

犬の下垂体腫瘍に対する寡分割3次元原体照射による 放射線治療の短期的効果

森 崇[†] 伊藤祐典 山崎美史 村上麻美
野口俊助 山田名美 丸尾幸嗣

岐阜大学応用生物科学部 (〒501-1193 岐阜市柳戸1-1)

(2013年3月29日受付・2013年6月25日受理)

要 約

15頭の下垂体腫瘍の犬に対して、週一回、寡分割3次元原体照射(3D-CRT)による放射線治療を行った。総線量中央値は48Gy(35~52Gy)、一回線量中央値は7Gy(5~8Gy)であった。観察期間中央値は298日で、12頭が生存中である。1頭は放射線治療中に死亡した。また放射線治療終了後372日及び479日に2頭が死亡した。下垂体性副腎皮質機能亢進症である13頭中6頭で症状の軽減が観察されたが、トリロスタンの投与を中止できた犬はいなかった。神経症状を発現していた13頭中10頭で症状の完全消失、3頭で部分消失を認めた。3D-CRTによる急性及び晩期放射線障害は全頭で認められなかった。予備的データではあるが、3D-CRTは犬の下垂体腫瘍に対して選択可能であると思われる。——キーワード：寡分割、下垂体腫瘍、3次元原体照射。

----- 日獣会誌 66, 709~712 (2013)

犬の下垂体腫瘍で最も臨床的に重要なのは、下垂体依存性副腎皮質機能亢進症(PDH)であり、その多くはクッシング症候群の症状を呈する。しかし、少数例で非機能性の腫瘍も認められ、また下垂体腫瘍の物理的な圧迫により、昏迷、行動の変化、食欲低下、歩様異常、痙攣、盲目等の神経症状を認める。現在下垂体腫瘍の治療は、外科治療と放射線治療が行われている。外科摘出は経蝶形骨アプローチにて行われ、Hansonら[1]によれば1, 2, 3及び4年生存率は、それぞれ84, 76, 72及び68%と良好な予後が報告されている。しかし、術後合併症として乾性角結膜炎や中枢性尿崩症が高率で認められる。また、直径が1cmを超える下垂体巨大腺腫については手術適応が困難である。一方放射線治療(RT)は下垂体巨大腺腫に対しても治療可能であり、治療成績も1, 2及び3年生存率が、それぞれ93, 87, 55%と比較的良好である[2]。しかしながら現在報告されている照射プロトコルでは、総線量36~48Gyを3~4Gyずつ連日照射しなければならず[2-5]、プロトコルの完了まで頻回に麻酔処置が必要となり、来院頻度も多くなる。また、そのため治療費が比較的高額となり、結果的にさまざまな面で犬と飼い主の負担が大きくなる欠点がある。

なる欠点がある。

そこで今回われわれは、一回線量を増加し寡分割照射とすることで照射回数を減少させ、さらに3次元原体照射を併用することで、寡分割照射による副作用の軽減を試みた。寡分割照射は特に照射時に麻酔を必要とする獣医学分野では、照射回数が少なくなるためメリットが大きいと考えられるが、その治療報告は少なく、治療効果や放射線障害に対する検証は十分に行われていない。また下垂体腫瘍に対する3次元原体照射の報告も見当たらない。しかし上記のように下垂体腫瘍に対する予後成績を調査するためには3年以上の経過観察が必要である。そのため、長期経過観察に耐えうる治療法であるのか、放射線障害及び腫瘍に対する効果を中心に過去の報告と比較し、その短期的効果を検討したので報告する。

材料及び方法

2010年7月~2013年2月までに岐阜大学応用生物科学部附属動物病院に来院し、CTあるいはMRIにて下垂体腫瘍と診断した犬15頭を対象とした。CTあるいはMRI画像から、下垂体腫瘍面積が最大となるスライスにて腫瘍高さ及び同一スライス上での脳高さを計測し、

[†] 連絡責任者：森 崇 (岐阜大学応用生物科学部獣医学課程分子病態分野)

