

犬の膝蓋骨内方脱臼の姿勢と歩行へ及ぼす影響および機序の解明

日本大学大学院獣医学研究科獣医学専攻

博士課程

鞆 裕磨

2021

# 目次

	頁
序 .....	1
第一章 自然立位 CT 撮影を用いた骨形態と姿勢の評価 .....	5
1.1. 緒言 .....	6
1.2. 材料および方法 .....	8
1.2.1. 評価対象	
1.2.2. 自然立位 CT の撮影方法	
1.2.3. 測定用 CT 画像の作製方法	
1.2.4. 大腿骨および脛骨の形態の評価	
1.2.5. 後肢の立位姿勢の評価	
1.2.6. 統計解析	
1.3. 結果 .....	26
1.3.1. 評価対象	
1.3.2. 大腿骨および脛骨の形態の評価	
1.3.3. 後肢の立位姿勢の評価	
1.4. 考察 .....	35

第二章 膝蓋骨の変位が歩行動作中の荷重および関節運動に与える影響 .....	42
2.1. 緒言 .....	43
2.2. 材料および方法 .....	45
2.2.1. 評価対象	
2.2.2. 歩行動作中の四肢への荷重状態の評価	
2.2.3. 歩行動作中の関節運動の評価	
2.2.4. 統計解析	
2.3. 結果 .....	51
2.3.1. 評価対象	
2.3.2. 歩行動作中の四肢への荷重状態の評価	
2.3.3. 歩行動作中の関節運動の評価	
2.3.4. 立位姿勢と歩行動作中の関節運動との相関	
2.4. 考察 .....	64
第三章 電気生理学および病理学的手法による罹患筋の病態解析 .....	69
3.1. 緒言 .....	70
3.2. 材料および方法 .....	73
3.2.1. 対象症例	
3.2.2. 周術期の麻酔プロトコル	

3.2.3. 針筋電図検査	
3.2.4. 病理組織学的検査	
3.2.5. 統計解析	
3.3. 結果 .....	79
3.3.1. 対象症例	
3.3.2. 針筋電図検査	
3.3.3. 病理組織学的検査	
3.4. 考察 .....	90
総括 .....	94
謝辞 .....	100
参考文献 .....	101

序

膝蓋骨脱臼は、大腿骨滑車溝から膝蓋骨が内方もしくは外方へと変位する疾患であり、犬の後肢の跛行を引き起こす最も多い原因疾患のひとつとされている (Schulz, 2019; Perry & Déjardin, 2021)。犬の膝蓋骨内方脱臼は、外方脱臼と比較して発生率が高く、特に小型犬では膝蓋骨脱臼の症例の約 95%を内方脱臼が占める (Hayes, *et al.*, 1994; Bosio, *et al.*, 2017)。また、犬の膝蓋骨内方脱臼は、半数以上の症例で両側性に発生することが知られている (Hayes, *et al.*, 1994; Arthurs & Langley-Hobbs, 2007)。犬の膝蓋骨内方脱臼の発生における性差は、雌で発生率が若干高いとする報告も存在するが、多くの報告ではその発生に性差は認められていない (Alam, *et al.*, 2007; Arthurs & Langley-Hobbs, 2007; 2012; Bosio, *et al.*, 2017)。膝蓋骨内方脱臼の好発犬種としては、報告や地域などにより若干の差異が認められるものの、トイ・プードル、チワワ、ポメラニアン、ヨークシャー・テリアなどが挙げられる (Hayes, *et al.*, 1994; Alam, *et al.*, 2005; Soontornvipart, *et al.*, 2013; Žilincík, *et al.*, 2018)。また、膝蓋骨内方脱臼の症例の多くは、外傷歴がなく、1歳齢以下の成長期に既に発生していることから、先天性の要因が指摘されている (Piermattei, *et al.*, 2006)。そのため、近年では膝蓋骨内方脱臼の発生における遺伝的背景を調査した研究も行われ始めている (Lavrijsen, *et al.*, 2013; Soontornvipart, *et al.*, 2013; Nilsson, *et al.*, 2018; Maeda, *et al.*, 2019)。

犬の膝蓋骨内方脱臼は、その重症度により後肢の骨に様々な形態異常が生じ

る。重度な膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬では、大腿骨遠位部の内反変形と外方捻転、滑車溝の低形成、脛骨近位部の内旋変形、脛骨粗面の内方変位といった有意な骨形態の異常が生じることが知られている (Swiderski, *et al.*, 2007; Yasukawa, *et al.*, 2016; Phetkaew, *et al.*, 2018; Schulz, 2019)。一方、犬の膝蓋骨内方脱臼の軽症例では、そのような有意な骨変形は生じていないことが報告されている (Yasukawa, *et al.*, 2016)。しかし、実際の臨床現場においては、骨変形を伴わない軽度な膝蓋骨内方脱臼の症例であっても、「O脚」と呼ばれる特徴的な姿勢異常を呈する症例に遭遇することが多い。そのような背景があるにも関わらず、犬の膝蓋骨内方脱臼の病態に関する研究は、骨形態に関するものが中心となっており、現在のところ立位姿勢を客観的に評価した報告は存在しない。

犬の膝蓋骨内方脱臼では、歩行異常が全く認められないものから、完全に患肢を挙上するものまで様々な臨床徴候が認められる。小型犬においては、膝蓋骨内方脱臼が身体検査や X 線検査で偶発的に診断される症例も少なくない。最も多い臨床徴候は、間欠的な患肢の跛行であり、重度な症例ではクラウチングウォークと呼ばれる後肢を屈曲して腰を落とした特徴的な歩行を認めることもある (Piermattei, *et al.*, 2006)。これらの臨床徴候は、膝蓋骨の脱臼による関節包への機械的な刺激に起因する疼痛、関節軟骨の摩耗や損傷、そして膝蓋骨の変位に伴う膝関節の伸展機能障害によって生じると考えられている。しかし、膝蓋骨の変

位が患肢への荷重や関節運動へ及ぼす影響を客観的に調査した報告は見当たらない。

犬の膝蓋骨内方脱臼の原因として、大腿骨や脛骨の変形に起因して生じるといふ説と (Hulse, 1981)、大腿四頭筋群の構成筋である内側広筋による過度な牽引に起因して生じるといふ説が存在するが (Nagaoka, *et al.*, 1995)、現在までに真の原因は明らかとなっていない。しかし、これまでの膝蓋骨内方脱臼の病態に関する検討は骨形態を対象としたものが多く、筋肉の異常に焦点を当てた詳細な検討は行われていない。そのため、膝蓋骨内方脱臼の罹患筋で生じている変化を捉えることで、病態の一部を解明できる可能性が高い。

そこで、本研究では、膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬において、自然立位 CT 撮影という新たな手法を用いて後肢の骨形態と立位姿勢を客観的に評価した。次いで、膝蓋骨の変位が、犬の歩行動作中の荷重および関節運動に与える影響を床反力計と動作分析装置を用いて調査した。さらに、膝蓋骨内方脱臼の症例の罹患筋において電気生理学的検査と病理組織学的検査を行って病態機序の一端を解析するとともに、それらの異常が姿勢と歩行に及ぼす影響を検討した。

## 第一章

### 自然立位 CT 撮影を用いた骨形態と姿勢の評価

## 1.1. 緒言

膝蓋骨内方脱臼は、その重症度によって大腿骨および脛骨に様々な変形を呈することが知られている (Hulse, 1981; Piermattei, *et al.*, 2006)。一般的に、膝蓋骨内方脱臼における骨形態の評価には X 線撮影が用いられているが、近年ではより詳細に骨形態を把握するために三次元コンピューター断層撮影 (3D-Computed tomography : CT) が用いられるようになってきている (Towle, *et al.*, 2005; Newman, *et al.*, 2017; Žilinčík, *et al.*, 2018; Phetkaew, *et al.*, 2018)。3D-CT を用いた過去の報告によると、グレード 4 の膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬では、大腿骨遠位部の内反変形、脛骨近位部の内旋変形、脛骨粗面の内方変位、膝蓋骨の低形成といった複数の有意な骨変形が生じていたことが示されている。それに対して、グレード 2 の膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬では有意な骨変形が生じていなかったことも明らかになっている (Yasukawa, *et al.*, 2016)。一方、実際の臨床現場では、明らかな骨変形を伴わない軽症例であっても、内反膝を含む、後肢の異常な立位姿勢を呈する症例に遭遇することは少なくない。しかし、現在のところ、膝蓋骨内方脱臼が犬の立位姿勢へ及ぼす影響について調査した報告はほとんどなく、それらの関係性は明らかとなっていない。

ヒト医療においては、X 線検査にて全下肢立位正面撮影を行うことにより、股関節から足底部にかけての下肢全体の姿勢の評価が行われている (Sabharwal, *et*

*al.*, 2008; Colebatch, *et al.*, 2009)。一方、犬においては、体幹部との位置関係により、立位による後肢全体の撮影が困難なため、通常の X 線検査では後肢の立位姿勢を評価することができない。過去に、犬の前肢で立位 X 線撮影を行った報告が 1 つあるが、この報告では肘関節と手根関節のみしか評価しておらず、前肢全体の姿勢の評価は行われていなかった (Goodrich, *et al.*, 2014)。このように、筆者が知る限り、現在までに、犬の後肢の立位姿勢を画像検査で客観的に評価した報告は存在しない。

近年では、ヒト医療において、荷重下での関節配列の評価の重要性が認識されており (Zahn, *et al.*, 2019)、より詳細かつ三次元的に評価できる手法として荷重 CT 撮影の活用が広まってきている (Micicoi, *et al.*, 2020)。一方、犬において、荷重をかけた状態で CT 撮影を実施した報告は未だ存在しない。しかし、近年の CT 撮影装置の革新的な技術の進歩により CT の撮影時間は大幅に短縮し、鎮静薬や麻酔薬を用いずに、自然に起立させた状態で CT 撮影を行うことができるようになった。このような CT 撮影装置を使用することで、起立している犬の荷重時の姿勢を三次元的に評価できる可能性が高い。

そこで、本章では、自然立位 CT 撮影という新たな手法を用いて、膝蓋骨内方脱臼で生じる後肢の骨形態と立位姿勢を客観的に評価した。

## 1.2. 材料および方法

### 1.2.1. 評価対象

本検討は、2019年4月から2021年7月までに日本大学動物病院整形外科を受診し、整形外科的検査により、Singleton のグレード分類（表 1-1）に基づき（Singleton, 1969）、グレード 2 の膝蓋骨内方脱臼（MPL-G2 群）またはグレード 4 の膝蓋骨内方脱臼（MPL-G4 群）と診断した小型犬を対象に検討を行った。本検討では、患肢を含めた全ての肢を着肢して起立できる症例のみを用いた。また、膝蓋骨内方脱臼以外の整形外科疾患に罹患している症例は、本検討から除外した。一方で、四肢に整形外科疾患のない小型犬を対照として用いた（対照群）。

医療記録を参考に、対象犬の年齢、性別、体重、ボディーコンディションスコア（BCS：表 1-2）（Usui, *et al.*, 2016）、跛行スコア（表 1-3）（Schulz, 2019）を記録した。本検討は、日本大学動物病院倫理審査委員会の承認を得て実施した（ANMEC-3-007）。

### 1.2.2. 自然立位 CT の撮影方法

自然立位 CT 撮影は、320 列エリアディテクターCT（Aquilion One™, キヤノンメディカルシステムズ, 大田原, 栃木）を用いて行った。本検討で用いた CT 撮影装置は、犬の全身を高速かつ低被曝線量で撮影することが可能な最新鋭の装置である。まずは、対象犬を透明なアクリルケースの中に入れ、保定具を使用

せずに、自然な立位姿勢を維持した状態で撮影を実施した。その際には、鎮静薬もしくは麻酔薬を用いずに全ての撮影を行った（図 1-1）。

MPL-G2 群においては、膝蓋骨が整復された状態（G2-NL 群）と、膝蓋骨が脱臼した状態（G2-L 群）の 2 通りの状態で CT 撮影を実施した。G2-NL 群と G2-L 群の CT 撮影を行う際には、膝蓋骨の人為的な脱臼や整復は行わず、起立位と座位を繰り返すことにより自発的に膝蓋骨を変位させ、触診では膝蓋骨の位置の確認のみを行った。これにより、膝蓋骨を強制的に変位させることによる人為的な姿勢の変化を排除した。さらに、対象犬が四肢を着肢して起立していることを確認してから、CT 撮影を実施した。

CT 撮影は、管電圧: 120 kV、管電流 : 50~350 mA（範囲内で自動調整）、スキャン速度 : 0.3~0.5 秒、スキャン範囲 : 0.5 mm×80 列、有効視野 : 最大 500×500 mm、スライス厚 : 0.5 mm、再構成区間 : 0.5 mm の条件で撮影を行った。MPL-G2 群と MPL-G4 群においては、過剰な被曝を避けるために後半身のみの CT 撮影を行った。最後に、撮影した画像データを画像解析ソフト（AZE Virtual Place advance, AZE, 東京）にて三次元再構築し、後述する各項目の計測を行った。

### 1.2.3. 測定用 CT 画像の作製方法

最初に、再構成した三次元 CT 画像を用いて、過去に報告された手法で、大腿

骨の正面像、脛骨の正面像および側面像を作製した (Yasukawa, *et al.*, 2016)。

次いで、三次元再構成した CT 画像を用いて、骨盤の側面像、背側面像、尾側面像を作製した。骨盤の腸骨翼の背側頂点と坐骨結節を結ぶ線を骨盤基準線として、左右の骨盤基準線が重なる像を骨盤の側面像と定義した (図 1-2 A)。骨盤の側面像を腹側方向に 90°回転させた像を背側面像と定義した (図 1-2 B)。骨盤の側面像を頭側方向に 90°回転させた像を骨盤の尾側面像と定義した (図 1-2 C)。

さらに、後肢全体の姿勢を評価する目的で、後肢の側面像と背側面像を作製した。本検討では、腸骨の最頭側縁が重なる位置で真横から観察した像を後肢の側面像と定義した (図 1-3 A)。起立している面と平行に背面から観察した像を、後肢の背側面像と定義した (図 1-3 B)。次いで、起立している面と平行な面で各関節の領域を横断する像を作製し、それを膝関節と足根関節の横断面像と定義した (図 1-3 C, D)。

最後に、大腿骨と脛骨の配列を評価する目的で、脛骨近位部および脛骨遠位部の正面像を作製した。まず、脛骨の外側顆と内側顆の尾側縁が重なる像を作製し、それを脛骨の側面像と定義した。次いで、脛骨高平部に対し垂直な軸を中心に正面方向へ 90°回転させた像を、脛骨近位部の正面像と定義した (図 1-4 A)。脛骨の内果と腓骨の外果を結んだ直線に対して垂直方向から観察した像を脛骨遠位部の正面像と定義した (図 1-4 B)。

#### 1.2.4. 大腿骨および脛骨の形態の評価

過去の報告と同じ手法を用いて (Yasukawa, *et al.*, 2016)、大腿骨と脛骨の形態の評価を行った。大腿骨においては、大腿骨近位部の変形を評価する目的で、解剖的外側近位大腿骨角 (anatomical lateral proximal femoral angle ; aLPFA) と頸体角 (inclination of the femoral head angle ; IFA) を、大腿骨遠位部の変形を評価する目的で、解剖的外側遠位大腿骨角 (anatomical lateral distal femoral angle ; aLDFa) と内反角 (femoral varus angle ; FVA) を、大腿骨の正面像にて測定した (図 1-5 A)。脛骨においては、外反変形を評価する目的で、機能的内側近位脛骨角 (mechanical medial proximal tibial angle; mMPTA) と機能的内側遠位脛骨角 (mechanical medial distal tibial angle ; mMDTA) を、脛骨の正面像にて測定した (図 1-5 B)。さらに、脛骨の前屈変形を評価する目的で、機能的頭側近位脛骨角 (mechanical cranial proximal tibial angle ; mCrPTA) と、機能的頭側遠位脛骨角 (mechanical cranial distal tibial angle ; mCrDTA) を、脛骨の側面像にて測定した (図 1-5 C)。これらの測定値は、対照群、MPL-G2 群、MPL-G4 群の 3 群間で比較を行った。

#### 1.2.5. 後肢の立位姿勢の評価

最初に、後肢全体の立位姿勢を評価する目的で、過去に犬で報告された方法と同じ手法を用い、後肢の側面像にて、股関節、膝関節、足根関節の各関節角を測定した（図 1-6）（Jaeger, *et al.*, 2002）。

股関節の外旋および外転の程度を評価する目的で、大腿骨外旋角と大腿骨外転角を測定した。大腿骨外旋角は、骨盤の背側面像にて、仙骨棘突起の頂点と恥骨結合を結んだ線（骨盤正中線）と大腿骨頸軸のなす角として測定した（図 1-7 A）。次いで、骨盤の尾側面像を用いて、左右両側の大腿骨頭の中心を結ぶ直線と大腿骨近位解剖軸のなす角を大腿骨外転角として測定した（図 1-7 B）。

膝関節と足根関節の回旋の程度を評価する目的で、脛骨回旋角および中足骨回旋角を測定した。膝関節の横断面像にて、大腿骨の外側顆と内側顆の尾側縁を結んだ線と、脛骨の外側顆と内側顆の尾側縁を結んだ線のなす角を、脛骨回旋角として測定した（図 1-8 A）。次いで、足根関節の横断面像にて、脛骨の内果と腓骨の外果を結ぶ直線に直交する直線と第 3 中足骨と第 4 中足骨の中間線（足底基準線）のなす角を、中足骨回旋角として測定した（図 1-8 B）。

自然立位における後肢全体の回旋を評価する目的で、骨盤軸に対する肢端の回旋角を測定した。後肢の背側面像にて、骨盤正中線に平行な線と足底基準線のなす角を肢端回旋角として測定した（図 1-8 C）。また、対象となる犬の肢端が内方へ向く Toe-in 姿勢、もしくは肢端が外方へ向く Toe-out 姿勢のいずれで起立し

ているのかも同時に評価した。

最後に、内反膝または外反膝の程度を評価する目的で、脛骨遠位部の正面像において、大腿骨近位解剖軸と、大腿骨頭中心と脛骨遠位の外果および内果の間点を結んだ線（後肢機能軸）のなす角を（Paley, 2003）、大腿骨軸と後肢機能軸のなす角として測定した（図 1-9 A）。次いで、脛骨近位部の正面像にて、大腿骨遠位関節面と脛骨近位関節面のなす角を、膝関節外方開角として測定した（図 1-9 B）（Paley, 2003; Miccoi, *et al.*, 2020）。

後肢の立位姿勢に関する各測定項目は、対照群、G2-NL 群、G2-L 群、MPL-G4 群の 4 群間で比較を行った。

#### 1.2.6. 統計解析

本検討における測定結果は、中央値および範囲で示した。統計学的解析には、データ解析ソフト（GraphPad Prism version 6.0 for Macintosh, GraphPad Software Inc., San Diego, California, U.S.A.）を使用した。各群間の比較には Kruskal-Wallis 検定を、事後比較として Dunn の多重比較検定を使用した。本検討では、 $p < 0.05$  をもって有意差ありと判定した。

表 1-1 Singleton のグレード分類 (Singleton, 1969)

重症度	触診所見
グレード1	膝蓋骨を用手にて脱臼させることが可能であるが、手を離せば正常位に整復される
グレード2	膝関節の屈伸に伴って膝蓋骨が容易に脱臼し、自然に正常位に整復される
グレード3	膝蓋骨は常時脱臼したままであるが、用手で整復することが可能である
グレード4	膝蓋骨は常時脱臼したままで、用手での整復も不可能である

表 1-2 BCS の分類方法 (Usui, *et al.*, 2016)

BCS	触診所見
1	肋骨は脂肪に覆われておらず、目で見ではっきりと肋骨が分かる 骨の突起も視認可能で、脂肪は認められない
2	肋骨はごく薄い脂肪に覆われ、触れなくても目で見れば肋骨の存在が視 認可能である
3	薄い脂肪に覆われ、肋骨に容易に触知することが可能である 骨の突起もわずかに脂肪で覆われている
4	脂肪が厚く、肋骨や比較的骨張った部分の骨に触れるのが難しい
5	肋骨は厚い脂肪に覆われ、触ることが困難である 骨張った部分も中程度から厚めの脂肪に覆われている

表 1-3 跛行スコアの分類方法 (Schulz, 2019)

跛行スコア	歩行の状態
0	臨床徴候が認められない正常な歩行
1	軽度またはわずかな負重性跛行
2	歩幅の減少を伴わない中等度の負重性跛行
3	歩幅の減少を伴う中等度の負重性跛行
4	着肢は可能であるが負重のない重度な跛行
5	患肢の完全挙上

A



B

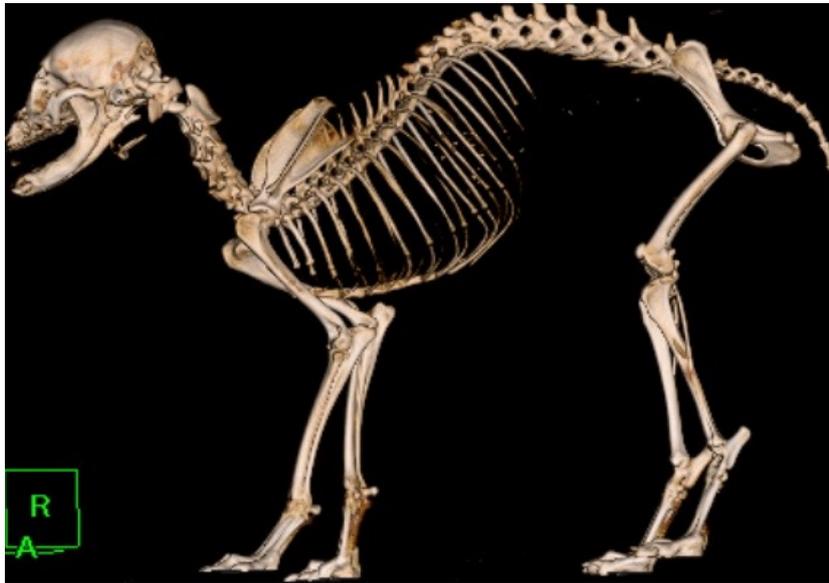


図 1-1 自然立位 CT の撮影方法と三次元再構成画像

- A) 鎮静薬、鎮静剤、保定具を使用せずに、対象犬をアクリルケース内で自然な状態で起立させ、CT 撮影を実施した。
- B) CT 撮影後に三次元再構成した犬の全身の自然立位 CT 画像

