

氏名(本(国)籍)	真下忠久(大阪府)
主指導教員氏名	岩手大学 教授 安田 準
学位の種類	博士(獣医学)
学位記番号	獣医博甲第439号
学位授与年月日	平成27年3月13日
学位授与の要件	学位規則第3条第2項該当
研究科及び専攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	岩手大学
学位論文題目	犬の椎間板ヘルニアの重症度評価と予後指標に関するMRI画像と血中バイオマーカーの診断的意義
審査委員	主査 岩手大学 教授 宇塚雄次 副査 帯広畜産大学 教授 山田一孝 副査 岩手大学 教授 安田 準 副査 東京農工大学 准教授 田中 綾 副査 岐阜大学 准教授 神志那 弘明

学位論文の内容の要旨

本研究は犬の急性発症胸腰部椎間板ヘルニア(IVDH)に際し、初診時における重症度評価と予後予測の精度向上を図るため、磁気共鳴画像(MRI)所見と血中バイオマーカー測定を併用する診断について臨床的意義を検討した。

第1章では、0.3テスラMRI機器を用いて撮影した99症例の犬IVDHの脊髓実質MRIのT2WI高信号領域(T2H)の長軸方向距離を第二腰椎の正中断面での距離(L2)で除した値(T2H/L2)、発症時の神経学的グレードと片側椎弓切除術実施3カ月後の歩行状態などとの関連性を調べた。同時に、T2H/L2と進行性脊髓軟化症(PM)の発症との関連性についても検討した。得られた結果から、脊髓の圧迫率は外科処置後の転帰とは関連がなく、T2WI高信号領域がみられない犬の回復率は90.0%、みられた犬では42.4%であった。本研究では、T2H/L2を1.03以上とした場合に、感度60.0%、特異度84.5%で歩行不能を診断できた。しかし、T2H/L2による歩行不可能症例とPMの鑑別は不可能であった。

第2章では、94症例の犬IVDHにおいて初診時の血中バイオマーカーのリン酸化ニュー

ロフィラメントサブユニット H (pNF-H) と Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) の濃度、初診時の神経学的グレード、手術 3 カ月後の歩行状態などとの関連性を調べた。得られた結果から、血中 pNF-H は神経学的グレード V の症例では血中 pNF-H は他より高値であり、歩行不可能の予測感度は 95.0% と高く、予後判定に血中 pNF-H は有用であった。しかし、特異度は 75.7% と十分ではないため、他の指標も併用する必要性が示された。一方、血中 GFAP については予後判定に用いる価値は低いと考えられた。同様に、血中 pNF-H 測定による歩行不可能群と PM 群の鑑別は困難であった。

第 3 章では、94 症例の犬 IVDH において初診時の T2H/L2 と血中 pNF-H を測定して、手術 3 カ月後の歩行状態との関連性を調べた。得られた結果から、T2H/L2 と血中 pNF-H を併用した場合に歩行不可能の予測感度は 90%、特異度は 97.5% と高く、感度と特異度はともにバランスの取れた診断価値を持つことが示された。また、T2H/L2 と血中 pNF-H の間には直接的な相関関係はなかったため、これら二種類のパラメーターはそれぞれ別な病理組織学的意義を示すと考えられた。さらに、ROC 曲線から $T2H/L2 > 0.84$ 、かつ血中 pNF-H > 2.6 ng/ml の場合に、歩行不可能と診断可能であることが示された。

第 4 章では、51 症例の犬 IVDH を用いて、初診時の神経学的グレード、血中 GFAP、全麻痺発症後の PM 発症の有無、PM を発症しなかった症例では術後 3 カ月後の歩行状態などとの関連性を検討した。得られた結果から、神経学的グレード V の症例は 19 頭あり、8 頭が最終的に PM と診断され、11 頭は後肢の全麻痺が改善あるいは不変であった。PM を発症した 8 頭中 6 頭で血中 GFAP が検出された。2 頭では陰性であったが、全体では GFAP の検出された 7 頭中 6 頭で PM を発症した。これらから、全麻痺発症 2 日目以降に血中 GFAP が検出される場合の PM 発症予測感度は 75.0%、特異度は 97.7% であった。血中 GFAP は皮筋反射などの PM に特徴的な臨床徴候の発症より早期に検出されたので、手術方法を検討するための一助になると考えられた。

