

イヌおよびネコの脳腫瘍に対する放射線治療の  
効果と副作用の検討

(Positive and Adverse Effects of Radiotherapy for Canine and  
Feline Brain Tumor)

澤田 治美

日本獣医生命科学大学獣医生命科学研究科獣医保健看護学専攻

(指導教員：左向 敏紀)

令和元年 12 月

## 目次

序論	…1
第一章 イヌの下垂体性副腎皮質機能亢進症に対する放射線治療の効果と副作用	…4
緒言	…5
材料および方法	…7
結果	…11
考察	…14
小括	…19
表および図	…20
第二章 イヌの髄膜腫に対する放射線治療とヒドロキシウレアの併用による効果と副作用	…25
緒言	…26
材料および方法	…29
結果	…32
考察	…39
小括	…42
表および図	…43

第三章	ネコの先端巨大症に対する放射線治療の効果と副作用	…46
	緒言	…47
	材料および方法	…48
	結果	…51
	考察	…53
	小括	…56
	表および図	…57
	総括	…63
	謝辞	…66
	参考文献	…67

## 序論

獣医療の進歩、飼育環境の充実により伴侶動物の世界でも高齢化が進み今や病気で死亡したイヌネコの死因のトップはがんである。がんに対してはヒト同様放射線治療(Radiation Therapy：以下 RT)が外科療法・化学療法とともに三本柱となっており、近年高度医療を望むオーナーも増えていることから需要は増加している。日本獣医生命科学大学附属動物医療センターでの治療成績の比較でも2010年度が89件の症例数だったのに対し、2012年は103件、2013年は147件、2014年、2015年は167件と症例数も増加し需要が増えていることを示している。2015年度のRTを行なった症例の部位別で見ると約32%がイヌの脳腫瘍であり、その約36%が下垂体腫瘍、約25%が髄膜腫であった。脳腫瘍は脳実質内に発生する神経膠腫（以下、グリオーマ）、脳を外から圧迫する形で発生する髄膜腫および下垂体腫瘍が多いとされている。グリオーマおよび髄膜腫の発生率は14.5%であり下垂体腫瘍はそれよりも発生頻度が高いことが報告されている（*Moore et al.1996 ; Le Couteur et al.2007*）。RTを実施する症例のほとんどは外科的切除による摘出が困難となる脳腫瘍である。そのため、放射線単独治療が多いのが一般的である（獣医放射線学教育研究会編 2015）。

RTは、獣医療において1969年に初めて導入されてから、現在、腫瘍の治療に広く用いられている（獣医放射線学教育研究会編 2015）。放射線治療の標的はDNAであり、細胞を直接死滅させずに増殖能を奪うことにより、細胞分裂は起こらずに細胞死が起こることで、腫瘍細胞の増殖を抑える治療法である。治療効果を上げるために分割照射が用いられ、これは正常組織と腫瘍組織間の以下に示す4R現象で説明される。①回復力(Repair)は腫瘍組織よりも正常組織の方が大きく、RT後には幹細胞が回復し細胞分裂が再開する。これが②再増殖(Repopulation)である。放射線感受性は細胞周期で異なり、分割照射によって放射線抵抗性であった細胞が

感受性の高い周期に分布する。これを③再分布(Redistribution)という。分割照射によって腫瘍が縮小すると血管との距離も短くなり酸素化され放射線感受性が高くなる。これを④再酸素化(Reoxygenation)と呼ぶ。

RT による副作用は一般的に照射中から照射後 3 ヶ月間に起こる急性障害と照射後 3 ヶ月以降に起こる晩発性障害に分けられる。急性障害は一般的に炎症が主体で可逆的である。しかし、晩発性障害では正常細胞組織の壊死が起こり、不可逆的とされている。

脳に対する RT による急性障害では照射範囲において脱毛症、白毛症などが起こることが報告されている (*Kent et al.2007*)。晩発性障害では正常細胞組織の脳壊死、脳内出血などが起こることが報告されている (*Brearley et al .1999*)。RT によるこれらの急性障害および晩発性障害を評価するためには全身麻酔によるコンピュータ断層撮影 (Computed Tomography : 以下 CT)または磁気共鳴画像 (Magnetic resonance imaging : 以下 MRI)のような画像検査が必要となる。また、RT の効果を評価するにも画像検査が必要になる。

そこでまず、第一章では本学における RT を行なった脳腫瘍の中で一番目に多いイヌの下垂体性副腎皮質機能亢進症 (Pituitary-dependent Hyperadrenocorticism : 以下 PDH)に対する RT の効果と副作用を調べるため RT 前後の MRI 検査を定期的に行い、効果判定として下垂体腫瘍の大きさの変化、臨床兆候、血漿副腎皮質刺激ホルモン(Adrenocorticotropic hormone : 以下 ACTH)濃度、ACTH 負荷試験前後の血清コルチゾール濃度および副作用の発現の有無を検討した。

第二章では、本学における RT を行なった脳腫瘍の中で二番目に多いイヌの髄膜腫に対する RT およびヒドロキシウレアの併用による効果と副作用を調べるため MRI 検査を定期的に行い、神経症状の変化および副作用発現の有無を検討した。

第三章ではネコの先端巨大症に対する RT の効果と副作用を調べるため RT 前後の MRI 検査を定期的に行い、効果判定として下垂体腫瘍の大きさの変化、臨床兆候、血清成長ホルモン(Growth hormone：以下 GH)濃度、血清インスリン様成長因子 1(Insulin-like growth factor 1：以下 IGF-1)濃度、食前の血清血糖値およびインスリン必要量を調べた。さらに死亡後に剖検を行い脳に対する RT の副作用の発現の有無、臓器の変化を検討した。

## 第一章

# イヌの下垂体性副腎皮質機能亢進症に対する放射線治療 の効果と副作用

## 緒言

下垂体は脳基底部の蝶形骨(トルコ鞍)の内部に収まっており、多くの内分泌腺の働きを制御しており、内分泌中枢とも呼ばれている。また、すぐ上に位置している視床下部と密接な関係を持ち、前葉、中間部(中間葉)、後葉に分けられる。前葉は腺性下垂体とも言われ、副腎皮質刺激ホルモン、成長ホルモン、甲状腺刺激ホルモンなどさまざまなホルモンを分泌し、これらは間脳視床下部から分泌されるホルモンに支配されている。

下垂体性副腎皮質機能亢進症は糖質コルチコイドを産生することにより多飲多尿、腹部膨満、多食、呼吸促迫、皮膚疾患等の様々な臨床兆候を引き起こす内分泌疾患である (*Feldman and Nelson 2004; Wood and Feldman 2007; Ruckstuhl et al. 2008*)。また、PDH は下垂体腫瘍に関連して食欲不振、沈鬱、異常行動、発作、盲目等の神経症状を引き起こすことがあり (*Feldman and Nelson 2004*)、約10~30%が神経症状を表す巨大腺腫になると考えられている(*Wood et al. 2007*)。これらの臨床兆候は腫瘍が頭蓋内で腫大することにより、周囲の脳実質が圧迫され頭蓋内圧(脳圧)が上昇する結果であり (*Théon and Feldman 1998; Kent et al. 2007*)、視床、視床下部、視交叉の機能低下を引き起こす (*Nelson et al. 1989*)。

RT はイヌの下垂体腫瘍に対して行われる一般的な治療である (*Goossens et al. 1998; Théon and Feldman 1998; Fornel et al. 2007; Kent et al. 2007; Marcinowska et al. 2015*)。Kent et al. (2007) は下垂体巨大腺腫の犬において RT を行なった群と行わなかった群を比較した。その結果行わなかった群では下垂体腫瘍が腫大し、神経症状が現れ、生存期間は有意に短かったと報告している。この報告のように下垂体腫瘍に対する RT は有効である一方、急性及び晩発性の脳内出血、脳壊死、中耳炎などの放射線障害を誘発する可能性も知られている (*Goossens et al. 1998; Théon and Feldman 1998; Brearley et al. 1999*)。MRI は



高解像度で軟部組織、体液、空気、骨を鮮明に示すことができ、下垂体腫瘍の大きさの変化だけではなく腫瘍内の出血や中耳炎を明らかにすることができる。これまでイヌの下垂体腫瘍に対する RT 後の経過観察として MRI を用いた論文はほとんどない。Fornel et al. (2007)は RT を行なった PDH のイヌ 12 頭に対して CT 検査を行なっているが、この論文では RT 後の CT を行った間隔はランダムで 1 頭あたり 1~4 回の検査の実施であり、副作用の有無に関しては報告していない。また別の下垂体腫瘍に対する研究でも CT または MRI の検査が Fornel et al. (2007)の研究より少ない頻度での実施であった (*Goossens et al.1998;Théon and Feldman 1998*)。このように RT 前後に MRI を実施し追跡した研究はない。そこで第一章ではイヌの PDH に対する RT の効果と副作用を調べるため RT 前後の MRI 検査を定期的に行い、効果判定として下垂体腫瘍の大きさの変化、臨床兆候、血漿 ACTH 濃度、ACTH 負荷試験前後の血清コルチゾール濃度および副作用の発現の有無を検討することを目的とした。

## 材料および方法

### 供試動物

日本獣医生命科学大学附属動物医療センターを受診した PDH のイヌ 9 頭 (Dog No.1~9) を使用した。各イヌのプロフィールを表 1 に示した。PDH の診断はイヌの臨床徴候、内因性 ACTH 濃度、ACTH 刺激試験の結果、腹部超音波検査による副腎の大きさに基づき行った。ACTH 刺激試験の 1 時間後の血清コルチゾール値は Feldman et al. (2004) の報告に基づき  $20 \mu\text{g/dl}$  以上を異常とした。基礎値での内因性 ACTH 濃度 (基準値、 $5\text{-}36 \text{ pg/mL}$ ) は  $36 \text{ pg/mL}$  以上を異常とした。腹部超音波検査の副腎は対称性、両側性に短軸が  $6\sim 7\text{ mm}$  以上に腫大している場合を異常とした。また、MRI を実施し、下垂体腫瘍の存在を確認した。9 頭のうち 8 頭は以下のように神経症状を呈していた (表 1): 食欲低下 ( $n=7$ )、異常行動 ( $n=2$ )、徘徊 ( $n=2$ )、旋回運動 ( $n=2$ )、吠える ( $n=1$ )、沈鬱 ( $n=2$ )、発作 ( $n=2$ )、ふらつき ( $n=1$ )、盲目 ( $n=1$ )。神経症状は稟告及び神経学的検査から決定した。

### RT

麻酔導入はプロポフォール (プロポフォール静脈注射 1%; フレゼニウス カービジャパン株式会社) を  $4\sim 6\text{ mg/kg}$  の濃度で静脈投与し、麻酔維持はイソフルランで行った。RT は Théon et al. (1998) の報告に基づき 1 回線量  $4\text{ Gy}$ 、週 3 回 (月曜日、水曜日、金曜日)、合計 12 回、合計線量  $48\text{ Gy}$  で行った。RT 装置は 4 メガボルトの X 線高電圧直線加速器 (プライマス ミッドエナジー; 東芝メディアカルシステムズ株式会社) を使用した。照射方向は頭頂部を  $0$  度とし、 $0$ 、 $90$ 、 $180$  及び  $270$  度の 4 門照射を行い、治療計画は市販のソフトウェア (Xio; シー・エム・エスジャパン株式会社) を利用した。治療計画では肉眼病変を肉眼的

腫瘍体積(gross tumor volume ; GTV)とし、マージンを 5mm と設定し計画標的体積(planning target volume ; PTV)とした。イヌは照射部位の頭部を空気の入った枕で覆い空気を抜くことで固定した後 CT を撮影し (Aquilion PRIME ; 東芝メディカルシステムズ) 位置決めを行なった。

## MRI

MRI の撮影は RT 時の麻酔と同様の方法を用い、Signa3.0T システム (GE ヘルスケアジャパン株式会社) で Knee コイルを使用し伏臥位にて撮影した。T2 強調 (以下、T2W) 画像は矢状および横断像、FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery : 流体減衰反転回復) および T1 強調 (以下、T1W) 、T2\*画像は横断像の撮影を行なった。造影 T1W では、0.2mL/kg の造影剤ガドジアミド水和物 (以下、Gd) (オムニスキャン ; 第一三共株式会社) の静脈内注射前後において撮影が行われた。各シリーズはスライス厚 2~3mm で撮影した。下垂体腫瘍は T2W、FLAIR、T1W 画像にて等信号、Gd-T1W 画像で高信号を示した。MRI 所見に基づき下垂体腫瘍およびその他頭部の異常所見を評価した。下垂体高(mm) と脳の断面積(mm<sup>2</sup>)は市販のソフトウェア AZE を使用し最大の下垂体領域を示した横断像で測定した。下垂体高(mm)/脳の断面積(mm<sup>2</sup>)×100 を P/B 値(mm<sup>-1</sup>)と定義した。中耳炎の有無は T2W、T1W 画像で判断し、中耳炎は鼓室胞内が T2W 画像で等~高信号、T1W 画像では低信号で認められた。また、下垂体腫瘍の出血を評価するために T2W、T1W、T2\*画像を用いた。

## 内服薬

9頭のうち6頭がRT前にトリロスタンの治療を受けていた(1~5mg/kg/day)。トリロスタンの用量はこの研究期間中の臨床兆候とACTH刺激試験の結果によって各々調節した。残る3頭は照射期間中神経症状の緩和、食欲増進および中耳炎の治療目的でプレドニゾロンを0.5~1.0mg/kg/dayの用量で併用した。発作がみられた2頭は研究期間中フェノバルビタール1~4mg/kg/bid/dayもしくはゾニサミド5~15 mg/kg/bid/day、ガバペンチン10~30 mg/kg/bid/dayの投与を行なった。9頭のうち6頭は照射期間中放射線障害による脳炎や脳浮腫からの発作を予防するためにレベチラセタム15~20 mg/kg/tid/dayの投薬を行なった。

## ホルモン血液検査、サンプル採取およびサンプル処理

ACTH刺激試験はACTH(コートロシン®; 第一三共株式会社)を1頭当たり0.125~0.25mgの量で静脈投与し、投与前および1時間後の血清コルチゾール濃度を測定した。血清コルチゾール濃度測定のための血液サンプルはポリプロピレンチューブに集め10分間室温で凝固させた。その後血液サンプルは血清を分離するために10分間4℃で遠心分離した(1700×g)。ACTH刺激試験前に採取した血液サンプルは内因性血漿ACTH(以下、内因性ACTH)濃度の解析にも用いた。血漿採取のための血液サンプルはEDTAチューブに1ml入れ、血漿を分離するために10分間4℃で遠心分離した(1700×g)。遠心分離後血清コルチゾールと血漿ACTH濃度は速やかに全自動免疫化学発光分析装置(IMMULYZE 1000; LSI Medience Corporation)を用いて直ちに測定を行なった。血清コルチゾールおよび内因性ACTH濃度のアッセイ内変動係数はそれぞれ5.8%および3.1%、血清コルチゾールおよび内因性ACTHの検出下限は1 µg/dLおよび10 pg/mLであった。追跡評価はACTH刺激試験、内因性ACTH濃度、MRI検査、稟告、身体検査で行なった。これらの追跡評価は生存期間、臨床兆候、オーナーの訪問の予定

に応じて1頭につき3~5回実行した。追跡評価はRT前とRT後のカテゴリーに分けた(0~7、30~105、150~205、210~425日目)。

#### 統計解析

データは生データ、平均値±標準偏差(Mean±SD)および中央値で表した。統計解析にはKruskal-Wallis Test ( Graph Pad Prism 5 (Graph Pad Software、La Jolla、CA、USA)) を用い、 $P < 0.05$  を統計学的に有意であるとみなし、グラフ上にてアスタリスク (\*) で示した。有意差が認められた場合には、post hoc test としてDunn's multiple comparisons testを行った。

## 結果

### 臨床兆候と RT の副作用

全 9 頭が RT のプロトコールを完了した。RT 前後の臨床兆候の変化を表 2 に示した。9 頭のうち 8 頭は RT 前に神経症状を示しており、その神経症状は 8 頭の内 7 頭で RT 中もしくは治療直後に改善した。残りの 1 頭(No.2)は RT33 日後に神経症状の改善がみられた。また、8 頭中 4 頭の臨床兆候は完全に消失した。残る 4 頭の神経症状の改善は一時的であった(表 2)。

全 9 頭の MRI 検査所見に基づく RT 前後の下垂体形態と副作用の変化を表 3 に示した。神経症状の改善が一時的であった 4 頭の MRI 所見では下垂体腫瘍の増大は見られなかったものの中程度から重度の下垂体出血が認められた。典型的な下垂体出血の MRI 画像を図 1 に示す。これは RT 後 211 日の No.1 のイヌの所見である。下垂体出血が原因の神経症状は No.1、3、6、8 にみられ、No.1 のイヌは RT 後 217 日に重篤な下垂体出血から食欲低下、嗜眠になり、その 1 ヶ月後に死亡した。No.3 のイヌは RT 後 196 日に中程度の下垂体出血がみられたものの臨床兆候はなかった。しかし RT 後 378 日に下垂体出血と石灰化が認められ、活動性及び食欲が低下した。No.6 のイヌは RT 後 200 日に重篤な下垂体出血から食欲低下、嗜眠になり、その 2 ヶ月後に死亡した。No.8 のイヌは RT 後 338 日に重篤な下垂体出血から食欲低下、嗜眠になり、RT 後 364 日に安楽死を行なった。No.2 のイヌは RT 前に中程度の下垂体出血がみられたが、RT 後 368 日までに下垂体出血は徐々に改善し、神経症状はみられなくなった(表 3)。No.9 のイヌは多飲多尿がみられ、これは RT では改善せずトリロスタンの投与により改善した。

RT 期間中重篤な急性障害はどのイヌにも起こらなかった。治療後の晩発障害である両側の中耳炎は 9 頭のうち 3 頭でみられた(No.2~4)(表 3)。No.2 のイヌは