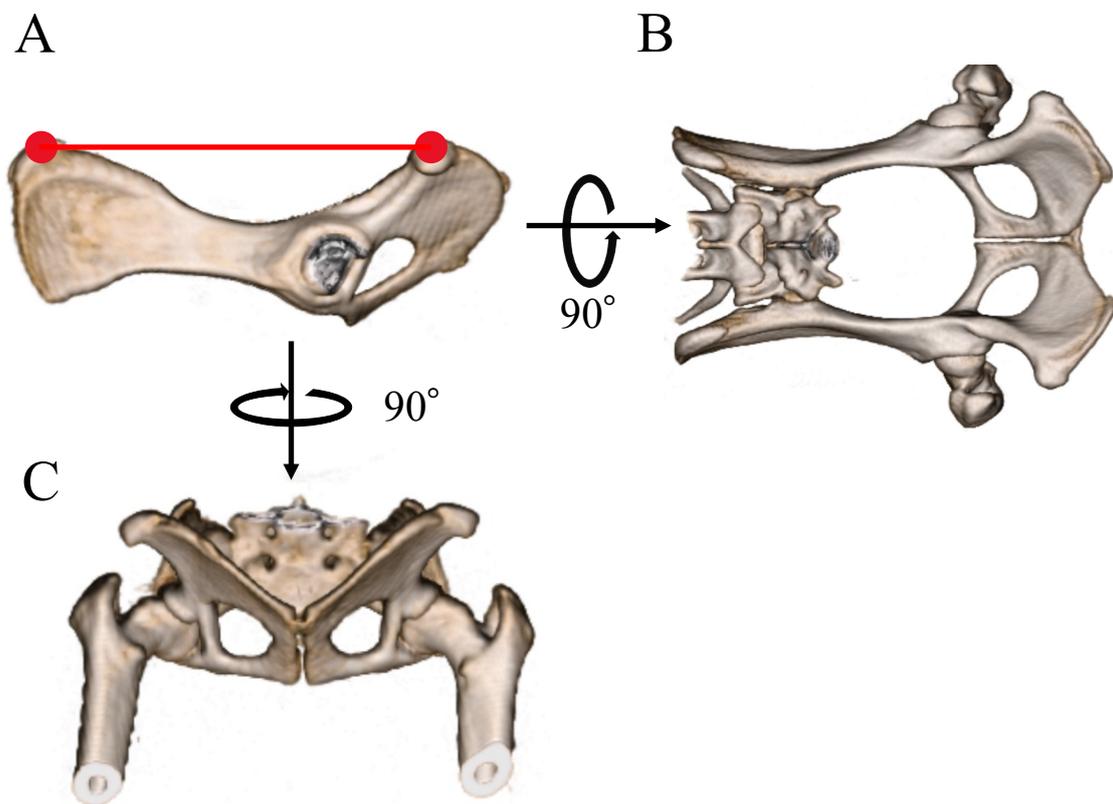


図 1-2 骨盤の側面像、背側面像、尾側面像の作製方法

- A) 側面像：腸骨翼の背側頂点（左側赤点）と坐骨結節（右側赤点）を結んだ線を骨盤基準線とし、左右の骨盤基準線が重なる像を骨盤の側面像と定義した。
- B) 背側面像：A で作製した骨盤の側面像を、腹側方向に  $90^\circ$  回転した像を骨盤の背側面像と定義した。
- C) 尾側面像：A で作製した骨盤の側面像を、頭側方向に  $90^\circ$  回転したものを骨盤の尾側面像と定義した。

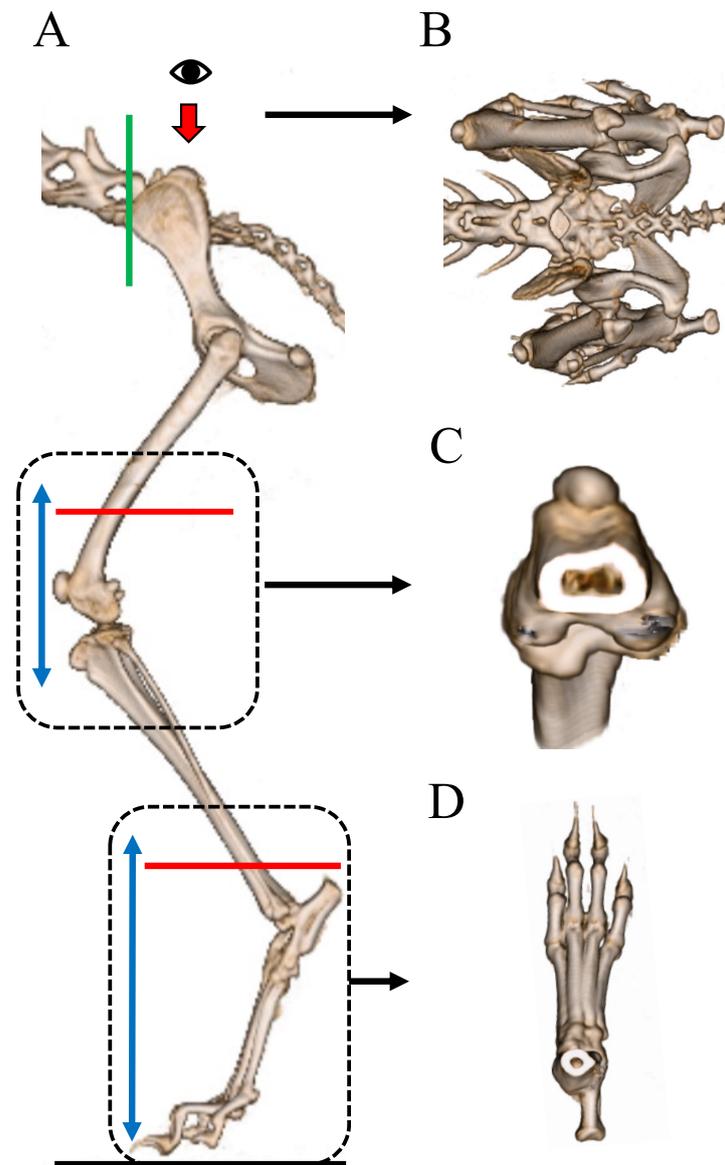


図 1-3 後肢の側面像と背側面像、膝関節および足根関節の横断面像の作製方法

A) 後肢の側面像：腸骨の最頭側縁（緑線）が重なる像を後肢の側面像と定義した。

B) 後肢の背側面像：A で作製した後肢の側面像を、起立面に対し平行に背側からみた（目印と赤矢印）像を後肢の背側面像と定義した。

C) 膝関節の横断面像：A で作製した後肢の側面像において、膝関節領域（黒点線枠）内で、起立面に対し平行な面で横断した像を膝関節の横断面像と定義した。

D) 足根関節の横断面像：A で作製した後肢の側面像において、足根関節領域（黒点線枠）内で、起立面に対し平行な面で横断した像を足根関節の横断面像と定義した。

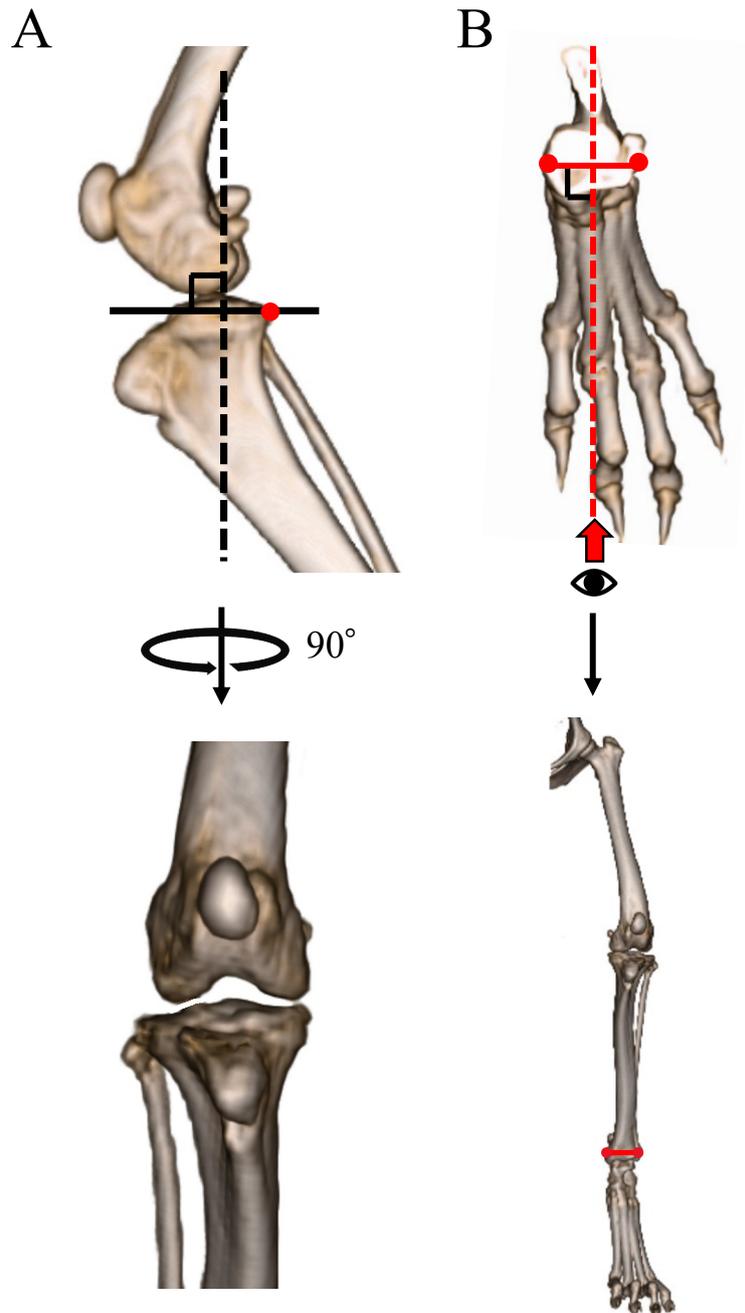


図 1-4 脛骨近位部および脛骨遠位部の正面像の作製方法

- A) 脛骨近位部の正面像：脛骨の内側顆および外側顆の最尾側縁（赤点）が重なる像を脛骨の側面像とした。さらに、脛骨高平部（黒線）と垂直な軸（黒点線）を中心に $90^\circ$ 回転させたものを脛骨近位部の正面像と定義した。
- B) 脛骨遠位部の正面像：脛骨の内果と腓骨の外果（赤点）を結んだ直線（赤線）に対し、垂直方向からみた像を脛骨遠位部の正面像と定義した。

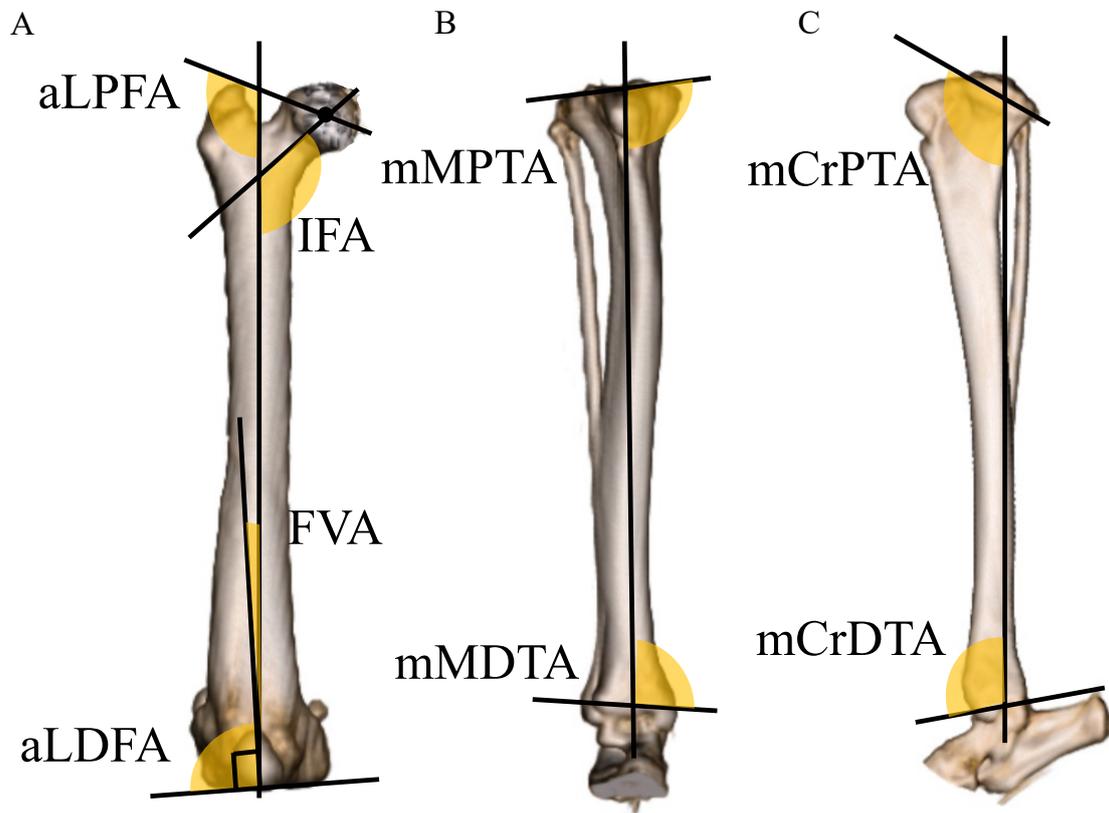


図 1-5 大腿骨および脛骨における形態に関する各測定項目

- A) 大腿骨の正面像にて、aLPFA、aLDFA、IFA、FVA を測定した。
- B) 脛骨の正面像にて、mMPTA と mMDTA を測定した。
- C) 脛骨の側面像にて、mCrPTA と mCrDTA を測定した。

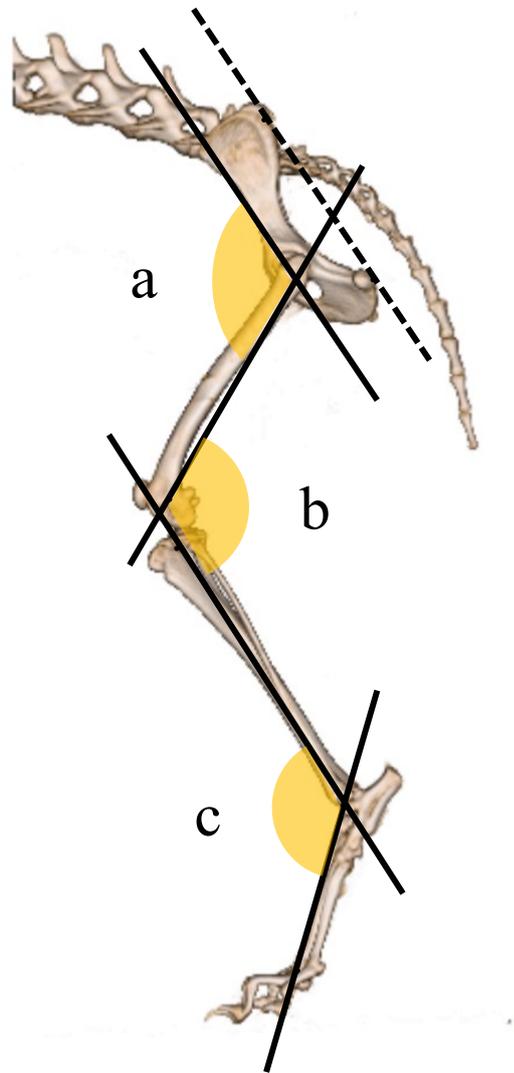
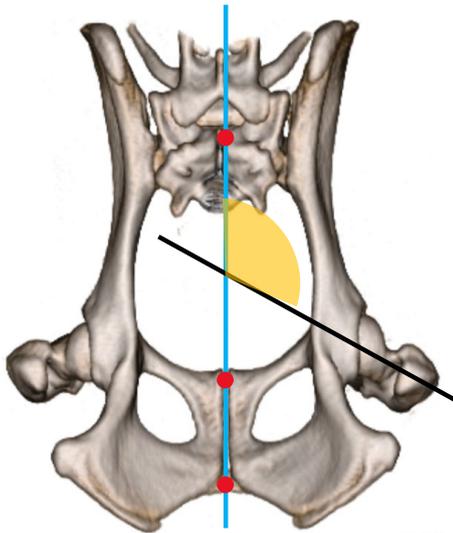


図 1-6 後肢の各関節角の測定方法

Jaeger らの報告を参考に、後肢の側面像にて、股関節角 (a)、膝関節角 (b)、足根関節角 (c) を測定した (Jaeger, *et al.*, 2002)。

A



B

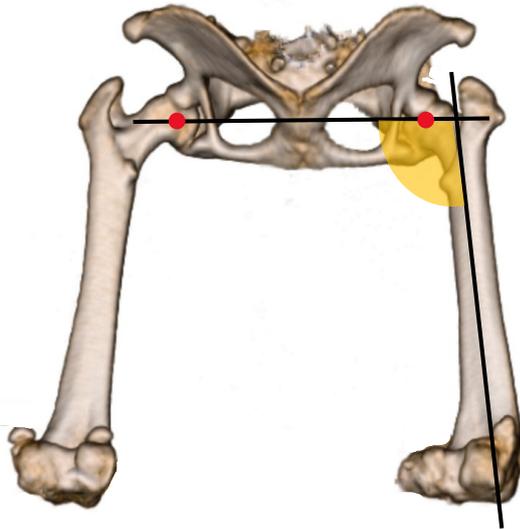


図 1-7 大腿骨外旋角および大腿骨外転角の測定方法

- A) 大腿骨外旋角：骨盤の背側面像にて、仙骨棘突起の頂点（最上部赤点）と恥骨結合（下部赤2点）を結んだ線を骨盤正中線（水色線）とし、大腿骨頸軸（黒線）となす角を大腿骨外旋角として測定した。
- B) 大腿骨外転角：骨盤の尾側面像にて、左右の大腿骨頭中心を結んだ線と、大腿骨近位解剖軸のなす角を大腿骨外転角として測定した。

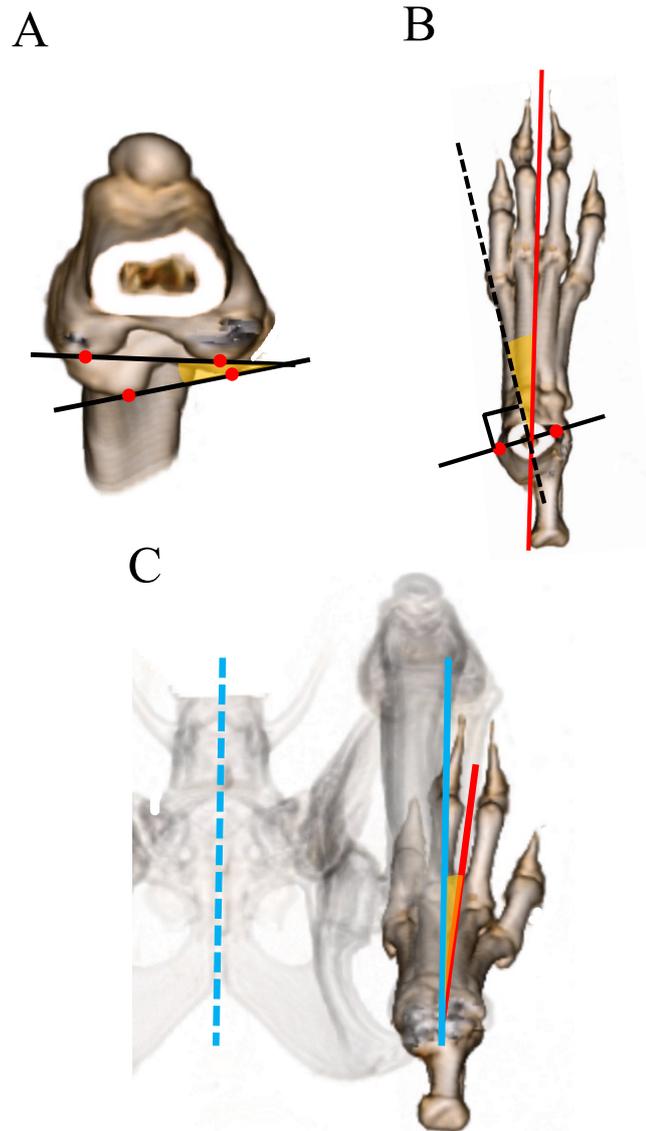


図 1-8 脛骨回旋角、中足骨回旋角、肢端回旋角の測定方法

- A) 脛骨回旋角：膝関節の横断面像にて、大腿骨内側顆と外側顆の尾側縁（赤点）を通過する線（黒線）と、脛骨の内側顆と外側顆の尾側縁（赤点）を通過する線（黒線）のなす角を、脛骨回旋角として測定した。
- B) 中足骨回旋角：足根関節の横断面像にて、脛骨の内果と腓骨の外果（赤点）を通過する直線（黒線）に直行する線（黒点線）と、第3中足骨と第4中足骨の中間線（足底基準線：赤線）がなす角を、中足骨回旋角として測定した。
- C) 肢端回旋角：後肢の背側面像にて、骨盤正中線（水色点線）に平行な線（水色線）と足底基準線（赤線）のなす角を、肢端回旋角として測定した。

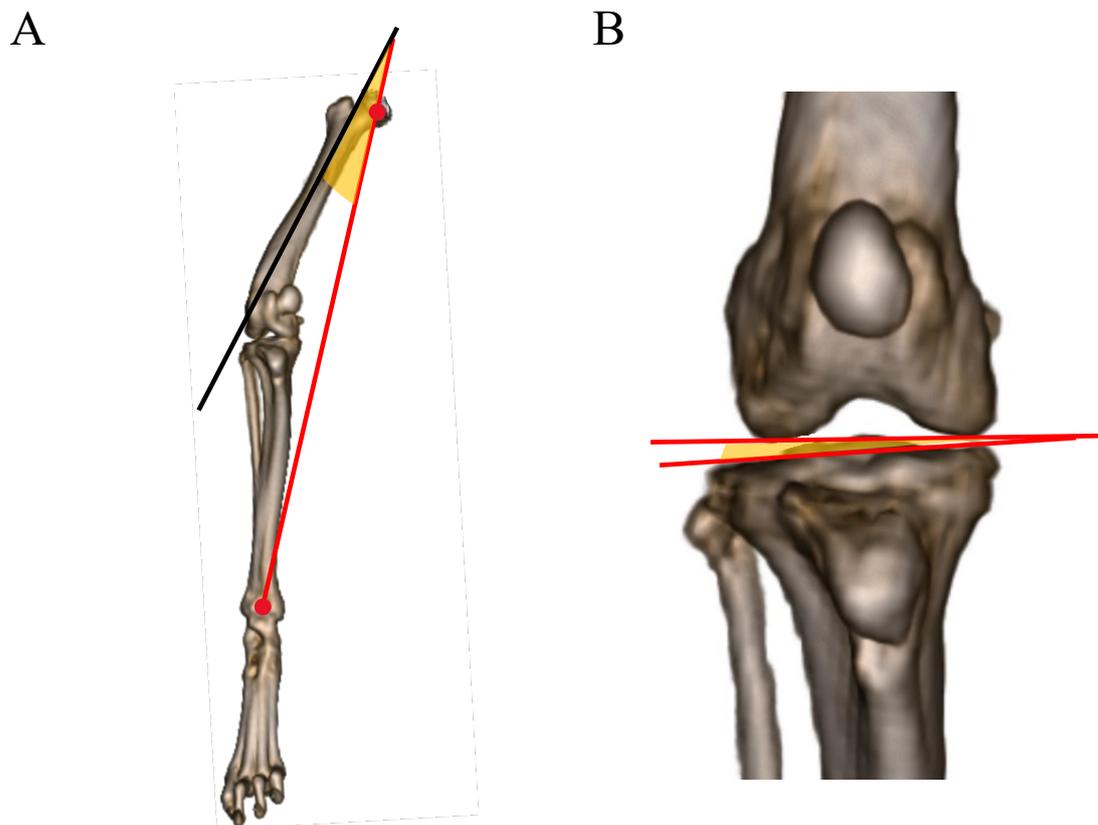


図 1-9 大腿骨軸と後肢機能軸のなす角および膝関節外方開角の測定方法

- A) 大腿骨軸と後肢機能軸のなす角：脛骨遠位部の正面像にて、大腿骨近位解剖軸（黒線）と、大腿骨頭中心（上部赤点）と脛骨内果と外果の中間点（下部赤点）を通過する直線（後肢機能軸：赤線）がなす角を測定した。
- B) 膝関節外方開角：脛骨近位部の正面像にて、大腿骨遠位関節基準線（上部赤線）と脛骨近位関節基準線（下部赤線）のなす角を、膝関節外方開角として測定した。

