

氏名(本籍)	圓尾拓也(兵庫県)
学位の種類	博士(獣医学)
学位記番号	乙第428号
学位授与年月日	平成25年10月28日
学位授与の要件	学位規則第3条第3項該当
学位論文題名	The study of palliative therapy for intranasal tumors in dogs. (犬の鼻腔腫瘍における緩和療法に関する研究)
論文審査委員	(主査) 藤井洋子 (副査) 代田欣二 信田卓男 折戸謙介

## 論文内容の要旨

犬の鼻腔腫瘍は予後不良であり、無治療での生存期間は3ヵ月前後とされている。頭頸部は重要臓器が占めるため、拡大切除は困難なことが多く、放射線治療が選択される。鼻腔腫瘍も例外ではなく、放射線治療が有効とされている。従来、本疾患に対する放射線治療としては、治療効果が高い頻回照射(最大20回照射)が推奨されている。しかしながら、従来法では動物に強い侵襲がかかり、さらには時間と費用がかさむにもかかわらず、生存期間は1年前後と満足のものではない。さらに、放射線障害により終末期の生活の質を低下させることがある。加えて、従来の放射線治療には頭部の保定が必須であるが、どの方法でも固定に時間を要する。本研究の目的は、犬の鼻腔腫瘍の治療法の問題点を解決し、新しい緩和療法を提案し、それにより治療効果と罹患動物の生命予後を改善させることである。そこで本研究では、放射線治療を正確に実施するために必須である新しい頭部固定法の提案と評価、放射線治療については照射方法の工夫と外科との組み合わせについて検討し、さらには光線力学療法の安全性と有効性について検討を行った。

### 第1章

鼻腔腫瘍の放射線治療では、正確かつ再現性の高い頭部の固定が重要である。歯科用モールドイング、バキュームピロー、プラスチックマスクなどを用いた固定法は正確であるものの複雑である。また、各症例で準備する必要があるとともに治療中の腫瘍の大きさの変化により作り直す必要に直面する。そこで、どの個体でも使用可能な簡便なバイトブロック型固定装置を改良し、2つの新しい固定装置を作成した。以前に報告したバイトブロック型固定装置(デバイスA)の天板上側に溝をつけ犬を背腹ポジションで使用する固定装置(デバイスB)と、天板下側に溝をつけ犬を腹背ポジションで使

用する固定装置（デバイス C）である。この 3 つの固定装置に対して固定に要する時間を測定するとともに固定誤差について CT を撮影した。実験には 5 頭の健康なビーグルを使用し、各装置について各 5 回実施した。その結果、デバイス A、B、C の固定に要する時間は、それぞれ 3.3 分、1.5 分、2.4 分であり、溝をつけることで、固定に要する時間の短縮が図られた（デバイス B では 50% 以上の減少）。さらに、CT による 3 次元の誤差は、デバイス A（中央値 1.3 mm）と比べてデバイス C（中央値 0.6 mm）では、有意に改善した（ $p < 0.001$ ）。以上のことから、固定装置に犬歯を保定する溝をつけることで、固定に要する時間が短くなるとともに頭部が安定し、再現性の高い保定が可能となった。（Vet Radiol Ultrasound [in press]

## 第 2 章

鼻腔腫瘍の放射線治療は、頻回照射が基本とされている。しかしながら、頻回の治療を実施しても生存期間中央値は 12～15 ヶ月とされ、篩骨浸潤のあるものでは中央値 7 ヶ月とされている。頻回照射は、月～金曜日の週 5 回照射を 4 週間にわたり実施するが、症例にとっても動物にとっても負担がかかる。そこで、毎週 1 回、合計 4 回の照射を実施することとした。また、感受性の高い眼球の放射線障害を軽減するために眼瞼より頭側とそれより尾側とに分割した多門照射を用いることで眼球を含む周囲組織の放射線障害を軽減することを目的として実施した。実施した症例は 63 頭で、そのうち 57 頭は 4 分割照射を実施していた。1 回線量の中央値は 8Gy（幅、5-10Gy）、総線量中央値 32Gy（幅、10-40Gy）であった。臨床症状の改善は 63 頭中 53 頭（84.1%）で得られた。生存期間中央値は 197 日（幅、2-1,080 日）であった。篩骨破壊のあるものとならないものの生存期間中央値はそれぞれ 163 日、219 日であったが有意差は認められなかった。単変量解析では、生存期間に関連する因子は認められなかった。放射線障害は、1 例（1.6%）で治療終了後 1 年において鼻腔皮膚瘻を認めたが、大部分は VRTOG 分類でグレード 1（もっとも軽度）であり、許容できるものであった。以上のことから、一時的ではあるが、症状の緩和効果を得られるとともに無治療と比べて延命できることが示唆された。また、篩骨破壊のある犬では、放射線障害を減らすうえで有用な方法である可能性が示唆された。