両側の中耳炎が認められたが無治療にて RT 後 368 日には改善した(表 3)。No.7 のイヌは RT 前すでに両側の中耳炎がみられたがステロイドの投薬によって RT 後 95 日には改善した(表 3)。

#### 下垂体高/脳断面積(PB 値)

PB 値の生データを表 4 に示した。この研究の 9 頭のイヌの中央 PB 値は 0.93(RT 前、n=9)、0.83(RT 後 0~7 日、n=7)、0.66(RT 後 30~105 日、n=9)、0.62(RT 後 150~205 日、n=7)、0.45(RT 後 210~425 日、n=6)mm<sup>-1</sup>であった(図 2)。RT 後 150~205 日及び 210~425 日の PB 値は RT 前と比較して顕著に低かった(Dunn's multiple comparisons test、 $p<0.05$ )。典型的な PDH に対する RT 後の経時的な MRI 所見を図 3 に示した。これは No.3 のイヌの RT 前(a)、RT 後 102 日(b)、RT 後 196 日(c)、RT 後 378 日(d)である。PB 値の減少は RT 後に認められた(Kruskal-Wallis H test、 $p<0.005$ )。

#### 血液ホルモン検査

血液ホルモン値の生データを表 4 に示す。9 頭のイヌの内因性 ACTH 濃度の中央値は RT 後減少した。中央値はそれぞれ 295.0(RT 前、n=9)、178.0(RT 後 0~7 日、n=9)、118.0(RT 後 30~105 日、n=9)、164.5(RT 後 150~205 日、n=7)、93.1(RT 後 210~425 日、n=6)pg/ml(図 2)であった。9 頭のイヌの ACTH 刺激試験前の血清コルチゾール濃度の中央値はそれぞれ 8.5(RT 前、n=9)、3.9(RT 後 0~7 日、n=7)、5.0(RT 後 30~105 日、n=9)、3.8(RT 後 150~205 日、n=7)、3.0(RT 後 210~425 日、n=6)μg/dl(図 2)と変化がみられた。9 頭のイヌの ACTH 刺激試験後の血清コルチゾール濃度の中央値はそれぞれ 24.0(RT 前、n=9)、12.7(RT 後 0~7 日、n=7)、17.8(RT 後 30~105 日、n=9)、16.6(RT 後 150~205 日、n=7)、14.2(RT 後 210~425 日、n=6)μg/dl(図 2)と変化がみられた。しかし

RT 前後における 9 頭のイヌの内因性 ACTH 濃度(Kruskal-Wallis H test,  $p=0.6205$ )、ACTH 刺激試験前の血清コルチゾール濃度(Kruskal-Wallis H test,  $p=0.1292$ )、および ACTH 刺激試験後の血清コルチゾール濃度(Kruskal-Wallis H test,  $p=0.5767$ )に有意な変化は認められなかった。

#### トリロスタンの内服用量

RT 前のトリロスタン(1~5mg/kg/日)は 9 頭中 6 頭(No.1,2,4,5,6,9)が内服していた。この 6 頭のうち 4 頭は RT 後も臨床兆候および RT 後 0~7 日に行った ACTH 刺激試験の結果に基づいてトリロスタンの内服を続けた。この 4 頭のうち 1 頭(No.9)は研究期間中同じ用量、2 頭(No.1,2)は RT 後 210~425 日に 1/4 の用量まで徐々に減量、残りの 1 頭(No.6)は RT 後 200 日に食欲低下と嗜眠の悪化がみられたのでトリロスタンの内服を中止した。残りの 3 頭(No.3,7,8)は多飲多尿のような臨床兆候がなかった、またはトリロスタンの服用によって食欲低下、吐き気、下痢などの副作用が観察されたため、この研究中はトリロスタンを内服しなかった。



## 考察

PDH に対する RT は獣医療では広く知られている。最適な RT のプロトコルを決定するために、イヌの下垂体腫瘍の治療に関する Brearley et al.(1999)の過去の報告を参考にした。その研究において 1 回あたりの線量を上げ RT を行うと脳壊死や脳出血のような晩発障害が誘発されたと報告されている。従って脳神経に対する障害を最小にするために、本研究では 1 回線量 4Gy、週 3 回、合計 12 回、総線量 48Gy のプロトコルを採用した(Kent et al.2007)。Formel et al.(2007)は 1 回線量 3Gy、週 3 回、合計 12 回、総線量 36Gy のプロトコルで行なった、イヌ 12 頭の下垂体巨大腺腫に対する RT 後の、1~16 ヶ月の変化を報告している。同じ研究において 12 頭のうち 3 頭は腫瘍の再増大や腫瘍縮小がみられないという理由で再照射を行なっている。本研究においては安定した RT の効果が認められ、下垂体腫瘍の再増大はなく再照射は必要ないと考えた。よって本研究における放射線治療のプロトコルは有効かつ適切であると考ええる。

下垂体巨大腺腫は Katznelson et al.が 1998 年に報告したヒトの基準で下垂体高が 10mm を超える下垂体腫瘍と定義されている。しかしイヌの種類は多様で体重の範囲は 2~50kg と幅がある。Théon and Feldman(1998)は下垂体腫瘍の大きさがイヌの体重と頭の大きさに相関していると示唆している。このように下垂体巨大腺腫のヒトの定義はイヌには簡単に適用することができない(Meij et al.2002)。獣医学において Kooistra et al.(1997)は下垂体の腫大の有無を表すのに P/B 値が最も良い方法と報告している。更に生存期間と無進行期は下垂体の大きさと相関していないと報告している。Kent et al.(2007)は P/B 値をイヌの下垂体測定マーカーとして利用し、P/B 値が下垂体腫瘍の大きさよりも臨床的に役立つと報告している。よって RT 後の P/B 値の有意な減少(Kruskal-Wallis H test、 $p < 0.005$ )は下垂体腫瘍に関する RT の有効性効果を示したと考えられる。本研究では RT 後の下垂体腫瘍サイズの減少は急性ではなく段階的であり、およそ 14 ヶ月に渡って観

察された。実際 RT 後 150~205 日の P/B 値と 210~425 日の P/B 値は RT 前の P/B 値と比較して有意な減少を認め(Dunn's multiple comparisons test、 $p<0.05$ )、Formel et al.(2007)による研究結果と同様の結果であった。また、本研究結果は RT の効果が速く(治療後 1 ヶ月から)現われ、腫瘍の大きさは数ヶ月間に渡り縮小し続け、照射後 20 ヶ月間安定なままであることを示している。

興味深いことに経蝶形骨下垂体切除を受けた PDH に罹患したイヌの予後因子として P/B 値が利用されている(Hanson et al.2007, van Rijn et al.2016)。経蝶形骨下垂体切除後に副腎皮質機能亢進症を再発するイヌは手術前の P/B 値が高かったと報告されている。本研究では 9 頭のイヌという少ない数であったが神経症状の再発を示した 4 頭は van Rijn et al.(2016)の PDH の犬よりも相対的に高い P/B 値を示した( $0.9\text{mm}^{-1}$ を超える)。これは P/B 値が下垂体腫瘍サイズを評価するために臨床的に役に立つことを示している。

神経症状を示した 8 頭すべての犬において、RT 後に臨床兆候が改善したが、そのうちの 4 頭は神経症状の再発がみられ、MRI 検査にて下垂体出血を確認した。類似した過去の研究では下垂体腫瘍の評価のために CT を利用している(Formel et al.2007)。本研究では下垂体出血の検出に卓越した画像診断方法である MRI を使用した。MRI は CT のような他の画像技術よりも軟部組織のコントラストがつきやすいため出血の検出感度が高いと考えられる(Romanova et al.2014)。下垂体出血の有無を評価するためにスライス厚 2~3mm で T1、T2、T2\*、Gd-T1 強調画像による横断像の撮影を行った。出血は継時的に T2W 画像では等~低~高信号、T1W 画像では等~高~低信号と変化する(Thomas et al.1997)。T2\*画像では出血病変はヘモジデリンによる磁場の乱れにより低信号として認められる。本研究の下垂体出血は T2 および T2\*強調画像にて低信号、T1 および Gd-T1 強調画像では低~等信号を示した。ヒトの研究では下垂体腫瘍に対する RT は慢性的な低灌流を引き起こし、下垂体出血と関連するという報告がある(Biousse et

*al.2001; Cardoso and Peterson 1984; Liu et al.2012*)。下垂体出血は神経症状を伴う下垂体腺腫の突然の梗塞と出血を特徴とする。このように下垂体巨大腺腫に対する RT は致命的な下垂体出血に発展する危険がある。獣医学領域でこれまでに報告されている、イヌの下垂体出血を疑う報告は 5 症例存在する (*Bertoliniet et al.2003; Long et al.2003*)。また、Théon et al.(1998)は下垂体腫瘍に対して RT を行ったイヌの剖検を行い直接その死に関連があった広範囲な腫瘍壊死及び出血がみられたと報告している。本研究結果より神経症状の再発がイヌの下垂体腫瘍の下垂体出血に関連する可能性があることが推察された。

RT で最も一般的な急性障害は脳の炎症及び浮腫に起因する発作であるが、本研究では RT に関連した急性障害は観察されていない。その代わり晩発障害である両側性の中耳炎が RT 後 9 頭のうち 3 頭(33%)にみられた。ヒトでは側頭骨の鼓室粘膜と内腔への直接的な障害は RT に関連する中耳炎を引き起こすとされている (*Lambert et al.2016*)。さらにヒトの研究では頭頸部がん患者の RT 後の 0~45% に、蝸牛の障害が起因の聴力低下がみられたと報告している (*Theunissen et al.2015*)。RT 後の中耳炎のイヌのほとんどは何の臨床兆候(例えば斜頸、食欲低下、眼振、痛み)も示さないが、聴力の低下が観察される (*Dvir et al.2000*)。今後、MRI 検査によって RT 後の両側の中耳炎と診断されたイヌには、聴力障害が起こるかどうかを調べるために、脳幹の聴覚誘発反応試験を行うべきと考えられる (*Plonek et al.2016; Plonek et al.2017*)。

RT が PDH のイヌの副腎皮質機能亢進症の症状及び血液ホルモン濃度を改善させるかどうかに関しては個体差があるとされている (*Goossens et al.1998; Théon and Feldman 1998; Kent et al.2007*)。van Rijn et al.(2016)は内因性 ACTH 及びコルチゾール濃度が経蝶形骨下垂体切除後(1-5 時間)に著しく減少したことを報告している。さらに手術後のコルチゾール濃度は副腎皮質機能亢進症の再発がみられないイヌよりも再発がみられたイヌの方が著しく高かったとも報告している。

しかし本研究では RT 前後における内因性 ACTH 濃度(Kruskal-Wallis test、 $p=0.6205$ )および ACTH 刺激試験前(Kruskal-Wallis test、 $p=0.1292$ )および試験後(Kruskal-Wallistest, $p=0.5767$ )の血清コルチゾール濃度に有意な変化は認められず、内因性 ACTH および血清コルチゾール濃度に対する RT の効果は認められなかった。

ヒトの下垂体腺腫へのガンマナイフ治療後の下垂体の病理組織所見では血管壁のヒアリン化、フィブリノイド壊死、及び脈管閉塞は観察されない(Liu et al.2014)。従って RT が下垂体腺腫のサイズのみを縮小させ、下垂体前葉細胞の機能や形態を維持する可能性はある。よって一部の患者は RT 後も副腎皮質機能亢進症の臨床兆候を改善するためにトリロスタンの内服が必要である。本研究では RT 前にトリロスタンを使用していた 6 頭中 4 頭が RT 後も内服を継続し、トリロスタンの用量は臨床兆候と血液ホルモン検査の結果に基づいて調節した。トリロスタンは主に 3 $\beta$ ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼを標的としコルチゾールの合成を抑制する。トリロスタンは PDH のイヌの内因性 ACTH 濃度の増加を引き起こす(Sieber-Ruckstuhl et al.2006)。さらに Teshima et al.(2009)は高用量のトリロスタン(5mg/kg/BID)は健康なイヌの下垂体の大きさおよび内因性 ACTH 濃度の上昇を引き起こすと報告している。つまりトリロスタンは下垂体腫瘍の大きさおよび内因性 ACTH 濃度を潜在的に増大させるかもしれない。よって、RT 後のトリロスタンの用量は副腎皮質機能亢進症の臨床兆候と血液ホルモン検査の結果に基づいて調節すべきである。

RT 後のイヌにトリロスタンと神経症状を減らすためのプレドニゾロンを使用することは本研究の問題点であると考えられる。RT 期間中に何らかの薬を投薬しているイヌでは、臨床兆候の改善が薬物に起因しているのか RT の効果なのか判断することが難しかった。今後の研究において RT が臨床兆候の改善にどれだけ

貢献しているかを明確にするために、RT後にトリロスタンおよびプレドニゾロンを投薬せずに同様の研究を行う必要があるかもしれない。

結論として、PDHのイヌに対するRTは下垂体腫瘍を縮小させる効果はあるが、内因性ACTHおよび血清コルチゾール濃度には明らかな影響を及ぼさず副腎皮質機能亢進症に対する追加的な内科治療が必要である。本研究は日本で行われ、9頭のPDHのイヌの平均体重は4.1kgであり、海外の研究と比べて体重が相対的に低かった。しかし本研究は研究期間中1頭につき3-5回MRI検査を実施し、神経症状の再発が下垂体出血によることや両側中耳炎のような晩発性障害を引き起こしたという情報は価値のあるものである。全てのオーナーにはRTを行う前に起こりうる副作用をインフォームドコンセントしなければならない。本研究からRTにより下垂体腫瘍は縮小するが、神経症状の改善は下垂体腫瘍内出血に関連して一時的である可能性があること、晩発性障害である両側の中耳炎が起こり得ること、中耳炎が起こった場合聴力の低下が起こり得ること、RTは血中ホルモン濃度に大きな変化を及ぼさず、内科治療の継続が必要であることをオーナーには伝える必要がある。RT後の晩発障害はヒトでは数年続くことがある(Liu et al.2014)。よってイヌの下垂体腫瘍に対するRT後の臨床症候およびMRIによる経過観察は継続的に必要であると考えられる。

## 小括

第一章の目的は、PDH のイヌの下垂体腫瘍に対する RT の効果および副作用を調べることであった。そのために RT 後の MRI 検査を定期的に行い、下垂体腫瘍の大きさ、臨床兆候および血液ホルモン濃度の変化を観察した。MRI にて ACTH 産生性下垂体腫瘍と診断した 9 頭のイヌに 4 週間 RT(総線量 48Gy、1 回線量 4Gy)を実施した。RT の効果を調べるため、PB 値、臨床兆候、内因性 ACTH およびコルチゾール濃度(ACTH 刺激試験前後)の測定および RT の副作用を調べるため MRI 所見を RT 前後で比較した。

PB 値は全 9 頭のイヌで RT 後著しく減少した。RT 前に神経症状を示さなかった 1 頭のイヌは RT 前後で臨床兆候の変化は認められなかった。RT 前に神経症状を示した 8 頭のイヌのうち 4 頭で神経症状は完全に消失し、残る 4 頭のイヌは神経症状の改善は一時的であった。神経症状を繰り返した全てのイヌは MRI 検査にて下垂体腫瘍の増大は認められなかったが、中等度から重度の下垂体出血が認められ、下垂体出血に伴う炎症・浮腫が認められた。また、RT 後の晩発性障害である両側の中耳炎が 9 頭中 3 頭のイヌに認められた。さらに、RT はイヌの内因性 ACTH および ACTH 刺激試験前後のコルチゾール濃度に大きな変化を及ぼさなかった。

結論として、RT は下垂体腫瘍を縮小させる効果的な治療ではあるが、血液ホルモン濃度には影響を及ぼさないため、副腎皮質機能亢進症に対する追加的な治療は必要である。また、RT 後の定期的な MRI 検査は RT の副作用の早期発見を可能にすると考えられた。

表および図

表 1 供試動物のプロフィール

No	犬種	性別	年齢(歳)	体重(kg)	放射線総線量(Gy)	放射線治療前の臨床兆候
1	パピヨン	雄	8	4.1	48	ふらつき、発作、盲目、活動性の低下
2	チワワ	避妊雌	8	2.1	48	食欲低下、多飲多尿、活動性の低下、斜頸
3	チワワ	避妊雌	10	2.1	48	食欲低下、発作、活動性の低下
4	フレンチ・ブルドック	避妊雌	9	5.3	48	食欲低下、旋回、吠える、徘徊
5	ウェルシュ・コーギー	避妊雌	7	17.1	48	食欲低下、嗜眠、多飲多尿
6	ミニチュア・ダックスフント	去勢雄	5	6.2	48	食欲低下、活動性の低下
7	フレンチ・ブルドック	雄	9	15.4	48	食欲低下、嗜眠、
8	ヨークシャ・テリア	去勢雄	10	3.7	48	食欲低下、旋回、徘徊、多飲多尿
9	ヨークシャ・テリア	去勢雄	10	3.7	48	多飲多尿

表 2 RT 前後の臨床兆候の変化

No	放射線治療前	放射線治療後 0~7日	放射線治療後 30~105日	放射線治療後 150~205日	放射線治療後 210~425日	神経症状の改善
1	ふらつき、発作、盲目、活動性の低下	全ての症状が改善	活動性は更に改善	活動性の低下	活動性の低下、嗜眠	一時的
2	食欲低下、斜頸、多飲多尿、活動性の低下	変化なし	活動性、食欲改善	-	-	完全
3	食欲低下、発作、活動性の低下	発作以外改善	-	-	活動性および食欲の低下	一時的
4	食欲低下、旋回、吠える、徘徊	全ての症状が改善	-	-	-	完全
5	食欲低下、嗜眠、多飲多尿	食欲改善	嗜眠、多飲多尿改善	-	-	完全
6	食欲低下、活動性の低下	全ての症状が改善	-	食欲低下、嗜眠	死亡	一時的
7	食欲低下、嗜眠	全ての症状が改善	-	-	-	完全
8	食欲低下、旋回、徘徊、多飲多尿	多飲多尿以外改善	-	-	食欲低下、嗜眠、放射線治療後364日に安楽死	一時的
9	多飲多尿	トリロスタンの投与により改善	-	-	多飲多尿	神経症状なし

