

犬の呼吸器疾患における四次元コンピューター  
断層撮影検査法に関する研究

日本大学大学院 獣医学研究科 獣医学専攻  
博士課程

原 洋平

2022

## 本論文略語表

四次元コンピュータ断層撮影法 (Four-dimensional computed tomography) : 4D-CT

短頭種気道症候群 (Brachycephalic airway syndrome) : BAS

閉塞性睡眠時無呼吸 (Obstructive sleep apnea) : OSA

閉塞性睡眠時無呼吸症候群; ヒト (Obstructive sleep apnea syndrome ) : OSAS

気管気管支軟化症 (Tracheobronchomalacia) : TBM

気管支軟化症 (Bronchomalacia) : BM

犬の気管支軟化症 (Canine bronchomalacia) : CBM

すりガラス影 (Ground glass opacity) : GGO

## 目次

序 .....	1
第一章.....	4
第二章.....	16
第三章.....	30
総括 .....	50
謝辞 .....	53
引用文献.....	54
著者論文 .....	61

# 序

獣医呼吸器領域の対象領域は上部気道である鼻、咽喉頭や気管、下部気道である気管支、肺と多部位広範囲にわたる。これら部位疾患は相互に関連し合い、同時に併発し得ることから (Clercx 2003, Kogan 2008)、見逃しが起こらないように一括で検査できる手段が必要である。

呼吸器領域をターゲットにした検査は複数ある。観察やサンプリングを目的とした呼吸器内視鏡検査や気管支肺胞洗浄 (BAL)、X線を用いた透視検査、他には呼吸機能検査として動脈血液ガス分析やボディープレチスモグラフなどが挙げられる。中でも、獣医学領域において、コンピュータ断層撮影 (Computed tomography ; CT) は重要な画層診断のツールの一つとなっており、様々な部位で利用されている (Kuehn 2006, Isabelle 2019)。標準的な診断用 X線撮影とは対照的に、CT は体軸方向のスライス、そして 3次元画像を作成することが可能である。扇形に投影する X線管のビームは複数の検出器に照射され 360度回転し、画像を生成する。従来使用されている CT はヘリカル CT と呼ばれ、X線管の連続回転と同時に動物を乗せたテーブルが移動する。X線管は被写体の周りを螺旋状の軌道を描きながら回転する。これにより得られたデータは再構成により、スライス画像や 3次元画像を提供する。しかし、ガントリーが回転している間の動物の体動や呼吸はアーチファクトやブレとなるために、麻酔による不動化、呼吸静止が必要となる。近年、鎮静下の CT 撮影が報告されてお

り、比較的良好な画像を得ることが確認されている(Hunt 2021)。しかし、吸気、呼気における変化が気道では起こる為に、呼吸相の区別がつかない検査は不十分である。

ヒト医学領域において、四次元コンピューター断層撮影(4D-CT)を利用した口蓋咽頭の評価や気道径の変化が報告されている(Wagnetz 2010, Wielpütz 2014, Sakamoto 2015)。4D-CTは三次元画像を動的に描出することにより、時間軸の情報が追加される。一回転あたり最速で0.275秒となる為に動きのアーチファクトも少なくなる。咽喉頭、気管支、肺野は呼吸相により変化し得る領域であり、4D-CTはこれらの変化を捉えることが可能と考えられる。しかし、現状では獣医呼吸器分野における報告はない。

そこで本研究では、第一章において、撮影に対するストレス軽減及びアーティファクト低減を目的とした鎮静剤の呼吸器疾患罹患犬への安全性調査ために、低酸素血症を呈する犬における鎮静による呼吸機能への影響を検討した。第二章では上部気道疾患として頻出する短頭種気道症候群における四次元コンピューター断層撮影検査の臨床的有用性、第三章では、下部気道疾患として頻出する気管支軟化症における四次元コンピューター断層撮影検査の臨床的有用性を検討した。

## 第一章

# 低酸素血症を呈する犬における 鎮静による呼吸機能への影響

## 1.1 緒言

獣医学領域においてコンピューター断層撮影装置の利用は増加傾向にあり、欠かせない診断検査の一つである。撮影には、不動化を目的とした麻酔が必要である。肺野の撮影では呼吸によるモーションアーティファクトを抑えることを目的として気管内挿管が行われ、呼吸制御下で撮影される(Nemanic 2006)。近年、麻酔のリスクを避けるため、覚醒した状態での撮影を可能とする保定デバイスである VetMousetrap の使用例が報告されている(Oliveira 2011)。しかし、その研究症例の半数で、モーションアーティファクトが起きている。また精神的に不安な犬は呼吸数の増加やパンティングにより、詳細な画像を得ることができない。さらに、そのような精神的不安や興奮は低酸素血症をもつ犬に、酸素要求量の増大をきたし、換気ドライブを刺激し呼吸数の増加を生む。酸素要求量が酸素運搬を超えた時、酸素負債となり組織虚血を引き起こす可能性がある(Grubb 2010)。以上のことから、鎮静により誘起されるゆっくりとした深呼吸は、診断に必要な画像取得や呼吸器疾患罹患犬への安全性に有益であると考えられる。

メデトミジンは、 $\alpha 2$ -作動薬であり、強力な鎮静・鎮痛・筋弛緩作用を併せ持つ(Sinclair 2003)。しかし、循環器系への影響として交感神経緊張の低下及び全身血管抵抗の上昇により用量依存性に徐脈、一過性の高血圧、また呼吸

器系への影響として、呼吸数の低下が引き起こされる。これらのことから心肺機能への影響を考慮し、可能な限り低用量で使用する必要がある。ブトルファノールは、 $\mu$  拮抗- $\kappa$  作動性の非麻薬性オピオイドであり、犬では  $\alpha 2$ -作動薬の鎮静効果を増強する目的で併用されている (Girard 2010)。メデトミジンとブトルファノールの併用は、低酸素血症の原因となる肺線維症罹患犬に対し用いられているが、症例への薬剤による影響は検討されていない (Elodie 2017)。

そこで本研究では、呼吸器疾患罹患犬への安全性を検討するために、ブトルファノールをメデトミジン、またはミダゾラムと併用し鎮静を行い、心肺機能への影響を調査する為に、動脈血液ガス分析および心拍数、血圧測定を行った。

## 1.2. 材料と方法

### 1.2.1 対象動物

日本大学動物病院に 2017 年から 2018 年にかけて来院した動物を対象とし、診断目的として動脈血液ガス分析及び CT 検査を行った動物を対象とした。

### 1.2.2 鎮静方法及び効果判定

ブトルファノール (ベトルファール、明治アニマルヘルス、熊本) 0.4mg/kg と、メデトミジン (ドルベネ、共立製薬、東京) 2.5  $\mu$ g/kg (n=5) またはミダゾ

ラム（ドルミカム、丸石製薬、大阪）0.4mg/kg (n=4)を大腿部に筋肉内投与を行った。また、効果判定としてYoungらの報告(表 1-1)に則り、鎮静前及び鎮静後 15 分後にスコアリングを行った。観察者はよく指導、教育を受けた同一観察者が行い、投与薬剤の内容が分からないように、著者が作製し、投与者に手渡した。

### 1.2.3 動脈血液ガス分析

血液ガス測定用のシリンジ(PIC070、ラジオメーター、コペンハーゲン)、25G 針を用い、横臥位保定後 30 秒以内で、大腿動脈より採取を行った。採取した動脈血液は速やかに血液ガス分析装置 (RAPIDPoint 500、シーメンスヘルスケア、バイエルン) を用い、測定を行った。

### 1.2.4 鎮静前後での測定項目

測定項目は、動脈血液ガス分析として、pH、PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>を測定し、その他に心拍数、呼吸数、血圧測定を行った。これらの項目は鎮静前後で評価した。

### 1.2.5 統計解析

鎮静前後での比較は t 検定を使用し、メデトミジンあるいはミダゾラム投与動物の比較は Kruskal-wallis 検定あるいは Mann-Whitney の順位和検定を使用した。本研究では、 $p < 0.05$  を持って有意差ありとした。

表 1-1 鎮静時の評価項目

自然姿勢	起立位:0 胸骨臥位:1 横臥位:2
引っ込め反射	正常:0 弱い:1 消失:2
眼球位置	正中(正常):0 腹側:2
音への反応	体を動かす:0 頭を動かす:1 耳をピクツとする:2 反応なし:3
横臥位への抵抗性	立つ:0 中等度の保定を必要:1 軽度の保定を必要:2 必要なし:3
全体的評価	鎮静なし:0 軽度:1 中等度:2 良好:3
Total	0~15

## 1.3 結果

### 1.3.1 鎮静前後での比較

鎮静後の鎮静スコアは鎮静前と比較して有意に上昇した(図 1-1)。呼吸数に関しては優位に減少し、pH 及び PaCO<sub>2</sub> に関しては、共に有意に上昇した(図 1-2)。その他項目は、有意差を示さなかった(図 1-3)。また、全頭で CT 撮影を実施することが可能であった。

