

犬の頸椎における隣接椎間障害に関する研究

(Studies on the adjacent segment disease of the cervical spine in dogs)

学位論文の内容の要約

箱崎 貴治

日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科

獣医学専攻博士課程平成 24 年入学

(指導教員：原 康 教授)

小動物神経外科領域において、犬の頸椎に発生する代表的な疾患として頸部椎間板ヘルニア（Cervical intervertebral disc herniation: C-IVDH）や頸部脊椎脊髄症（Cervical spondylomyelopathy: CSM）が挙げられる。臨床的にはC-IVDHそしてCSM罹患症例に対する治療として、個々の症例の脊髄圧迫の性格（動的/静的）に基づいて、腹側減圧術（Ventral Slot: VS）または椎体固定術（Vertebral Fixation: VF）が適応される。通常、尾側頸椎の病変において、VS後のスロット幅が椎体幅の50%に近いときはVFを考慮する必要があるが、VF実施後には隣接する椎間部に類似した病変（ドミノ病変）の危険性が指摘されている。つまり、椎間部が固定されることにより隣接する椎間に異常な力学環境が生じ、潜在的な不安定性を悪化させ、椎間板髄核の逸脱、または線維輪の肥大化を招く。このドミノ病変に起因した臨床症状が術後6ヵ月から4年の間に生じると報告されている。人医領域でも頸椎および腰椎の椎体固定後に隣接した椎間部における病変が報告されており、人の頸椎を用いた生体力学的検討においては、固定した部分に隣接した椎間部の圧力または可動性が増加すると報告されている。またX線による臨床研究においても、固定した隣接椎間で動きの増加が観察されている。しかしながら、犬において隣接椎間障害の病態に関する報告は少なく、生体力学的および分子生物学的なメカニズムは未だに不明な点が多い。この病態を解明するためにはこれらのメカニズムに関する検討が不可欠であるが、より詳細な検討を行うためには疫学的特徴も考慮する必要がある。

本研究では犬の頸椎における隣接椎間障害の病態を明らかにすることを目的とし、第2章から第4章までの検討を行った。第2章では、C-IVDHおよびCSM罹患症例において、外科的処置後の隣接椎間障害の発生状況を把握することを目的として、診療記録より収集した各種データに関して回顧的検討を行い、隣接椎間障害に関して検証した。第3章では、健常ビーグル犬から採取した頸椎を使用して頸椎可動モデルを作成し、椎体固定後の処置椎間部および隣接椎間部の力学環境に及ぼす影響について6

軸材料試験機を用いて検証した。第4章では、第3章において隣接する椎間部において可動性の増加が認められたことから、犬の椎体固定モデルを作成することにより類似した力学的環境を再現し、隣接椎間における力学的環境の変化が及ぼす影響について検証した。その結果、以下に示す知見が得られた。

1. 犬の頸部脊髄疾患における外科的処置後の隣接椎間障害の発生状況

犬の頸部脊髄疾患における外科処置後の隣接椎間障害の発生状況を把握するため、犬の頸椎に発生する代表的な疾患である、C-IVDH および CSM に着目し、回顧的検討を行った。本検討においては、隣接椎間障害を“C-IVDH および CSM 罹患症例において術後6ヶ月以上の追跡が可能であり、頸部痛、四肢の不全麻痺および完全麻痺による臨床症状の再発が認められた症例、または脊髄造影検査(脊髄造影 X 線または CT) および MRI により頸髄に圧迫性の病変が認められた症例”と定義した。その結果、隣接椎間障害の発生率は、減圧術のみを行った群で 5.2% (n=9/172)、減圧術と椎体固定術を併用した群で 15.6% (n=7/45) であり、減圧術のみを行った症例と比較して約3倍であった。さらに、本検討においては、VF の併用に関して隣接椎間障害の発生と有意な関連性が認められたことから、隣接椎間障害の発生には椎体の安定化術が関連していることが示唆された。

2. 椎体固定後の処置椎間および隣接椎間における生体力学的環境の変化

健康ビーグル犬から採取した頸椎を使用して第4、5頸椎間(C4-5)を隣接椎間、第5、6頸椎間(C5-6)を処置椎間とする頸椎可動モデルを作成し、椎体固定後の処置椎間および隣接椎間の力学環境に及ぼす影響について6軸材料試験機を用いて検討した。なお、本章においては Intact モデル、ポリメチルメタクリレート (Polymethyl methacrylate: PMMA) モデル、Plate モデルの3つの試験体モデルを同一試験体に対し