-...記載なし

表 3 RT 前後の MRI 所見

No	放射線治療前	放射線治療後 0～7日	放射線治療後 30～105日	放射線治療後 150～205日	放射線治療後 210～425日
1	-	-	-	-	重篤な下垂体出血
2	中等度の下垂体出血	下垂体出血の軽減、 両側中耳炎	下垂体出血の軽減、 両側中耳炎の悪化	下垂体出血著変無し、 両側中耳炎の悪化	下垂体出血の軽減、 両側中耳炎の改善
3	-	-	-	中等度の下垂体出血	中等度の下垂体出血 および石灰化、 両側中耳炎
4	-	-	両側中耳炎	両側中耳炎著変無し	両側中耳炎著変無し
5	-	-	-	-	-
6	-	-	-	重篤な下垂体出血	死亡
7	両側中耳炎	両側中耳炎著変無し	両側中耳炎改善	-	-
8	中等度の下垂体出血	下垂体出血の軽減	-	-	重篤な下垂体出血
9	-	-	-	-	-

-...記載なし

表 4 PDH のイヌの RT 前後の PB 値及び血液ホルモン値の生データ

No	放射線治療前				放射線治療後 0～7日				放射線治療後 30～105日				放射線治療後 150～205日				放射線治療後 210～425日			
	P/B (mm-1)	ACTH (pg/ml)	Cor (pre) (Ug/dl)	Cor (post) (Ug/dl)	P/B (mm-1)	ACTH (pg/ml)	Cor (pre) (Ug/dl)	Cor (post) (Ug/dl)	P/B (mm-1)	ACTH (pg/ml)	Cor (pre) (Ug/dl)	Cor (post) (Ug/dl)	P/B (mm-1)	ACTH (pg/ml)	Cor (pre) (Ug/dl)	Cor (post) (Ug/dl)	P/B (mm-1)	ACTH (pg/ml)	Cor (pre) (Ug/dl)	Cor (post) (Ug/dl)
1	0.94	442	15.6	20.8	0.9	566	3.9	5.5	0.82	552	4	5.2	0.83	270	3.2	5.8	N.D	N.D	N.D	N.D
2	0.73	244	10.5	50	0.68	101	1.9	21.3	0.66	118	7.5	20.3	0.62	193	4	12.5	0.54	93	2.6	13.7
3	1.07	48	4.8	37.7	N.D	17	1.3	26.1	0.92	25.8	3.5	37.2	0.77	37	5	50	0.31	38	3.5	22
4	0.88	419	6.9	13.6	0.86	212	5	12.2	0.48	49	2.7	18.5	0.42	84	3	17.7	0.32	51	1.3	11.9
5	0.71	295	10.2	24	N.D	283	4.9	12.9	0.45	291	5.2	28.4	N.D	N.D	N.D	N.D	0.36	60	3.4	25
6	0.93	103	23.5	50	0.69	74	16.1	31.2	0.39	79.4	6.7	15.1	0.39	218	9.9	50	AD	AD	AD	AD
7	1.1	1250	0.1	0.1	0.88	1250	0.1	0.1	0.89	1250	0.1	0.1	0.79	1250	5.3	2.5	0.63	353	3	1.6
8	0.93	545	8.5	10.7	0.83	178	3.6	12.7	0.72	202	5.3	13.7	N.D	136	3.4	17.5	0.71	149	3	15.5
9	0.7	49	3.4	33.7	0.6	37	4	12.2	0.51	25	5.1	17.8	0.48	29	3.7	15.7	N.D	N.D	N.D	N.D

N.D.=測定していない

A.D.=既に死亡している

Cortisol (pre) and cortisol (post) = ACTH 刺激試験前後の血清コルチゾール濃度



図 1 RT 後 211 日のイヌ No1 の下垂体出血の典型的な MRI 所見。下垂体腫瘍の出血の有無を評価するために T1W(a)、T2W(b)、T2\*(c)および Gd-T1W(d)画像横断像を示した。下垂体腫瘍の出血は T2W および T2\*画像で低信号、T1W および Gd-T1W 画像で低～等信号で示されている。

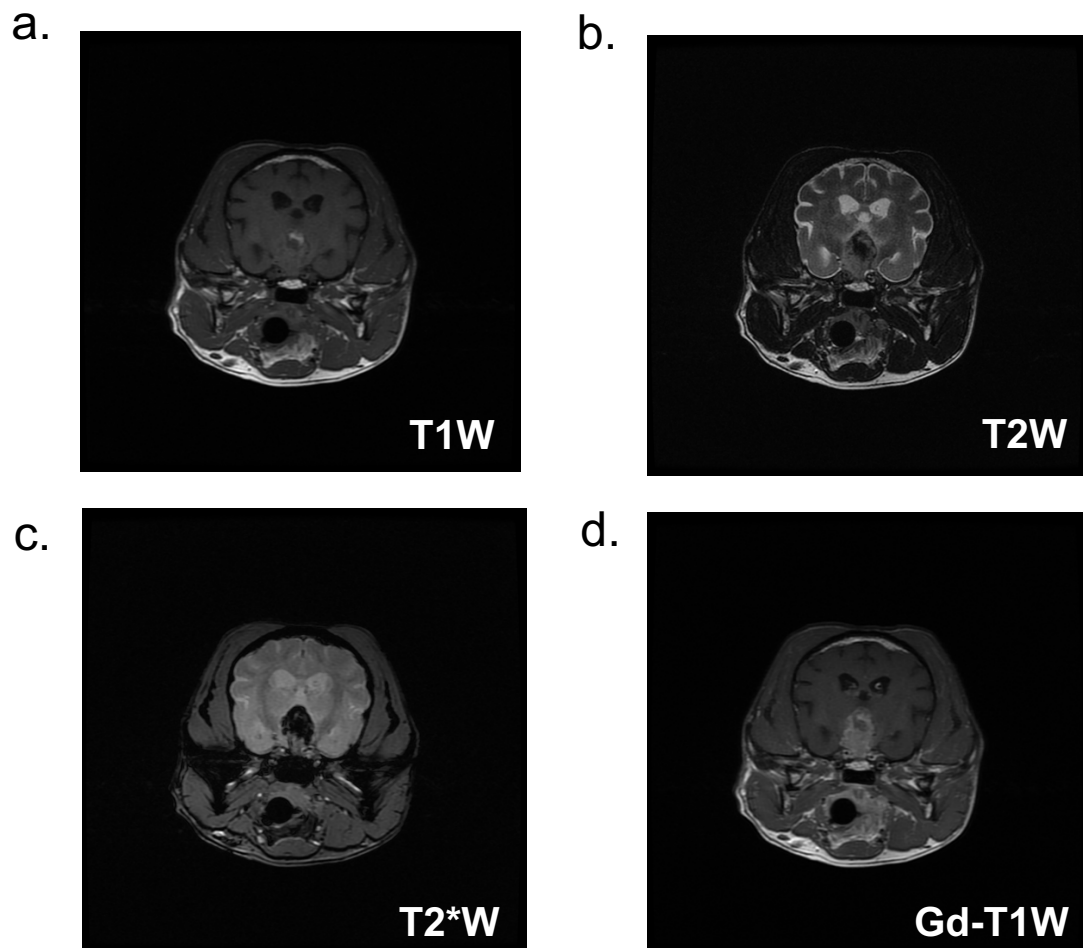


図2 RT前および後(0~7、30~105、150~205、210~425日)のPDHのイヌのP/B値(P/B)、血漿内因性ACTH濃度(ACTH)、ACTH刺激試験前および1時間後の血清コルチゾール濃度の変化。全てのデータは生データを使用した(n=9)。横棒は中央値を示している。RT前の値と比較してP<0.05を統計学的に有意であるとみなし、グラフ上にアスタリスク(\*)で示した。(Dunn's multiple comparisons test)

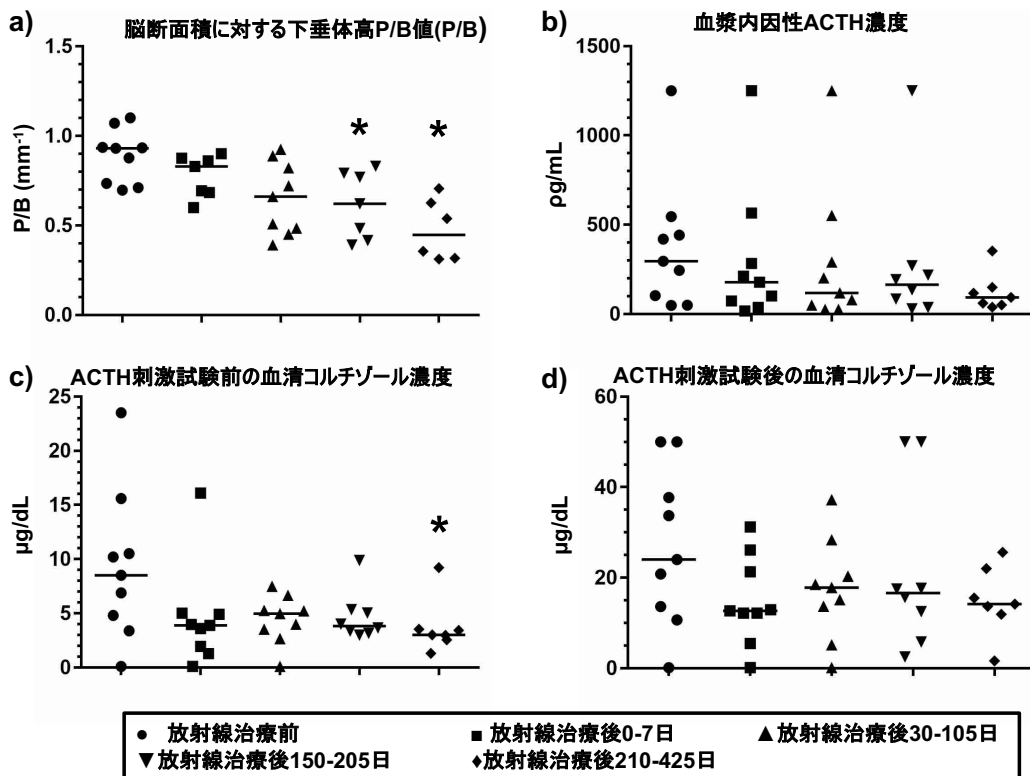
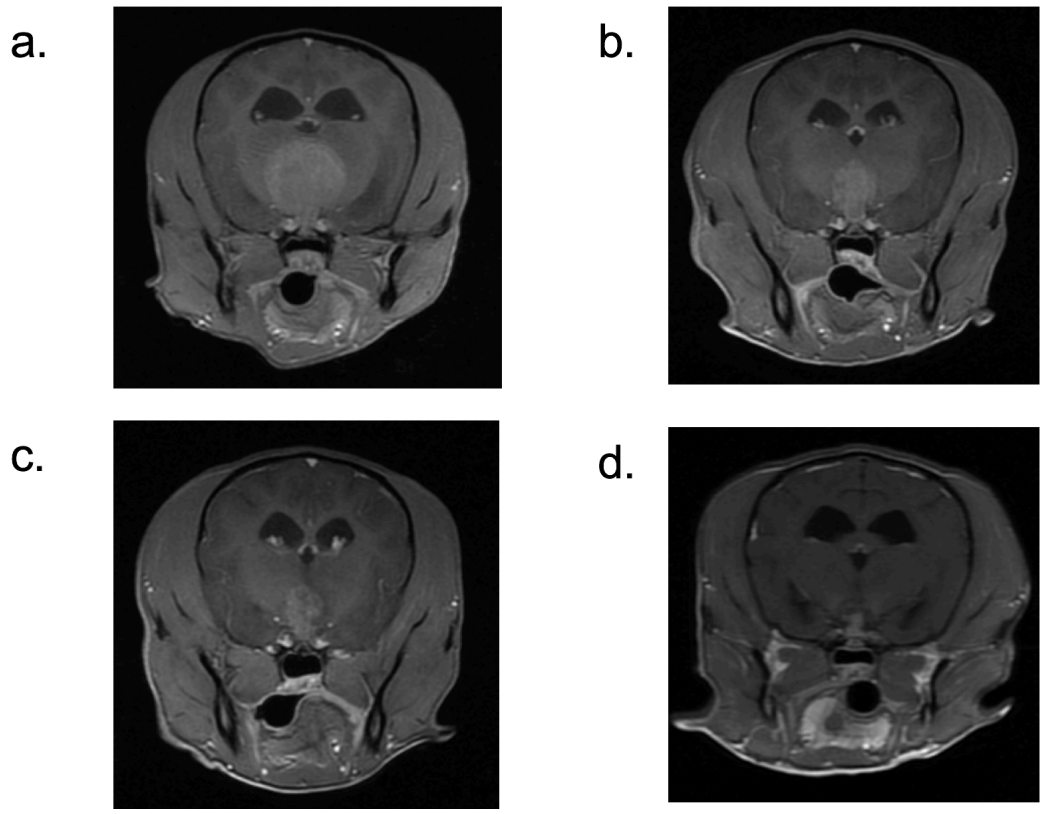


図3 下垂体腫瘍における RT 前後の典型的な継時的 MRI 画像の変化。代表して No3 のイヌの Gd-T1W 画像横断像を示す。下垂体腫瘍は Gd-T1W 画像上で高信号を示した。RT 前 (a)、RT 後 102 日 (b)、RT 後 196 日 (c)、RT 後 378 日(d)。



## 第二章

# イヌの髄膜腫に対する放射線治療とヒドロキシウレアの 併用による効果と副作用

## 緒言

髄膜とは脳、脊髄を覆う3つの膜性組織(硬膜、くも膜、軟膜)の総称であり、髄膜腫はくも膜顆粒に存在するくも膜上皮を起源として発生する。原発性脳腫瘍のうち髄膜腫の発生率はヒトでは約20%、イヌでは約40%と高率に発生すると報告されている(*Snyder et al.2006,Troxel et al.2004*)。罹患率は年齢と共に増加し、7歳以上のイヌにおいて多く見られ、ゴールデン・レトリバー、ラブラドル・レトリバー、ジャーマン・シェパードおよびボクサーなど大型犬および長頭犬種に好発する傾向がある(*Braund et al.1986,Koestner et al.2002,Adamo et al.2004*)。イヌの髄膜腫におけるWHO(World Health Organization)分類は1999年のKoestner et al.の報告に基づいて組織学的に分類されたものが指標となっており(良性:髄膜上皮性、線維芽細胞性、移行性、砂粒腫性、血管腫性、乳頭状性、顆粒細胞性および粘液性、悪性:退形成性)、多くが良性に分類されている(*Sturges et al.2008*)。また、Sturges et al.の報告ではWHO組織型分類に基づいて56%が良性(グレード1)、43%が異型性(グレード2)、1%が悪性(グレード3)としている。また、他の報告ではイヌの髄膜腫において、約27%は脳内への浸潤がみられるとしている。頭蓋内での髄膜腫の発生部位は、嗅球、大脳背側の円蓋部、大脳鎌、小脳テント、脳底蝶形骨縁部、鞍結節部、内耳孔付近の小脳脚角、側脳室、第三脳室内脈絡叢付近の髄膜組織などとされている。

髄膜腫の診断には第一章の診断方法と同様、CTやMRIのような画像診断および生検による病理組織学的検査が必要とされる。しかしながら、病理組織学的検査は髄膜腫の発生部位により生検が困難である。CTは髄膜腫など造影増強されやすい腫瘍の検出には有効である。二次性の浮腫、炎症反応、腫瘍内出血または脳内出血の確認、中耳炎の評価など、脳全体への影響を合わせて評価するためにはMRI検査が最も有効的である。髄膜腫に対するMRIの診断所見はその特徴が

いくつか報告されている(*Hasegawa et al.2008;Kitagawa et al.2004;Kitagawa et al.2002;Suzuki et al.2002*)。MRI では腫瘍は脳実質外の充実性腫瘤性病変として認められ、T1W 画像では低～等信号、T2W 画像では等～高信号に認められ、脳実質の圧排や浮腫を伴う。また、腫瘍はガドリニウム系造影剤による T1W 画像で境界明瞭な増強効果が得られ、dural tail sign が認められる(*Graham et al.1998;Polizopoulou et al.2004*)。

イヌの髄膜腫による神経症状は髄膜腫の発生部位や大きさにより異なる。腫瘍の成長に伴い脳が圧迫され、周囲の中樞神経組織が圧迫され、また腫瘍の浸潤や炎症、浮腫に伴い神経症状が生じ、神経症状が発生した時には腫瘍が大型化していることも多い。イヌの髄膜腫の発生部位の約 90 %は大脳であり、主な神経症状は発作とされ、その発生率は約 96%とされている(*Axlund et al.2002*)。その他の神経症状として、旋回(約 23 %)、歩様異常(約 21 %)などが起こるとされている(*Bageley et al.1999*)。また、上記以外にも失明、異常行動、斜頸および様々な神経症状が発現するとしている(*Yoshikawa et al.2009*)。

髄膜腫の治療は外科手術、RT、化学療法が報告されている。治療の第一選択は外科手術であるが、発生部位によりその難易度は大きく異なるため、完全切除が困難な場合がある。一般的にイヌの髄膜腫の外科的切除は大脳円蓋部(前頭葉、側頭葉、後頭葉および頭頂葉など)に発生した場合については比較的容易とされているが、小脳や脳底部に発生した髄膜腫においては主要な脳血管、脳神経を巻き込んでいる可能性があり、その切除は困難なことが多い。外科手術が困難な場合、外科手術が不完全切除だった場合、またはオーナーが外科手術を希望しなかった場合 RT が適応となる。*Axlund et al. (2002)* は、外科手術で不完全切除だった場合、その後 RT を行うことで RT を行っていない群よりも生存期間が有意に延長されたと報告している(生存期間中央値：16.5 ヶ月)。*Spugnini et al.*