### 1.3.2 メデトミジン、ミダゾラムの比較

全項目において有意差を示さなかった。しかし、ミダゾラムを投与した 1 頭において遊泳運動を認めた。

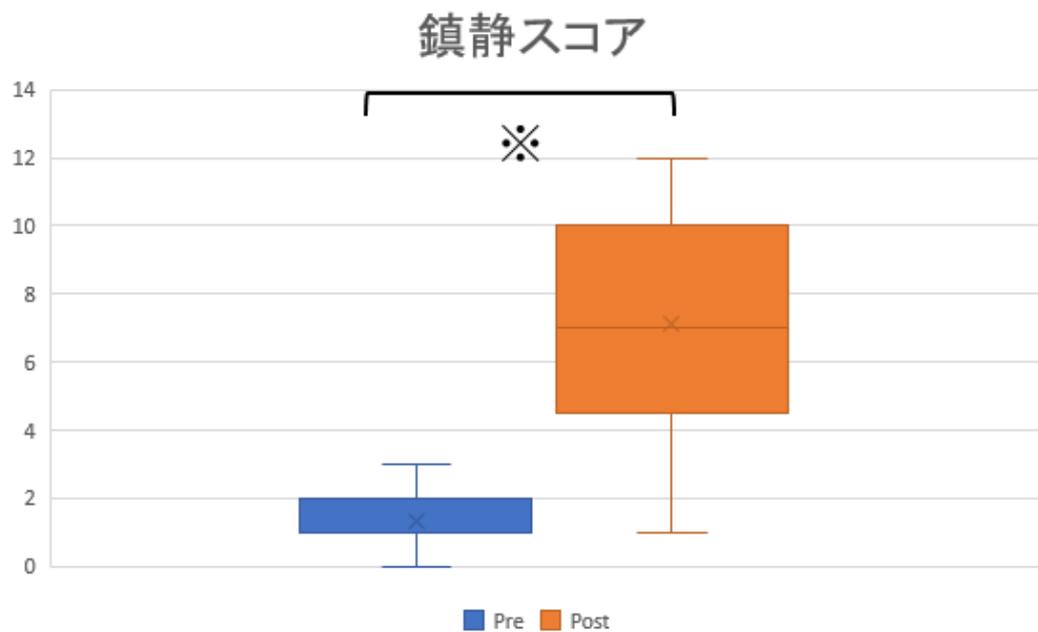
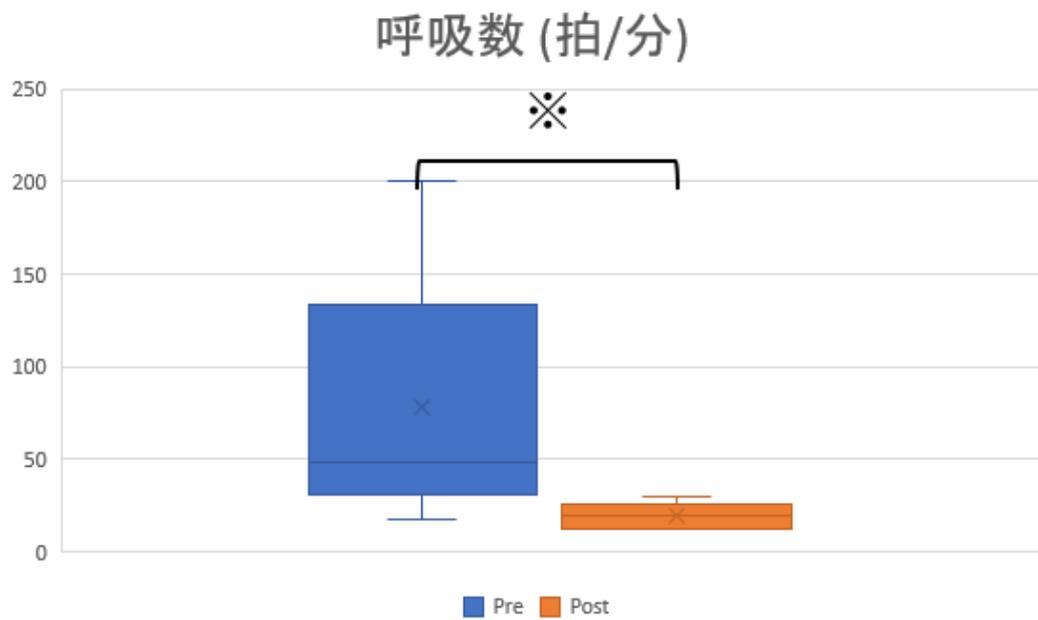


図 1-1 鎮静前後での呼吸数と鎮静スコアの比較

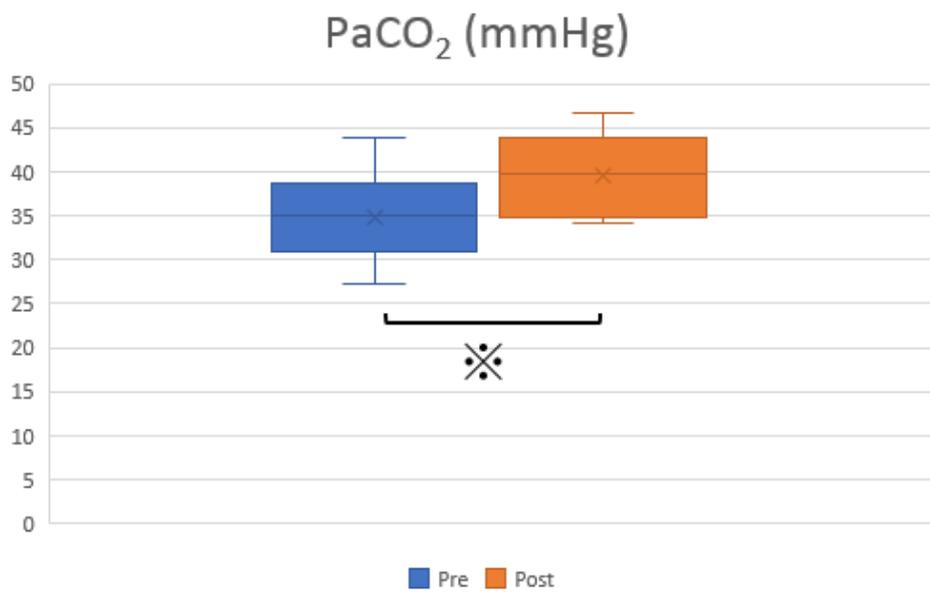
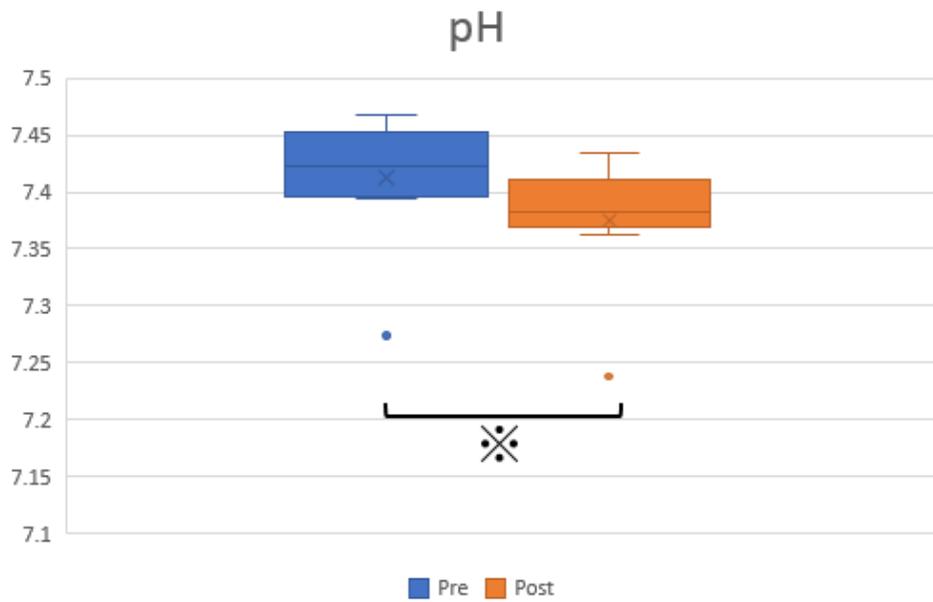


図 1-2 鎮静前後での pH と PaCO<sub>2</sub> 比較

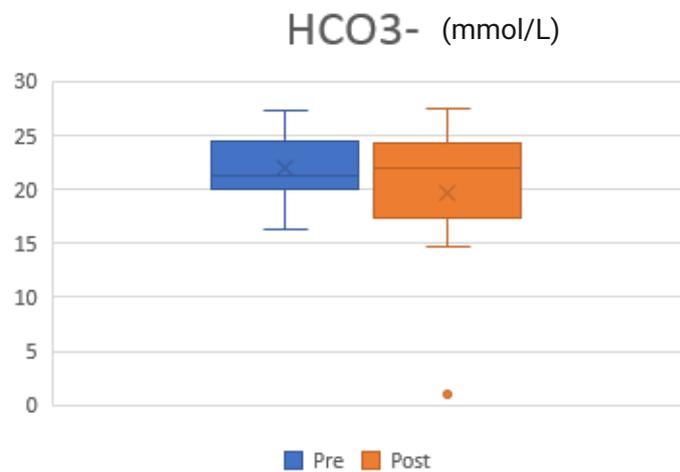
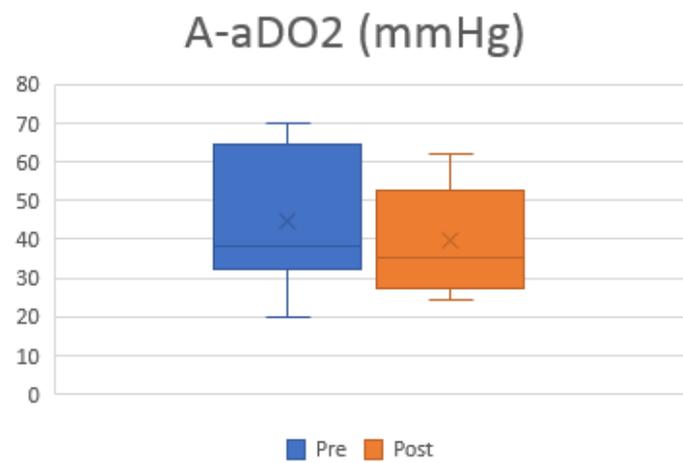
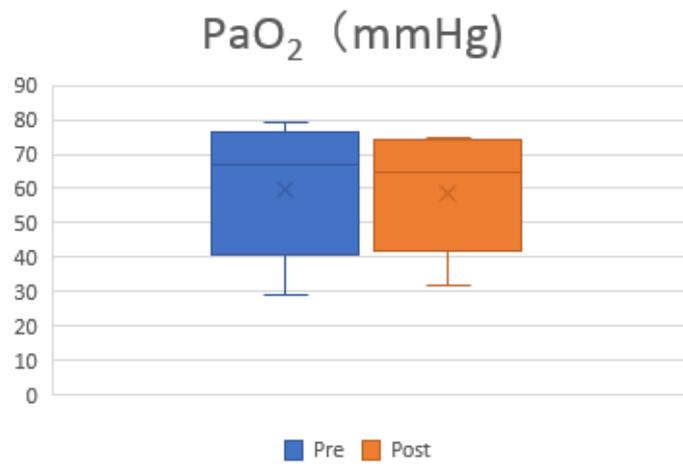


図 1-3 鎮静前後での PaO<sub>2</sub>, A-aDO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の比較

#### 1.4 考察

鎮静剤前後の比較結果から、鎮静剤による呼吸への影響は軽微であると考えられた。呼吸数の減少、pH 及び PaCO<sub>2</sub> 上昇が確認され、一方、酸素化の指標である PaO<sub>2</sub> 及び A-aD02 は有意差を示さなかった。過去の報告では、正常犬にメデトミジンとブトルファノールの併用投与により、PaO<sub>2</sub> 低下を示したと報告がなされている (Ko 1996)。これらは呼吸性アシドーシスが確認されていることから、Ⅱ型呼吸不全に起因すると考えられる。しかし、既報と違い、本研究では呼吸数の減少及び呼吸性アシドーシスは同様に起こったが、低酸素血症を誘発しなかった。これは、今回使用したメデトミジンが低用量であることにより低酸素血症を誘発しなかったと考えられる。また、PaCO<sub>2</sub> の上昇も臨床的に低値であることから、症状の悪化には寄与しないものと考えられる。ミダゾラム投与においても同様の所見であった。ミダゾラムの呼吸への影響は過去に詳細に検討されていないが、今回の研究は鎮静に起因する呼吸数減少と考えた。