### 1.3. 結果

#### 1.3.1. 評価対象

本検討では、16頭の小型犬の合計25肢が採用基準に合致した。MPL-G2群の診断基準に合致した犬は6頭であり、合計7肢が該当した。犬種は、トイ・プードルが5頭、チワワが1頭であった。性別は、去勢雄が1頭、不妊雌が5頭であった。年齢は、1～8歳齢の範囲であり、中央値は3歳齢であった。体重は、2.0～5.3kgの範囲であり、中央値は3.0kgであった。BCSは、2/5が1頭、3/5が3頭、4/5が2頭であった。跛行スコアは、1/5が3頭、2/5が1頭、4/5が2頭であった。

MPL-G4群の診断基準に合致した犬は7頭であり、合計12肢が該当した。犬種は、トイ・プードル、チワワ、雑種が各2頭、柴犬が1頭であった。年齢は、10ヵ月～9歳齢の範囲であり、中央値は1歳齢であった。性別は、去勢雄が2頭、雌が2頭、不妊雌が3頭であった。体重は、1.9～3.7kgの範囲であり、中央値は2.3kgであった。BCSは、2/5が2頭、3/5が3頭、4/5が2頭であった。跛行スコアは、2/5が1頭、3/5が3頭、4/5が3頭であった。

対照群の採用基準に合致した犬は3頭であり、合計6肢が該当した。犬種は、全てトイ・プードルであった。年齢は、10～13歳齢の範囲であり、中央値は11歳齢であった。性別は、全頭が不妊雌であった。体重は、2.0～2.5kgの範囲であ

り、中央値は 2.3kg であった。BCS は、3/5 が 1 頭、4/5 が 2 頭であった。跛行スコアは、全ての犬が 0/5 であった。

各群間を比較したところ、MPL-G4 群の年齢が、対照群と比較して有意に低かった。また、MPL-G4 群の跛行スコアは、他群と比較して有意に高いスコアを示していた。MPL-G2 群と対照群の間には、年齢、性別、体重、BCS、跛行スコアに有意差は認められなかった。

### 1.3.2. 大腿骨および脛骨の形態の評価

大腿骨の形態の比較では、いずれの項目においても、対照群と MPL-G2 群の間に有意差は認められなかった。一方、MPL-G4 群においては、aLDFA と FVA が対照群と比較して有意に高い値を示していた。また、MPL-G4 群では、FVA が MPL-G2 群と比較して有意に高い値であった（表 1-4）。

脛骨の形態の比較においても、全ての項目で対照群と MPL-G2 群の間に有意差は認められなかった。一方、MPL-G4 群においては、mMPTA と mMDTA が他群と比較して有意に低い値を示した（表 1-5）。

### 1.3.3. 後肢の立位姿勢の評価

自然立位において各関節角を比較したところ、G2-L 群と MPL-G4 群の股関

節角は、対照群と比較して有意に拡大していた（表 1-6）。膝関節角は、G2-NL 群と比較して MPL-G4 群で有意に小さい値を示していた（表 1-6）。また、足根関節は、対照群と比較して MPL-G4 群で有意に拡大していた（表 1-6）。

大腿骨外旋角は、MPL-G4 群において、対照群と G2-NL 群と比較して有意に拡大していた（表 1-6）。大腿骨外転角は、対照群と比較して MPL-G4 群で有意に拡大していた（表 1-6）。

脛骨回旋角は、G2-L 群と MPL-G4 群において、その他の群と比較して有意に拡大していた（表 1-6）。さらに、中足骨回旋角は、対照群と比較して、MPL-G4 群で有意に拡大していた（表 1-6）。

肢端回旋角は、対照群と比較して、G2-L 群で有意に低い値を示していた。また、MPL-G4 群においては、対照群と G2-NL 群に対して有意に低い値を示していた。本検討では、対照群と G2-NL 群では肢端が外方へ向く Toe-out 姿勢を呈していたのに対し、G2-L 群と MPL-G4 群では肢端が内方へ向く Toe-in 姿勢で起立していることが明らかとなった（図 1-10）（表 1-6）。

内反膝の指標となる大腿骨軸と後肢機能軸のなす角は、対照群と比較して、G2-L 群で有意に拡大していた。また、MPL-G4 群においては、対照群と G2-NL 群と比較して、大腿骨軸と後肢機能軸のなす角が有意に拡大していた（図 1-11）（表 1-6）。膝関節外方開角においても同様に、G2-L 群では対照群より有意に拡

大しており、MPL-G4 群では対照群と G2-NL 群と比較して有意に拡大していた  
(表 1-6)。

表 1-4 大腿骨の形態についての各項目の測定結果

	対照群	MPL-G2群	MPL-G4群
	中央値 (範囲)	中央値 (範囲)	中央値 (範囲)
<b>aLPFA</b>	112.3 (110.7 - 115.3)	114.4 (112.4 - 115.7)	115.7 (108.5 - 123.0)
<b>IFA</b>	118.9 (118.1 - 120.2)	121.9 (118.3 - 128.2)	121.6 (115.8 - 132.3)
<b>aLDFA</b>	90.3 (88.9 - 91.7) <sup>c</sup>	91.2 (90.5 - 92.8)	99.2 (95.5 - 105.8) <sup>a</sup>
<b>FVA</b>	0.7 (-1.1 - 1.7) <sup>c</sup>	1.2 (-0.5 - 2.8) <sup>c</sup>	9.3 (5.5 - 15.8) <sup>a, b</sup>

a, b, c :上付き小文字が付いている測定値は、各群間で統計学的に有意差があったこと示す ( $p < 0.05$ ) (a; vs. 対照群、 b; vs. MPL-G2 群、 c; vs. MPL-G4 群)。

表 1-5 脛骨の形態についての各項目の測定結果

	対照群	MPL-G2群	MPL-G4群
	中央値 (範囲)	中央値 (範囲)	中央値 (範囲)
<b>mMPTA</b>	84.9 (82.9 - 86.1) <sup>c</sup>	83.7 (79.2 - 86.2) <sup>c</sup>	82.2 (77.1 - 83.8) <sup>a, b</sup>
<b>mMDTA</b>	85.0 (82.3 - 87.7) <sup>c</sup>	86.2 (83.4 - 89.8) <sup>c</sup>	83.1 (80.9 - 86.2) <sup>a, b</sup>
<b>mMrPTA</b>	109.5 (108.9 - 116.8)	112.1 (109.5 - 117.0)	112.7 (110.4 - 118.8)
<b>mCrDTA</b>	99.5 (94.8 - 102.1)	101.9 (97.9 - 103.4)	98.3 (95.7 - 102.9)

a, b, c :上付き小文字が付いている測定値は、各群間で統計学的に有意差があったこと示す ( $p < 0.05$ ) (a; vs. 対照群、 b; vs. MPL-G2 群、 c; vs. MPL-G4 群)。

表 1-6 後肢の立位姿勢についての各項目の測定結果

対照群	MPL-G2群			MPL-G4群
	G2-NL群		G2-L群	
	中央値 (範囲)	中央値 (範囲)		
股関節角	105.3 (103.2 - 109.3) <sup>c, d</sup>	116.4 (108.5 - 116.6)	124.9 (97.9 - 135.0) <sup>a</sup>	119.1 (106.9 - 129.3) <sup>a</sup>
膝関節角	121.9 (93.5 - 133.7)	123.2 (107.9 - 134.4) <sup>d</sup>	124.8 (85.4 - 128.9)	97.6 (27.7 - 127.1) <sup>b</sup>
足根関節角	126.7 (110.9 - 128.7) <sup>d</sup>	132.4 (121.3 - 136.9)	131.2 (110.0 - 139.6)	138.5 (126.3 - 150.0) <sup>a</sup>
大腿骨外旋角	110.9 (94.7 - 119.1) <sup>d</sup>	103.1 (96.0 - 119.1) <sup>d</sup>	123.9 (120.3 - 134.1)	116.8 (97.8 - 148.6) <sup>a, b</sup>
大腿骨外転角	99.8 (91.3 - 107.4) <sup>d</sup>	97.4 (89.9 - 97.6)	97.8 (95.2 - 104.6)	114.9 (93.2 - 138.9) <sup>a</sup>
脛骨回旋角	5.9 (-15.6 - 10.7) <sup>c, d</sup>	4.8 (2.2 - 11.2) <sup>c, d</sup>	37.5 (17.7 - 44.9) <sup>a, b</sup>	43.3 (31.7 - 66.1) <sup>a, b</sup>
中足骨回旋角	1.6 (-1.2 - 5.3) <sup>d</sup>	3.0 (1.7 - 10.1)	7.7 (4.8 - 10.5)	13.0 (0.6 - 34.5) <sup>a</sup>
肢端回旋角	36.1 (28.7 - 69.8) <sup>c, d</sup>	14.4 (9.1 - 35.7) <sup>d</sup>	-0.7 (-20.8 - 8.3) <sup>a</sup>	-13.3 (-53.3 - -1) <sup>a, b</sup>
大腿骨軸と後肢機能軸のなす角	3.0 (0.4 - 5.3) <sup>c, d</sup>	2.5 (0.1 - 5.1) <sup>d</sup>	12.6 (5.7 - 18.7) <sup>a</sup>	28.4 (18.7 - 42.8) <sup>a, b</sup>
膝関節外方開角	0.7 (-2.2 - 3.5) <sup>c, d</sup>	1.2 (0.2 - 2.3) <sup>d</sup>	4.7 (3.6 - 5.0) <sup>a</sup>	6.3 (1.8 - 9.9) <sup>a, b</sup>

a, b, c : 上付き小文字が付いている測定値は、各群間で統計学的に有意差があったこと示す ( $p < 0.05$ )

(a; vs. 対照群、 b; vs. G2-NL 群、 c; vs. G2-L 群、 d; vs. MPL-G4 群)。

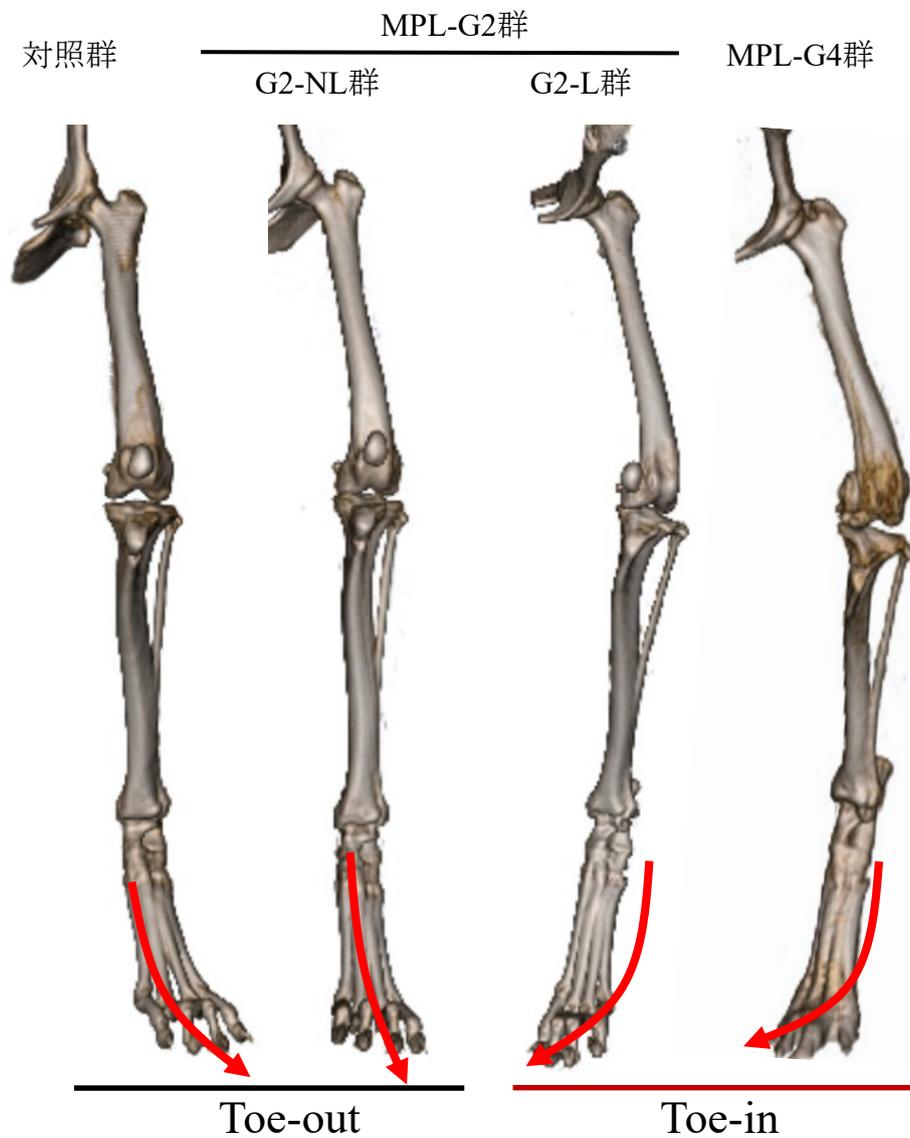


図 1-10 肢端の方向による後肢の姿勢の比較

対照群と G2-NL 群では肢端が外方へ向く Toe-out 姿勢を呈していたのに対し、G2-L 群と MPL-G4 群では肢端が内方へ向く Toe-in 姿勢で起立していることが明らかとなった。

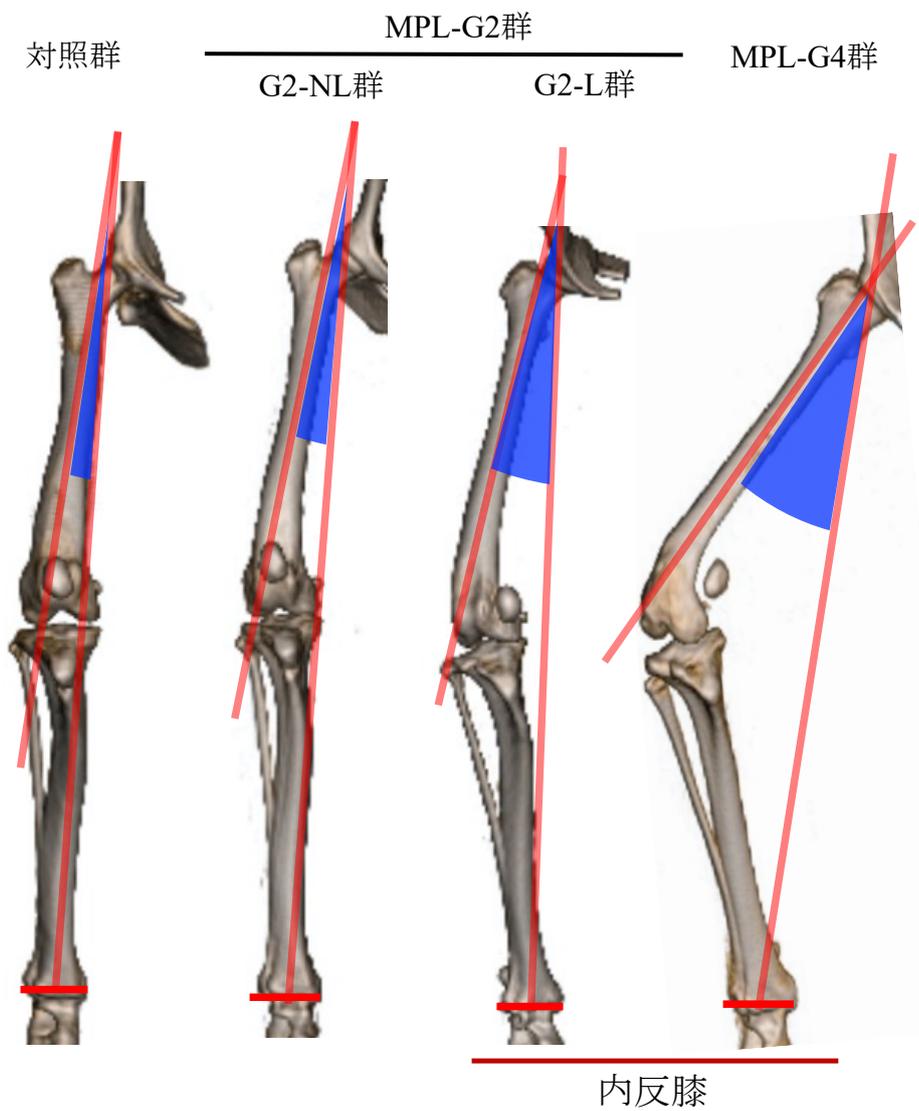


図 1-11 内反膝の程度の比較

膝蓋骨内方脱臼が重度になるにつれ、大腿骨軸と後肢機能軸がなす角が拡大し、内反膝を呈していることが明らかとなった。

#### 1.4. 考察

本検討では、膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬において自然立位 CT 撮影を実施することにより、骨形態と立位姿勢を三次元かつ客観的に評価することができた。大腿骨と脛骨の形態の評価では、過去の報告と同様に (Yasukawa, *et al.*, 2016)、グレード 2 の膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬では有意な骨変形が生じていなかったのに対し、グレード 4 の膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬では両骨に様々な骨変形が生じていた。また、グレード 2 の膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬であっても膝蓋骨が整復されている状態では、対照群と比較して有意な立位姿勢の変化は認められなかった。一方、グレード 2 の膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬で膝蓋骨が脱臼している状態では、股関節の伸展、大腿骨の外旋、脛骨と肢端の内旋、外方開角の拡大、内反膝および Toe-in 姿勢を含む有意な立位姿勢の変化を呈していた。また、グレード 4 の膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬においても、股関節の伸展、膝関節の屈曲、足根関節の伸展、大腿骨の外旋および外転、脛骨と肢端の内旋、足根関節の外転、外方開角の拡大、内反膝および Toe-in 姿勢を呈するなど顕著な立位姿勢の変化が生じていることが明らかとなった。

ヒト医療においては、立位荷重下での X 線撮影により下肢の配列を評価するのが一般的であるが (Sabharwal, *et al.*, 2008; Colebatch, *et al.*, 2009; Zahn, *et al.*, 2019)、より詳細にかつ三次元で評価するためには立位もしくは荷重下での CT

撮影が望ましいとされている (Patel, *et al.*, 2019; Micicoi, *et al.*, 2020)。近年では、コーンビーム型 CT 撮影装置が登場し、膝関節と足根関節を中心に下肢の荷重 CT に関連した研究が多く報告され始めている (Patel, *et al.*, 2019)。一方、四肢で起立している動物では、X 線検査にて立位の状態で後肢の撮影を試みても、体幹部が重なってしまうため、後肢全体の配列を評価することは困難である。そこで、本章では、二次元で評価する X 線検査に代わり、後肢の骨形態と立位姿勢をより正確にかつ三次元で評価できる CT を用いて検討を行った。近年の技術的な革新により、CT 撮影に要する時間は飛躍的に短縮しており、日本大学動物病院では、鎮静薬や麻酔薬を用いずに犬の全身のスクリーニング撮影を行う機会が増えてきている。実際、320 列エリアディテクター CT 撮影装置を使用した場合に、小型犬の全身撮影に要する時間は 3~5 秒程度である。これにより、薬剤や保定具を使用せずに、犬が自然に起立した状態で CT 撮影を行うことが可能になった。

過去の報告では、重度な膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬では、骨変形だけでなく、姿勢異常も生じるとされている (Harasen, 2006; Dona, *et al.*, 2018)。CT を用いて膝蓋骨内方脱臼の犬の骨形態を評価した研究によると、その重症度に応じて大腿骨と脛骨に様々な形態異常が生じることが報告されているが (Yasukawa, *et al.*, 2016; Newman, *et al.*, 2017; Phetkaew, *et al.*, 2018)、本検討では、大腿骨と脛

骨に有意な変形が認められたのは MPL-G4 群のみであり、MPL-G2 群では有意な骨形態の異常は認められなかった。また、グレード 2 の膝蓋骨内方脱臼に罹患した症例において膝蓋骨が整復されている状態では、対照犬と同じく立位姿勢の変化は認められなかった。しかし、本検討においては、骨変形を生じていないグレード 2 の膝蓋骨内方脱臼に罹患した症例であっても、膝蓋骨が脱臼することにより立位姿勢に異常が生じることが明らかとなった。これらの結果は、膝蓋骨の位置が後肢全体の立位姿勢に影響を及ぼしており、グレード 2 の膝蓋骨内方脱臼に罹患した症例においては、膝蓋骨を整復位に維持することで、後肢の立位姿勢を正常化できることを示唆していた。本検討では、グレード 4 の膝蓋骨内方脱臼に罹患した症例では、大腿骨と脛骨に有意な変形が生じているだけでなく、グレード 2 の症例と比較してより重度な立位姿勢の異常を呈していた。グレード 4 の膝蓋骨内方脱臼に罹患した症例では、膝蓋骨が変位することによる関節配列への影響のみでなく、有意な骨変形も合併し姿勢異常が重度化することを客観的に示すことができた。

本検討において、自然立位での各関節角の変化は MPL-G4 群で顕著であり、膝関節を屈曲し、股関節と足根関節が伸展した状態で起立していることが明らかとなった。それに対し、グレード 2 の膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬では膝蓋骨が脱臼している場合のみ、股関節を伸展して起立していた。重度な膝蓋骨脱臼