(2000) は、イヌの髄膜腫に対して行われた RT の生存期間中央値は 250 日（約 8 か月）であったと報告している。

イヌの髄膜腫に対する RT による副作用には、脳炎、脳浮腫の悪化、出血の助長、乾性角結膜炎、結膜炎、外耳炎、咽頭粘膜炎、脱毛、毛色の変化など照射範囲における炎症反応および皮膚障害が挙げられる（*Spugnini et al. 2000*；*Yoshikawa et al. 2009*）。しかし、RT 数ヶ月以降に起こる晩発性障害に関する報告の記載はほとんどない。

髄膜腫に対して獣医療において有効性が報告されている化学療法剤は、ヒドロキシウレアである。ヒドロキシウレアは、DNA 合成阻害作用を持ち、髄膜腫細胞のアポトーシスを促進させる代謝拮抗薬である。ヒトの髄膜腫の治療において使用され、その臨床的効果は、髄膜腫の縮小効果は低いが、進行を抑制する可能性が示唆されている。（*Warren et al. 2002*）。イヌではヒドロキシウレアを慢性骨髄性白血病などの治療で使用している（*Nelson and Couto 2011*）。ヒドロキシウレアの副作用として、軽度の骨髄抑制などが起こることが報告されている

（*Nelson and Couto 2011*）。安藝ら（2014）の報告によると、脳底部髄膜腫のイヌにヒドロキシウレアとステロイドのみによる治療を行ったところ、約 15 ヶ月生存したとしている。

イヌの髄膜腫に対する RT とヒドロキシウレアの併用を行った報告はなく、RT 後に CT や MRI 検査を行った報告もほとんどない。そこで、第二章では、イヌの髄膜腫において RT およびヒドロキシウレアの投与後に定期的に観察期間を設け、MRI 検査を行い、神経症状の変化および副作用発現の有無を検討することを目的とした。

## 材料と方法

### 供試動物

日本獣医生命科学大学附属動物医療センターを受診した髄膜腫のイヌ 8 頭(Dog No.1~8)を用いた。各イヌのプロフィールを表 1 に示した。医療センター初診前に示した神経症状は、眼の異常 (n=4)、発作 (n=2)、食欲低下 (n=1)、四肢異常 (n=2)、ふらつき (n=1)、斜頸 (n=1)、徘徊 (n=1)、元気消失 (n=1) であった (表 1)。医療センター初診時の稟告において 8 頭のうち 4 頭で以下の臨床兆候が確認された：発作 (n=1)、ふらつき (n=1)、四肢異常 (n=1)、泡を吹く (n=1) (表 1)。全 8 頭において RT 前に MRI 検査を実施し、MRI 画像上で髄膜腫の診断および発生部位を確認し RT を実施した。

### RT

麻酔導入はプロポフォール (プロポフォール静脈注射 1%;フレゼニウス カービジャパン株式会社) を 4~6mg/kg の濃度で静脈投与し、麻酔維持はイソフルランで行った。RT は 7 頭を第一章と同様の方法である 1 回線量 4Gy、週 3 回(月曜日、水曜日、金曜日)、合計 12 回、合計線量 48Gy で行い、1 頭を 1 回線量 6Gy、週 1 回、合計 6 回、合計線量 36Gy で行った。RT 装置は 4 メガボルトの X 線高電圧直線加速器 (プライマス ミッドエナジー ; 東芝メディアカルシステムズ株式会社) を使用した。照射方向は頭頂部を 0 度とし、0、90、180 及び 270 度の 4 門照射を行い、治療計画は市販のソフトウェア (Xio ; シー・エム・エスジャパン株式会社) を利用した。治療計画では肉眼病変を肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume ; GTV) とし、マージンを 5mm と設定し計画標的体積 (planning target volume ; PTV) とした。イヌは照射部位の頭部を空気の入った



枕で覆い空気を抜くことで固定した後 CT を撮影し（Aquilion PRIME；東芝メディカルシステムズ）位置決めを行なった。

## MRI

MRI の撮影には RT 時の麻酔と同様の方法を用い、Signa3.0T システム（GEヘルスケアジャパン株式会社）で Knee コイルを使用し伏臥位にて撮影した。T2W 画像は矢状および横断像、FLAIR および T1W 画像は横断像の撮影を行なった。造影 T1W では、0.2mL/kg 体重の造影剤ガドジアミド水和物（以下、Gd）（オムニスキャン；第一三共株式会社）の静脈内注射前後において撮影を行った。各シリーズの横断像はスライス厚 2~3mm で撮影した。髄膜腫の病変は T1W 画像上で低~等信号、T2W 画像上で等~高信号、FLAIR 画像上で等~高信号および Gd-T1W 画像上で高信号を示した。これらの MRI 所見に基づき、髄膜腫のサイズの変化や頭蓋内の異常所見を評価した。髄膜腫の出血の有無を評価するために矢状および横断像の T1W、T2W、T2\*W および Gd-T1W 画像をスライスの厚さ 2-3 mm で MRI 撮影を行い評価した。出血は、T2W および T2\*W 画像の髄膜腫領域の低信号および T1W および Gd-T1W 画像の低~等信号によって判断した。中耳炎の有無は T2W および T1W 画像で判断し、中耳炎は鼓室胞内 T2W 画像で等~高信号、T1W 画像では低信号で認められた。

## 内服薬

本研究のイヌ 8 頭全頭において RT 中は、神経症状の軽減、食欲増加、両側中耳炎の治療目的で、プレドニゾロン（1 日 1 回 0.5~1.0 mg/kg）を処方した。また、RT 中の発作予防目的で、抗てんかん薬のレベチラセタム（1 日 3 回 20 mg/kg）、ジアゼパムの坐薬（0.5~2 mg/kg、24 時間で 3 回までの使用）およびゾニサミド（1 日 2 回 5~15 mg/kg）を処方した。RT 後は、全 8 頭に抗がん剤

であるヒドロキシウレア（ハイドレアカプセル 500 mg ブリストル・マイヤーズ・スクイブ株式会社）を処方し、週に 3 回の投与（各週月曜日・水曜日・金曜日、30 mg/kg）とした。抗がん剤の副作用評価のため白血球数および臨床徴候のモニタリングを行った。用量の調節は、白血球数、臨床兆候、身体検査およびイヌの状態により調整し、継続処方した。

#### 経過観察プロトコール

経過観察は RT 前後（RT 前、RT 直後、RT 後 1-3 ヶ月、4-6 ヶ月および 7-12 ヶ月）の 5 つの期間に分け、MRI 検査による異常所見の評価、稟告/身体検査および臨床兆候において評価し RT 後約 3 年まで経過観察を行った。

#### 統計

全てのデータは生データ、平均値±標準偏差（Mean±SD）および中央値で示した。

## 結果

髄膜腫のイヌ 8 頭全てが RT のプロトコルを終了した。発生部位は、脳底部 (n=5)、小脳 (n=1)、脳幹 (n=2) (表 1)であり、外科手術は困難であった。犬種は、キャバリア・キング・チャールズ・スパニエル (n=1)、柴犬 (n=1)、パグ(n=1)、フレンチ・ブルドッグ (n=1)、ミニチュアダックスフンド (n=1)、および雑種 (n=3) であった(表 1)。また、年齢は 9.6 ± 2.3 歳 (平均値±標準偏差) であり、比較的高齢であった(表 1)。

### 神経症状

RT 前後の主な神経症状の変化を表 2 に示した。医療センター初診前全頭は神経症状を示していた。その後、かかりつけの病院や本医療センターで対処療法が行われ、RT 開始時には、4 頭 (No.2、3、7、8) に神経症状の緩和が認められ、残る 4 頭 (No.1、4~6) には神経症状の緩和はみられなかった。RT 後 8 頭のうち 7 頭に神経症状の改善が認められた。その改善した 7 頭のうち 4 頭において神経症状の再発が認められた(表 2)。

### MRI 所見

RT 前後の MRI 所見を表 3、4 に示した。本研究の髄膜腫は T2W 画像にて低~高信号、T1W 画像にて低~等信号、Gd-T1W 画像にて高信号の腫瘤性病変として認められた。腫瘍の縮小は 8 頭のうち 6 頭に認められ、残る 2 頭には変化は認められなかった。腫瘍の再増大は放射線治療後 1 年までに 2 頭、それ以降でさらに 2 頭に認められた。腫瘍内出血は、RT 前に 3 頭に認められ、その所見は RT 後 1 年まで消失することはなかった。中耳炎は、RT 前 8 頭のうち 2 頭において認められ、そのうち 1 頭には改善傾向が認められた。また、RT 後、新たに 2 頭に中

耳炎の所見が認められた。中耳炎が認められた 1 頭において稟告および身体検査により聴力の低下が起きていた（放射線治療後 1-3 ヶ月）。

#### 各イヌの神経症状および MRI 所見の変化

各イヌで RT とヒドロキシウレアの併用による神経症状と MRI 所見の評価を行った。

No.1 のイヌは医療センター初診前に、発作が認められ、RT 開始時流涎がみられた。MRI 所見では、脳底部に T2W 画像にて等~高信号、T1W 画像にて等信号、Gd-T1W 画像にて高信号の腫瘍性病変を認めた。脳溝は不明瞭であり、その他両側中耳炎、脳脊髄液の 2 次性排出障害、頸部脊髄空洞症、キアリ様奇形および腫瘍周囲の炎症が認められた。RT 後には、神経症状の改善がみられ、MRI 所見では、腫瘍の縮小が認められ、腫瘍部位・周囲の炎症および脳脊髄液の 2 次性排出障害は改善されたが、両側中耳炎は著変なかった。RT 後 1-3 ヶ月では、聴力の低下、排泄失敗、声が出ないとの稟告が認められた。MRI 所見では、腫瘍の再増大、RT 障害による脳炎が認められた。RT 後 4-6 ヶ月では、後肢の麻痺が認められ、MRI 所見では、腫瘍は著変なかったものの、RT 障害による脳炎は消失していた。RT 後 7-12 ヶ月では、後肢痙攣が認められた。MRI 所見では、腫瘍の縮小により脳溝は明瞭であったが両側中耳炎は著変なかった。RT 後 1 年半では、徘徊、重度のふらつきが認められた。この時、MRI 検査は行わなかった。放 RT 後 2 年では、認知障害の進行およびふらつきが認められた。死亡は RT 後約 750 日で確認され、認知障害の悪化によるものと考えられた。

No.2 のイヌは医療センター初診前に、眼振、斜頸および食欲低下が認められ、RT 開始前にはプレドニゾロン（1 日 1 回 0.5 mg/kg）、レベチラセタム（1 日 3 回 20 mg/kg）、およびゾニサミド（1 日 2 回 5 mg/kg）の処方により臨床兆候の改善がみられた。MRI 所見では、脳幹に T2W 画像にて低~高信号、T1W 画

像にて低～等信号、Gd-T1W 画像にて高信号の腫瘍性病変を認め、腫瘍内出血および小脳ヘルニアがみられた。RT 直後には、ふらつき、尾が上がらないというような神経症状が認められた。MRI 所見では、腫瘍内出血および腫瘍の縮小が認められた。RT 後 1-3 ヶ月では、神経症状が消失し、MRI 所見では、腫瘍の縮小および大脳微小点状出血が認められた。RT 後 4-6 ヶ月では、左斜頸が認められた。MRI 所見では、腫瘍は縮小したまま維持されていたが、腫瘍内出血は拡大が認められた。RT 後 7-12 ヶ月では、神経症状は認められず、MRI 所見では、さらなる腫瘍内出血の拡大が認められた。RT 後 1 年半では、嚥下障害、左旋回、視力・聴力の低下が認められた。この時、MRI 検査は行わなかった。RT 後 2 年では、後弓反張様姿勢、眼振が認められた。この時も、MRI 検査は行わなかった。RT 後 2 年半では、起立困難、多尿、全身の脱毛、眼振および左顔面脱毛・発赤が認められた。MRI 所見では、RT 前程度に腫瘍は再増大しており、重度の脳萎縮および中程度の脳浮腫が認められ、RT 後約 1020 日で死亡した。ヒドロキシウレア投与の副作用は最後まで認められなかった。

No.3 のイヌは医療センター初診前に、発作が認められ、RT 開始前にはプレドニゾン（1 日 1 回 0.5 mg/kg）、およびゾニサミド（1 日 2 回 5 mg/kg）の処方にて神経症状の緩和が認められた。MRI 所見では、脳底部に T2W 画像にて低～高信号、T1W 画像にて低～等信号、Gd-T1W 画像にて高信号の腫瘍性病変を認め、腫瘍内出血がみられた。RT 以降、神経症状の再発は認められなかった。RT 後、1-3 ヶ月、4-6 ヶ月および 7-12 ヶ月の MRI 所見では、継続して腫瘍内出血が認められ、腫瘍の変化は認められなかった。RT 約 990 日経過しているが生存を確認している。

No.4 のイヌは医療センター初診前に、元気消失、徘徊および四肢姿勢反応低下が認められ、RT 開始前にはレベチラセタム（1 日 3 回 20 mg/kg）およびゾニサミド（1 日 2 回 5 mg/kg）の処方では神経症状は緩和されず、発作およびふら

つきが認められた。MRI 所見では、脳幹部に T2W 画像にて等~高信号、T1W 画像にて低~等信号、Gd-T1W 画像にて低~高信号の嚢胞形成性の腫瘍性病変を認めた。また、脳溝は不明瞭であり脳圧の亢進が示唆された。RT 後では、神経症状の改善が認められた。MRI 検査では、腫瘍に変化は認められなかったが脳溝は明瞭化していた。RT 後 1-3 ヶ月では、神経症状が認められず、腫瘍の縮小が認められた。RT 後 4-6 ヶ月では、多飲多尿が認められ、MRI 検査では、腫瘍の縮小が認められた。RT 後 7-12 ヶ月では、くしゃみが続く、多尿という稟告を得た。MRI 所見では、腫瘍の縮小および軽度の中耳炎が認められた。RT 後 1 年半では、神経症状が認められず、MRI 検査では、脳萎縮、グリオシスおよび腫瘍の縮小維持が認められた。RT 後 2 年では、外耳炎、聴力なし、右斜頸およびふらつきのような神経症状が認められた。MRI 所見では、腫瘍の再増大はみられなかったが脳萎縮、グリオシスといった脳の老化がみられ、右耳には中耳炎が認められた。RT 後 2 年半には神経症状は認めず、MRI 所見では、脳萎縮、グリオシス、腫瘍の再増大が認められた。RT 後約 1020 日経過しているが、生存を確認している。

No.5 のイヌは医療センター初診前、後肢の震えおよび盲目が認められたが、RT 開始前にはプレドニゾロン（1 日 1 回 0.5~1.0 mg/kg）およびレベチラセタム（1 日 3 回 20 mg/kg）の処方では神経症状は緩和されず、下半身の震えが認められた。MRI 所見では、脳底部に T2W 画像にて低~高信号、T1W 画像にて低~等信号、Gd-T1W 画像にて高信号の腫瘍性病変を認め、腫瘍内出血がみられ、脳溝は不明瞭であり脳圧亢進が示唆された。RT 後は神経症状の改善が認められた。MRI 所見では、腫瘍に変化はなく、腫瘍内出血の吸収、脳溝不明瞭、腫瘍周囲の炎症・浮腫軽減が認められた。RT 後 1-3 ヶ月では、神経症状は認められず、MRI 所見では、腫瘍に変化はなく、腫瘍内・周囲の出血および脳溝不明瞭が認められた。RT 後 4-6 ヶ月では、食事時間延長および嗜好性の変化が認められた。

MRI 所見では、RT 後 1-3 ヶ月より拡大した腫瘍内出血がみられ、脳溝はやや不明瞭、腫瘍部位の炎症・浮腫所見、腫瘍の造影剤による増強の低下が認められた。RT 後 7-12 ヶ月では、尿漏れおよび脱毛が認められた。MRI 所見では、RT 後 4-6 ヶ月より拡大した腫瘍内出血、腫瘍周囲の炎症軽減所見が認められ、腫瘍に変化はみられなかった。RT 後 1 年半では、発作、震え、流延および失禁が認められた。MRI 所見では、腫瘍に変化は認められなかったが、左前頭葉脳底部に新たな腫瘍が認められた。放射線治療後約 900 日経過しているが、生存を確認している。

No.6 のイヌは医療センター初診前に、ふらつきが認められたが、RT 開始前にはプレドニゾロン（1 日 1 回 0.5mg/kg）の処方では緩和されず、起立困難であった。MRI 所見では、延髄～小脳に T2W 画像にて等～高信号、T1W 画像にて低～等信号、Gd-T1W 画像にて低～高信号の嚢胞形成性の腫瘍性病変を認め、その他両側中耳炎がみられた。RT 後では、神経症状の改善が認められ、MRI 所見では腫瘍に変化は認められなかった。RT 後 1-3 ヶ月では、ふらつきおよび全身の震えの神経症状の再発が認められた。MRI 所見では、腫瘍内出血および腫瘍の縮小が認められた。RT 後 4-6 ヶ月では、四肢の異常および震えが認められた。MRI 所見では、腫瘍の縮小が認められたが、脊髄に造影剤にて増強される病変を少なくとも 5 ヶ所認められ、髄膜腫の転移を疑った。RT 後 7-12 ヶ月では、尿漏れ、四肢の異常、寝たきり状態となった。この時、MRI 検査は行わなかった。RT 後 1 年半では、食欲廃絶、飲水なし、口臭および黒色下痢が認められた。この時、MRI 検査は行わなかった。RT 後約 510 日で死亡した。

