

氏名(本籍)	上原拓也(長野県)
学位の種類	博士(獣医学)
学位記番号	甲第157号
学位授与年月日	令和元年9月30日
学位授与の要件	学位規則第3条第2項該当
学位論文題名	犬の体格差が心臓と大気道の形態および心内血流動態に及ぼす影響
論文審査委員	(主査) 藤井洋子 (副査) 折戸謙介 山田一孝

論文内容の要旨

【第1章】 緒言

犬は、チワワのような小型犬からグレートデンのような超大型犬まで大きな体格差が存在する種である。小動物臨床の現場では、変性性僧帽弁疾患(以下 DMVD)や気管・気管支軟化症(以下 TBM)の罹患率および発現する臨床徴候は、体格の違いによって異なることを経験している。これらの疾患は中型および大型犬では罹患率が低く、小型犬では高いことが知られている。さらに小型犬ではDMVDの初発の臨床徴候は発咳であることが多く、背景に存在するTBMとの関連が指摘されている。一方、大型犬のDMVDにおける初発の臨床徴候は呼吸困難が多く、発咳は稀である。このように小型犬と大型犬では同一疾患にも関わらず臨床像は異なり、その原因は不明である。さらに別の角度から体格差に注目した先行研究では、体格によって心臓超音波検査の収縮機能指標に差異が存在することが明らかになっている。しかしながら、体格差が心臓内の血流動態や心臓のポンプとしての効率に影響するかまでは言及できておらず、そのような報告はこれまでない。そこで本研究は、これまでほぼアプローチされてこなかった犬の体格差に注目し、体格差の心臓および大気道の形態的および心内血流動態に及ぼす影響について検討することとした。

【第2章】 研究1 犬の体格差が心臓と大気道の形態に及ぼす影響

〔目的〕 過去には、単純X線撮影像による2次元情報をもとに心臓サイズや気管の形態について検討した報告がある。別の報告では、体格差による各主要臓器の重量について言及している。しかしながら、これらの研究では胸腔内臓器を3次元構造として捉え、その大きさや形態を正確に評価するには至っていない。さらに各臓器間の解剖学的関係性に関して検討した報告はこれまでない。そこで本研究の目的は、正常犬の心臓および大気道の形態を、コンピュータ断層撮影(Computed tomography :

以下 CT) 画像を用いて 3 次元的に評価し、それらの形態の体格による差を検討することである。

〔方法〕 2008 年 4 月から 2016 年 6 月の間に麻布大学附属動物病院あるいはあいち犬猫医療センターにて胸部 CT 検査を実施した 1 歳以上の犬のうち、心臓および呼吸器疾患が認められない 226 頭の犬を本研究に使用した。本研究に組み込まれた犬は、体重ごとに小型犬、中型犬、大型犬の 3 群に分けた。医療用画像解析アプリケーション OsiriX を用いて CT 画像から相対的な胸部心臓容積比、気管椎体間距離比、第 4 胸椎レベルにおける気管径比、気管支分岐部角度を測定し、3 群間で比較検討した。

〔結果および小括〕 本研究では、体格差によって心臓と大気道の解剖学的特徴が異なることが明らかとなった。すなわち、小型犬は大型犬と比較して胸腔容積に対して心臓容積が大きく、気管から椎体までの距離が相対的に短いことが明らかとなった。さらに、小型犬では気管が楕円形を呈していることが解明された。このことは、左房拡大した際の臨床徴候の発現の違いに繋がる可能性があるが、これを検証するには更なる研究が必要である。

【第 3 章】 研究 2 左房拡大を伴う僧帽弁逆流モデル犬の CT 画像解析による左房の形態学的評価

〔目的〕 DMVD に続発して左房が拡大した場合、左房の形態がどのように変化するかを 3 次元情報から評価した研究はこれまでない。そこで本研究では、小型犬では気管椎体間距離が短いという研究 1 の結果を踏まえ、左房拡大が特に背側方向に生じた場合、気管への圧迫がより顕著に生じやすく、それが発咳のリスクになり得ると推察し、左房拡大の形態について評価することとした。

〔方法〕 研究 1 に組み込まれた心拡大を伴わない正常ビーグル犬 5 頭を正常群とし、実験的に作成した慢性僧帽弁逆流モデル犬 4 頭を MR 群として本研究に使用した。医療用画像解析アプリケーション OsiriX を用いて CT 画像を解析し、気管椎体間距離比、第 4 胸椎レベルにおける気管径比、気管支分岐部角度および左房径を測定し、2 群間で比較した。

〔結果および小括〕 MR 群の左房は、心臓の長軸方向すなわち背側方向に拡大していることが明らかとなった。左房の拡大により気管は圧迫され、さらには左房が気管を背側に挙上することで気管と椎体までの距離が短縮することが解明された。以上のことから、研究 1 で見出された解剖学的特徴をもつ小型犬では、左房拡大を生じた場合発咳を誘発しやすいと推測された。