本研究では、循環への影響を心拍数と血圧測定にて評価した。結果より、鎮静前後での心拍数及び血圧は有意に減少したことから、循環動態を危惧する症例に対しては注意が必要と思われた。メデトミジンの徐脈を引き起こす機序として鎮静による交感神経緊張の低下や全身血管抵抗上昇に起因する一過性高血圧が反射性徐脈を引き起こすことが知られている。本研究では、高血圧は確認され

なかった。この要因としては、投与後 15 分後の確認であったために一過性の高血圧を見逃している可能性や高血圧を引き起こすほどの用量ではなかったと考えられる。過去の報告では、メドトミジン及びブトルファノール同用量での検討では、心拍数は減少したが、血圧は評価していない(Puighibet 2015)。メドトミジンの静脈内投与を行った研究では、1-2  $\mu$  g/kg の低用量において、投与 3 分後の軽度上昇または有意差を示さず、15 分後では既に投与前より血圧が低下している傾向を認めた(Pypendop 1998)。ミダゾラム投与においても同様の所見であった。ミダゾラムは循環機能への影響は軽微であると報告されており(Hopkins 2013)、今回の結果はミダゾラム及びブトルファノールの鎮静作用に起因する交感神経緊張の低下による心拍数減少及び血圧低下であると考えた。

本研究では、低酸素に有効な鎮静剤の検討のため、メドトミジンとミダゾラムの比較を行った。しかし、全項目で有意差がなかったことから、呼吸循環への影響のみを考えたとき、今回の用量での比較では違いはないと考えられた。しかし、ミダゾラム投与 1 頭において、遊泳運動が確認された。ミダゾラム投与により、興奮や異常行動を示す奇異性行動異常が報告されており、多剤併用でもその効果は抑制できないと報告されている(Simon 2014)。これら結果より、メドトミジン及びブトルファノールの使用は呼吸器疾患罹患犬に適していると思われた。

本研究の限界としては、症例が少ないことが挙げられる。また、低酸素血症は

ヘテロな集団であり、一つの病気ではない。今後、症例数の集積はもちろん、一つの疾患に限定した検討が必要である。

本章の結果として、メデトミジン及びブトルファノール投与による鎮静は呼吸器疾患を持つ犬に安全に実施可能であることが確認できた。これらの結果は、鎮静下 CT やその他検査においても、呼吸器疾患罹患犬に対する鎮静の安全性に寄与するデータとなると考えられた。

## 第二章

短頭種気道症候群における

四次元コンピューター断層撮影検査の

臨床的有用性

## 2.1 緒言

近年、フレンチブルドッグをはじめとする短頭種は、日本を始め世界で人気犬種であり (O'Neill 2015)、長頭種と比較し見知らぬ人への恐怖心が少ないことから (McGreevy 2013)、飼育しやすいこともその一因であると考えられる。また特徴的な見た目である人の乳幼児に類似した頭部は、ヒトの選択交配の結果である。短頭種を定義する測定法はいくつか報告があり、頭蓋長/顔面長が 1.6 以上、頭蓋顔面角度が短頭種は 9~14° とされている。中でも極度な「真の短頭種」であるブルドッグ、フレンチブルドッグ、パグは他犬種と比較し、上部気道疾患により早期に死亡することが報告されており (8.6 vs 12.7 歳)、問題となっている (O'Neill 2015)。それら短頭種特有の疾患は短頭種気道症候群 (BAS) と呼ばれ、外鼻孔狭窄、扁桃肥大、余剰な鼻甲介、軟口蓋過剰、喉頭室の外反、声門狭窄、相対的巨舌、気管支低形成があり、二次的に咽頭虚脱や喉頭虚脱を引き起こす (Krainer 2022)。咽頭虚脱は、長期にわたる陰圧較差と、解剖学および機能的異常の複合疾患である可能性がある (Rubin 2015)。現状、X 線透視検査が咽喉頭疾患に対する診断のゴールドスタンダードであると考えられており、X 線透視所見は、完全な咽頭虚脱 (鼻咽頭気道内腔の完全な喪失) と部分的な咽頭虚脱 (内腔直径の推定値が 50% を超える) に分類される。喉頭虚脱の診断は、麻酔下の咽喉頭検査が主流となっており、

Leonard らによって 3 つのステージに定義、分類されている (Leonard 1960) :  
喉頭室の外反 (ステージ I)、披裂軟骨の楔状突起の剛性喪失及び内側変位  
(ステージ II)、および披裂軟骨の小角突起の虚脱による声門裂背側の閉塞  
(ステージ III)。治療は外鼻孔矯正や軟口蓋切除術、鼻甲介切除などの多段階  
手術を行うが、完全な手術ではない (Liu, 2017)。

また BAS は医学領域の閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) のモデルとして研究  
されており (Petrof 1985)、獣医臨床医学としては睡眠障害の一つ、閉塞性睡  
眠時無呼吸 (OSA) として定義されている (Villedieu E, 2022)。OSA 診断として  
は、睡眠時ポリソムノグラムがあるが、臨床的には困難であり、病状からの臨  
床診断が現状では用いられている (Hendricks, 1987. Mondino 2021)。

近年、3 次元内部レンダリングを用いたダイナミック CT と呼ばれる高速コ  
ンピューター断層撮影 (CT) 技術により、喉頭の形態学的形状及び喉頭虚脱の  
重症度の両方の評価が可能であることが報告された (Stadler 2011)。しか  
し、この方法では、呼吸相の区別が付いておらず、診断としての正確性に欠け  
る。

そこで本研究では BAS 罹患犬を対象とし、呼吸に応じた咽喉頭の動的变化を  
4D-CT にて詳細に観察を行い、臨床的有用性を検討した。

## 2.2 材料と方法

### 2.2.1 対象動物

本研究対象は、2016年から2018年にかけて日本大学動物病院に来院し、スターターなどBASが疑われると評価され、臨床診断目的に4D-CT撮影に同意した症例を対象に行った。

### 2.2.2 4D-CT撮影方法(図2-1)

イヌは、メデトミジン（ドルベネ、共立製薬、東京） $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  およびブトルファノール（ベトルファール、明治アニマルヘルス、熊本） $0.4 \text{ mg}/\text{kg}$  を筋肉内投与20分後、鎮静されたイヌで、頸部の4D-CTを実施した。鎮静による悪化を防ぐため、 $\text{SpO}_2$ 測定及び呼吸様式より無呼吸の増悪など観察された場合の拮抗薬を準備した。イヌは320列CTスキャナー（Aquilion One®、キャノンメディカルシステムズ、栃木）を使用して4D-CTを撮影し、吸気相と呼気相の両方でCT画像を取得した。イヌは、体軸が曲がらないよう、ポジショニングデバイスを使用して胸骨臥位に保たれ、スキャンは次のパラメーターで喉頭を中心に撮影した：（120 V, 14 mA, Scan time 3sec, Rotation time 0.275sec, Scan area 16 cm）。



図 2-1 4D-CT 撮影室

鎮静下の犬を CT 装置寝台の上に設置された青いポジショニングデバイスで巻き付けて、安定した呼吸を確認しながら頭部から胸部にかけて CT 画像の撮影を行った。

## 2.3 結果

### 2.3.1 対象症例(表 2-1)

対象症例は4頭であった。症例1は11歳の避妊メスで、犬種はフレンチブルドッグであり、体重は9.4kgでボディコンディショニングスコア(BCS)は3/5であった。興奮すると呼吸困難、スターターが聴取され、睡眠障害があった。外鼻孔は中程度に狭窄していた。症例2は3歳のオスで、犬種はフレンチブルドッグであった。体重は10.7kgで、BCSは記載がなされていなかった。呼吸困難と睡眠障害があった。症例3は6歳の去勢オスで、犬種はフレンチブルドッグであった。体重は11.6kgで、BCSは3/5、日中の咳嗽、スターター、睡眠中の呼吸困難、および軽度の外鼻孔狭窄があった。症例4は7歳の去勢オスで、犬種はフレンチブルドッグであった。体重は10.4kgで、BCSは4/5、スターターが重度で、睡眠中の呼吸困難と嘔吐の両方があった。症例2と症例4は、それぞれ1歳と4歳のときに外鼻孔狭窄と軟口蓋過長の矯正手術を受けた後、抗菌薬、プレドニゾロン、気管支拡張剤の投薬を受けた。1人のオーナー(症例3)は、外鼻孔形成術と軟口蓋切除術の両方を選択し、別のオーナー(症例4)は、4D-CTの結果後、矯正手術として軟口蓋切除術のみを選択し、行った。術後は3日間入院し、退院後数週間、プレドニゾロン、気管支拡張薬、胃腸薬(制酸薬、制吐薬、運動促進薬)が投与された。オーナーによ

ると、1か月後には、過度の唾液分泌とスターターが減少した。症例3では深い睡眠がとることが可能となり、症例4では睡眠中の吐き気、嘔吐、スターターが消失した。

#### 2.3.2 4D-CT 所見(図 2-2、2-3)

4D-CTにより、軟口蓋がゴムのように呼吸中に伸縮していることが認められた。吸気開始時に、細長い軟口蓋が咽頭虚脱中に喉頭蓋に接触後、咽頭収縮筋の肥厚と咽頭収縮としての喉頭の後方移動の両方が発生した。次に、この収縮は披裂軟骨の開口部を遮断し、喉頭閉鎖を誘発した。さらに、症例2、3、4では、吸気終了時、伸びたことにより軟口蓋の厚さが減少し、鼻咽頭の気道が開存した。いずれの犬にも、徐脈、呼吸抑制などの副作用は観察されなかった。

表 2-1 対象症例の臨床的情報

	症例 1	2	3	4
犬種	フレンチ・ブルドッグ			
年齢 (歳)	11	3	6	7
BW (kg)	9.4	10.7	11.6	10.4
性別	避妊メス	オス	去勢オス	去勢オス
BCS	3/5	記載なし	3/5	4/5
外鼻孔 狭窄	中等度	治療済	軽度	治療済
臨床徴候	呼吸困難 睡眠時呼吸異常	呼吸困難 睡眠障害	咳嗽 ストライダー 睡眠時呼吸困難	スターター 呼吸困難 睡眠障害 嘔吐
投薬歴	なし	なし	なし	THP, AMPC, PSL
治療	減量	減量	外鼻孔形成 軟口蓋切除	軟口蓋切除