No.7 のイヌは医療センター初診前に、瞳孔不同が認められ、RT 開始前にはプレドニゾロン（1 日 1 回 0.5mg/kg）、レベチラセタム（1 日 3 回 20 mg/kg）およびゾニサミド（1 日 2 回 5mg/kg）の処方により神経症状の緩和が認められた。MRI 所見では、脳底部に T2W 画像にて等～高信号、T1W 画像にて低～等信号、

Gd-T1W 画像にて低~高信号の嚢胞形成性の腫瘤性病変を認め、脳溝は明瞭であった。RT 後では、神経症状が消失し、MRI 所見では、脳溝明瞭、腫瘍内出血および腫瘍の縮小が認められた。RT 後 1-3 ヶ月では、眼瞼の痙攣の神経症状の再発が認められた。MRI 所見では、腫瘍の変化はみられなかった。RT 後 4-6 ヶ月では、継続して眼瞼痙攣が認められた。MRI 所見では、腫瘍の変化はみられなかった。放射線治療後 7-12 ヶ月では、眼瞼痙攣が続いていた。MRI 所見では、軽度中耳炎および腫瘍の増大が認められた。RT 後 1 年半では、眼瞼痙攣が続いており、MRI 所見では、軽度中耳炎および腫瘍の増大が認められた。RT 後 2 年では、神経症状は認められず、MRI 所見では、左側中耳炎および腫瘍は RT 後 1 年半時の大きさのまま維持されていた。RT 後 2 年半では、眼瞼痙攣が続いており、MRI 所見では、腫瘍の増大、炎症および浮腫が認められた。RT 後約 990 日経過しているが、生存を確認している。

No.8 のイヌは、医療センター初診前に右側瞳孔の散大が認められ、RT 開始前にはプレドニゾロン（1 日 1 回 0.5 mg/kg）およびレベチラセタム（1 日 3 回 20 mg/kg）の処方により神経症状の緩和が認められた。MRI 所見では、脳底部に T2W 画像にて等~高信号、T1W 画像にて等信号、Gd-T1W 画像にて高信号の腫瘤性病変を認め、脳溝は明瞭であった。RT 後では、神経症状は認められず、MRI 所見では、腫瘍の縮小が認められた。RT 後 1-3 ヶ月では、食欲のムラが認められ、MRI 所見では、脳溝は明瞭であり、腫瘍の縮小が認められた。RT 後 4-6 ヶ月では、食欲のムラは継続してみられ、MRI 所見では腫瘍周囲の炎症がみられたが、腫瘍の大きさに変化は認められなかった。RT 後 7-12 ヶ月では、神経症状が認められず、MRI 所見に変化は認められなかった。RT 後 1 年半では、神経症状が認められず、MRI 所見では、右大脳に炎症および点状出血がみられたが、腫瘍の大きさに変化は認められなかった。RT 後 2 年では、多飲多尿が認めら



れ、MRI 所見では、腫瘍の大きさに変化は認められなかった。RT 後約 870 日経過しているが、生存を確認している。

#### 内服

RT 後に全 8 頭に抗がん剤であるヒドロキシウレアを処方した。ヒドロキシウレアの投薬期間は No. 5~7 は RT 後 1 年~1 年半 (12~18 ヶ月)、No. 1, 2 は RT 後 2 年、最長で No. 3, 4, 8 に RT 後 2 年半 (30 ヶ月) 継続して処方を行った。また、抗てんかん薬は継続処方とした。RT 後に発作はみられなかった。ヒドロキシウレアの副作用は全頭において認められなかった。

#### 生存期間

本研究の平均生存期間は約 950 日であった。また、1 頭は約 1000 日生存していることを確認している。8 頭のうち 3 頭 (No.1、2、6) は RT 後 750、1020、510 日において死亡が確認され、死因は剖検を行っておらず特定できなかった。

## 考察

髄膜腫は大型犬および長頭種に好発する傾向にあると海外では報告されているが、日本で行われた本研究では、小型～中型のイヌでの発生が多かった(*Braund et al.1986;Koestner et al.2002;Adamo et al.2004*)。日本では大型犬は少なく小型犬を飼う傾向があるため、報告されている髄膜腫の好発犬種と違いが生じたと考えられる。罹患年齢は7歳以上において多く見られると報告されているが、本研究では9.6±2.3歳(平均値±標準偏差)と比較的高齢であり報告と相違なかった(*Braund et al.1986;Koestner et al.2002;Adamo et al.2004*)。

本研究における発生部位は脳底部が5頭、脳幹部が3頭といずれも外科手術が困難な場所であり、これまで報告されている発生部位と同様であった。

MRIでは腫瘍は脳実質外の充実性腫瘍性病変として認められ、T2W画像では等～高信号、T1W画像では低～等信号、Gd-T1W画像では高信号に認められると報告されており(*Graham et al.1998;Polizopoulou et al.2004*)、本研究では腫瘍内出血のみられるT2W画像で低～高信号であったがT1W、Gd-T1W画像では過去の報告と同様の所見であった。

本研究のイヌ8頭は全頭医療センター初診前に神経症状を有していた。この神経症状はRT後7頭に改善がみられた。*Bley et al. (2005)*は、髄膜腫のイヌの85%がRT後3週間までに神経症状が改善したと報告している。本研究からも神経症状の改善にRTが有効的であることが示唆された。しかし、神経症状はその後半数で再発していることから神経症状の改善は一時的である可能性がある。

MRI所見において腫瘍内出血がRT前後で8頭のうち5頭で認められた。*Paula et al. (2010)*の報告では、神経症状を呈しMRI検査にて髄膜腫と診断された犬において、腫瘍内出血がみられたとしている。また、*Griffin et al. (2014)*は、髄膜腫に対するRT後に神経症状の再発がみられ、予後不良のために安楽死

をしたイヌにおける剖検で、髄膜腫の中心部の壊死と出血を確認している。しかしながら RT 後に定期的に MRI を撮影し腫瘍内出血を確認した報告はこれまでにない。本研究より髄膜腫に対する RT は放射線障害として腫瘍内出血を引き起こす可能性が示唆されたが、8 頭中 3 頭は RT 前から腫瘍内出血が認められており、この 3 頭においては MRI における腫瘍内出血所見が消失することはなかった。本研究結果より、神経症状の再発がイヌの髄膜腫における腫瘍内出血と関連している可能性が推察された。また、神経症状の発生は、腫瘍による脳の圧迫に伴う頭蓋内圧の上昇に関連して起こるとされているため(*Schultheiss et al.1995;Yoshikawa et al.2009*)、同じ発生部位によっても神経症状の発生に違いが起こりうると考えられた。

ヒドロキシウレアは、ヒトの髄膜腫において使用される抗がん剤であり、獣医療においてヒドロキシウレアの効果に関する報告は少ない。本研究では RT とヒドロキシウレアの併用効果を検討するため RT 後 3 ヶ月以内に 8 頭全頭にヒドロキシウレアの投与を行った。イヌの髄膜腫の治療において RT にヒドロキシウレアを併用した報告はない。本研究の結果より、8 頭のうち 6 頭が RT 後および RT 後 1-3 ヶ月で腫瘍の縮小が MRI 所見において認められた。しかし、本研究では RT 後すぐにヒドロキシウレアを処方し治療を開始したために、腫瘍の縮小が RT による効果なのか、ヒドロキシウレアによる効果なのか判断できなかった。また、長期間ヒドロキシウレアの投薬を続けても、重篤な副作用は認められなかった。

イヌの髄膜腫の予後に関する報告はいくつか存在する。Foster et al. (1988)は未治療の髄膜腫のイヌの平均生存期間は約 75 日と報告している。また、緩和治療としてステロイドおよび抗けいれん薬を使用したイヌの髄膜腫の平均生存期間は 59~81 日と報告している。(Turrel et al.1984;Larue et al.2001)。Axlund et al. (2002)は外科手術のみを行った髄膜腫のイヌの平均生存期間は 210 日 (7 ヶ

月)であり、外科手術後の RT と併用した場合平均生存期間が約 495 日 (16.5 ヶ月) と延長したと報告している。Spugnini et al. (2000) の報告では、RT 単独では生存期間の中央値は約 250 日であったとしている。安藝ら (2014) は、抗てんかん薬と抗がん剤であるヒドロキシウレアによる化学療法を行った生存期間は約 15 ヶ月 (450 日) であったと報告している。これらの報告と比較して、本研究において RT とヒドロキシウレアを併用したイヌの髄膜腫の生存期間は最低でも約 500 日を超え、8 頭中 6 頭は約 870 日を過ぎて生存していることを確認しており、そのうちの 2 頭は約 1000 日を過ぎて生存していることを確認している。よって RT とヒドロキシウレアの併用は生存期間が延長される可能性が推察された。

一般的に髄膜腫は他の頭蓋内腫瘍と比べて成長速度が遅いため、RT による効果も緩やかである可能性が考えられる。本研究より RT とヒドロキシウレアを併用しこれまでの報告よりも生存期間の延長が認められた。よって本研究から外科手術が困難なイヌの髄膜腫に対する RT とヒドロキシウレアの併用は効果的であると推察される。

オーナーへのインフォームとして特に脳圧が亢進している症例に対しては RT に伴う麻酔のリスクが高いこと、RT により髄膜腫は縮小するが神経症状の改善は一時的である可能性があることを伝える必要がある。また、抗がん剤であるヒドロキシウレアは経口投与後排泄物の取り扱い、暴露には注意が必要なことを事前に伝える必要がある。

## 小括

第二章の目的は、イヌの髄膜腫に対する RT とヒドロキシウレアの併用の効果および副作用を調べることであった。そのために RT 後にヒドロキシウレアを投与し MRI 検査を定期的に行い、神経症状および MRI 所見の変化を観察した。MRI にて髄膜種と診断した全 8 頭中 7 頭のイヌに 4 週間 RT(総線量 48Gy、1 回線量 4Gy)を、残る 1 頭に 6 週間 RT(総線量 36Gy、1 回線量 6Gy)を実施した。RT とヒドロキシウレアの併用の効果と副作用を調べるため、臨床兆候、生存期間および MRI 所見を RT 前後で比較した。

RT 前に神経症状を示した 4 頭のイヌのうち 1 頭で神経症状は完全に消失し、残る 3 頭のイヌは神経症状の改善は一時的であった。神経症状を繰り返した 3 頭のイヌは MRI 検査にて 1 頭に腫瘍の増大、1 頭に脊髄転移、1 頭に腫瘍内出血が認められた。RT 前に神経症状を示さなかった 4 頭のイヌのうち 3 頭は神経症状の発現が認められ、そのうち 2 頭のイヌに腫瘍内出血が認められた。残りの 1 頭のイヌは RT 前後で臨床兆候の変化はなかった。

生存期間は最低でも約 500 日を超え、平均生存期間は約 900 日であった。

結論として RT とヒドロキシウレアの併用はこれまでの報告よりも生存期間の延長が認められ、重篤な副作用も認められなかったことから効果的な治療ではあるが神経症状の再発は比較的高く、腫瘍内出血の発生と関連があることが考えられた。

表および図

表 1 髄膜腫のイヌにおける供試動物のプロフィール

No	犬種	体重 (kg)	年齢	性別	発生部位	放射線総線量 (Gy)	初診前の臨床兆候	初診時の臨床兆候
1	キャバリア・キング・チャールズ・スパニエル	6.2	10歳7ヶ月	未去勢雄	脳底部～右側頭葉	36	発作	流涎
2	柴犬	12	13歳4ヶ月	未去勢雄	脳幹部	48	眼振、食欲低下、斜頸、	-
3	バグ	10.9	10歳11ヶ月	未去勢雄	脳底部	48	発作	-
4	ミニチュア・ダックスフンド	5.8	11歳1ヶ月	避妊雌	脳幹部	48	徘徊、四肢姿勢反応の低下、元氣消失	発作、ふらつき
5	フレンチ・ブルドック	9.6	6歳7ヶ月	避妊雌	脳底部	48	盲目、後肢の震え	盲目、後肢の震え
6	雑種	5.7	7歳3ヶ月	去勢雄	小脳	48	ふらつき	起立困難
7	雑種	8.6	8歳3ヶ月	避妊雌	脳底部	48	瞳孔不動	-
8	雑種	9	8歳8ヶ月	去勢雄	脳底部	48	瞳孔散大	-

—…記載なし

表 2 髄膜腫のイヌにおける RT とハイドレアの併用の臨床兆候

No	放射線治療前	治療後	治療後1~3ヶ月	治療後4~6ヶ月	治療後7~12ヶ月
1	流涎	—	聴力の低下、排泄失敗、声が出ない	後肢麻痺	後肢の痙攣
2	-	ふらつき、尾が上がらない	-	左斜頸	-
3	-	-	-	-	-
4	発作、ふらつき	-	-	多飲多尿	多尿、逆くしゃみ
5	下半身の震え	-	-	嗜好の変化、食事時間の変化	排泄失敗、脱毛
6	起立困難	-	全身の震え	後肢麻痺、震え	尿もれ、震え、起立困難
7	-	-	眼瞼痙攣	眼瞼痙攣	眼瞼痙攣
8	-	-	食欲のムラ	食欲のムラ	#

—…記載なし、#記載実施なし

表 3 髄膜腫のイヌにおける RT とヒドロキシウレアの併用前後の MRI 所見

No	放射線治療前	治療後	治療後1~3ヶ月	治療後4~6ヶ月	治療後7~12ヶ月
1	脳溝不明瞭、両側中耳炎、2時性排泄障害、頸部脊髓空洞症、腫瘍周囲炎症	脳溝不明瞭、腫瘍縮小、両側中耳炎、腫瘍部炎症改善	腫瘍増大、放射線障害による脳炎	腫瘍著変なし、放射線障害所見消失	腫瘍縮小、脳溝明瞭、両側中耳炎
2	腫瘍内出血、小脳ヘルニア	腫瘍縮小、腫瘍内出血、	腫瘍著変なし、大脳微小点状出血	腫瘍縮小、大脳微小点状出血、腫瘍内出血拡大	腫瘍縮小、大脳微小点状出血、腫瘍内出血拡大
3	腫瘍内出血、脳溝明瞭	腫瘍内出血、脳溝明瞭、腫瘍著変なし	腫瘍内出血、脳溝明瞭、腫瘍著変なし	腫瘍内出血、脳溝明瞭、腫瘍著変なし	腫瘍内出血、脳溝明瞭、腫瘍著変なし
4	脳溝不明瞭、	脳溝明瞭、腫瘍著変なし	脳溝明瞭、腫瘍縮小	脳溝明瞭、腫瘍縮小	脳溝明瞭、腫瘍縮小、右中耳炎
5	腫瘍内出血、脳溝不明瞭	腫瘍内出血、脳溝不明瞭、腫瘍周囲の炎症、腫瘍著変なし	腫瘍内出血、脳溝不明瞭、腫瘍周囲の炎症、腫瘍著変なし	腫瘍内出血、脳溝不明瞭、腫瘍周囲の炎症、腫瘍著変なし	腫瘍内出血、脳溝不明瞭、腫瘍周囲の炎症、腫瘍著変なし
6	両側中耳炎	脳溝明瞭、腫瘍著変なし	脳溝明瞭、腫瘍縮小	脳溝明瞭、腫瘍縮小、脊髄転移	-
7	脳溝明瞭	腫瘍内出血、脳溝明瞭、腫瘍縮小	腫瘍内出血、脳溝明瞭、腫瘍著変なし	腫瘍内出血、脳溝明瞭、腫瘍著変なし	腫瘍内出血、脳溝明瞭、腫瘍増大、中耳炎
8	脳溝明瞭、脳室左右差	脳溝明瞭、腫瘍縮小	脳溝明瞭、腫瘍周囲の炎症、腫瘍著変なし	脳溝明瞭、腫瘍周囲の炎症、腫瘍著変なし	脳溝明瞭、腫瘍周囲の炎症、腫瘍著変なし

—…記載なし

表 4 髄膜腫のイヌにおける RT 前の MRI 所見

No	T2W画像	T1W画像	Gd-T1W画像
1	等~高信号	等信号	高信号
2	低~高信号	低~等信号	高信号
3	低~高信号	低~等信号	高信号
4	等~高信号	低~等信号	低~高信号
5	低~高信号	低~等信号	高信号
6	等~高信号	低~等信号	低~高信号
7	等~高信号	低~等信号	低~高信号
8	等~高信号	等信号	高信号



### 第三章

## ネコの先端巨大症に対する放射線治療の効果と副作用

## 緒言

ネコのインスリン抵抗性は 1kg 当りに 1.5 単位以上のインスリンを必要とする持続的な血清高血糖と定義される。ネコにおいて著しいインスリン抵抗を示す糖尿病の原因の多くは先端巨大症あるいは副腎皮質機能亢進症である。ネコの先端巨大症は下垂体腫瘍から GH が過剰に産生されることにより引き起こされる。IGF-1 は肝臓で産生され GH により刺激される。GH および IGF-1 はインスリン受容体と競合することによりインスリン抵抗性を誘発する。ネコの先端巨大症に対する治療は多くの報告があり、RT は効果的であることが知られている。第三章では一頭のネコの先端巨大症に対する RT の効果と副作用を調べるため RT 前後の MRI 検査を定期的に行い、効果判定として下垂体腫瘍の大きさの変化、臨床兆候、血清 GH、血清 IGF-1、食前の血清血糖値およびインスリン必要量を調べた。さらに死亡後に剖検を行い RT の副作用の発現の有無、膵臓の変化の検討することを目的とした。