〒501-1193 岐阜市柳戸1-1 ☎058-293-2962 FAX 058-293-2928 E-mail: tmori@gifu-u.ac.jp

表 症例の背景及び治療効果

No.	性別	年齢 (歳)	犬種	腫瘍高さ (cm)	腫瘍- 脳高さ比	神経症状	総線量 (Gy)	治療効果	体積縮小率 (%)
1	SF	11	ラブラドルレトリバー	1.4	0.33	行動の変化	42	SD	17.5
2	M	7	ミニチュアダックスフント	0.9	0.22	なし	42	CR	100
3	SF	12	ヨークシャーテリア	1.6	0.50	ふらつき	49	SD	26.1
4	CM	10	ミニチュアダックスフント	0.7	0.19	なし	35	—	—
5	M	10	ウエルシュコーギーペンブローク	0.8	0.18	顔面麻痺	42	SD	52.0
6	M	8	ヨークシャーテリア	0.7	0.18	痙攣	35	SD	38.8
7	CM	8	ボストンテリア	2.2	0.59	痙攣	49	SD	22.3
8	CM	8	フレンチブルドッグ	2.3	0.52	痙攣	52	SD	10.9
9	SF	12	ボストンテリア	1.0	0.26	旋回運動, 斜頸	42	SD	25.9
10	F	5	ウェストハイランドホワイトテリア	1.4	0.38	ふらつき	49	SD	31.2
11	F	6	フレンチブルドッグ	1.8	0.41	旋回運動	49	SD	42.4
12	M	10	ミニチュアダックスフント	1.2	0.28	顔面麻痺	42	SD	5.2
13	F	9	ミニチュアダックスフント	1.4	0.42	行動の変化, 旋回運動	48	SD	4.7
14	M	9	パグ	1.0	0.21	痙攣	48	SD	18.9
15	M	7	ミニチュアダックスフント	0.8	0.18	痙攣	48	CR	100

F: 雌, SF: 避妊雌, M: 雄, CM: 去勢雄, No. 4 は治療プロトコル終了前に死亡

腫瘍-脳高さ比を算出した。RTは、4MeVのリニアアクセラレーター（プライマスミッドエナジー、東芝メディカルシステムズ^(株)、栃木）を使用した。根治目的で線量評価点を回転中心とした、同一平面上の3次元原体照射（5～9門）を週1回、計5～7回行った。治療計画はCT画像を基に3次元治療計画装置（XiO、エレクタ^(株)、東京）を用いて作成し、肉眼腫瘍体積に0～2mmのマージンを設定し計画標的体積とした。

治療効果は治療プロトコル終了時点でRECISTガイドライン [6] に従い、完全奏効（complete response: CR）、不完全奏効（partial response: PR）、進行（progressive disease: PD）、安定（stable disease: SD）に分類した。またRT時の有害事象については、観察期間のすべてにおいてVeterinary Radiation Therapy Oncology Group (VRTOG) の評価基準 [7] を用いて判定した。またCT画像上で腫瘍の短径と長径を計測した後、腫瘍体積を（短径） \times （長径）/2によって算出し、 $(1 - \text{RT終了時腫瘍体積} / \text{RT開始時腫瘍体積}) \times 100$ にて腫瘍縮小率を算出した。

成 績

対象となった犬種はミニチュアダックスフント5頭、ボストンテリア、フレンチブルドッグ、ヨークシャーテリアが各2頭、ラブラドルレトリバー、パグ、ウエルシュコーギーペンブローク、ウェストハイランドホワイトテリアが各1頭であった（表）。年齢中央値は9.3歳（5.0～12.9歳）、体重中央値は7.6kg（2.1～24.6kg）であった。15頭中13頭がACTH刺激試験にて下垂体性副腎皮質機能亢進症（PDH）と診断され、2頭は非機能性下垂体腫瘍であった。神経症状は15頭中13頭で認められ、症状として痙攣、顔面麻痺、ふらつき、行動の

変化、旋回等が認められた。下垂体高さ中央値は1.2cm（0.7～2.3cm）、また下垂体-脳高さ比平均値は0.32（0.18～0.59）であった。

総線量中央値は48Gy（35～52Gy）、一回線量中央値は7Gy（5～8Gy）であった。放射線治療プロトコル中に死亡した1頭（No. 4）を除いた観察期間中央値は298日（73～858日）で、14頭中2頭が死亡した。治療プロトコル中に死亡した1頭は、RT開始後29日（RT5回目終了後）、RT終了後死亡した2頭は、それぞれRT終了後372日（No. 8）及び479日（No. 2）にて死亡したが、剖検を行うことができず、死亡原因については不明であった。3頭とも死亡直前まで、特に異常を認めていなかった。副腎皮質機能亢進症の臨床症状はRT終了後13頭中6頭で軽減し、トリロスタンの減量が可能であった。しかし、最終的にトリロスタンを中止できた犬はいなかった。神経症状の改善は、RT終了時に全頭（13頭）で改善した。改善の内訳は、症状の完全消失が10頭で、部分消失が3頭で認められた。