【第 4 章】 研究 3 体格差が心内血流動態に及ぼす影響

〔目的〕 近年、心臓超音波検査にて非侵襲的に左室内の血流動態を解析することで心機能を評価する血流可視化技術 (以下 VFM) が開発された。VFM は、カラードプラ画像とスペクトルトラッキングデータを同時に解析することで、左室内の血流情報を可視化するものである。医学領域では、心機能や心臓容積の左室内血流動態に及ぼす影響についていくつか研究がなされているが、小児と成人を比較したものであり、成長による影響や心拍数の制限から真の心臓容積の影響については解明されていない。そこで本研究では、犬における体格差の心内血流動態に及ぼす影響を検討することとした。

〔方法〕 麻布大学で飼育している実験ビーグル犬および本研究への協力に同意した飼い主が飼育して

いる臨床健康な成犬を本研究に使用し、体重により小型犬群および中型・大型犬群の2群に分けた。VFMを搭載した心臓超音波診断装置(proSound F75 Premier および LISENDO 880;日立製作所)を使用し、VFMを用いてエネルギー損失(以下EL)、渦度、左室内圧差を測定し、2群間で比較検討した。

〔結果および小括〕小型犬では、ELが中型・大型犬と比較し高値であった。中型・大型犬におけるELと渦度は強い相関関係を示したが、小型犬では相関が認められなかった。このことから、小型犬は体格の大きな犬とは異なるエネルギー効率を呈し、非効率的な血流を生み出していることが明らかとなった。しかしながら、この結果が疾患の発生や病態にどう影響するのかは不明であり、今後のさらなる検討が必要であると考えられた。

【第5章】 総括

本研究は、犬における体格差が形態および心内血流動態にどのように影響を及ぼしているかを明らかにすることを目的とした。

本研究の結果から、犬では体格が小さくなるにつれて胸腔容積に対して心臓容積が大きいことが明らかとなり、加えて小型犬では気管は楕円形を呈し気管から椎体までの距離が相対的に短いことが明らかとなった。このような小型犬の気管の解剖学的特徴は気管・気管支軟化症の発症リスクに関連している可能性があると考えられた。しかしながら、これらの可能性を立証するためにはさらなる研究が必要であると考えられた。

続いて本研究は左房が拡大した場合の形態変化を検討し、左房拡大の大気道の形態に及ぼす影響も合わせて評価した。その結果、左房拡大は水平方向よりも垂直(背側)方向に拡大していることが明らかとなり、気管の圧迫・挙上といった発咳を誘発する要因を生み出している可能性が示唆された。

最後に、体格差の心内血流動態への影響を検討した。その結果、小型犬では著しく心内のエネルギー損失が大きいことが明らかとなった。中型および大型犬では、エネルギー損失は渦の形成や心機能指標と関連していたのに対し、小型犬では関連性が認められなかった。そのため小型犬では大きな体格の犬とは異なる特有の血流動態を呈していると考えられた。したがって、今後の展望としては小型犬の非効率的な心内血流動態と疾患の関連性を解明していく必要があると考えられた。

論文審査の結果の要旨

1、論文の背景

犬は、猫よりも小さな超小型犬から子牛程度の体格の超大型犬まで、成獣の体格の幅が広い動物である。小動物臨床獣医師は、病気の診断・治療にあたって「犬種」に注目することは多くあるが、特定の犬種ではなく体格に注目することも多い。例えば慢性房室弁疾患や気管気管支軟化症は、広く小型犬で好発するといわれている。このように「小型犬」で好発な疾患や、同じ疾患でも「小型犬」と「大型犬」で臨床像が異なることも臨床獣医師は経験的に知っているものの、その理由はこれまで解明されていない。体格と疾患との関連性を検討するためには、まずは基礎データとして解剖と生理を評価することが必要と考え、本論文で著者は、心臓と気管・気管支の形態と心内血流動態へ体格が及ぼす影響に注目し、これまで用いられたことのない手法でアプローチした。すなわち、形態評価には胸腔を3次元的に捉えられるCT画像を使用し、心内血流動態の評価にはVector Flow Mapping法という新手法を用いた。本研究は3つの研究によって構成されており、その要約は以下の通りである。

2、論文の内容

研究1 犬の体格差が心臓および大気道の形態に及ぼす影響

過去の研究で、体格が心臓と気道の関係性に及ぼす影響についてX線画像を用いて評価した研究はあるものの、これらの関係性を立体的に評価した研究はない。そこで著者は、CT画像を用いて心臓の容積、心臓と気道の関係性、気道の形態について3次元的に体格の影響を評価した。その結果、中型、大型犬と比較し小型犬は相対的に心臓容積が大きく、気管分岐部の位置において気管から椎体までの距離が相対的に短いことが解明された。気管については、大型犬が円形を呈するのに対し小型犬は楕円形（半円形）を呈していることが明らかとなった。このような小型犬の有する解剖学的特徴が疾患の臨床像に影響を及ぼす可能性があると考えられたが、それを解明するには今後のさらなる研究が必要である。