## 材料と方法

### 動物

12歳齢のネコ（去勢雄、MIX、体重 4.75kg）が-26病日に地元の動物病院を受診した。ネコは食欲不振、沈鬱、衰弱が認められた。さらに検査および触診にて頭部と四肢は腫大が認められた。腹部超音波検査では肝臓の腫大がみられた以外は異常な所見は認められなかった。心エコー検査では心臓の異常は認められなかった。血液生化学検査では高血糖(412 mg/dl)、高脂血症(1,098 mg/dl)が認められ、血清糖化アルブミンは 21%と糖尿病と診断された(Mori et al.2009)。尿検査では尿比重が高く(>1.050)、尿中には高濃度のケトンおよび尿糖が認められた。静脈血ガス分析では pH は 7.29 と酸性で炭酸濃度は 12.5 mmol/l (GEM Premier 3000 Blood Gas Analyzer, IMI Co., Ltd., Saitama, Japan)であった。ネコは臨床兆候、血液および尿検査よりケトアシドーシスと診断された。すぐにインスリン(Lantus, Sanofi Aventis, Tokyo, Japan)療法が開始され、1日2回4単位/kgから徐々に増やしても高血糖は治らず、インスリンの投与量は家庭で血糖値をモニターしながら1日2回20単位/kgに徐々に増やしていった(図4)。

第1病日、ネコは重度のインスリン抵抗性の精査のため、日本大学動物病院(藤沢、日本)を紹介受診した。身体検査所見は体重 5.3kg、体温 38.8°C、心拍数 168回/分であった。CBC 検査、血清生化学検査結果を表1に示した。重度のインスリン抵抗性の鑑別診断として先端巨大症あるいは副腎皮質機能亢進症が挙げられた。ACTH 刺激試験が行われ血清コルチゾール値は ACTH 刺激前(9.38  $\mu$ g/dl)刺激後(11.0  $\mu$ g/dl)ともに正常範囲内であった (IMMULITE 1000, Mitsubishi Chemical Medience Corp., Tokyo, Japan)。また、腹部超音波検査所見で両側副腎の異常がみられなかったことから副腎皮質機能亢進症を除外した。血清 GH 濃度は 23 ng/ml であり参考値は 0.5~3.0ng/ml であった(FUJIFILM モノリス

社)(化学ルミネセンス酵素免疫測定方法を用いて IMMULITE 1000 にて測定)。血清 IGF-1 濃度は 651nm であり基準範囲は平均 48.14、標準偏差は 25.26；n=15 であった(FUJIFILM モノリス社)(免疫放射線測定法キットを用いてガンマカウンターにて測定)。GH および IGF-1 が顕著に上昇していることから、重度のインスリン抵抗性は先端巨大症が原因と診断した。

## MRI

下垂体の大きさを調べるために第 1 病日に MRI を撮影した(1.5-T EXCELART Vantage, Toshiba Medical Systems Corp., Otawara, Japan)。MRI の撮影は Knee コイルを使用し伏臥位にて撮影した。MRI 所見では下垂体高は 8mm と腫大しており(図 2A、2B)、頭蓋内にその他異常所見が認められなかったことから先端巨大症による糖尿病と確定診断した。

## RT

ネコはインスリン抵抗性を改善させるために下垂体腫瘍に対する RT を実施した。RT 装置は 4 メガボルトの X 線高電圧直線加速器 (プライマス ミッドエナジー；東芝メディアカルシステムズ株式会社) を使用した。ネコは頭部を歯型で、体幹部を空気枕で固定し、CT (Aquilion 16；東芝メディカルシステムズ) を撮影した後位置決めを行なった。治療計画は市販のソフトウェア (Xio；シー・エム・エスジャパン株式会社) を利用した。治療計画では肉眼病変を GTV とし、マージンを 5mm と設定し PTV とした。リスク臓器に対する線量分布は以下の通りである。平均の脳線量は 20Gy 以下、V20Gy および V50% はそれぞれ 35、30% であった。また、下垂体 95% の線量 D95 は 48Gy であった。RT は 0、180 および 270 度の 3 門照射で実施された。RT 装置は 10mm のマルチリーフコリメータを備えており、下垂体と隣接する正常な脳を防護するために用いられた。RT

のプロトコールは1回線量4Gy、週3回(月曜日、水曜日、金曜日)、合計12回で行った。GTVに対する最小線量、最大線量および平均線量はそれぞれ46.6Gy、48.13Gy および 47.7Gy である。治療計画通りの位置を確認するためにRT1回目および6回目にRT装置を用いてリニアックグラフィックを撮影した。

## 結果

RT 後血清血糖値、インスリン要求量および血清糖化アルブミン濃度が徐々に減少した(図 3)。また、血清 GH および IGF-1 濃度も徐々に減少した(図 4)。

216 病日の MRI 検査では、下垂体高は 5mm と縮小が認められた(図 2C、2D)。420 病日には血清血糖値が正常になり、インスリンの投与は必要なくなった(図 3)。しかし 635 病日に血清血糖値が 237mg/dl と再び高値となったためインスリンの投与を再開した。また、血清 GH 濃度は 359、574、847、1065、1157、1218 病日で基準範囲まで減少した。RT 期間中 RT による急性障害は認められなかった。しかし、RT 後 1065 日 MRI 検査で晩発性障害である中耳炎が左側に認められ、下垂体高は 8mm と再増大が認められた。1096 病日には血清血糖値を 300mg/dl 未満に維持するためにインスリン要求量は 6.7 単位/kg、1 日 2 回の投与を必要とし、糖尿病と重度のインスリン抵抗性が再発した。インスリン抵抗性の明らかな原因が血液および腹部超音波検査で認められなかったため、インスリン抵抗性の再発は下垂体腫瘍の増大が原因と考え、1201 病日に 2 回目の RT を行なった。2 回目の RT のプロトコールは以前に記述した同じ装置を使って 1 回線量 6Gy、週 1 回、合計 4 回で行った。2 回目の RT 後は血清血糖値が正常化され、インスリンの投与はネコが死亡するまで必要なかった。さらに 1307 病日の MRI 検査では下垂体高は 5.6mm と縮小が認められた。しかし約 1350 病日にネコは食欲不振、嘔吐、下痢、無気力、運動失調を示した。この臨床兆候は内服治療にて改善することなく体重減少、持続性の下痢、瞳孔不動、頻呼吸で 1379 病日に死亡し、同日剖検を行なった。脳の肉眼的異常所見は認められなかったが、腸間膜、肝門、浅頸、縦隔リンパ節の腫大が認められた。下垂体腫瘍細胞は好酸性に富んだ細胞質で小さい、丸い、濃色の核をもっていた(図 5A)。免疫組織化学検査ではほとんどの腫瘍細胞はクロモグラニン A、シナプトフィジンおよび GH

が陽性(図 5B)であり、ACTH、FSH、LH、TSH は陰性を示した。病理組織診断では脳に異常所見は認められなかった。また、膵臓腺房細胞は正常であり、膵島細胞は過形成の広がり認められた(図 5C)。肝臓、脾臓、空腸、回腸、腸間膜、肝門、膵臓、浅頸、縦隔リンパ節は大細胞性(高悪性度)消化器型リンパ腫であり、これが死因と考えられた。

## 考察

本研究では血清 GH および IGF-1 濃度が高く下垂体が腫大していることから先端巨大症と診断した(*Elliotto et al.2007; Norman et al.2009; Feldman et al.2015*)。過剰な GH 分泌は IGF-1 の産生を刺激し重篤なインスリン抵抗性を示す。また、IGF-1 の分泌は先の 24 時間の GH 産生を反映すると考えられている(*Peacey et al.2001*)。いくつかの研究ではネコの先端巨大症に対して RT を行ない GH 濃度が下がったと報告し(*Goossens et al.1998; Feldman et al.2015*)、本研究の最初の RT 後の結果と類似している。しかしインスリンの投与を再び開始した後の検査時には GH 濃度の上昇は観察されなかった(847、1065、1157、1218 病日)。本研究では血清 GH 濃度を 1 回の測定で評価したが、GH の分泌はパルス状で *Feldman et al. (2015)* は GH 濃度を測定するために 10 分間隔で 3~5 回のサンプルを集めることを推奨している。従ってインスリンの投与を開始した 635 病日以降に GH 濃度に変化しなかったのは、GH のパルス状分泌により変化が認められなかった可能性がある。

*Feldman et al. (2015)* は IGF-1 の分泌はパルス状ではなく、その濃度は 1 日を通して安定していると報告している。よって IGF-1 濃度は先端巨大症を診断するために最初に測定すべきである。本研究では血清 IGF-1 濃度は最初の RT 後徐々に減少した。しかし *Littler et al. (2006)* は IGF-1 濃度が RT 後 6 ヶ月および 10 ヶ月に高いままであったと報告している。さらに *Dunning et al. (2009)* は RT 前後の IGF-1 濃度と血糖管理のマーカーであるフルクトサミンの相関性がなかったことから、IGF-1 濃度の変化は血糖値コントロールの改善を反映していないと報告している。従って糖尿病改善の予測因子として、RT 後に IGF-1 濃度を測定することの有用性は確率されていない (*Feldman et al.2015*)。よって血清 IGF-1 濃度は



先端巨大症と診断するために最初に測定すべき検査であり、IGF-1 濃度は RT 後の血糖コントロールと必ずしも一致しないことが考えられる。

ネコの先端巨大症に対する RT の方法は様々ある (*Little et al. 2006*, *Mayer et al. 2006*)。Peterson et al. (1990) は 2 頭の先端巨大症に対して RT (Co-60) を総線量 48Gy で行なったと報告している。Goossens et al. (1998) は 3 頭の下垂体腫瘍の先端巨大症に対して 1 回線量 4Gy、総線量 48Gy の RT (Co-60) を行なったと報告している。また、Kaser-Hotz et al. (2002) は、2 頭の下垂体腫瘍の先端巨大症のネコに対して 1 回線量 3.5Gy、合計回数 11 回の総線量 38.5Gy、合計回数 12 回、総線量 42Gy の RT を行なったと報告している。Brearley et al. (2006) は 12 頭の下垂体腫瘍のネコに対して高電圧治療装置を用いて週 1 回の総線量 37Gy の低分割照射を行なったことを報告している。Sellon et al. (2009) は 11 頭の下垂体腫瘍のネコに 1 回線量 15 または 20Gy の定位放射線療法を実施したことを報告している。本研究では Goossens et al. (1998) のプロトコルを参考に、1 回線量 4Gy、総線量 48Gy で高電圧治療装置を用いて実施した。最初の RT から 3 年を超えて下垂体腫瘍の再増大が認められなかったため、本研究における RT のプロトコルは有効かつ適切であると考えられる。しかしネコの下垂体腫瘍に対する RT の最適なプロトコルはさらなる研究が必要である。

本研究では再照射を第 1201 病日に行なった。ヒトの研究では下垂体腺腫および脳原発腫瘍に対する再照射のプロトコルがいくつか報告されている (*Schoenthaler et al. 1992*; *Veninga et al. 2001*; *Verma et al. 2014*)。Dunning et al. (2009) は 3 頭のイヌに下垂体腫瘍が再増大したあるいは縮小がみられなかったことから再照射を行っている。その研究では再照射のプロトコルは 1 回線量 3Gy、総線量 18、21、27Gy を 3~4 週かけて実施している。本研究ではネコの年齢および状態、オーナーの事情、再照射であることを考慮し 1 回線量 6Gy、週 1 回照射、総線量 24Gy とした。増大した下垂体腫瘍に対する再照射では 1 回線量を 4Gy 以

上にすることで効果が期待できると考えたからである。しかしながら最初の RT の正常な脳組織への障害および晩発障害を考慮すると、再照射時には1回線量を 4Gy 以下にするべきであったとも考えられる。これまでに再増大した先端巨大症のネコに対して、3年もの間隔を開けて再照射した報告はない。死亡後に剖検した結果では、脳および下垂体に重篤な放射線障害は観察されなかった。しかし本研究のネコは再照射後比較的早くリンパ腫が原因で死亡した。もし本研究のネコがさらに長く生きたならば脳組織への再照射による放射線障害が起きていたかもしれない。従ってネコの再増大した下垂体腫瘍に対する再照射のプロトコールはさらなる議論が必要である。

本研究のネコは先端巨大症および糖尿病とは関係なく消化器型リンパ腫が原因で 1397 病日に亡くなった。下垂体腫瘍は GH 産生性下垂体腺腫と診断された。その病理結果は、下垂体切除の治療を受け、その後病理検査を行った報告と部分的に一致した(Blois et al.2008 ;Meij et al.2010)。驚くべきことに先端巨大症による著しいインスリン抵抗は膵島の過形成を引き起こしたが、膵臓の  $\beta$  細胞に不可逆的な損傷は与えなかった。O'Brien et al. (2002) は糖尿病のネコの一般的な病理所見の 90%以上は膵臓の  $\beta$  細胞の障害と膵島のアミロイド症であると報告している。本研究における先端巨大症のネコでは、RT 後膵臓の  $\beta$  細胞の機能が正常あるいは亢進したことでインスリン投与からの離脱が実現したと考えられる。しかし膵臓の  $\beta$  細胞の障害が何故起らなかったかはさらなる研究が必要である。

結論として本研究は再照射をしたことで先端巨大症の糖尿病のネコを長期間良好な血糖値のコントロールで管理できた。最初の RT ではインスリン感受性を改善して GH および IGF-1 濃度を減少させることができ、必要なインスリン量を減らすことができた。剖検では GH 産生性下垂体腫瘍および膵島の過形成が明らかにされた。一方、ネコの再増大した下垂体腫瘍に対する再照射のプロトコールはさらなる議論が必要である。

## 小括

12歳の去勢雄で糖尿病のネコがMRIおよび血清ホルモン濃度検査から先端巨大症と診断され、MRI所見では下垂体は8mmに腫大していた。最初のRTは1回線量4Gy、合計12回で行い、RT後420病日には血清血糖値が正常になり、インスリンの投与は必要なくなった。しかし1065病日には8mmに再増大した下垂体が認められ、インスリン要求量が増加した。1201病日に2回目のRTを1回線量6Gy、合計4回で行ったところ、再びインスリンの投与が必要なくなった。しかし、本研究のネコは1397病日にリンパ腫が原因で亡くなった。同日剖検が行われ、下垂体腺腫と診断された。下垂体腺腫は免疫組織化学検査ではほとんどの腫瘍細胞はクロモグラニンA、シナプトフィジンおよびGHが陽性であった。また、胰岛細胞は過形成の広がりが見られた。先端巨大症のネコの下垂体に対して2回のRTを行い、長期間糖尿病の管理に成功した。しかしネコの再増大した下垂体腺腫への2回目のRTのプロトコールはさらなる議論が必要である。

表および図

図1 食前の血清血糖値濃度(mg/dl)(左 Y 軸)とインスリン要求量(IU/kg/1 日 2 回)(右 Y 軸)の変化

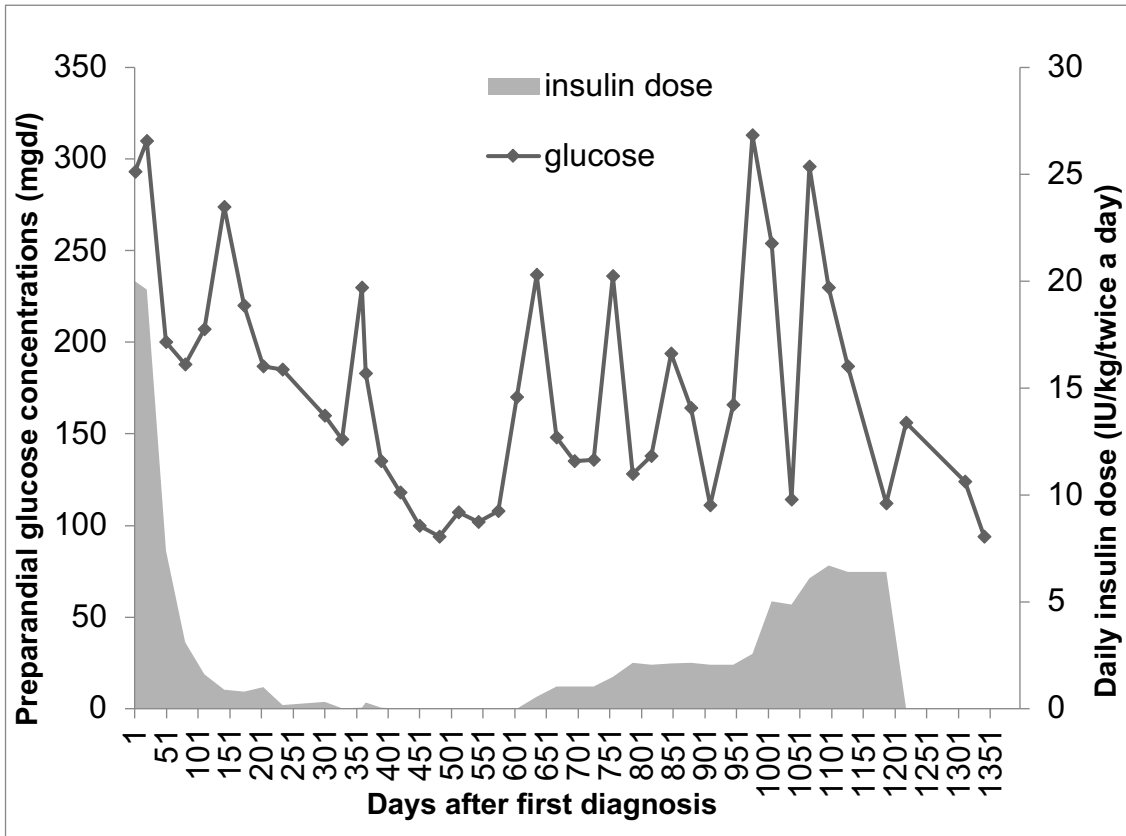


図2 第1病日(A,B)及び第216病日のMRI所見

下垂体腫瘍は Gd-T1 強調画像の横断像(A, C)、矢状断像(B, D)で評価し、Gd-T1 強調画像上で高信号を示した。放射線治療前の下垂体腫瘍の下垂体高は 8mm (A, B)、RT 後の下垂体高は 5mm (C, D)であった。