に罹患した犬では、大腿四頭筋群を含む膝関節伸展機構に障害が生じることが報告されており (Harasen, 2006; Dona, *et al.*, 2018)、本検討で得られた結果も、その影響を反映していた可能性が高い。また、重度な膝蓋骨内方脱臼の症例に認められた股関節および足根関節の関節角の拡大は、膝関節角の縮小に伴う脚長の短縮を代償するために生じた変化であることが推察された。

大腿骨外旋角および大腿骨外転角は、MPL-G4 群において、対照群や G2-NL 群と比較して有意に拡大していた。この結果から、重度な膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬では、大腿骨を外旋および外転して起立していることが明らかとなった。また、G2-L 群の大腿骨外旋角も、有意差は認められなかったものの、対照群や G2-NL 群と比べ大きい傾向が認められた。このように、膝蓋骨が内方に脱臼している症例で大腿骨外旋角の拡大が認められたことから、膝蓋骨の内方への変位が大腿骨の外旋を引き起こしている可能性が高いことが示唆された。大腿骨外転角が拡大する傾向は、グレード 4 の膝蓋骨内方脱臼の症例のみで認められたため、大腿骨の外転は大腿骨と脛骨の変形に影響を受けた可能性がある。

大腿骨に対する脛骨近位部の内旋は、膝蓋骨内方脱臼の重症度に応じて生じることが報告されている (Dona, *et al.*, 2018)。成書には、グレード 2 の症例においては約 30°、グレード 4 の症例では 60~90°程度、大腿骨に対して脛骨が内旋すると記載されている (Piermattei, *et al.*, 2006)。本検討においても G2-L 群では

約 30°、MPL-G4 群では約 45°の脛骨近位部の内旋が生じており、X 線検査で評価が行われた過去の報告と同様の結果が得られた。脛骨近位部の内旋は、膝蓋骨が内方へ脱臼すると同時に膝蓋靭帯も内方へ変位することにより、膝蓋靭帯の終止部である脛骨粗面が内方へ牽引されることで生じるとされている。本検討では、膝蓋骨内方脱臼の重症化に伴い、膝蓋靭帯による脛骨粗面の牽引がより強くなり、脛骨近位部の内旋がより重度になるという病態を客観的に示すことができた。さらに、肢端回旋角は、G2-L 群と MPL-G4 群において、他群と比較して有意に低い値を示していた。これは、脛骨の内旋に伴って、肢端を含む下腿部全体が内旋することを示していた。また、興味深いことに、MPL-G4 群では中足骨が脛骨に対して外旋して起立する傾向が認められた。これは、膝蓋骨の内方への変位に伴い生じた脛骨の内旋を、足根関節を外旋させることにより代償し、後肢全体の配列異常の矯正を試みたことによる結果であると推察された。後肢全体の回旋を評価したところ、正常な犬では肢端が外方へ向く Toe-out の姿勢を呈していた。一方、膝蓋骨が脱臼している G2-L 群と MPL-G4 群では、肢端が内旋する Toe-in の姿勢で起立していることを客観的に示すことができた。

本検討では、G2-L 群と MPL-G4 群において、大腿骨軸と後肢機能軸のなす角と外方開角が有意に拡大していた。これらの結果から、グレード 4 の膝蓋骨内方脱臼の症例だけでなく、グレード 2 の膝蓋骨内方脱臼の症例であっても膝蓋

骨が脱臼している場合には、内反膝で起立していることが明らかとなった。ヒト医療においては、これら 2 つの角度の拡大は、膝関節の変形性関節症に起因する骨変形に伴う内反膝により生じるとされている (Thienpont, *et al.*, 2017; Mondanelli, *et al.*, 2017)。本検討では、骨変形を伴う症例だけでなく、有意な骨変形を伴わない症例であっても、膝蓋骨が内方へ変位するだけで、内反膝の姿勢を呈していた。したがって、膝蓋骨内方脱臼の症例で認められる内反膝は、骨変形によって生じるのではなく、膝蓋骨の変位による後肢全体の配列異常に起因した姿勢異常であることが明らかになった。

本検討にはいくつかの限界がある。まず、比較的少数の小型犬のみを対象としていることである。そのため、さらに頭数や犬種を増やし、検討を重ねる必要がある。また、本検討で評価した起立姿勢は、「正常立位」ではない可能性があるため、本検討では「自然立位」と表現した。本検討では、MPL-G4 群を構成する犬の年齢が有意に低かったが、成長後期以降の症例のみを使用したため、骨格や姿勢の比較には大きな影響が生じなかったと考えている。さらに、本検討では、グレード 1 と 3 の症例が含まれていなかった。立位での姿勢異常の程度と膝蓋骨内方脱臼の重症度を関連付けるためには、グレード 1 と 3 の症例を含めたさらなる検証が必要である。

本章の結果から、グレード 4 の膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬では有意な骨変

形が認められただけでなく、後肢の有意な姿勢異常も呈していた。また、グレード2の膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬では、有意な骨変形は生じていなかったが、膝蓋骨が内方に変位することで姿勢異常を呈することを客観的に示すことができた。このように、自然立位 CT 撮影は膝蓋骨内方脱臼に罹患した症例の立位姿勢を客観的に評価するのに有用であった。

## 第二章

膝蓋骨の変位が歩行動作中の荷重および関節運動に与える影響

## 2.1. 緒言

膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬は、様々な臨床徴候を呈することが知られており、全くの無徴候のものから、患肢の完全挙上を呈するものまで、症例により大きく異なる (Willauer, *et al.*, 1987; Piermattei, *et al.*, 2006; Schulz, 2019)。これらの臨床徴候は必ずしも脱臼の重症度と関連はなく、同一のグレードであっても個体により差異が認められる (Alam, *et al.*, 2007)。しかし、一般的には、グレードの高い症例ほど臨床徴候が重症化する傾向が認められる。膝蓋骨内方脱臼の臨床徴候は、膝蓋骨の脱臼による関節包への機械的刺激に起因する疼痛、関節軟骨の摩耗や損傷、そして膝蓋骨の変位に伴う膝関節の伸展機能障害などにより生じる (Piermattei, *et al.*, 2006)。しかし、これらの病態が歩行へ与える影響について詳細に検討した報告は少なく、罹患肢の運動機能に焦点を当てた研究はほとんど行われていないのが現状である。

現在、犬において、整形外科疾患に起因する歩行異常の程度を評価する目的で跛行スコアが用いられている (Katayama, *et al.*, 2015; Aulakh, *et al.*, 2020)。これまでに、複数の跛行スコアの評価方法が報告されているが (Pollmeier, *et al.*, 2006; Monk, *et al.*, 2006)、これらは獣医師または飼い主による主観的な評価であるため、歩行動作時の患肢への荷重状態や関節運動の客観的な評価は行うことができない。そのため、近年では、犬においても運動機能を客観的かつ多角的に解析

した研究が報告され始めている (Voss, *et al.*, 2011; Lin, *et al.*, 2020)。獣医学領域においても、床反力計 (フォースプレート) や動作分析装置による歩行の客観的な評価が行われるようになってきており、四肢の荷重状態や各関節の可動範囲の測定が可能になってきた (Budsberg, *et al.*, 2018)。床反力計を用いることにより、歩行動作時に犬の肢端へかかる垂直方向の力を荷重として客観的に測定できるようになった。また、動作分析装置を使用して、歩行動作中の犬の関節軌道を追跡することにより、関節運動を視覚的にかつ客観的に評価することが可能となっている。しかし、現在までに、これらの運動機能解析装置を用いた研究は、前十字靭帯断裂に罹患した犬に関する報告が中心であり (Wustefeld-Janssens, *et al.*, 2016; Adrian, *et al.*, 2018; Blackford-Winders, *et al.*, 2021)、膝蓋骨内方脱臼の症例で評価を行った研究はほとんどないのが現状である。過去に、膝蓋骨内方脱臼の犬に対して、運動機能解析装置を用いて評価を行った報告が 1 つあるが、治療前後における患肢の荷重状態の比較のみを行ったものであり、関節運動の解析は行われていなかった (Blackford-Winders, *et al.*, 2021)。そのため、膝蓋骨の変位が後肢の歩行機能にもたらす詳細な影響は未だ明らかとなっていない。

そこで、本検討では、床反力計と動作分析装置を用いて、膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬の歩行動作中における各肢への荷重と関節運動を客観的に解析し、膝蓋骨が内方へ変位することによる歩行動作への影響を検討した。

## 2.2. 材料および方法

### 2.2.1. 評価対象

本検討では、2018年10月から2021年7月までに日本大学動物病院整形外科を受診し、整形外科学的検査により、Singletonのグレード分類に基づき(Singleton, 1969)、グレード2の膝蓋骨内方脱臼(MPL-G2群)またはグレード4の膝蓋骨内方脱臼(MPL-G4群)と診断した小型犬を対象に検討を行った。さらに、膝蓋骨内方脱臼と診断した症例を片側性(片側MPL群)と両側性(両側MPL群)に細分類して比較を行った。本検討では、患肢を着肢して歩行できる症例のみを用いた。また、膝蓋骨内方脱臼以外の整形外科疾患に罹患している症例は本検討から除外した。一方、四肢に整形外科的疾患のない体重10kg以下の犬を対照として用いた(対照群)。

### 2.2.2. 歩行動作中の四肢への荷重状態の評価

歩行動作中の四肢への荷重状態を評価する目的で、各肢の最大床反力(peak vertical force: PVF)、前肢荷重率、四肢の荷重分布の測定を行った。まずは、対象犬を床に設置した四肢動物用垂直フォースプレート(VFPpro, ヒューテック, 東京)の上を秒速0.5~1.0 mの速度となるように歩行させ、各肢のPVFを3回ずつ測定し、体重で除した値の平均値を記録した(図 2-1)。次いで、MPL-G2群

または MPL-G4 群における患肢の PVF を、対照群の後肢の PVF と比較した。さらに、前肢と後肢における荷重の割合を評価する目的で、前肢の平均 PVF を後肢の平均 PVF で除して前肢荷重率を算出した。前肢荷重率は、対照群、MPL-G2 群、MPL-G4 群の 3 群間だけでなく、対照群、片側 MPL 群、両側 MPL 群の 3 群間でも比較を行った。最後に、片側 MPL 群において、歩行動作中の四肢の荷重分布を評価する目的で、患肢、同側前肢、対側前肢、対側後肢の PVF を対照群と比較した。

### 2.2.3. 歩行動作中の関節運動の評価

歩行動作中の関節運動は、二次元動作分析システム (ICpro-2D, ヒューテック, 東京) を用いて評価した (図 2-2)。まずは、後肢の関節運動を認識するために、腸骨翼の頂点、大転子、大腿骨外側顆、腓骨外果、第五基節骨の上に蛍光マーカーを貼付し (図 2-3)、前検討と同じ速度で二次元動作分析システムの前を歩行させて動画を記録した。次いで、記録した歩行動画から、股関節、膝関節、足根関節の最大伸展角、最大屈曲角、関節可動範囲 (最大伸展角と最大屈曲角の差) の測定を行った (図 2-3)。各関節角の測定は 3 回ずつ行い、その平均値を記録した。これらの測定値は、対照群、MPL-G2 群、MPL-G4 群の 3 群間で比較を行った。さらに、第一章で検討した膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬の後肢の立位姿勢

と、本章で得られた結果との関連性を調査する目的で、内反膝の程度と歩行動作中の各関節角との相関関係も評価した。

#### 2.2.4. 統計解析

本検討における測定結果は、中央値および範囲で示した。統計学的解析には、データ解析ソフト（GraphPad Prism version 6.0 for Macintosh, GraphPad Software Inc., San Diego, California, U.S.A.）を使用した。本検討では、2 群間の比較に Mann-Whitney の U 検定を使用した。また、3 群間の比較には Kruskal-Wallis 検定を用い、事後比較として Dunn の多重比較検定を使用した。また、立位姿勢と歩行動作中の関節運動との相関関係を調査するために、ピアソンの積率相関係数（Pearson product-moment correlation coefficient）を算出した。本検討では、 $p < 0.05$  をもって有意差ありと判定した。

A



B



図 2-1 歩行動作中の四肢への荷重状態の測定方法

- A) 四肢動物用垂直フォースプレート (VFPpro, ヒューテック, 東京)
- B) フォースプレート (青枠) を設置した走路を歩行させることにより、四肢の PVF を測定した。

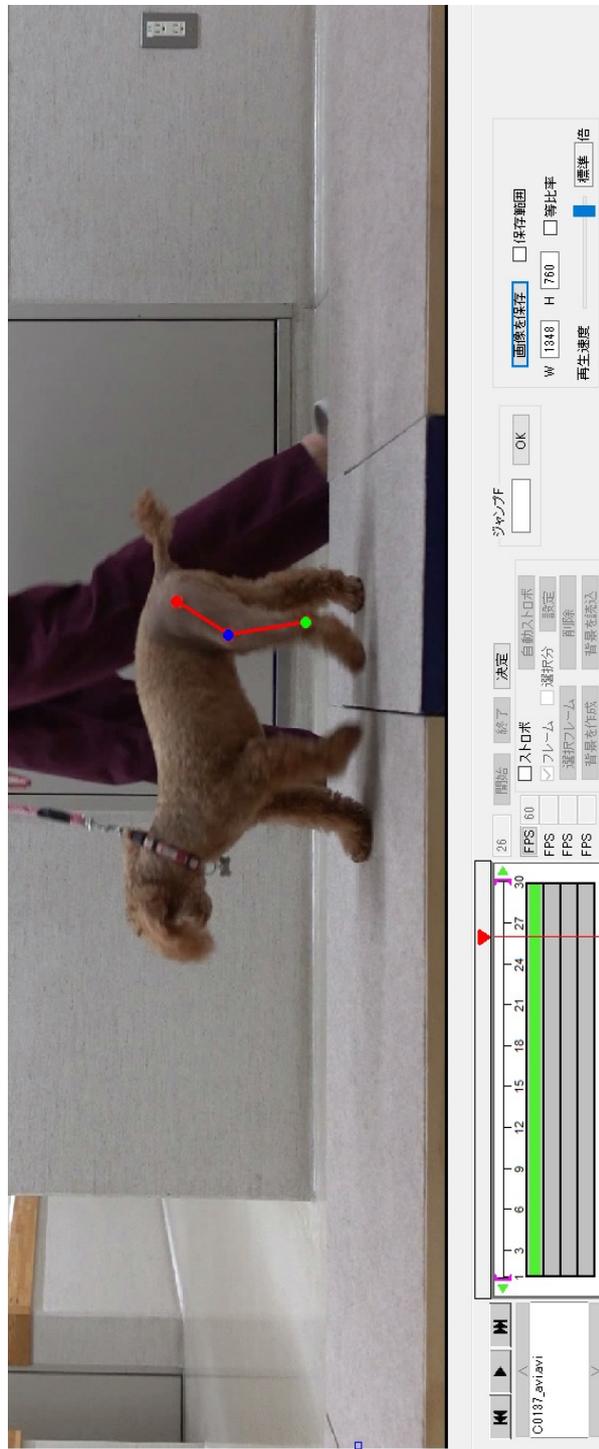


図 2-2 歩行動作中の関節運動の測定方法  
二元動作分析システム (ICpro-2D, ヒューテック, 東京) を用いて追跡することにより、歩行動作中の関節運動の測定を行った。

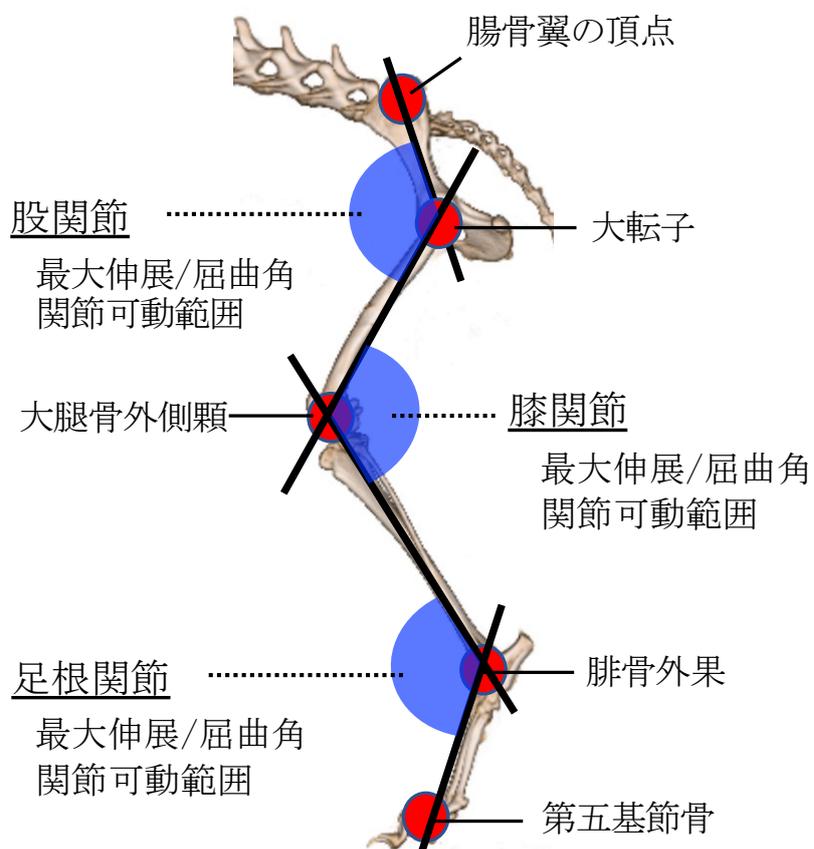


図 2-3 関節運動の測定時の蛍光マーカーの貼付位置と測定項目  
 腸骨翼の頂点、大転子、大腿骨外側顆、腓骨外果、第五基節骨の上に  
 蛍光マーカーを貼付することにより各関節を認識し、股関節、膝関  
 節、足根関節の最大伸展角、最大屈曲角、関節可動範囲を測定した。

## 2.3. 結果

### 2.3.1. 評価対象

本検討では、21 頭の犬の合計 32 肢が採用基準に合致した。それらの中で、膝蓋骨内方脱臼と診断された犬は 18 頭であり、罹患肢の合計は 26 肢であった。

MPL-G2 群の診断基準に合致した犬は 12 頭であり、合計 12 肢が該当した。犬種は、チワワと雑種が各 4 頭、トイ・プードルが 3 頭、柴犬が 1 頭であった。性別は、雄 1 頭、去勢雄 3 頭、雌 1 頭、不妊雌 7 頭であった。年齢は、8 ヶ月～11 歳齢の範囲であり、中央値は 3 歳齢であった。体重は、1.9～9.3kg の範囲であり、中央値は 2.3kg であった。

MPL-G4 群の診断基準に合致した犬は 11 頭であり、合計 14 肢が該当した。犬種は、チワワが 4 頭、雑種が 3 頭、トイ・プードルが 2 頭、柴犬とシェットランド・シープドッグが各 1 頭であった。性別は、雄が 1 頭、去勢雄が 1 頭、雌が 1 頭、不妊雌が 8 頭であった。年齢は、9 ヶ月～12 歳齢の範囲であり、中央値は 1 歳齢であった。体重は、1.7～9.6kg の範囲であり、中央値は 2.9kg であった。また、これらの群に含まれる膝蓋骨脱臼の罹患肢を片側 MPL 群と両側 MPL 群に分けたところ、片側 MPL 群に該当したのが 9 肢、両側 MPL 群に該当したのが 17 肢であった。

対照群の採用基準に合致した犬は 3 頭であり、合計 6 肢が該当した。犬種は、

全てビーグルであった。性別は、雄が1頭、雌が2頭であった。年齢は、4～7歳  
齢の範囲であり、中央値は6歳齢であった。体重は、8.2～9.7kgの範囲であり、  
中央値は9.4kgであった。

### 2.3.2. 歩行動作中の四肢への荷重状態の評価

歩行動作中の荷重状態を各群で比較したところ、MPL-G4群の患肢における  
PVFは、MPL-G2群の患肢および対照群の後肢におけるPVFと比べ有意に低下  
しており、膝蓋骨内方脱臼のグレードが重度化するにつれて低値を示す傾向が  
認められた(図2-4)。

前肢荷重率を対照群、MPL-G2群、MPL-G4群の3群間で比較したところ、有  
意差は認められなかったが、MPL-G4群では他群と比較してより前傾姿勢で歩行  
している傾向が認められた(図2-5)。また、前肢荷重率を対照群、片側MPL群、  
両側MPL群の3群間で比較したところ、両側MPL群では対照群と比較して有  
意に前傾姿勢で歩行していることが明らかとなった(図2-6)。

片側MPL群において各肢への荷重分布を評価したところ、片側MPL群の患  
肢のPVFは、対照群と比較して有意に低値を示していた(図2-7)。それに対し、  
後肢の対側肢のPVFは有意に高値を示していた(図2-7)。前肢のPVFは両群  
間で有意差は認められなかった。

### 2.3.3. 歩行動作中の関節運動の評価

歩行動作中の股関節の関節運動を、MPL-G2 群または MPL-G4 群の患肢と対照群の後肢で比較したところ、MPL-G4 群の最大伸展角は対照群と比較して有意に高い値を示していた。また、MPL-G4 群における股関節の可動範囲も、他群に比べ高い傾向が認められ、MPL-G2 群との比較では有意に高い値を示した。最大屈曲角は各群間で有意差は認められなかった。本検討では、股関節の関節運動に関する各測定項目において、対照群と MPL-G2 群の間に有意差は認められなかった (図 2-8)。

歩行動作中の膝関節の関節運動も同様に評価したところ、MPL-G4 群の最大伸展角は他群と比較して有意に低い値を示していた。さらに、MPL-G4 群の最大屈曲角も、MPL-G2 群と比較して有意に低い値を示していた。それに対し、膝関節の可動範囲には各群間で有意差は認められなかった。本検討では、膝関節の関節運動に関する各測定項目において、対照群と MPL-G2 群の間に有意差は認められなかった (図 2-9)。

歩行動作中の足根関節の関節運動の評価では、最大伸展角と最大屈曲角において各群間で有意差は認められなかった。しかし、MPL-G4 群における足根関節の可動範囲は、他群と比較して有意に高い値を示しており、足根関節を大きく可

動させながら歩行していることが明らかとなった（図 2-10）。

#### 2.3.4. 立位姿勢と歩行動作中の関節運動との相関

立位姿勢での内反膝の指標である大腿骨軸と後肢機能軸のなす角は、股関節の最大伸展角、股関節の可動範囲、足根関節の可動範囲との間に有意な正の相関関係が認められた（表 2-1, 2-3）（図 2-11 A, B, D）。一方、大腿骨軸と後肢機能軸のなす角と膝関節の最大伸展角との間には有意な負の相関関係が認められ、内反膝が重度になるにつれて膝関節を深く屈曲させて歩行していることが明らかとなった（表 2-2）（図 2-11 C）。その他の関節運動においては、内反膝の程度との間に有意な相関関係は認められなかった。