（J Vet Med Sci 73: 193-197）

以上の成績から、少分割照射で眼をよけることにより重篤な合併症を減らすことが可能となったものの生存期間が短いことから、第 3 章ではさらに治療を検討した。

## 第 3 章

放射線治療は外科手術との併用で治療効果が増すことがわかっている。しかしながら、犬の鼻腔腫瘍では多くの報告で頻回照射との併用効果が否定されている。少分割照射での報告はないが、少分割照射単独での治療成績は生存期間中央値が 7 ヶ月と短いことから、延長を期待して少分割照射（28-32Gy/4 分割/4 週間）の実施後に病巣内切除を試みた。腫瘍のステージ分類はアダムスら（1998 年）のものを採用し、ステージ 3 についてはさらにサブステージ a（腫瘍は眼窩に浸潤を認めない）と

サブステージ b (腫瘍が眼窩に浸潤を認める) に分類した。治療は 14 頭で実施し、ステージ 1 が 3 頭、ステージ 2 が 1 頭、ステージ 3a が 2 頭、ステージ 3b が 3 頭、ステージ 4 が 5 頭であった。病巣内切除は、6 頭で放射線治療終了後 1~2 ヶ月で実施し、残りの 8 頭は放射線治療終了時に同時に実施した。5 頭では切除術後に肉眼的腫瘍の残存が確認された。腫瘍の再発は 9 頭でみられ、肉眼的腫瘍が残存していた 5 頭はすべて含まれていた。再発は治療後 1~5 ヶ月 (中央値 3 ヶ月) であり、再発は篩骨付近で多く認められた。晩発障害として慢性鼻炎 (3 頭) と鼻腔皮膚瘻 (2 頭) が発生した。単変量解析では、腫瘍のステージが軽いこと (I-IIIa;  $p<0.001$ ) と再発がないこと ( $p<0.001$ ) が、予後良好な因子であった。ステージ 1、2 および 3a では、生存期間中央値は 18.5 ヶ月であった。以上のことから、ステージ 1、2 および 3a では、本治療により局所制御効果の改善を得られる可能性があり、放射線治療単独と比べて、効果的であると考えられた。しかし、合併症が多いこと、費用が掛かることから、頻回照射に勝るとは考えられなかった。

以上のことから、ステージの軽い動物でのみ少分割放射線治療と病巣内切除が有効であったが、合併症が多く認められた。両者の併用は互いの欠点を補完するために実施し、病巣内切除は、放射線治療では対処が難しい肉眼病変をコントロールすることが可能であり、放射線治療は、辺縁の顕微鏡学的病変をコントロールすることが可能であると考えられている。しかしながら、少分割照射では総線量が低いことからコントロールできる組織が少なく、利点は少ないと考えられた。そこで、同じような効果を期待して、第 4 章ではアクリジンオレンジ (AO) を用いた光線力学療法が実施可能かどうか検討した。

#### 第 4 章

AO は光増感効果とともに X 線増感効果があるとされている。医学分野では腫瘍を切除したのちに局所投与が行われている。しかしながら、局所投与では深部の組織への浸透は不十分であり、効果を高めるためには、全身投与が好ましいと考えられる。そこで、本研究の目的は、犬に対して AO (0.1 mg/kg) の静脈投与による短期的な安全性について評価を実施した。ビーグル犬 5 頭を用い、投与前に身体検査、血液検査、血液生化学検査、血清 AO 濃度測定を実施した。また、血液検査と血液生化学検査については、AO 投与後、1 日、3 日、7 日、30 日に実施した。血清 AO 濃度は、AO を 30 秒かけて橈側皮静脈から投与し、0, 7.5, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300 分後に採血を行った。その結果、観察期間中に臨床徴候に変化はなく光線過敏症も見られなかった。血液検査及び血液生化学検査でも異常値は検出されなかった。AO 投与後、血清濃度は直ちに低下し、投与後 2 時間で検出限界 (5ng/mL) 以下となった。以上のことから、AO (0.1mg/kg) の静脈投与は短期的には安全であった。しかしながら長期的な影響は明らかではないことから、悪性腫瘍を持ち生存期間が短いと予測される動物にのみ使用するべきであると考えられた。 (Int J Appl Res Vet Med 10: 164-168)