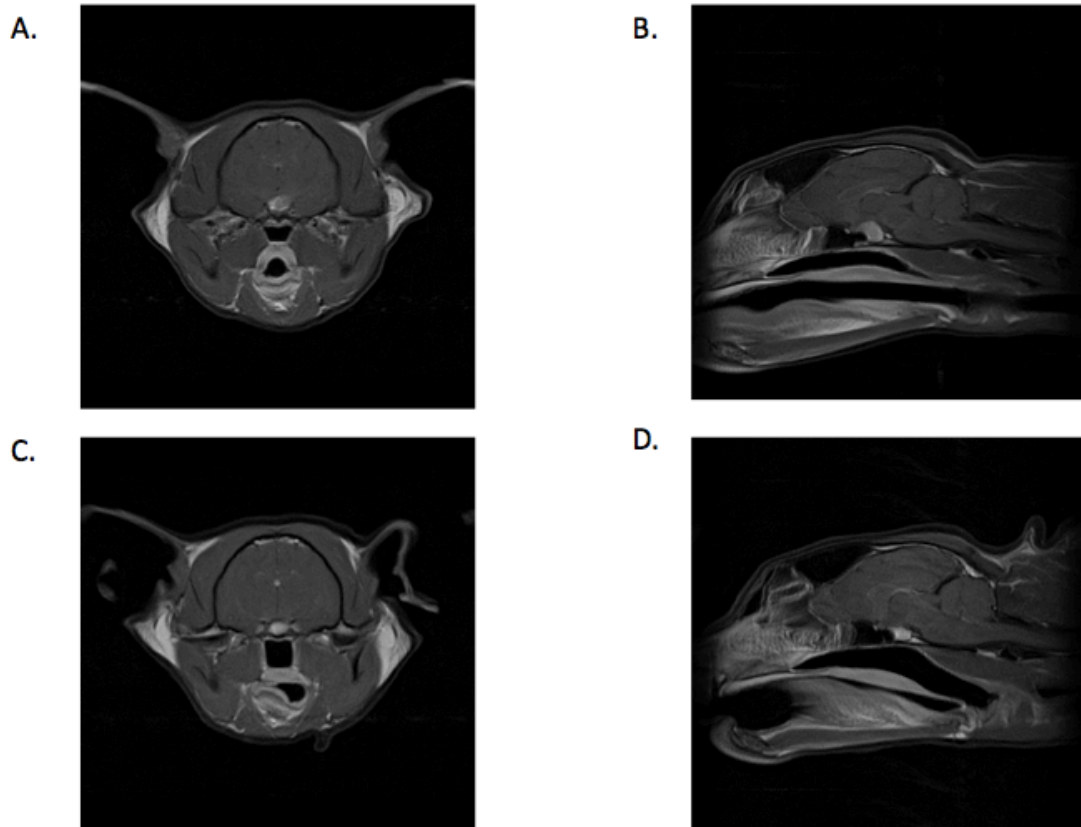


図3 食前の血清血糖値濃度(mg/dl)(左 Y 軸図、点線)、インスリン要求量 (IU/kg/1 日 2 回)(右 Y 軸、実線)および血清糖化アルブミン(%)(右 Y 軸、白丸)

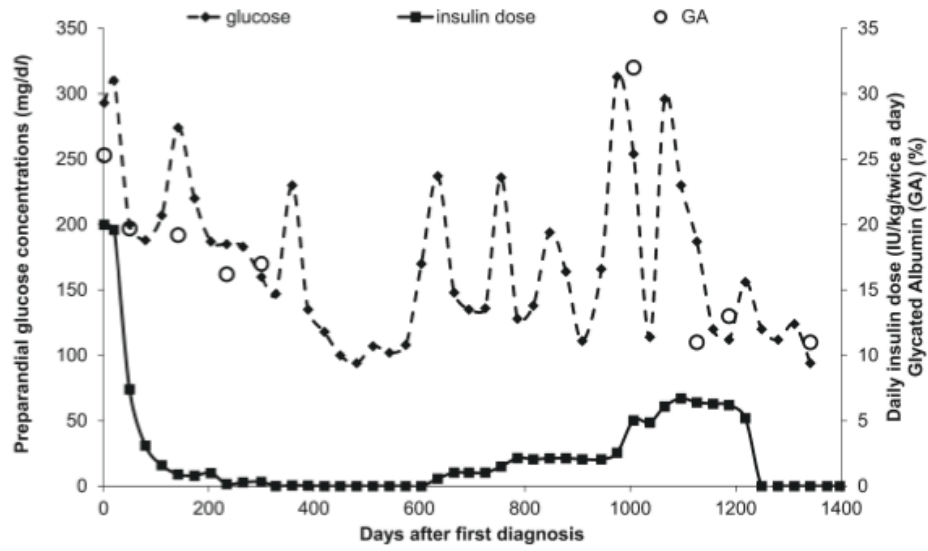


図4 血清 GH(ng/ml)(左 Y 軸、実線)および血清 IGF-1(nm)(右 Y 軸、点線)濃度  
の変化

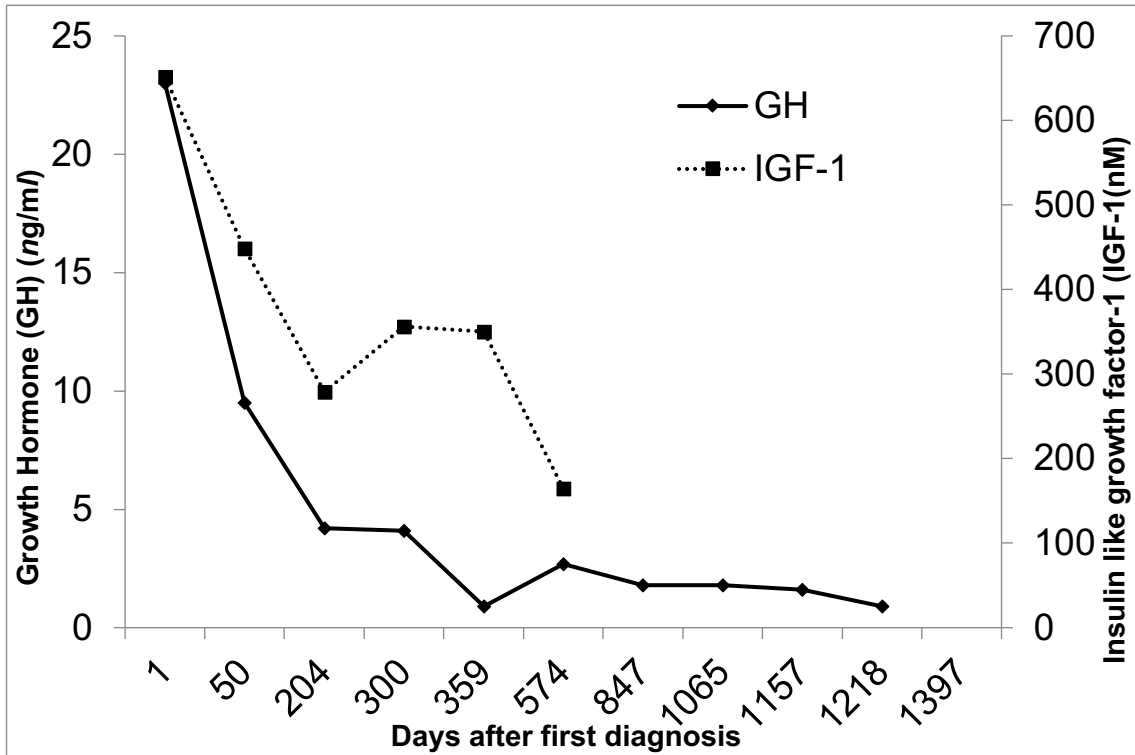


図5 ネコの GH 産生下垂体腺腫の組織学的所見。下垂体腫瘍細胞は好酸性に富んだ細胞質で小さく、丸い、濃染した核をもっている(ヘマトキシリン・エオジン染色、bar=50  $\mu$  m)(A)。ネコの GH 産生下垂体腺腫の免疫組織化学的特徴。ほとんどの腫瘍細胞は GH が陽性であった(ヘマトキシリン対比染色、bar=50  $\mu$  m)(B)。ネコの膵島細胞の組織学的特徴。過形成の広がり確認できる(ヘマトキシリン・エオジン染色、bar=100  $\mu$  m)(C)。

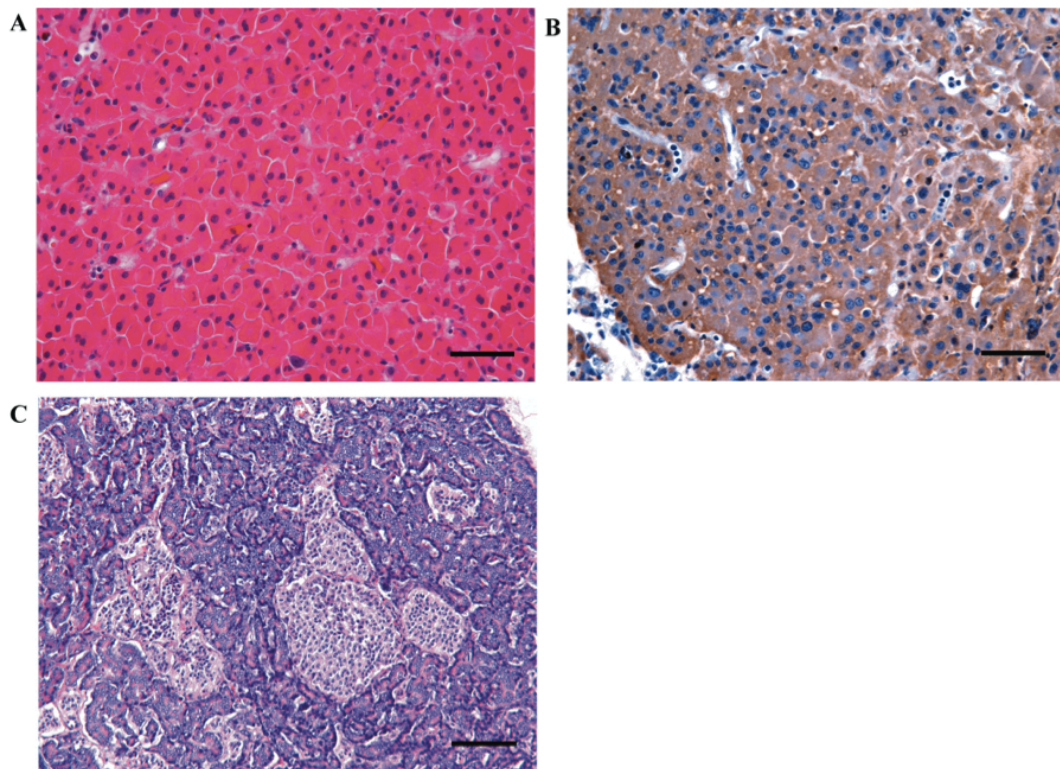




表 1 第 1 病日の CBC、血清生化学および尿検査結果

	Parameters	Units	
Complete blood counts	Red blood cells	/ $\mu$ l	$8.65 \times 10^6$
	Hemoglobin	g/dl	12.7
	Hematocrit	%	37.0
	Platelet	/ $\mu$ l	$25.5 \times 10^4$
	White blood cells	/ $\mu$ l	8400
Blood biochemical test	Glucose	mg/dl	412
	Total protein	g/dl	8.3
	Albumin	g/dl	2.9
	Aspartate aminotransferase	IU/l	75
	Alanine aminotransferase	IU/l	67
	Alkali phosphatase	IU/l	54
	Total cholesterol	mg/dl	300
	Triglyceride	mg/dl	1098
	Blood urea nitrogen	mg/dl	23.2
	Creatinine	mg/dl	0.8
	Calcium	mg/dl	10.9
	Phosphorus	mg/dl	2.1
	Sodium	mEq/l	142
	Potassium	mEq/l	3.5
Chloride	mEq/l	96	
	Glycated albumin	%	21.7
Urinalysis	Urine specific gravity		over
	pH		6
	Protein		+
	Glucose		+++
	Ketone body		over

## 総括

獣医療において RT は腫瘍の治療の三本柱の一つである。治療部位は外科手術が困難な脳腫瘍が多い。そこで本研究では、RT において適用が多いイヌおよびネコの脳腫瘍に対する RT の効果、腫瘍の変化および放射線障害の有無を検討した。

第一章の目的は、PDH のイヌの下垂体腫瘍に対する RT の効果および副作用を調べることであった。そのために RT 後の MRI 検査を定期的に行い、下垂体腫瘍の大きさ、臨床兆候および血液ホルモン濃度の変化を観察した。MRI にて ACTH 産生性下垂体腫瘍と診断した 9 頭のイヌに 4 週間 RT(総線量 48Gy、1 回線量 4Gy)を実施した。RT の効果を調べるため、PB 値、臨床兆候、内因性 ACTH、コルチゾール濃度(ACTH 刺激試験前後)を、RT の副作用を調べるため MRI 所見を RT 前後で比較した。

PB 値は全 9 頭のイヌで RT 後著しく減少した。RT 前に神経症状を示さなかった 1 頭のイヌは RT 前後で臨床兆候の変化は認められなかった。RT 前に神経症状を示した 8 頭のイヌのうち 4 頭で神経症状は完全に消失し、残る 4 頭のイヌは神経症状の改善は一時的であった。神経症状を繰り返した全てのイヌは MRI 検査にて下垂体腫瘍の増大は認められなかったが、中等度から重度の下垂体出血が認められた。また、RT 後の晩発性障害である両側の中耳炎が 9 頭中 3 頭のイヌに認められた。さらに、RT はイヌの内因性 ACTH および ACTH 刺激試験前後のコルチゾール濃度に大きな変化を及ぼさなかった。

結論として RT は下垂体腫瘍を縮小させる効果的な治療ではあるが、血液ホルモン濃度には影響を及ぼさないため、副腎皮質機能亢進症に対する追加的な治療は必要である。また、RT 後の定期的な MRI 検査は RT の副作用の早期発見を可能にする。

第二章の目的は、イヌの髄膜腫に対する RT とヒドロキシウレアの併用の効果

および副作用を調べることであった。そのために RT 後にヒドロキシウレアを投与し MRI 検査を定期的に行い、神経症状および MRI 所見の変化を観察した。MRI にて髄膜種と診断した全 8 頭中 7 頭のイヌに 4 週間 RT(総線量 48Gy、1 回線量 4Gy)を、残る 1 頭に 6 週間 RT(総線量 36Gy、1 回線量 6Gy)を実施した。RT とヒドロキシウレアの併用の効果を調べるため、臨床兆候および生存期間を、RT とヒドロキシウレアの併用の副作用を調べるため MRI 所見を RT 前後で比較した。

RT 前に神経症状を示した 4 頭のイヌのうち 1 頭で神経症状は完全に消失し、残る 3 頭のイヌは神経症状の改善は一時的であった。神経症状を繰り返した 3 頭のイヌは MRI 検査にて 1 頭に腫瘍の増大、1 頭に脊髄転移、1 頭に腫瘍内出血が認められた。RT 前に神経症状を示さなかった 4 頭のイヌのうち 3 頭は神経症状の発現が認められ、そのうち 2 頭のイヌに腫瘍内出血が認められた。残りの 1 頭のイヌは RT 前後で臨床兆候の変化はなかった。

生存期間は最低でも約 500 日を超え、平均生存期間は約 900 日であった。

結論として RT とヒドロキシウレアの併用はこれまでの報告よりも生存期間の延長が認められ、重篤な副作用も認められなかったことから効果的な治療ではあるが神経症状の再発は比較的高く、腫瘍内出血の発生と関連があることが考えられた。

第三章では 12 歳の去勢雄で糖尿病のネコが MRI および血清ホルモン濃度検査から先端巨大症と診断され、MRI 所見では下垂体は 8mm に腫大していた。最初の RT は 1 回線量 4Gy、合計 12 回で行い、RT 後 420 病日には血清血糖値が正常になり、インスリンの投与は必要なくなった。しかし 1065 病日には 8mm に再増大した下垂体が認められ、インスリン要求量が増加した。1201 病日に 2 回目の RT を 1 回線量 6Gy、合計 4 回で行ったところ、再びインスリンの投与が必要なくなった。しかし、本研究のネコは 1397 病日にリンパ腫が原因で亡くなっ

た。同日剖検が行われ、下垂体腺腫と診断された。下垂体腺腫は免疫組織化学検査ではほとんどの腫瘍細胞はクロモグラニン A、シナプトフィジンおよび GH が陽性であった。また、睪島細胞は過形成の広がりがみられた。先端巨大症のネコの下垂体に対して 2 回の RT を行い、長期間糖尿病の管理に成功した。しかしネコの再増大した下垂体腺腫への 2 回目の RT のプロトコールはさらなる議論が必要である。

本研究は RT の効果および副作用の可能性を知る基礎的な研究となった。さらに、RT 後の定期的な経過観察は、RT による神経症状の変化や MRI での異常所見の早期発見のために重要であると考えられた。イヌおよびネコの脳腫瘍に対する単独の RT は外科手術が困難な場合の神経症状の緩和や生存期間の延長が期待できる唯一の方法である。

## 謝辞

稿を終わるに臨み、本研究に終始ご指導ご助言を賜りました日本獣医生命科学大学 獣医保険看護学科 臨床部門 左向敏紀教授、森昭博准教授に心から誠意を表します。また、本研究において多大なるご支援・ご協力を賜りました日本獣医生命科学大学 獣医病理学研究室 道下正貴准教授、獣医保健看護学科 臨床部門 小田民美講師、日本獣医生命科学大学医療センター 杉原思穂看護師に心から感謝致します。

最後に、本研究に多大なる協力を賜りました日本獣医生命科学大学医療センターの助教、助手、研修医、動物看護師、患者様およびそのご家族の皆様に心から感謝申し上げます。

## 参考文献

- Axlund, T.W., McGlasson, M.L., Smith, A.N., 2002. Surgery alone or in combination with radiation therapy for treatment of intracranial meningiomas in dogs: 31 cases (1989–2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221, 1597-1600.
- Bertolini, G., Rossetti, E., Caldin, M., 2007. Pituitary apoplexy-like disease in 4 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 1251-1257.
- Biousse, V., Newman, N.J., Oyesiku, N.M., 2001. Precipitating factors in pituitary apoplexy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 71, 542-545.
- Bley, C.R., Sumova, A., Roos, M., Kaser-Hotz, B., 2005. Irradiation of brain tumors in dogs with neurologic disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19, 849-854.
- Blois, S.L., Holmberg, D.L., 2008 Cryohypophysectomy used in the treatment of a case of feline acromegary. *Journal of Small Animal Practice* 49, 596-600
- Braund, K.G., Ribas, J.L., 1986. Central nervous system meningiomas. *The Compendium on continuing education for the practicing veterinarian* 8, 241-246, 248.

