開術を行うこととなった。この症例は陰茎以外には自己断切は認められなかった。別の 1 例では、外科手術から 8 か月後の発情期に外陰部の自己断切を認めたため、安楽死を行った。

2-4 考察

本研究での結果は、犬種、体重、年齢および病変の発生分布に関する IVDH の過去の報告[4-7,10-12,14,16,36]と同様のものとなった。一貫して報告されている[5,7,10-12,16,38,41]ように、本研究においてもダックスフンドが最も罹患しやすい犬種であった（80.7%）。

全麻痺の症例において随意運動が回復するかどうかは、身体検査に基づく深部痛覚の有無が最も重要な指標であることが多くの研究で言及されている[13,14,20-22]。しかしながら、深部痛覚の不完全な消失や一方の後肢のみの消失といった左右非対称の場合は十分に評価されておらず、同様に、尾の深部痛覚の状態も評価されていない[13,22,31]。本研究の目的として、深部痛覚の不完全な消失あるいは左右非対称のものを神経学的分類表に組み込むことにより、神経学的な状態が曖昧な症例や疑わしい症例での誤った評価を最小限とするよう、新たな神経学的グレード分類表を作成した。

本研究では、G1~4b の症例の 620 例のうち 606 例（97.7%）が、G5 の症例の 211 例のうち 110 例（52.1%）が、外科治療により歩行可能となった。このことは、術前 G1~4b の場合、歩行可能となるための良い予後因子となることを示している。術前 G2 であったうちの 7 例では、歩行機能は回復したものの運動失調の重症度が改善しなかったため、外科治療により神経学的に回復していないものとした。このように定義することで、歩行可能な症例においても神経学的な悪化の可能性のあることを考慮し、外科的治療を行うかどうかについてにより現実的な情報となる。

全麻痺の症例に対しては、両後肢および尾における術前の深部痛覚の評価を注意深く行うべきである。ヒトと異なり動物では、深部痛覚の軸索伝導路は脊髓側索の同側および対側腹側を脊髓小脳路の内側へ向けて走行し、脊髓視床路を形成する[43,44]。この経路は同じ経路内の別の軸索によって遮断され、灰白質へと進入し同側または対側にて脊髓視床路と再結合した別のニューロンとシナプス結合する。このように、動物では広範囲に渡る両側性および多シナプス性の痛覚伝導路を有している[43,44]。この広範囲に及ぶ痛覚伝導路により、理論的には左右どちらかの痛覚伝導路だけが障害されることは考えにくい、実際の臨床例ではこういった事象が認められている。我々の神経学的分類では、グレード 4 のものをサブグレード 4a と 4b に区別し、造影検査での評価が困難な場合の術野の決定、あるいはより詳細な術前の予後指標として用いている。G4b の症例では、病変の部位と深部痛覚を消失している側の関連が認められ、23 例中 18 例（78.3%）で一致していた。このことから、深部痛覚の評価はある程度主観的な判断となるが、深部痛覚が左右非対称である全麻痺の症例で画像による診断が困難な場合、脊髓減圧部位の決定に有用であることが示された。

本研究での IVDH の診断は、主に脊髓造影検査により行なった。一部の症例では、造影剤の硬膜外への漏れにより詳細な評価が困難であったが、全ての症例において脊髓の圧迫部位を決定することができ、IVDH による脊髓圧迫病変の診断法として脊髓造影検査が有効であることが再確認された。脊髓造影検査後に発作あるいは神経学的な悪化が認められた

症例が 6 例あり、1 例は死亡、2 例で神経学的悪化の延長が認められ、造影剤による炎症反応が生じたか、あるいは頭蓋内圧の亢進があったためと思われる[45,46]。造影検査による合併症の発生率は低いものの、飼い主に対しては生じうるリスクを事前に説明すべきである。

外科治療が成功した症例における TTA の予後因子として、本研究でのグレード分類表が適応できるかどうかを分析した。早期の回復（TTA が 14 日以内）がみられる症例の割合は低く、神経学的グレードが重症になるにつれて TTA の平均値及び中央値は長くなった。グレード間の多重検定により、術前のグレード分類が TTA の予後指標として利用できることが示された。

外科治療の 1 か月後に深部痛覚の評価を行うことで、回復が遅れる可能性のある症例の予後指標となることが報告されている[20]。この報告[20]と同様、本研究においても、G5 であり外科治療による回復が認められた症例の多く（89.1%）は、1 か月以内に深部痛覚の回復が認められた。持続的に深部痛覚が消失している症例の運動機能の回復についても報告されており[20]、このことは損傷した脊髄の軸索が生存していたか、あるいは脊髄歩行が進行したものと考えられる。脊髄歩行は局所的な脊髄回路で生じると考えられており、成熟した犬、猫、げっ歯類で脊髄を切断した際にみられる[20,47-52]。我々の研究においても、長期間にわたり深部痛覚を消失していたうちの 6 例で歩行機能の回復、および前肢との協調的な後肢の運動が認められた。この 6 例は、飼い主を見ると尻尾を振り、自発的な排尿機能も回復していたが、間欠的な尿失禁が認められた。数か月に及ぶ持続的な深部痛覚の

消失があるにも関わらず歩行機能の回復がみられ、ある程度の排尿異常が認められるものの自発的な排尿機能を回復することが犬では可能なのかもしれない[11,20,22]。このことから、持続的な深部痛覚の消失が認められる T-L IVDH の症例においては、たとえ通常の回復が見込めなくとも、歩行可能となり得ることが考えられる。歩行機能の回復を促進するために、リハビリテーションのような追加的な治療が効果的なこともある。

外科治療後に後肢あるいは尾の深部痛覚が残存しており、良い経過をたどると期待できるにも関わらず、15 例で永続的な術後の神経学的悪化が認められ、そのうち 1 例は G3 であったが術後に PHM を発症し死亡した。これらの悪化の原因として考えられるのは、脊髓造影検査、脊髓への血液供給の障害、椎間板逸脱後の二次的および持続的な脊髓への損傷、再灌流障害、麻酔下の患者の取り扱いによる脊髓損傷、手術時の過度な脊髓の操作、予防的造窓術の合併症、あるいは感染や炎症、出血、腫瘍、変性性脊髓症 (Degenerative myelopathy: DM) など、診断できなかった潜在的な疾患が存在していた可能性もある[53,54]。

脊髓に癒着した椎間板物質を除去する際の外科的操作により、神経学的な悪化が起こったと考えられる症例が、本研究では 3 例認められた。最近の報告[55]によると、慢性的な T-L IVDH に対して lateral corpectomy を行った 15 例において、術後の一時的な悪化が全く認められなかったことが示されており、術式の適応や潜在的なリスク、効果などさらなる追求が必要だと思われる。また、過剰な移植脂肪組織の無菌性壊死が術後数日以内に認められた症例が 1 例あり[56]、脊髓減圧の際の稀な合併症であると考えられる。このような副反応

は、吸収性のゼラチンスポンジを移植した際にも起こることが報告されている[41]。移植脂肪組織の培養検査は陰性であったが、硬膜外の蓄膿や出血が起こっていたかどうかは完全には除外できなかった。

本研究では、慢性経過を示す T-L IVDH を発症した高齢のウェルシュ・コーギーにおいて、術後の神経学的悪化リスクが高いように思われた。ウェルシュ・コーギー 8 例のうち 6 例 (9 歳以上、G1~4a) で十分な回復が認められず、術後にさらなる脊髄の損傷を起こすような原因も認められなかった。6 症例全てにおいて DM を疑うような臨床症状があり、DM の可能性については外科治療前に飼い主との話し合いを行った[53,54]。DM の診断は臨床症状、X 線検査、脊髄造影検査、あるいは CT、MRI により行うが、確定診断には組織学的な評価が必要である。DM の特徴的な臨床経過は、6 か月あるいはそれ以上の慢性的な経過をたどる無痛性の後肢不全麻痺である。一般的に造影検査では正常所見であり、一部の症例では軽度の椎間板突出が認められるものの、臨床症状の責任病変ではないと考えられる[53,54]。振り返ってみると、6 例のウェルシュ・コーギーの手術時に認められた軽度な椎間板の突出は、偶発的な所見であった可能性がある。

ある研究[38]では、深部痛覚が残存した歩行不可能な犬に対して片側椎弓切除術を行った結果、術後の UI と FI の発生率はそれぞれ 7.8%、3.9%であったと報告されている。我々の研究においても、神経学的グレードが同等 (G3~4a) の症例では同様の結果となった (それぞれ 8.2%、4.3%) [38]。別の研究[20]では、深部痛覚を回復し、かつ歩行可能となった症

例 37 例での UI と FI の発生率が報告されており、それぞれ 12 例 (37%) と 15 例 (41%) であった。本研究と比較してみると、G5 の症例における UI の発生率は同様の結果であった (38.2%、FI は 18.2%)。本研究ではより厳密な神経学的分類を行っており、これが回復症例の術後の UI と FI の高いリスクと関連しているものと思われる。

排便や排尿は、横紋筋の弛緩と平滑筋の収縮が同時に起こることによって行われる。協調のとれた排便行為は、外肛門括約筋の弛緩と、結腸および直腸の収縮、さらに大脳皮質からの出力による意識的な腹筋の修飾も加わって起こる[57,58]。また、排尿行為は、膀胱の収縮と括約筋の弛緩により起こり、脳幹にある排尿中枢の修飾が加わる[59]。脊髄障害が起こるとこれらの経路が阻害され、膀胱と尿道の双方の筋が収縮し、不完全な排尿や尿路の閉塞を招く[57,58,60]。脳幹の排尿中枢は、通常の排尿時は上位運動ニューロン性であり、膀胱への蓄尿を含む反射弓を調整していると考えられている。したがって、脊髄損傷がある犬では膀胱の充満や蓄尿時間の延長が認められる。脊髄損傷を起こしたヒトにおける膀胱内圧測定では、一定の尿道抵抗を伴った持続的な排尿筋の収縮や変動的な痙攣を伴う排尿筋の収縮といった、非共同的な尿道括約筋の運動が認められており、その結果、膀胱内に高い圧力がかかることが分かっている[57,58]。さらにヒトでは、脊髄損傷が起こった場合の、尿管膀胱の異常と肛門直腸の異常が関係していることも分かっている。このような患者では、肛門直腸のマノメトリー検査により、括約筋の活動が膀胱内圧測定と同様の結果を示すことが明らかとなっている[57,58]。

上位運動ニューロンの不完全な損傷や FI を伴うヒトでは、直腸の知覚障害や直腸の収縮回数の増加、直腸への刺激閾値の低下による肛門の弛緩、外肛門括約筋の自発的なコントロール機能の低下などが認められる[60]。脊髄損傷を起こしたヒトでは、直腸の充満を認識できず、排便反射を意識的に起こすことができない。そのため、便失禁が起きないように定期的な排便を行っている[57,58]。脊髄損傷を起こした犬における UI と FI の臨床症状も、ヒトでみられるものと同様のものである。このような合併症を防ぐために、犬においても電気生理学的な研究（肛門直腸マノメトリー、膀胱内圧測定、筋電図検査）が必要であると思われる[57,58]。UI または FI かどうかの判定は、主に飼い主の説明に基づいて決定し、一部は電話による聞き取りにより行った。ヒトの場合と同様、排尿失調がみられる症例では、頻繁に外へ連れ出して定期的な排尿を行うことで適切な排尿管理が可能となる。このような長期にわたる合併症については、より理解を深めることで、飼い主により効果的に事前の説明を行うことができるものと考えられる。

自己断切は、知覚障害の結果として起こる感覚機能の完全な消失を伴う動物や、退屈やストレスを感じている動物に認められる常同行動である[61]。このような合併症は稀であるが、非常に有害なため、全麻痺の患者を管理する飼い主にはこのリスクについても知らせるべきである。

本研究における制限として、データの収集が回顧的であったことや有効な身体検査に基づき脊髄損傷スコア[35,62]を用いていないことが挙げられる。さらに神経学的 G2 症例につ

いては主観的な評価となり、結果についても術前の状態と比較することとなった。この分類法が主観的であることは認識しているが、飼い主の観点からしても、軽度から重度に及ぶ不全麻痺の程度を区別することは極めて重要であると思われる[40]。本研究に用いたグレード分類表は、先の報告[40,27]で使用しているが、観察者間および観察者内による観察者信頼性の検証を行ってはいない[35,62]。さらに、本研究は回顧的研究のため、診療記録に記載した罹患犬の情報と臨床結果が盲目的とはなっていない[63]。こういった要素により、回復の程度を評価する際、特に G2 の症例においては先入観が生じることとなり得る[63]。歩行可能であり、軽度から中等度の不全麻痺を呈す症例は、必ずしも満足な結果とは言えないかもしれないが、本研究ではこの基準を使用した。本研究の 1 つの目的は、外科治療後に歩行機能を回復、あるいは維持できた症例における TTA と UI、FI の発生率の評価である。また、一部の飼い主は脊髄損傷に対する処置だけでなく、IVDH の進行を止める、あるいは IVDH の再発を予防するといった方針をとることもある。このような飼い主は、可能な限り IVDH の再発の危険性を最小限にすることができたのであれば、軽度から中等度の不全麻痺があってもそれを許容するものと思われる。

追跡調査期間のばらつきにより、長期的な結果の評価に影響を及ぼした可能性が考えられる。本研究における追跡調査期間の最小値は 12 か月であるが、脊髄歩行や自己断切等の真の発生率を評価するには不十分であり、さらなる追跡調査によりこれらの発生率が増加したかもしれない。また、TTA については、歩行可能となるまでに長期間（6 か月以上）か

かった症例では飼い主の記憶に基づき評価しているため、一部不正確なものもある。この
ようなばらつきを最小限にするため、TTA は歩行可能となるまでの日数の範囲による評価
を行っている（0～14 日、15～30 日、31～60 日、2～6 か月、6～12 か月）。TTA が 6 か月以
上の症例（0.4%）の割合は少ないが、不正確な評価により TTA の平均値に影響を及ぼして
いる可能性が考えられる。

2-5 小括

第 2 章では新グレード分類法に基づいて分類した多数の症例群について、一定の方法での確定診断、一人の外科医による同一の治療と術後管理、長期追跡調査した点で過去にない有力な治験が得られた。

本研究では、深部痛覚が存在する G1~4b 症例のほとんど (97.7%) が歩行機能回復をした事を証明した。本研究における TL IVDH に対する画像診断および治療精度の高さを示すとともに、特にこれまで曖昧であった深部痛覚の片側での消失や両後肢での消失で尾にのみが存在する症例などであっても、歩行機能回復の可能性が高い事が証明された。これは術前の歩行機能に対する予後予測因子として深部痛覚の評価の重要性を再認識させるものである。過去の各研究報告で見られた深部痛覚消失症例の術後経過の結果が一致しない理由として、基準が一定していない深部痛覚の評価に基づく予後判定が行われてきた可能性を指摘した。

G1~4b 症例群の全グレードにおいて、歩行機能回復症例に UI、FI 等の合併症起こりうることを示した。また、各グレード間の TTA, UI, FI 等の項目の比較のいくつかで有意差を証明できたことは、深部痛覚の有無以外の神経学的グレード分類の有用性を示す結果となった。これまで、深部痛覚の存在する軽度~中等度の TL IVDH 症例において、治療適期について明確な指標は無かったが、本研究では、より軽症で外科治療を実施するメリットを示すことができた。今後、様々な診断および治療方法論を比較評価する際の基

礎材料となると考えられる。

術後に深部痛覚の回復が認められない症例における長期経過を調査した研究は過去にはほとんどないが、本研究において一部の症例に歩行機能の回復が認められる事が示された。

この内容は今後、脊損患者に対するリハビリテーションなどの補助療法や脊髄再生医療などの研究の基礎的材料になると考えられる。さらに本研究で認められた様々な周術期および長期合併症の記録は T-L IVDH の治療の発展に大いに貢献するものであると考えられた。

本研究内容は、以下の通り米国の学術誌に掲載された。Aikawa T, et al. Long-term neurologic

outcome of hemilaminectomy and disk fenestration for treatment of dogs with thoracolumbar

intervertebral disk herniation: 831 cases (2000-2007). *J Am Vet Med Assoc* 2012; 41: 1617-1626.

Grade	Sub grade	Neurologic deficit
1		T-L paraspinal pain without neurologic deficit
2	Mild	Ambulatory paraparesis in which the dog can walk and run but clinician can detect a slight to mild ataxia or conscious proprioceptive deficit
	Moderate	Ambulatory paraparesis with ataxia
	Severe	Ambulatory paraparesis with obvious ataxia and the dog has ability to take several steps without support
3		Nonambulatory paraparesis
4	a	Paraplegia with intact deep nociception in both pelvic limbs and tail
	b	Paraplegia with intact or decreased deep nociception in at least one of the pelvic limbs or tail
5		Paraplegia with complete loss of deep nociception in both pelvic limbs and tail

Table 2-1 Neurologic Grading

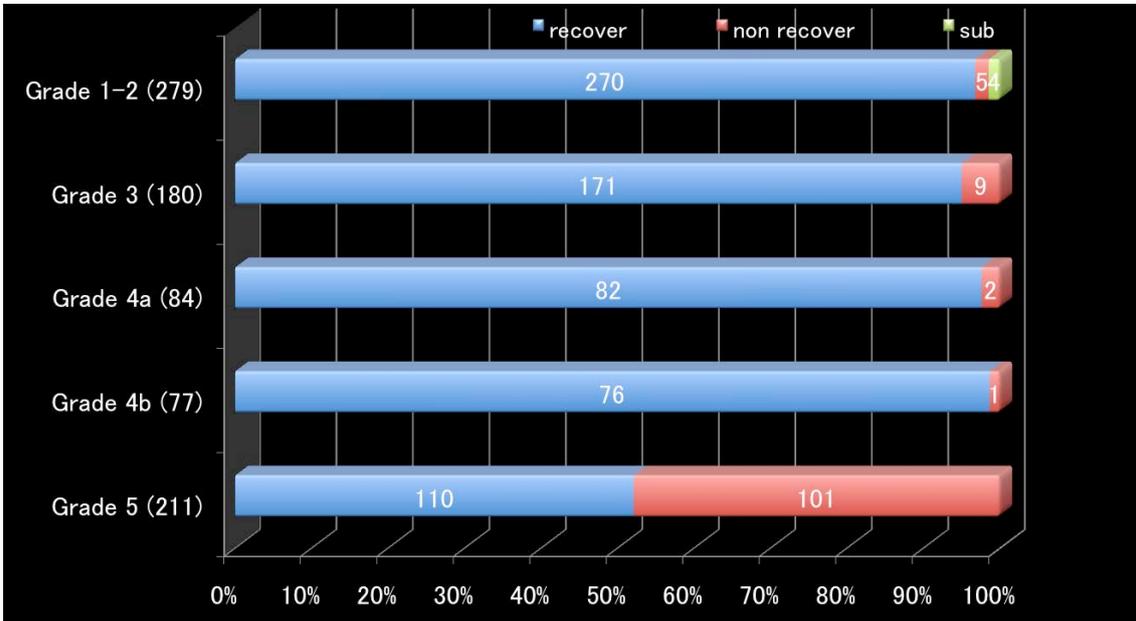


Figure 2-1 Proportion of dogs recovered

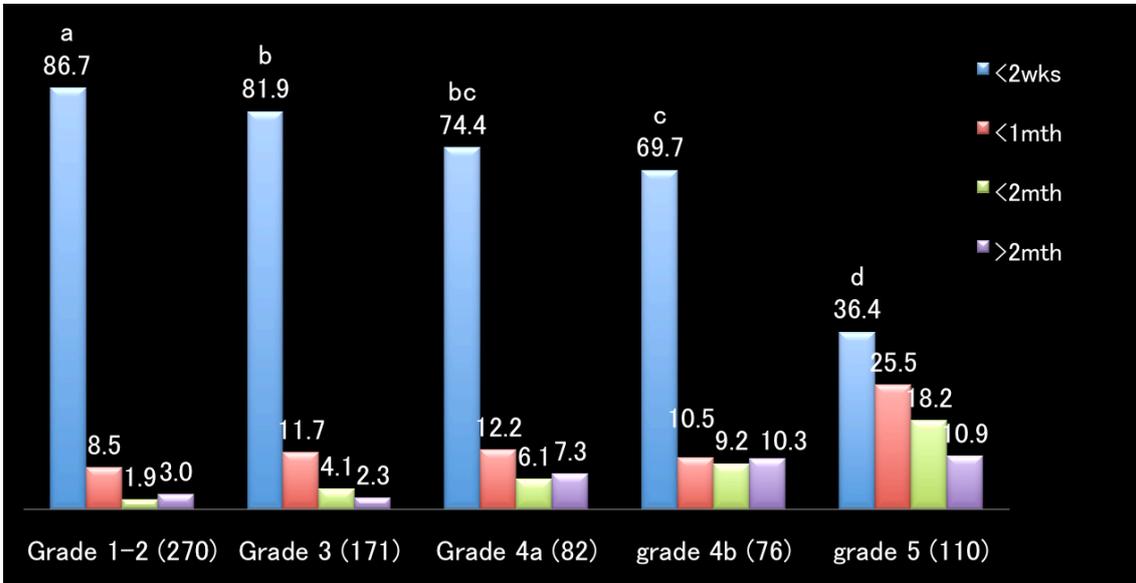


Figure 2-2 Time to Ambulation (%)

a,b,c,d: Proportion of dogs displaying early recovery (0-14 days) with different superscripts are significantly different ($P<0.05$).

Grade	Mean(days)	95CI		Median(days)	25%	75%	
G1-2	4.8	(4.2— 5.5)	a	4	1	10	a
G3	7.7	(6.6— 9.0)	b	7	4	13	b
G4a	10.5	(8.4—13.2)	bc	10	6	16	bc
G4b	12.1	(9.6—15.3)	c	10	6	21	c
G5	21	(17.3—25.5)	d	21	10	45	d

Table 2-2 Mean and Median TTA in recovered dogs

a,b,c,d: Mean or median with different superscripts are significantly different (P<0.05).

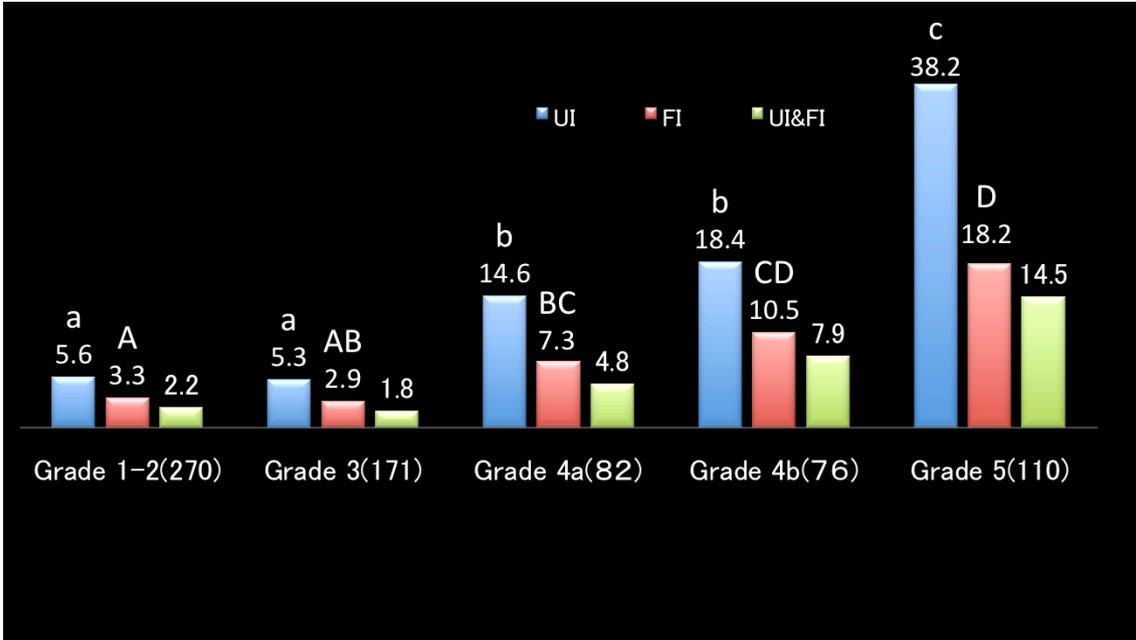


Figure 2-3 Incidence of UI and FI in recovered dogs
 a,b,c,d: with different superscripts are significantly different (P<0.05).

第3章 胸腰部椎間板逸脱に罹患した軟骨異栄養性犬種における予防的造窓術の効果

3-1 緒言

胸腰部椎間板逸脱 (Thoracolumbar Intervertebral Disc Extrusion; T-L IVDE) は、軟骨異栄養性犬種で最も頻繁にみられる脊椎疾患である[1,3-6,11,12,14,21,64-68]。外科的な脊椎減圧術と逸脱した椎間板物質の除去は広く使用されている治療法である。軟骨異栄養性犬種においては、椎間板の変性により椎間板の逸脱が起こりやすい傾向にあり、しばしば複数の椎間板に、様々な程度で発生する。外科的な脊椎減圧術により回復した症例の一部では、繰り返し起こる T-L IVDE により、再発性の脊椎損傷 (Spinal Cord Injury; SCI) を起こすことがある[11,12]。T-L IVDE に関連した再発性 SCI は、以前の椎間板逸脱部位における残存した髄核の更なる逸脱によるものか、あるいは別の椎間板の逸脱 (Second Disc Extrusion; SDE) によって発症するものと思われる[11]。これまでの研究によると、外科的減圧術を受けた犬のうち、残存した髄核が逸脱するのは術後 4 週以内であり、一方で SDE が起こるのは術後 4 週以降と報告されている[11]。再発性 SCI の重症度は、軽度の傍脊椎痛から深部痛覚の消失を伴う全麻痺まで様々である。再発性 SCI の場合、初期の発症時よりも重症化することが多い[11,12,56]。重度の再発性 SCI を発症した犬では 2 回目の外科的治療の適応となるが、一部の症例では、予後不良である、または飼い主の様々な制約 (経済的な理由、術後管理) により、外科的治療を受ける機会が与えられない、あるいは安楽死となることがある[12]。

再発性の椎間板逸脱とそれに伴う再手術を少なくするため、1度目の外科的減圧時に予防的造窓術 (Prophylactic fenestration: PF) を実施することが頻繁に報告されている[12,10,21,67-74]。PF は、過去の研究で報告されている椎間板逸脱の好発部位に実施され、合併症もほとんど起こらない[67,69,10,16,75-77]。PF を行わなかった場合の再発率は 2.7-41.7%、行った場合の再発率は 0-24.4%との報告がある[10-12,21,26,56-72,75,78,79]。しかし、一部の研究では臨床症状の発現を再発と定義したものもあれば、逸脱した椎間板の外科的確認を再発と定義したものもある。試験算入基準は様々であり、全ての外科的減圧術を施した T-L 症例[11]から、退院が可能となった軟骨異栄養性犬種[12]、あるいは追跡調査により回復が確認された症例など[68]、報告により異なる。さらに、PF を行った椎間板の数あるいは部位、術式、術者の技術レベル、追跡期間、サンプル数が各研究により様々であるため、比較することが困難である。多くの研究で PF が実施されてはいるものの、その効果や推奨される技術、推奨される部位、合併症のリスクなど明確に報告するものはない[10,12,56,18,80,81]。

本研究では、多数の軟骨異栄養性犬種の T-L IVDE 症例に対し、標準的な片側椎弓切除術と PF を 1 人の外科医（著者）が行い、1 度目の外科的減圧術が成功し 1 年以上の追跡調査が可能であった症例での T-L IVDE 再発率を回顧的に評価した。本研究の目的は、(1) 軟骨異栄養性犬種において 1 度目および 2 度目の外科治療が必要となるような T-L IVDE の発症部位を報告すること、(2) PF を実施した部位と実施しない部位のどちらで再発が起りやすいのかを評価すること、そして(3) PF に伴う周術期および長期的な合併症について検証するこ

とである。我々の仮説は、PF は安全であり、将来起こりうる椎間板逸脱を予防し、2 度目の外科的治療が必要となるような T-L IVDE の再発率を低下させる効果があるというものである。

3-2 材料および方法

3-2-1 症例

脊髄造影検査および/または MRI 検査により T-L IVDE が確定しており、片側椎弓切除術と PF を実施した 883 症例（2000 年 8 月から 2007 年 12 月まで）の診療記録を評価した。本研究では、以下の試験基準を満たした軟骨異栄養性犬種を対象とした：完全な診療記録（シグナルメント、病歴、術前および術後の神経学的状態）、画像診断（単純 X 線、造影検査、および/または MRI）、外科治療（椎間板の逸脱部位と片側椎弓切除術の実施部位）、PF に関連した合併症、長期的な結果、再検査あるいは飼い主、紹介獣医師への電話での聞き取りによる 1 年以上の追跡調査内容。軟骨異栄養性犬種は、椎間板の軟骨変性を生じる犬種、あるいは椎間板の逸脱が起こりやすい犬種と定義した[1,3,6,4,64,5,14,12,21,16]。神経学的な重症度をグレード（G）1 から G5 に分類した[40]（Table 2-1）

3-2-2 片側椎弓切除術およびPF

外科手術は脊髄造影検査直後に実施した。PFの実施を容易にするため背側からのアプローチを行い、T12-13からL1-2にかけて多裂筋の起始部である関節突起を剥離した。腰最長筋の腱を副突起より切断し、窩素ドリルにより背外側片側椎弓切除術を行った[16,17,41,56,80]。PFはT11-12からL1-2においてメスを用いた方法により行った。一部の症例ではL2-3およびL3-4のPFも行った。骨膜起子を用いて椎弓根に付着した多裂筋を剥離し、脊髄神経と脊髄動脈を頭側へ牽引した後、T11-12およびT12-13では背外側から、T13-L1およびL1-2(L2-3、L3-4)では側方から線維輪へのアプローチを行った。髄核の中央に向けて11号メスにより線維輪を切開した後、切開部からイヤークュレットを挿入し、挿入角度を変えながら反復した操作を行い、できるだけ多くの髄核を除去した。閉創する前に、皮下脂肪組織を2-3mmの厚みになるように椎弓切除部位に移植した。