RT終了時におけるRECISTガイドラインによる治療効果判定では、CRが2頭、SDが12頭であった。1頭（No. 4）については、照射プロトコルの終了前に死亡したため、判定できなかった。RT終了時の腫瘍体積縮小率中央値は26%（4.7～100%）で、増大した症例はいなかった。RT終了後もCTあるいはMRIにて経過観察が可能であった5頭においては、RT終了時の治療効果判定では全頭がSDであったが、RT終了後3～8カ月で2頭がPRとなった。また腫瘍体積縮小率中央値はRT終了時で22.3%（5.2～26.1%）であったが、RT終了後3～8カ月で53.8%（34.8～72.2%）となった。1頭で放射線治療終了9カ月後に旋回運動が認められ、MRIにて放射線照射野外に腫瘍の再発を認めた。

放射線障害は、観察期間中に急性障害及び晩期障害とも全頭で認められなかった。

考 察

今回治療対象となった犬種は、Kentら [2] 及びDowら [4] の報告にないミニチュアダックスフントが5頭と最も多かった。ダックスフントは下垂体腫瘍の好発犬種と考えられているが [8]、ミニチュアダックスフントは日本国内での飼育頭数が非常に多いため、今回の報告にて最も多くなったと考えられる。

PDHについては、46.1% (6頭/13頭) の症例でRT後に症状が緩和したが、トリロスタンを中止できた症例はいなかった。過去の報告でも、放射線治療による内分泌異常の改善についてはそれほど効果的ではなく、Kentら [2] の報告で35.7% (5頭/14頭)、Dowら [4] の報告で16.7% (1頭/6頭) に症状の改善が認められているのみである。これらの報告と比較してやや改善率は高かったが、ほぼ同様の傾向が認められた。

過去の報告では神経症状の改善率は64.3~100%と報告されている [2, 4, 5]。今回の報告でもRTによって全頭に神経症状の改善が認められ、過去の報告と比較して遜色のない結果であった。RT終了時点での治療効果判定では、14頭中12頭でSDであったが、腫瘍体積で比較した場合は、全頭で縮小が認められている。そのため脳あるいは神経の物理的な圧迫が軽減されたことにより、神経症状が改善されたのではないかと考えられる。RT終了後に経過観察可能であった症例では、3~8カ月後のCTあるいはMRI検査にて、さらに腫瘍の縮小を認めていることから、腫瘍の最大縮小はRT終了後、少なくとも数カ月後以降に認められる可能性が考えられた。また、腫瘍の大きさあるいは腫瘍-脳高さ比と治療効果については、今回は特に関連は認められなかったが、Kentら [2] は、腫瘍-脳高さ比が0.25以上の場合に予後が悪化すると報告している。今回は観察期間が短く、この点については確認することができなかったため、今後長期的な観察によりさらに検討する必要があると思われる。

放射線治療で認められる有害反応は、急性障害と晩期障害に分けられる。急性障害は通常放射線治療プロトコル中あるいは終了直後に認められ、代表的な症状としては、皮膚炎、脱毛、粘膜炎、白血球数減少などがある。多くの急性障害は可逆性であり、時間経過とともに軽快する。しかし、放射線治療終了後数カ月から数年後に発症する有害事象である晩期障害は、不可逆的なことが多く、重度の場合はQOLの低下や生命の危険をもたらす [9]。Theonら [5] の報告では、24頭中20頭で脱毛、4頭で耳道炎、14頭で被毛の脱色、2頭で難聴が認められ、またKentら [2] の報告では19頭全頭で被

毛の脱色を認めている。さらにDowら [4] の報告では、6頭中1頭で被毛の脱色、3頭で難聴が認められている。一方Fornelら [3] の報告では、治療を行った12頭すべてで特に放射線障害を認めていない。Fornelらの場合、総線量が36Gyと他の報告 (40~48Gy) よりも小さいことが影響していると思われる。放射線障害と関連する因子として、総線量、一回線量、治療間隔、治療期間が重要であることが知られている [9]。今回の報告では、総線量中央値はKentらと同じ48Gyであったが、一回線量が大きいこと組織傷害性はより強いと考えられる。これは腫瘍に対しては望ましいが、正常組織に対しては有害事象を増加させることとなる。しかし、今回は全頭で経過観察期間中に放射線障害を認めなかったことから、3次元原体照射により、効果的に正常組織の線量を減少できたのではないかと考えられる。しかし、晩期障害については数年後に発症することもあり得ることから、さらに注意深く経過観察を行うことが必要であると思われる。

