

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 澤田治美

放射線治療(RT)は獣医療において 1969 年に初めて導入されて以来腫瘍の治療に広く用いられており、日本獣医生命科学大学附属動物医療センターでは年々治療数も増加し需要が増えている。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。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。また、RT 後の効果および副作用判定には MRI を利用している。しかしながらイヌの脳腫瘍に対する RT 前後に MRI を実施し追跡した研究はない。そこで第一章では下垂体性副腎皮質機能亢進症(PDH)に対する RT の効果と副作用を調べるため、第二章ではイヌの髄膜腫に対する RT と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、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検討している。

第一章

第一章では、副腎皮質刺激ホルモン(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 RT の効果および副作用を検討するために 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ている。また、RT の効果を調べるため、下垂体高(mm)/脳の断面積(mm²)×100 を P/B 値(mm⁻¹)と定義し、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 前後で比較している。

結果はPB値は全9頭のイヌでRT後著しく減少しRTが下垂体腫瘍を縮小させる効果的な治療であることを明らかにした。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ていない。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および炎症・浮腫が認められたことから、RT後の神経症状の再発には下垂体出血が関連しており、下垂体出血が起こらなければ神経症状は完全に消失することをしめした。また、RT後の晩発性障害である両側の中耳炎が9頭中3頭のイヌに認めている。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いことも明らかにした。

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ことも明らかにした。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であることをしめした。

第二章

第二章では、MRIにて髄膜腫と診断した全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、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ている。また、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前後で比較している。

結果は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ることを認めている。神経症状を再発した 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 頭に腫瘍内出血を認めている。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を認めている。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。よってイヌの髄膜腫に対する RT 後の神経症状の発現には腫瘍の増大、腫瘍の転移、腫瘍内出血が関与していることを明らかにした。また、併用療法による生存期間は最低でも約 500 日を超え、平均生存期間は単独治療の 2 倍以上である約 900 日であることを明らかにした。

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ことを示し、さらに、神経症状の再発は比較的高く、腫瘍の増大、腫瘍の転移、腫瘍内出血の発生と関連があることを明らかにした。

第三章

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し、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ことを示した。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ことを示している。本研究のネコは 1397 病日にリンパ腫が原因で亡くなり同日剖検が行われた。剖検結果から下垂体腺腫と診断され、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成長ホルモン (GH) が陽性であり GH 産生性下垂体腫瘍であることが明らかにした。また、睪島細

胞は過形成の広がりが見られたが、膵臓のβ細胞の障害が何故起らなかったかは不明である。本例では、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ている。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1回線量を6Gyとした。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考察している。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とも考察している。

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こと示した。このことは飼い主へのインフォームドコンセントのためにも必要な情報である。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が、その有効性と副反応に関して、継続的MRI検査が必要であることも示した。

以上のように、本論文はイヌネコにおける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。本論文結果は学術上、臨床上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（獣医保健看護学）の学位論文として十分な価値を有するものと認め、合格と判定した。