3-2-3 追跡調査

手術の成否については、G3~5の症例では深部痛覚の回復、自力排尿および歩行が可能になった状態を、G2では運動失調の程度が主観的にみて回復したものを、G1では脊髄痛が消失したものを成功したと定義した。

全症例において手術から10-14日以内に、抜糸を行うとともに神経学的検査を行った。回復の経過を評価するため、3-6ヶ月の間は1ヶ月または2ヶ月おきに再検査を実施した。追跡

期間中（2001-2010年）は、年に1度の再検査を行い、前回の検査から12ヶ月を超えても再検査ができなかった症例については、飼い主または紹介病院への電話による聞き取りを行った。電話による聞き取りの内容は以下の通りである：神経学的異常が後肢にみられるか、または排尿・排便異常はないか、神経学的欠損の重症度はどの程度か、T-L IVDEを示唆するような再発あるいは神経学的悪化の徴候がないか。

保存的治療により十分な回復が認められず、再発を疑うような神経学的欠損（G2-5）の徴候を示した犬に対して、脊椎造影検査と外科的減圧術を実施した。T-L IVDEによる再発性SCIにより、再度外科治療を受けた犬の頭数を評価した。加えて、1度目の手術により回復し、1年以上の追跡調査が可能でかつPF実施部位が明確な症例も評価対象とした。2度目の外科的減圧術を実施した際には、以下の項目を記録した；脊椎造影検査所見、術中に確認できた椎間板逸脱部位、前回の手術からの経過時間、および2度目（あるいは3度目）の手術後の結果。椎間板の逸脱が、前回逸脱した部位に再度起こったのか、あるいはPFを実施した椎間板に起こったのか、またはPFを実施した椎間板の隣接した部位か離れた部位に起こったのかどうかを決定するため、椎間板の逸脱部位を評価した。外科治療を行うことなく回復したものの、後肢の神経学的欠損や傍脊椎痛を示し、T-L IVDEによる再発性のSCIが潜在的に疑われるような症例においても、長期的な追跡調査を実施し、その発生率も評価した。

3-2-4 PF 実施椎間板群 (PF disc) と無実施椎間板群 (non-PF disc) の比較

1 度目の手術時に T11-L4 の 6 椎間板において PF を実施した椎間板群 (PF disc) と実施しなかった椎間板群 (non-PF disc) の、SDE の罹患率を比較した。1 度目の手術時に T11-L4 で少なくとも 3 箇所の PF を実施し、その後回復が認められた症例を、比較対象に含めた。また、PF を 0-1 椎間板に実施した群と 3-7 椎間板に実施した群における、1 度目の手術から 2 度目の手術を実施するまでの期間を比較した。ここでは、別の獣医師により片側椎弓切除術が行われ、PF を実施していない 6 症例が含まれている。PF に関連した周術期および長期的な術後の合併症、必要な処置および結果を記録した。

3-2-5 統計解析

PF を実施した椎間板と実施していない椎間板における逸脱の再発率の評価は、 χ^2 乗検定とフィッシャーの正確確率検定により行った (SAS Software)。1 度目の手術から 2 度目の手術が必要となるまでの期間の比較 (PF を 0-1 椎間板に実施した群と 3-7 椎間板に実施した群) はマンホイットニー検定により行った。有意差水準は $P < .05$ とした。

3-3 結果

3-3-1 症例

軟骨異栄養性犬種である 793 頭の犬が試験基準を満たした。犬種の内訳は以下の通りである：ダックスフンド (671 頭 ; 84.6%、666 頭のミニチュア・ダックスフンドおよび 5 頭のスタンダード・ダックスフンド)、ウェルシュ・コーギー (25 頭; 3.2%)、フレンチ・ブルドッグ (24 頭; 3.0%)、シー・ズー (18 頭; 2.3%)、ビーグル (17 頭; 2.1%)、コッカー・スパニエル (12 頭; 1.5%)、ペキニーズ (11 頭; 1.4%)、トイ・プードル (6 頭; 0.8%)、バセットハウンド (2 頭; 0.3%) および軟骨異栄養性犬種間の雑種 (7 頭; 0.9%)。年齢の中央値は 5 歳 (1.5-14 歳、平均 5.5 歳) であり、472 頭 (59.5%) が雄 (122 頭が去勢)、321 頭 (40.5%) が雌 (107 頭が避妊) であった。体重の中央値は 5.6kg (2.4-34.0kg、平均 6.2kg) であった。

初診時の病歴として、121 例 (15.0%) が過去に保存的治療を受け、当院に来院した際に少なくとも 1 つ以上の T-L IVDH に関連する症状を呈しており、6 例が 5、7、12、16、36 および 37 ヶ月前に他の獣医師による片側椎弓切除術の治療歴があった。これらの症例では PF は実施されていなかった。残りの 666 例 (84.0%) は、過去に T-L IVDH を示唆するような症状は認められていなかった。神経障害が認められてから当院に紹介されるまでの期間は、1.5 時間から 10 ヶ月であった。術前の神経学的グレードは、G1 が 5 例 (0.6%)、G2 が 256 例 (32.3%)、G3 が 174 例 (21.9%)、G4 が 152 例 (19.2%)、G5 が 206 例 (26.0%) であった。

3-3-2 片側椎弓切除術および PF

残った椎間板物質や硬膜外血腫による脊髄圧迫が術中に認められた場合には、椎弓切除の範囲を拡大した。脊髄圧迫が広範囲に及ぶ、あるいは臨床症状の責任病変となっているような多発性の椎間板逸脱が認められた場合には、複数箇所で行った片側椎弓切除術を実施した。

同一の椎間板逸脱で両側性の脊髄圧迫が認められた場合には、脊髄造影検査により圧迫の程度が重度であった側のみの片側椎弓切除術を実施した。両側の片側椎弓切除術を実施した症例はなかった。T11-12 から L1-2 にかけて複数箇所で行った PF を実施し、一部の症例では追加的に L2-3 または L3-4 にも行った。通常の PF 実施部位から離れて起こった椎間板逸脱

(L4-5 より尾側での IVDE)、PF の実施を妨げるような重度の椎間板の硬化または逸脱があった場合、術中の麻酔コントロールが良好でない場合等では PF は実施しなかった[12]。

1 度目の手術時における 793 例の IVDE の発生分布は以下の通りである：T9-10：1 例 (0.1%)、T10-11：10 例 (1.3%)、T11-12：117 例 (14.8%)、T12-13：205 例 (25.9%)、T13-L1：167 例 (21.1%)、L1-2：100 例 (12.6%)、L2-3：103 例 (13.0%)、L3-4：48 例 (6.1%)、L4-5：15 例 (1.9%)、L5-6：2 例 (0.2%)。14 例 (1.8%) で多発性に椎間板逸脱が認められた。11 例 (1.4%) で椎間板物質が脊柱管内に広範囲に認められ、正確な椎間板の逸脱部位が確認できなかった。多発性の椎間板逸脱や広範囲に及ぶ椎間板逸脱は、L3-4 と L5-6 にみられた 2 例を除き、T11 から L3 までの椎間に発生した。(Figure 3-1)

PF の実施箇所数については、片側椎弓切除術を行った椎間 1 箇所のみが 4 例、2 箇所 8 例、

3 箇所 49 例、4 箇所 491 例、5 箇所 201 例、6 箇所 17 例、7 箇所 1 例であった。22 例で、片側椎弓切除術を実施した部位以外の正確な PF 実施箇所が記録されなかった。それ以外の 771 例における PF 実施箇所の平均数は、4.2 箇所であった。

3-3-3 外科治療により回復した 662 例における T-L IVDE の再発 (Table 3-1)

片側椎弓切除術と PF による 1 度目の手術により回復した 662 例を評価の対象とした。追跡調査内容は、75 例では再検査により、587 例では再検査と電話での聞き取りにより把握した (12-123 ヶ月、平均 44.7 ヶ月)。このうち、再発が認められ 2 度目の手術を受けた症例は 15 例 (2.3%) で、うち 1 例は 2 度の再発が認められた (症例 8)。この 15 例の犬種の内訳は、シー・ズー 1 頭、ペキニーズ 2 頭、フレンチ・ブルドッグ 2 頭、ミニチュア・ダックスフンド 10 頭であった。症例 11 は、1 度目の手術で T12-13 における右側片側椎弓切除術と 4 箇所 (T11-12-13-L1-2) での PF を実施しており、15 ヶ月後に右側の T11-12 と T10-11 での再発が認められた。症例 8 では、筆者による 1 度目の手術で T12-13-L1 における右側片側椎弓切除術と 4 箇所 (T11-12-13-L1-2) での PF を実施しており、17 ヶ月後に L3-4 での再発が認められた。この症例は、別の獣医師により L2-3-4 における左側片側椎弓切除術を受けており、PF は実施されていなかったが、術後の回復が認められていた。筆者による 2 度目の手術では L1-2-3-4-5 における右側片側椎弓切除術と L1-2-3-4-5 での PF を実施し、その 12 ヶ月後に L4-5 椎間における 3 度目の椎間板逸脱が認められた。その他の 13 例における PF

の実施箇所数は、1箇所（1例）、3箇所（1例）、4箇所（8例）、5箇所（3例）であった。

この15例での椎間板逸脱の発生部位は、PF実施箇所が1例、PF実施箇所に隣接した椎間板での発生が8例、PF実施箇所から2椎間離れた椎間板での発生が5例、およびPF実施箇所から3椎間離れた椎間板での発生が1例であった。1度目の逸脱が起こった椎間板に残存した髄核が、再度逸脱するような事例はなかった。1度目の手術から2度目の手術を実施するまでの期間は、2ヶ月から61ヶ月の範囲であった。この15例を除いた647例（97.7%）では、最後の追跡調査時あるいはPFと関連性のない原因によって死亡するまで（生存数600；死亡数47；平均追跡調査期間44.7ヶ月）、2度目の手術を必要とせずに歩行機能を維持することができた。

追跡調査の評価では、66例（10.0%）が再発を疑わせるような臨床症状を呈していた（G1：36例、G2：29例、G3：1例）。この66例は、保存的治療（運動制限と/またはプレドニゾン1-2mg/kgの投与）により2週間以内に十分な回復が認められ、以後、臨床症状が再発することはなかった。

3-3-4 PF実施椎間板群（PF disc）と無実施椎間板群（non-PF disc）の比較（Figure 3-2）

T11-L4のうちPFを3箇所以上で実施した654例で、PFを実施した部位と実施していない部位での再発率を比較した。654例の3924箇所の椎間板のうち、1度目の手術でPFを実施したのは2757箇所（T11-12：527箇所、T12-13：647箇所、T13-L1：652箇所、L1-2：639

箇所、L2-3 : 236 箇所、L3-4 : 56 箇所)、実施しなかったのは 1167 箇所であった。再発が認められたうちの 12 例は、T11-L4 での発症であった。PF を実施した 2757 箇所では SDE が認められたのは 1 箇所 (0.036%)、PF を実施しなかった 1167 箇所では SDE が認められたのは 11 箇所 (0.943%) であった (Fig 2)。PF を実施していない部位では、実施した部位と比較して SDE の発生率が 26.2 倍であり、有意に高かった (95%信頼区間 : 3.4, 203.4 ; $P < .001$)。

3-3-5 再発症例の治療結果

本研究では、前述した 15 例に加え、過去に他の獣医師により外科治療を受けて (PF 未実施) 再発した 6 例についても外科治療を行った。この 21 例における 1 度目の手術から 2 度目の手術までの期間は、3-7 箇所での PF を実施した 14 例では 5-61 ヶ月 (平均 28.3 ヶ月 ; 中央値 19 ヶ月)、0-1 箇所での PF を実施した 7 例では 2-37 ヶ月 (平均 16.4 ヶ月 ; 中央値 12 ヶ月) であり、この 2 群間に有意差は認められなかった ($P = .141$)。21 例中 19 例は SDE に対する 2 度目の手術により回復した (症例 8 の 2 度の発症含む)。

3-3-6 PF に関連した合併症

術中に認められた PF に関連する合併症としては、医原性の椎間板髄核の脊柱管への逸脱であり、片側椎弓切除を実施した対側への逸脱が認められた。この症例は術前の神経学的グレードは G4 であり、T12-13 で片側椎弓切除術を、T11-L2 で PF を実施し、手術から 2 日後

に G5 へと悪化した。2 度目の脊髓造影検査および脊髓減圧術により、T12-13（1 度目の治療部位）の、1 度目の手術を実施した部位の対側で椎間板の逸脱が認められ、この部位は PF を実施した箇所でもあった。脊髓の減圧のため、椎弓切除部位を背側かつ頭側に拡大し、対側の関節突起は温存した。十分な回復が認められなかったものの、手術から 9 ヶ月後には深部痛覚を伴わない歩行機能の回復と排尿が認められた。

別の 3 症例では、片側椎弓切除および PF 実施部位における椎体亜脱臼あるいは椎体不安定症が生じた。このうちの 1 例は、手術から 1 ヶ月後に 50cm の高さから飛び降りて椎体亜脱臼を起こしたため、神経学的欠損（G4）が生じた。レントゲン検査および脊髓造影検査により、椎体亜脱臼による脊髓圧迫所見が認められた。この症例は、2.7mm リコンストラクションプレートと 2.7mm 皮質骨スクリューを用いた椎体固定術により回復した。他の 2 例は、手術から 35 ヶ月後および 88 ヶ月後に、片側椎弓切除および PF 実施部位における椎体不安定症により、神経学的欠損（G3）が生じた。この診断は脊髓造影ストレス撮影により行なった。この 2 例は、2.0/2.7mm カッタープレートと 2.7mm 皮質骨スクリューを用いた椎体固定術により回復した。この 3 症例は神経学的に正常であり、追跡調査のレントゲン検査ではインプラントの変位は認められなかった。

3-4 考察

本研究での結果は、犬種、体重、年齢および病変局在に関する過去の報告と同様のものとなった[10,12,16,18,21,36]。一貫して報告されているように、ダックスフンドが最も罹患しやすい犬種であることが本研究においても示された（84.7%）[12,16,18,21,36,56,78,79,81]。雄での発症は雌よりも多く、これは過去の報告と一致していた(雌雄比、1:1.51)[12,78]。体重は、2.4-34.0kg で、10kg 未満が多数を占めていた。これは、本研究でミニチュア・ダックスフンドが多数を占めていることを反映しているものと思われる。

外科治療後の T-L IVDE の再発は重要な問題であり、PF を行っていない症例ではその再発率が 41.7%に及ぶ事が報告されている[12]。一部の研究により、PF は IVDE 再発のリスクを減少させると報告されてきた[10,12,16,18,56,69,78,]。しかしながら、T-L IVDE の再発を防止する PF の正確な有効性は決定的に示されておらず、一部の獣医師は PF の実施に消極的である。PF の最も有効な手技や、PF 手技に関わるリスクについての情報は、十分に説明されていない。脊髄減圧術と共に造窓術を実施しなかった後に、神経学的欠損により TL-IVDE 再発が推測された率は、23-41.7%であることが報告されている[18,69,70,]。脊髄減圧術を行わず、椎間板逸脱好発部位に対して造窓術のみを行った後、0-24.4%である[10,67-69]。ある研究では、造窓術を行わなかった初回 T-L IVDE 手術後に、33 例中 2 例(7.7%)で再度脊髄減圧術が必要になったと報告されている(追跡調査期間の記述なし)[18]。

我々の研究結果では、片側椎弓切除と PF を実施し神経学的な歩行機能回復が認められた軟

骨異栄養性犬種の 2.3%で SDE が発生し、2 度目の手術を行った(追跡調査期間 12-123 ヶ月、平均 44.7 ヶ月)。我々がこの試験算入基準を用いたのは、初回手術から回復後に再度 T-L IVDE の手術が必要となる再発率が、より実用的で、飼い主の最大関心事だからである。

Dhupa らは 15 年間に治療した T-L IVDE 症例のうち 6.4%(467 例中 30 例)が 2 回目の脊髄減圧術であったと報告した[11]。

最初の脊髄減圧術の際に造窓術を行うことによる T-L IVDE の再発率低下の効果を評価した複数の研究がある。Black は、T10-11 から L4-5 の造窓術と外側脊髄減圧術を行った 13 例で、再発を認めなかったと報告した[18]。しかしながら、この研究に追跡調査期間は記されていない。

Levine らは、背側もしくは片側椎弓切除術に併せて、少なくとも T11-12 から L1-2 の 4 椎間に背外側造窓術を行った症例のうち、4 年以上の追跡調査期間中に神経学的欠損を臨床症状として示した再発症例は、16.6% (24 例中 4 例) であったと報告した[69]。Brisson

らは、軟骨異栄養性犬種の T11-L4 における T-L IVDE に対して片側椎弓切除と PF を実施した脊髄減圧術をした症例のうち 4.4%(252 例中 11 例)が、2 回目の手術を行ったと報告した。

この報告で実施された PF の手順は、症例により様々であった(1-7 箇所; 2 回目の手術までの期間は初回手術から 3.5-33 ヶ月)。退院後の電話での聞き取りによる追跡調査では、連絡のとれた症例のうち 15.8%(18/115)で神経学的徴候の再発を示し (不全麻痺、全麻痺)、その 18 頭中 8 頭では再発を理由に安楽死された事が判明した(平均追跡調査期間:4 年) [12]。

過去の 2 つの研究では、ダックスフンドは他犬種と比較して再発率が高く(オッズ比 9.710;

3.711)、再発により 2 度目の手術を行ったのは最大で 10%にも及ぶことが報告されている [11,12]。この 2 つの研究のそれぞれの試験算入基準を本研究で適用して、SDE に対して 2 度目の手術を実施した症例の割合を各研究(Dhupa [6.4%]; Brisson [4.4%])と比較すると、本研究における再発率は低いように思われる (それぞれ 1.7% と 2.0%)。ダックスフンドに限れば、2 度目の手術を行った割合は 1.5%であった。Dhupa らの研究では PF は行われず、5 例で最初の手術から 4 週間以内に手術部位と同じ椎間で残存した髄核の更なる突出が認められ、他の 25 例でも術後 4 週間以降に胸腰部椎間板疾患 (IVDD)の再発が認められた[11]。70%以上の症例で、通常初回手術時に造窓術が推奨されている部位において脊髄減圧により再発が確認されている[11]。Brisson らの研究では、85%の症例で初回手術時に 3 椎間以上に対して PF が行われた[12]。一方、我々の研究では初回手術時に椎間板逸脱部位には全症例で PF を実施し、95.7%で 3 椎間以上、89.5%で 4 椎間以上に PF を実施した。T-L IVDD のうち約 65-83%が T11-12 から L1-2 で生じるという過去の報告を基に、本研究ではほとんどの症例でこの 4 椎間に対して PF を行った[10,16,21,69,76,77]。これは椎間板逸脱好発部位に対して PF を行う部位を増やせば、再発率を低下させる可能性を示唆している。本研究では、L2-3(13.0%)、L3-4(6.1%)における T-L IVDE の発生が比較的多く認められた。そのため、過去に報告されている[12,56,69,80]ように T11-12 から L2-3 まで、あるいは L3-4 まで PF を行うことによって、再発の可能性をより最小限にできる可能性がある。

椎間板変性は、髄核の軟骨変性と線維性変性に分類される。軟骨変性は、軟骨異栄養性犬

種、特にダックスフンドでよく知られている事象で、石灰化した椎間板として一般的に認められる。軟骨異栄養性犬種では、椎間板の石灰化は早くて生後5ヶ月より認められるが、多くは生後18-24ヶ月をピークに認められる[66]。単純レントゲン検査におけるX線透過性が低下した椎間板の存在は、再発率を有意に増加させる危険因子であり、再発のリスクを1.4倍増加させると報告されている[78]。この結果に基づき、本研究では日常的にPFを行っていた部位(T11-12からL1-2)の他に、石灰化を認めた部位に対してもPFを行った。このことがIVDE再発率の低下に寄与していたかもしれない。

SDEの発生率を、T11-L4までの6椎間でPFを行った部位とPFを行わなかった部位とで比較した。これらの6椎間を選択した理由は、T-LIVDEがより発生しやすい傾向にあり、我々の研究では、この範囲内で大多数(96.5%)が発生していたためである。本研究ではこの範囲内で複数箇所PFを行うことを標準的手順としたため、この範囲内で3箇所以上PFを行った症例を試験対象とした。我々の研究では、PFを行っていない椎間板は、PFを行った椎間板に対して26.2倍、SDE発生率が高かった(95%信頼区間:3.4, 203.4; $P < .001$)。この結果により、PFが将来起こりうる椎間板逸脱の予防において非常に効果的であることが示唆された。各々の椎間板は、椎間板逸脱に対するそれぞれ異なった発症リスクを有しているため、SDE発生率をPF実施椎間板群とPF未実施椎間板群で比較する方法には、多少の限界がある。T11-L4の6椎間に対してPFを行った群と、全くPFを行っていない群の症例数を同数有し、それぞれの椎間板で真の再発リスクを比較することが理想的である。当施設では通

常、高率に罹患しやすい椎間板に対して複数箇所 PF を行っていたため、本研究でこの比較はできなかった。

PF を実施した部位での SDEs の発生は、PF の手技が症例ごとに多様であった研究で 2 例[12] 報告され、本研究では 1 例あった。これは髄核の除去が不十分な場合、PF を実施した部位でも SDE が起こりうることを示唆している。

椎間板の安定化に寄与する食作用と線維形成を促進する急性の炎症反応が、造窓術により引き起こされるかは結論づけられていない[12,77,82]。そのため、造窓術の効果は主に髄核の除去量に依存するとされている[80]。本研究での低い再発率に寄与している他の考え得る要因としては、全ての手術が神経外科の訓練を受けた、経験のある一人の外科医により標準化された手順で行われた事があげられる。

正確に行われた PF でも全ての髄核を除去できないが、残存した椎間板物質が減少することで大きな逸脱を引き起こしづらくなるのが、多くの研究結果により示されている[82]。椎間板逸脱の再発や同部位での 2 度目の椎間板逸脱を効果的に防止するために、どれだけの椎間板物質を除去する必要があるのかを記述した報告はない。椎体の解剖学的相違により、椎間腔へのアプローチがより困難となり、除去する髄核の量は椎間板により異なる。除去された髄核のおおよその量は、再発もしくは SDE の予後因子として有用かもしれないが、本研究では評価しなかった。

臨床検査や電話での聞き取りにより追跡調査を行った結果、66 例(10%)で椎間板逸脱の再発

が疑われる臨床症状を認めたが保存的治療により全例で回復した。SDE により手術を行った症例を含めると、IVDE 再発の臨床徴候を示した症例数は 662 例中 81 例(12.2%)であった。我々の後ろ向き研究の特性を考えると、特に飼い主に対する電話調査によって得られた情報を基にした場合、軽度な再発の臨床徴候を過小評価してしまう可能性がある。我々の研究の 1 つの限界点は、厳密な基準を使用してではなく、飼い主によって 2 度目の手術実施を決定したことである。より重症度が高く(G2-重度:3 例、G3:4 例、G4:7 例、G5:2 例)、保存的治療で回復を認めなかった症例が 2 度目の手術を受ける傾向にあった。対照的に、再発が疑われたが臨床症状が軽度であった症例(G1:36 例、G2-軽度または中等度:29 例、G3:1 例)の全ては、1-14 日以内に手術を行わずに回復を認めた。これらの症例の椎間板逸脱部位を特定することはできず、また、PF 実施部位で椎間板逸脱の再発が起きた可能性も考えられる。PF 実施後に残存した椎間板が逸脱し、たとえ椎間板逸脱が再発したとしても外科的な脊髄減圧術を必要としない軽度な神経学的欠損を引き起こした可能性がある。しかしながらこれを確かめる方法はなかった。

過去の研究において、造窓術が実施された椎間板の隣接部位で比較的高い再発率(50-58%)を示すことが確認された[11,12,78]。しかしながら、PF を実施した椎間板の隣接部位で再発が生じる傾向はないとする研究もある[21]。我々の研究では、PF を実施した椎間板の隣接部位で SDE が生じたのは 16 例中 8 例であった(T11-12:1 例; L2-3: 3 例; L3-4: 4 例)。これをさらに評価するには、それぞれの椎間板での SDE 発生率を、軟骨異栄養性犬種群での椎間板

逸脱自然発生率と比較する必要があるかもしれない。そのような評価は本研究では実施できなかった。

複数箇所にて PF を実施することにより、PF を実施した前後の椎間板に対して異常な生体力学的作用が働き、逸脱を引き起こす可能性がある[12]。我々が実施しているように、筋肉を鈍性に剥離し最小限の切開を行うことにより、隣接した椎間板の SDE を引き起こし得る術後の不安定性を防げる可能性がある。外科手術後の脊椎の生体力学的変化に関するさらなる調査が望まれる。

本研究のうち 4 例で、術後 50 ヶ月以上経って再発が認められたことから、過去の多くの研究における追跡調査期間は、このような遅発性の再発を検出するには不十分であった可能性がある。それゆえに真の再発率を評価するには一生涯の経過観察が必要かもしれない。

本研究で、T-L IVDE の再発を疑い 2 度目の手術を実施し、術中に T-L IVDE と確認した 21 頭のうち 19 頭は、術後の予後は良好であった。

PF に関連した合併症

一部の外科医は、合併症の可能性を理由に PF の実施に消極的である。PF に関わるリスクとして、広い外科的探査による麻酔時間の延長や、脊髄神経、神経根、大動脈、その他の血管の医原性損傷が報告されている[56,80]。T11-12 頭側への PF を実施する際には、気胸や肺葉裂傷に注意する必要がある[12]。また、L4-5-6 に造窓術を実施する際には、神経根の損傷

に注意する必要がある[76]。これらの外科手技に関連した合併症は、外科医が局所解剖を熟知することにより克服されるであろうと考える。神経根の損傷もしくは側弯症のような合併症の発生率について記録しようと試みたが、このような小さな問題を見つけることは困難で、多くの症例でそのような問題は一時的なものであった。

複数箇所にて PF を実施する際の不必要な筋肉切開を最小限にするために、片側椎弓切除術を行った部位から離れた椎間に PF を実施する時は、関節突起上の多裂筋の起始部を温存するように心がけた。むしろ、骨膜起子を使用して椎弓根部より筋肉を剥離し、外側/背外側の線維輪に対して 11 号のメスと小さなイヤークュレットの挿入が可能となる程度の小さな範囲にアプローチした。この限られた露出でも、イヤークュレットが椎間板に挿入可能で反復した操作が行えれば、髄核の除去を効果的に行うことは可能であった。離れた椎間板腔に対して限られた露出でアプローチすることにより、複数箇所に対して PF を行った場合でも、さらなる組織損傷を防げるかもしれない。

複数箇所での線維輪の亀裂を伴う椎間板の変性は、しばしば軟骨異栄養性犬種で認められる。線維輪の背側面で亀裂が生じている場合、造窓術により髄核の脊柱管内への逸脱を引き起こす可能性がある。術者は、細い器具を使用し反復した内外への操作により髄核を除去する際には、脊柱管の背側に対して髄核を押し出さないように特に注意すべきである。

PF 実施後は、片側椎弓切除実施部位で脊柱管内腹側を探索し、脊柱管内に髄核がないことを確認すべきである。この探索は片側椎弓切除を行っていない部位では不可能である。片

側椎弓切除術を実施した反対側の脊柱管に髄核を押し出してしまった場合もまた、医原性の椎間板逸脱を確認するのは困難である。椎間板物質を脊髄よりも反対側の傍正中に押し出してしまった症例が 1 例あった。これが本研究で唯一の、重度の脊髄損傷を引き起こした PF 関連の術中合併症である(0.1%)。さらに、覚醒後早期にしばしば認められる神経学的悪化が、医原性の椎間板ヘルニアによるものかを見分けることは困難である。

本研究で認められた長期的な合併症としては、片側のみの片側椎弓切除術と PF を行った最初の手術部位において、3 例で椎体亜脱臼または椎体不安定症が生じた。ヒトの死体の胸腰部の脊椎が使用された過去の生体力学的研究では、片側もしくは両側の椎間関節突起切除術により、軽度の不安定性や単一椎骨の弱体化が引き起こされることが示された。片側の椎間関節突起切除術と外側造窓術を同時に行った場合、回転方向の安定性における生体力学的弱体化が有意に認められたが[83]、側弯は生じなかった[84]。同時に造窓術を行った場合、椎体の不安定性が悪化する可能性があるため[83]、PF と椎間関節突起切除術を同時に行う場合は、一方の関節突起を温存することが強く推奨される[56,85]。T12-L4 間で片側のみの片側椎弓切除術と、T11-12 から L2-3 に対して同時に PF を行なった我々の研究では、3 例が椎体亜脱臼もしくは椎体不安定症を発症した。片側椎弓切除術と PF を同時に実施したことにより、椎体亜脱臼もしくは椎体不安定症を引き起こした脊椎分節の安定性を変化させた可能性がある。ヒトの死体の脊柱を使用した過去の研究では、2 椎骨と 1 つの椎間板で一方向に対する脊柱の屈曲が評価されている[83-85]。術後の脊椎の安定性の変化を評価す

るには、片側椎弓切除術と複数箇所への造窓術を実施後の、複数の脊椎分節の生体力学を評価する研究が必要である[86]。医原性の椎体不安定症を引き起こしたことが疑われる場合には、脊椎分節を安定化させるべきである。

2度目の脊髄減圧術は、以前の椎弓切除により脊髄神経が露出されており、より慎重なアプローチを必要とする。他の獣医師により PF を併用していない T-L IVDE の手術歴がある 6 例のうち 2 例で、過去に片側椎弓切除術を行った同椎間板の反対側でさらなる椎間板逸脱が起きていた。このような場合、脊椎の不安定性を最小限にするために、反対側での椎間関節突起切除術(両側椎間関節突起切除術)は避けるべきである[56,85]。十分な脊髄減圧術が可能であれば、反対側の関節突起を温存した背側椎弓切除術の変法が適応となり得る。この方法では、完全な脊髄減圧術を行うには限界があるかもしれない。両側性の椎間関節突起切除術が必要な症例では、椎体固定術を実施すべきである。

3-5 小括

T-L IVDH は適切に診断し治療することで極めて高い精度で歩行機能の回復が期待できる疾患であるが、ヘルニアを起こしうる椎間板は複数存在する為に、歩行機能回復後の T-L IVDH 再発は深刻な問題である。軟骨異栄養性犬種の T-L IVDE の再発を予防する可能性のある治療法として PF が古くから知られるが、その効果を証明し、関連するリスクの詳細を記述する報告はこれまで無く、その是非については長い間議論されてきた。

T-L IVDE再発を予防するPFの効果を評価する為には、手術後に歩行機能を回復した多くの症例に対する長期間の追跡調査が必要である。またPFの方法、部位、術者の技術的レベルがその効果を左右する為に厳密な算入基準が必要である。第3章では、多数の軟骨異栄養性犬種のT-L IVDE症例に対し、神経外科の訓練を受け、経験を積んだ1人の外科医（著者）による1度目の片側椎弓切除術とPFが成功し歩行機能を回復し、1年以上の追跡調査が可能であった症例群でのT-L IVDE再発率を回顧的に評価した。本研究ではSDEに対して2度目の手術を実施した症例の割合は2.4%と過去の報告と比較して低く、PFを行っていない椎間板は、PFを行った椎間板に対して26.2倍、SDE発生率が高いことを示した(95%信頼区間:3.4, 203.4; $P < .001$)。更にPFに関連するリスクは最小限であることを示した。PFは椎間板物質のさらなる逸脱を防ぐ安全で有効な手技であり、軟骨異栄養性犬種におけるT-L IVDEの再発を防止するために、初回の脊髄減圧術と同時に逸脱好発部位に対して実施すべきと結論付けた。

本研究内容は、以下の通り米国の学術誌に掲載された。Aikawa T, et al. Recurrent

thoracolumbar intervertebral disc extrusion after hemilaminectomy and concomitant prophylactic fenestration in 662 chondrodystrophic dogs. *Vet Surg.* 2012 Apr;41(3):381-90.