THP:テオフィリン、AMPC:アモキシシリン、PSL:プレドニゾロン

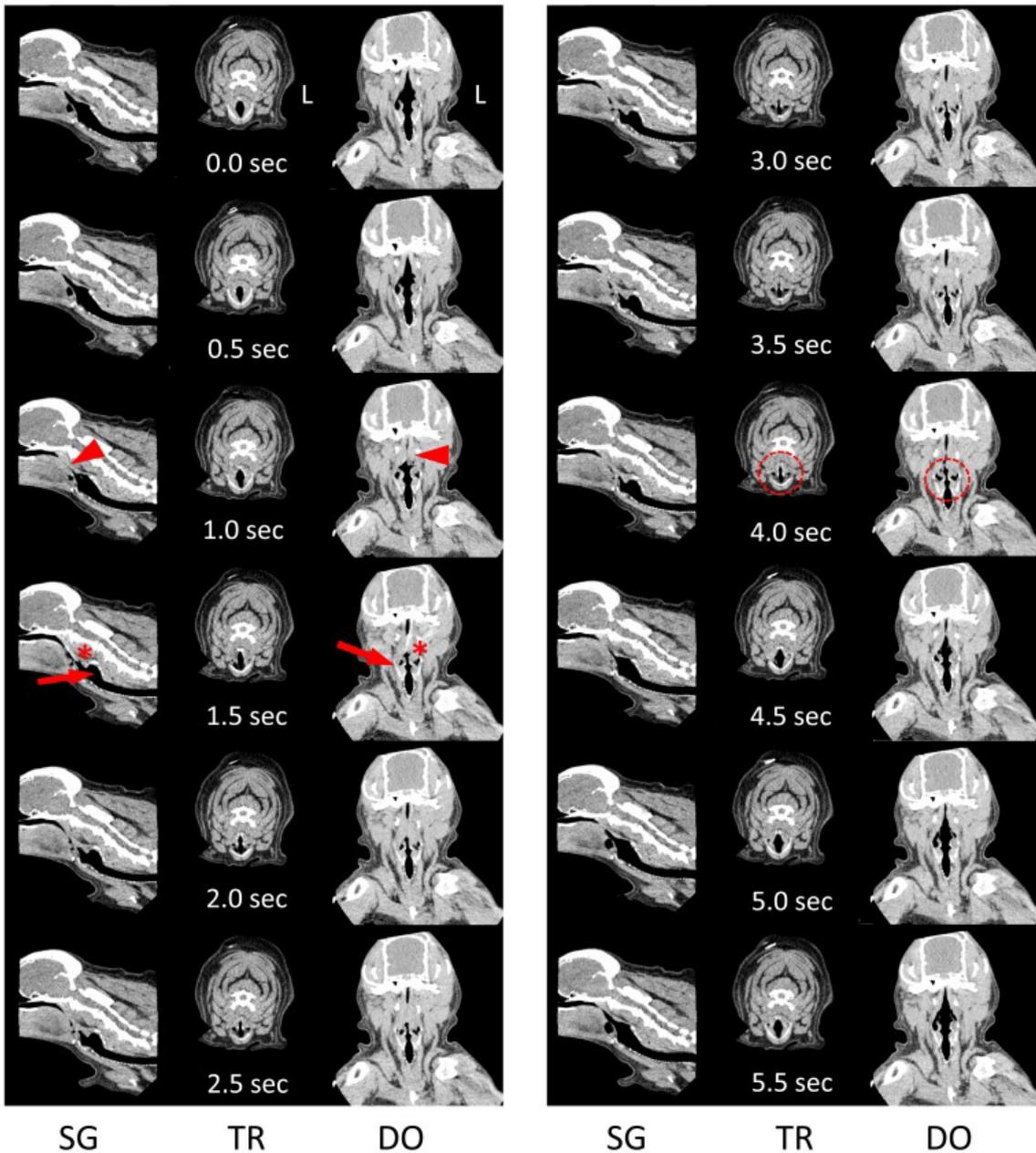


図 2-2 症例 1 の 4D-CT 所見

0.0 秒は、吸気開始。咽頭気道は 1.0 秒（矢頭）で虚脱。咽頭収縮が 1.5 秒で始まると、咽頭筋肥厚（\*）と喉頭（矢印）の後方への動きが観察された。声門裂（点線円）は、吸気終了まで続いた。L: 左; SG: 矢状面。TR: 喉頭の横断面。DO: 鼻咽頭の背腹側面。

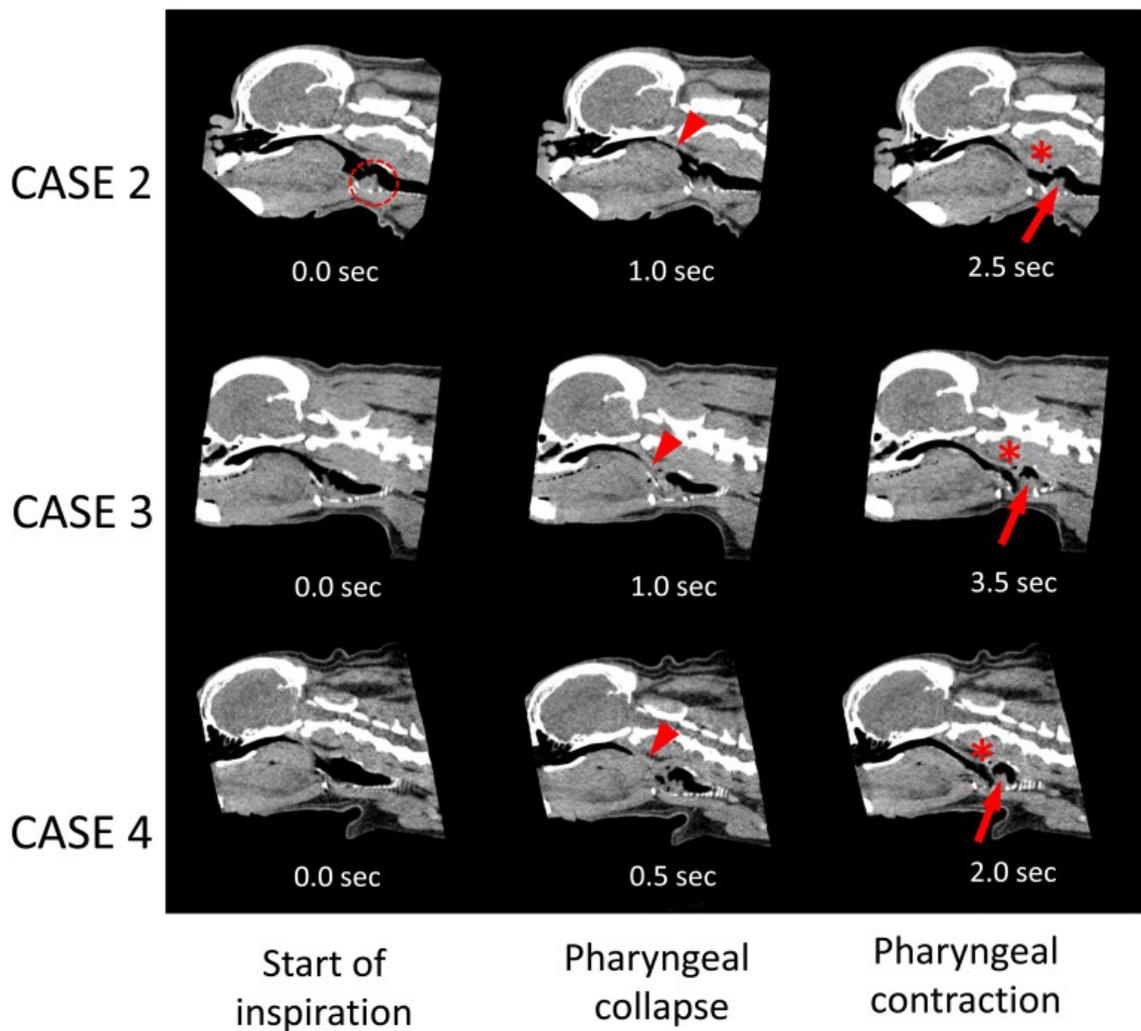


図 2-3 症例 2、3 および 4 の経時的咽頭 4D-CT 所見（矢状面）  
 左列は吸気開始時、中央列は吸気開始後の咽頭虚脱（矢頭）、右列は咽頭虚脱後の咽頭収縮（\*）と喉頭の後方移動（矢印）を示す。喉頭室（点線円）の外反は、咽頭虚脱の前に確認された。

表 2-2 胸部 4D-CT における解剖学的および機能的特徴

	症例 1	2	3	4
気管低形性 (TI/TD)	なし (0.22)	なし (0.30)	なし (0.23)	なし (0.28)
気管虚脱 (グレード、位置)	あり (I、胸部)	なし	なし	なし
主気管支虚脱 (場所)	あり (左主気管支)	なし	なし	あり (左主気管支)
漏斗胸	あり	なし	なし	あり

TI/TD: 胸部入口部の長さに対する気管内腔直径の比率  
 グレード I: 気道の直径が 25% 減少。

## 2.4 考察

咽頭収縮は、嚥下や咽頭反射などの喉の反射系に寄与する (Kook 2017, Marks 2017)。咽頭反射は生理学的に正常な機能であり、異物が気道に入るのを防ぐ口腔保護反射である。鼻閉、後鼻漏、副鼻腔炎、鼻ポリープ、および口腔、鼻、咽頭粘膜のうっ血も、咽頭反射を引き起こす可能性がある (Kook 2017, Stefos 2019)。本来、咽頭反射は、口腔内刺激による軟口蓋挙上および咽頭収縮筋の収縮が起こるが、本研究では、軟口蓋が吸気努力によって喉頭に引き伸ばされた事から、軟口蓋の挙上は観察されなかったと考えた。咽頭反射の「トリガーゾーン」として、次の5つの領域が関与することが知られている：①口蓋舌弓、②口蓋咽頭ひだ、③舌根部、④口蓋、⑤軟口蓋、⑥咽頭後壁 (Bassi 2004)。したがって、咽頭虚脱は、口蓋、軟口蓋、および咽頭壁を刺激し、呼吸ごとに咽頭収縮および一過性喉頭閉鎖を誘発すると考えられた。喉頭閉鎖が緩和されずに持続した場合、陰圧性肺水腫、不整脈、心停止、そして突然死が起こりうる可能性が考えられた。

閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) は、短頭種気道症候群に併発することが報告されている (Mondino, 2021)。OSA の診断基準は、睡眠時5回以上の低呼吸あるいは無呼吸が観察され尚且つ以下の4項目内1つがある事と提唱されている (Hinchliffe, 2019)。(1:呼吸停止後の覚醒、喘ぎなどの呼吸困難、2:覚醒時の活動

性低下、3:呼吸中断及び無呼吸、4:特定の寝姿勢を好む;顎の挙上、座位、おもちゃを噛みながら寝る)