腫瘍が再発した1頭では、組織生検を行っていないため確定できていないが、照射野に近接した部位から再発しているため、浸潤性下垂体腺腫、あるいは下垂体腺癌の可能性が考えられる。Pollardら [10] によれば、浸潤性下垂体腺腫は下垂体腺腫よりも若齢で、また診断時の腫瘍高さが大きい傾向があるとしており、年齢が7.7歳以下、及び腫瘍高さが1.9cm以上の場合は、浸潤性下垂体腺腫の可能性があると述べている。またCTあるいはMRIにて不整型を示す割合が下垂体腺腫よりも高い。今回の症例では、年齢は9.3歳、腫瘍高さ1.44cmであったが、CTにて腫瘍が不整型であった。今後、症例数を増やし、それぞれの症例に対して適切な計画標的体積の設定方法を検討する必要があると考えられる。

今回行った寡分割3次元原体照射による下垂体腫瘍の治療は、過去の報告よりも照射回数が少なく飼い主と患者に対して負担が少ないが、短期的な治療反応及び放射線障害については、過去の報告と比較して悪化しておらず、また過去の報告で認められている放射線障害については全頭で認められなかった。今後症例数を増加して、長期予後及び晩期有害事象の調査を行うべきであると思われる。

引用文献

- [1] Hanson JM, Hoofd HM, Voorhout G, Teske E, Kooistra HS, Meij BP : Efficacy of transsphenoidal hypophysectomy in treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism, *J Vet Intern Med*, 19, 687-694 (2005)
- [2] Kent MS, Bommarito D, Feldman E, Theon AP : Survival, neurologic response, and prognostic factors in dogs with pituitary masses treated with radiation

- therapy and untreated dogs, *J Vet Intern Med*, 21, 1027-1033 (2007)
- [3] Fornel P, Delisle F, Devauchelle P, Rosenberg D : Effects of radiotherapy on pituitary corticotroph macrotumors in dogs: a retrospective study of 12 cases, *Can Vet J*, 48, 481-486 (2007)
- [4] Dow SW, LeCouteur RA, Rosychuk RAW, Powers BE, Kempainen RJ, Gillette EL : Response of dogs with functional pituitary macroadenomas and macrocarcinomas to radiation, *J Small Anim Pract*, 31, 287-294 (1990)
- [5] Theon AP, Feldman EC : Megavoltage irradiation of pituitary macrotumors in dogs with neurologic signs, *J Am Vet Med Assoc*, 213, 225-231 (1998)
- [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J : New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1), *Eur J Cancer*, 45, 228-247 (2009)
- [7] Ladue T, Klein MK : Toxicity criteria of the veterinary radiation therapy oncology group, *Vet Radiol Ultrasound*, 42, 475-476 (2001)
- [8] Lunn KF, Page RL : Tumors of the endocrine system, *Small Animal Clinical Oncology*, Withrow SJ, et al eds, 5th ed, 504-531, Elsevier, St. Louis (2013)
- [9] 秋元 哲 : 分割照射法, 多分割照射法と寡分割照射法, 臨床放射線腫瘍学, 日本放射線腫瘍学会編, 55-57, 南江堂, 東京 (2012)
- [10] Pollard RE, Reilly CM, Uerling MR, Wood FD, Feldman EC : Cross-sectional imaging characteristics of pituitary adenomas, invasive adenomas and adenocarcinomas in dogs: 33 cases (1988-2006), *J Vet Intern Med*, 24, 160-165 (2010)

Short-term Outcome of Hypofractionated Three-dimensional Conformal Radiation Therapy for Pituitary Tumors in Dogs

Takashi MORI[†], Yusuke ITO, Mifumi YAMAZAKI, Mami MURAKAMI,
Shunsuke NOGUCHI, Nami YAMADA and Kohji MARUO

* Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan

SUMMARY

Fifteen dogs with pituitary tumors were treated with a weekly schedule of hypofractionated three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT). The median total dose was 48 Gy (range: 35-52 Gy), with a median irradiation dose/fraction of 7 Gy (5-8 Gy). The median follow-up time was 298 days. Twelve dogs were alive at the time of analysis. One dog died before completing the course of radiation therapy. Two died at 372 and 479 days after 3D-CRT. Although six of the 13 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism had improvement of clinical signs, none were able to stop receiving trilostane. Of the 13 dogs with neurologic signs, 10 had complete resolution and three had partial resolution. None of the dogs developed acute or late adverse effects due to 3D-CRT. Our preliminary results suggest that hypofractionated 3D-CRT was feasible in dogs with pituitary tumors.

— Key words : hypofraction, pituitary tumor, three-dimensional radiation therapy.

[†] Correspondence to : Takashi MORI (Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University)

1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan

TEL 058-293-2962 FAX 058-293-2928 E-mail : tmori@gifu-u.ac.jp

—J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 66, 709 ~ 712 (2013)