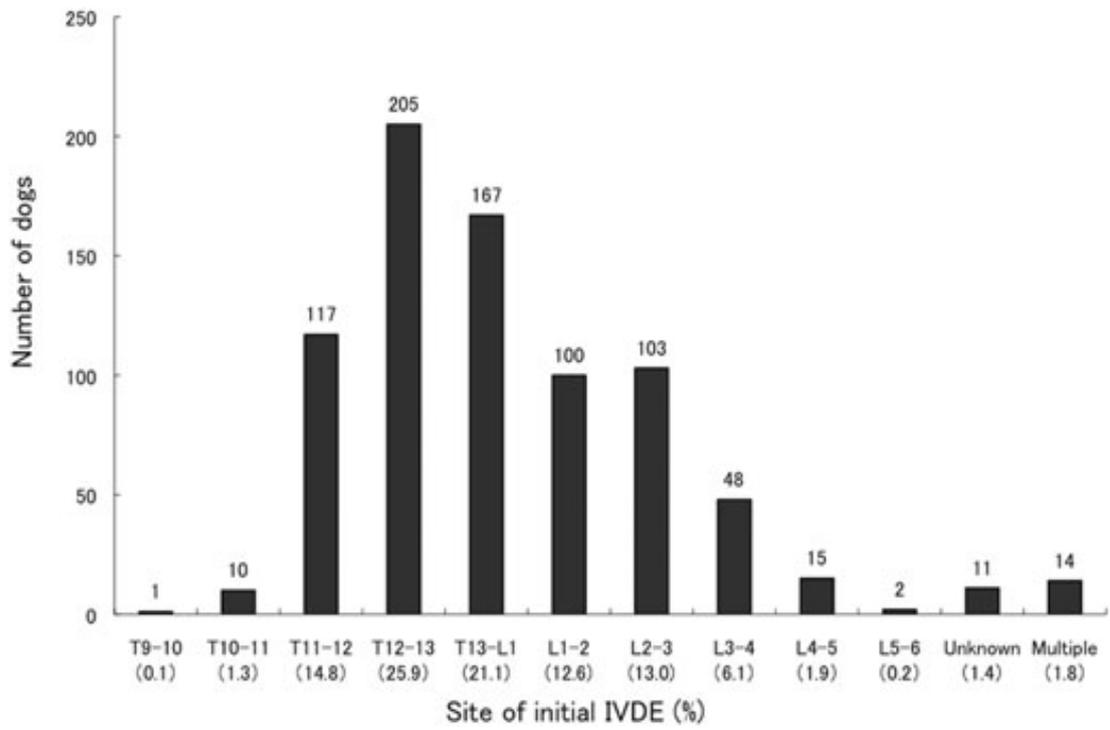


Figure 3-1 Distribution of initial IVDE sites in 793 dogs

Dog	Signalment at 1st surgery	1st preoperative grade	1st hemilaminectomy site (Herniated site: <u>underlined</u>)	1st PF site	PF sites	2nd (3rd) preoperative grade	2nd (3rd) hemilaminectomy site (Herniated site: <u>underlined</u>)	Recurrent site from PF site	Interval previous surgery (mo)	Follow-up after 1st surgery (mo)
1	PK M 3 yr	G2-sev	<u>L3-4</u> Lt	L3-4	1	G4	<u>L1-2</u> Rt	2	2	89
2	MD M 5 yr	G2-mod	<u>L1-2</u> Rt	T12-13-L1-2-3	4	G4	<u>T10-11</u> Lt	2	57	116
3	MD,MC 4 yr	G3	<u>T13-L1-2-3</u> Rt	T12-13-L1-2-3	4	G4	<u>T10-11-12-13</u> Rt	1	59	88
4	MD M 6 yr	G2-sev	<u>T12-13</u> Lt	T11-12-13-L1-2	4	G3	<u>L2-3</u> Lt	1	53	69
5	MD M 6 yr	G2-mod	<u>T12-13</u> Lt	T11-12-13-L1-2	4	G4	<u>L2-3</u> Rt	1	12	85
6	MD F 5 yr	G5	<u>T13-L1-2-3</u> Lt	T11-12-13-L1-2-3	5	G5	<u>L3-4</u> Lt	1	13	69
7	MD M 4 yr	G4	<u>T13-L1</u> Rt	T11-12-13-L1-2	4	G4	<u>L3-4-5</u> Rt	3	61	71
8	FB M 1.5 yr	G4	<u>T12-13-L1</u> Rt	T11-12-13-L1-2	4	G4	<u>L2-3-4</u> Lt*	2	17	37
				-		G3	<u>L1-2-3-4-5</u> Rt	3	12	
9	PK M 2 yr	G2-mod	<u>L1-2-3</u> Lt	T12-13-L1-2-3	4	G2-sev	<u>L3-4</u> Lt	1	25	50
10	MD M 4 yr	G3	<u>T12-13</u> Lt	T11-12-13-L1-2	4	G4	<u>L2-3-4</u> Rt	2	17	43
11	MD F 6 yr	G4	<u>T12-13</u> Rt	T11-12-13-L1-2	4	G5	<u>T10-11</u> Rt	0	15	38
				-			<u>T11-12, T13-L1</u> Lt, <u>T12-13</u> dorsal			
12	MD M 4 yr	G3	<u>L1-2-3</u> Lt	T12-13-L1-2-3	4	G3	<u>L3-4</u> Lt	1	9	39
13	MD FS 7 yr	G4	<u>T11-12</u> Lt	T11-12-13-L1-2	4	G2-sev	<u>L3-4</u> Rt	2	5	28
14	SZ M 11 yr	G2-sev	<u>T12-13-L1</u> Lt	T12-13-L1-2	3	G3	<u>L2-3</u> Lt	1	32	33
							<u>T11-12</u> Rt			
15	FB M 2 yr	G4	<u>T12-13-L1</u> Rt	T11-12-13-L1-2-3	5	G2-sev	<u>L2-3-4</u> Rt	1	21	28

*By other veterinarian; PF, prophylactic fenestration; G, grade; mo, months; yr, year(s); MD, Miniature Dachshund; FB, French bulldog; SZ, Shih Tzu; PK, Pekinese; M, male; MC, male castrated; F, female; FS, female spayed; sev, severe; mod, moderate, Sx, surgery.

Table 3-1 Surgically confirmed SDEs in 15 dogs (2.3 %) : mean follow up (44.7 months)

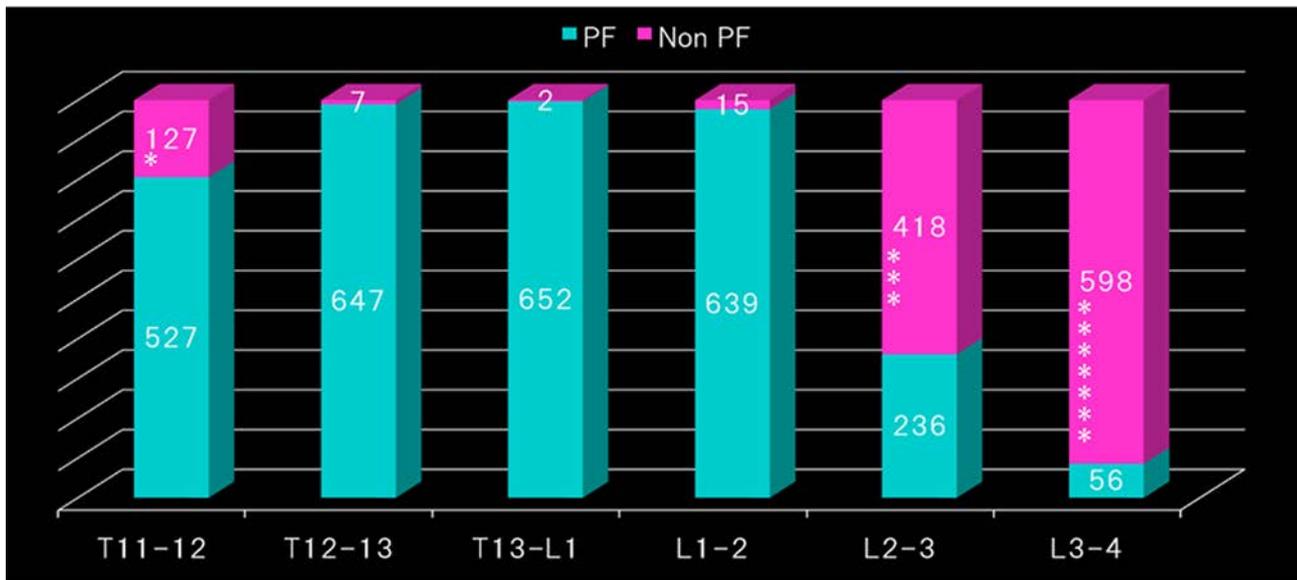


Figure 3-2 Number of PF discs and non-PF discs within the T11 to L4 intervertebral discs in 654 dogs.

The non-PF disc was significantly associated with SDE when compared with PF disc. The prevalence of SDE in non-PF discs was found to be 26.2 times higher than that of PF discs (95% CI: 3.4, 203.4; $P < .001$).

* Indicate SDE within group.

第4章 犬の胸腰部の椎間板関連動的圧迫における診断と治療に関する検討

4-1 緒言

胸腰部椎間板ヘルニアは、獣医学分野において最も頻繁に診断される脊髄障害である[4-14]。

胸腰部椎間板ヘルニアに関連した臨床症状は、間欠的に認められる背部痛から、不全麻痺、全麻痺、深部痛覚の消失を伴った全麻痺と様々である。脊髄減圧術は胸腰部椎間板ヘルニアに対して、特に深部痛覚を消失していない症例では有効な治療法である。

椎間板ヘルニアの発症は、椎間板の変性と関連している。髄核では、椎間板の変性に伴い、プロテオグリカン濃度と水分含有量がともに低下することが知られている[1-3]。正常な椎間板は衝撃吸収装置として機能しているが、損傷や変性した椎間板はその機能を失い、その結果しばしば痛みや脊椎の不安定性を引き起こす[87,88]。変性した椎間板では通常、線維輪に亀裂がおこり、その生体力学的特性が変化しているかもしれない[87]。椎体の不安定性は椎間板の剛性の消失に伴う脊髄分節の可動域の増加である。椎間板物質の変性と腰椎の生体力学的な機能との関連性は人医学の生体力学的研究の中で論じられてきた[87,89,90]。

変性した椎間板では、椎間板腔に圧力が加わると線維輪の外周の突出が増加することが実験的に観察されている。この突出が脊髄神経や神経根を圧迫する[91-93]。

脊髄造影、CT、MRIなどの様々な画像診断法が、胸腰部椎間板ヘルニアの脊髄神経圧迫部位を特定するための方法として用いられてきた。椎間板の変質により、脊椎がある一定の

位置にあると重度の圧迫が生じる脊髄神経の動的圧迫が引き起こされるかもしれない[91,92]。これらの動的病変は、ニュートラル(非ストレス下)ポジションでは、圧迫が認められないかもしれない[92]。ストレス撮影を行わない従来の画像診断法では、もしニュートラルポジションで圧迫を認めなければ、動的圧迫を検出できないという限界がある。脊髄造影ストレス撮影検査は、脊柱を屈曲伸展させ、動的圧迫を検出する。

本研究で椎間板関連動的圧迫は、変性した椎間板により脊髄動的圧迫を生じる脊椎分節を指す用語である。胸腰部の椎間板関連動的圧迫の診断および治療法は、今までの獣医学では記述されていない。我々は、胸腰部の椎間板変性により椎間板関連動的圧迫が引き起こされ、脊髄造影ストレス撮影検査によりストレス下に限定的におこる動的圧迫が確定診断でき、また片側椎弓切除術と椎体固定術が本病態に有効な治療法であると仮説をたてた。我々の目的は、外科的治療を受けた胸腰部の椎間板関連動的圧迫を認めた11匹の犬臨床的症状、診断、術中所見および転帰について記述することである。

4-2 材料と方法

4-2-1 症例

相川動物医療センターにおいて 2005 年から 2010 年までの期間に胸腰部の片椎弓切除術および椎体固定を行った症例の回顧的研究を行った。ニュートラルポジションで脊髄圧迫が確定的でなく、脊髄造影ストレス撮影検査にて椎間板関連動的圧迫と診断された症例を対

象とした。ニュートラルポジションで確定的な圧迫が認められた椎間板ヘルニア、脊椎骨折あるいは脱臼、先天性椎体奇形、くも膜嚢胞などは除外した。年齢、犬種、性別、体重、術前術後の神経学的重症度、診断所見、外科および転帰に関して調査した。神経学的検査、放射線学的検査の追跡調査は、1, 2, 6ヶ月後に行った。長期的な追跡調査は、臨床検査もしくは飼い主に対する電話調査によって行った。以前に記述した神経学的重症度分類に基づいて、G1~5に分類した[24,40]。

4-2-2 画像検査と脊髄造影

麻酔下で行った脊椎のレントゲン検査では、椎間板物質の石灰化、椎体脱臼、変形性脊椎症、脊椎や関節突起の奇形などを評価した。

ストレス撮影を含む腰椎脊髄造影が、椎間板関連動的圧迫の確定診断の為、主に用いられた。イオヘキソールは脊髄針を用いて、L5-6のくも膜下腔内に注入した。透視下で確認しながら、すべての脊椎のくも膜下腔が満たされるまで、造影剤を注入した。ニュートラルポジションで、椎間板の圧迫病変がはっきりしない場合は、横臥位の状態で、犬の脊椎に対して、伸展屈曲することで、再度撮影を行い評価した。動的圧迫の評価には、非ストレス下・ストレス下で、椎間板腔の脊髄神経の高さを側方像にて測定し比較した。腹背像や斜位像でも評価を行った。

4-2-3 外科治療

片側椎弓切除術は窒素エアードリルで行った。片側脊椎固定術には、陽性ネジピンとポリメチルメタクリレート樹脂の骨セメント、もしくはスクリューと骨プレートを用いて行った。ピンは、窒素式ピンドライバーを使用し椎体に挿入した。椎体固定の範囲や、ピンのサイズと数は、罹患している椎間板の数や、患者のサイズと年齢により決めた。片側椎弓切除術の後、癒着を防ぐ目的で皮下脂肪移植を行った。セファゾリン粉末 250mg とポリメチルメタクリレート樹脂のポリマーパウダー 20g を混ぜた後、液体のモノマーを混和した。ポリメチルメタクリレート樹脂が重合化する間、大量の生理食塩水でフラッシュすることで、脊髄や、隣接組織にたいする熱ダメージを最小限にした。脊椎の背部の筋膜や皮下組織はポリジオキサノンで閉じ、皮膚はナイロンで閉鎖した。

4-2-4 術後管理と追跡調査

術後レントゲンは手術直後に撮影した。術後は 4-7 日間入院した。毎日、神経学的検査を行い、術前よりも悪化していないか評価した。術後 10-14 日後の抜糸時に再度神経学的検査を行った。その後 3~6 か月間は、1~2 か月毎に、神経学的検査とレントゲン検査を行った。定期的な神経学的な追跡調査とレントゲン検査は、筆者が行った。術後 12 ヶ月を過ぎており、筆者により定期的な検査が行えない場合は、飼い主又は紹介元の獣医師に電話で追跡調査を行った。

4-3 結果

4-3-1 症例

11頭の犬が、試験対象患者基準に一致した(table1)。品種はミニチュア・ダックスフンド(n=2)、トイ・プードル(n=2)、マルチーズ(n=1)、パグ(n=1)、フレンチブルドッグ(n=1)、ペキニーズ(n=1)、マルチーズとポメラニアン雑種(n=1)、パピヨン(n=1)、雑種(n=1)で構成されていた。

6頭がオスで5頭はメスであった。平均年齢は4.7歳(中央値4.0歳。範囲は5ヶ月～10歳)。

体重の中央値は4.8kg(範囲は2.4kgから22.8kg)

4-3-2 臨床症状

8頭は歩行可能な急性の不全麻痺(症例1,3,4,5,7,8,10,11)で、2頭は歩行不能な急性の不全麻痺(症例2,9)であった。1頭は1ヶ月前より歩行可能な不全麻痺を示しており、来院10日間前より歩行不能の不全麻痺に進行した(症例6)。

4-3-3 画像検査

脊椎不安定症、変形性脊椎症、椎体や関節突起の奇形ほどの犬でも明らかには認められなかった。1頭でT12-13間の椎間腔の狭窄(症例6)、2頭で複数の椎間板の石灰化(症例4,5)が認められた。症例7は紹介される2週間前にMRI検査を行っていた。T2強調画像ではT12-13椎間板が低信号を呈しており、椎間板の変性による水分量の低下が示唆された。また、T12-13

の脊髄の軽度の圧迫と脊髄の高信号が得られた(figure 4-1A)。

脊髄造影ではニュートラルポジションでの確定的な脊髄圧迫は、全頭で認められなかった。

ストレス下での撮影で、確定的な動的圧迫が確認された。9 頭で、伸展位での動的圧迫を認め、1 頭で屈曲位に動的圧迫を認め、1 頭では屈曲位でも伸展位でも動的圧迫が認められた。

10 頭で、脊髄圧迫が見られたのは、椎間板突出によるものであり(figure 4-1B,C , figure

4-2A,B)、また、5 頭では、黄色靭帯により背部に圧迫を受けている像が得られた(figure

4-3A,B)。1 頭(症例 1)では T11-12,T12-13 の圧迫がストレス撮影では消えていた。9 頭では動

的圧迫は 1 カ所で認められ、2 頭では隣接した 2 つの椎間板で動的圧迫の像が得られた。10

頭(症例 2-11)で、ストレス撮影で脊髄神経の高さが、9.8%-27.2%(平均 18.0%)減少していた。

症例 1 ではストレス撮影時に造影剤の陰影が消えてしまったので、減少率を求めることはできなかった。ストレス撮影でのその他の椎間板による脊髄圧迫は明らかでなかった。

4-3-4 外科治療

全頭で片側椎弓切除術を行い、2 頭 (症例 5,8)で予防的造窓術を付随して行った。術中に椎間板の逸脱を認めた症例はいなかった。9 頭では 2 椎間で椎体の安定化を行い(figure 4-2c)、

2 頭では 4 椎間に渡って椎体の安定化を行った(症例 1, 3)。10 頭で胸椎の椎体固定には 4～

8 本のピン(1.2-2.4mm)とポリメチルメタクリレートを使用し、1 頭の腰椎椎体固定には、

2.0/2.7 獣医用カッタープレートを使用した(症例 8)。

4-3-5 転帰

歩行可能であった 8 頭は、手術後歩行機能は維持されており、また、歩行不可能であった 3 頭は、1 か月以内に歩行機能が回復した。最終追跡調査時、全頭が歩行可能な状態であった(中央:45 か月、範囲:7~94 か月)。2 頭で(症例 1,3)、18 ヶ月と 8 ヶ月のフォローアップのレントゲン検査時に、部分的なピンの破綻(ピン 2 本)が認められた。しかし、神経学的な欠損は認められなかった。その他の犬では、レントゲン検査上異常は認められなかった(平均 18 ヶ月、範囲 1~62 ヶ月)。

4-4 考察

ヒトの椎間板では、進行性に変性する過程が記述されてきた[94]。椎間板変性は、椎間板の剛性を消失させ、結果として、椎体間の可動性の増加を引き起こすかもしれない。一般に椎間板の変性が起きており、特に線維輪の放射状の亀裂が見つかった椎間板で、可動域の増加を認めた。椎体固定術は、椎間板ヘルニアに罹患したヒト患者のために頻繁に行なわれる有効な治療法である[95,96]。慢性的な不安定性の結果、変形が生じ、結果的に骨靱帯の修復メカニズムによりゆっくりと安定化するとされている[94]。

本研究の患者には、軟骨異栄養性犬種と非軟骨異栄養性犬種の両方が含まれている。軟骨様化生と類線維化生は共に椎間板の剛性を失わせ、椎間板の動的圧迫に関連する椎体の可動域の増加を引き起こすかもしれない。これらの犬の年齢や、椎間板関連性動的圧迫の発

症部位は、椎間板ヘルニア罹患犬のそれと同じであった[2,4-8,12]。

椎間板の変性は、複数の部位で生じ、複数の椎間板の石灰化が、成犬の軟骨異栄養性犬種でレントゲン所見として頻繁に認められる[97,98]。さらに、多発性の椎間板突出は老齢の非軟骨異栄養性犬種で頻繁に認められる[8]。多くの犬で胸腰部脊髓障害や慢性的な運動失調の徴候、脊髓痛などの既往歴があり、手術前に診断未確定な重症度の低い脊髓神経圧迫が示唆された[8,9,11,12]。従って従来 of 画像診断で椎間板ヘルニアが確定的でない軽度な胸腰部の脊髓障害の臨床的症候を示す症例では、椎間板関連動的圧迫が原因かもしれない。椎間板の変性は、椎間板由来の痛みを引き起こすと考えられている、外周の線維輪や背側縦靭帯の伸展や破裂を引き起こしかもしれない[98]。

最近の文献で、犬における胸腰部椎間板ヘルニアにおいて椎体固定が行われた報告があるが、これらは、脊髓造影、CT、MRI によって診断されており、ストレス撮影にて診断はされていない[40,99]。これらの報告では、椎体の安定化は、第一に椎間板の更なる突出を防止し、脊髓神経圧迫の動的成分を防ぎ、長期的には椎間板の委縮を助長させるという仮説が、治療の基となっている[92,101]。これらの報告における治療経過は優れたものであったが、胸腰部の椎間板関連動的圧迫の確定診断手段や椎体安定化の適応の評価に関する記述はなかった。

椎体や関節突起の先天性形態異常は、胸腰部脊椎の不安定性の原因と記載されている[27,100]。本研究では、椎骨や関節突起の先天性形態異常に関連した椎体不安定性の症例は

除外されている。全症例で、関節突起の形態的異常はレントゲン検査にて確認されなかった。

椎間板の変性に関連した脊髄神経の圧迫の程度は、病変の種類により様々で、静的な脊髄圧迫としての椎間板ヘルニア、ニュートラルポジションとストレスポジション両方で圧迫が認められる椎間板関連動的圧迫およびストレスポジションでのみ圧迫が認められる椎間板関連動的圧迫などのタイプがある。脊髄造影検査、CT、MRI などのストレス撮影を行わない従来の画像診断法では、静的な脊髄神経圧迫の椎間板ヘルニアや、ニュートラルポジションで圧迫の存在する動的圧迫しか診断できない。それらの検査法では本研究で着目した、ストレスポジションでのみ圧迫が認められる椎間板関連動的圧迫は検出できない。ストレスポジションでのみ圧迫が認められる動的圧迫を診断するには、脊髄造影ストレス撮影が重要であることを強調する。

頸部脊椎脊髄症の診断における MRI と脊髄造影を比較した研究では、MRI は部位特定と圧迫の程度の評価ではより正確で、脊髄造影検査は直線的牽引による動的圧迫の評価でより正確であった[101]。本研究における脊髄造影ストレス撮影検査の目的は、ニュートラルポジションに確定的な圧迫病変を認めない場合、ストレスポジションの椎間板関連動的圧迫を検出する事である。CT や MRI を行う間長時間、圧迫の程度を増加させるようなストレスポジションにおくことは、臨床症状を悪化させる可能性がある。この研究では、ストレスポジションにする時間を最小限にするため、屈曲伸展を手動で行う脊髄造影検査を用いた。

脊髓造影ストレス撮影検査は、ニュートラルポジションで確定的な脊髓圧迫を認めない胸腰部脊髓障害を認める症例で行った。本研究の全頭で、ストレス撮影により脊髓高が 9.8% から 27.2% の範囲で低下する圧迫が確認された。これらの発見は、動的圧迫が軽度から中等度の脊髓障害、傍脊髓痛の神経障害、歩行可能から歩行不可能な不全麻痺の原因となることを示唆している。しかしながら、脊髓造影ストレス撮影検査は、動的脊髓圧迫の評価においてやや主観的方法である。評価に必要なストレスの程度や、正常な椎間板や変性した椎間板の許容されるべき生理的な突出については結論付いていない。これらの診断方法は、罹患犬と正常犬間で比較評価するため年齢と犬種が一致した正常犬を使用比較し、標準化される必要がある。さらに、線維軟骨塞栓症や圧迫が存在しない高速で衝突する椎間板逸脱などのような他の疾患の可能性は除外できていない。著者は、全症例で局所的な胸腰部傍脊髓痛が認められていたため、線維性軟骨塞栓症の可能性は低いとした[102]。急性発症後数日かけて認めた進行性の神経学的悪化は、高速で衝突する椎間板逸脱の臨床徴候と合致しない[103,104]。追加の MRI 検査は、これらの疾患を除外し、予後进行评估するには理想的であったかもしれない。しかし、本研究は後ろ向き研究であったため不可能であった。

本研究で、内科療法を受けた症例はいなかった。椎体固定を併用した片側椎弓切除術は、全頭で実施された。ストレス前に有意な脊髓圧迫を認めた症例はいなかったため、脊髓減圧術は必要でなかった可能性がある。片側椎弓切除により、硬膜外のスペースの探索ができ、椎間板逸脱が脊髓圧迫の原因でないことが全頭で確認された。

全頭で手術後に改善が認められ、神経学的な悪化に関連するインプラントの失宜なく歩行可能な状態を維持できたことは、椎間板のさらなる突出を防ぎ、椎体の安定化が脊髄神経を保護したことを示唆する。結合した椎体が強固に安定化した場合、隣接した椎体は椎体不安定症や椎間板ヘルニアに陥りやすくなる可能性がある。その現象は、脊柱にインプラントを使用した人間で最も一般的に認識され、隣接椎間障害(ドミノ効果)と呼ばれる[105]。増加した円板内の圧力および増加した加重の生体力学的変化は隣接椎間障害の原因として関連づけられてきた[105]。人医学では隣接椎間障害を最小化するために動的椎体安定化が提唱されてきた[95]。過去の犬の死体の胸腰椎を用いた脊柱の生体力学研究により、片側椎間関節突起切除術と外側造窓術が側面への湾曲ではなく回転方向の安定性に有意な生体力学減弱を引き起こすことが解明された[83,84]。造窓術を付随して行った場合、隣接椎間障害の危険性が増すかもしれない[12]。本研究では長期的な合併症は認められなかった。しかしながら、これらの問題を評価するには、より長期的な観察期間が必要である。

4-5 小括

第4章では、G2~3のT-L脊髄障害に対し、通常の脊髄造影検査やMR I検査で圧迫病変を診断できなかった11例について、脊髄造影ストレス撮影により、ストレス下で限定的に圧迫が起こる椎間板関連動的圧迫を確定診断した。これにより脊髄造影ストレス撮影検査は椎間板関連動的圧迫の確定診断法として有効であることが証明された。

本病態の確定診断法として、ストレス撮影をしないMR Iおよび脊髄造影法の限界点を指摘した。更に椎間板関連動的圧迫症例に対して、片側椎弓切除術および椎体固定術を行うことにより、全症例で長期間の神経学的な改善が得られ、胸腰部の椎間板関連動的圧迫に対する有効な治療法であることが証明された。

本研究内容は、以下の通り独国の学術誌に掲載された。Aikawa T, et al. Hemilaminectomy and vertebral stabilization for thoracolumbar intervertebral disc associated dynamic compression in 11 dogs. *Vet Comp Orthop Traumatol.*2013;26(6):498-504.