研究2 左房拡大を伴う僧帽弁逆流モデル犬のCT画像解析による左房の形態学的評価

研究1で解明された小型犬が有する解剖学的な特徴は、慢性房室弁疾患が発現し左房拡大を呈した時に咳を誘発しやすい特徴となり得ると推測される。一方、左房拡大時の左房の形態変化は通常心エコー検査のうちBモードあるいはMモード像を用いて評価されることから、立体構造物としてどのような形態変化をするのかこれまで検討されていない。そこで研究2では、正常なビーグル犬と僧帽弁逆流を実験的に作成した僧帽弁逆流モデルのビーグル犬のCT検査を行い、左房と気管の形態評価を行った。その結果、左房は水平方向よりも垂直方向（椎体へ向かう方向）に有意に拡大し、気管を圧迫する形態変化をもたらすことが明らかとなった。したがって小型犬の元来保有する解剖学的特徴は、左房拡大時により気道に影響を与えやすい可能性が示された。

研究3 体格差が心内血流動態に及ぼす影響

著者の所属する研究チームでは、過去に犬の体格差が心臓の収縮機能指標に影響を及ぼすことを見

いでしたが、血流動態に影響するのかわかりません。これまで研究されていない。そこで著者は、非侵襲的に心腔内の血流動態を解析可能な **Vector Flow Mapping** 法という血流可視化技術を用いて、体格差の心内血流動態に及ぼす影響を検討した。その結果、中型および大型犬と比較し、小型犬では左室内のエネルギー損失が大きく、心腔内で生じる渦度（血流が形成する渦の強さの指標）が大きいことが明らかとなった。さらに小型犬において、エネルギー損失は心臓の拡張機能および収縮機能の指標との相関が認められず、中型および大型犬とは異なり非効率的な血流動態を呈することが解明された。

本論文の臨床的な意義としては、本研究は獣医臨床医が経験的に会得した知識を理論的に解明するための突破口となり得るということである。今後、本研究から導かれた有力な仮説を検証する研究を継続して実施することにより、さらに臨床獣医学に直結する有益な研究成果が大いに期待される。

3、論文審査

1) テーマの立て方

本研究のテーマは、小動物臨床の診療において「小型犬」で好発とする疾患があることに注目し、「小型犬」に特徴的な解剖学的および生理的な特徴が存在すると仮説を立て、それを検証することを目的とした論文である。疾患の発生、臨床徴候および病気の進行には「犬種」や「遺伝」に関連する研究が多い中、「体格」に注目したことは斬新な発想であり、犬という体格にバリエーションがある動物ならではの研究である。これは人医学分野では存在し得ないものである。

2) 研究の背景

過去に実施された犬の体格に注目した研究や人の成人と小児を比較した研究を洗い出し、著者の研究目的を遂行するには先行研究では何が不十分なのかを明確にしている。

3) 研究の方法

研究目的に即した研究方法として、犬の胸腔内臓器を立体構造として把握できる CT 画像による形態評価や先進技術である **Vector Flow Mapping** による血流評価を選択したことは適切である。体格以外の条件が結果に影響を極力及ぼさないように、サンプリングには十分留意している。さらに、研究1で得られた情報を研究2に繋げて検討していることも本論文で評価される場所である。

4) 研究の結果

得られたデータを客観的に分析し結果を導き、図表を用いてわかりやすく記載している。体格と各パラメータを複数の統計学的手法を駆使して多角的に検討しているのは適切な評価方法である。

5) 考察と結論

本研究は、体格に注目するという新しい視点から、犬の胸腔臓器の解剖学的および生理学的差異を明らかにした。このような差異が疾患の発生や臨床徴候の発現に関連すると仮説を立て、その一部については研究2で検証している。さらに得られた知見を臨床につなげるために、医学、獣医学にかかわらず既知の情報と照らし合わせ考察している。

6) 参考文献

犬の体格と心臓および気道形態について、過去の論文を網羅し、これまでの研究で解明されなかったことを洗い出している。研究2の考察においては、獣医臨床で汎用されるのは心臓超音波検査であるので、これらの論文を網羅するとより考察に深みを与えたかもしれない。血流可視化技術については人医領域の情報が主であるが、結果を考察するにあたり適切な論文を拾い上げ引用されている。

4、審査結果

本研究の成果は、犬の体格によって胸腔臓器の解剖学的および生理学的差異が存在することを初めて示したものである。成獣の体格に大きな差が存在する「犬」という動物種ならではの独創的な発想と研究成果であり、今後疾患との関連性を検討する上では礎となる成果を上げたことは評価できるものである。以上のことから、本論文は博士（獣医学）の学位の授与にふさわしい業績であると判定した。