表 2-1 立位での大腿骨軸と後肢機能軸のなす角と股関節の関節運動との相関

股関節	最大伸展角	最大屈曲角	関節可動範囲
大腿骨軸と 後肢機能軸のなす角(内反膝)	0.75 *	-0.31	0.80 *

\* : 有意差あり ( $p<0.05$ )

表 2-2 立位での大腿骨軸と後肢機能軸のなす角と膝関節の関節運動との相関

膝関節	最大伸展角	最大屈曲角	関節可動範囲
大腿骨軸と 後肢機能軸のなす角(内反膝)	-0.57 *	-0.23	-0.18

\* : 有意差あり ( $p<0.05$ )

表 2-3 立位での大腿骨軸と後肢機能軸のなす角と足根関節の関節運動との相関

足根関節	最大伸展角	最大屈曲角	関節可動範囲
大腿骨軸と 後肢機能軸のなす角(内反膝)	0.06	-0.54	0.61 *

\* : 有意差あり ( $p<0.05$ )

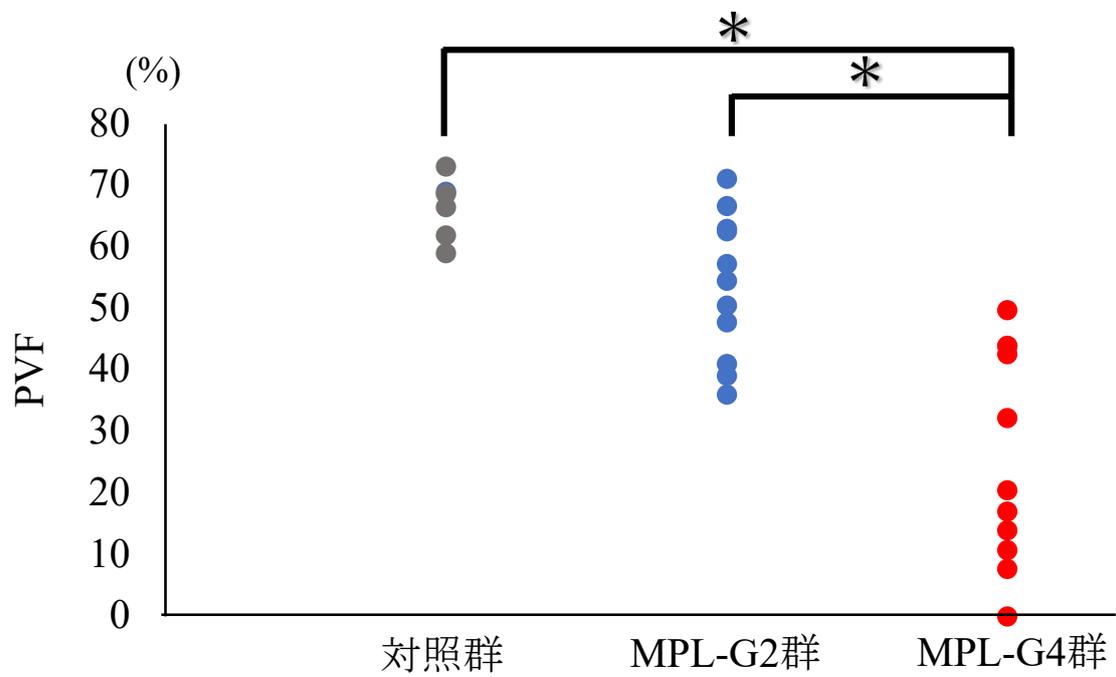


図 2-4 対照肢または患肢の PVF の比較  
 \* : 有意差あり ( $p < 0.05$ )

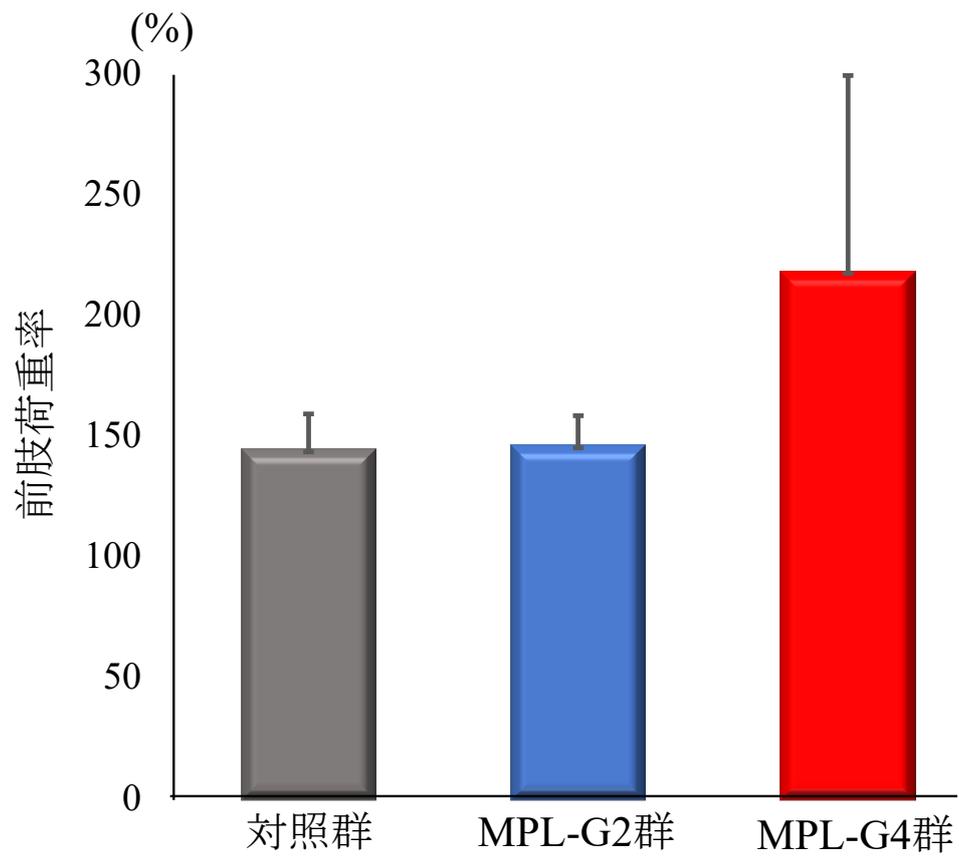


図 2-5 膝蓋骨内方脱臼の重症度による前肢荷重率の比較

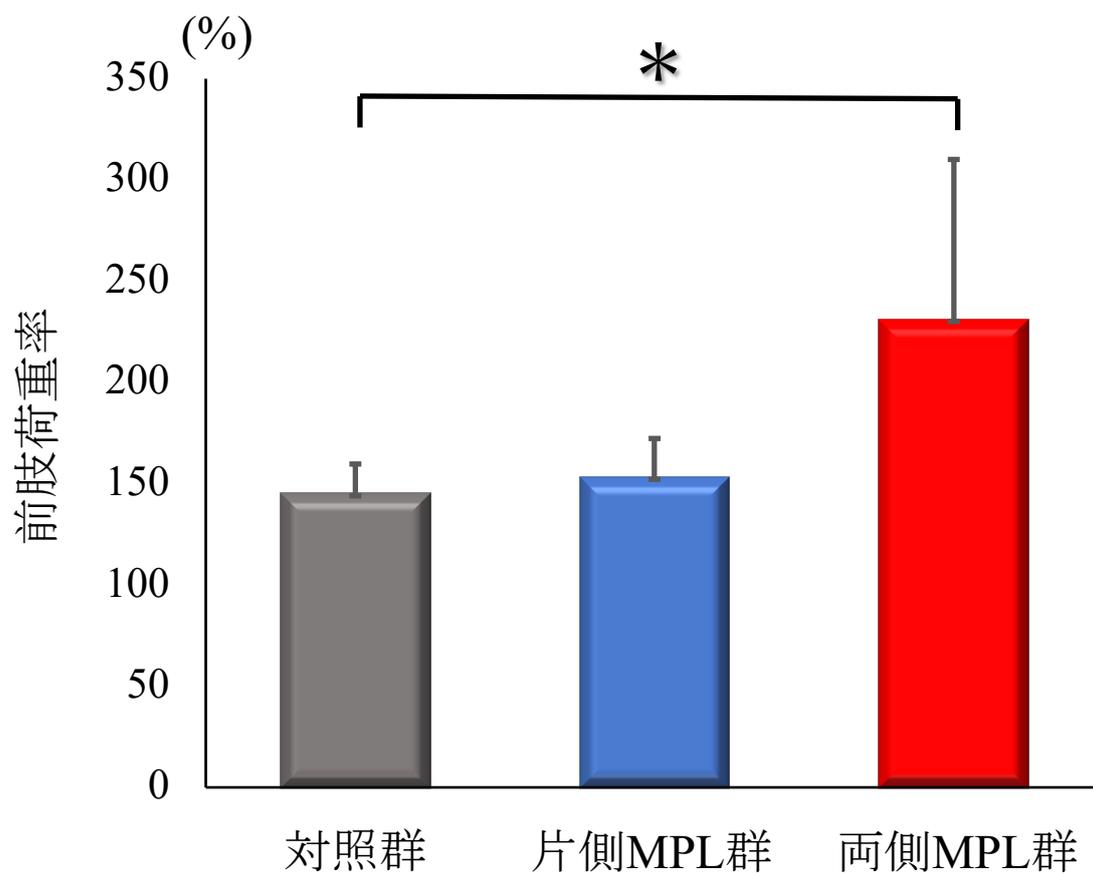


図 2-6 膝蓋骨内方脱臼の発症側による前肢荷重率の比較  
 \* : 有意差あり ( $p < 0.05$ )

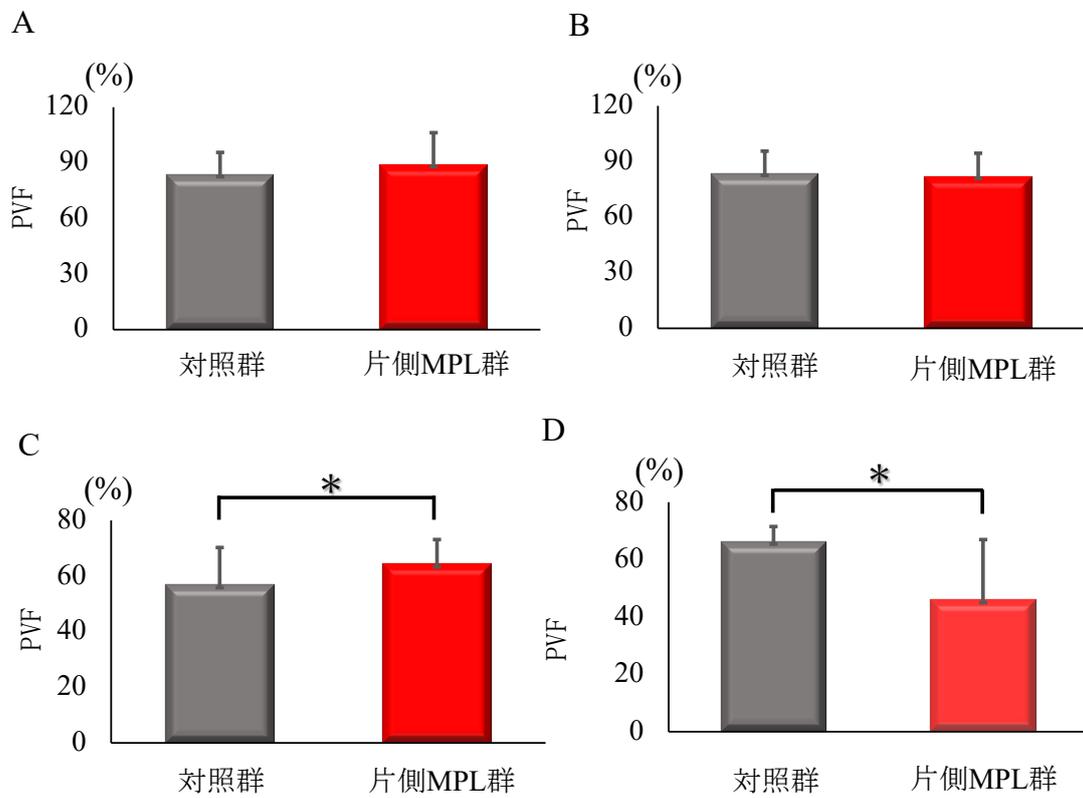


図 2-7 片側性の膝蓋骨内方脱臼の症例における荷重分布

A) 対側前肢

B) 同側前肢

C) 対側後肢

D) 患肢

\* : 有意差あり ( $p < 0.05$ )

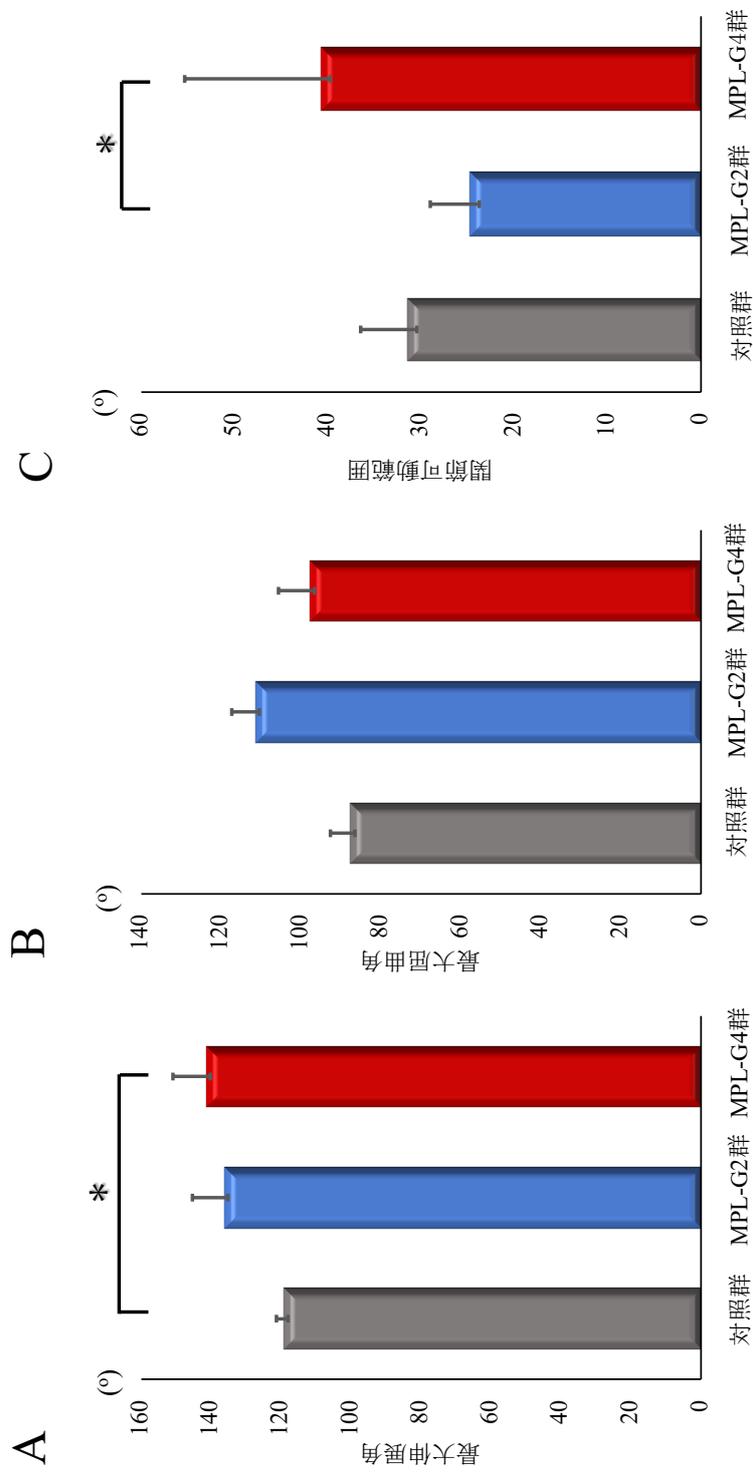


図 2-8 歩行動作中における股関節の関節運動

A) 最大伸展角

B) 最大屈曲角

C) 関節可動範囲

\* : 有意差あり ( $p < 0.05$ )

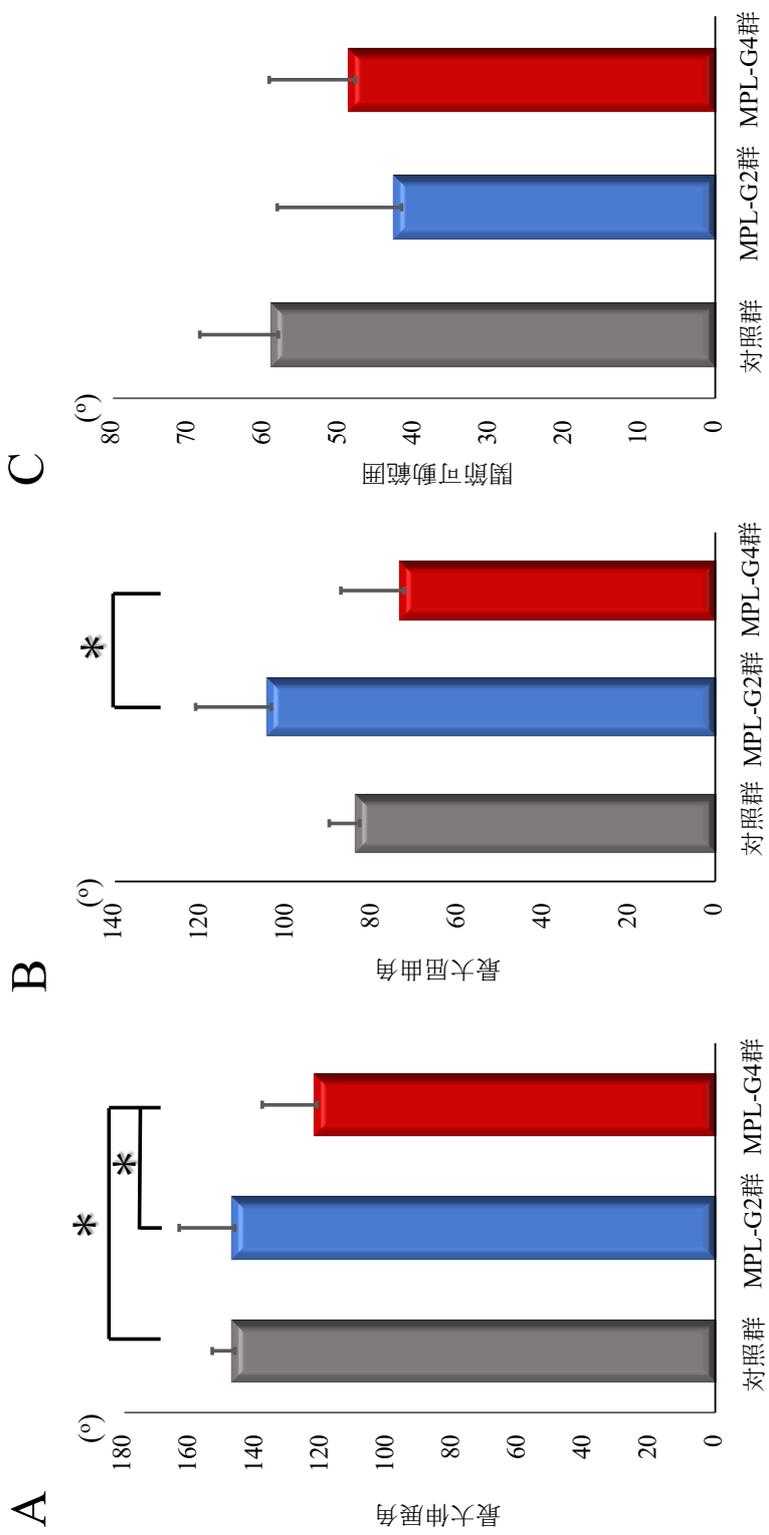


図 2-9 歩行動作中における膝関節の関節運動

A) 最大伸展角

B) 最大屈曲角

C) 関節可動範囲

\* : 有意差あり ( $p < 0.05$ )

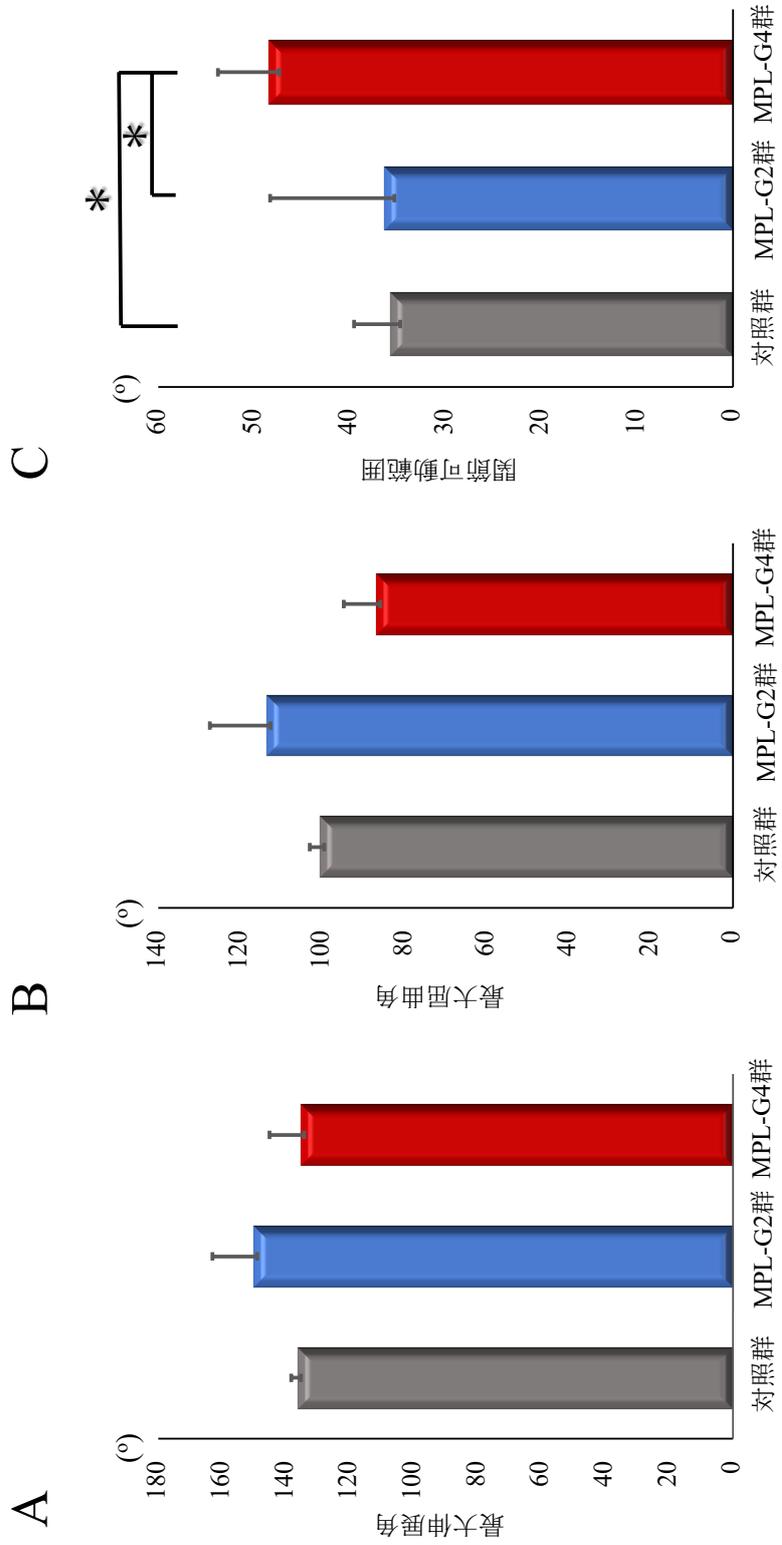


図 2-10 歩行動作中における足根関節の関節運動

- A) 最大伸展角
- B) 最大屈曲角
- C) 関節可動範囲

\* : 有意差あり ( $p < 0.05$ )