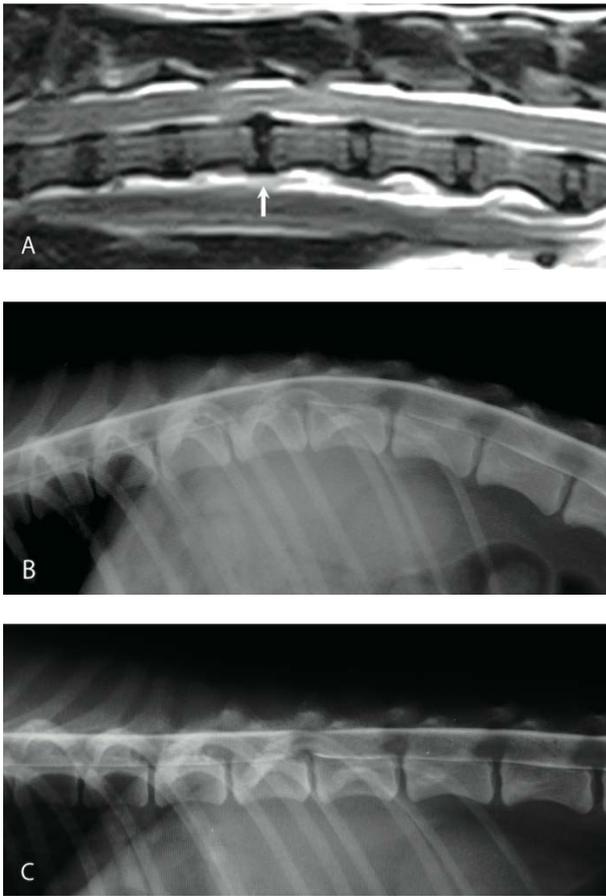


Figure 4-1

Dog 7: **A)** Midsagittal T2-weighted magnetic resonance image(MRI). The thoracic (T)12–13 intervertebral disc (arrow) showed hypointensity suggesting decreased water content of the intervertebral disc due to degenerative changes. A slight attenuation of the T12–13 spinal cord ventral subarachnoid space and a slight spinal cord hyperintensity is present. **B)** Neutral myelogram, right lateral projection, and **C)** stress myelogram on dorsal extension showing marked T12–13 spinal cord compression due to bulging of the intervertebral disc. A reduction in spinal cord height (19.2%) was noted.

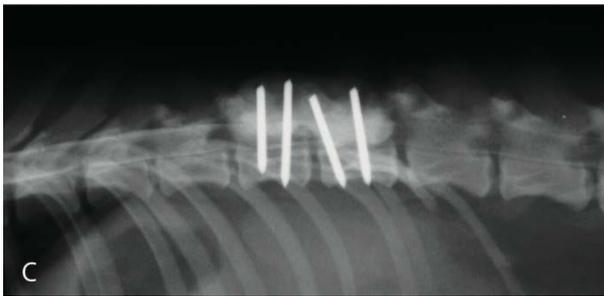
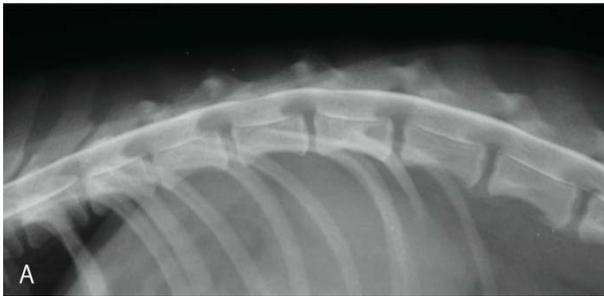


Figure 4-2

Dog 5: **A)** Neutral myelogram, right lateral projection, and **B)** stress myelogram on dorsal extension showing marked spinal cord compression due to bulging of the intervertebral disc. A reduction in spinal cord height (27.2%) was noted. **C)** Postoperative right lateral projections. The vertebral segment contributing to disc-associated dynamic compression was stabilized after the hemilaminectomy. Four pins and polymethylmethacrylate were used for unilateral spinal stabilization.

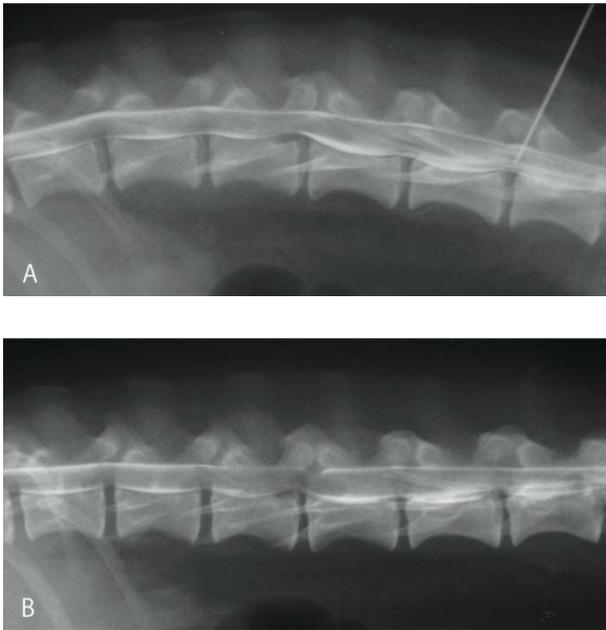


Figure 4-3

Dog 8: **A)** Neutral myelogram, right lateral projection, and **B)** Stress myelogram on dorsal extension showing marked spinal cord compression due to bulging of the intervertebral disc and infolding of the ligamentum flavum. A reduction in spinal cord height (24.5%) was noted.

第5章 犬の先天性胸部椎骨奇形による脊髄障害に対する診断と治療に関する検討

5-1 緒言

先天的椎骨奇形は、胎生時の脊椎の発達異常によって起こる[106]。片側椎体や蝶形椎体はスクリーテイルの短頭種とトイ種に最も一般的に見られる[77,106-108]。椎骨奇形は、不正配列と角度形成の原因となり得る。背弯症、腹弯症と側弯症が、犬では報告されている[77,106-108]。椎体の不正配列と角度形成は、脊髄圧迫の原因となる脊柱管狭窄と関連していることがある[77,106-109]。椎骨奇形は、動的圧迫によって急性や反復性の脊髄障害の原因となる椎体不安定症とも関連している[77,106-112]。

先天性椎骨奇形による脊髄障害は、生誕時に見られるもの、成長期に悪化が認められるもの、成長後に椎体不安定症の悪化と関連して悪化するものなどがある。先天性椎骨奇形による典型的な脊髄障害は、脊柱管狭窄と椎体不安定症が複合するものである[77,106-111]。

背弯症と背側弯症はヒトでは重度な脊髄障害の原因として知られている[109-111,114]。脊椎の変形と神経学的合併症の悪化を防ぐために適切かつ適時の処置が推奨される[109,113,114]。

先天性椎骨奇形の効果的な処置は獣医学ではまだよく言及されておらず、ごく少数の研究が発表されているだけである[106-108,115-119]。著者らの仮説としては、必要に応じた椎弓切除に加えて陽性ネジピンとポリメチルメタクリレート(PMMA)を使用した椎体固定は、椎

骨奇形に対する効果的な治療であるというものである。

我々の目的は、外科的処置を行った先天性胸椎奇形の 9 頭の犬の臨床症状、診断所見、手術所見と治療結果について言及することである。

5-2 材料および方法

5-2-1 症例、組み入れ基準

先天性椎骨奇形による胸椎の脊柱管狭窄と椎体不安定症の犬の診療記録(1995-1996;2000-2006)を評価した。脊髓造影検査によって先天性椎体奇形による脊柱管狭窄や椎体不安定症と診断し、外科手術を行った T3-L3 脊髓症の犬を対象とした。生後から両後肢と尻尾の深部痛覚が消失している重度の椎骨奇形の犬や、深部痛覚消失期間が不明な犬は、予後が悪いため手術適応外として除外した。

5-2-2 データ収集

シグナルメント、手術時の体重、脊髓障害の病歴、過去の治療法、レントゲン所見、脊髓造影検査所見、手術手順、手術時の神経学的状態、退院時と 1 ヶ月後、2 ヶ月後、6 ヶ月後の再検査時の状態を、診療記録から抜粋した。長期間の結果を、年一回の再検査時の所見や飼い主への電話での聞き取りによって評価した。

5-2-3 神経学的状態

著者が全症例について術前、術後、手術約7日後、1ヶ月後、2ヶ月後、6ヶ月後に神経学的検査を行い評価した。神経学的状態は、脊椎痛、軽度から重度の歩行可能な不全麻痺、歩行不可能な不全麻痺、深部痛覚の存在する全麻痺、深部痛覚が消失した全麻痺に分類した。

5-2-4 レントゲン検査

全身麻酔下で脊椎のレントゲン撮影を行い、椎骨奇形の程度を評価した。背側弯症の重症度を Modified Cobb method を用いて測定した(Figure 5-1)[113,120,121]。側方像で矢状面、腹背像で冠状面や回転性の奇形を評価した。この評価は、側方像で背弯を構成する脊椎分節の最頭側椎体の頭側の終板と、最尾側椎体の尾側の終板からの二本の線の交点で形成する角度を測定した(Fig 5-1)。背弯を構成する脊椎分節が形成する角度を、正常、軽度($<15^{\circ}$)、中等度($15-60^{\circ}$)、重度($>60^{\circ}$)と評価した。

5-2-5 脊髄造影検査

脊髄針を用いて L5-6 椎間からイオヘキソール(オムニパーク 240、第一製薬)をくも膜下腔に注入した。注入する造影剤の量は、脊髄のくも膜下腔全体が満たされる事を透視下で確認して決定した。脊柱管狭窄の認められないか僅かである症例については、横臥位にて用手

で脊椎を屈曲、伸展させ脊髄の動的圧迫を評価した。明らかな脊柱管狭窄の症例の一部では、脊髄造影ストレス撮影により脊髄圧迫が最小限となる体位を診断した。レントゲン検査で椎体亜脱臼が明らかであれば、脊髄造影ストレス撮影は行わなかった。脊髄の動的圧迫を評価するために、側方像でストレス撮影前後の脊髄の直径の測定を行い、減少率を評価した。腹背像と斜位像も同様に評価した。

5-2-6 手術プロトコール

症例 1 を除いて、背側、背側片側あるいは片側の椎弓切除術には窒素ドリルを用いた。背側椎弓切除術では、棘突起の最背側部と棘上靭帯を残すことで、椎弓切除術による不安定性を最小限にした。典型的には 4-8 本の陽性ネジピン(アクリル製の固定ピン、IMEX Veterinary Inc、Longview、TX)を窒素ドリル(3M,Mini driver,Conmed Linvatec,Largo,FL;Fig 5-2)を用いて椎体または横突起へ固定した[125]。椎体固定の範囲、ピンのサイズと数、片側または両側に実施するかどうかの判断は、犬の大きさ、年齢および脊髄造影ストレス撮影による不安定性の程度によって決定した。椎弓切除術の後、癒着を防ぐ為に皮下脂肪を移植した。くも膜嚢胞を併発している症例 8 では、硬膜切開と嚢胞造袋術を行った。液体を加える前に、セファゾリン粉末 (250mg) を PMMA 粉末 (Surgical Simplex P,Howmedica,Rutherford,NJ)の半量と混ぜた。PMMA が重合している間、熱による脊髄と周囲組織の障害を最小限にするために多量の生理食塩水で洗い流した。筋膜と皮下織はポリ

ジオキサノンで連続縫合を行い、皮膚はナイロンを用いて閉創した。

5-2-7 追跡調査

手術後すぐにレントゲン撮影を行い、さらに手術から1ヶ月後、2ヶ月後に無麻酔下でレントゲン検査を行った。一年毎の再検査を、同一人物(T.A.)または電話での聞き取りによって行い、長期間の評価を行った。

5-3 結果

5-3-1 シグナルメント(Table 5-1)

犬種は、パグ(2頭)、フレンチブルドッグ(2頭)、ヨークシャーテリア、シーズー、チワワ、マルチーズ、マルチーズとミニチュアダックスフンドの雑種がそれぞれ1頭ずつであった。

5頭がオスで4頭がメスであった。平均年齢は26.3ヶ月(中央値は11ヶ月、範囲は5ヶ月から8歳)であであった。体重の平均は4.3kg(中央値は2.6kg、範囲は1.5-9.0kg)であった。

5-3-2 臨床症状

2頭(症例5,7)は、急性の歩行可能な不全麻痺で、2頭(症例6,8)は慢性経過の歩行可能な不全麻痺であった。1頭(症例1)は、6ヶ月間の進行性の歩行可能な不全麻痺の後、歩行不可能な不全麻痺に進行し、1ヶ月経過していた。症例2は生後から歩行不可能な不全麻痺であっ

た。症例 9 は 1 ヶ月間の歩行可能な不全麻痺の後、両後肢と尻尾の深部痛覚がある全麻痺に進行した。症例 3、4 は急性の全麻痺で、自力排尿は可能で両後肢と尻尾の深部痛覚があり脊椎痛があった。

5-3-3 画像検査 (Table 5-2)

T5-8(症例 2;Fig 5-3) 、 T4-6(症例 3)、 T4-8(症例 6;Fig 5-4)と T7-9(症例 9;Fig 5-5)において、重度の椎骨奇形と椎体の不正配列が認められた。T4-6(症例 5)と T8-10(症例 8)では、中等度の椎骨奇形と椎体の不正配列が認められた。T6-7(症例 1)、T7-8(症例 4)と T12-13(症例 7)では、椎体の軽度な亜脱臼が認められた。

脊髄造影検査において、4 頭 (症例 2,3,6,9;Fig 5-3,5-4,5-5)で重度の脊柱管狭窄が認められた。軽度から中等度の脊髄圧迫が 5 頭 (1,4,5,7,8)で認められた。脊髄の動的圧迫が 2 頭 (2,9;Fig5-5)で認められた。椎体不安定症や椎骨奇形に関連した脊髄くも膜嚢胞が症例 8 で診断された。

5-3-4 術後経過

追跡調査期間の平均は 39.8 ヶ月(中央値は 30 ヶ月;範囲は 8-82 ヶ月)であった。追跡調査時にすべての症例でレントゲン検査を行い、目立った所見は認められなかった(Table 5-1)。6 頭の犬(症例 1,4-8)は 7 日以内に歩行機能が回復し、症例 3 と 9 は 1 ヶ月以内に歩行可能になった。7 頭 (症例 3-9)は論文作成時点において歩行可能である。症例 1 は紹介獣医師のもとで再検査を受け、術後 30 ヶ月の時点で神経学的異常はなかったが、その後の追跡調査が実施できなかった。症例 2 は随意運動のわずかな回復があったが、歩行機能は回復しなかった。術後 82 ヶ月で排尿機能と深部痛覚の異常はなかった。

5-4 考察

過去の報告と同様に全症例が短頭種やトイ種であり、性別による発症傾向の差はなかった。7 頭が 4 歳以下であり、6 頭に中等度から重度の椎骨奇形と不正配列があった。最も重度な神経学的欠損(起立不能な不全麻痺から全麻痺)を示していたうちの 4 頭は 1 歳以下で、1 頭は 8 歳であった。このうち、重度な角形成と脊柱管狭窄が 1 歳以下の 3 頭で認められた。軽度の椎骨奇形を伴う椎体亜脱臼や動的圧迫の症例は 11 ヶ月齢(症例 4)と 2 頭は 5 歳以上であった。急性脊髄障害の症例の 4 頭のうち 2 頭は椎体亜脱臼や動的圧迫があった。重度な椎骨奇形と角形成は若齢である程、重大な脊髄障害の原因になると考えられた。先天性椎

骨奇形に続発する椎体不安定症の臨床症状は様々であり、どの年齢においても脊髄障害の原因になると思われた。

1歳以上の症例(1頭は重度、1頭は中等度、2頭は亜脱臼)と比較すると、1歳以下の症例は椎骨奇形と角形成(3頭は重度、1頭は中等度、1頭は亜脱臼)が重度であるように思われた。

症例 1 で認められた、椎体不安定症による反復性の脊髄障害は、椎体亜脱臼の原因になると考えられた。この症例では椎体不安定症を脊髄造影ストレス撮影によって評価出来なかったが、外傷によらない椎体亜脱臼の原因の一つとして、比較的軽度の椎骨奇形に続発する椎体不安定症の可能性が考えられる。症例 4 と 7 は急性発症であったが、同様の説明が妥当であると思われる。症例 6 における去勢手術後の急性の神経学的障害は、ヒトに報告されているように、椎骨奇形を有する犬では年齢に関わらず、手術時のわずかな外傷や体位変換のための軽度な牽引により、神経学的異常や悪化を引き起こす可能性があることを示唆している[109,112]。このように椎骨奇形は、脊柱管狭窄が起こる程重度であれば若いうちの脊髄障害の原因になると考えられる、いっぽう、先天性椎骨奇形に関連する椎体不安定症は、様々な臨床症状でどの年齢においても脊髄障害の原因になる。椎体不安定症の進行性の特徴は、ヒトの患者で言及されている事と類似している[109,113,114,121,126]。

椎骨奇形と不正配列のレントゲン所見は、脊柱管狭窄や脊髄の動的圧迫と常に関連しているわけではない。反対に、脊髄の動的圧迫はレントゲン写真で目立った所見がなくても存在する可能性がある。従って、脊髄の画像診断と主要病変の検出が診断には必要である。

MRI や CT 画像はいくつかの脊髄疾患の診断として選択される画像診断法だが、脊髄造影検査はこれらの椎骨奇形に対して様々な利点がある。重度な背側弯症では、脊椎が三次元の螺旋構造を示し、そのため平面画像で脊髄圧迫を完全に評価するのは難しいことがある (Fig 5-3)[109]。MRI は骨の関与する程度を過大評価する傾向にあり、複数の脊髄変位が存在すれば誤解を招く可能性がある[127,128]。さらに、椎骨奇形に関連する脊髄の動的圧迫が存在することもあり、脊髄造影ストレス撮影によってのみ検出できる事がある (Fig 5-5)。脊髄全体を確認できる脊髄造影検査は、多発病変の検出とその程度も評価でき、椎間板疾患等の併発疾患の確認も可能である。椎体不安定症がある場合は、椎体固定が手術の主要目的であり、固定を伴わない減圧は行うべきでない[107]。それゆえ、脊髄障害が椎体不安定症と関連しているか評価する事は重要である。このような症例では、固定を行わない従来の減圧術は椎体の不安定性を招き、椎体亜脱臼を引き起こす可能性がある。椎体不安定症の症例では、レントゲン検査で椎骨奇形がなく、脊髄造影検査において静的圧迫が認められなかった場合でも、脊髄障害が存在する可能性がある。このような場合、脊髄造影ストレス撮影は椎体不安定症を確定診断し、効果的な処置を判断する唯一の方法かもしれない。脊髄造影ストレス撮影により、椎体不安定症を起こしている全ての脊椎分節と、脊髄圧迫を最小限にする椎体の位置を評価できる。この情報は有効な脊髄減圧と椎体固定を行うために重要かもしれない。脊髄の動的圧迫がある症例のいくつかでは、椎体不安定症を起こしている全脊椎分節を椎体固定した (Fig 5-5)。特に中等度から重度の脊柱管狭窄の症例では、

脊髄造影ストレス撮影の間、さらなる神経学的障害を避けるため扱いに注意しなければならない。

椎体固定において、強固な固定を行うために椎体にピンを固定する事が必要である。椎弓切除術後の脊髄の位置を目視する事で、より簡単で安全に椎体にピンを固定できる(Fig 5-2, Fig 5-4)。変形角を伴う重度の椎骨奇形の場合、ピンの挿入が困難になる事がある。胸椎尾側および腰椎と比較すると、頭側から中間の胸椎の横突起は比較的突出した構造をしている[125]。一部の症例では、横突起にピンを固定したり、十分な固定力を得るためにピンの数を増やした。

陽性ネジピンは陰性ネジピンやスムーズピンより、様々な利点がある。まず、陽性ネジピンは引き抜き強度が高いため、より少ないピン数で強固な固定ができる。また、椎体の近位の皮質骨に達した後は低回転でピンを進める事が可能で、より安全にピンの挿入ができる。さらに、陰性ネジピンで起こる傾向にあるネジとシャフト移行部でのピンの破損が、陽性ネジピンでは起こりにくい。IMEX のアクリル固定ピンはシャフト部に摩擦を高める部分があり、ピンと PMMA の固定が強くなる。

ヒトにおいて、先天性背弯症や背側弯症は原因によって先天性椎体形成異常(I型)、先天性椎体分節化異常(II型)、I型とII型が混在する異常(III型)に分類される[113,114,121]。椎骨奇形と脊椎の不正配列は骨成長の間に悪化し、最終的に重度な脊髄障害を引き起こすため、子供においては早期の手術が推奨されている[109,113,114,121,126]。ヒトの小児で、中等度

から重度の先天性背弯症や背側弯症の患者では、たとえ神経学的異常がなくても、変形の悪化と神経学的合併症を防ぐために、骨格成熟前の適切かつ適時の処置が強く推奨されている[109,113,114,121]。手術の目的はさらなる湾曲悪化の防止と、可能であれば脊柱の成長がバランスをとって徐々に湾曲を修正する事を期待するものである[113]。5歳までに脊椎後方固定術による予防的処置を行うことにより、最初の変形が比較的わずかであれば、縦方向の成長が続く事によって徐々に整復される[113,114]。成長期に固定した部位の上下には変形が発生する事があるため、思春期の骨の急成長時には注意深いレントゲン検査での観察が必要である[113]。5歳以上の重度な可動性の角変形の患者での手術の目的は、さらなる悪化と起こり得る神経学的合併症を防ぐために、変形部の部分的な整復と十分に強固な脊椎癒合を形成する事である[113]。背側弯変形部の全ての範囲での癒合が重要であり、5歳以下で変形が軽度な子供に比べ、広範囲の癒合が必要である[113]。

重度な可動性のない角変形の大人の患者では、様々なインプラントを用いて複雑な外科的整復と固定術が必要である[113,114,122-124,129]。椎体の角変形の整復時に、医原性脊髄障害を防ぐために、硬膜外の電気刺激によって起こる脊髄誘発電位[122,129]と経頭蓋多重パルス電気刺激によって起こる運動誘発電位が用いられる[122]。

動物では、先天性背側弯症の成長期と治療期間における角変形の悪化、および手術の最良時期についてはあまり言及されていない。本研究において、症例 2 は先天性背側弯症による重度の脊柱管狭窄をもち、生後から歩行不可能な不全麻痺という成長期の神経学的症状

を示した。この症例は初診時の3ヶ月齢時には排尿機能は問題なく、両後肢と尻尾の深部痛覚もあった。随意運動と排尿機能の確認を継続し、5ヶ月齢時に手術を予定した。この症例は手術後の回復が思わしくなかった唯一の症例で、生後から重度の神経学的障害があり、回復能力が低かった可能性や、椎骨奇形と不正配列に関連した先天性脊髄異常があった可能性がある。ヒトの医療では、安全性の面と、脊髄空洞症や係留脊髄など併発する脊髄異常を検出できることから、多くの著者が術前のMRI検査を推奨している[109,113,120,130]。CT検査の三次元再構築画像では、椎骨奇形においてより正確な評価が可能であろう。

I型の背弯症による椎骨奇形は、発達中の椎体軟骨での血管新生の限局的な障害によると思われる、その結果椎体形成における様々な程度の障害が起こる。

神経弓軟骨は椎体に依存せずに発達するので、この奇形のタイプでは、通常神経弓軟骨は影響を受けない[109,121]。ヒトにおいて[109,114,121]、脊髄の異常を併発している先天性背弯症と背側弯症の患者の割合は、比較的少数(15%まで)であった。脊髄の異常は典型的な片側椎体がある側弯症患者ではより頻繁に起こる(6-58%)[121,126,131]。このことは、先天性側弯症による椎体奇形は、脊髄も同時に発達している間葉系の時期に現れる一方、先天性背弯症や背側弯症による奇形は、神経の構造の基礎がすでに出来ている軟骨化と骨化の時期の後期に起こるということから説明できる[121]。一般的に、脊髄の機能障害が起きる脊髄異常の患者では、先天性に不全麻痺や全麻痺があることが多い[110]。先天性な不全麻痺や全麻痺がある場合は、脊髄異常の検査のためにMRIが推奨される。手術前のMRI検査は

症例 2 において有効であった可能性がある。このことが犬の症例に外挿可能で、背側弯症の犬において MRI 検査が推奨されるかは不明である。

ヒトの患者では一般的に海綿骨移植を伴った皮質骨除去と背側弯角度の整復が行われている。我々は術中の脊椎不安定化と医原性脊髄障害を懸念し、変形椎体の皮質骨除去は行わなかった。術後、神経学的に悪化した症例はいなかった。それゆえ、皮質骨除去と海綿骨移植が、犬において効果的な角変形の整復を伴わない椎体固定に必要なかは不明である。しかしながら、もしそれらを実施するのであれば、脊髄損傷のリスクを減らすために術中の脊髄のモニタリングが推奨される[108,122]。ヒトの患者において、椎体固定は偽関節を生じさせ [112,113]、ピンの破損や脊椎痛を再発することがある。我々の症例では、現時点でピンの破損や神経学的に悪化したものはいなかった。

ヒトの子供において、術後、背側弯症の角変形の悪化が続くことが報告されている[113]。骨が未成熟な犬では、同様の事例が起こる可能性がある。飼い主が希望しなかったため、また、どの症例においても神経学的悪化が見られなかったため、本研究では全身麻酔下でのレントゲン検査を行わなかった。我々の手術の主な目的は、角変形の整復ではなく、必要に応じて脊髄を減圧し、椎体固定をすることであった。客観的な背側弯症の重症度の評価を、主に術前のレントゲン検査で行なったが、背側弯症の三次元構造の変形の重症度はレントゲン検査では完全には評価できないとヒトの医療で認識されている[113]。犬において、術後に変形角度の悪化するのかを確認するための更なる研究が必要である。固定部位

の頭側と尾側での連続した椎体不安定症(ドミノ効果)[108]とインプラントの不具合が生じるかについては、さらなる長期追跡調査とレントゲン検査で評価する必要がある。

症例 8 は、椎体不安定症に関連したくも膜嚢胞があった。この症例のくも膜嚢胞は、MRI によって診断され、他院にて片側椎弓切除術と膜造窓術が行われていた。奇形椎骨の不安定化のリスクを避けるため、より小範囲の片側椎弓切除術が行われていた。しかしながら、4 ヶ月後に神経学的悪化が認められ我々の病院に来院した。脊髓造影検査では、椎骨奇形に関連した嚢胞の再発所見が認められ、脊柱管狭窄と動的圧迫がわずかに認められた。背側椎弓切除術、椎体固定と硬膜の造袋術を行った。この症例は、神経学的悪化がないまま 14 ヶ月経過している。くも膜嚢胞の原因は完全にはわかっていない[132]。後天性のくも膜嚢胞は、椎体骨折や椎間板ヘルニアなどの脊髓障害の後に発生するのかもしれない[108,132]。この症例においては、椎体不安定症による反復性の脊髓障害がくも膜嚢胞の原因になった可能性もある。

大部分の背側弯症のヒトの患者では、神経学的合併症がなくても、角変形整復と椎体癒合が適応される[109,113,114,126]。その理由として、進行性の椎骨の角変形と関連した脊髓障害が頻繁に報告されており、また脊椎変形角が重度な患者では姿勢、前後の不安定性や美容面の問題で機能的、精神的に不利益があるためである[120,124,133,134]。対照的に、重度の背弯症や背側弯症の多くの犬は臨床症状がなく[106]、脊髓障害を引き起こす程の重度な奇形でない限り、奇形自体はヒトほど重大な問題にはならない。我々は背弯症や背側弯症

の症例では角変形の整復を実施しておらず、手術の主目的は陽性ネジピンと PMMA を用いた椎体安定化であり、必要性や理想性があれば脊髄減圧を実施した。

症例 1 では、脊柱管狭窄はわずかであったために椎弓切除術による脊髄減圧は行わなかった。我々の目的は、椎体不安定症による反復性の脊髄障害をなくすための椎体安定化であった。脊柱管狭窄がわずかな犬では、椎弓切除術による脊髄減圧は必要ない可能性もある。

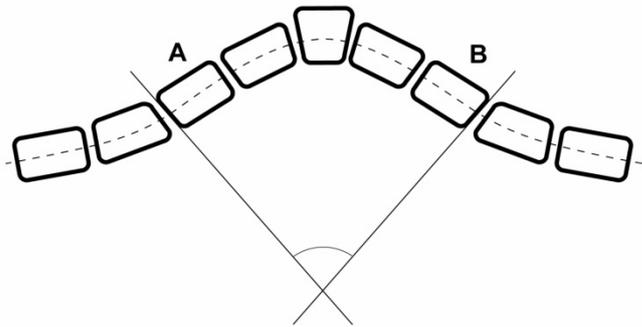
5-5 小括

第 5 章ではこれまで治療困難とされてきた短頭犬種に見られる先天性椎体奇形に関連する脊柱管狭窄、および椎体不安定症の症例に対する診断法、治療法について検討した。

椎骨奇形に関連する角変形、複数の脊髄の変位を伴う病変、らせん状構造を伴う脊椎などにおける脊髄圧迫病変の評価が MR I 等の断層撮影では困難であり、脊髄造影法が有用であることを示した。椎骨奇形に関連する動的圧迫の検出、動的圧迫の範囲および椎体固定の理想的ポジションを把握するための脊髄造影ストレス撮影の重要性を示し、これらの病態の治療法として椎弓切除術および椎体固定術が効果的であることを示した。

本研究内容は、以下の通り独国の学術誌に掲載された。

Aikawa T, et al. Vertebral stabilization using positively threaded profile pins and polymethylmethacrylate, with or without laminectomy, for spinal canal stenosis and vertebral instability caused by congenital thoracic vertebral anomalies. *Vet Surg.* 2007 Jul;36(5):432-41.



Cobb Angle

Figure 5-1. Schematic illustration of Cobb angle. The degree of vertebral deformity was determined by the modified Cobb method, by measuring the angle formed between 2 lines extended from the cranial end plate of the most cranial vertebra (A) and the caudal end plate of the most caudal vertebra (B) of the kyphotic/scoliotic vertebral segment.



Figure 5-2

Dog 6. Intraoperative view of the spinal cord after hemilaminectomy and pin insertion. The head is toward the left.