- Brearley, M.J., Jeffery, N.D., Phillips, S.M., Dennis, R., 1999. Hypofractionated radiation therapy of brain masses in dogs: a retrospective analysis of survival of 83 cases (1991-1996). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13, 408-412.
- Brearley, M. J., Polton, G.A., Littler, R. M., Niessen, S.J., 2006. Corse fractionated radiation therapy for pituitary tumours in cats: a retrospective study of 12 cases. *Veterinary and Comparative Oncology* 4, 209-217
- Cardoso, E.R., Peterson, E.W., 1984. Pituitary apoplexy: a review. *Neurosurgery* 14, 363-373.
- Damien, C.W., Shahan, M., François, P.P., Patrick, M., Jean, G.V., Alessia, P., 2011. Adjuvant or radical fractionated stereotactic radiotherapy for patients with pituitary functional and nonfunctional macroadenoma. *Radiation Oncology* 6, 169.
- Dvir, E., Kirberger, R.M., Terblanche, A.G., 2000. Magnetic resonance imaging of otitis media in a dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 41, 46-49.
- Dunning, M.D., Lowrie, C.S., Bexfield, N.H., Dobson, J.M., Herrtage, M.E., 2009. Exogenous insulin treatment after hypofractionated radiotherapy in cats with diabetes mellitus and acromegaly. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, 243-249

Elliot, D.A., Feldman, E.C., Koblik, P.D., Samii, V.F., Nelson, R.W., 2000  
Prevalence of pituitary tumors among diabetic cats with insulin resistance.  
Journal of the American Veterinary Medical Association 216, 1765-1768

Feldman, E.C., Nelson, R.W., 2004. Canine hyperadrenocorticism, in:  
Feldman, E.C., Nelson, R.W. (Eds.), Canine and Feline Endocrinology and  
Reproduction, 3<sup>rd</sup> ed. WB Saunders., Philadelphia, pp. 252-357.

Feldman, E.C., Nelson, R.W., Reusch, C.E., Scott-Moncrieff, J.C. R., 2015  
Disorders of growth hormone. Canine and Feline Endocrinology, 4<sup>th</sup> ed. pp.37-  
76

Fornel, P.D., Delisle, F., Devauchelle, P., Rosenberg, D., 2007. Effects of  
radiotherapy on pituitary corticotroph macrotumors in dogs: a retrospective  
study of 12 cases. Canadian Veterinary Journal 48, 481-486.

Foster, E.S., Carrillo, J.M., Patnaik, A.K., 1988. Clinical signs of tumors  
affecting the rostral cerebrum in 43 dogs. Journal of Veterinary Internal  
Medicine 2, 71-74.

Goossens, M.M., Feldman, E.C., Theon, A.P., Koblik, P.D., 1998. Efficacy of  
cobalt 60 radiotherapy in dogs with pituitary-dependent  
hyperadrenocorticism. Journal of the American Veterinary Medical  
Association 212, 374-376.



Graham, J.P., Newell S.M., Voges A.K., et al., 1998 The dural tail sign in the diagnosis of meningiomas. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 39, 297-302

Griffin, L.R., Nolan, M.W., Selmic, L.E., Randall, E., Custis, J., LaRue, S., 2014. Stereotactic radiation therapy for treatment of canine intracranial meningiomas. *Veterinary and Comparative Oncology* 14, 158-170.

Hanson, J.M., Teske E., Voorhout G., Kooistra, H.S., Meij, B.P., 2007. Prognostic factors for outcome after transsphenoidal hypophysectomy in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Neurosurgery* 107, 830-840

Hasegawa, D., Kobayashi, M., Fujita, M., et al 2008 A meningioma with hyperintensity on T1 weighted images in a dog. *Journal of Veterinary Medicine Science* 70,615-617

Kaser-Hotz, B., Rohrer, C.R., Sta keova, S., Wergin, M., Fidel, J., Reusch, C., 2002 Radiotherapy of pituitary tumours in five cats. *Journal of Small Animal Ptactice* 43, 303-307

Katznelson, L., Bogan, J.S., Trob, J.R., Schoenfeld, D.A., Hedley-Whyte, E.T., Hsu, D.W., Zervas, N.T., Swearingen, B., Sleeper, M., Klibanski, A., 1998. Biochemical assessment of Cushing's disease in patients with corticotroph macroadenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83, 1619-1623.

Kent, M.S., Bommarito, D., Feldman, E., Theon, A.P., 2007. Survival, neurologic response, and prognostic factors in dogs with pituitary masses treated with radiation therapy and untreated dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 1027-1033.

Kitagawa, M., Kanayama, K., Sakai, T., 2002 Cystic meningioma in a dog. *Journal of Small Animal Practice* 43, 272-274

Kitagawa, M., Kanayama, K., Sakai, T., 2004 Cerebellopontine angle meningioma expanding into the sella turcica in a dog. *Journal of Veterinary Medicine Science* 66, 91-93

Koestner, A. et al, 1999. Histological Classification of Tumors of the Nervous System of Domestic Animal. pp. 25-26. In: World Health organization, international Histological Classification of Tumors of Domestic Animals, 2nd series (Shulman, F.Y. ed.), The Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.

Koestner, A., Higgins, R.J., 2002. Tumors of the nervous system. In: Meuten DJ, ed. *Tumors in Domestic Animals*. 4th ed. Ames: Iowa State Univer Pr, 697-738.

Kooistra, H.S., Voorhout, G., Mol, J.A., Rijnberk, A., 1997. Correlation between impairment of glucocorticoid feedback and the size of the pituitary gland in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism. *J. Endocrinol*

152, 387-394.

Lambert, E.M., Gunn, G.B., Gidley, P.W., 2016. Effects of radiation on the temporal bone in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 38, 1428-1435.

LaRue, S.M., Gillette, E.L., Radiation therapy. In, Withrow, S.J., MacEwen, E.G., eds. *Small animal clinical oncology*. Philadelphia: WB Saunders Co, 119–137.

LeCouteur, R.A. and Withrow, S.J. 2007. Tumors of the Nervous System. *Small animal clinical oncology*, 4th ed. Withrow, S.J. and Vail, D.M. ed. WB Saunders, Philadelphia, pp. 659-685.

Littler, R.M., Polton, G.A., Brearley, M.J. 2006 Resolution of diabetes mellitus but not acromegaly in a cat with a pituitary macroadenoma treated with hypofractionated radiation. *Journal of Small Animal Practice* 47, 392-395

Liu, Z.H., Tu, P.H., Pai, P.C., Chen, N.Y., Lee, S.T., Chuang, C.C., 2012. Predisposing factors of pituitary hemorrhage. *European Journal of Neurology* 19, 733-738.

Liu, A., Wang, J. M., Li, G.L., Sun, Y.L., Sun, S.B., Lou, B., Wang, M.H., 2014 Clinical and pathological analysis of benign brain tumors resected after gamma knife surgery. *Journal of Neurosurgery* 121,179-187

Long, S.N., Michieletto, A., Anderson, T.J., Williams, A., Knottenbelt, C.M., 2003. Suspected pituitary apoplexy in a German shorthaired pointer. *Journal of Small Animal Practice* 44, 497-502.

Luttgen, P.J., 1988. *Common neurologic problems* 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 713–715.

Marcinowska, A., Warland, J., Brearley, M., Dobson, J., 2015. Comparison of two Coarse Fractionated Radiation Protocols for the Management of Canine Pituitary Macrotumor: an Observational Study of 24 Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 56, 554-562.

Mayer, M.N., Greco, D.S., Larue, S.M., 2006. Outcomes of pituitary tumor irradiation in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 1151-1154

Meij, B., Voorhount, G., Rijnberk, A., 2002. Progress in transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs and cats. *Molecular and Cellular Endocrinology* 197, 89-96

Meij, B.P., Auriemma, E., Grinwis, G., Buijtels, J.J., Kooistra, H.S., 2010. Successful treatment of acromegaly in a diabetic cat with transsphenoidal hypophysectomy. *The Journal of Feline Medicine and Surgery* 12,406-410

Moore, M.P., Bagley, R.S., Harrington, M.L. and Gavin, P.R. 1996. Intracranial tumors. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal*

Practice 26, 759-777.

Mori, A., Lee, P., Mizutani, H., Takahashi, T., Azakami, D., Mizukoshi, M., Fukuta, H., Sakusabe, N., Sakusabe, A., Kiyosawa, Y., Arai, T., Sako, T. 2009 Serum glycated albumin as a glycemic control marker in diabetic cats. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 21, 112-116

Nelson, R.W., Ihle, S.L., Feldman, E.C., 1989. Pituitary macroadenomas and macroadenocarcinomas in dogs treated with mitotane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 13 cases (1981-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 194, 1612-1617.

Norman, E.J., Mooney, C. T. 2000 Diagnosis and management of diabetes mellitus in five cats with somatotrophic abnormalities. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2, 183-190

O'Brien, T.D. 2002 Pathogenesis of feline diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology* 197, 213-219

Paula, M.V., Ronaldo, C.D.C., Famke, A., Michael, J.O., Rita, L.E., 2010. Imaging diagnosis-Hemorrhagic meningioma. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 51(2), 165-167.

Peacey, S.R., Shalet, S.M. 2001 Insulin-like growth factor 1 measurement in diagnosis and management of acromegaly. *Annals of Clinical Biochemistry* 38,

Peterson, M.E., Taylor, R.S., Greco, D.S., Nelson, R.W., Randolph, J.F., Foodman, M.S., Moroff, S.D., Morrison, S.A., Lothrop, C.D. 1990 Acromegaly in 14 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 4, 192-201

Płonek, M., Giza, E., Niedźwiedź, A., Kubiak, K., Nicpoń, J., Wrzosek, M., 2016. Evaluation of the occurrence of canine congenital sensorineural deafness in puppies of predisposed dog breeds using the brainstem auditory evoked response. *Acta Veterinaria Hungarica* 64, 425-435.

Płonek, M., Nicpoń, J., Kubiak, K., Wrzosek, M., 2017. A comparison of the brainstem auditory evoked response in healthy ears of unilaterally deaf dogs and bilaterally hearing dogs. *Veterinary Research Communications* 41, 23-31.

Polizopoulou Z.S., Koutinas A.F., Souftas V.D., et al, 2004  
Diagnostic correlation of CT-MRI and histopathology in 10 dogs with brain neoplasms *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine* 51,226-231

Rosenfeld, R.G., Wilson, D.M., Dollar, L.A., Bennett, A., Hintz, R.L. 1982  
Both human pituitary growth hormone and recombinant DNA-derived human growth hormone cause insulin resistance at a postreceptor site. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 54, 1033-1038

Schoenthaler, R., Albright, N.W., Wara, W.M., Phillips, T.L., Wilson, C.B., Larson, D.A. 1992 Re-irradiation of pituitary adenoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 24, 307-314

Schultheiss, T.E., Kun, L.E., Ang, K.K., Stephens, L.C. 1995 Radiation response of the central nervous system. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 31, 1093-1112.

Sellon, R.K., Fidel, J., Houston, R., Gavin, P.R. 2009 Linear-accelerator-based modified radiosurgical treatment of pituitary tumors in cats: 11 cases (1997-2008) *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, 1038-1044

Sieber-Ruckstuhl, N.S., Boretti, F.S., Wenger, M., Maser-Gluth, C., Reusch, C.E., 2006. Cortisol, aldosterone, cortisol precursor, androgen and endogenous ACTH concentrations in dogs with pituitary-dependant hyperadrenocorticism treated with trilostane. *Domestic Animal Endocrinology* 31, 63-75.

Spugnini, E.P., Donald, E.T., G. Sylvester Price., Nicholas, J.S., Karen, M., Rodney, L.P., 2000. Primary irradiation of canine intracranial masses. *Journal Veterinary Radiology & Ultrasound* 41(4), 377-380.

Sturges, B.K., Dickinson, P.J., Bollen, A.W., Koblik, P.D., Kass, P.H., Kortz, G.D., Vernau, K.M., Knipe, M.F., LeCouteur, R.A., Higgins, R.J., 2008. Magnetic resonance imaging and histological classification of intracranial meningiomas in 112 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 586-

595.

Suzuki, M., Nakayama, H., Ohtsuka, R., et al 2002 Cerebellar myxoid type meningioma in a Shih Tzu dog. *Journal of Veterinary Medicine Science* 64, 155-157

Teshima, T., Hara, Y., Takekoshi, S., Nezu, Y., Harada, Y., Yogo, T., Teramoto, A., Osamura, R.Y., Tagawa, M., 2009. Trilostane-induced inhibition of cortisol secretion results in reduced negative feedback at the hypothalamic-pituitary axis. *Domestic Animal Endocrinology* 36, 32-44.

Théon, A.P., Feldman, E.C., 1998. Megavoltage irradiation of pituitary macrotumors in dogs with neurologic signs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213, 225-231.

Theon, A.P., Lecouteur, R.A., Carr, E.A., Griffey, S.M., 2000. Influence of tumor cell proliferation and sex-hormone receptors on effectiveness of radiation therapy for dogs with incompletely resected meningiomas. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216, 701-707.

Theunissen, E.A., Bosma, S.C., Zuur, C.L., Spijker, R., van der Baan, S., Dreschler, W.A., de Boer, J.P., Balm, A.J., Rasch, C.R., 2015. Sensorineural hearing loss in patients with head and neck cancer after chemoradiotherapy and radiotherapy: a systematic review of the literature. *Head & Neck* 37, 281-292.



Thomas, W.B., Adams, W.H., McGavin, M.D., et al 1997. Magnetic resonance imaging appearance of intracranial hemorrhage secondary to cerebral vascular malformation in a dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 38(5), 371-375.

Turrel, J.M., Fike, J.R., LeCouteur, R.A., Pflugfelder, C.M., Borcich, J.K., 1984. Radiotherapy of brain tumors in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 184, 82-86.

Van Rijn, S.J., Tryfonidou, M.A., Hesselink, J.W., Penning, L.C., Kooistra, H.S., Meij, B.P., 2016 The influence of pituitary size on outcome after transsphenoidal hypophysectomy in a large cohort of dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 989-995

Veninga, T., Langendijk, H.A., Slotman, B.J., Rutten, E.H., van der Kojel, A.J., Prick, M.J., Keyser, A., van der Maazen, R.W., 2001 Reirradiation of primary brain tumours: survival, clinical response and prognostic factors. *Radiotherapy & Oncology* 59, 127-137

Verma, J., McCutcheon, I.E., Waguespack, S.G., Mahajan, A., 2014 Feasibility and outcome of re-irradiation in the treatment of multiply recurrent pituitary adenomas. *Pituitary* 17, 539-545

Wood, F.D., Pollard, R.E., Uerling, M.R., Feldman, E.C., 2007. Diagnostic imaging findings and endocrine test results in dogs with pituitary-dependent

hyperadrenocorticism that did or did not have neurologic abnormalities: 157 cases (1989-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 231, 1081-1085.

Romanova, A.L., Nemeth, A.J., Berman, M.D., Guth, J.C., Liotta, E.M., Naidech, A.M., Maas, M.B., 2014. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for identification and quantification of intraventricular hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 23, 2036-2040

Ruckstuhl, N.S., Boretti, F.S., Wenger, M., Maser-Gluth, C., Reusch, C.E., 2008. Evaluation of cortisol precursors for the diagnosis of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *The Veterinary Record* 162, 673-678.

Warren, P., Mason, F.G., David, R.M., Subramanian, H., Charlene, R.C., Lauren, E.A., 2002. Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma. *Journal of Neurosurgery* 97, 341-346.

Yoshikawa, H., Monique, N.M., 2009. External beam radiation therapy for canine intracranial meningioma. *CVJ* 50, 97-100.

Nelson, R.W., Couto, C.G., (2005) 『白血病, In スモールアニマル・インターナルメディスン第3版』(長谷川篤彦, 辻本元監訳), インターズー, 東京, 1179-1187.

安藝ほか（2014）「ハイドロキシウレアで治療を行った脳底部髄膜腫の犬の一例」, JCVIM.

伊藤大介（2016）「神経病としての犬の下垂体腫瘍-クッシング症状だけじゃないもう1つの側面-1.病態生理と診断-」, 『第37回動物臨床医学会』, pp.9-11.

獣医放射線学教育研究会編（2015）『獣医学教育モデル・コア・カリキュラム準拠-放射線生物学』, 近代出版.

手嶋隆洋（2011）「犬のクッシング病（Canine Cushing's disease）について」, 日本獣医生命科学大学研究報告, 第60号, 16-22.

古家優（2016）「刺激的な犬の副腎疾患」, 『第37回動物臨床医学会』, pp.185-188.

森崇（2016）「神経病としての犬の下垂体腫瘍-クッシング症状だけじゃないもう1つの側面-2.下垂体腫瘍に対する放射線治療-」, 『第37回動物臨床医学会』, pp.12-14.