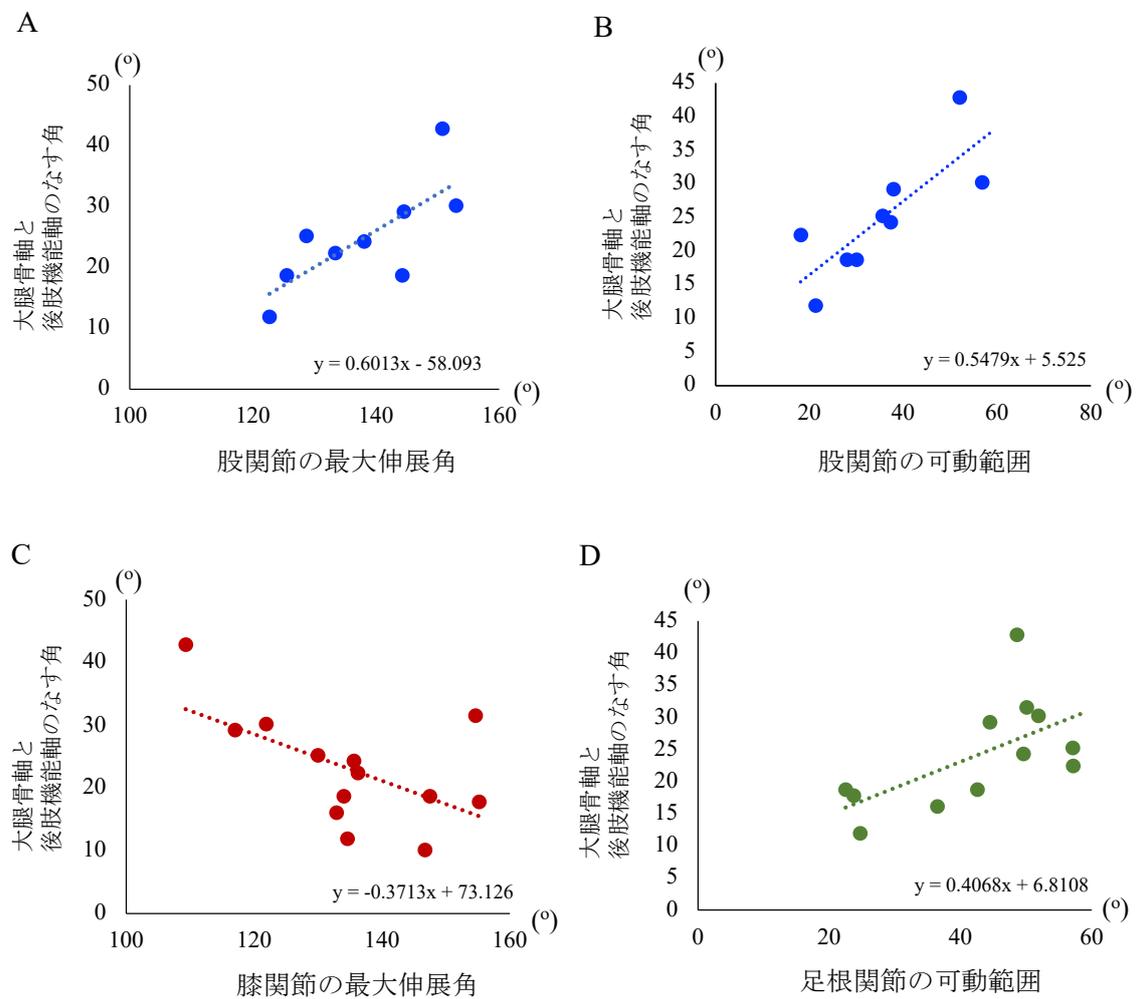


図 2-11 立位での大腿骨軸と後肢機能軸のなす角と各関節運動との相関図

- A) 股関節の最大伸展角との相関図
- B) 股関節の可動範囲との相関図
- C) 膝関節の最大伸展角との相関図
- D) 足根関節の可動範囲との相関図

## 2.4. 考察

現在までに、膝蓋骨内方脱臼に罹患した症例における歩行動作中の四肢への荷重状態や体重分布、そして各関節の可動性を客観的に評価した報告は存在しない。そこで、本検討にて、床反力計と動作分析装置を用いて膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬の歩行動作を解析したところ、MPL-G4 群の患肢における PVF は、対照群の後肢と MPL-G2 群の患肢と比較して有意に低く、患肢への荷重が明らかに低下していた。さらに、グレード 4 または両側性の膝蓋骨内方脱臼の症例では、前傾姿勢で歩行する傾向が認められ、両側性の重症例で歩行異常が顕著化するという成書の記載と一致していた (Schulz, *et al.*, 2019)。また、MPL-G4 群の患肢では、股関節、膝関節、足根関節のいずれの関節運動においても有意な異常が認められ、後肢に重度な機能障害が生じていることが示唆された。さらに、立位姿勢での内反膝が重度になるにつれて、歩行動作時における各関節運動へ与える影響が大きくなることも明らかとなった。

正常犬における歩行動作中の各肢への PVF を評価した過去の研究では、犬種により多少の違いはあるものの、前肢と後肢の PVF はそれぞれ体重の約 110% と約 70% であり、前肢は後肢の 150% 程度の荷重がかかっていたと報告されている (Voss, *et al.*, 2011)。本検討では、対照群の後肢における PVF の平均値は体重の 63.7% と、Voss らの報告と比較してやや低い傾向が認められた。これは、Voss

らの報告では大型犬を中心に PVF の測定を実施したのに対し、本検討では 10kg 以下の犬のみを使用したこと、さらに PVF を測定した際の歩行速度が異なっていてことが、測定結果に影響を及ぼした可能性がある。それでも、MPL-G2 群における患肢の PVF の平均値は体重の 53.6% と対照群と比べ低い傾向が認められ、MPL-G4 群における患肢の PVF の平均値は体重の 21.1% と有意に低い値を示した。このように、本検討では、膝蓋骨内方脱臼の重症度に応じて、患肢への荷重が減少していくことを客観的に示すことができた。

本検討における対照群と MPL-G2 群の前肢荷重率は約 150% と、過去の正常犬を用いた報告と同様の結果になった (Voss, *et al.*, 2011)。一方、MPL-G4 群における前肢荷重率は約 220% と、顕著な前傾姿勢で歩行していることが明らかになった。さらに、対照群、片側 MPL 群、両側 MPL 群で前肢荷重率を比較したところ、対照群と片側 MPL 群では約 150% であったのに対し、両側 MPL 群では約 230% と前肢への荷重が有意に増加していた。これらの結果から、グレード 2 または片側性の膝蓋骨内方脱臼の症例では、歩行動作中の前肢と後肢の荷重分布に大きな影響が生じないことが示された。一方、グレード 4 または両側性の膝蓋骨内方脱臼の症例では、歩行時に顕著な前傾姿勢となっており、前肢と後肢の荷重分布に大きな変化が生じていることを実証することができた。

本検討では、片側 MPL 群において歩行動作中の四肢への荷重分布も調査した。

その結果、患肢の PVF が対照群と比較して有意に低下していただけでなく、対側後肢の PVF が有意に増加していた。一方、前肢の荷重には有意な変化が生じていなかったことから、片側性の膝蓋骨内方脱臼の症例では患肢の荷重力の低下を、頭側方向ではなく対側の後肢に重心を移動させることで補っていることが示唆された。犬において、片側の前肢もしくは後肢の断脚をした後に静止時の荷重分布を調査した過去の研究では、断脚肢の対角線上に重心が移動したと報告されている (Cole, *et al.*, 2017)。しかし、本検討では、静止時でなく歩行動作中に荷重分布を測定したことや、患肢の荷重力を完全に失っていない症例を選抜して評価を行ったことが、過去の報告と異なる結果になったのかもしれない。

歩行動作中の患肢の各関節運動の解析を行ったところ、MPL-G4 群では他群と比較して多くの項目において有意差が認められたのに対し、対照群と MPL-G2 群の間には全ての項目で有意差は認められなかった。MPL-G4 群においては、歩行中の股関節の最大伸展角が有意に拡大し、可動範囲も有意に広がっていた。それに加え、膝関節の最大伸展角と最大屈曲角は有意に縮小していた。さらに、足根関節の可動範囲も有意に拡大していた。これらの結果から、グレード 4 の膝蓋骨内方脱臼に罹患した症例では、膝蓋骨の変位による膝関節の伸展障害と、それに伴う脚長の短縮を股関節が伸展することにより補完しながら歩行していることを客観的に示すことができた。さらに、そのような症例では、膝関節の機

能障害を股関節と足根関節の可動範囲を広げることで代償しながら歩行していることも明らかにすることができた。

本検討では、第一章で評価した膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬における立位姿勢の異常と、歩行動作中の関節運動の関係性についても調査を行った。ヒトでは、膝関節の変形性関節症の患者において、立位での関節配列の異常が歩行時の関節運動と関連していることが示唆されている (Kuroyanagi, *et al.*, 2010)。しかし、筆者が知る限り、犬において立位姿勢と関節運動の関係を調査した報告は存在していない。本検討では、第一章を参照として内反膝の程度を示す指標に、大腿骨軸と後肢機能軸のなす角を使用した。第一章でも言及したが、大腿骨軸と後肢機能軸のなす角が大きくなることは、内反膝すなわち「O脚姿勢」が重度になることを示唆している。本検討においては、「O脚姿勢」が重度になるほど、歩行動作中に股関節を伸展させ、膝関節をより屈曲させて歩行しているだけでなく、股関節と足根関節を大きく可動させながら歩行していることが示された。これらの結果から、膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬では、起立時に明確な「O脚姿勢」を呈する症例ほど、歩行異常も重度化することが明らかとなった。

本検討の限界は、対象となった犬の品種が統一できていなかったことである。歩行動作は犬種によって異なることが予想されるため、今後は犬種を限定した研究が望まれる。また、本検討では、罹患肢を完全に挙上する程の重症例は除外

した。そのため、より重度な臨床徴候を呈する症例の歩行動作を解析する必要がある。本検討では、グレード 1 および 3 の膝蓋骨内方脱臼の症例は含まれていなかったため、膝蓋骨内方脱臼の重症度による傾向を把握するためには、これらの症例を含めたさらなる検討が必要不可欠である。

本検討では、床反力計と動作分析装置を用いることにより、膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬の運動機能を客観的に評価することができた。本検討の結果、グレード 4 の膝蓋骨内方脱臼に罹患している犬では、歩行時に患肢への荷重が低く、前傾姿勢で歩行する傾向があり、股関節を伸展および膝関節を屈曲させて歩行している様子を客観的に示すことができた。また、同じ膝蓋骨内方脱臼に罹患している犬でも、グレード 2 とグレード 4 では歩行形態に明らかな差異が認められ、膝蓋骨の変位が重度なほど歩行動作中の荷重と関節運動に与える影響が大きいことを客観的に示すことができた。

## 第三章

電気生理学的および病理学的手法による罹患筋の病態解析

### 3.1. 緒言

現在までに、犬の膝蓋骨内方脱臼の根本的な発生原因は明らかとなっていないが、大腿骨や脛骨に生じた変形に起因して膝蓋骨が変位するという説が提唱されている (Hulse, 1981; Schulz, 2002; Piermattei, *et al.*, 2006)。その説では、大腿骨頸部の後捻や内反股に伴って大腿四頭筋が変位し、その結果として膝蓋骨が脱臼するとされている (Piermattei, *et al.*, 2006; Mostafa, *et al.*, 2008)。一方、膝蓋骨の変位は、大腿四頭筋を構成する内側広筋の過度な内方への牽引に起因して生じるという説も存在している (Nagaoka, *et al.*, 1995)。実際に、犬で膝蓋骨内方脱臼の整復手術を行うと、内側広筋に肉眼的な異常を認めることが少なくない。また、膝蓋骨内方脱臼で認められる骨形態の異常は、変位した大腿四頭筋の持続的な牽引によって続発して生じる可能性も論じられている (Yasukawa, *et al.*, 2016)。したがって、膝蓋骨内方脱臼の発生には、大腿四頭筋を含む周囲の軟部組織が関与している可能性が想定される。しかし、膝蓋骨内方脱臼の罹患筋に生じている異常と、その病態の関係性を十分に検討した報告は存在しない。

過去に、筆者が所属する研究室では、膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬の内側広筋に脂肪変性を伴う筋萎縮が生じていることを、病理組織学的検査によって証明している (安川, 2015)。しかし、このような筋肉の異常は神経原性である可能性が低いということを明らかにしたものの、筋原性もしくは廃用性のいずれによ

って生じているかは判別することができなかつた。そのような背景から、膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬の内側広筋に生じている異常の原因を追求するためには、その他の手法を用いたさらなる研究が必要である。

筋萎縮の原因を解明するためのひとつの手法として電気生理学的検査があり、主に針筋電図検査、表面筋電図検査、神経伝導速度検査が実施されている (Bagley, 2005; Doube, *et al.*, 2009)。それらの中で、針筋電図検査は、単一の筋肉の検査に使用することができ、犬においても末梢神経疾患と筋疾患の鑑別に用いられている (Villiers, *et al.*, 1998; Vanhaesebrouck, *et al.*, 2012; Shiga, *et al.*, 2017)。そのため、膝蓋骨内方脱臼の罹患筋に対し針筋電図検査を行うことができれば、筋萎縮の原因を解明できる可能性がある。しかし、筆者の知る限り、現在までに膝蓋骨内方脱臼の症例で認められる筋肉の異常を電気生理学的に調査した報告は存在しない。したがって、本検討では、電気生理学的検査と病理組織学的検査を組み合わせることで、膝蓋骨内方脱臼の罹患筋に生じている異常を特定することにした。

そこで、本章では、犬の膝蓋骨内方脱臼の症例の罹患筋に対し針筋電図検査を実施し、電気生理学的な手法を用いて解析を行った。次いで、電気生理学的な異常が最も多く検出された筋肉を対象に病理組織学的な評価を行った。さらに、電気生理学的検査と病理組織学的検査の結果を同時に評価することで、膝蓋骨内

方脱臼の病態の解明を試みた。

## 3.2. 材料および方法

### 3.2.1. 対象症例

本検討では、2018年10月から2021年7月までに日本大学動物病院整形外科を受診し、整形外科的検査により、Singleton のグレード分類に基づいて (Singleton, 1969)、グレード2の膝蓋骨内方脱臼 (MPL-G2群) またはグレード4の膝蓋骨内方脱臼 (MPL-G4群) と診断し、外科的な整復手術を行った犬を対象とした。

### 3.2.2. 周術期の麻酔プロトコル

麻酔薬や鎮痛薬などによる電気生理学的検査への影響を排除する目的で、全例にて同一の麻酔プロトコルを用いた。前投与薬としてアトロピン (0.04 mg/kg) (アトロピン硫酸塩注射液 0.5 mg, ニプロ ES ファーマ, 大阪)、メロキシカム (0.2 mg/kg) (メタカム 2%注射液, ベーリンガーインゲルハイム アニマルヘルス ジャパン, 東京)、マロピタント (1 mg/kg) (セレニア, ゴエティス・ジャパン, 東京) を皮下投与した。次いで、フェンタニル (5 µg/kg) (フェンタニル注射液, 第一三共, 東京) を静脈内投与した。さらに、プロポフォール (3.0~6.0mg/kg) (プロポフロ 28, ゴエティス・ジャパン, 東京) の静脈内投与にて導入し、気管チューブを挿管した後に、イソフルラン (1.5~2.0%) (イソフル, DS フ

アーマアニマルヘルス，大阪)の吸入麻酔で維持した。術中は、フェンタニル(5~10  $\mu\text{m}/\text{kg}/\text{h}$ )を静脈内持続投与することで鎮痛管理を行った。

### 3.2.3. 針筋電図検査

まずは、膝蓋骨内方脱臼整復術の術中に、内側広筋、大腿直筋、外側広筋を露出し、肉眼的に各筋肉を同定した(図 3-1)。次いで、目的の筋肉に同心型針電極(同心針電極，日本光電工業，東京)を刺入し、筋電図・誘発電位検査装置(ニューロパック S1，日本光電工業，東京)を使用して筋電図波形を測定および記録した(図 3-1)。針筋電図の記録条件は、記録感度を1~5mV、掃引を10ms、周波数帯域フィルターを10Hz~10kHzに設定した。本検討では、得られた筋電図波形から、刺入電位の振幅と持続時間を計測した(図 3-2)。刺入電位の振幅は、針電極刺入時に発生した電位における陰性鋭波と陽性鋭波の電位差として測定した(図 3-2 A)。刺入電位の持続時間は、針電極刺入時に発生した電位の開始から終了までの時間として測定した(3-2 B)。各筋肉における針筋電図の測定は3回行い、各測定時に発生した刺入電位の平均値を用いた。さらに、各筋肉における自発放電の有無を記録し、自発放電が認められた場合には、種類の同定も行った。これらの評価項目は、MPL-G2群とMPL-G4群の2群間で比較した。

### 3.2.4. 病理組織学的検査

膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬で生じている筋組織の異常を評価する目的で、内側広筋解放術を行った部位から内側広筋の一部を採取し、病理組織学的検査に供した。採取した内側広筋の一部を 10%中性緩衝ホルマリンで固定した後に、パラフィン包埋し、さらに 5 $\mu$ m で薄切して標本を作製した。本検討では、ヘマトキシリン・エオジン (Hematoxylin-Eosin : HE) 染色とマッソン・トリクローム (Masson trichrome : MT) 染色を行った。

HE 染色は、標本を脱パラフィン処理した後に水洗し、Hematoxylin 液にて核を染色し、Eosin 液にて細胞質などの染色を行った。次いで、純エタノールにて脱色および脱水を行い、キシレンを用いて透徹処理を施した。HE 染色では、筋肉の基本構造、筋細胞核の数、筋線維の大小不同、筋細胞の空胞変性の有無、間質内への脂肪浸潤の有無について評価した。これらの所見は、異常の程度により、軽度、中度、重度の 3 段階に分類して評価した。

MT 染色は、標本を脱パラフィン処理した後に、媒染、ワイトゲルトの鉄ヘマトキシリン液による染色、媒染を順に行った。次いで、1%オレンジ G 液、ポンソ、リンタングステン酸水溶液、アニリン青の順に染色を行った。さらに、純エタノールにて脱色および脱水を行い、キシレンを用いて透徹処理をした。MT 染色では、青染される膠原線維の有無により、間質内への膠原線維の浸潤の程度を

評価した。

最後に、針筋電図検査で得られた結果と、病理組織学的検査で得られた異常所見の程度との相関関係を評価した。

### 3.2.5. 統計解析

本検討における測定結果は、中央値および範囲で示した。統計学的解析には、統計処理ソフト（GraphPad Prism version 6.0 for Macintosh, GraphPad Software Inc., San Diego, California, U.S.A.）を使用した。各群間の比較には、Mann-Whitney の U 検定を使用した。電気生理学的検査と病理組織学的検査の結果の相関関係を調査するために、ピアソンの積立相関係数（Pearson product-moment correlation coefficient）を算出した。本検討では、 $p < 0.05$  をもって有意差ありと判定した。

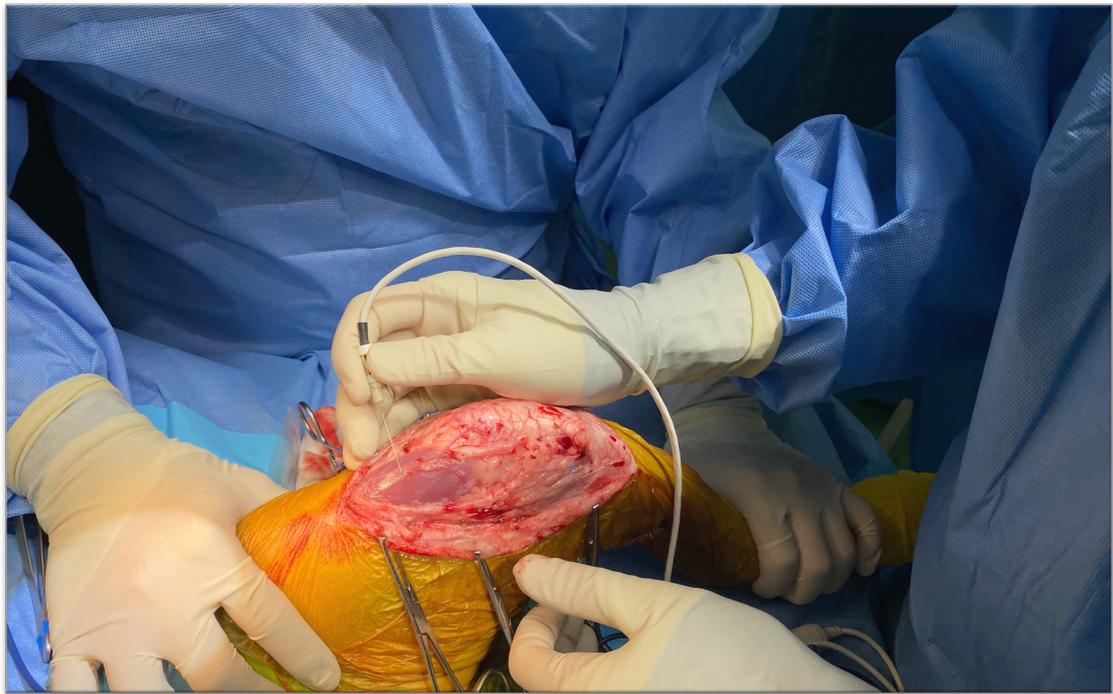


図 3-1 術中における針筋電図検査の方法

膝蓋骨内方脱臼整復術の術中に、内側広筋、大腿直筋、外側広筋を露出し、肉眼的に各筋肉を同定した。次いで、目的の筋肉に同心型針電極を刺入し、筋電図・誘発電位検査装置を使用して筋電図波形を測定および記録した。