手術により解消されない症例も報告されており、そのような場合、オンダンセトロンなどの睡眠時のオトガイ舌骨筋を刺激する薬が選択される(Villedieu 2022)。鎮静下での睡眠モニターが医学領域では提案されており(Wu, 2021)、本研究で用いた鎮静は疑似的な睡眠状態を反映していた可能性がある。本研究の対象動物は全て睡眠時の呼吸障害を主訴に含んでいた。鼻形成術、鼻甲介切除術、軟口蓋切除術、および喉頭小嚢切除術は、気道抵抗を減らし、気管への軟口蓋の吸引を防ぐ BAS の矯正手術である。一過性の咽頭収縮および喉頭痙攣による呼吸困難や閉塞性睡眠時無呼吸の臨床的徴候は、2つのケースで手術後に減少あるいは解消された。対象症例では、4D-CT のフォローアップ撮影は出来なかったが、獣医学領域では、睡眠モニターは難しく、4D-CT における OSA の構造的機能解析及び臨床診断に役立つことが示唆された。今後は 4D-CT を使用して、外科的矯正によって咽頭虚脱、咽頭収縮、喉頭痙攣の発生率低下の確認や、OSA の臨床診断として症例集積が必要であると考えられた。この研究にはいくつかの制限がある。サンプルサイズが小さいこと、調査対象犬種がフレンチブルドッグのみであること、咽喉頭の動きに対する鎮静による影響が予測不可能である事が挙げられる。実際、薬理学的鎮静は、歯科患者の咽頭反射

の発生を防ぐために使用されている (Reshetnikov 2017)。さらに、4D-CT の時間分解能は、リアルタイムイメージングである X 線透視よりも低い。これらの制限はあるものの、本研究は BAS の呼吸による咽喉頭変化を 4 次元にて観察された貴重な情報である。4D-CT は優れた解剖学的特徴を詳細に画像化することにより、X 線透視によって得られた 2D 画像よりも気道閉塞の他原因 (腫瘍や異物など) もより明確に画像化することができるためである。

以上のことから、4D-CT は、吸気中の咽頭虚脱後の咽喉頭運動と咽頭収縮を調べるための非常に詳細な診断アプローチであると思われる。咽頭収縮は、狭窄性鼻孔、細長い軟口蓋、喉頭虚脱、および気管低形成などの BAS の臨床的呼吸器徴候を悪化させる因子と考えられた。

## 第三章

# 気管支軟化症における四次元コンピューター 断層撮影検査の臨床的有用性

### 3. 1. 緒言

気管気管支軟化症 (TBM) は、軟骨によって支えられている気管と気管支の壁の両方の脆弱性による気道の虚脱を特徴とされている。ヒト TBM は、先天性または後天性に分類される。先天性 TBM は乳児によくみられる疾患で、軟骨の成熟障害または軟骨欠損に起因し、後天性 TBM は、気道感染、慢性気道炎症、気管支内挿管、または気道圧迫によって誘起される (Tan 2012, Heidinger 2015)。先天性および後天性 TBM の臨床症状として、分泌物が貯留することにより、咳、呼吸困難、肺炎の再発が引き起こされる (Pan 2014, Butirago 2017)。獣医学領域において、気管虚脱及び主気管支の気管支軟化症 (BM) に分類され、これらは併発していることが多い (Johnson 2015)。

犬の気管支軟化症 (CBM) は一般的な下部気道疾患である。CBM は気管支径の病的減少を起こす疾患であり、トイプードルやヨークシャーテリアなど小型犬種に多く認められる (Adamama-Moraitou, 2012)。臨床症状は咳が最も多く、重症になると呼気性努力呼吸、失神、チアノーゼ、肺高血圧の発症などが起こる (Jaffey, 2019)。左心房拡大、炎症、短頭種などの要因に関して言及されている。一つは左房拡大により左主気管支の腹側が機械的圧迫を受けることで気道径の減少をきたす。しかし、その左心房と気道軟化症の関連性がないとする過去の報告もあり、気管支圧迫の結果か既に軟化していたのかは不明である

(Singh 2012)。短頭種では呼吸に関わらない静的な気管支虚脱を示すことが報告されている。樽型の胸郭により、左の主気管支が大動脈、左心房、そして肺動脈に挟まれることにより起こる(Weisse, 2014)。炎症の関連は是非が分かれており、更なる研究が必要である(Singh 2012, Johanson 2010)。診断はX線透視や気管支鏡検査が用いられている。X線透視は麻酔を必要とせず、正常な自発呼吸下の観察が可能である。しかし、二次元の観察より構造物の重なることや小気道の観察は難しいことから、内視鏡検査と比較すると感度は悪い

(Adamama-maritou2012, Bottero 2013)。気管支鏡検査は内腔観察により、静的、動的な変化を検出できる。しかし、麻酔が必要である事、また内視鏡のサイズによる観察できる気管支径の限界があり、理想的な検査ではない。

動脈血液ガス分析は、換気、酸素化、酸塩基平衡を評価するのに利用され、生理学的状態を明らかにすることが可能である(Wagner 2015)。呼吸器分野としては、肺炎や肺線維症などの肺疾患、および短頭種気道症候群の疾患重症度を評価するのに役立つことが報告されている(Viitanen 2014, Hoareau 2012)。しかし、CBMが犬の酸素化や換気にどのように影響するかはわかっていない。そこで、本研究の目的は、CBMにおける気管支、肺野の異常を4D-CTにて動的に観察を行い、臨床的有用性を検討すると同時に、それに伴う肺のガス交換異常を評価した。

## 3.2. 材料と方法

### 3.2.1 対象動物

2017年2月から2018年の間に日本大学動物病院を来院し、4D-CTを実施、CBMと診断された犬を対象とした。

### 3.2.2 動脈血液ガス分析

対象犬を出来るだけ落ち着かせた状態で、動脈血採取を実施した。全てのサンプルは、血液ガスシリンジ(PICO70、ラジオメーター、コペンハーゲン)に取り付けられた25G針で大腿動脈から採取を行い、30秒未満で取得された。動脈血採取後速やかに血液ガス分析装置(RAPIDPoint 500、シーメンスヘルスケア、バイエルン)で分析し、結果を直腸温で補正した。PaO<sub>2</sub>値は、正常酸素血症(PaO<sub>2</sub> ≥ 80 mmHg)、軽度の低酸素血症(60 ≤ PaO<sub>2</sub> < 80 mmHg)、中程度の低酸素血症(45 ≤ PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg)、重度の低酸素血症(PaO<sub>2</sub> < 45 mmHg)に分類した。PaCO<sub>2</sub>値は正常炭酸ガス血症(32 < PaCO<sub>2</sub> < 43 mmHg)、低炭酸ガス血症(PaCO<sub>2</sub> ≤ 32 mmHg)、または高炭酸ガス血症(PaCO<sub>2</sub> ≥ 43 mmHg)。A-aDO<sub>2</sub>は21 mmHgを超えた場合、開大とみなした。

### 3.2.3 4D-CT 撮影方法

メデトミジン(ドルベネ、共立製薬、東京) 2.5 μg/kg およびブトルファノール(ベトルファール、明治アニマルヘルス、熊本) 0.4 mg/kg を筋肉内投

与 20 分後、鎮静されたイヌで、胸部の 4D 断層撮影（4D-CT）を実施した。イヌは 320 列 CT スキャナー（Aquilion One®、キャノンメディカルシステムズ、栃木）を使用して 4D-CT を撮影し、吸気相と呼気相の両方で CT 画像を取得した。イヌは、体軸が曲がらないよう、ポジショニングデバイスを使用して胸骨臥位に保たれ、スキャンは次のパラメーターで気管分岐部に中心に撮影した：（120 V, 14 mA, Scan time 3sec, Rotation time 0.275sec, Scan area 16 cm）。

気管支軸に対して垂直となるように、多平面再構成(MPR)を用いて描出、吸気相と呼気相の葉気管支径を測定した。葉気管支の短軸/長軸が $> 2$ の場合、CBM と診断した。肺野陰影パターンは、無気肺（肺容量減少を伴う不透過性増加）、硬化（肺容量減少を伴わない不透過性増加）、すりガラス陰影（淡い不透過性増加）、モザイクパターン（相対的に陰影が変化した領域による不均一な肺野濃度）に分類された (Roels 2017, Scrivani 2012)。

### 3.3. 結果

#### 3.3.1 動物(表 3-1)

11 匹の犬が対象となった。犬種には、パグ (n = 3)、フレンチ ブルドッグ (n = 2)、チワワ、トイ プードル、ポメラニアン、マルチーズ、ミニチュアピンシャー、および雑種であった。受診時の年齢の中央値は 11 歳 (7~15 歳) で、オス 1 頭、去勢オス 6 頭、避妊メス 4 頭であった。体重の中央値は 5.4 kg (範囲 2.6 ~ 10.3) であった。主訴は咳 (n = 9) で、その他の主訴は持続的な呼吸困難 (n = 5)、断続的な呼吸困難、吐き気、悪心であった。直腸温の中央値、心拍数 (HR)、および呼吸数 (RR) は、それぞれ 38.5° C (範囲 37.9-38.9)、120 回/分 (範囲 92-180)、および 38 回/分 (範囲 20-60、パンティング 3 例を除く) であった。軟口蓋過長症 3 頭、粘液腫性僧帽弁疾患 2 頭が罹患しており、2 頭は間質性肺炎疑いであった。

#### 3.3.2 4D-CT 所見(図 3-1, 3-2, 3-3, 表 3-3)

吸気/呼気相に CBM を示した葉気管支は 9 本と片方の呼吸相に CBM を示した葉気管支は 30 本であった。CBM を最も多く認めた気管支は、左肺前葉気管支であり、右肺前葉気管支がそれに続いた。肺野異常陰影は、索状影が最も多く、次に無気肺が多かった。無気肺を伴う肺葉では、CBM が確認された。

### 3.3.3 動脈血ガス分析(表 3-2)

8 頭(73%)の犬が正常の炭酸ガス血症、2 頭(18%)が低炭酸ガス血症、1 頭(9%)が高炭酸ガス血症に分類された。2 頭(18%)は正常酸素血症、6 頭(55%)は軽度の低酸素血症、2 頭(18%)は中程度の低酸素血症、1 頭(9%)は重度の低酸素血症に分類された。A-aD02 は、全頭で開大していた。

表 3-1 CBM 11 例の臨床データ

症例	犬種	年齢	性別	体重 (kg)	併発疾患
1	パグ	15	避妊メス	5.2	軟口蓋過長
2	雑種	11	去勢オス	5.2	
3	マルチーズ	12	去勢オス	3.1	
4	フレンチ ブルドック	7	避妊メス	10.3	軟口蓋過長
5	パグ	11	去勢オス	9.4	
6	トイプードル	12	去勢オス	5.4	
7	フレンチ ブルドック	11	避妊メス	9.4	軟口蓋過長
8	ポメラニアン	11	去勢オス	5.9	
9	ミニチュア シュナウザー	13	オス	4.4	僧帽弁閉鎖不全症、間質性肺疾患疑い
10	チワワ	8	避妊メス	2.6	間質性肺疾患疑い
11	パグ	10	去勢オス	9.7	僧帽弁閉鎖不全症、肺水腫疑い



図 3-1 葉気管支の呼吸相による気道径の変化（胸部 4 D-CT 横断面）  
上段より順に吸気相、呼気開始、呼気終末時の画像を示している。呼気終末時において葉気管支が完全に虚脱している（黒矢印）。L: 左; R: 右。