## 第5章

犬において、AO が安全であることが確認されたため、犬鼻腔腫瘍に対して、腫瘍の病巣内切除を行うとともに、局所に AO 溶液を投与し、光線力学療法、低線量 (5Gy) の X 線照射を実施した。オーナーの承諾が得られたものに対しては AO の静脈投与を実施することとした。また、放射線治療と病巣内切除を実施したものでは篩骨付近からの再発が多かったことから、篩骨浸潤のあるものでは、篩骨に対して電子線による術中照射を併用した。本治療法は、4 頭で実施し、そのうち 1 頭は少分割照射と病巣内切除を実施した例で、治療後 1 ヶ月で術野の吻側に腫瘍が発生し、その治療から 22 ヶ月後に尾側の篩骨付近から腫瘍が発生したため、合計 5 か所に対して実施した。3 か所はステージ 1 であり、2 か所はステージ 4 (篩骨破壊あり) であった。5 か所すべてで AO 光線力学療法と低線量 X 線照射を実施し、ステージ 4 の 2 か所では篩骨の追加照射 (15Gy もしくは 25Gy) を実施した。再発は 2 頭でみられ、4 ヶ月後、7 ヶ月後であり、1 頭は 8 ヶ月で他の治療法を実施するまで、もう 1 頭は 13 ヶ月の時点でフォローに失敗したが生存が確認されている。放射線治療と病巣内切除で再発したものに対して実施した 1 頭は、本原稿執筆時、吻側部が 33 ヶ月、篩骨付近が 9 ヶ月にわたり制御が可能であった。また、残る 1 頭は、執筆時点で 8 ヶ月であり再発兆候もなく生存中である。合併症としては、少分割照射と病巣内切除をすでに行っていた 1 例では、放射線障害として乾性角結膜炎、白内障、慢性鼻炎、皮膚鼻腔瘻を認めたものの、他の 3 頭では、一時的な皮下気腫、鼻出血と鼻炎であった。以上のことから、本治療法は 1 回の実施で終了するという簡便な方法であるにもかかわらず、フォローアップ期間中央値は 9 ヶ月 (幅、8~33 ヶ月) を得ることができるとともに合併症も軽微であり、鼻腔腫瘍の緩和治療として、有効である可能性が示唆された。また、篩骨浸潤があるものでも治療成績が改善する可能性が示唆された。

以上のことから、本研究により、犬の鼻腔腫瘍に対する簡便な固定法を考案することができた。また、少分割照射は篩骨破壊のあるものでは負担が少なく好ましい可能性があることを明らかにした。さらに少分割照射と病巣内切除は、ステージの低いもので生存期間の延長が示唆された。また、AO 0.1mg/kg の全身投与は犬において安全であり、AO 療法と術中放射線治療を組み合わせは、持続する合併症は鼻炎のみであり、篩骨浸潤のある場合でも生存期間の延長が可能であることが示唆された。このことにより、犬の鼻腔腫瘍に対して治療回数を減らしつつ合併症の少ない治療の可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

放射線治療は、1895年にX線が発見されて間もなく開始されており、腫瘍治療の中では古くから行われているものである。動物における報告は、1950年代から始まり、エネルギーの低いオルソボルテージX線が用いられていた。犬鼻腔腫瘍の治療ではX線透過性が低いことから治療効果が少ないことが判明し、切除を併用することで生存期間の延長が得られている。しかしながら、放射線障害と手術合併症が著しいという欠点があった。1980年代には、加速器を用いた治療が実施されるようになってきた。これは、エネルギーの強いX線を使用することで、組織透過性が増大したことから深部の腫瘍に対しても治療が可能となった。しかしながら、治療効果を高めるために照射回数を多くしても（最大20回前後）、生存期間は15ヵ月前後と治療成績は満足のいくものではなく、加えて頻回照射により眼における合併症が重篤になりやすいという欠点があった。また、鼻腔腫瘍の放射線治療では頭部の保定誤差を如何に減らすかが鍵となるが、従来法では個体ごとに固定器具を作成していたため、時間を要するという欠点があった。

以上のように、従来の鼻腔腫瘍に対する治療法は様々な問題点が存在することから、本研究の目的は、犬の鼻腔腫瘍の治療の問題点を解決すべく新しいアプローチおよび緩和療法を提案し、それにより罹患犬の生命予後を改善させることである。本研究では、まずどの個体でも簡単に正確な固定をできるような固定法を検討し、放射線治療を正確に実施するために必須である新しい頭部固定法の提案と評価を行った。さらに放射線治療については照射方法の工夫と外科との組み合わせについて検討し、最後に光線力学療法の安全性と有効性について検討を行った。