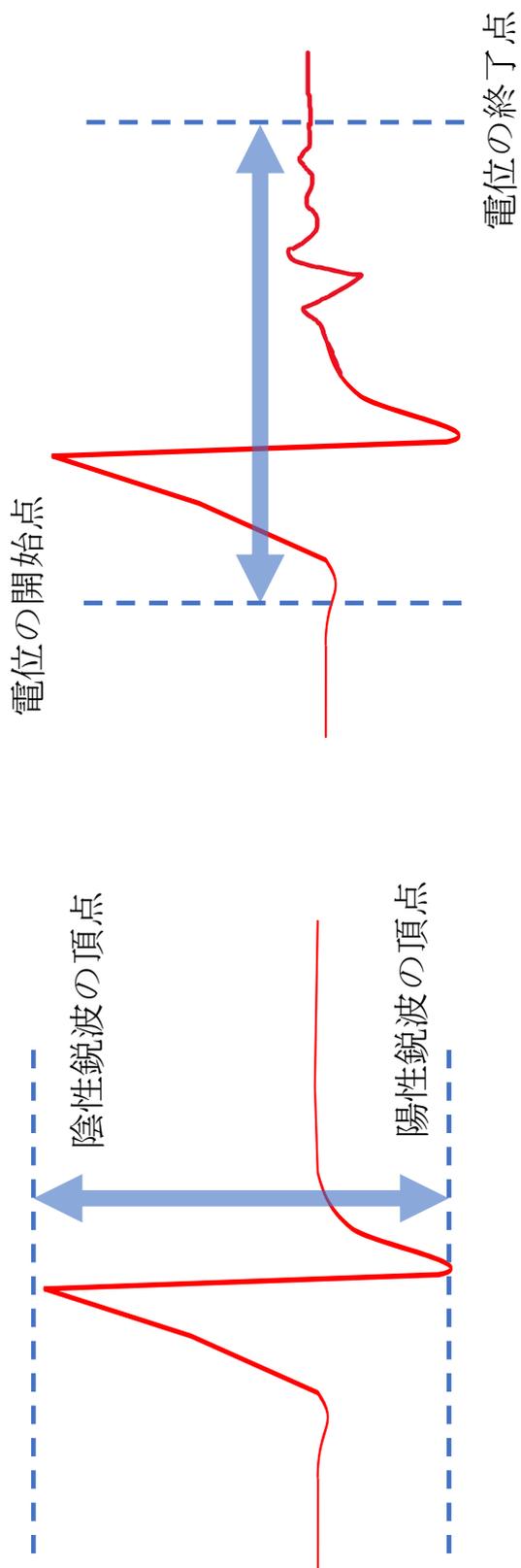


図 3-2 針筋電図における刺入電位の振幅と持続時間の測定方法

- A) 刺入電位の振幅: 陰性鋭波と陽性鋭波の電位差を計測した。
- B) 刺入電位の持続時間: 針電極の刺入時に発生した電位の開始から終了まで時間として計測した。

### 3.3. 結果

#### 3.3.1. 対象症例

本検討では、22 頭の犬の合計 25 肢が採用基準に合致した。MPL-G2 群の診断基準に合致した犬は 11 頭であり、合計 12 肢が該当した。犬種は、トイ・プードルが 5 頭、ヨークシャー・テリアと雑種が各 2 頭、ペキニーズ、ボストン・テリアが各 1 頭であった。性別は、雄が 1 頭、去勢雄が 3 頭、雌が 1 頭、不妊雌が 6 頭であった。年齢は、9 ヶ月～8 歳齢の範囲であり、中央値は 2 歳齢であった。体重は、1.7～7.3kg の範囲であり、中央値は 3.1kg であった。

MPL-G4 群の診断基準に合致した犬は 11 頭であり、合計 13 肢が該当した。犬種は、チワワが 3 頭、ポメラニアン、柴犬、雑種が各 2 頭、トイ・プードル、ヨークシャー・テリアが各 1 頭であった。性別は、雄が 1 頭、去勢雄が 3 頭、雌が 2 頭、不妊雌が 5 頭であった。年齢は、8 ヶ月～12 歳齢の範囲であり、中央値は 1 歳齢であった。体重は、1.7～9.3kg の範囲であり、中央値は 2.5kg であった。

#### 3.3.2. 針筋電図検査

内側広筋、大腿直筋、外側広筋の刺入電位の振幅を MPL-G2 群と MPL-G4 群で比較したところ、いずれの筋肉においても両群間に有意差は認められなかった（図 3-3）。また、刺入電位の持続時間も同様に、いずれの筋肉においても、

MPL-G2 群と MPL-G4 群との間に有意差は認められなかった (図 3-4)。しかし、MPL-G4 群の内側広筋においては、MPL-G2 群と比較して刺入電位の振幅が低く、持続時間が短縮している傾向が認められた (図 3-3 A, 3-4 A)。

MPL-G2 群においては、内側広筋、大腿直筋、外側広筋のいずれにおいても自発放電は認められなかった (表 3-1)。それに対し、MPL-G4 群においては、内側広筋の 30%、大腿直筋の 10%、外側広筋の 10%に自発放電が認められた (表 3-1)。また、MPL-G4 群で認められた自発放電はすべて線維自発電位であった (図 3-5)。

### 3.3.3. 病理組織学的検査

本検討では、電気生理学的検査において最も多く異常が認められた内側広筋を病理組織学的検査の対象として使用した。HE 染色による評価では、MPL-G4 群において、筋細胞核の増加、筋線維の大小不同、筋細胞の空胞変性が、MPL-G2 群と比較してより多く生じている傾向が認められた (図 3-6) (表 3-2)。特に、筋細胞核の増加と筋線維の大小不同の所見は、MPL-G4 群のそれぞれ 92.3%、84.6%とほとんどの症例に認められた。さらに、MPL-G4 群においては全ての症例で間質への脂肪浸潤が認められ、MPL-G2 群と比較して有意に高い割合で生じていた (図 3-6) (表 3-2)。しかし、本検討では、筋原性筋萎縮を示す異常所見

である筋線維の壊死、再生、炎症を示す所見は、いずれの群においても認められなかった（表 3-2）。また、神経原性筋萎縮に特徴的な異常所見である群萎縮や小角化線維も、全例で認められなかった（表 3-2）。

MT 染色による評価では、MPL-G2 群の 18.1%、MPL-G4 群の 46.2%において間質への膠原線維の浸潤が認められた（図 3-7）（表 3-2）。

最後に、内側広筋の電気生理学的検査所見と病理組織学的検査所見の相関関係を検証したところ、刺入電位の振幅と病理組織学的検査で認められた各異常所見との間に有意な相関は認められなかった。一方、刺入電位の持続時間については、病理組織学的検査で認められた筋細胞核の増加および間質への脂肪浸潤の程度との間に、有意な負の相関関係が認められた。その他の項目には、両検査所見の間に有意な相関関係は認められなかった（表 3-3）。

表 3-1 針筋電図検査における自発放電の発生率

	MPL-G2群	MPL-G4群
内側広筋	0%	30%
大腿直筋	0%	10%
外側広筋	0%	10%

表 3-2 膝蓋骨内方脱臼の症例における内側広筋の病理組織学的検査所見

	MPL-G2群	MPL-G4群
筋細胞核の増加	63.6%	92.3%
筋線維の大小不同	63.6%	84.6%
筋細胞の空胞変性	27.2%	38.4%
間質への脂肪の浸潤	63.6%	100.0% *
間質への膠原線維の浸潤	18.1%	46.2%
筋線維の壊死・再生	0%	0%
筋線維の炎症	0%	0%
群萎縮	0%	0%
小角化線維	0%	0%

\* : 有意差あり ( $p < 0.05$ )

表 3-3 針筋電図検査所見と病理組織学的検査所見の相関係数

	刺入電位の振幅	刺入電位の持続時間
筋細胞核の増加	-0.11	0.69 *
筋線維の大小不同	0.10	-0.54
筋細胞の空胞変性	-0.39	-0.18
間質への脂肪浸潤	-0.19	0.66 *

\* : 有意差あり ( $p < 0.05$ )

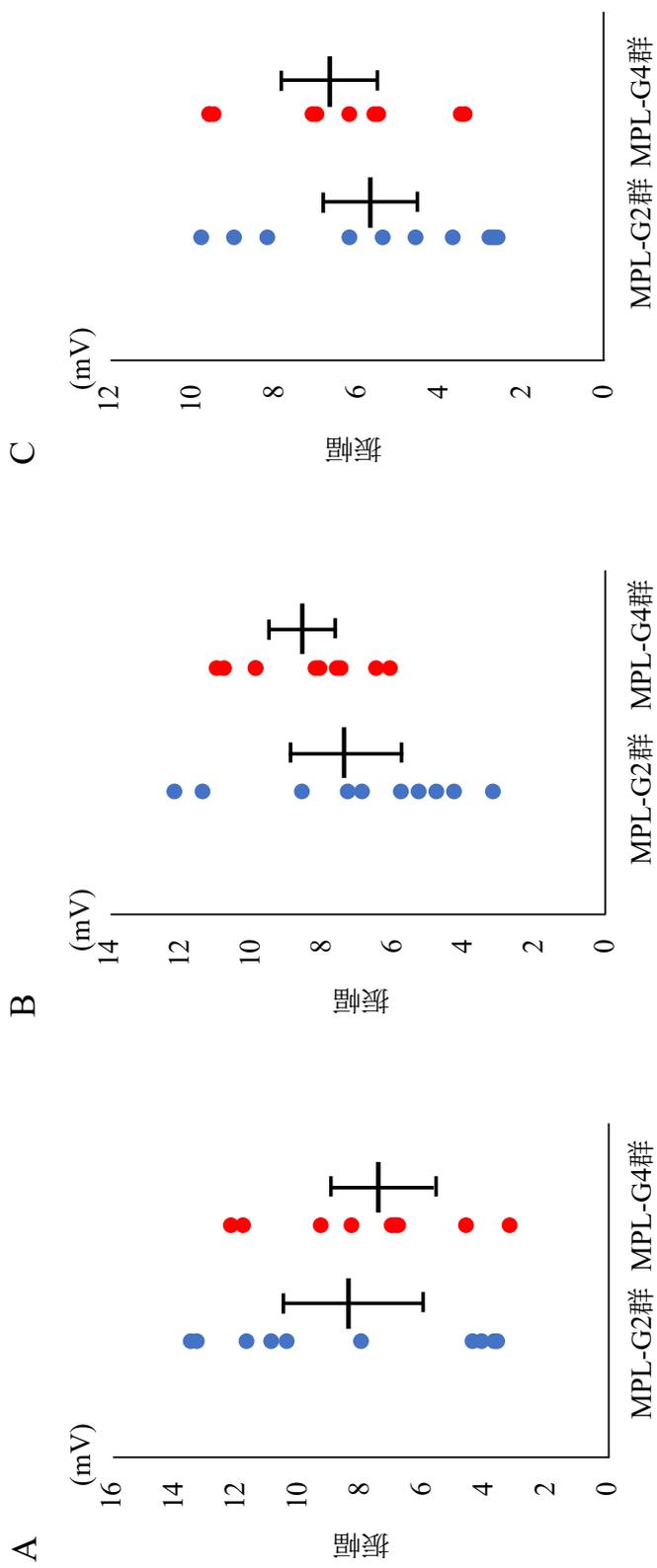


図 3-3 針筋電図における各筋肉の刺入電位の振幅

- A) 内側広筋
- B) 大腿直筋
- C) 外側広筋



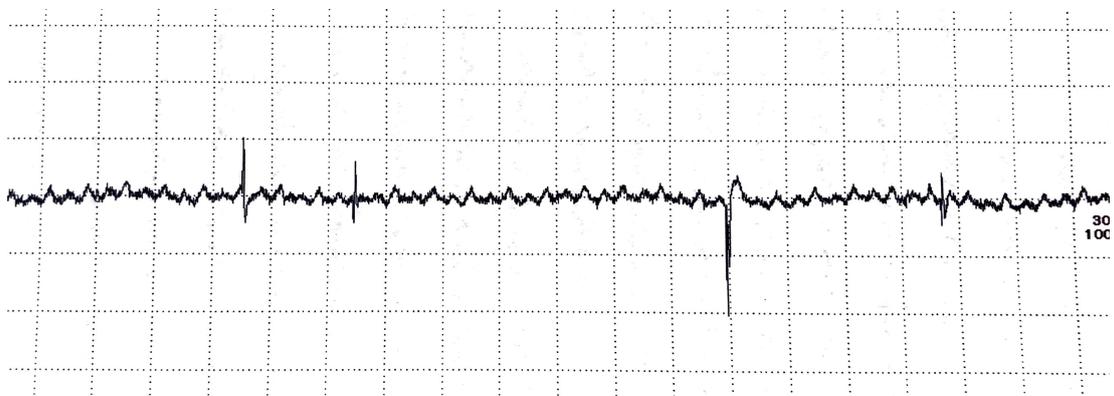


図 3-5 MPL-G4 群で認められた線維自発電位

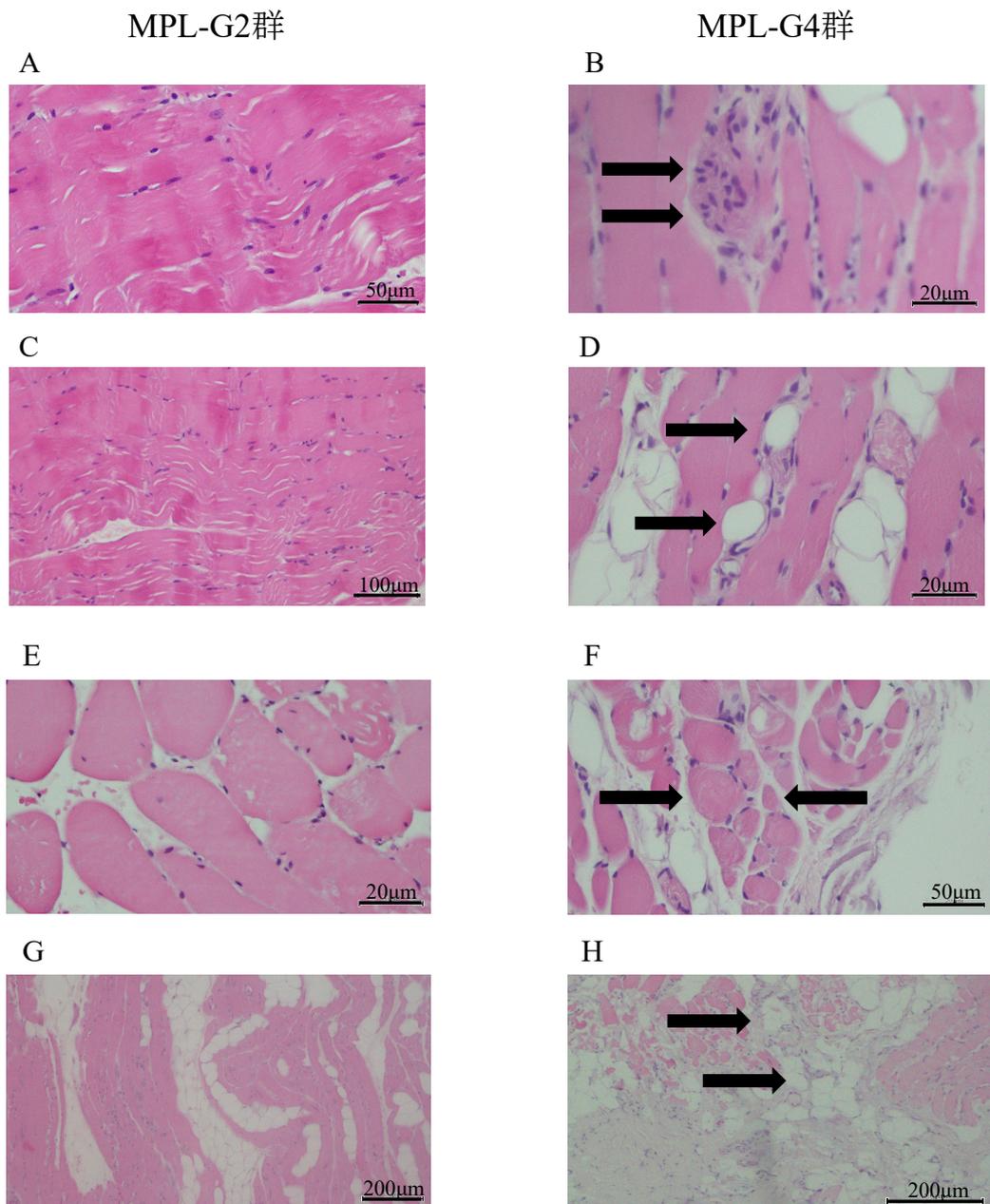


図 3-6 内側広筋における病理組織学検査所見 (HE 染色)

- A) MPL-G2 群で認められた軽度な筋細胞核の増加
- B) MPL-G4 群で認められた重度な筋細胞核の増加 (矢印)
- C) MPL-G2 群で認められた軽度な筋細胞内の空胞変性
- D) MPL-G2 群で認められた重度な筋細胞内の空胞変性 (矢印)
- E) MPL-G2 群で認められた軽度な筋線維の大小不同
- F) MPL-G4 群で認められた重度な筋線維の大小不同 (矢印)
- G) MPL-G2 群で認められた軽度な間質への脂肪浸潤
- H) MPL-G4 群で認められた重度な間質への脂肪浸潤 (矢印)

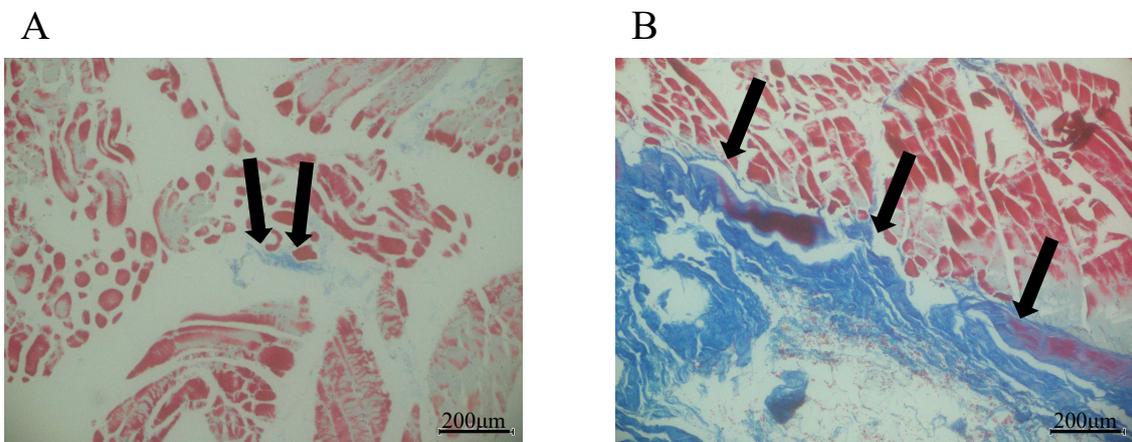


図 3-7 内側広筋における病理組織学検査所見 (MT 染色)

- A) MPL-G2 群で認められた間質への軽度な膠原線維の浸潤 (矢印)
- B) MPL-G4 群で認められた間質への重度な膠原線維の浸潤 (矢印)

### 3.4. 考察

本検討では、膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬において針筋電図検査を行うことにより、その重症化に伴って内側広筋に電気生理学的な異常が多く発生していることが明らかになった。また、内側広筋の病理組織学的検査では、膝蓋骨内方脱臼の重症度に応じて脂肪変性や筋萎縮が高率で生じていた。さらに、内側広筋における電気生理学的検査と病理組織学的検査の一部の異常所見には、有意な相関関係が認められた。

膝蓋骨内方脱臼に罹患している犬の内側広筋で生じる筋萎縮の原因は不明であり、神経原性、筋原性、廃用性のいずれに起因しているのかは明確になっていない。そのため、本検討では、膝蓋骨内方脱臼の病態への関与が指摘されている大腿四頭筋にて電気生理学的検査を行うことで、罹患筋に生じている異常の原因を追求した。本検討では、膝蓋骨内方脱臼整復術の術中に筋肉を同定することで、大腿四頭筋群を構成する内側広筋、大腿直筋、外側広筋を正確に識別することができた。また、各筋肉に針電極を直接刺入して皮膚や皮筋の影響を排除することにより、特異性の高い結果を得ることができた。本検討においては、MPL-G4群では内側広筋のみで、MPL-G2群と比べ刺入電位の振幅が低下していた。また、MPL-G4群の内側広筋では、MPL-G2群と比較して刺入電位の持続時間が短縮する傾向が認められた。これらの結果は、MPL-G4群の内側広筋における筋線維の

減少や密度の低下を反映しており、筋萎縮がより重度であることを示唆していた（関口ら, 2017）。

各筋肉の自発放電の有無を確認したところ、MPL-G4 群において、内側広筋の 30%、大腿直筋の 10%、外側広筋の 10%に自発放電が認められた。一方、MPL-G2 群では全ての症例で自発放電は検出されなかった。これらの結果から、膝蓋骨内方脱臼が軽度な段階では大腿四頭筋に電気生理学的な異常は生じておらず、膝蓋骨内方脱臼が重度化するに従って電気生理学的な異常が生じる割合が高くなることが示された。さらに、そのような電気生理学的な異常は、内側広筋により高率で認められることが明らかとなった。本検討において、MPL-G4 群で認められた自発放電は全て線維自発電位であった。線維自発電位は、脱神経筋で認められる特徴的な自発放電のひとつである（Thornton, *et al.*, 2012）。しかし、最近では、筋原性筋萎縮においても認められることが報告されている（Sanchez, *et al.*, 2018）。したがって、線維自発電位の存在だけで、神経原性筋萎縮と筋原性筋萎縮を鑑別することはできなかった。しかし、本検討で自発放電が認められた症例は全てグレード 4 の膝蓋骨内方脱臼に罹患しており、さらに発症から長期間を経ている症例のみであった。したがって、脱神経や筋疾患が内側広筋を中心とする大腿四頭筋に異常を引き起こしたのではなく、膝蓋骨内方脱臼が重度化および長期化した結果として線維自発電位を発する状態へと移行していった可能性