Table 1. Congenital Thoracic Vertebral Anomaly Case Signalment, History, Neurological Findings, Clinical Outcome

Dog	History	Preoperative Neurologic Status	Follow-Up
1. 8yr FS Yorkshire Terrier, 1.6 kg	6 mo ambulatory paraparesis 1 mo non-ambulatory paraparesis	Non-ambulatory paraparesis	Ambulatory within 7 days after surgery No neurologic deficits at 30 mo; contact lost
2. 5mo M Shi-Tzu, 1.5 kg	Non-ambulatory paraparesis since birth	Non-ambulatory paraparesis	Increased voluntary movements Non-ambulatory paraparesis at present Urinary function preserved for 82 mo Radiographed at 1 and 10 mo
3. 6mo F French Bulldog, 6.8 kg	Acute paraplegia with back pain after running	Paraplegia with intact urinary function, paraspinal pain on thoracic vertebrae	Ambulatory with severe paraparesis 1 mo after surgery Neurologically normal at 76-mo follow-up
4. 11 mo F Maltese, 2.6 kg	18 days acute paraplegia with back pain	Paraplegia with intact urinary function, paraspinal pain on thoracic vertebrae	Radiographs at 1, 2, 12, 24, and 76 mo Ambulatory 7 days after surgery Neurologically normal at 2 and 64 mo
5. 5mo M Chihuahua, 2.1 kg	3 weeks ambulatory paraparesis with acute onset	Ambulatory with moderate paraparesis	Radiographs at 1, 2, 14, and 64 mo Ambulatory with mild paraparesis 5 days after surgery Neurologically normal at 5 and 35 mo
6. 3yr M Pug, 7.8 kg	6 mo ambulatory paraparesis Clinical signs noted after castration	Ambulatory with moderate paraparesis	Radiographs at 1 and 5 mo Ambulatory with severe paraparesis 1 day after surgery 2 mo postoperatively: decreased conscious proprioception—right hind leg
7. 5yr MC Maltese-Miniature Dachshund, 2.6 kg	Acute ambulatory paraparesis	Ambulatory with moderate paraparesis, left scoliosis, kyphosis	Neurologically normal at 28 mo Radiographs at 1 and 2 mo Ambulatory with severe paraparesis 7 days after surgery; 1 mo postoperatively: slight paraparesis Neurologically normal at 24 mo
8. 13 mo F French Bulldog, 9.0 kg	10 mo ambulatory paraparesis, urinary incontinence. Dural fenestration of spinal arachnoid cyst was performed 7 mo before, clinical sign deteriorated 4 mo after the procedure	Ambulatory with moderate paraparesis	Radiograph at 1 mo Ambulatory with moderate paraparesis 1 day after surgery 8 mo postoperatively: mild paraparesis Neurologically normal at 11 mo Radiographs at 1, 3, 7, and 11 mo
9. 5mo M Pug, 4.6 kg	1 mo paraparesis progressed to paraplegia	Paraplegia with intact deep pain perception	1 mo postoperatively: ambulatory with severe paraparesis Ambulatory with moderate paraparesis at 8 mo Radiographs at 1 and 3 mo

CP, conscious proprioception; yr, year; mo, month.

Table 5-1

Table 2. Myelographic Findings, Surgical Stabilization

Dog	Survey Radiographs; Degree of Angulation	Myelographic Findings	Spinal Decompressive Sx	Vertebral Stabilization
1	T6-7 mild subluxation; kyphosis: 43°; scoliosis: none	Mild spinal compression	Not performed	T6-7 bilateral 0.045in. PTPP × 4
2	T5-8 severe vertebral malformation and malalignment; kyphosis: 95°; scoliosis: 45°	Severe spinal canal stenosis with dynamic compression (11% reduction)	T5-6-7-8 dorsal laminectomy	T6-7-8 bilateral 0.045in. PTPP × 6
3	T4-6 severe vertebral malformation and malalignment; kyphosis: 80°; scoliosis: 31°	Severe spinal canal stenosis	T4-5-6 dorsal laminectomy	T4-5-6-7 bilateral 0.045in. PTPP × 7
4	T7-8 mild vertebral subluxation from mild vertebral malformation; kyphosis: 35°; scoliosis: none	T7-8 moderate spinal compression from vertebral subluxation	T7-8 dorsal laminectomy	T7-8 bilateral 0.045in. PTPP × 6
5	T4-6 moderate vertebral malformation and malalignment; kyphosis: 30°; scoliosis: none	T3-4-5-6 moderate spinal compression	T3-4-5-6 left dorsal hemilaminectomy	T3-4-5-6-7 bilateral 0.045in. PTPP × 9
6	T4-8 severe vertebral malformation and malalignment; kyphosis: 93°; scoliosis: 15°	T6-7-8 severe spinal canal stenosis	T4-5-6-7-8 left dorsal hemilaminectomy	T2-3-4-5-6-7-8 left 0.062in. PTPP × 7
7	T12-13 mild vertebral subluxation 13th rib deficit; kyphosis: 35°; scoliosis: none	T12-13 left slight static compression	T12-13 left hemilaminectomy vertebral instability was noticed intraoperatively	T12-13 left 0.045in. PTPP × 4
8	T8-10 moderate vertebral malformation; kyphosis: 22°; scoliosis: none	T8-9-10 subarachnoid cyst T8-9-10 mild spinal compression	T8-9-10 right dorsal hemilaminectomy and marsupialization	T7-8-9-10-11 right 0.062in. PTPP × 4
9	T7-8-9 severe vertebral malformation and malalignment; kyphosis: 73°; scoliosis: <5°	T7-8-9-10 severe spinal canal stenosis, moderate dynamic compression (33% reduction)	T7-8-9-10 left hemilaminectomy	T7-8-9-10-11-12 left 0.062in. PTPP × 6

T, thoracic; PTPP, positively threaded profile pin; Sx, surgery.

Table 5-2

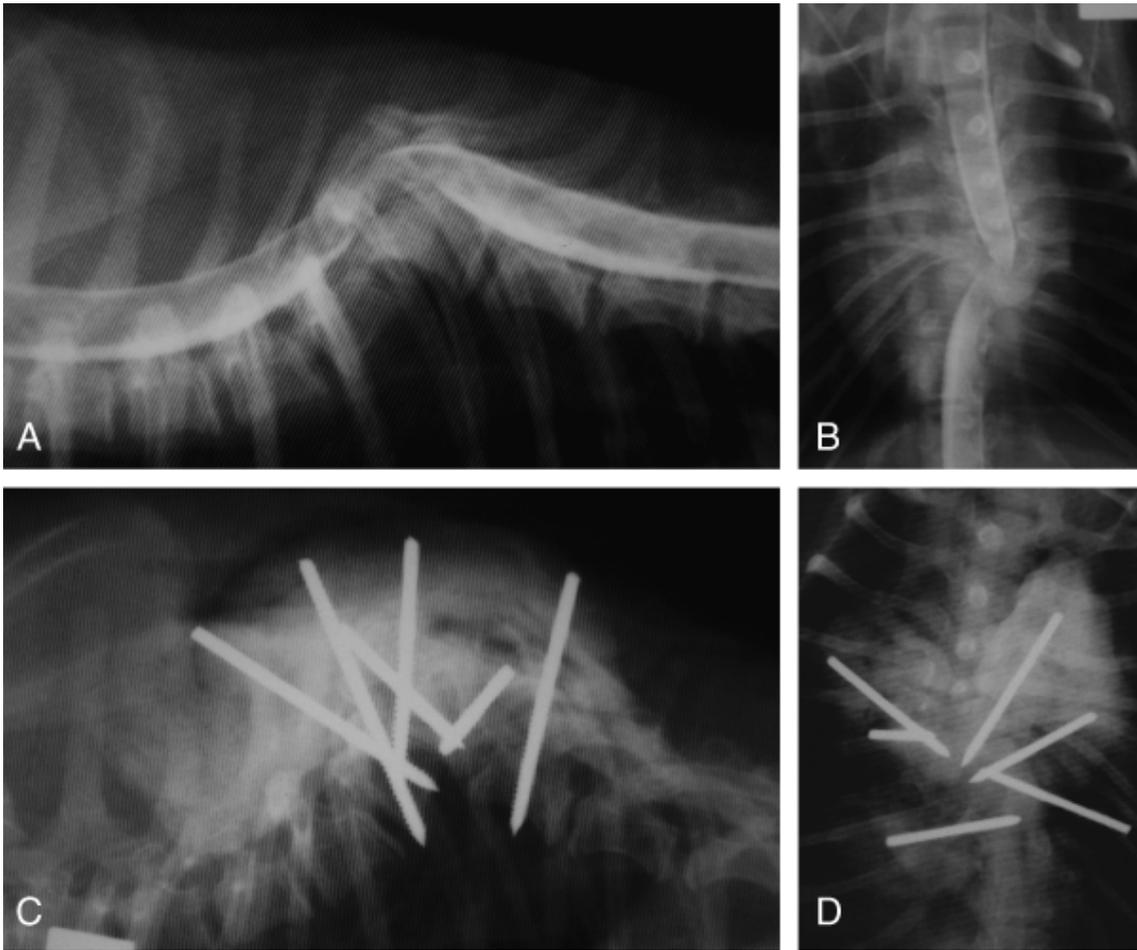


Figure 5-3. Dog 2. Myelogram: (A) right lateral and (B) ventrodorsal projections. Marked vertebral canal stenosis because of severe kyphoscoliosis. Vertebral column had a 3-dimensional spiral conformation. Postoperative radiographs: (C) right lateral and (D) ventrodorsal projections. Three pins are inserted into the vertebral body on each side for bilateral spinal stabilization. Dorsal laminectomy was performed before spinal stabilization.

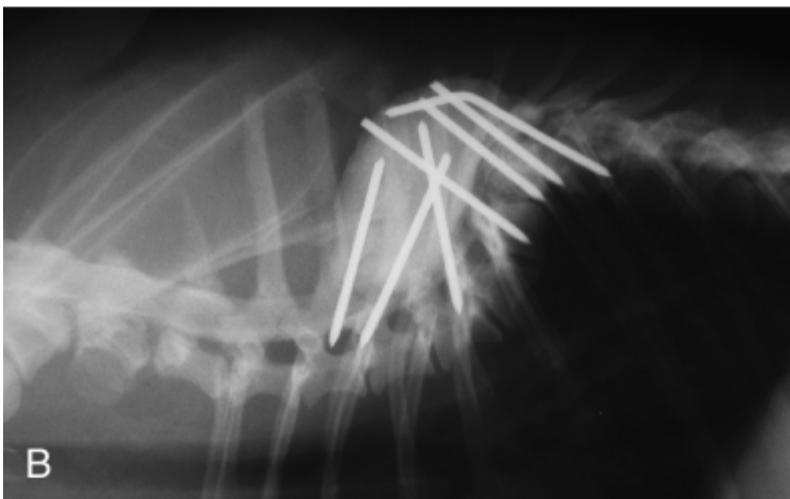
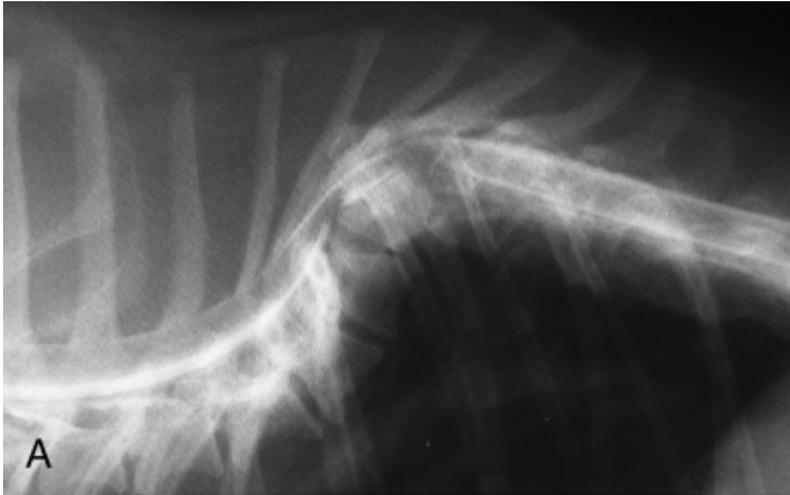


Figure 5-4. Dog 6. (A) Myelogram, right lateral projection. Marked spinal canal stenosis because of severe kyphosis. (B) Right lateral projection, postoperatively; 7 pins and polymethylmethacrylate were used for unilateral spinal stabilization.

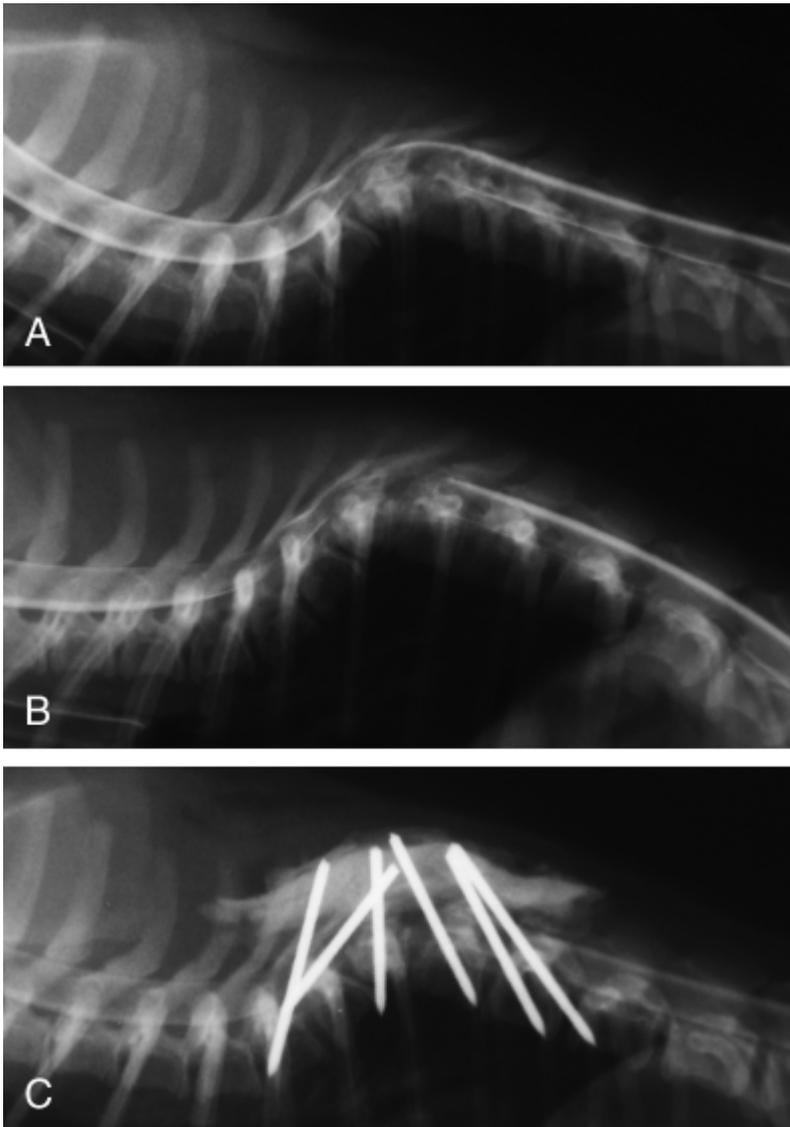


Figure 5-5. Dog 9. (A) Stress myelogram, right lateral projection, dorsal extension and (B) flexion showing marked spinal canal stenosis because of severe kyphosis with dynamic compression worsened in the flex position. (C) Postoperative right lateral projection. The entire segment contributing to spinal instability was stabilized after the hemilaminectomy.

第 6 章 胸腰部椎間板逸脱に罹患したフレンチブルドッグとミニチュアダックスフンドの

臨床的相違点

6-1 緒言

胸腰部椎間板逸脱(T-L IVDE)は軟骨異栄養性犬種でよく見られる脊髄疾患である [1-5,12,14,16,40,56,59,71,135,136]。フレンチブルドッグ (FB) は IVDE の発症リスクが高い軟骨異栄養性犬種の一つである[1,2,14,136]。FB は先天性椎骨奇形の発生率も高い。先天性椎骨奇形は椎体の不正配列と角形成が関係している事が多く、背弯症や背側弯症が含まれる[56,24,137-140]。FB の先天性椎骨奇形のほとんどは偶発的に見つかるが[56,137,138]、急性から慢性の T-L 脊髄症の原因となる脊柱管狭窄や椎体不安定症が生じることもある [24,141]。脊柱管狭窄や椎体不安定症による T-L 脊髄症の臨床症状は、T-L IVDE と類似している。T-L 脊髄症症状を示している椎骨奇形の犬では、原因により有効な手術手技が異なるため、脊髄障害の主要な原因の確定診断は重要である。

背側弯症の犬において脊髄圧迫の確定診断は難解である。なぜなら、このような状態は頻繁に平面像では脊髄圧迫を完全に評価する事が難しい脊髄の複数の変位を伴った重度な背側弯症や、三次元の螺旋状形態をおこすからである[24]。椎骨奇形や背側弯症は脊髄の動的圧迫の原因である椎体不安定症とも関係しているかもしれない[24]。

臨床症状、診断方法や手術後の経過を記述している FB の T-L IVDE の報告はない。椎骨奇

形が椎間板逸脱の素因であるかはわかっておらず、FBにおける先天性椎骨奇形と T-L IVDE との関連性も明らかになっていない。我々は診断、手術および追跡調査を一定の手順により行い、多くの FB とミニチュアダックスフンド (MD) の経過を観察する機会を持った。すべての手術を一人の外科医が行った。本研究の目的は T-L IVDE の手術をした FB と MD のデータを比較する事と、FB における先天性椎骨奇形と T-L IVDE の関連性を評価する事である。我々の仮説は FB における IVDE は MD の T-L IVDE と類似していなく、FB における IVDE は先天性椎骨奇形と関係していないというものである。

6-2 材料と方法

6-2-1 症例、組み入れ基準

脊髄造影検査あるいは MRI 検査を受けて相川動物医療センターに入院し、著者 (TA) が片側椎弓切除術と予防的造窓術を行い、最終的に T-L IVDE と診断した FB(2003-2010) と MD(2000-2007) の診療記録を評価した。

症状、手術時の体重、治療経過、レントゲン所見、脊髄造影検査所見およびストレス撮影所見、MRI 所見、手術手順、手術時と 0.5、1、2、6 ヶ月後の再検査時の神経学的状態とレントゲン所見を、診療記録から抜粋した。長期的な結果は、一年ごとの再検査を実施し、一年以上再検査できない症例では飼い主やホームドクターへの電話での聞き取りにより評価した。手術から最後の追跡調査までの期間を評価した。

6-2-2 神経学的分類：神経学的重症度を G1 から G5 に分類した(Table 2-1)

6-2-3 画像診断

脊椎のレントゲン検査を麻酔下で行い、椎骨奇形(片側椎体、蝶形椎体)を評価した。背弯症/側弯症病変のある犬では、背弯/側弯部位を構成する脊椎の数とその最高点を評価した。背弯症/側弯症の重症度は、Modified Cobb method を用いて測定した[24]。椎体に影響を及ぼしている角度を、正常、軽度(5-15 度)、中等度(16-60 度)、重度(>60 度)と評価した[24]。腰部の脊髄造影検査を画像診断の第一選択とした。MRI 検査後に紹介来院した症例もいるが、MRI 画像を評価して必要であれば追加で脊髄造影検査を行った。脊髄造影検査は、透視ガイド下で標準無菌操作により行った。造影剤(イオヘキソール、オムニパーク 240、第一製薬)を標準量(0.3-0.5ml/kg)準備し、胸腰部脊髄のくも膜下腔全体が造影剤で満たされるまで、注意して追加した。まず造影剤を注入している間に側方撮影を行った。脊髄針を抜いた後すぐに、腹背像、30 度斜位像、60 度斜位像を撮影した。脊髄造影検査の側方像で IVDE の確定診断がついていない背弯症の症例では、横臥位で用手にて椎体を伸展、屈曲させ動的な脊髄圧迫を評価した。脊髄造影検査の側方像で IVDE の診断がついている症例では、ストレス撮影は行わなかった。

IVDE 部位を評価した。背弯症病変のある症例では IVDE が背弯部に起っているかどうか評

価した。IVDE 部位が背弯部にない症例は、背弯部の最尾側椎体から逸脱部位までの椎間数を評価した。IVDE 部位を頭側部(T1-11)、典型部(T11-L3)、尾側部(L3-7)と定義した。

6-2-4 片側椎弓切除術と造窓術

すべての症例において、脊髓造影検査後すぐに、胸腰部脊椎の背側アプローチにより、背外側片側椎弓切除術を行った[16,17,56]。予防的造窓術をすべての犬で、ヘルニア好発部位に行った。ほとんどの犬は T11-12 から L2-3 椎間板で予防的造窓術を行った。縫合前に片側椎弓切除術を行った部位に薄い(2-3mm)皮下脂肪を移植した。

6-2-5 術後管理と追跡調査

一般状態、意識レベル、活動性と食欲を観察するため、術後すべての症例を 4-7 日間入院させた。術前の状態と比較するために、術後は毎日神経学的状態を評価した。

G3-5 の症例では深部痛覚、自力排尿や歩行の回復が認められれば成功とした。G2 の症例では運動失調の重症度のサブグレードが少なくとも一つの改善が認められれば成功とした。

G1 の症例では背部痛が消失すれば成功とした。手術 10-14 日後の抜糸時に再検査した。術後 3-6 ヶ月間は 1-2 ヶ月毎に検査を行い、回復の程度を評価した。その後は年一回の追跡調査を行った。前回の検査から 12 ヶ月以上確認出来ていない症例は、飼い主か紹介獣医師に電話による聞き取りを行い、年一回の追跡調査とした。

6-2-6 統計学的分析

両犬種ともに手術時の年齢は正規分布を取らなかったため、データは中央値(第 1/4～3/4 分位数)で算出され、市販されているソフトウェア(SAS Software ver9.1,SAS Institute Inc. Cary,NC)を用いて Mann-Whitney U 検定によって犬種間の手術時の年齢の有意差を検出した。性別、椎骨奇形、背弯症/背側弯症、IVDE 部位(典型部:T11-L3、尾側部:L3-7)、G5 の非回復率、G5 での進行性脊髄軟化症の発症率を犬種間で比較した。FB において腰椎(L1-L5)での IVDE の発生率を、背弯症/側弯症の有無で比較した。統計学的分析は、SAS の FREQ Procedure(SAS2004)を用いて χ^2 二乗検定やフィッシャーの正確確率検定で行った。オッズ比(OR)と 95%信頼区間(CIs)を各々の項目で算出した。P<0.05 を有意差ありと判定した。

6-3 結果

6-3-1 症例

671 頭の MD(5 頭のスタンダードダックスフンドを含む)が試験基準を満たした。症例は平均 5 歳(2～14 歳)であった。386 頭(57.5%)がオスで(90 頭は去勢オス)、285 頭(42.5%)がメス(84 頭は避妊メス)、体重の平均は 5.6kg(2.4kg～14.0kg)であった。47 頭の FB が試験基準を満たした。症例は平均 3 歳(1～5 歳)(Table 6-2)であった。35 頭(74.5%)がオスで(14 頭は去勢オス)、12 頭(25.5%)がメス(4 頭は避妊メス)、体重の平均は 10.4kg(6.9kg～15.4kg)であった。

6-3-2 神経学的グレード

671 頭の MD の手術前の神経学的状態は G1 が 1 頭(0.1%)、G2 が 213 頭(31.7%)、G3 が 209 頭(31.2%)、G4 が 67 頭(10.0%)、G5 が 181 頭(27.0%)であった。47 頭の FB の手術前の神経学的状態は G2 が 15 頭(31.9%)、G3 が 14 頭(29.8%)、G4 が 3 頭(6.4%)、G5 が 15 頭(31.9%)であった(Table 6-2)。追跡調査終了期間の平均は MD が 14 ヶ月(1~123 ヶ月)、FB が 13.5 ヶ月(1~48 ヶ月)であった。

6-3-3 画像診断

MRI 検査によって T-L IVDE と確定診断した 2 頭の MD を除く全ての犬において、脊髄圧迫を腰椎穿刺による脊髄造影検査で評価した。11 頭の犬(8 頭の MD と 3 頭の FB)は紹介獣医師により MRI 検査が行われており、9 頭で追加の脊髄造影検査を行った。3 頭の FB では背側弯部位の静的、動的脊髄圧迫を評価するために、1 頭の MD では多発性脊髄圧迫病変の主要病変を決定するために、2 頭の MD では MRI 検査後に神経学的悪化が認められたために、3 頭の MD では MRI 検査から二日以上経過していたため追加の脊髄造影検査が必要であった。

6-3-4 T-L IVDE の分布

671 頭の MD での T-L IVDE の分布は、T10-11 が 10 頭(1.5%)、T11-12 が 110 頭(16.4%)、T12-13

が 174 頭(25.9%)、T13-L1 が 139 頭(20.7%)、L1-2 が 85 頭(12.7%)、L2-3 が 83 頭(12.4%)、L3-4 が 40 頭(6.0%)、L4-5 が 9 頭(1.3%)、L5-6 が 2 頭(0.3%)、瀰漫性や多発性は 19 頭(2.8%)であった。L3-4 か L5-6 に発症部位がある多発性の IVDE の 2 頭を除くと、瀰漫性や多発性の IVDE のすべての症例が T11-L3 に病変があった。椎骨奇形があった 1 頭の MD は、中等度の背弯症(T3-10 で最高点が T6-7)で IVDE 部位は L3-4 であった(背弯部位より 6 椎間離れている)。

47 頭の FB(32 頭は背弯症あり)での T-L IVDE の分布は T11-12 が 1 頭(2.1%)、T12-13 が 7 頭(14.9%)(背弯症は 2 頭)、T13-L1 が 11 頭(23.4%) (背弯症は 6 頭)、L1-2 が 7 頭(14.9%)(背弯症は 7 頭)、L2-3 が 8 頭(17.0%)(背弯症は 7 頭)、L3-4 が 6 頭(12.8%)(背弯症は 4 頭)、L4-5 が 7 頭(14.9%)(背弯症は 6 頭)であった。47 頭(89%)の FB は椎骨奇形(片側椎体、蝶形椎体など)があり、16 頭の FB は少なくとも一つの石灰化した椎間板があった。T4-L1 に背弯症があった FB(軽度 8 頭、中等度 24 頭)32 頭(68%)において、背弯部の最高点の分布は、T4-5 は 1 頭、T5-6 は 2 頭、T6-7 は 2 頭、T7-8 は 6 頭、T8-9 は 8 頭、T9-10 は 1 頭、T10-11 は 4 頭、T11-12 は 5 頭、T12-13 は 2 頭、T13-L1 は 1 頭であった。軽度な背弯症の 1 頭と中等度な背弯症の 11 頭の FB は、軽度な側弯症もあった。背弯症の 32 頭の FB で背弯部位に IVDE が発症した症例はいなかった。IVDE の部位は背弯部位から 2~10 椎間離れていた(2 椎間;7 頭、3 椎間;3 頭、4 椎間;7 頭、5 椎間;5 頭、6 椎間;5 頭、7 椎間;2 頭、8 椎間;0、9 椎間;1 頭、10 椎間;2 頭)。ストレス脊髄造影検査で椎体不安定症を検査した 12 頭の FB の中で、動的脊髄圧迫病変があった症例はいなかった(Table 6-3)。

6-3-5 治療経過

G1-4 の 483 頭(99%)の MD と 32 頭(100%)の FB は回復した。G5 の 96 頭(53%)の MD と 5 頭(33%)の FB は回復した。G5 の 21 頭(11.6%)の MD と 5 頭(33%)の FB が進行性脊髄軟化症を発症した。進行性脊髄軟化症を発症した 21 頭の MD の IVDE 部位は、典型的部位(18 頭)、L3-4(1 頭)、L4-5(1 頭)と L5-6(1 頭)であった。進行性脊髄軟化症を発症した 5 頭の FB の IVDE 部位は典型的部位(4 頭)と L3-4(1 頭)であった。

6-3-6 統計学的分析

発症年齢の中央は FB では 3 歳、MD では 5 歳であり有意差があった($P=0.00001$)。オスの割合が MD に比べて FB では有意に高かった($P=0.02$)(OR:2.15,95%CI:1.10,4.22)。FB での椎骨奇形の発生率は MD に比べて有意に高かった($P<0.00001$) (OR:5628.0,95%CI:642.9,49271.4)。FB での背弯症の発生率は、MD に比べて有意に高かった ($P<0.00001$) (OR:1429.3,95%CI:183.1,11159.8)。頭側での椎間板ヘルニアの発生率は犬種に関係なかった。典型的部位での椎間板ヘルニアの発生率は MD に比べて FB では有意に低かった($P=0.0004$) (OR:0.27,95%CI:0.13,0.53)。尾側での椎間板ヘルニアの発生率は MD に比べて FB では有意に高かった($P=0.0001$) (OR:4.48,95%CI:2.23,9.01)。背弯症/背側弯症のある FB の腰椎部(L1-L5)での逸脱の発生率は、背弯症/背側弯症のない FB と比べて有意に高かった

($P=0.003$)(OR:8.25,95%CI:2.04,33.33)。G5 の非回復率に有意差は無かった($P=0.18$)(OR:2.26,95%CI:0.74,6.87)が、G5 での進行性脊髄軟化症の発症率は FB では MD より有意に高かった($P=0.03$)(OR:3.81,95%CI:1.19,12.22)。

6-4 考察

本研究で評価した症例は、以前に軟骨異栄養性犬種の研究(2000-2007)(MD(671 頭)と FB(24 頭))として報告している[25]。23 頭の FB(2008-2010)を追加した結果、両犬種間で異なった追跡調査期間となった。両犬種において認められるオスでの好発傾向は、本研究において MD に比べて FB は有意に高かった。性別による発症傾向の差は他の論文では一致しないものもあり、犬種によって異なる可能性がある[12,68,71]。

Hansen は、髄核のゼラチン質のヒアリン質への進行性変化は、MD と FB では早期(約 2 ヶ月令)から始まっていると言及した[1-3]。軟骨異形成は髄核の間葉細胞の軟骨様細胞への置換が伴っており、軟骨異栄養性犬種は 1 歳までに 75%~90%のゼラチン質の髄核がヒアリン質に変化している[2,3,136]。MD では複数の椎間板の石灰化がレントゲン写真で認められる事が報告されており、この所見は本研究の FB でも明らかであった。本研究では、発症年齢が MD に比べて FB では有意に若かった。MD と FB はともに軟骨異栄養性犬種に分類されるが、変性の進行速度は犬種によって有意に異なる[1-3,97,142]。さらに、犬種による椎骨と椎間板の解剖学的違い(線維輪の形状と厚み、髄核の量など)も原因かもしれない[143]。

