

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 相川 武

提出された相川 武氏の学位論文について、平成 26 年 9 月 17 日、5 名の審査委員（原 康、高橋公正、河上栄一、小山秀一、藤田道郎）が最終試験を行った。論文審査の結果は以下の通りである。

相川 武氏の学位論文のテーマ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における診断法、外科治療、予後に関する研究であり、本論文は第一章（序論）に始まり、全部で七章で構成されている。

椎間板ヘルニア（Intervertebral disc herniation：IVDH）は犬に最も頻繁にみられる脊髄損傷性疾患であり、犬に発生するすべての疾患の約 2%を占める。犬の IVDH は椎間板変性機序の違いに基づいて、ダックスフンド、ビーグルなどの軟骨異栄養性犬種に好発するハンセン I 型ヘルニア、そして非軟骨異栄養性犬種に好発するハンセン II 型ヘルニアに分類される。また犬の IVDH の約 80%は胸腰椎接合部に発生し、胸腰部椎間板ヘルニア（Thoracolumbar IVDH：T-L IVDH）と呼ばれる。ハンセン I 型・T-L IVDH 罹患症例においては、変性髄核が脊髄に衝撃を与え、その後も持続的に圧迫することより、様々な程度の脊髄損傷が発生する。臨床的に脊髄障害の重症度は、神経学的検査所見（固有受容感覚、随意運動、そして深部痛覚の有無）に基づいて評価されている。本症に対しては一般的に外科的減圧術が有効な治療法として認識されている。しかしながら、T-L IVDH の診療において、術前の症例の神経学的重症度の判定法、さらに予防的造窓術の有効性などについては不明な点が少なくない。このような背景の中で、申請者は T-L IVDH とその関連疾患に対して、より最適な診断法そして治療法を確立することを目的として本研究を実施している。申請者の論文の研

究方法は、多数の臨床症例に対して申請者が考案した診断法そして治療法を実施し、その予後を評価することにより、その有効性を判断するという臨床的な手法を主に取り入れている。

序論においては、小動物臨床における犬の IVDH の病態の特徴や分類に触れている。

第 2 章では、T-L IVDH 罹患症例に対する外科治療後の予後を推測する上での術前の神経学的重症度分類の有用性について検討している。外科治療を実施した T-L IVDH 罹患犬 831 症例について犬種、年齢、発症部位、回復率、合併症、予後因子を評価している。本研究の中で、著者は独自の神経学的重症度分類法を提唱し、それに準じて分類された G1~4b の 97.7%の症例が術後に歩行機能が回復している。また歩行可能回復までの期間、尿失禁そして便失禁の有無については、重症度に基づいて分類された各群間において有意差が認められている。これらの成績より、今回、提唱した神経学的重症度分類法に基づいて術前の評価を行うことにより、術後の歩行可能回復までの期間や尿失禁、便失禁の発現率を予想可能であり、さらに神経学的重症度がより軽度な段階で外科治療を実施することの有効性を証明している。また術後に深部痛覚が回復しない症例の一部にも歩行機能が回復することも示している。

第 3 章では、軟骨異栄養性犬種の T-L IVDH の再発（Second Disc Extrusion : SDE）を予防することを目的とした予防的椎間板造窓術（Prophylactic fenestration : PF）の効果を評価している。T-L IVDH 罹患犬に対して 1 度目の片側椎弓切除術と PF を実施した後、歩行機能が回復した 662 症例を対象として、1 年以上の追跡調査した。その結果、PF を実施した症例群の SDE 発生率が 2.4%と過去の報告と比較して顕著に低いことを示しており、PF 未処置椎間板は PF 処置椎間板に対して 26.2 倍、SDE の発生率が高いことを明らかにしている。また同時に PF に関連するリスクは極めて低いこと（0.1%）を示している。

第 4 章では、脊髄造影単純撮影や MRI 検査で脊髄の圧迫病変を診断

できない、椎間部の不安定性に起因した椎間板関連動的圧迫について、11例の臨床症例を対象としてその診断法そして治療法について検討している。その結果、脊髄造影ストレス撮影により、限定的に起こる椎間板関連動的圧迫を確定診断することが可能であり、また治療として片側椎弓切除術および椎体固定術を実施することにより神経学的重症度は改善し、長期間（約4年）にわたりその状態が維持されることを示した。この成績より椎間部の不安定性に起因した椎間板関連動的圧迫を伴う症例に対する脊髄造影ストレス撮影検査そして片側椎弓切除術および椎体固定術の有用性を示唆している。

第5章では、これまで治療が困難とされてきた短頭犬種に好発する先天性椎骨形成異常に関連する脊柱管狭窄、椎体不安定症に罹患した9症例を対象として、その診断法そして治療法について検討している。その結果、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に脊髄造影ストレス撮影が有効であること、そして治療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唆している。

第6章では、フレンチブルドッグ（FB）と代表的な軟骨異栄養性犬種であるミニチュアダックスフント（MD）のT-L IVDHの相違点、そしてFBにおける先天性椎骨形成異常とT-L IVDHの関連性について明らかにすることを目的として、T-L IVDHに罹患し、片側椎弓切除術そして予防的椎間板造窓術を適用したMD 671例そしてFB 47例を対象とし、IVDH部位の分布、発症年齢、性差、およびG5における進行性脊髄軟化症の発症率について比較検討している。その結果、89%のFBで先天性椎骨形成異常を伴うこと、FBはMDに比較して有意に若齢でIVDHを発症すること、FBにおける椎骨形成異常とIVDHの発生の間には関連が無いこと、背側弯症を伴わないFBに比較して背側弯症を伴うFBでは腰部IVDHを発症しやすいこと、FBで進行性脊髄軟化症の発症率が高いことなどを明らかにした。

第7章では、MDとFBの椎間板変性の相違点について検討すること

を目的として、T-L IVDH に罹患した MD (8 症例) と FB (8 症例) から手術時に採取した椎間板物質を対象として組織学的および分子生物学的に比較検討している。その結果、椎間板物質を対象とした Tunel 染色において、MD では多数の陽性細胞が認められたのに対して、FB では陽性細胞は全く認められなかった。サフラニン-O 染色では MD に比較して FB で染色性が維持されている領域が多く認められた。また遺伝子発現解析では MD と比較して FB では Col1A1 の発現は増加し、Col2A1、アグリカンの発現は低下していた。しかし、MD では高値を示した MMP9 そして MMP13 の発現は FB において有意に低値を示した。これらの成績より、FB の髄核では軟骨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ことが示唆している。FB における椎間板物質の変性の程度は軽度であるにもかかわらず、早期に IVDH を発症する要因は椎体の形成異常に起因した椎間板髄核に対する異常な応力集中など生体力学的影響が関与している可能性を示唆している。

以上のように、本論文は、新たに設定した神経学的重症度分類法に基づいて分類した、多数の T-L IVDH 症例群を対象として、その診断法、治療法、予後判定因子および合併症に関する回顧的調査を行ったことに始まり、その再発率および予防的造窓術の有用性に関する検討、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髓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の有用性に関する検討を行った。さらには先天性椎骨形成異常に起因した脊柱管狭窄および椎体不安定症に罹患した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-L IVDE 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ている。

今回の研究によって得られた数多くの知見は、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（獣医学）の学位論文として十分な価値を有するものと認め、合格と判定した。