て段階的に作製し、それぞれのモデルで屈曲・伸展、左右側屈、左右回旋方向への可動域を測定した。その結果、処置椎間である第5、6頸椎間（C5-6）の可動域は、Intactモデルと比較してPMMAおよびPlateモデルにおいて有意に低値を示した。また隣接椎間であるC4-5の可動域は、PMMAモデルおよびPlateモデルのいずれにおいてもIntactモデルと比較して有意に高値を示した。以上の結果から、椎体固定は隣接椎間における力学的環境を変化させ、隣接椎間障害の一因となる可能性が示唆された。また、曲げ試験において、C5-6の可動域をPMMAモデルとPlateモデルで比較した結果、屈曲伸展では有意な差は認められなかったが、左右側屈ではPMMAモデルよりもPlateモデルにおいて有意に低値を示した。回旋試験では処置椎間であるC5-6の可動域がPlateモデルよりもPMMAモデルにおいて有意に低値を示した。よって、左右側屈においてはPlateモデルの方が、左右回旋においてはPMMAモデルの方がより高い固定強度を有していたことから、固定法の違いにより隣接椎間に生じる影響が異なることが示唆された。

3. 椎体固定後の隣接椎間における生体力学的環境の変化が及ぼす影響

第4章では、第3章において隣接する椎間部において可動性の増加が認められたことから、同部位における犬の椎体固定モデルを作成することにより類似した力学的環境を再現し、隣接椎間における力学的環境の変化が及ぼす影響について検討した。なお本章では、健常ビーグル成犬12頭を用いて、Control群と椎体固定を実施した短期・安静管理群、短期・運動負荷群、長期・安静管理群の4群に分けて検討を行った。各実験犬群は、観察期間中に神経学的検査、X線検査、およびMRI検査により評価した。さらに、観察期間終了後に安楽死とし、C4-5の椎間板髄核および線維輪をそれぞれ採取し、組織学的評価およびI型コラーゲン（Col1A1）、II型コラーゲン（Col2A1）、血管内皮増殖因子（VEGF）、マトリクスメタロプロテイナーゼ（MMP）13の免疫組織

化学的な評価を行った。その結果、隣接椎間における髄核での MRI 信号値の低下、組織学的スコアの上昇、および軟骨細胞様細胞の増加と集塊形成が多数認められたことから、椎体固定の影響により変性が進行している可能性が示唆された。また椎間板髄核における細胞外基質の変化に関しては、椎体固定群において Col1A1 および MMP13 陽性細胞の増加と、それに伴う Col2A1 陽性細胞の減少が認められたことから、椎体固定の影響により変性が進行していると考えられた。一方、線維輪においても、椎体固定群において細胞密度が減少し、球形細胞が増加する傾向が認められ、また外側の層状構造が不正となっている部分も多く認められたことから、固定の影響による変性の進行が示唆された。また線維輪において細胞外基質の変化を調べたところ、椎体固定の影響により一部では Col1A1 の陽性反応が低下し、軟骨基質に置き換わっている部分も認められた。Col2A1 に関しては、陽性領域が認められなかったものの、陽性細胞率はコントロール群と比較して椎体固定群において高値を示した。よって線維輪においてコラーゲン線維の分解と軟骨化生の進行が示唆された。以上の結果より、本検討では椎間板髄核での椎体固定の影響による変性の進行が示唆された。また椎間板髄核のみでなく線維輪においても変性の所見が認められたことから、椎体固定の影響により椎間板髄核および線維輪の変性が進行し、隣接椎間障害を招く危険性があることが示唆された。

以上より、本研究ではまず犬における隣接椎間障害の発生状況に関する回顧的検討を行い、臨床症例での外科処置後の影響について評価した。次いで健常ビーグル犬の頸椎を使用して生体外および生体における椎体固定モデルを作成し、隣接椎間における力学的環境の変化が及ぼす影響について検討した。このことから、椎体固定は隣接椎間における力学的環境を変化させることにより、隣接椎間障害を招く危険性があることが示唆された。