図 3-2 吸気時の胸部 4D-CT 画像（横断面）  
左肺前葉の無気肺が確認された（黒矢印）。L: 左。

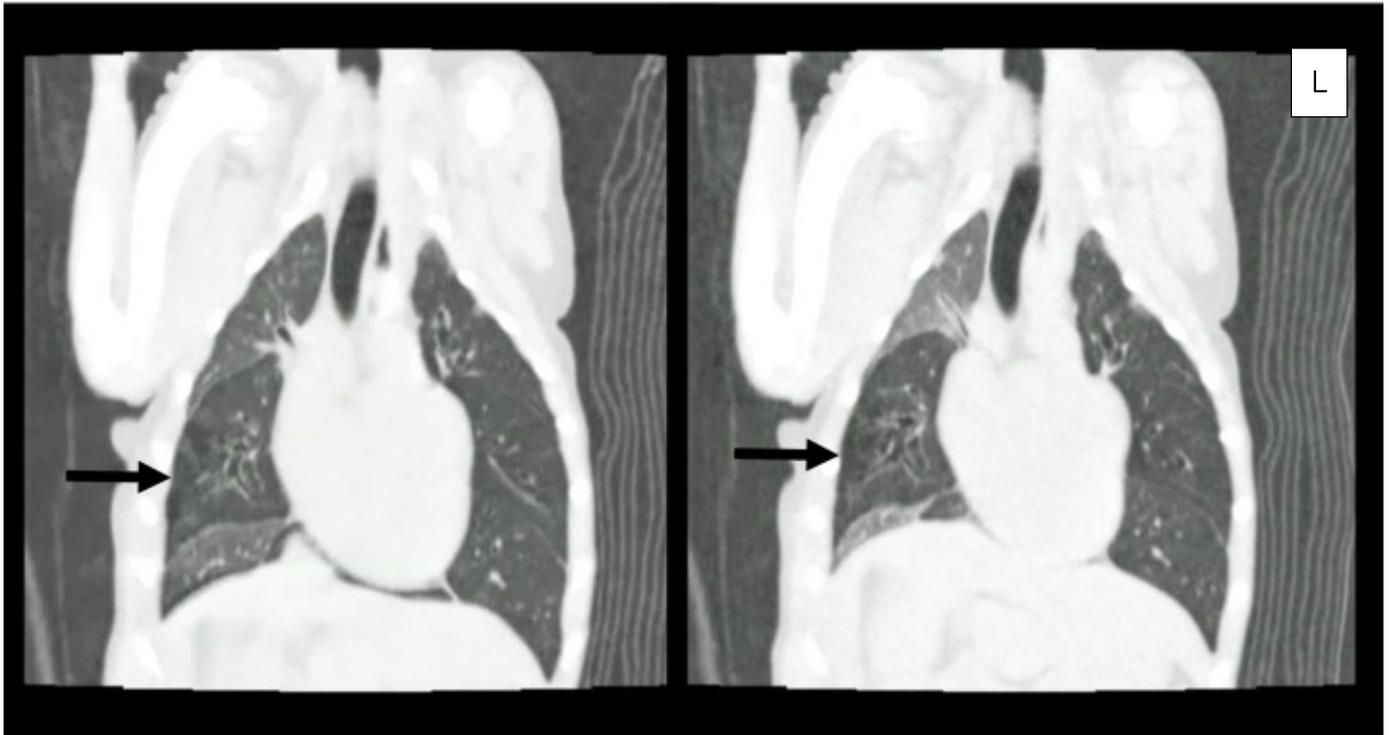


図 3-3 胸部 4D-CT 画像（背腹面）

右前葉と右後葉を除いた肺葉では低吸収値を示し、吸気呼気相で変化はなかった。右中葉は肺気腫が疑われた（黒矢印）。L: 左。

表 3-2 CBM における動脈血ガス測定値の中央値

pHa	7.388 (7.297-7.484)
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	35.8 (23.8-43.7)
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	63.5 (27.8-92.7)
A-aDO <sub>2</sub> (mmHg)	40.4 (27.6-69.6)

動脈血はすべて室内気にて採取した。pHa:動脈 pH、PaCO<sub>2</sub>:動脈血二酸化炭素分圧、PaO<sub>2</sub>:動脈血の酸素分圧、A-aDO<sub>2</sub>:肺泡気動脈血酸素分圧較差。

表 3-2 各症例の動脈血液ガス測定値

症例	pH	PO2 (mmHg)	PCO2 (mmHg)	A-a DO2
1	7.297	92.7	23.8 ↓	27.6
2	7.414	83.0	31.4 ↓	27.8 ↑
3	7.383	73.9 ↓	34.4	33.1 ↑
4	7.423	69.0 ↓	35.8	36.3 ↑
5	7.350	56.5 ↓	43.7 ↑	38.9 ↑
6	7.388	60.5 ↓	39.3	40.4 ↑
7	7.484	63.5 ↓	34.9	42.9 ↑
8	7.382	65.0 ↓	29.1 ↓	48.6 ↑
9	7.435	45.0 ↓	38.3	57.1 ↑
10	7.385	46.0 ↓	37.0	57.8 ↑
11	7.381	27.8 ↓	42.1	69.6 ↑

上矢印は上昇、下矢印は低下を表す。pHa：動脈 pH、PaCO<sub>2</sub>：動脈血二酸化炭素分圧、PaO<sub>2</sub>：動脈血の酸素分圧、A-aDO<sub>2</sub>：肺泡気動脈血酸素分圧較差。上矢印は上昇、下矢印は低下を表す。

表 3-3 肺機能と 4D-CT 所見

症例	酸素化/換気	吸気相の虚脱部位	呼気相の虚脱部位	肺のパターン
1	低炭酸ガス血症	Carina	Carina, Rcr, Lcr	コンソリデーション及び索状影 : Rcr, Lcr
2	正常	Carina	Carina, Rcr, Rcau, Lcr	無気肺及び索状影 : Rcr, Lcr
3	軽度の低酸素血症	Rmid, Lcr	Rcr, Rmid, Rcau, Acc, Lcr, Lcau	呼気相のモザイクパターン 肺気腫 : RMID
4	軽度の低酸素血症	Lcr	Carina, Rmid, Rcau, Acc, Lcr	索状影 : Lcr
5	軽度の低酸素血症 / 高炭酸ガス血症	Acc	Carina, Rcr, Acc, Lcau	索状影 : Rcr
6	軽度の低酸素血症	Carina	Carina, Rcr, Rcau, Lcr	無気肺及び索状影 : Rcr, Lcr
7	軽度の低酸素血症	Lcr, Lcau	-	無気肺 : Lcr
8	軽度の低酸素血症 / 低炭酸ガス血症	-	Lcr	無気肺 : Lcr
9	中程度の低酸素血症	-	Rcr, Rmid, Lcr, Lcau	GGO
10	中程度の低酸素血症	Lcr, Rcr	Lcr, Rcr	GGO
11	重度の低酸素血症	Lcr	Lcr, Lcau	GGO コンソリデーション : Lcau

Rcr : 右前葉 Rmid : 右中葉 Rcau : 右後葉 Acc : 副葉; Lcr : 左前葉 Lcau : 左後葉 GGO : すりガラス影。

### 3.4 考察

過去の報告では、短頭種と小型犬種、特にプードルとヨークシャーテリアが CBM の影響を最も受けやすい犬種であることが報告されている (Johnson 2010, Bottero 2013, Adamama-Moraitou 2012)。同様に、本研究では、パグやイングリッシュブルドッグなどの短頭種が最も一般的な罹患犬種であり、次に小型犬種が続くことが示された。体重の中央値は、小型品種の有病率が高いことを反映した。ボディコンディションスコア (BCS) は、5 頭の犬で記載があり、BCS の中央値は 4/5 だった。犬の肥満は気道抵抗を増加させ、機能的残気量を減少させることが報告されている (Bach 2007)。本研究における犬のほとんどは肥満であったと推測される。

気管支鏡検査による気道虚脱の直接観察は、CBM の確定診断のゴールドスタンダードと考えられているが、鎮静または麻酔が必要であり、末梢の細い気道観察は不可能である (Burden 1999)。したがって、肺全体と大小気道を評価できる新しい検査が理想的である。近年、ヒト医学において動的呼気 CT が CBM の診断に提案され、肺全体の異常を同時に検出できることが報告された (Ullman 2018)。獣医学領域でも 16 列 CT を使用した検討がなされているが、16 列 CT では自発呼吸による正しい呼吸相を判断することが不可能、また複数回の撮影が必要であり、モーションアーティファクトも問題となる (Stadler

2012)。標準的 X 線撮影と比較して、X 線透視法はリアルタイムイメージングであるため、気管虚脱に対する検出に優れている (Macready 2007)。同様に、気管支の虚脱である CBM 診断において、連続的画像撮像は重要である。4D-CT は、連続スキャンにより呼吸相を識別し、静的および動的 CBM の両方を検出可能とした。小児では、4D-CT は TBM の検出において優れた感度と優れた特異性を備えていることが報告されている (Ullman 2018)。

動的 CBM 罹患犬 9 頭のうち 6 頭は、気管分岐部で気管虚脱を起こしていた。過去の報告では、動的 CBM が気管虚脱に関連していることが示唆されている (Bottero 2013)。他研究では、CBM が多い気管支は左肺、特にその前葉にあることが報告されており、本研究の結果と一致した (Johnson 2010, Adamama-Moraitou 2012, Puighibet 2015)。

今回、使用した CBM 診断基準 (葉気管支の短軸/長軸比  $> 2$ ) は、Stadler らによる研究に基づき、本研究の CT 画像は、鎮静下で呼吸している犬から得た。気管支断面積の減少が 50% を超えることが健康な犬に見られることもあり、さらに強制呼気中は呼気終了時よりも有意に大きくなることが報告されており、気管支軟化症の誤診への注意喚起がなされている (Kim 2018, 2019)。しかし、ここでは本研究の基準である短軸、長軸は言及されていない。今後、健

康な犬における吸気/呼気相での気管支の虚脱を確認し、詳細なデータに基づいたより厳密な診断基準が必要であると考えられた。

低酸素血症は、V/Q ミスマッチ、右左シャント、拡散障害、低換気、低吸気  $PO_2$  などのさまざまなメカニズムによる引き起こされる。CBM の気道制限による V/Q ミスマッチが低酸素血症の原因の 1 つであると推察される。11 頭の犬のうち 9 頭が低酸素血症を示し、6 頭が軽症、3 頭が重症であった。軽度の低酸素血症の 6 頭の犬で、前葉の肺野異常陰影が観察された。さらに、中等度または重度の低酸素血症の犬は、重度の僧帽弁逆流による心原性肺水腫疑い 1 頭、間質性肺炎疑い 2 頭が疑われた。この疾患は通常、気管支軟化症の併発が報告されている (Meler 2010, Corcorran 2011)。正常酸素血症は 2 頭の犬で観察されたが、肺野異常陰影も示した。正常酸素血症にもかかわらず、 $A-aDO_2$  の上昇が確認されていることから、これら 2 頭の犬は肺機能障害が存在している可能性がある。