MD は IVDE を発症する最も一般的な犬種であり、米国では他の犬種よりも発症リスクが 10~12 倍高いと報告されている[4,5]。MD での IVDE の有病率は 19%と推測されるが[144]、遺伝性疾患のため家系間で発症率はかなり異なる[1,3,145]。Ball はこの家族性疾患は、様々な遺伝子と環境因子の累積の影響を含んだ遺伝モデルだと提唱している[144]。

犬の軟骨異形成は、FGFR3 遺伝子に突然変異があると証明されているヒトの軟骨低形成症や軟骨形成不全症[147,148]と比較されている[146]。特定の遺伝子の突然変異が、犬の軟骨異形成と関連しているかは完全にはわかってはいない。Runx2 の発現は、ビーグルにおいて MRI 検査で評価した椎間板の経年変化の程度と相関関係があると、最近報告された[149]。軟骨異栄養性犬種における、特定の遺伝子の変異と早期の椎間板の変性変化の関連性には、さらなる研究が必要である。

本研究で、椎骨奇形と背弯症/背側弯症は T-L IVDE の FB において頻繁に認められる事が示された。胸椎奇形がある FB において、脊椎全体の画像診断で脊髄障害の主要な原因を特定する事は効果的な処置のために必要不可欠である。椎骨奇形と不正配列のレントゲン所見は、脊柱管狭窄や動的脊髄圧迫と常に関連しているわけではない。一方で、動的脊髄圧迫や IVDE はレントゲン検査では異常のない脊椎にも存在し得る。脊髄内病変の観察に適しているため MRI 検査が画像診断として選択されるが、一部の例においては MRI 検査では決定的な診断は難しいかもしれない。それは、重度な背側弯症においては、脊柱が平面画像で

脊髄圧迫を完全に評価するには難しい三次元の螺旋型をしていたり、複数の脊髄圧迫が存在していたりするためである[24]。背側弯症の症例では、脊髄圧迫病変の部位を確実に評価するため、脊髄の中心線(中心管)からの連続した垂直平面図を伴った MRI や造影 CT 検査の三次元構築画像が必要だと思われる。結論が確定的ではないが、MRI は骨関与の範囲を過大評価する傾向にあると言及する研究も少なからず存在する[149,150]。他の研究では、犬の脊髄圧迫病変の診断において、MRI が偽陽性と偽陰性の評価と関連している事が示された[151]。複数の角度形成と不正配列や多発性 IVDE 病変がある症例において、MRI は間違っただけの診断を導く可能性がある。さらに、MRI において脊髄病変の二次的な慢性間欠的圧迫を証明できなければ、併発する脊髄の動的圧迫の確定診断は難しいことがある[152]。

IVDE と確定診断されていない背側弯症の症例において、背側弯症部位での椎体不安定症の可能性を評価することは重要である。本研究では、椎骨奇形の全症例を脊髄造影検査で評価した。側方像で IVDE と確定診断されていない症例では、ストレス脊髄造影検査を行った。これらの症例では、脊髄造影ストレス撮影により背側弯症部位での椎体不安定症を除外し、腹背像と斜位像によって IVDE を確認した。我々は別の研究で、椎骨奇形のない T-L 脊椎において T-L 椎間板の変性が原因で椎体不安定症がおこるとの仮説を調査した。ニュートラル画像(非ストレス画像)において圧迫病変がない犬に脊髄造影ストレス撮影を行い、脊髄の動的圧迫を確定診断して、片側椎弓切除術と椎体固定術を行った[152]。このような症例は今回の研究から除外している。筆者の経験において、脊髄造影検査では背側弯症の犬の脊髄

全体の観察や、多発性 IVDE の主要病変の確定診断ができ、ストレス撮影を行えば、椎体不安定症の犬において動的脊髄圧迫の評価ができた[24]。

MD での T-L IVDE の発症部位はよく言及されている[12,71,56,59]。今までの研究の通り、本研究でも大部分の MD(90.7%)が T11-L3 に T-L IVDE があり、そこを典型的逸脱部位と定義した。我々は FB での IVDE 部位が MD とは異なり、典型的部位から尾側腰椎まで分布している事を証明した。椎骨奇形がある FB で、T10-11 から頭側の IVDE 症例がない事は、他の犬種で報告されている様に、肋骨頭間靭帯が椎間板逸脱を妨げる一因である可能性を示している[59,136]。

椎骨奇形部位における IVDE の発生に関する情報は限られている。本研究において、背弯症/背側弯症の 32 頭の FB で背弯症/背側弯症部位に椎間板逸脱が起った症例はなく、椎体の不正配列と椎間板逸脱部位に直接的な関係があった症例もなかった。この事は、椎体の不正配列や背側弯症自体は IVDE の発症リスクを高めない事を示している。椎間板は片側椎体や蝶形椎体と言った椎骨奇形部位では正常に発達しない可能性や、奇形がない椎体より IVDE の発症リスクは低い可能性がある。背側弯部の椎体の力学的ストレスは、椎間板逸脱の原因となるよりも椎体不安定症の原因となる可能性がある。

さらに、胸椎の背側弯症がある FB の 75%(24/32)と、胸椎の背側弯症がない FB の 27%(4/15)

において、腰椎部(L1-L5)に IVDE が発生した。これは、胸椎の背側弯症がある FB は、腰椎の IVDE 発生率が高いことを示している(P=0.003)。

T-L 脊髄症症状の有無にかかわらず、中齢から高齢の FB において、背側弯症部位の変形性脊椎症がみられる事がある。椎体癒合の結果、隣接した椎間板への過度な生体力学的ストレスがかかると仮説が立てられる(ドミノ現象)。しかしながら、背弯症/背側弯症の FB の IVDE 部位は背弯症/背側弯症部位と 2 から 10 椎間離れており、この仮説は支持されなかった。背骨が前後方向にアンバランスである、人の後弯症や前弯症の患者の大多数においては、後弯症や前弯症の上下部位は癒合に続いて変性する[26]。これは、後弯部位が異常な生体力学的ストレスを隣接した椎体だけでなく、脊椎全体に及ぼしていることを示唆している。この事は、FB で確認された IVDE の独特な分布の一因になっているかもしれない。これらの論点を評価するためには、変形性脊椎症による椎体癒合に対する明確な診断基準を用いて、より多くの FB による研究と、脊椎における生体力学的研究が必要であろう。

今までの研究と同様に、本研究で深部痛覚のある FB と MD の両方において回復率は良かった。二次診療という環境では、深部痛覚が消失してからの正確な時間の予想は難しい[153]。それゆえ、我々の研究では予後指標として、この項目は評価しなかった。G5 の症例では、犬種間の回復率に有意差はなかったが、FB では有意に進行性脊髄軟化症を発症しやすかった。しかしながら、G5 の FB の個体数は少なく、MD と FB の回復率の違いは、個体数を増

やし再検証する必要がある。FB は重症、つまり永久的な脊髄損傷や進行性脊髄軟化症を発症する不可逆的な脊髄障害を起こす傾向を有することが考えられる。我々の研究では、FB は腰椎での IVDE 発生率が高い事が示唆されたが、腰椎膨大部に IVDE が存在し進行性脊髄軟化症を発症した症例はいなかった。FB の IVDE は、逸脱する髄核の量が多かったり衝撃が強かったりするために重度な脊髄障害を引き起こすのかもしれない、または FB は重度の脊髄障害からの回復力が低いとも推察される。

二回目の椎間板逸脱の発生リスクを減らすために、逸脱のリスクが高い椎間板(T11-L3)の予防的造窓術が推奨される[12,25]。本研究において2頭のFB(3回の発症)が2回目(もしくは3回目)の椎間板逸脱の減圧手術を受けた。2回目の椎間板逸脱の発生率を評価するためには、FB の個体数を増やし、より長期間の追跡調査が必要である。椎間板逸脱部位の傾向が MD とは異なるため、FB における予防的造窓術の推奨部位は MD とは異なる。MD における椎体不安定症や続発する椎体亜脱臼は、予防的造窓術と関連していると報告されている[152]。予防的造窓術後の椎体不安定症の発生率は、より長期間の追跡調査により評価する必要がある。

この研究は、著者による T-L IVDE の手術を受けた FB と MD 間のいくつかの相違点を証明した。オスでの発症傾向と発症年齢の有意差は、軟骨異栄養性犬種間でも IVDE の病態が違いう事を示唆している。これら相違点の理由には、椎間板の変性性変化の重症度の違い、椎

体や椎間板の解剖学的構造の違いや背側弯症の影響が含まれる。これらの事柄を評価するためには、さらなる研究が必要である。

6-5 小括

第6章では T-L IVDE を最も起こしやすい MD と T-L IVDE の他、椎骨奇形に関連する脊髄障害を起こす FB について T-L IVDE 発症の相違点を評価した。FB は MD に比較して優位に発症年齢が若いことが証明された。さらに椎骨奇形の発症が多く、FB での胸腰部と腰部での IVDE 部位の分布は MD とは異なっていた。FB では椎骨奇形部位での IVDE の発生はなく、更に背側弯症でない FB より、背側弯症の FB は腰部 IVDE を発症しやすかった。FB は MD に比較して優位に T-L IVDE の発症が弱齢で、雄が多く、G5 における進行性脊髄軟化症の発症率が高かった。これは軟骨異栄養性犬種間でも IVDE の病態が違う事を示唆している。これらの相違の理由には、椎間板の変性変化の重症度の違い、椎体や椎間板の解剖学的構造の違いや背側弯症の影響が含まれる。これらの事柄を評価するためには、さらなる研究が必要である。本研究内容は、以下の通り米国の学術誌に掲載された。

Aikawa T, et al. A comparison of thoracolumbar intervertebral disc extrusion in French bulldogs and dachshunds and association with congenital vertebral anomalies. *Vet Surg.* 2014 Mar;43(3):301-7.

Age(year)	MD*	FB†
	Number (%)	Number (%)
<1	0 (0)	0
1	0 (0)	3 (6.4)
2	12 (1.8)	16 (34.0)
3	85 (12.7)	14 (29.8)
4	146 (21.8)	12 (25.5)
5	169 (25.2)	2 (4.3)
6	99 (14.7)	0
7	63 (9.4)	0
8	36 (5.4)	0
9	25 (3.7)	0
10	19 (2.8)	0
11	7 (1.0)	0
≥12	10 (1.5)	0
Total	671	47

*Miniature Dachshund †French Bulldog

Table 6-1. Distribution of age at surgery

Grade	MD* (%)	FB† (%)
1	1 (0.1)	0 (0)
2	213 (31.7)	15 (31.9)
3	209 (31.2)	14 (29.8)
4	67 (10.0)	3 (6.4)
5	181 (27.0)	15 (31.9)
Total	671	47

*Miniature Dachshund †French Bulldog

Table 6-2. Preoperative neurologic status

affected disc	MD* (n=671)	FB† (n=47)	
	IVDE site [dog with kyphosis] (%)		Peaks of kyphosis
T3-4	0	0	0
T4-5	0	0	1
T5-6	0	0	2
T6-7	0	0	2
T7-8	0	0	6
T8-9	0	0	8
T9-10	0	0	1
T10-11	10 (1.5%)	0	4
T11-12	110 (16.4%)	1 [0] (2.1%)	5
T12-13	174 (25.9%)	7 [2] (14.9%)	2
T13-L1	139 (20.7%)	11 [6] (23.4%)	1
L1-2	85 (12.7%)	7 [7] (14.9%)	0
L2-3	83 (12.4%)	8 [7] (17.0%)	0
L3-4	40 (6.0%)	6 [4] (12.8%)	0
L4-5	9 (1.3%)	7 [6] (14.9%)	0
L5-6	2 (0.3%)	0	0
Diffuse/Multiple	19 (2.8%)	0	

*Miniature Dachshund †French Bulldog

Table 6-3. Distribution of T-L IVDE sites and Peak of kyphosis

第7章 胸腰部椎間板逸脱に罹患したフレンチブルドッグとミニチュアダックスフンドから採取した変性椎間板の分子生物学的相違点

7.1 緒言

椎間板変性に起因する背部痛および脊髄障害は、運動障害および感覚障害を伴うため、その原因解明は医学および獣医学領域において重要視されている。椎間板変性はプロテオグリカンおよび Type 2 collagen (Col2A1)の減少を特徴とし、それに伴い水分含有量の減少が起こる[154,155]。髄核組織は、脊索細胞と軟骨細胞様細胞の2種類の細胞で構成され、これらの2種類の細胞は円形であり、軟骨細胞と近似した形態を呈し、硝子軟骨と組成が似た細胞外基質の中でクラスターを形成している[156]。脊索細胞は加齢に伴い減少するが、減少の度合いは動物種によって異なり、さらには脊索細胞の減少が変性の進行と相関性を有する[2,64]。例えば、ブタやウサギ、ラットおよび非軟骨異栄養性犬種の髄核では脊索細胞は生涯存在する[157,158]。しかし、ヒト、羊および軟骨異栄養性犬種 (CDBs) では早期に消失し、線維軟骨細胞様に形質が転換してしまう[64,155]。

CDBs の椎間板髄核は早期に変性が開始するが、生後1年を待たずして変性が進行していることもある[2,64,158]。このような理由から、CDBs の椎間板髄核は形質がヒトの椎間板髄核と近似しており、疾患の原因解明の為のモデル動物としても適していると考えられるが

[160,161]、椎間板変性における分子生物学的なメカニズムは未だ不明な点が多い。

CDBs では、早期に髄核の変性が起こり、椎間板ヘルニアの発症年齢は 7.4-8.2 歳齢と報告されている[163,164,165]。しかし我々の検討により、同じ CDBs であっても椎間板ヘルニアの外科治療を受けた平均発症年齢がフレンチブルドッグ (FB) においては 3 歳とミニチュアダックスフンド (MD) の 5 歳と比較し有意に若齢であることが明らかとなった(P=0.00001) [28]。

ヒトの髄核と形質が近似している CDBs の髄核において、犬種間における椎間板変性発生の分子生物学的相違点を解明することは、複雑に絡み合う遺伝学的要因を解明する糸口となる可能性も考えられる。

以上のことから、我々は MD および FB の椎間板変性における分子生物学的な相違点を評価する為、組織学的解析および遺伝子発現解析を用いて、検討した。

7.2 材料と方法

7.2.1 供試動物

対照群とする椎間板髄核組織 (Non-degenerated nucleus pulposus ; NNP) は臨床的に健常な約 12 カ月齢のビーグル犬 6 頭より採取した。

また、変性した椎間板髄核として、椎間板ヘルニアに罹患したミニチュア・ダックスフン

ト (MD)、およびフレンチブルドッグ (FB) より手術時に摘出された椎間板物質 (Herniated nucleus pulposus ; HNP) を本検討に使用した。椎間板ヘルニアに罹患した MD は全 8 頭であり平均年齢は 6.7 歳であった。FB は全 5 頭であり、平均年齢は 4.6 歳であった。全ての症例は不全麻痺もしくは完全麻痺を呈し、相川動物医療センターで診断および治療が行われたものである。

採取されたサンプルで、組織学的解析に用いるものは 4%パラホルムアルデヒド(Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)溶液に浸漬し、4°Cで保存した。また Real-time RT PCR 解析に用いるものは TRIZOL (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)に浸漬し、-80°Cで保存した。

7.2.2 組織学的解析

それぞれの検体は、4%Paraformaldehyde (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)を用いて固定を行い、アルコール系列およびキシレン系列で脱水・透徹をおこなった後、パラフィンに包埋した。作製したパラフィンプロックは、マイクロトームを用いて 5 μ m の厚さに薄切し、連続切片を作製後、4°C下で保存した。作製した切片はキシレンで脱パラフィンを行い、アルコール系列を用いて水和後、形態観察を目的とした Haematoxylin-Eosin 染色およびグリコサミノグリカン等の髄核基質の検出を目的とした Safranin-O/Fastgreen 染色を行った。

7.2.3 TUNEL 染色

TUNEL 法は Terminal nucleotidyl transferase (TdT) を用いて、アポトーシスを起こした細胞の断片化 DNA の遊離 3'-OH 末端にフルオレセイン-dUTP を特異的に結合させ標識した後、蛍光顕微鏡で検出する方法である。アポトーシス細胞の検出を目的として In situ

Apoptosis Detection Kit (Takara Bio Inc., Shiga, Japan)を用い、TUNEL 染色を行った。

作製した切片は脱パラフィン後、Milli-Q を用いて水洗し、20 µg/ml の濃度の Proteinase K を用い 37°C の環境下で 15 分間反応させた。その後 PBS で切片を洗浄し、ラベリング反応液 50 µl (TdT Enzyme 5 µl + Labeling Safe Buffer 45 µl) を用いて、湿潤箱中で 37°C 下で 90 分間反応させた後、PBS で 5 分 3 回洗浄して反応を停止させた。その後、蛍光顕微鏡で観察し、アポトーシス細胞を同定した。

7.2.4 Real-time PCR を用いた遺伝子発現解析

採取された各髄核組織から TRIZOL (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)および RNeasy Mini Kit (Qiagen, Valencia, CA, USA)を用いて RNA を抽出し、Super Script VILO cDNA Synthesis Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA) を用いた逆転写反応により cDNA を合成した。

逆転写反応により合成した cDNA は Kapa Sybr Fast qPCR Kits (Kapa Biosystems, Inc., Boston, USA)を用いて、髄核組織の細胞外基質のマーカである Type 2 collagen (Col2A1)、および Aggrecan (ACAN)の遺伝子発現量を、また髄核組織の変性のマーカである Type 1 collagen

(Col1A1)、Matrix metalloproteinase 2 (MMP2)、Matrix metalloproteinase 3 (MMP3)、Matrix metalloproteinase 9 (MMP9)および Matrix metalloproteinase 13 (MMP13) の遺伝子発現量を、Stratagene Mx3000p System (Agilent Technologies Japan, Ltd.)を利用した Real-time PCR 反応を利用して測定し、得られた結果は $\Delta\Delta Ct$ 法をもちいて解析した。

7.2.5 統計学的解析

統計学的解析は Tukey-Kramer method を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差有り と判定した。

7.3 結果

7.3.1 椎間板髄核の病理組織学的評価

臨床的に健常なビーグル犬および椎間板ヘルニア罹患症例 (MD および FD) より摘出した椎間板物質について、椎間板変性の状態を病理組織学的に評価した。Haematoxylin-Eosin 染色では、健常犬より摘出した NNP と比較して、椎間板ヘルニア罹患症例より摘出した HNP において、細胞数の減少や組織構造の破壊等、変性の進行が確認されたが MD と FB の群間での差は認められなかった(Figure 1)。

一方 Safranin-O/Fastgreen 染色においては MD の HNP において顕著な染色性の低下が確認されたが、FB の HNP では Safranin-O の染色性を維持している領域が多く認められた (Figure 2)。

7.3.2 椎間板髄核におけるアポトーシス細胞の評価

健常ビーグル犬由来の NNP においては陽性細胞は認められなかったが、MD の HNP では陽性細胞数の増加が確認された。しかし FB の HNP においては陽性細胞は確認されなかった (Figure 7-3)。

7.3.3 椎間板組織中の各種遺伝子発現量

健常ビーグル犬由来の NNP と MD および FB 由来の HNP における mRNA の発現量の相違点を調べるために、Real-time RT-PCR 法を用いた、遺伝子発現解析を行った。FB の HNP では MD の HNP と比較して線維性変化の指標である *Coll1A1* の mRNA の発現増加に加え、髄核基質である *Col2A1* や *ACAN* などの mRNA の発現低下が認められた (Figure 7-4)。また髄核の基質分解に関わる酵素である *MMP9* および *MMP13* の mRNA の発現量が MD と比較し FB において低値を示した。しかし *MMP2* および *MMP3* に関しては mRNA の発現量に有意差は認められなかった (Figure 5)。

7.4 考察

本章では健常犬ビーグルの NNP と MD および FB 由来の HNP の組織学的相違点および分子生物学的相違点について検討を行った。

組織学的に NNP では大型の脊索細胞および小型の軟骨細胞様細胞によって形成される細胞のコロニーが確認されるが、MD および FB 由来の HNP では細胞数が減少し、確認される細胞はほとんど軟骨細胞様細胞であった。Safranin-O 染色では MD と比較し、FB の HNP において陽性領域が多く維持されており、髄核基質の分解が、MD の HNP 程進行していないことが確認された。さらにアポトーシス細胞を検出する TUNEL 染色では、MD 由来の HNP で陽性細胞が確認されたものの、FB 由来の HNP では確認されず、FB の HNP では MD 程細胞死が誘導されていないことが確認された。

一方、遺伝子発現解析では MD と比較し、FB 由来の HNP において線維性変化の指標である *Col1A1* の mRNA の発現量の増加が確認され、さらには髄核の細胞外基質のマーカである *Col2A1* および *ACAN*[161,162]の mRNA 発現量の低下が確認された。しかし、髄核基質の分解酵素として報告されている *MMP9* および *13*[166-169]の mRNA の発現量は MD と比較し FB において低値を示していた。つまりこれらの結果は、FB の髄核変性では MD のそれと比較して mRNA レベルでの線維性変化は進行しているものの、MMP 群が低値を示し、髄核の細胞外基質の分解が起こらないことによって、正常な髄核基質が逸脱後も残存していることが示唆された。今回の検討では、逸脱髄核における線維性組織の増生、すなわちタンパクとしての *Col1A1* の産生増加は確認できていないが、mRNA の発現量が FB の HNP において MD のそれよりも増加していることから、おそらくタンパクとしての *Col1A1* の産生増加も起こっていると示唆される。つまり、本来であれば変性と伴に分解されるはずの

元々の髓核の細胞外基質が、FB の髓核では MMP 群が増加しないために、分解されずに残存し、それに加えて線維性組織の増生もおこることにより髓核としての容積の増大が起きていると示唆される。周囲を線維輪で囲まれ、前後を椎体終板で挟まれた閉鎖空間に局在する髓核組織において、変性に伴う容積の増大が起こるとしたら、それが起こらない MD や他の犬種と比較して椎間板ヘルニア発症の時期を早めるひとつの要因となる可能性が示唆された。

7.5 小括

MD と FB の椎間板変性における分子生物学的な相違点の評価を目的として、Haematoxylin-Eosin 染色および Safranin-O/Fastgreen 染色を利用した組織学的解析、TUNEL 染色および Real-time RT-PCR 法を利用した遺伝子発現解析を行った。組織学的解析においては、MD と比較し FB において髓核基質の残存が確認された。TUNEL 染色においてはアポトーシス細胞の増加が MD の HNP で確認されたものの、FB では確認されなかった。さらに遺伝子発現解析では、FB の HNP において変性マーカーである Col1A1 の mRNA の発現増加が確認され、髓核基質のマーカーである Col2A1 および ACAN の mRNA の発現量の低下が確認された。一方、分解酵素である MMP 群の mRNA の発現量は FB において MD よりも減少しており、このことが基質の残存の原因となっていることが示唆された。以上の結果より、MD と比較して基質の分解の程度が低い FB の髓核では、基質の残存に加えて

変性に伴う線維性組織の増生も起こると考えられることから、髄核組織自体の容積が増加し、椎間板ヘルニア発症に何らかの影響を与えていることが考えられた。

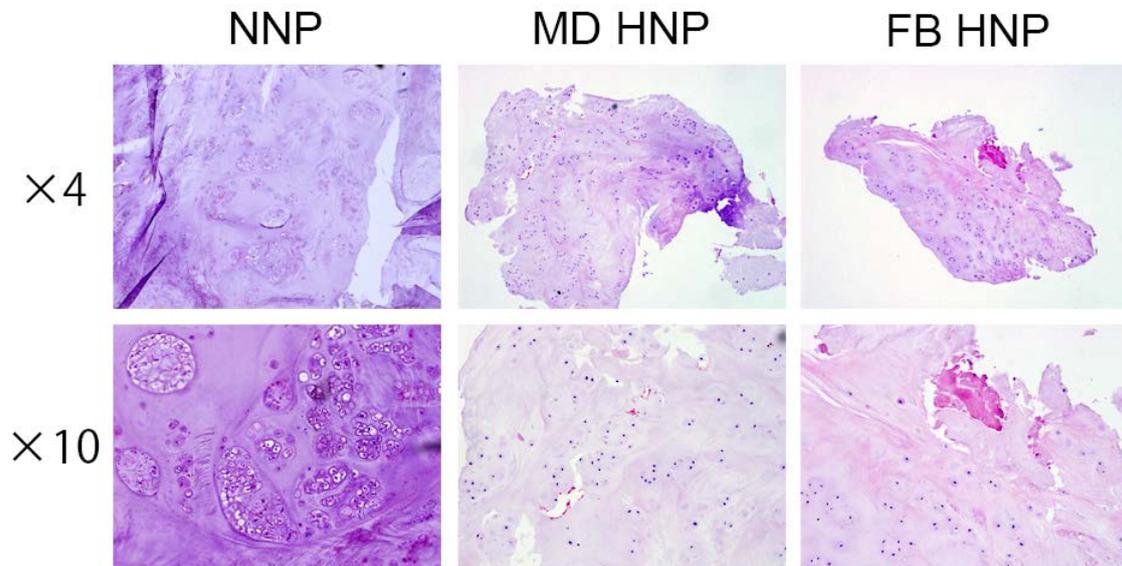


Figure1 Histological analysis of NNP and HNP using Haematoxylin-Eosin staining.

While clusters of notocordal cells and chondrocyte-like cells were evident in NNP, no clusters detected in HNP. Note the decrease of cell number in HNP.

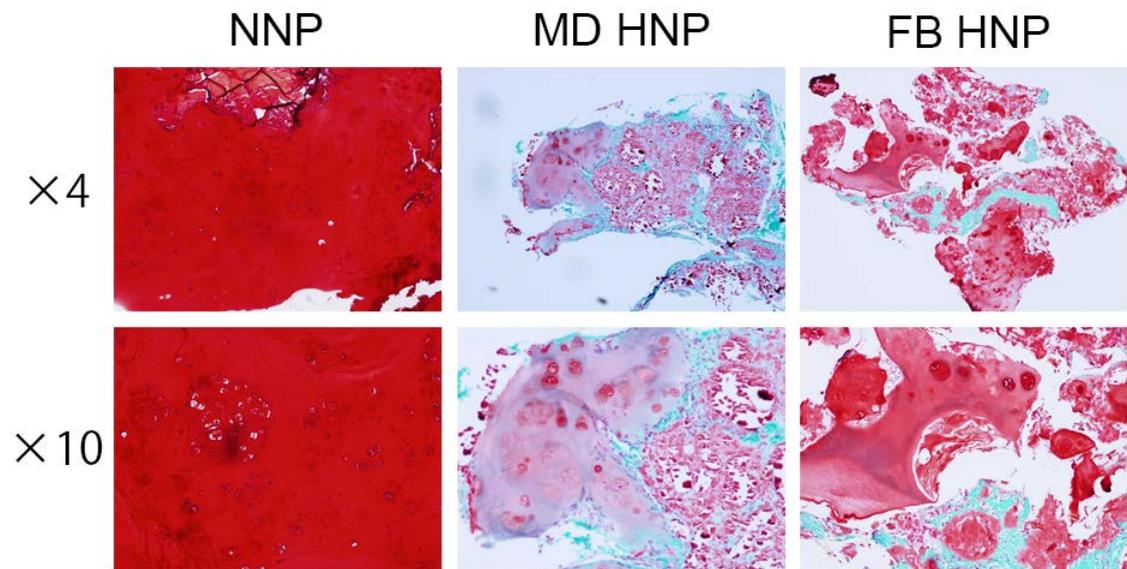


Figure.2 Histological analysis of NNP and HNP using Safranin-O/Fast green staining.

Proteoglycan content was diminished in HNP of MD compared with NNP. However, Safranin-O positive area was remained in HNP of FB.

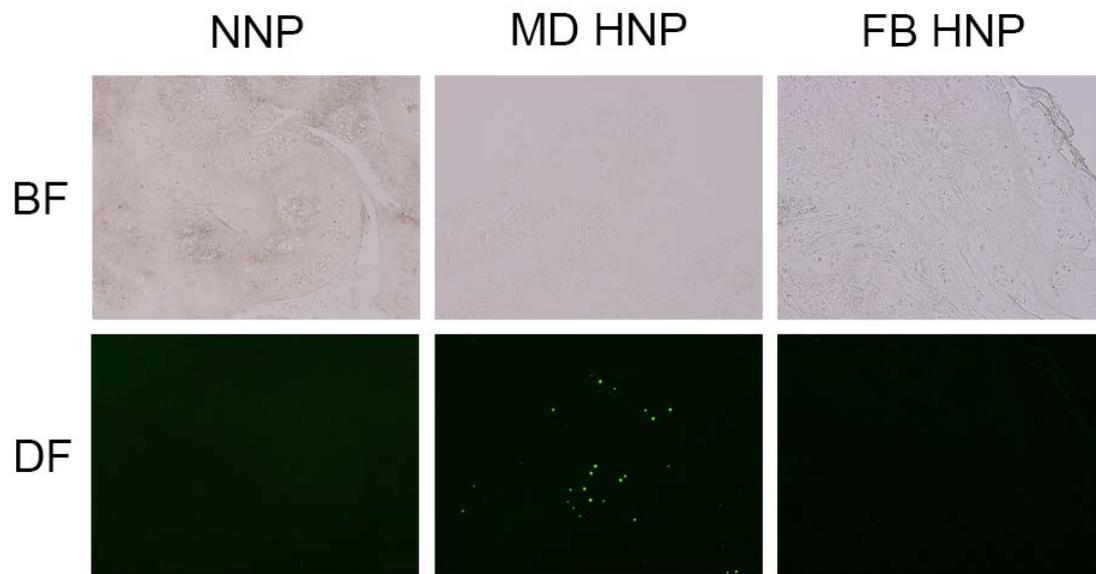


Figure.3 Analysis of apoptosis in TUNEL-stained NNP and HNP.