が示唆された。

本検討における病理組織学的検査は、針筋電図検査において多くの異常が認められた内側広筋を対象として実施した。病理組織学的な評価では、MPL-G4 群において、筋細胞核の増加、筋線維の大小不同、筋細胞の空胞変性、間質への脂肪および膠原線維の浸潤が高率に認められた。これらの結果から、グレード4の膝蓋骨内方脱臼に罹患した症例の内側広筋では、より重度な脂肪変性を伴う筋萎縮が生じていたことが明らかとなった。本検討では、神経原性筋萎縮に特異的な群萎縮や小角化線維は認められなかった (McKerrell, *et al.*, 1986; Morgan, *et al.*, 2013)。さらに、筋原性疾患に特徴的な筋線維の壊死、再生、炎症といった所見も認められなかった (西野, 2011; Shiga, *et al.*, 2018)。これらの病理組織学的所見から、膝蓋骨内方脱臼の内側広筋に生じていた筋萎縮は、神経原性もしくは筋原性によるものではなく、廃用性の変化である可能性が高いことが示唆された。

針筋電図検査で得られた刺入電位の波形と病理組織学的検査所見との相関関係を検討したところ、筋細胞核の増加や脂肪浸潤の程度が重度になるにつれて、刺入電位の持続時間が有意に短縮していくことが明らかとなった。本検討では、膝蓋骨内方脱臼に罹患している犬の内側広筋において、病理学的な異常が重度化するに伴い、筋肉の電気生理学的な活動にも影響を与えることを初めて実証することができた。

本検討にはいくつかの限界がある。まず、比較的少数の小型犬のみを対象としていることである。そのため、さらに頭数や犬種を増やして検討を重ねる必要がある。また、筋原性筋萎縮と廃用性筋萎縮を確実に鑑別するためには、ATPase などによる免疫染色や特異的な mRNA の発現を確認するなどにより詳細な検討を行う必要がある (Nakamura, *et al.*, 1992; 西野, 2011; 安川, 2015)。本検討では、グレード 1 と 3 の膝蓋骨内方脱臼の症例が含まれていなかったことから、本疾患の重症度による傾向を明確にするためには、これらの症例を含めた検証が必要不可欠である。

本検討を行ったところ、膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬の内側広筋では萎縮と変性が認められ、それらが重症化するに伴い電気生理学的な異常も増加していた。これらの結果を同時に評価することにより、膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬の内側広筋に生じる異常は神経原性もしくは筋原性で生じている可能性は低く、膝蓋骨の変位に伴う大腿四頭筋の機能障害に続発する廃用性の筋萎縮である可能性が示唆された。本検討より、膝蓋骨が内方に変位することによる内側広筋の緊張の低下が変性を招き、続発して筋萎縮が生じることで膝蓋骨の内方への牽引が増強されるという仮説の一部を立証することができた。

## 総括

本研究では、膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬において、自然立位 CT 撮影という新たな手法を用いて後肢の骨形態と立位姿勢を客観的に評価した。次いで、膝蓋骨の変位が、犬の歩行動作中の荷重および関節運動に与える影響を運動機能解析装置で調査した。さらに、膝蓋骨内方脱臼の症例の罹患筋において電気生理学的検査と病理組織学的検査を行い、膝蓋骨内方脱臼の病態機序の一端を解析するとともに、それらの異常が姿勢と歩行に及ぼす影響を検証した。

第一章では、自然立位 CT 撮影という新たな手法を用いて、大腿骨および脛骨の形態と、膝蓋骨の変位により生じる後肢の立位姿勢の変化を客観的に評価した。その結果、グレード 4 の膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬では大腿骨と脛骨に明らかな変形が認められた。一方、グレード 2 の症例では有意な骨形態の変化は生じておらず、過去の報告と一致する結果となった (Yasukawa, *et al.*, 2016)。後肢の立位姿勢の評価では、グレード 4 の膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬では、股関節角、膝関節角、足根関節角に有意な変化を生じていただけでなく、大腿骨外旋角および大腿骨外転角、脛骨回旋角、中足骨回旋角が有意に変化し、大腿骨軸と後肢機能軸のなす角および膝関節外方開角の拡大を伴う内反膝および Toe-in 姿勢を呈していた。また、グレード 2 の膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬においても、膝蓋骨が脱臼した状態では股関節角と脛骨回旋角が有意に変化し、内反膝および Toe-in の姿勢を呈していた。これらの結果から、グレード 4 の膝蓋骨内

方脱臼に罹患した犬では有意な骨変形が認められただけでなく、後肢の有意な立位姿勢異常も呈していた。また、グレード 2 の膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬では有意な骨変形は生じていないにも関わらず、膝蓋骨が内方に変位することで姿勢異常を呈することを客観的に示すことができた。興味深いことに、グレード 2 の膝蓋骨内方脱臼の症例において膝蓋骨が整復された状態では、正常な犬と比較して、いずれの検討項目においても有意差が認められなかった。このことから、軽度な膝蓋骨内方脱臼の症例では、膝蓋骨が正しい位置にあれば、後肢の立位姿勢を正常に維持できることが示唆された。このように、自然立位 CT 撮影は、膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬の立位姿勢を客観的に評価するのに有用であった。

第二章では、床反力計と動作分析装置を用いて、膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬の歩行動作中における各肢への荷重と関節運動を客観的に解析し、膝蓋骨が内方へ変位することによる歩行動作への影響を検討した。本検討では、グレード 4 の膝蓋骨内方脱臼の患肢における PVF は、正常犬の後肢やグレード 2 の膝蓋骨内方脱臼の患肢における PVF と比べ有意に低く、最も低い値を示していた。この結果から、膝蓋骨内方脱臼が重症化するに伴い患肢への荷重が明らかに低下することが示唆された。さらに、グレード 4 または両側性の膝蓋骨内方脱臼の症例では、前肢への荷重率が高く、前傾姿勢で歩行している傾向が認められた。

さらに、片側性の膝蓋骨内方脱臼の症例においては、患肢への荷重が有意に低下するだけでなく、対側の後肢への荷重率が有意に高くなる歩行形態を呈していた。また、歩行動作中の関節運動を解析したところ、グレード4の膝蓋骨内方脱臼に罹患している犬では、有意に股関節を伸展および膝関節を屈曲させながら歩行しているだけでなく、股関節と足根関節を大きく可動させることで膝関節の機能障害を代償して歩いていることが明らかとなった。一方、グレード2の膝蓋骨内方脱臼の犬では、正常な犬と比較して歩行時における患肢の関節運動に差は認められなかった。本検討の結果から、同じ膝蓋骨内方脱臼に罹患している犬でも、グレード2とグレード4では歩行形態に明らかな差異が認められ、膝蓋骨の変位が重度なほど歩行動作中の荷重と関節運動に与える影響が大きいことを客観的に示すことができた。さらに、第一章で検討した立位での内反膝の程度は、歩行動作中の股関節と足根関節の関節運動と正の相関関係が、膝関節の関節運動と負の相関関係が認められ、膝蓋骨内方脱臼で生じる立位姿勢における「O脚姿勢」が重度化するにつれて、歩行異常が重症化することも明らかにした。

第三章では、膝蓋骨内方脱臼の症例の罹患筋において電気生理学的検査と病理組織学的検査を行うことにより、膝蓋骨内方脱臼の病態の解明を試みた。膝蓋骨内方脱臼の症例の内側広筋において針筋電図検査を行ったところ、グレード4

の症例では、刺入電位の振幅が低下し、持続時間も短縮している傾向が認められた。また、グレード4の症例における内側広筋の30%、大腿直筋の10%、外側広筋の10%で線維自発電位が認められた。一方、グレード2の症例では、いずれの筋肉においても自発放電は認められなかった。内側広筋の病理組織学的検査を行ったところ、両群ともに、筋細胞核の増加、筋線維の大小不同、筋細胞の空胞変性、間質への脂肪または膠原線維の浸潤が認められた。その程度はグレード4の症例でより重度な傾向があった。また、これらの病理組織学的な異常所見の一部が重度であるほど、刺入電位の持続時間が有意に短縮していた。これらの電気生理学的検査と病理組織学的検査の結果から、膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬の内側広筋では変性と萎縮が認められ、それらが重症化するに伴い電気生理学的な異常も増加していた。また、これらの検査結果は、内側広筋の萎縮が神経原性や筋原性で生じている可能性が低いことを示唆していた。

本研究では、膝蓋骨が内側に変位することで内側広筋を含む大腿四頭筋の内方への変位が生じ、後肢の立位姿勢に影響を与えるだけでなく、内側広筋に脂肪変性を伴う筋萎縮が生じることを実証した。さらに、膝蓋骨の内方への変位が恒久化することで膝関節の運動障害が重度化し、内側広筋を中心とした大腿四頭筋の不使用によって廃用性筋萎縮が進行することで、さらに膝蓋骨の内方への牽引が増強され骨変形を招くという仮説の一部を立証できた。

本研究では、膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬における立位姿勢の異常を客観的に示すことができ、膝蓋骨の変位が歩行動作中の荷重と関節運動へ与える影響も明らかにした。さらに、電気生理学的および病理学的手法を用いることで、膝蓋骨内方脱臼に罹患した犬の内側広筋で生じている病態の一端を解明し、その姿勢および歩行動作への影響も明らかにすることができた。本研究は、犬の膝蓋骨内方脱臼の病態の理解に貢献できるだけでなく、治療戦略の構築にも役立つ可能性が高い。

## 謝辞

本研究を完遂するに至るまで、終始温かい激励とご指導、ご鞭撻を賜りました、日本大学大学院獣医学研究科獣医学専攻獣医外科学研究室の枝村一弥教授に心より感謝申し上げます。また、本論文の厳密な審査を賜りました、日本大学大学院獣医学研究科獣医学専攻獣医病理学研究室の渋谷久教授、同獣医神経病学研究室内の北川勝人教授に謹んで御礼申し上げます。

本研究を行うにあたり、多岐に亘る実験の技術指導並びにご助言を賜りました日本大学大学院獣医学研究科獣医学専攻獣医外科学研究室の浅野和之教授および関真美子専任講師、コーネル大学獣医学部の林慶教授および Tinga Selena 先生、日本大学生物資源科学部獣医外科学研究室研究員の種子島貢司先生、山崎敦史先生、日本大学動物病院の研修医の先生方に厚く御礼申し上げます。さらには、獣医外科学研究室の学部生諸君に感謝致します。

## 参考文献

Adrian, C.P., Haussler, K.K., Kawcak, C.E., Reiser, R.F. 2nd., Riegger-Krugh, C., Palmer, R.H., McIlwraith, C.W., Taylor, R.A. (2018) Gait and electromyographic alterations due to early onset of injury and eventual rupture of the cranial cruciate ligament in dogs: A pilot study. *Vet. Surg.* 48(3): 388-400.

Alam, M.R., Lee, J.I., Kang, H.S., Kim, I.S., Park, S.Y., Lee, K.C., Kim, N.S. (2007) Frequency and distribution of patellar luxation in dogs. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 20 (1): 59-64.

Arthurs, G.I., Langley-Hobbs, S.J. (2007) Patellar luxation as a complication of surgical intervention for the management of cranial cruciate ligament rupture in dogs. A retrospective study of 32 cases. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 20(3): 204-210.

Aulakh, K.S., Dongaonkar, K.R., Barnes, K., Gines, A.J., Bordelon, J.T., Hulse, D., Aulakh, H.K., Liu, C.C. (2020) Influence of orthopedic examination on lameness scores

and interobserver and intraobserver agreement in dogs with naturally occurring elbow osteoarthritis. *Vet. Surg.* 49(3): 455-462.

Bagley, R.S. (2005) Options for diagnostic testing in animals with neurologic disease. pp.207-238. In; *Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology*, Iowa, Blackwell.

Blackford-Winders, C.L., Daubert, M., Rendahl, A.K., Conzemius, M.G., (2021) Comparison of semi-cylindrical recession trochleoplasty and trochlear block recession for the treatment of canine medial patellar luxation: A pilot study. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 34(3): 183-190.

Bosio, F., Bufalari, A., Peirone, B., Petazzoni, M., Vezzoni, A. (2017) Prevalence, treatment and outcome of patellar luxation in dogs in Italy. A retrospective multicentric study (2009-2014). *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 30(5): 364-370.

Budsberg, S.C., Torres, B.T., Kleine, S.A., Sandberg, G.S., Berjeski, A.K. (2018) Lack of effectiveness of tramadol hydrochloride for the treatment of pain and joint dysfunction in dogs with chronic osteoarthritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 252(4): 427-432.

Colebatch, A.N., Hart, D.J., Zhai, G., Williams, M., Spector, T.D., Arden, N.K. (2009) Effective measurement of knee alignment using AP knee radiographs. *Knee*, 16(1): 42-45.

Cole, G.L., Millis, D. (2017) The effect of limb amputation on standing weight distribution in the remaining three limbs in dogs. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 30(1): 59-61.

Daube, J.R., Rubin, D.I. (2009) Needle electromyography. *Muscle Nerve.* 39(2): 244-270.

Dona F.D., Valle, G.D., Fatone, G. (2018) Patellar luxation in dogs. *Vet. Med. (Auckl)*. 9: 23-32.

Goodrich, Z.J., Norby, B., Eichelberger, B.M., Friedeck, W.O., Callis, H.N., Hulse, D.A., Kerwin, S.C., Fox, D.B., Saunders, W.B. (2014) Thoracic limb alignment in healthy Labrador Retrievers: evaluation of standing versus recumbent frontal plane Radiography. *Vet. Surg.* 43(7): 791-803.

Harasen, G. (2006) Patellar luxation. *Can. Vet. J.* 47(8): 817-818.

Hayes, A.G., Boudrieau, R.J., Hunderford, L.L. (1994) Frequency and distribution of medial and lateral patellar luxation in dogs: 124 cases (1982–1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 205 (5): 716-720.

Hulse, D.A. (1981) Pathophysiology and management of medial patellar luxation in the dog. *Veterinary Medicine, Small Animal Clinician.* 76 (1): 43-51.

Jaeger, G., Marcellin-Little, D.J., Levine, D. (2002) Reliability of goniometry in Labrador Retrievers. *Am. J. Vet. Res.* 63(7): 979-986.

Katayama, M., Ogawa, H., Shimamura, S., Uzuka, Y. (2016) Kite shield-shaped wedge recession for treatment of medial patellar luxation in seven small-breed dogs. *Vet. Surg.* 45(1): 66-70.

Kuroyanagi, Y., Nagura, T., Kiriyama, Y., Matsumoto, H., Otani, T., Toyama, Y., Suda, Y. (2012) A quantitative assessment of varus thrust in patients with medial knee osteoarthritis. *Knee.* 19(2): 130-134.

Lavrijsen, I.C., Heuven, H.C., Breur, G.J., Leegwater, P.A., Meutstege, F.J., Hazewinkel, H.A. (2013) Phenotypic and genetic trends of patellar luxation in Dutch Flat-Coated Retrievers. *Anim. Genet.* 44(6): 736-741.

Lin, C.C., Wu, C.H., Chou, P.Y., Wang, S.N., Hsu, W.R., Lu, T.W. (2020) Evaluation of a multibody kinematics optimization method for three-dimensional canine pelvic limb gait analysis. *BMC. Vet. Res.* 16(1): 105. doi: 10.1186/s12917-020-02323-5.

Maeda, K., Inoue, M., Tanaka, M., Momozawa, Y. (2019) Evidence of genetic contribution to patellar luxation in Toy Poodle puppies. *J. Vet. Med. Sci.* 81(4):532-537.

McKerrell, R.E., Braund, K.G. (1986) Hereditary myopathy in Labrador retrievers: a morphologic study. *Vet. Pathol.* 23(4): 411-417.

Micicoi, G., Jacquet, C., Sharma, A., LiArno, S., Faizan, A., Kley, K., Parratte, S., Ollivier, M. (2020) Neutral alignment resulting from tibial vara and opposite femoral valgus is the main morphologic pattern in healthy middle-aged patients: an exploration of a 3D-CT database. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 29(3): 849-858.

Morgan, B.R., Coates, J.R., Johnson, G.C., Bujnak, A.C., Katz, M.L. (2013) Characterization of intercostal muscle pathology in canine degenerative myelopathy: a disease model for amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurosci. Res.* 91(12): 1639-1650.

Mondanelli, N., Giron, F., Losco, M., Buzzi, R., Aglietti, P. (2017) Opening wedge high tibial osteotomy using a monoaxial dynamic external fixator. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 25(1): 306-313.

Monk, M.L., Preston, C.A., McGown, C.M. (2006) Effects of early intensive postoperative physiotherapy on limb function after tibial plateau leveling osteotomy in dogs with deficiency of the cranial cruciate ligament. *Am. J. Vet. Res.* 67(3): 529-536.

Mostafa, A.A., Griffon, D.J., Thomas, M.W., Constable, P.D. (2008) Proximodistal alignment of the canine patella: radiographic evaluation and association with medial and lateral patellar luxation. *Vet. Surg.* 37(3): 201-211.

Nagaoka, K., Orima, H., Fujita, M., Ichiki, H. (1995) A new surgical method for canine congenital patellar luxation. *J. Vet. Med. Sci.* 57(1): 105-109.

Newman, M., Voss, K. (2017) Computed tomographic evaluation of femoral and tibial conformation in English Staffordshire Bull Terriers with and without congenital medial patellar luxation. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 30(3): 191-199.

Nilsson, K., Zanders, S., Malm, S. (2018) Heritability of patellar luxation in the Chihuahua and Bichon Frise breeds of dogs and effectiveness of a Swedish screening programme. *Vet. J.* 234: 136-141.

Paley, D. (2003) Normal lower limb alignment and joint orientation. pp.1-18. In; Principles of Deformity Correction. Berlin, Germany, Springer-Verlag.

Patel, S. Malhotra, K. Cullen N.P., Singh, D. Goldberg, A.J. Welck, M.J. (2019) Defining reference values for the normal tibiofibular syndesmosis in adults using weight-bearing CT. *Bone Joint J.* 101-B (3): 348-352.

Perry, K.L., Déjardin, L.M. (2021) Canine medial patellar luxation. *J. Small Anim. Pract.* 62(5): 315-335.

Phetkaew, T., Kalpravidh, M., Penchome, R., Wangdee, C. (2018) A comparison of angular values of the pelvic limb with normal and medial patellar luxation stifles in Chihuahua dogs using radiography and computed tomography. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 31(2): 114-123.

Piermattei, D.L., Flo, G.L., DeCamp, C.E. (2006) The stifle joint. pp. 562-582 In; Brinker, W.O., Piermattei, D.L., Flo G.L., eds. *Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Repair*. 4th ed. Philadelphia, Saunders.

Pollmeier, M., Toulemonde, C., Fleishman, C., Hanson, P.D. (2006) Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet. Rec.* 159(17): 547-551.

Sabharwal, S., Zhao, C. (2008) Assessment of lower limb alignment: supine fluoroscopy compared with a standing full-length Radiograph. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 90(1): 43-51.

Sánchez, L., Beltrán, E., de Stefani, A., Guo, L.T., Shea, A., Shelton, G.D., De Risio, L., Burmeister, L.M. (2018) Clinical and genetic characterisation of dystrophin-deficient muscular dystrophy in a family of Miniature Poodle dogs. *PLoS One*, 13(2): e0193372.

Schulz, K. (2019) Diseases of the Joints. pp.1143-1325. In: Fossum, T.W. ed. *Small Animal Surgery 5th ed.* St Louis, Mosby Elsevier.

Shiga, T., Okuno, S., Uchida, K., Chambers, J.K., Nakayama, H. (2018) Electrophysiological and histopathological findings of muscular disease suspected as myotonic dystrophy in a Shiba dog. *J.Vet. Med. Sci.* 80(3): 480-484.

Singleton, W.B. (1969) The surgical correction of stifle deformities in the dog. *J. Small Anim. Prac.* 10 (2): 59-69.

Soontornvipart, K., Wangdee, C., Kalpravidh, M., Brahmisa, A., Sarikaputi, M., Temwichitr, J., Lavrijsen, C.M., Theyse, L.F.H., Leegwater, P.A.J. (2013) Incidence and genetic aspects of patellar luxation in Pomeranian dogs in Thailand. *Vet. J.* 196(1):122-125.

Swiderski, J.K., Palmer, R.H. (2007) Long-term outcome of distal femoral osteotomy for treatment of combined distal femoral varus and medial patellar luxation: 12 cases (1999-2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 231(7): 1070-1075.

Thienpont, E., Schwab, P.E., Cornu, O., Bellemans, J., Victor, J. (2017) Bone morphotypes of the varus and valgus knee. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* 137(3): 393-400.

Thornton, R.C., Michell, A.W. (2012) Techniques and applications of EMG: measuring motor units from structure to function. *J. Neurol.* 259(3): 585-594.

Towle, HA., Griffon, DJ., Thomas, MW., Siegel, AM., Dunning, D., Johnson, A. (2005) Pre- and Postoperative radiographic and computed tomographic evaluation of dogs with medial patellar luxation. *Vet. Surg.* 34 (3): 265-272.

Usui, S., Yasuda, H., Koketsu, Y. (2016) Characteristics of obese or overweight dogs visiting private Japanese veterinary clinics. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 6(4): 338-343.

Vanhaesebrouck, A., Granger, N., Garosi, L. (2012) Extreme generalised muscular stiffness in young Labrador retrievers. *Vet. Rec.* 170(6): 161-162.

Villiers, E., Dobson, J. (1998) Multiple myeloma with associated polyneuropathy in a German Shepherd dog. *J. Small Anim. Pract.* 39(5): 249-251.

Voss, K., Wiestner, T., Galeandro, L., Hässig, M., Montavon, P.M. (2011) Effect of dog breed and body conformation on vertical ground reaction forces, impulses, and stance times. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 24(2): 106-112.

Willauer, C.C., Vasseur, P.B. (1978) Clinical results of surgical correction of medial luxation of the patella in dogs. *Vet. Surg.* 16(1): 31-36.

Wustefeld-Janssens, B.G., Pettitt, R.A., Cowderoy, E.C., Walton, M.B., Comerford, E.J., Maddox, T.W., Innes, J.F. (2016) Peak Vertical Force and Vertical Impulse in Dogs With Cranial Cruciate Ligament Rupture and Meniscal Injury. *Vet. Surg.* 45(1): 60-65.

Yasukawa. S., Edamura, K., Tanegashima, K., Seki, M., Teshima, K., Asano, K., Nakayama, T., Hayashi, K. (2016) Evaluation of bone deformities of the femur, tibia, and patella in Toy Poodles with medial patellar luxation using computed tomography. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 29(1): 29-38.

Zahn, R.K., Renner, L., Perka, C., Hommel, H. (2019) Weight-bearing radiography depends on limb loading. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 27(5): 1470-1476.

Žilinčík, M., Hluchý, M., Takáč, L., Ledecký, V. (2018) Comparison of radiographic measurements of the femur in Yorkshire Terriers with and without medial patellar luxation. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 31(1): 17-22.

関口兼司, 幸原伸夫. (2017) 症例から考える針筋電図. pp. 2-24: 総論 : 針筋電図の基本. 東京, 診断と治療社.

西野十三, (2011) 筋病理の基本. *臨床神経学*, 51: 669-676.

安川慎二, (2015) 犬の膝蓋骨内方脱臼において生じる骨変形と病態の解析. 博士論文.