第1章では、簡便な頭部の固定法について検討を行った。以前、著者らはバインドブロック型固定器について報告しているが、著しい固定誤差を生じていた（固定器A）。そのため、犬歯を固定する溝を彫ることで頭部固定が安定することに着目した（固定器B）。しかしこの場合、犬歯2点のみの固定であるため、上下にぶれる可能性があった。そのため、犬を仰臥位に固定することで、犬歯2点と頭頂骨の合計3点による三点支持が可能となり固定精度が向上した（固定器C）。これにより、同じ固定装置により、異なる動物の固定が精度よく実施可能なことを初めて示した。

第2章では、犬鼻腔腫瘍に対する少分割照射の有効性について検討を行った。具体的には、頭部を眼瞼より頭側とそれより尾側に分け、頭側は鼻腔全体に、鼻側は眼球をよけるように背側から照射を行った。これにより眼球に対する重篤な障害を避けることが可能となるとともに、従来の少分割照射とほぼ同様な結果（生存期間中央値6ヵ月）を得ることができた。鼻腔腫瘍では、脳浸潤のあるものは予後不良とされている。本方法のような少分割照射であっても頻回照射法と比較して類似した生存期間が得られたことから、脳浸潤がある場合には合併症の少ない本方法がふさわしいと結論している。

第3章では、2章で提案した治療法の欠点としてあげられた生存期間の改善を目的に、外科手術と小分割照射の併用を提案し評価した。様々な病期の鼻腔腫瘍の犬14頭に対して小分割照射の後に外科手術を併用した結果、ステージの重度な動物では少分割照射単独と生存期間は変わらないものの、ステージの軽度な症例では有意な生存期間の延長が得られた。したがって、皮下浸潤を呈するAdams分



類（1998年）のステージⅢまでが本治療法の適応であることが示唆された。しかしながら、放射線治療と切除を併用することで合併症の割合が高まるという欠点も同時に示された。

その欠点を補うために第4章ではアクリジンオレンジ光線力学療法に注目した。アクリジンオレンジは人の四肢に発生した肉腫に対して患肢温存のために使用されているもので、腫瘍内切除した部位にアクリジンオレンジ溶液を散布後、キセノン光をあてることで腫瘍を殺滅するものである。本薬剤は、X線増感効果があるとされており、アクリジンオレンジを全身投与することでさらに効果を高められる可能性があるものの、犬における使用例はこれまでない。そこで、第4章では、アクリジンオレンジの安全性を確認すべく、临床上健康なビーグル犬5頭に対し0.1mg/kgの全身投与を行い、血液、血液生化学検査を行うとともに、臨床徴候について観察を行った。その結果、血液検査では明らかな異常は認められず、臨床徴候として光過敏症も認められなかったことから、犬に対して安全に使用可能であることが獣医領域では初めて確認された。

そこで第5章では、鼻腔腫瘍の臨床例に対して腫瘍切除とともにアクリジンオレンジを用いた光線力学療法を実施し、臨床例における治療効果を評価した。また、第3章では篩骨付近から腫瘍再発が多かったことから、篩骨に対して電子線の追加照射を行うことで再発までの時間を遅らせることが可能かどうかを評価した。4症例、5部位に対して本治療法を実施したところ、合併症は鼻炎のみであり、現在経過を追っているものが5ヵ月の時点で再発がなく、それ以外の症例においては過去の報告と比較すると良好な生存期間が得られた（8ヵ月、13ヵ月、33ヵ月）。以上のことから、著者らは、症例数は少ないもののアクリジンオレンジ光線力学療法と篩骨照射が本疾患の治療法として有効であろうと結論付けた。

犬鼻腔腫瘍に対し、生活の質の向上と生存期間の延長を目的に、著者は少分割照射、外科療法の併用およびアクリジンオレンジ光線力学療法の併用といった新しい試みを行った。本研究は従来法をコントロール群に置くなどして直接的な比較を行っていないものの、従来法を述べた過去の文献と比較すると、本研究の治療法は明らかに本疾患の予後改善を達成している。以上のことから、本研究は小動物臨床腫瘍学の発展に大いに貢献し、意義の高い内容と判断されることから、博士（獣医学）の学位を授与するのにふさわしい業績であると判定した。