The number of TUNEL-positive cells was increased in HNP of MD compared with NNP and HNP of FB.

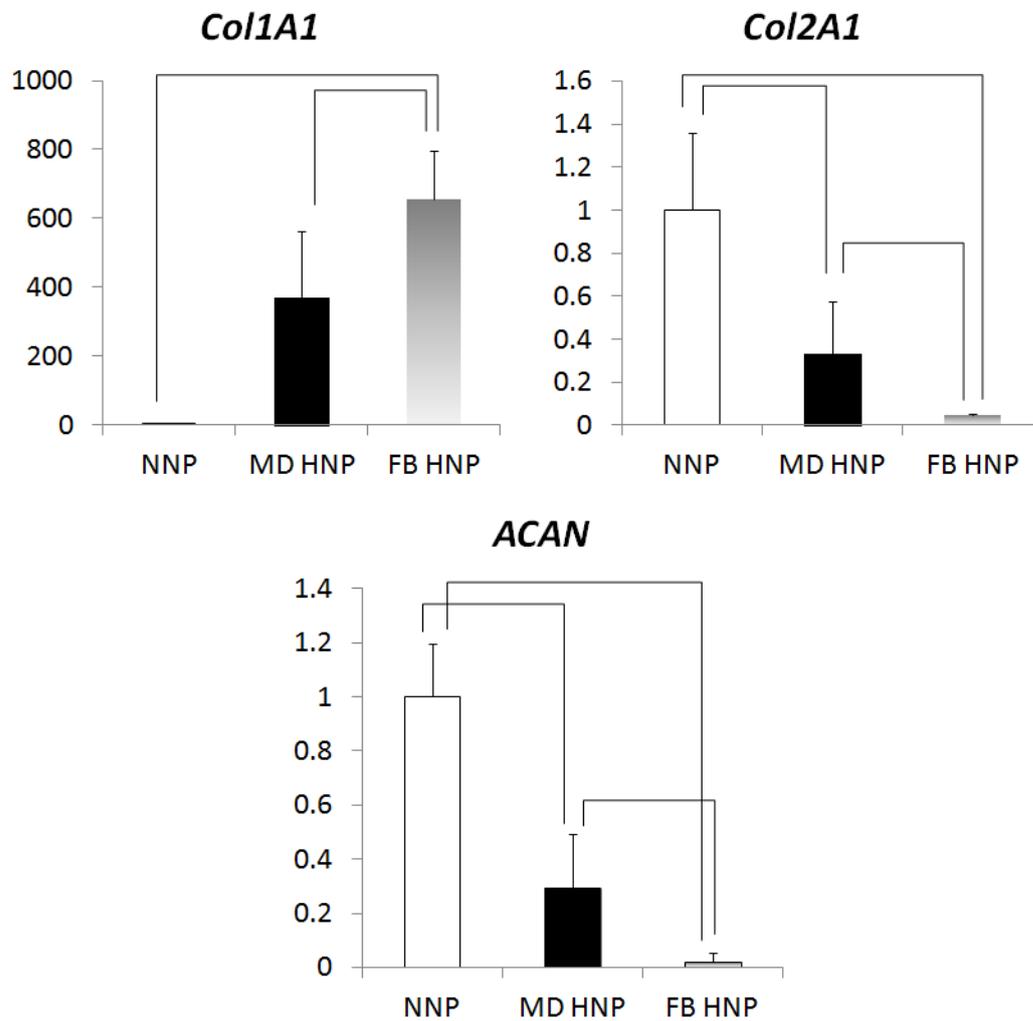


Figure.4

Levels of mRNA expression of *Col1A1*, *Col2A1* and *ACAN*.

The results show that mRNA expression of *Col1A1* increased in HNP of FB compared with HNP of MD. By contrast, the levels of *Col2A1* and *ACAN*, a marker of NP, decreased in HNP of FB compared with HNP of MD.

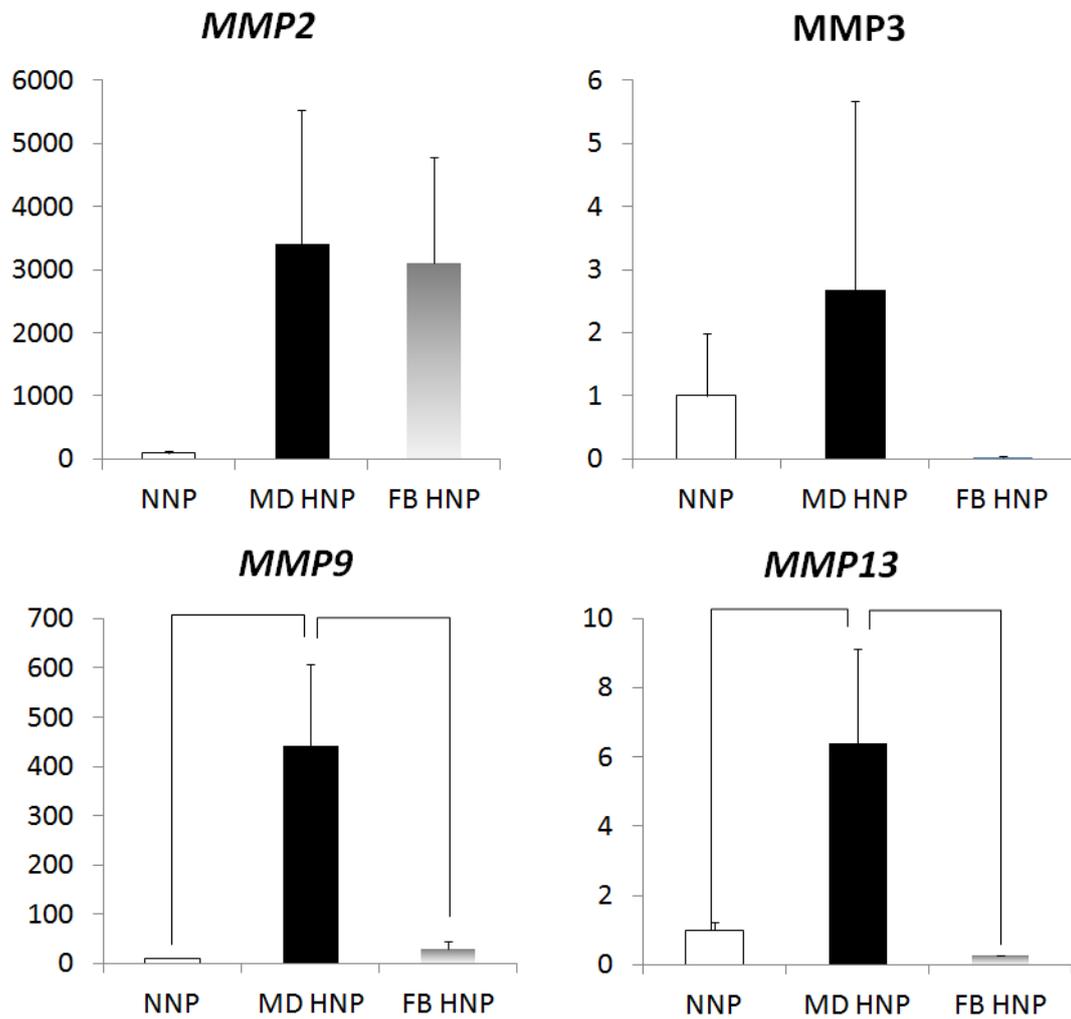


Figure.5

Levels of mRNA expression of catabolic cytokines in NNP and HNP.

In HNP of MD, *MMP9* and *MMP13* mRNA expression levels were elevated compared with NNP and HNP of FB.

However, no significant difference in *MMP2* and *MMP3* mRNA expression levels was found between MD and FB.

第 8 章 総括

T-L IVDH は犬で最も頻繁に診断治療される神経疾患である。

T-L IVDH の診断法、治療法、予後判定因子、合併症等について数多くの報告があるが、多くの報告でサンプル数が少なく、また、それぞれ報告で画像診断法や外科的アプローチが違い、様々な予後判定因子を使用している等の理由で、報告間の成績を比較することは容易ではない。特に治療効果の予後判定因子として最も重要な深部痛覚の厳密な評価法については、研究者間で統一されていない。深部痛覚の不完全な消失や片側の後肢のみでの消失といった左右非対称の場合の解釈について統一基準が無く、尾の深部痛覚を評価している研究報告は少なかった[13, 22, 25]。本研究では、深部痛覚の不完全な消失や左右非対称のものを神経学的グレード分類に組み込むことにより、神経学的グレードが曖昧な症例の誤った評価を最小限とするよう、新たな神経学的グレード分類法を作成した。

第 2 章では新グレード分類法に基づいて分類した多数の症例群について、一定の方法での確定診断、一人の外科医による同一の治療と術後管理、長期追跡調査した点で過去にない有力な治験が得られた。

本研究では、深部痛覚が存在する G1～4b 症例のほとんど（97.7%）が歩行機能回復をした事を証明した。本研究における T-L IVDH に対する画像診断および治療精度の高さを示すとともに、特にこれまで曖昧であった深部痛覚の片側での消失や両後肢での消失で尾にのみが存在する症例などであっても、歩行機能回復の可能性が高い事が証明された。これは

術前の歩行機能に対する予後予測因子として深部痛覚の評価の重要性を再認識させるものである。過去の各研究報告で見られた深部痛覚消失症例の術後経過の結果が一致しない理由として、基準が一定していない深部痛覚の評価に基づく予後判定が行われてきた可能性を指摘した。

G1～4b 症例群の全グレードにおいて、歩行機能回復症例にU I、F I等の合併症起こりうることを示した。また、各グレード間のT T A、U I、F I等の項目の比較のいくつかで有意差を証明できたことは、深部痛覚の有無以外の神経学的グレード分類の有用性を示す結果となった。これまで、深部痛覚の存在する軽度～中等度の T-L IVDH 症例において、治療適期について明確な指標は無かったが、本研究では、より軽症で外科治療を実施するメリットを示すことができた。今後、様々な診断および治療方法論を比較評価する際の基礎材料となると考えられる。

術後に深部痛覚の回復が認められない症例における長期経過を調査した研究は過去にはほとんどないが、本研究において一部の症例に歩行機能の回復が認められる事が示された。この内容は今後、脊損患者に対するリハビリテーションなどの補助療法や脊髄再生医療などの研究の基礎的材料になると考えられる。さらに本研究で認められた様々な周術期および長期合併症の記録はT-L IVDH の治療の発展に大いに貢献するものであると考えられた。

第3章 T-L IVDH は適切に診断し治療することで極めて高い精度で歩行機能の回復が期待

できる疾患であるが、ヘルニアを起こしうる椎間板は複数存在する為に、歩行機能回復後の T-L IVDH 再発は深刻な問題である。軟骨異栄養性犬種の T-L IVDE の再発を予防する可能性のある治療法として PF が古くから知られるが、その効果を証明し、関連するリスクの詳細を記述する報告はこれまで無く、その是非については長い間議論されてきた。

T-L IVDE 再発を予防する PF の効果を評価する為には、手術後に歩行機能を回復した多くの症例に対する長期間の追跡調査が必要である。また PF の方法、部位、術者の技術的レベルがその効果を左右する為に厳密な算入基準が必要である。第 2 章では、多数の軟骨異栄養性犬種の T-L IVDE 症例に対し、神経外科の訓練を受け、経験を積んだ 1 人の外科医（著者）による 1 度目の片側椎弓切除術と PF が成功し歩行機能を回復し、1 年以上の追跡調査が可能であった症例群での T-L IVDE 再発率を回顧的に評価した。本研究では SDE に対して 2 度目の手術を実施した症例の割合は 2.4% と過去の報告と比較して低く、PF を行っていない椎間板は、PF を行った椎間板に対して 26.2 倍、SDE 発生率が高いことを示した(95%信頼区間:3.4, 203.4; $P < .001$)。更に PF に関連するリスクは最小限であることを示した。PF は椎間板物質のさらなる逸脱を防ぐ安全で有効な手技であり、軟骨異栄養性犬種における T-L IVDE の再発を防止するために、初回の脊髄減圧術と同時に逸脱好発部位に対して実施すべきと結論付けた。

第 4 章では、G2~3 の T-L 脊髄障害に対し、通常の脊髄造影検査や MR I 検査で圧迫病変を

診断できなかつた 11 例について、脊髓造影ストレス撮影により、ストレス下で限定的に圧迫が起こる椎間板関連動的圧迫を確定診断した。本病態の確定診断法として、ストレス撮影をしない MR I および脊髓造影法の限界点を指摘した。更に椎間板関連動的圧迫症例に対して片側椎弓切除術および椎体固定術が効果的治療法であると結論付けた。

第 5 章ではこれまで治療困難とされてきた短頭犬種に見られる先天性椎体奇形に関連する脊柱管狭窄、および椎体不安定症の症例に対する診断法、治療法について検討した。

椎骨奇形に関連する角変形、複数の脊髓の変位を伴う病変、らせん状構造を伴う脊椎などにおける脊髓圧迫病変の評価が MR I 等の断層撮影では困難であり、脊髓造影法が有用であることを示した。椎骨奇形に関連する動的圧迫の検出、動的圧迫の範囲および椎体固定の理想的ポジションを把握するための脊髓造影ストレス撮影の重要性を示し、これらの病態の治療法として椎弓切除術および椎体固定術が効果的であることを示した。

第 6 章では T-L IVDE を最も起こしやすい MD と T-L IVDE の他、椎骨奇形に関連する脊髓障害を起こす FB について T-L IVDE 発症の相違点を評価した。FB は MD に比較して有意に椎骨奇形の発症が多く、FB での胸腰部と腰部での IVDE 部位の分布は MD とは異なっていた。FB では椎骨奇形部位での IVDE の発生はなく、更に背側弯症でない FB より、背側弯症の FB は腰部 IVDE を発症しやすかった。FB は MD に比較して優位に T-L IVDE の発

症が若齢で、雄で多く、G5における進行性脊髄軟化症の発症率が高かった。これは軟骨異栄養性犬種間でもIVDEの病態が違う事を示唆している。これらの相違の理由には、椎間板の変性変化の重症度の違い、椎体や椎間板の解剖学的構造の違いや背側弯症の影響が含まれる。これらの事柄を評価するためには、さらなる研究が必要である。

第7章では代表的軟骨異栄養性犬種であるMDおよびFBの椎間板変性における分子生物学的な相違点を評価する為、組織学的解析および遺伝子発現解析を用いて検討した。MDと比較して基質の分解の程度が低いFBの髄核では、基質の残存に加えて変性に伴う線維性組織の増生も起こると考えられることから、髄核組織自体の容積が増加し、椎間板ヘルニア発症に何らかの影響を与えていることが考えられた。

以上のように、本研究では新たに設定したグレード分類法に基づいて分類した多数のT-LIVDH症例群を用いた、診断法、治療法、予後判定因子および合併症に関する回顧的調査に始まり、その再発率および予防的造窓術の有用性に関する検討を行い、次いで椎間板関連動的圧迫症例に対するストレス撮影を併用した脊髄造影検査ならびに椎体固定術を併用した片側椎弓切除術による減圧の有用性に関する検討を行った。さらには先天性椎体奇形に関連する脊柱管狭窄、および椎体不安定症の症例に対する診断法および治療法に関する検討、加えてMDとFBにおけるT-LIVDE発症の疫学的な相違点に関する調査を行い、最後

に分子生物学的な手法を用いて MD および FB の髄核変性の相違点に関する検討を行った。

今回の研究によって得られた結果は、軟骨異栄養性犬種の胸腰部椎間板疾患および関連疾

患の診断法ならびに外科的治療の発展に大いに貢献するものであると考えられた。

謝辞

本研究を行うに際してご指導とご鞭撻を賜りました、日本獣医生命科学大学、獣医外科学教室、多川政弘名誉教授、原康教授、獣医放射線学教室、織間博光名誉教授、そして統計処理のご指導を賜りました家畜飼養学教室、吉田達行准教授に深甚なる謝意を表します。

本研究を発展させるにあたり、10年以上の研究期間を通して、患者の管理、診断、治療、追跡調査、研究データの管理などをして頂いた相川動物医療センター歴代スタッフ、そして多くの症例をご提供頂いた全国の動物病院の先生方に深く感謝いたします。最後に獣医神経外科医としての哲学と技術をご教授いただいた Nicholas J H Sharp 教授、英文原稿を作成するにあたりご指導頂いた Karen R Munana 教授に深く感謝いたします。

Reference

- [1] Hansen HJ. A pathologic-anatomical interpretation of disc degeneration in dogs. *Acta Orthop Scand* 1951;20:280–293.
- [2] Hansen HJ. A pathologic-anatomical study on disc degeneration in dogs, with special reference to the so-called enchondrosis intervertebralis. *Acta Orthop Scand Suppl* 1952;(11):1–117.
- [3] Hansen HJ. Comparative views of the pathology of disk degeneration in animals. *Lab Invest* 1959;8:1242–1265.
- [4] Goggin JE, Li AS, Franti CE. Canine intervertebral disk disease: characterization by age, sex, breed, and anatomic site of involvement. *Am J Vet Res* 1970;31:1687–1692.
- [5] Priester WA. Canine intervertebral disc disease-occurrence by age, breed, and sex among 8,117 cases. *Theriogenology* 1976;6:293–303.
- [6] Hoerlein BF. Intervertebral disc protrusions in the dog. I. Incidence and pathological lesions. *Am J Vet Res* 1953;14:260–269.
- [7] Levine JM, Levine GJ, Kerwin SC, et al. Association between various physical factors and acute thoracolumbar intervertebral disk extrusion or protrusion in Dachshunds. *J Am Vet Med Assoc* 2006;229:370–375.
- [8] Macias C, McKee WM, May C, et al. Thoracolumbar disc disease in large dogs: a study of

99 cases. *J Small Anim Pract* 2002;43:439–446.

[9] Cudia SP, Duval JM. Thoracolumbar intervertebral disk disease in large, nonchondrodystrophic dogs: a retrospective study. *J Am Anim Hosp Assoc* 1997;33:456–460.

[10] Davis JV, Sharp NJH. A comparison of conservative treatment and fenestration for thoracolumbar intervertebral disc disease in the dog. *J Small Anim Pract* 1984;24:721–729.

[11] Dhupa S, Glickman N, Waters DJ. Reoperative neurosurgery in dogs with thoracolumbar disc disease. *Vet Surg* 1999;28:421–428.

[12] Brisson BA, Moffatt SL, Swayne SL, et al. Recurrence of thoracolumbar intervertebral disk extrusion in chondrodystrophic dogs after surgical decompression with or without prophylactic fenestration: 265 cases (1995–1999). *J Am Vet Med Assoc* 2004;224:1808–1814.

[13] Scott HW, McKee WM. Laminectomy for 34 dogs with thoracolumbar intervertebral disc disease and loss of deep pain perception. *J Small Anim Pract* 1999;40:417–422.

[14] Ferreira AJA, Correia JHD, Jaggy A. Thoracolumbar disc disease in 71 paraplegic dogs: influence of rate of onset and duration of clinical signs on treatment results. *J Small Anim Pract* 2002;43:158–163.

[15] Davis GJ, Brown DC. Prognostic indicators for time to ambulation after surgical decompression in nonambulatory dogs with acute thoracolumbar disk extrusions: 112 cases. *Vet Surg* 2002;31:513–518.

- [16] McKee WM. A comparison of hemilaminectomy (with concomitant disc fenestration) and dorsal laminectomy for the treatment of thoracolumbar disc protrusion in dogs. *Vet Rec* 1992;130:296–300.
- [17] Redding RW. Laminectomy in the dog. *Am J Vet Res* 1951;12:123–128.
- [18] Black AP. Lateral spinal decompression in the dog: a review of 39 cases. *J Small Anim Pract* 1988;29:581–588.
- [19] Prata RG. Neurosurgical treatment of thoracolumbar disks: the rationale and value of laminectomy with concomitant disk removal. *J Am Anim Hosp Assoc* 1981;17:17–26.
- [20] Olby N, Levine J, Harris T, et al. Long-term functional outcome of dogs with severe injuries of the thoracolumbar spinal cord: 87 cases (1996–2001). *J Am Vet Med Assoc* 2003;222:762–769.
- [21] Ruddle TL, Allen DA, Barnhart MD, et al. Outcome and prognostic factors in non-ambulatory Hansen type I intervertebral disc extrusions: 308 cases. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2006;19:29–34.
- [22] Duval J, Dewey C, Roberts R, et al. Spinal cord swelling as a myelographic indicator of prognosis: a retrospective study in dogs with intervertebral disc disease and loss of deep pain perception. *Vet Surg* 1996;25:6–12.
- [23] Ito D, Matsunaga S, Jeffery ND, et al. Prognostic value of magnetic resonance imaging in

dogs with paraplegia caused by thoracolumbar intervertebral disk extrusion: 77 cases

(2000–2003). *J Am Vet Med Assoc* 2005;227:1454–1460.

[24] Aikawa T, Fujita H, Kanazono S, et al. Long-term neurologic outcome of

hemilaminectomy and disk fenestration for treatment of dogs with thoracolumbar intervertebral

disk herniation: 831 cases (2000–2007). *J Am Vet Med Assoc* 2012; 41: 1617–1626.

[25] Aikawa T, Fujita H, Takahashi T, et al: Recurrent thoraco-lumbar intervertebral disc

extrusion after hemilaminectomy and concomitant prophylactic fenestration in 662

chondrodystrophic dogs. *Vet Surg* 2012;41:381-390

[26] Aikawa T, Shibata ,Sadahiro S: Hemilaminectomy and vertebral stabilization for

thoracolumbar intervertebral disc associated dynamic compression in 11 dogs. *Vet Comp*

Orthop Traumatol 2013;26(6):498-504.

[27] Aikawa T, Kanazono S, Yoshigae Y, et al: Vertebral Fusion using Positively Threaded

Profile Pins and Polymethylmethacrylate with or without Laminectomy for Spinal Canal

Stenosis and Vertebral Instability caused by Congenital Thoracic Vertebral Anomalies. *Vet Surg*

2007;36:432–441

[28] Aikawa T, Shibata M, M Asano et al: A Comparison of Thoracolumbar Intervertebral Disc

Extrusion in French Bulldogs and Dachshunds and Association with Congenital Vertebral Anomalies.

Vet Surg 2014;43(3):301-7.

- [29] Aikawa T, Iwata M, Aso Y, et al. Molecular differences in intervertebral disc degeneration between FB and Dachshunds. unpublished observations, 2013.
- [30] Levine JM, Ruaux CG, Bergman RL, et al. Matrix metalloproteinase-9 activity in the cerebrospinal fluid and serum of dogs with acute spinal cord trauma from intervertebral disk disease. *Am J Vet Res* 2006;67:283–287.
- [31] Anderson SM, Lippincott CL, Gill PJ. Hemilaminectomy in dogs without deep pain perception. *Calif Vet* 1991;45:24–28.
- [32] Amsellem PM, Toombs JP, Laverty PH, et al. Loss of deep pain sensation following thoracolumbar intervertebral disk herniation in dogs: pathophysiology. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2003;25:256–264.
- [33] Amsellem PM, Toombs JP, Laverty PH, et al. Loss of deep pain sensation following thoracolumbar intervertebral disk herniation in dogs: treatment and prognosis. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2003;25:266–274.
- [34] Lounghin CA, Dewey CW, Ringwood PB, et al. Effect of durotomy on functional outcome of dogs with type I thoracolumbar disc extrusion and absent deep pain perception. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2005;18:141–146.
- [35] Levine GJ, Levine JM, Budke CM, et al. Description and repeatability of a newly developed spinal cord injury scale for dogs. *Prev Vet Med* 2009;89:121–127.

- [36] Olby N, Harris T, Burr J, et al. Recovery of pelvic limb function in dogs following acute intervertebral disc herniations. *J Neurotrauma* 2004;21:49–59.
- [37] Stiffler KS, Stevenson MA, Sanchez S, et al. Prevalence and characterization of urinary tract infections in dogs with surgically treated type 1 thoracolumbar intervertebral disc extrusion. *Vet Surg* 2006;35:330–336.
- [38] Bush WW, Tiches DM, Kamrad C, et al. Functional outcome following hemilaminectomy without methylprednisolone sodium succinate for acute thoracolumbar disk disease in 51 nonambulatory dogs. *J Vet Emerg Crit Care* 2007;17:72–76.
- [39] Cerda-Gonzalez S, Olby NJ. Fecal incontinence associated with epidural spinal hematoma and intervertebral disk extrusion in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 2006;228:230–235.
- [40] Downes CJ, Gemmill TJ, Gibbons SE, et al. Hemilaminectomy and vertebral stabilisation for the treatment of thoracolumbar disc protrusion in 28 dogs. *J Small Anim Pract* 2009;50:525–535.
- [41] Muir P, Johnson KA, Manley PA, et al. Comparison of hemilaminectomy and dorsal laminectomy for thoracolumbar intervertebral disc extrusion in Dachshunds. *J Small Anim Pract* 1995;36:360–367.
- [42] Daniel WW. The chi-square distribution and the analysis of frequencies. In: *Biostatistics—a foundation for analysis in the health sciences*. 8th ed. Hoboken, NJ: John Wiley

& Sons Inc, 2005;160–166.

[43] De Lahunta A. *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1983;166–174.

[44] De Lahunta A, Glass NM, Kent M. *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2009;234.

[45] Barone G, Ziemer LS, Shofer FS, et al. Risk factors associated with development of seizures after use of iohexol for myelography in dogs: 182 cases (1998). *J Am Vet Med Assoc* 2002;220:1499–1502.

[46] Kirberger RM, Wrigley RH. Myelography in the dog: review of patients with contrast medium in the central canal. *Vet Radiol Ultrasound* 1993;34:253–258.

[47] Bregman BS, Kunkel-Bagden E, Reier PJ, et al. Recovery of function after spinal cord injury: mechanisms underlying transplant-mediated recovery of function differ after spinal cord injury in newborn and adult rats. *Exp Neurol* 1993;123:3–16.

[48] McClellan AD. Spinal cord injury: lessons from locomotor recovery and axonal regeneration in lower vertebrates. *Neuroscientist* 1998;4:250–263.

[49] Barbeau H, Rossignol S. Recovery of locomotion after chronic spinalization in the adult cat. *Brain Res* 1987;412:84–95.

[50] Roy RR, Hodgson JA, Lauret SD, et al. Chronic spinal cord injured cats: surgical

procedures and management. *Lab Anim Sci* 1992;42:335–343.

[51] Belanger M, Drew T, Provencher J, et al. A comparison of treadmill locomotion in adult cats before and after spinal transection. *J Neurophysiol* 1996;76:471–491.

[52] Handa Y, Naito A, Watanabe S, et al. Functional recovery of locomotive behavior in the adult spinal dog. *Tohoku J Exp Med* 1986;148:373–384.

[53] Coates JR, March PA, Oglesbee M, et al. Clinical characterization of a familial degenerative myelopathy in Pembroke Welsh Corgi dogs. *J Vet Intern Med* 2007;21:1323–1331.

[54] Coates JR, Wininger FA. Canine degenerative myelopathy. *Vet Clin Small Anim* 2010;40:929–950.

[55] Moissonnier P, Meheust P, Carozzo C. Thoracolumbar lateral corpectomy for treatment of chronic disk herniation: technique description and use in 15 dogs. *Vet Surg* 2004;33:620–628.

[56] Sharp NJH, Wheeler SJ. Thoracolumbar disc disease. In: Sharp NJH, Wheeler SJ, eds. *Small animal spinal disorders—diagnosis and surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005;121–160.

[57] Lynch AC, Wong C, Anthony A, et al. Bowel dysfunction following spinal cord injury: a description of bowel function in a spinal cord-injured population and comparison with age and gender matched controls. *Spinal Cord* 2000;38:717–723.

[58] Lynch AC, Anthony A, Dobbs BR, et al. Anorectal physiology following spinal cord injury.

Spinal Cord 2000;38:573–580.

[59] Dewey CW. Myelopathies: disorders of the spinal cord. In: Dewey CW, ed. *A practical*

guide to canine and feline neurology. 2nd ed. Ames, Iowa: Blackwell Publishing Co,

2008;323–388.

[60] Sum WM, Read NW, Donnerlly CT. Anorectal function in incontinent patients with

cerebrospinal disease. *Gastroenterology* 1990;99:1372–1379.

[61] Sherman J, Olby NJ. Nursing and rehabilitation of the neurological patient. In: Platt SR,

Olby NJ, eds. *BSAVA manual of canine and feline neurology*. 3rd ed. Quedgeley, Gloucester,

England: British Small Animal Veterinary Association, 2004;394–407.

[62] Olby NJ, De Risio L, Muñana KR, et al. Development of a functional scoring system in

dogs with acute spinal cord injuries. *Am J Vet Res* 2001;62:1624–1628.

[63] Levine JM, Fosgate GT. Medical record-derived functional assessments of spinal cord

injury. *J Small Anim Pract* 2009;50,507–508.