本研究の結果から、MRI における T2H/L2 計測と血中 pNF-H 測定を併用することで、犬の胸腰部 IVDH における外科手術後の予後予測の精度が向上することが確認された。また血中 GFAP の検出により、PM の発症確率が高まることが示された。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は犬の急性胸腰部椎間板ヘルニア (IVDH) の初診時における重症度評価と予後予測の精度向上を図るため、磁気共鳴画像所見と血中バイオマーカー測定を併用する診断について臨床的意義を検討した。

第 1 章では、犬 IVDH 99 例の脊髓実質 T2WI 高信号領域 (T2H) の長軸方向距離を第二腰椎の正中断面での距離で除した値 (T2H/L2)、3 カ月後の歩行状態などとの関連性を調べた。その結果、T2WI 高信号領域がみられない犬の回復率は 90.0%、みられた犬では 42.4% であった。T2H/L2 を 1.03 以上とした場合に感度 60.0%、特異度 84.5% で歩行不能を診断で

きた。

第2章では、犬 IVDH 94 例の血中リン酸化ニューロフィラメントサブユニット H (pNF-H) と Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)、神経学的グレード、3 カ月後の歩行状態などを調べた。その結果、神経学的グレード V の症例では血中 pNF-H は他より高値であり、歩行不可能の予測感度は 95.0% と高かったが特異度は 75.7% であり、他の指標も併用する必要性が示された。血中 GFAP は歩行不可能の予後判定には使えないと考えられた。

第3章では、犬 IVDH 94 例の初診時の T2H/L2 と血中 pNF-H、3 カ月後の歩行状態を調べた。その結果、T2H/L2 と血中 pNF-H を併用した場合に歩行不可能の予測感度は 90%、特異度は 97.5% と高く、予後診断上の有用性が示唆された。また、両パラメーターの間に直接的な相関関係はなく、それぞれ別な病理組織学的意義を示すと考えられた。ROC 曲線から T2H/L2 > 0.84、かつ血中 pNF-H > 2.6 ng/ml の場合に、歩行不可能と診断可能であることが示された。

第4章では、犬 IVDH 51 例の初診時の神経学的グレード、血中 GFAP、全麻痺発症後の進行性脊髄軟化症 (PM) 発症の有無、予後などを調べた。初診時に血中 GFAP が検出された 7 頭中 6 頭で PM が発症し、全麻痺発症後の血中 GFAP 検出による PM 発症予測感度は 75.0%、特異度は 97.7% であった。血中 GFAP は PM に特徴的な臨床徴候より早期に検出されたので、手術方法を検討するための一助になると考えられた。

本研究の結果から、T2H/L2 計測と血中 pNF-H 測定を併用することで、犬の IVDH の外科手術後の予後予測の精度が向上することが確認された。また血中 GFAP の検出により、PM の発症確率が高まることが示された。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

基礎となる学術論文

1) 題 目 : Combination of serum phosphorylated neurofilament heavy subunit and hyperintensity of intramedullary T2W on magnetic resonance imaging provides better prognostic value of canine thoracolumbar intervertebral disc herniation

著 者 名 : Mashita, T., Kamishina, H., Nakamoto, Y., Akagi, Y., Nakanishi, A., Harasaki, Y., Ozawa, T., Uemura, T., Kobatake, Y., Shimamura, S., Kitamura, N., Maeda, S., Uzuka, Y., Shaw, G. and Yasuda, J.

学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science

巻・号・頁・発行年 : In Press

既発表学術論文

- 1) 題 目：大腸に発生した血管肉腫により長期間消化管出血を示した犬の1例
著 者 名：中西中，原崎祐介，真下忠久，島村俊介，安田準
学術雑誌名：動物臨床医学
卷・号・頁・発行年：22 (4) : 149-152, 2013

- 2) 題 目：Serum glial fibrillary acidic protein as a diagnostic biomarker in dogs with progressive myelomalacia
著 者 名：Sato, Y., Shimamura, S., Mashita, T., Kobayashi, S., Okamura, Y., Katayama, M., Kamishina, H., Sato, R., Uzuka, Y. and Yasuda, J.
学術雑誌名：The Journal of Veterinary Medical Science
卷・号・頁・発行年：75 (7) : 949-953, 2013

- 3) 題 目：Evaluation of neutrophil function during hemodialysis treatment in healthy dogs under anesthesia with sevoflurane
著 者 名：Shimamura, S., Kimura, K., Katayama, M., Mashita, T., Maeda, K., Kobayashi, S., Sato, R. and Yasuda, J.
学術雑誌名：The Journal of Veterinary Medical Science
卷・号・頁・発行年：76 (11) : 1539-1543, 2014