正常の炭酸ガス血症は、11 頭のうち 7 頭であった。気道虚脱は気管支の一部のみに関与しており、代償的換気により変化を認めなかった可能性がある。高炭酸ガス血症は、しばしば短頭種気道症候群によって引き起こされる。血液ガス分析により、短頭犬種は中頭種または長頭種の犬よりも  $PaCO_2$  が高く、 $P_aCO_2 > 35\text{mmHg}$  の犬は高齢であることが報告されている ( $58 \pm 16$  ヶ月) (Hoareau 201

2)。本研究における BAS の犬の年齢の中央値は 11 歳で、過去の報告よりも高齢である。1 頭は高炭酸ガス血症を認めたが、BAS に起因する可能性があった。2 頭の低炭酸ガス血症では、pH の低下 (7.297 および 7.382) と重炭酸塩濃度の低下 (11.4 および 16.9 mmol/L) が原因であった。低炭酸ガス血症は肺疾患以外では、興奮、発熱、痛み、または代謝性アシドーシスの代償によって引き起こされる可能性があるが、本研究においてはこれら疑われるものは確認されておらず、肺に起因するものであることが示唆された。

A-aDO<sub>2</sub> は、肺泡毛細血管膜の状態とガス交換の有効性を示すため、換気の影響を受けない (Sarkar 2017)。ヒトでは、A-aDO<sub>2</sub> は、加齢に伴う V/Q ミスマッチにより PaO<sub>2</sub> が低下することで、年齢とともに増加することが報告されている (Sorbini 1968)。以前の研究では、高齢犬 (平均年齢: 12.3 歳) は若齢犬よりも高い A-aDO<sub>2</sub> を示したが、それでも 21mmHg 未満であった (Aguilera-Tejero 1997)。

7)。本研究における犬の年齢の中央値は 11 歳だったので、A-aDO<sub>2</sub> の上昇を > 21 mmHg と定義した。その結果、すべての犬で A-aDO<sub>2</sub> が上昇し、肺陰影異常が確認された。

本研究で見つかった索状影や無気肺などの肺野異常陰影は、CBM 部位に依存していた。索状影は、最も一般的に見られる肺野異常陰影であった。それは、通常は厚さ 1 ~ 3 mm の線状不透加像で、臓側胸膜まで伸びている。これ

は、肺線維症、無気肺、および瘢痕化を示している (Hansell 2008, Thierry 2017)。以前の研究では、前葉気管支の虚脱した短頭犬種が報告されている。本研究では、多くの短頭犬種が含まれ、過去の報告と一致して、前葉気管支が最も多かった。Lorenzi らは、CBM と短頭犬種の肺葉捻転が関連していると主張している。本研究では、無気肺が CBM 関連領域に依存することを明らかにしており、肺葉が無気肺の影響を受けたことにより、その可動性が増加し、肺葉のねじれをもたらすという仮説を支持する結果となった。1 頭では呼気相にモザイクパターンを持っていた。医学領域では、細気管支疾患をもつ患者は、エアトラッピングによる不均一な減衰を示すといわれている (Kligerman 2015)。この場合、右前および後葉を除く肺全体が、肺気腫による低吸収値を示した。エアトラッピングは気管支の虚脱による呼気相の閉塞を引き起こし、肺気腫を引き起こしたことが推測される。

本研究の限界は、4D-CT と気管支鏡検査および透視検査との比較がないことである。しかし、4D-CT は非侵襲的であり、胸部全体の異常を検出でき、理想的な方法であると考えられる。他制限としては、病理組織学的所見が得られなかったため、CT の異常影との対比が行われていない。しかし、臨床例では肺の組織病理学的検査は臨床的利益が得られ難い。サンプルサイズが小さい事も問題であり、結果を確認するにはさらなる研究が必要と考えられる。

本研究では、4D-CT が CBM の検出を可能とし、また吸気呼気における違いを明らかにした。また CBM が酸素化能を低下させる肺機能障害を示し、それは肺の構造的変化を伴っていることを明らかにした。これは、今まで報告されていない新たな所見であり、今後の獣医呼吸器分野に寄与するものと思われる。

## 総括

獣医療はヒト医療と異なり、検査対象の協力が得られ難いことにより、麻酔を必要とすることも多く、検査に対するリスクも高い。中でも、呼吸器疾患においてはより高いリスクが生じ、必然的に積極的な診断をする機会が減ってしまう。また獣医呼吸器疾患の重要な要素である画像診断においては静的な画像により行われることが多いが、呼吸器は呼吸により変化が生じるものであり、病気の本質を捉える為には動的な画像が重要である。本研究では、CT撮影に伴う鎮静を安全に行うこと、動的な画像である 4D-CT を駆使し新たな知見を得ることを目標とし、検討した。

第一章では、呼吸疾患罹患犬への安全性を検討するために、低酸素血症を呈する犬を対象とし、鎮静前後での呼吸循環機能への影響を調査した。また鎮静剤としてブトルファノール併用下でメデトミジンとミダゾラムを比較検討した。循環動態はやや変化のあるものの、呼吸機能への影響は軽微であることから、呼吸器疾患に対し安全に行えることを明らかにした。薬剤間での変化はないが、ミダゾラムの奇異性行動が確認されたことから、薬剤はメデトミジンと

ブトルフェノール併用が望ましいと判断した。

第二章では、上部気道疾患として頻出する BAS において 4D-CT を行い、咽喉頭の詳細を観察、検討した。過去報告されていた咽頭虚脱を検出すると同時に、軟口蓋がゴム状に伸縮し、咽喉頭を刺激することによる咽頭収縮及び喉頭閉鎖が新たに確認された。これらが呼吸器症状の増悪を及ぼしている可能性を示唆した。また OSA の診断、重症度の判定に使用可能であることも考えられた (Hara 2020)。

第三章では、下部気道疾患として好発する CBM において 4D-CT を行い、また動脈血液ガス分析による肺機能を評価した。4D-CT は気管支の虚脱を鋭敏に捉え、今まで言及にされていなかった肺野画像陰影の異常を検出した。動脈血液ガス分析により酸素化能の低下が確認され、画像所見との関連性が見出された (Hara 2019)。

本研究の成果は、4D-CT の新たな可能性を見出したと同時に、獣医呼吸器分野の診断技術の向上、病態の解析に寄与し大きく貢献することが期待される。

## 謝辞

本研究を完遂するに至るまで、終始温かいお言葉をかけ続けて頂き、最後の最後までご指導、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麻醉・呼吸器学研究室の山谷吉樹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放射線学研究室の中山智宏教授、獣医生理学研究室鯉江洋教授、獣医麻醉・呼吸器学研究室の山谷吉樹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、関真美子専任講師、獣医麻醉・呼吸器学研究室の手島健次専任講師、日本大学動物病院支援獣医師の石川智恵子先生ならびに研修医の先生方に厚く御礼申し上げます。さらには、獣医麻醉・呼吸器学研究室の学部生諸君に感謝致します。

最後に私の呼吸器同志であった故 山中一大先生、心身共に疲弊していた私を支えて頂いた、公私のパートナーである梶川藍先生に深く感謝致します。

## 引用文献

Adamama-Moraitou, KK., Pardali, D., Day, MJ., Prassinou, NN., Kritsepi-Konstantinou, M., Patsikas, MN., Ralis, T., 2012. Canine bronchomalacia: a clinicopathological study of 18 cases diagnosed by endoscopy. *Veterinary journal*. 191, 261-266.

Aguilera-Tejero, E., Fernández, H., Estepa, JC., Mayer-Valor, R., Rodríguez, M., 1997, Arterial blood gases and acid-base balance in geriatric dogs. *Research in veterinary science*. 63, 253-256.

Bach, JF., Rozanski, EA., Bedenice, D., Chan, DL., Freeman, LM., Lofgren, JL., Oura, T., Hoffman, A., 2007, Association of expiratory airway dysfunction with marked obesity in healthy adult dogs. *American journal of veterinary research*. 68, 670-675.

Bassi, GS., Humphris, GM., Longman, LP., 2004, The etiology and management of gagging: a review of the literature. *The journal of prosthetic dentistry*. 91, 459-467.

Bottero, E., Bellino, C., De Lorenzi, D., Ruggiero, P., Tarducci, A., D'Angelo, A., Gianella, P., 2013, Clinical evaluation and endoscopic classification of bronchomalacia in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*. 27(4), 840-846.

Burden, R., Shann, F., Butt, W., Ditchfield, M., 1999, Tracheobronchial malacia and stenosis in children in intensive care: bronchograms help to predict outcome. *Thorax*. 54, 511-517.

Clercx, C., Reichler, I., Peeters, D., McEntee, K., German, A., Dubois, J., Schynts, E., Schaaf-Lafontaine, N., Willems, T., Jorissen, M., Day, MJ., 2003, Rhinitis/Bronchopneumonia syndrome in Irish Wolfhounds. *Journal of veterinary internal medicine*. 17(6), 843-9.

De-Lorenzi, D., Bertocello, D., Drigo, M., 2009, Bronchial abnormalities found in a consecutive series of 40 brachycephalic dogs. *Journal of*

f the american veterinary medical association. 235(7), 835-840.

Girard, N., Leece, E., JM Cardwell, T., Adams, V., Brearley, J., 2010, The sedative effects of low-dose medetomidine and butorphanol alone and in combination intravenously in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 37(1), 1-6.

Grubb, T., 2010, Anesthesia for Patients with Respiratory Disease and/or Airway Compromise. *Topics in companion animal medicine*. 25(2), 120-132.

Hansell, DM., Bankier, AA., MacMahon, H., McLoud, TC., Müller, NL., Remy, J., 2008, Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 246, 697-722.

Heidinger, H., Occhipinti, M., Eisenberg, L., Bankier, A., 2015, Imaging of large airways disorders. *American journal of roentgenology*. 205, 41-56.

Hendricks, C., Kline, R., Kovalski, J., O'Brien, A., Morrison, R., Pack, I., 1987, The English bulldog: a natural model of sleep-disordered breathing. *Journal of applied physiology*, 63(4), 1344-1350.

Hinchliffe, T., Liu, N., Ladlow, J., 2019, Sleep-disordered breathing in the Cavalier King Charles spaniel: a case series. *Veterinary Surgery*. 48, 497-504.

Hoareau, G., Jourdan, G., Mellema, M., Verwaerde, P., 2012, Evaluation of arterial blood gases and arterial blood pressures in brachycephalic dogs. *Journal of veterinary internal medicine*. 26, 897-904.

Hopkins, A., Giuffrida, M., Larenza, P., 2014, Midazolam, as a co-induction agent, has propofol sparing effects but also decreases systolic blood pressure in healthy dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 41(1), 64-72.