[64] Braund KG, Ghosh P, Taylor TK, et al: Morphological studies of the canine intervertebral

disc. The assignment of the beagle to the achondroplastic classification. *Res Vet Sci*

1975;19:167–172

[65] Mann FA, Wagner-Mann CC, Dunphy ED, et al: Recurrence rate of presumed

thoracolumbar intervertebral disc disease in ambulatory dogs with spinal hyperpathia treated with anti-inflammatory drugs: 78 cases (1997–2000). *J Vet Emerg Crit Care* 2007;17:53–60

[66] Bray JP, Burbridge HM: The canine intervertebral disk. Part two: degenerative changes-nonchondrodystrophic versus chondrodystrophic disks. *J Am AnimHosp Assoc* 1998;34:135–144

[67] Funkquist B: Investigations of the therapeutic and prophylactic effects of disc evacuation in cases of thoracolumbar herniated discs in dogs. *Acta Vet Scand* 1978;19:441–457

[68] Knapp DW, Pope ER, Hewett JE, et al: A retrospective study of thoracolumbar disk fenestration in dogs using a ventral approach: 160 cases (1976 to 1986). *J Am AnimHosp Assoc* 1990;26:543–549

[69] Levine SH, Caywood DD: Recurrence of neurological deficits in dogs treated for thoracolumbar disk disease. *J Am Anim Hosp Assoc* 1984;20:889–894

[70] Funkquist B: Decompressive laminectomy in thoraco-lumbar disc protrusion with paraplegia in the dog. *J Small Anim Pract* 1970;11:445–451

[71] Brown NO, Helpherey ML, Prata RG: Thoracolumbar disk disease in the dog: a retrospective analysis of 187 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1977;13:665–672

[72] Fingerroth JM: Fenestration: pros and cons. *Probl Vet Med* 1989;1:445–466

[73] Forterre F, Konar M, Spreng D, et al: Influence of intervertebral disc fenestration at the

herniation site in association with hemilaminectomy on recurrence in chondrodystrophic dogs with thoracolumbar disc disease: a prospective MRI study. *Vet Surg* 2008;37:399–405

[74] Forterre F, Dickomeit M, Senn D, et al: Microfenestration using the CUSA excel ultrasonic aspiration system in chondrodystrophic dogs with thoracolumbar disk extrusion: a descriptive cadaveric and clinical study. *Vet Surg* 2011;40:34–39

[75] Scott HW: Hemilaminectomy for the treatment of thoracolumbar disc disease in the dog: a follow-up study of 40 cases. *J Small Anim Pract* 1997;38:488–494

[76] Bartels KE, Creed JE, Yturraspe DJ: Complications associated with the dorsolateral muscle-separating approach for thoracolumbar disk fenestration in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1983;183:1081–1083

[77] Oliver JE, Lorenz MD, Kornegay JN: Pelvic limb paresis, paralysis or ataxia, in Oliver JE, Lorenz MD, Kornegay JN (eds): *Handbook of veterinary neurology* (ed 3). Philadelphia, PA, Saunders, 1997, pp 129–172

[78] Mayhew PD, McLear R, Ziemer LS, et al: Risk factors for recurrence of clinical signs associated with thoracolumbar intervertebral disk herniation in dogs: 229 cases (1994–2000). *J Am VetMed Assoc* 2004;225:1231–1236

[79] Smith JD, Newell SM, Budsberg SC, et al: Incidence of contralateral versus ipsilateral neurological signs associated with lateralised Hansen type I disc extrusion. *J Small Anim Pract*

1997;38:495–497

[80] Toombs JP, Waters DJ: Intervertebral disc disease, in Slatter D (ed): *Textbook of small animal surgery* (ed 3). Philadelphia, PA, Saunders, 2003, pp 1193–1209

[81] Coates JR: Paraparesis, in Platt SR, Olby NJ (eds): *British Small Animal Veterinary Association manual of canine and feline neurology* (ed 3). Gloucester, British Small Animal Veterinary Association, 2004, pp 237–264

[82] Shore A, Cechner PE, Cantwell HD, et al: Structural changes in thoracolumbar disks following lateral fenestration—a study of the radiographic, histologic, and histochemical changes in the chondrodystrophic dog. *Vet Surg* 1985;14:117–123

[83] Shire PK, Waldron DR, Hedlund CS, et al: A biomechanical study of rotational instability in unaltered and surgically altered canine thoracolumbar vertebral motion units. *Progr Vet Neurol* 1991;2:6–14

[84] Schulz KS, Waldron DR, Grant JW, et al: Biomechanics of the thoracolumbar vertebral column of dogs during lateral bending. *Am J Vet Res* 1996;57:1228–1232

[85] Yovich JC, Read R, Eger C: Modified lateral spinal decompression in 61 dogs with thoracolumbar disc protrusion. *J Small Anim Pract* 1994;35:351–356

[86] Corse RM, Renberg CW, Friis EA: In vitro evaluation of biomechanical effects of multiple hemilaminectomies on the canine lumbar vertebral column. *Am J Vet Res* 2003;64:1139–1145

- [87] Tanaka N, An HS, Lim TH, et al. The relationship between disc degeneration and flexibility of the lumbar spine. *Spine J* 2001; 1: 47–56.
- [88] Urban JPG, McMullin JF. Swelling pressure of the intervertebral discs: influence of age, spinal level, composition, and degeneration. *Spine* 1988; 13: 179–187.
- [89] Farfan HF, Gracovetsky S. The nature of instability. *Spine* 1984; 9: 714–719.
- [90] Gertzbein SD, Seligman J, Holtby R, et al. Centrode patterns and segmental instability in degenerative disc disease. *Spine* 1985; 10: 257–261.
- [91] Panjabi MM, White AA III. Physical Properties and Functional Biomechanics. In: *Clinical Biomechanics of the Spine*. 1st ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1978. pg. 1–17.
- [92] Bray JP, Burbidge HM. The canine intervertebral disk part two: degenerative changes—nonchondrodystrophoid versus chondrodystrophoid disks. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998; 34: 135–144.
- [93] Besalti O, Pekcan Z, Sirin YS, et al. Magnetic resonance imaging findings in dogs with thoracolumbar intervertebral disk disease: 69 cases (1997–2005). *J Am Vet Med Assoc* 2006; 228: 902–908.
- [94] Axelsson P, Karlsson BS. Intervertebral mobility in the progressive degenerative process. A radiostereometric analysis. *Eur Spine J* 2004; 13: 567–572.
- [95] Kaneri T, Sasani M, Oktenoglu T, et al. Dynamic stabilization of the spine: a new

classification system. *Turk Neurosurg* 2010; 20: 205–215.

[96] Harrington PR. The history and development of Harrington instrumentation. *Clin Orthop Relat Res* 1973; 93: 110–112.

[97] Stigen O. Calcification of intervertebral discs in the dachshund. A radiographic study of 327 young dogs. *Acta Vet Scand* 1991; 32: 197–203.

[98] Forsythe WB, Ghoshal NG. Innervation of the canine thoracolumbar vertebral column. *Anat Rec* 1984; 208: 57–63.

[99] McKee WM, Downes CJ. Vertebral stabilization and selective decompression for the management of triple thoracolumbar disc protrusions. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 536–539.

[100] Werner T, McNicholas WT, Kim J, et al. Aplastic articular facets in a dog with intervertebral disk rupture of the 12th to 13th thoracic vertebral space. *J Am Anim Hosp Assoc* 2004; 40: 490–494.

[101] da Costa RC, Parent J, Dobson H, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and myelography in 18 Dorbermann Pinscher dogs with cervical spondylomyelopathy. *Vet Radiol Ultrasound* 2006; 47: 523–531.

[102] Cauzinille L, Kornegay JN. Fibrocartilaginous embolism of the spinal cord in dogs: Review of 36 histologically confirmed cases and retrospective study of 26 suspected cases. *J Vet Intern Med* 1996; 10: 241–245.

- [103] Funkquist B. Thoraco-lumbar disk protrusion with severe cord compression in the dog. 1. Clinical and pathoanatomic observations with special reference to the rate of development of the symptoms of motor loss. *Acta Vet Scand* 1962; 3: 256–274.
- [104] Besalti O, Ozak A, Pekcan Z, et al. The role of extruded disk material in thoracolumbar intervertebral disk disease: A retrospective study in 40 dogs. *Can Vet J* 2005; 46: 814–820.
- [105] Park P, Garton HJ, Gala VC, et al. Adjacent segment disease after lumbar or lumbosacral fusion: review of the literature. *Spine* 2004; 29: 1938–1944.
- [106] Ettinger SJ, Feldman EC (eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (ed 6). St. Louis, MO, Elsevier Saunders, 2005, pp 855–856
- [107] Aikawa T: Surgical management of vertebral deformity in three dogs. *Companion Anim Pract (Japanese Literature)* 16:39–44, 2001
- [108] Sharp NJH, Wheeler SJ: *Small Animal Spinal Cord Disorders* (ed 2). Philadelphia, PA, Elsevier Mosby, 2005, pp 60–61, 299, 321–322
- [109] Philips MF, Dormans J, Drummond D, et al: Progressive congenital kyphosis: report of five cases and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 26:130–143, 1997
- [110] Hughes LO, McCarthy RE, Glasier CM: Segmental spinal dysgenesis: a report of three cases. *J Pediatr Orthop* 18:227–232, 1998
- [111] Shapiro J, Herring J: Congenital vertebral displacement. *J Bone Jt Surg* 75-A:656–662,

1993

[112] Zeller RD, Ghanem I, Dubousset J: The congenital dislocated spine. *Spine* 21:1235–1240,

1996

[113] McMaster MJ, Singh H: The surgical management of congenital kyphosis and

kyphoscoliosis. *Spine* 26:2146–2155, 2001

[114] Kim YJ, Otsuka NY, Flynn JM, et al: Surgical treatment of congenital kyphosis. *Spine*

26:2251–2257, 2001

[115] Bailey CS, Morgan JP: Congenital spinal malformations. *Vet Clin North Am*

22:985–1015, 1992

[116] Shell LG, Carrig CB, Sponenberg DP, et al: Spinal dysraphism, hemivertebra, and

stenosis of the spinal canal in a rottweiler puppy. *J Am Anim Hosp Assoc* 24:341–344, 1988

[117] Coates JR, Kline KL: Congenital and inherited neurologic disorders in dogs and cats, in

Bonagura JD, Kirk RW (eds): *Kirk's Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice*.

Philadelphia, PA, Saunders, 1995, p 1111

[118] Colter SB: Congenital anomalies of the spine, in Bojrab MJ (ed): *Disease Mechanisms in*

Small Animal Surgery. Philadelphia, PA, Lea & Febiger, 1993, p 950

[119] Govett PD, Olby NJ, Marcellin-Little DJ, et al: Stabilisation of scoliosis in two koi

(*Cyprinus carpio*). *Vet Rec* 155:115–119, 2004

[120] Heary RF, Bono CM: Sagittal plane deformity in the thoracic spine, in Batjer HH, Loftus CM (eds): Textbook of Neurological Surgery. Philadelphia, PA, LippincottWilliams & Wilkins, 2003, pp 1916–1921

[121] McMaster MJ, Singh H: Natural history of congenital kyphosis and kyphoscoliosis. *J Bone Jt Surg Am* 81:1367–1383, 1999

[122] Shimode M, Kojima T, Sowa K: Spinal wedge osteotomy by a single posterior approach for correction of severe and rigid kyphosis or kyphoscoliosis. *Spine* 27:2260–2267, 2002

[123] Kawahara N, Tomita K, Baba H, et al: Closing–opening wedge osteotomy to correct angular kyphotic deformity by a single posterior approach. *Spine* 26:391–402, 2001

[124] Suk S, Kim JH, Kim WJ, et al: Posterior vertebral column resection for severe spinal deformities. *Spine* 27:2374–2382, 2002

[125] Evans HE (ed): Miller’s Anatomy of the Dog (ed 3). Philadelphia, PA, Saunders, 1993, pp 174–175

[126] Bollini G, Docquier PL, Viehweger E, et al: Lumbar hemivertebra resection. *J Bone Jt Surg Am* 88:1043–1052, 2006

[127] Lavelly JA, Vernau KM, Vernau W, et al: Spinal epidural empyema in seven dogs. *Vet Surg* 35:176–185, 2006

[128] Rigamonti D, Liem L, Sampath P, et al: Spinal epidural abscess: contemporary trends in

etiology, evaluation, and management. *Surg Neurol* 52:189–197, 1999

[129] Nomura H, Terada K, Kobara N, et al: Surgical treatment of congenital kyphosis associated with progressive spastic paralysis in an adult patient. *Neurol Med Chir* 46:313–317, 2006

[130] Bradford DS, Kahmann R: Lumbar kyphosis, tethered cord, and diplomyelia. A unique dysraphic condition. *Spine* 16:764–768, 1991

[131] McMaster MJ: Occult intraspinal anomalies and congenital scoliosis. *J Bone Jt Surg Am* 66:588–601, 1984

[132] Skeen TM, Olby NJ, Munana KR, et al: Spinal arachnoid cysts in 17 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 39:271–282, 2003

[133] Saraph VJ, Bach CM, Krismer M, et al: Evaluation of spinal fusion using autologous anterior strut grafts and posterior instrumentation for thoracic/thoracolumbar kyphosis. *Spine* 30:1594–1601, 2005

[134] Chang KW, Chen YY, Lin CC, et al: Closing wedge osteotomy versus opening wedge osteotomy in ankylosing spondylitis with thoracolumbar kyphotic deformity. *Spine* 30:1584–1593, 2005

[135] Braund KG, Ghosh P, Taylor TK, et al: Morphological studies of the canine intervertebral disc. The assignment of the beagle to the achondroplastic classification. *Res Vet Sci*

1975;19:167-172

[136] Brisson BA: Intervertebral disc disease. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract*

2010;40:829-858

[137] Oliver JE, Lorenz MD: Vertebral column malformations, In Oliver JE, Lorenz MD (eds):

Handbook of Veterinary Neurology (ed 2). Philadelphia, PA, Saunders, 1993, pp 157–160

[138] Westworth DR, Sturges BK: Congenital spinal malformations in small animals *Vet Clin*

North Am: Small Anim Pract 2010;40:951-982

[139] Morgan JP: Congenital anomalies of the vertebral column of the dog: a study of the

incidence and significance based on a radiographic and morphologic study. *J Am Vet Rad Soc*

1968;9:21–29

[140] Done SH, Drew RA, Robins GM, et al: Hemivertebrae in the dog: clinical and

pathological observations. *Vet Rec* 1975;96:313-317

[141] Jeffery ND, Smith PM, Talbot CE: Imaging findings and surgical treatment of

hemivertebrae in 3 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2007;230:532-536

[142] Ghosh P, Taylor TFK, Yarrol JM, et al: Genetic factors in the maturation of the canine

disc. *Res Vet Sci* 1975;19:304-311

[143] Dallman MJ, Moon ML, Giovannitti-Jensen A: Comparison of the width of the

intervertebral disk space and radiographic changes before and after intervertebral disk

fenestration in dogs. *Am J Vet Res* 1991;52:140-145

[144] Ball MU, McGuire JA, Swam SA, et al: Patterns of occurrence of disk disease among registered dachshunds. *J Am Vet Med Assoc* 1982;180:519-522

[145] Jensen VF, Christensen KA: Inheritance of Disc Calcification in the Dachshund. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2000;47:331-340

[146] Jezyk PF: Constitutional disorders in the dog and cat, In Newton CHD, DM Nunamaker (eds): *Textbook of Small Animal Orthopaedics*, Philadelphia, PA, Lippincott, 1985, pp 637-655

[147] Katsumata N, Mikami S, Nagashima-Miyokawa A: Analysis of the FGFR3 gene in Japanese patients with achondroplasia and hypochondroplasia. *Endocr J* 2000;47:121-124

[148] Schibler L, Gibbs L, Benoist-Lasselin C, et al: New Insight on FGFR3-Related Chondrodysplasias Molecular Physiopathology Revealed by Human Chondrocyte Gene Expression Profiling. *PLoS ONE* 2009;4:e7633

[149] Itoh H, Hara Y, Tagawa M. et al. Runx2 expression correlates with the degree of disc aging: a comparison between Magnetic Resonance Imaging and Runx2 expression. *Am J Vet Res* 2012;73:1553–1559.

[150] Lavelly JA, Vernau KM, Vernau W, et al: Spinal epidural empyema in seven dogs. *Vet Surg* 2006;35:176-185

[151] Rigamonti D, Liem L, Sampath P, et al: Spinal epidural abscess: contemporary trends in

etiology, evaluation, and management. *Surg Neurol* 1999;52:189–197

[152] De Decker S, Gielen IMVL, Duchateau L, et al: Intraobserver and interobserver agreement for results of low-field magnetic resonance imaging in dogs with and without clinical signs of disk-associated wobbler syndrome. *J Am Vet Med Assoc* 2011;238:74–80

[153] Bridwell KH.: Causes of sagittal spinal imbalance and assessment of the extent of needed correction. *Instr Course Lect.* 2006;55:567-575.

[154] Antoniou J, Steffen T, Nelson F, Winterbottom N, Hollander AP, et al. 1996. The human lumbar intervertebral disc: evidence for changes in the bio-synthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration. *J Clin Invest* 98: 996–1003.

[155] Oegema TR. 1993. Biochemistry of the intervertebral disc. *Clin Sports Med* 12:419–439.

[156] Horner HA, Roberts S, Bielby RC, Menage J, Evans H, et al. 2002. Cells from different regions of the intervertebral disc: effect of culture system on matrix expression and cell phenotype. *Spine* 27: 1018–1028.

[157] Aguiar DJ, Johnson SL, Oegema TR Jr. 1999. Notochordal cells interact with nucleus pulposus cells: Regulation of proteoglycan synthesis. *Exp Cell Res* 246:129–137.

[158] Gage ED. 1975. Incidence of clinical disc disease in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 11: 135–138.

- [159] Oegema TR Jr. 2002. The role of disc cell heterogeneity in determining disc biochemistry: A speculation. *Biochem Soc Trans* 30: 839–844.
- [160] Cappello R, Bird JL, Pfeiffer D, Bayliss MT, Dudhia J. 2006. Notochordal cell produce and assemble extracellular matrix in a distinct manner, which may be responsible for the maintenance of healthy nucleus pulposus. *Spine* 31: 873–882.
- [161] Sakai D, Nakai T, Mochida J, Alini M, Grad S. 2009. Differential phenotype of intervertebral disc cells microarray and immunohistochemical analysis of canine nucleus pulposus and annulus fibrosus. *Spine* 34: 1448–1456.
- [162] Sive JJ, Baird P, Jeziorski M, Watkins A, Hoyland JA, et al. 2002. Expression of chondrocyte markers by cells of normal and degenerate intervertebral discs. *Mol Pathol* 55: 91–97.
- [163] Denny HR. 1978. The lateral fenestration of canine thoracolumbar disc protrusions: a review of 30 cases. *J Small Anim Pract.* 19(5):259-66.
- [164] Gill PJ, Lippincott CL, Anderson SM. 1996. Dorsal laminectomy in the treatment of cervical intervertebral disk disease in small dogs: a retrospective study of 30 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 32(1):77-80.
- [165] Somerville ME, Anderson SM, Gill PJ, Kantrowitz BJ, Stowater JL. 2001. Accuracy of localization of cervical intervertebral disk extrusion or protrusion using survey radiography in

dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 37(6):563-72.

[166] Le Maitre CL, Pockert A, Buttle DJ, Freemont AJ, Hoyland JA. 2007. Matrix synthesis and degradation in human intervertebral disc degeneration. *Biochem Soc Trans* 35:652-5.

[167] Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. 2006. Human disc degeneration is associated with increased MMP 7 expression. *Biotech Histochem* 81:125-31.

[168] Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. 2004. Localization of degradative enzymes and their inhibitors in the degenerate human intervertebral disc. *J Pathol* 204:47-54.

[169] Haro H, Crawford HC, Fingleton B, MacDougall JR, Shinomiya K, Spengler DM, et al. 2000. Matrix metalloproteinase-3-dependent generation of a macrophage chemoattractant in a model of herniated disc resorption. *J Clin Invest* 105:133-41.

Studies on the diagnosis, surgical treatment and
outcome of the Thoraco-lumbar Intervertebral
Disc Herniation and its associated diseases

Summary of Doctoral Thesis

Takeshi Aikawa

Division of Veterinary Surgery, Department of Veterinary Science,

Faculty of Veterinary Medicine,

Nippon Veterinary and Life Science University

SUMMARY

Thoracolumbar intervertebral disc herniation (IVDH) is a common disorder of the vertebral column mainly seen in chondrodystrophic dogs. Surgical decompression and removal of the extruded disk material is a widely accepted treatment modality, especially for disk extrusion. Disk protrusion typically occurs in nonchondrodystrophic larger breeds at older ages with chronic onset, but either type of disk herniation can occur in any breed of dog. Although thoracolumbar IVDH in dogs is one of the extensively documented diseases in veterinary neurology, information regarding long-term outcome is still insufficient. The goal of the study reported here was to evaluate a long-term clinical outcome, precise diagnostic evaluation methods and surgical procedures for Thoracolumbar IVDH.

1. Long-term neurologic outcome of hemilaminectomy and disk fenestration for treatment of dogs with thoracolumbar intervertebral disk herniation.

Objective—To determine the proportion of dogs with thoracolumbar intervertebral disk herniation (IVDH) that successfully recovered following hemilaminectomy and fenestration, the time to ambulation (TTA) in affected dogs after surgery, and the frequency of urinary and fecal incontinence in recovered dogs and to document long-term complications.

Design—Retrospective case series.

Animals—831 dogs with thoracolumbar IVDH treated by hemilaminectomy and concomitant disk fenestration by the same surgeon.

Procedures—For all dogs, neurologic deficits before surgery had been assessed with a modified grading system. Dogs were reexamined after surgery over a period of 3 to 6 months, and follow-up evaluation was performed at > 12 months. The proportion of dogs that neurologically improved after surgery, TTA, and incidence of fecal or urinary incontinence in recovered dogs were compared among dogs with various grades of neurologic dysfunction before surgery.

Results—Of 831 dogs, 122 had unsuccessful outcomes and 709 had successful outcomes. Of 620 dogs with intact deep nociception before surgery, 606 (97.7%) were ambulatory

after surgery. Despite maintaining the ability to walk, 7 dogs were judged to have an unsuccessful outcome because the severity of ataxia did not improve. Of 211 paraplegic dogs with loss of deep nociception, 110 (52.1%) dogs became ambulatory after surgery. Long-term complications included incontinence, permanent neurologic deterioration, and self-mutilation. Dogs with paraplegia before surgery had a higher frequency of urinary or fecal incontinence, compared with dogs that were ambulatory.

Conclusions and Clinical Relevance—Prognosis for dogs with thoracolumbar IVDH that retain deep nociception in at least 1 of the pelvic limbs or tail before surgery was good.

2. Effectiveness of Prophylactic Fenestration with Hemilaminectomy for Thoraco-lumbar Intervertebral Disc Extrusion.

Objectives- To determine the incidence and the location of recurrent thoraco-lumbar intervertebral disc extrusion (T-L IVDE) in chondrodystrophic dogs after hemilaminectomy with prophylactic fenestration (PF) and to document PF related complications.

Study Design- Retrospective study.

Sample population- 793 chondrodystrophic dogs.

Methods- Medical records of dogs that recovered from first hemilaminectomy and concomitant PF with >12 months follow-up were reviewed. The rate of recurrent T-L IVDE in dogs that underwent a second surgery and dogs with clinical signs that improved without surgery were evaluated. The rate of second disc extrusion (SDE) within T11-L4 intervertebral discs was compared between the PF discs and non PF discs.

Results- T-L SDE were surgically confirmed in 15 dogs (2.3 %), 2-61 months after the first surgery. No dog had recurrence due to further extrusion at the initial extrusion site. Sixty-one dogs had neurological deficits that improved without surgery (mean follow-up: 43.1 months). The SDE occurred at a PF disc (n=1), adjacent to the PF discs (n=8), non-adjacent to the PF discs (n=6). The risk of SDE in non PF discs was 26.2 times higher than that in PF discs (95% CIs 3.4 to 203.4; $P < 0.001$). Major PF related complications included iatrogenic introduction of the disc material into the spinal canal (n=1), and vertebral subluxation or instability (n=3) at 1-88 months postoperatively.

Conclusion and clinical relevance- Performing PF at spaces predisposed to disc extrusion

significantly decreases the incidence of T-L IVDE recurrences. PF is a safe and effective treatment to prevent SDE in chondrodystrophic dogs.

3. Diagnostic Techniques and Surgical treatment for Thoracolumbar Intervertebral Disc Associated Dynamic Compression.

Objective: To describe the diagnostic findings, surgical technique and outcome in dogs with thoracolumbar intervertebral disc-associated dynamic compression.

Study Design: Retrospective case series.

Animals: Client owned dogs (n=11).

Methods: Medical records (2005–2010) of dogs with a stress myelographic diagnosis of spinal cord injury due to thoracolumbar intervertebral disc-associated dynamic compression with inconclusive compression in the neutral position that had hemilaminectomy and vertebral stabilisation were reviewed. Data on pre- and postoperative neurologic status, diagnostic findings, surgical techniques and outcomes were retrieved. Follow up clinical and radiographic evaluations were performed immediately, and approximately 1, 2, 6 months postoperatively, and at annual follow-up examinations.

Results: The stress myelography demonstrated distinct ventral dynamic compression due to bulging of the disc and additional dorsal compression due to infolding of the ligamentum flavum in some cases. The median percentage of post stress reduction in spinal cord height on lateral view was 18.0% (9.8-27.2%). All dogs recovered after surgery and remained ambulatory at follow up (median: 45 months, range: 7 to 94 months).

Conclusions and clinical Relevance: Thoracolumbar intervertebral disc degeneration may result in disc-associated dynamic compression. Stress myelography was an effective means of diagnosing this condition and hemilaminectomy with vertebral stabilisation was an effective treatment resulting in long term neurological improvement in all dogs.

4. Diagnostic Techniques and Surgical treatment for Spinal Canal Stenosis and Vertebral Instability caused by Congenital Thoracic Vertebral Anomalies.

Objective- To describe diagnostic findings, surgical technique and outcome in dogs with

thoracic spinal canal stenosis and vertebral instability secondary to congenital vertebral anomalies.

Study Design: Retrospective clinical study

Animals: Dogs (n=9) with thoracic spinal canal stenosis.

Methods: Medical records (1995 – 1996; 2000 - 2006) of 9 dogs with a myelographic diagnosis of spinal canal stenosis and/or vertebral instability secondary to congenital vertebral anomaly that were surgically managed by vertebral stabilization with or without laminectomy were reviewed. Data on pre- and postoperative neurologic status, diagnostic findings, surgical techniques and outcomes were retrieved. Follow up evaluations were performed at 1, 2, and 6 months. Long term outcome was assessed by means of clinical examination or owner telephone interviews.

Results- Spinal cord compression was confirmed by myelography and in 2 dogs, dynamic compression by stress myelography. Eight dogs regained the ability to ambulate postoperatively. One dog with a partial recovery regained voluntary movement but did not become ambulatory.

Conclusions: Spinal cord injury secondary to congenital vertebral anomaly may have a good outcome when treated by vertebral stabilization with or without laminectomy. Adequate stabilization of the vertebrae and improved neurologic outcome was achieved in most dogs.

Clinical Relevance: Vertebral stabilization using positively threaded profile pins and polymethylmethacrylate with or without laminectomy is an effective treatment for spinal canal stenosis and vertebral instability secondary to congenital thoracic vertebral anomalies.

5. A Comparison of Thoracolumbar Intervertebral Disc Extrusion in French Bulldogs and Dachshunds and Association with Congenital Vertebral Anomalies.

Objectives- To compare data for French Bulldogs and Dachshunds that had hemilaminectomy for thoracolumbar intervertebral disc extrusion (T-L IVDE) by 1 surgeon and to evaluate the association between IVDE and congenital vertebral anomalies.

Design- Retrospective case series

Animals- French Bulldogs (n=47) and 671 Dachshunds.

Methods- Age, gender, vertebral anomaly, kyphosis/kyphoscoliosis, IVDE site, non-recovery and progressive hemorrhagic myelomalacia development from grade 5 (paraplegia without deep

nociception) were compared between the 2 breeds.

Results-French Bulldogs were significantly younger ($P=.00001$), more likely to be male ($P=.023$), and more likely to have a congenital vertebral anomaly and kyphosis/kyphoscoliosis ($P<.00001$) than Dachshunds. The frequencies of French Bulldogs with IVDE within typical sites (T11-L3) were significantly lower ($P=.0005$) and within caudal sites (L3-L7) significantly higher ($P=.0001$) compared with Dachshunds. None of the French Bulldogs had IVDE within the kyphotic/kyphoscoliotic segment. The frequency of lumbar IVDE (L1-L5) in French Bulldogs with kyphosis/kyphoscoliosis was significantly higher ($P=.003$) compared with French Bulldogs without kyphosis/kyphoscoliosis. In grade 5 dogs, the risk of developing progressive hemorrhagic myelomalacia in French Bulldogs was significantly higher ($P=.03$) than in Dachshunds.

Conclusion - The distribution of IVDE site in French Bulldogs within the thoracolumbar and lumbar spine was different from Dachshunds. IVDE sites were not located at the sites of vertebral anomaly. French Bulldogs appeared to have T-L IVDE at younger ages, with higher male predisposition and higher risk of developing progressive hemorrhagic myelomalacia from grade 5 compared with Dachshunds.

6. A comparison of molecular mechanism of intervertebral disc degeneration between French Bulldogs and Dachshunds.

Objectives-Intervertebral disc degeneration (IVDD) has a significant impact on the quality of life. The nucleus pulposus (NP) in chondrodystrophic dog breeds (CDBs) is similar to that in humans, because the cells disappear with age and are replaced with fibrochondrocyte-like cells. IVDD develops within the first year of life in CDBs. We previously reported that French Bulldogs (FB) appeared to have thoracolumbar intervertebral disc extrusion (T-L IVDE) at younger ages with higher male predisposition and higher risk of developing progressive hemorrhagic myelomalacia from grade 5 as compared to Dachshunds. However, the molecular mechanism underlying age-related IVDD is yet to be ascertained. The aim of this study is to investigate the molecular differences in IVDD between FB and Dachshunds.

Methods- Herniated disc material (HNP) was collected from FB and Dachshunds that underwent surgical treatment for intervertebral disk herniation at the Aikawa Veterinary Medical

Center, Tokyo, Japan.

Results- Histological analysis showed a safranin O-positive area, and NP cells apoptosis was decreased in the HNP of FB as compare with that of Dachshunds. Real-time reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) showed increased mRNA expression of Type 1 collagen and decreased levels of Type 2 collagen, aggrecan, and matrix metalloprotease (MMPs) in the HNP of FB as compare with that of Dachshunds. **Conclusion-** These results suggest that a decrease in the degradation of extracellular matrix and an increase in production of fibrocartilage lead to total NP tissue volume increase in FB as compared with Dachshunds. This was considered to be the cause of early IVDH onset in FB.

In these study, we evaluated a long-term clinical outcome, precise diagnostic evaluation methods and surgical procedures for Thoracolumbar IVDH. Our results may contributes development of clinical management for Thoracolumbar IVDH.