Hunt, T., Wallack, S., 2021, Minimal atelectasis and poorly aerated lung on thoracic CT images of normal dogs acquired under sedation. *Veterinary radiology & ultrasound*. 62(6), 647-656.

Jaffey, J., Wiggen, K., Leach, S., Masseur, I., Girens, R., Reiner C., 2019, Pulmonary hypertension secondary to respiratory disease and/or hypoxia in dogs: clinical features, diagnostic testing and survival. *Veterinary Journal*. 251, 105347.

Johnson, L., Pollard, R., 2010, Tracheal collapse and bronchomalacia in dogs: 58 cases (7/2001-1/2008) *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 298-305.

Kim, H., Kim, YJ., Lee, H., An, T., Yu, J., Yoon, H., An, G., Jung, j., Chang, J., Chang, D., 2018, Computed tomographic and radiographic bronchial collapse may be a normal characteristic of forced expiration in dogs. *Veterinary radiology & ultrasound*. 59, 551-563.

Kligerman, S., Henry, T., Lin, C., Franks, T., Galvin, J., 2015, Mosaic attenuation: etiology, methods of differentiation, and pitfalls. *Radiographics*. 35, 1360-1380.

Ko, J., Bailey, J., Pablo, L., Heaton-Jones T., 1996, Comparison of sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine and medetomidine-butorphanol combination in dogs. *American journal of veterinary research*. 57(4), 535-40.

Kogan, D., Johnson, LR., Sturges, B., Jandrey, K., Pollard, R., 2008, Etiology and clinical outcome in dogs with aspiration pneumonia: 88 cases (2004-2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 233(11), 1748-55.

Kook P., 2017, Gagging. *Textbook of veterinary internal medicine*, 8th ed., 152-154.

Krainer, D., Dupré, G., 2022, Brachycephalic obstructive airway syndrome

me. *Veterinary clinics of north america: small animal practice*. 52(3), 749-780.

Kuehn, N., 2006, Nasal computed tomography. *Clinical techniques in small animal practice*. 21(2), 55-9.

Leonard, H., 1960, Collapse of the larynx and adjacent structures in the dog. *Journal of the american veterinary medical association*. 137, 360-363.

Liu, N., Oechtering, G., Adams, V., Kalmar, L., Sargan, D., Ladlow, J., 2017, Outcomes and prognostic factors of surgical treatments for brachycephalic obstructive airway syndrome in 3 breeds. *Veterinary Surgery*. 46(2), 271-280.

Macready, D., Johnson, L., Pollard, R., 2007, Fluoroscopic and radiographic evaluation of tracheal collapse in dogs: 62 cases (2001-2006). *Journal of the american veterinary medical association*. 230, 1870-1876.

Marks, S., 2017, Diseases of the pharynx and esophagus. *Textbook of veterinary internal medicine*, 8th ed. 1476-1490.

Mcgreevy, P., Georgevsky, D., Carrasco, J., Valenzuela, M., Duffy, D., Serpell, J., 2013, Dog behavior co-varies with height, bodyweight and skull shape. *PLoS One*. 8(12)

Meler, E., Pressler, BM., Heng, H., Baird, D., 2010, Diffuse cylindrical bronchiectasis due to eosinophilic bronchopneumopathy in a dog. *Canadian Veterinary Journal*. 51, 753-756.

Mondino, A., Delucchi, L., Moeser, A., Cerdá-González, S., Vanini, G., 2021, Sleep disorders in dogs: A pathophysiological and clinical review. *Topics in companion animal medicine*. 43, 100516.

Nemanic, S., London, C., Wisner, E., 2006, Comparison of thoracic radiographs and single breath-hold helical CT for detection of pulmonary nodules in dogs with metastatic neoplasia. *Journal of Veterinary Intern*

al Medicine. 20(3), 508-15.

O'Neill, DG., Jackson, C., Guy, J., Church, D., McGreevy, P., Thomson, PC., Brodbelt, D., 2015, Epidemiological associations between brachycephaly and upper respiratory tract disorders in dogs attending veterinary practices in England. *Canine genetics and epidemiology*. 14, 2-10.

Oliveira, C., Ranallo, F., Pijanowski, G., Mitchell, MA., O'Brien, M., McMichael, M., Hartman, S., Matheson, J., O'Brien, R., 2011, The VetMo usetrap: a device for computed tomographic imaging of the thorax of awake cats. *Veterinary radiology & ultrasound*. 52(1), 41-52.

Pan, W., Peng, D., Luo, J., Liu, E., Luo, Z., Dai, J., Fu, Z., Li, Q., Huang, Y., 2014, Clinical features of airway malacia in children: a retrospective analysis of 459 patients. *International journal of clinical and experimental medicine*. 7, 3005-3012.

Petrof, B., Pack, A., Kelly, A., Eby, J., Hendricks, J., 1994, Pharyngeal myopathy of loaded upper airway in dogs with sleep apnea. *Journal of applied physiology* (1985). 76(4), 1746-52

Puighibet, Z., Costa-Farré, C., Santos, L., Canfrán, S., Gómez-de-Segura, I., 2015, The sedative effects of intramuscular low-dose medetomidine in combination with butorphanol or methadone in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 42, 590-596.

Pypendop, B., Verstege, J., 1998, Hemodynamic Effects of Medetomidine in the Dog: A Dose Titration Study. *Veterinary surgery*. 27(6), 612-622.

Reshetnikov, A., Kasatkin, A., Urakov, A., Baimurzin, D., 2017, Management of exaggerated gag reflex in dental patients using intravenous sedation with dexmedetomidine. *Dental research journal*. 14, 356-358.

Roels, E., Couvreur, T., Farnir, F., Clercx, C., Verschakelen, J., Bolen, G., 2017, Comparison between sedation and general anesthesia for high resolution computed tomographic characterization of canine idiopat

hic pulmonary fibrosis in West Highland white terriers. *Veterinary radiology & ultrasound*. 58, 284-294.

Rubin, J., Holt, D., E., Reetz, J., Clarke, D., 2015, Signalment, clinical presentation, concurrent diseases, and diagnostic findings in 28 dogs with dynamic pharyngeal collapse (2008-2013). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 29, 815-821.

Sakamoto, Y., Soga, S., Jinzaki, M., Yamada, Y., Ogata, H., Kishi, K., 2015, Evaluation of velopharyngeal closure by 4D imaging using 320-detector-row computed tomography. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*. 68(4), 479-84.

Sarkar, M., Niranjan, N., Banyal, P., 2017, Mechanisms of hypoxemia. *Lung India*. 34, 47-60.

Scrivani, P., Thompson, M., Dykes, N., Holmes, N., Southard, T., Gerding, J., Bezuidenhout, A., 2012, Relationships among subgross anatomy, computed tomography, and histologic findings in dogs with disease localized to the pulmonary acini. *Veterinary radiology & ultrasound*. 53, 1-10.

Simon, B., Scallan, E., Siracusa, C., Henderson, A., Sleeper, M., Larenza-Menzies, MP., 2014, Effects of acepromazine or methadone on midazolam-induced behavioral reactions in dogs. *The Canadian Veterinary Journal*. 55(9), 875-85.

Sinclair, M., 2003, A review of the physiological effects of alpha<sub>2</sub>-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Canadian Veterinary Journal*. 44, 885-897.

Singh, M., Johnson, L., Kittleson, M., Pollard, R., 2012, Bronchomalacia in dogs with myxomatous mitral valve degeneration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 26(2), 312-9.

Sorbini, C., Grassi, V., Solinas, E., Muiesan, G., 1968, Arterial oxyg

en tension in relation to age in healthy subjects. *Respiration*. 25, 3-13.

Stadler, K., Hartman, S., Matheson, J., O'Brien, R., 2011, Computed tomographic imaging of dogs with primary laryngeal or tracheal airway obstruction. *Veterinary radiology & ultrasound*. 52, 377-384.

Stefos, S., Zoidis, P., Nimmo, A., 2019, Managing gag reflex during removable partial denture treatment: a review and a clinical report. *Journal of prosthodontics*. 28, 618-622.

Tan, J., Ditchfield, M., Freezer, N., 2012, Tracheobronchomalacia in children: review of diagnosis and definition. *Pediatric radiology*. 42, 906-915.

Thierry, F., Handel, I., Hammond, G., King, L., Corcoran, B., Schwarz, T., 2017, Further characterization of computed tomographic and clinical features for staging and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in West Highland white terriers. *Veterinary radiology & ultrasound*. 58, 381-388.

Ullmann, N., Secinaro, A., Menchini, L., Caggiano, S., Verrillo, E., Santangelo, T., Cutrera, R., Tomà, P., 2018, Dynamic expiratory CT: An effective non-invasive diagnostic exam for fragile children with suspected tracheo-bronchomalacia. *Pediatric pulmonology*. 53, 73-80.

Viitanen, S., Laurila, H., Lilja-Maula, L., Melamies, M., Rantala, M., Rajamäki, M., 2014, Serum C-reactive protein as a diagnostic biomarker in dogs with bacterial respiratory diseases. *Journal of veterinary internal medicine*. 28, 84-91

Villedieu, E., Robinson, W., Shales, C., 2022, Suspected Obstructive Sleep Apnea Successfully Treated with Ondansetron in a Pug. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 58(3), 152-155.

Wagner, P., 2015, The physiological basis of pulmonary gas exchange: i

mplications for clinical interpretation of arterial blood gases. *European respiratory journal*. 45, 227-243.

Wagnetz, U., Roberts, H., Chung, T., Patsios, D., Chapman, K., Paul, N., 2010, Dynamic airway evaluation with volume CT: initial experience. *Canadian Association of Radiologists journal*. 61(2), 90-7.

Weisse, C., 2014, Insights in tracheobronchial stenting and a theory of bronchial compression. *Journal of small animal practice*. 55(4), 181-4.

Wielpütz, M., Eberhardt, R., Puderbach, M., Weinheimer, O., Kauczor, H., Heussel, C., 2014, Simultaneous assessment of airway instability and respiratory dynamics with low-dose 4D-CT in chronic obstructive pulmonary disease: a technical note. *Respiration*. 87(4), 294-300.

Wu, Y., Ma, R., Zhou, Q., Lau, H., Wang, Y., Li, J., Wen, W., 2021, Dexmedetomidine-induced polysomnography as a diagnostic method in obstructive sleep apnea: a reliable alternative method. *Sleep Medicine*. 79, 145-151.

#### 著者論文

Hara, Y., Teshima, K., Yamaya, Y., 2019, Arterial blood gas analysis in dogs with bronchomalacia. *Plos one*. 14(2)

Hara, Y., Teshima, K., Seki, M., Asano, K., Yamaya, Y., 2020, Pharyngeal contraction secondary to its collapse in dogs with brachycephalic airway syndrome. *Journal of veterinary medical science*. 82(1), 64-67