

高エネルギー X 線による放射線治療を行った 鼻腔内腫瘍の犬 24 例の治療成績

和田悠佑¹⁾ 山本亮平^{1)†} 北村憲彦¹⁾ 秋吉秀保²⁾ 長谷川貴史²⁾
嶋田照雅^{1),2)} 大橋文人²⁾ 久保喜平²⁾

- 1) 大阪府立大学生命環境科学域附属獣医臨床センター (〒598-8531 泉佐野市りんくう
往来北 1-58)
2) 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 (〒598-8531 泉佐野市りんくう往来北 1-58)

(2014 年 5 月 13 日受付・2015 年 3 月 23 日受理)

要 約

2009～2012 年に大阪府立大学獣医臨床センターで、高エネルギー X 線による放射線治療を行った鼻腔内腫瘍の犬 24 例について回顧的調査を行った。4MV の X 線を用い、1 回線量 5.0～5.9 Gy、週 1.9～3.3 回、照射回数 7～8 回、総線量 35.0～47.2 Gy の治療 (TDF 値 87～120) を実施した症例について検討を行った。併用治療を行った症例を含む全例の生存期間中央値は 260 日で、篩板構造が維持されている症例では生存期間が有意に長かった。照射前の外科手術や対症療法により症状が改善していた症例を除く 19 例中 15 例 (79%) で改善がみられ、確認した放射線障害は軽度であった。これらの結果は TDF 値を基に立案する治療計画の有効性を示唆しており、治療計画に制限のある症例に対し、有効な選択肢となりえる。——キーワード：犬、鼻腔内腫瘍、放射線治療、TDF。

----- 日獣会誌 68, 441～446 (2015)

犬の鼻腔内腫瘍の発生率は、犬全腫瘍の約 1% で、そのほとんどが悪性であると報告されている [1, 2]。腫瘍の転移頻度は高くないがしばしば局所浸潤性が強く、局所の制御が重要と考えられる。外科手術による治療はしばしば困難であり、また手術単独では生存期間の延長は認められないとの報告がある [2]。一方で、放射線治療の有効性が多数報告されており、それらの生存期間は 7～19.7 カ月であった [3-10]。

放射線治療計画は正常組織の障害を可能な限り減じ、腫瘍に対して十分な障害を与えることを目的に立案される。これまで 1 回線量 3.0～4.2 Gy を週に複数回、合計 10～19 回照射する治療成果が多数報告されている [5-11]。しかし、動物の状態や飼い主の都合などにより上記の治療方法を実施することがしばしば困難であることから、より短期間で、かつ照射回数の少ない治療についての成績の検討を行った。われわれは照射頻度や回数、分割線量を考慮した放射線の生物学的効果の指標として、time-dose-fractionation factor (TDF) 値 [12] を

参考に症例の選別を行った。これまでの報告にある週 3 回 1 回線量 4 Gy 計 12 回の治療の TDF 値は 101、週 5 回 1 回線量 3.0～4.2 Gy、計 10～19 回の TDF 値は 96～114 であるため、TDF 値 87～120 (中央値 101) の症例の治療成績について検討を行った。それらの照射プロトコルは 1 回線量 5.0～5.9 Gy、週 1.9～3.3 回、照射回数 7～8 回、総線量 35.0～47.2 Gy で、治療期間は 15～29 日であった。

症 例

2009～2012 年までに大阪府立大学獣医臨床センターに来院し、放射線治療を行った鼻腔内腫瘍の犬 24 例について検討を行った (表 1)。

犬種はウェルシュ・コーギー、柴犬、ミニチュアダックスフント、ボーダー・コリー、ビーグル、ゴールデン・レトリバー、ポストンテリア、バセットハウンド、チワワ、シー・ズー、ケアン・テリア、オーストラリアンキャトルドッグ、MIX、年齢の中央値は 11 歳 (9

† 連絡責任者：山本亮平 (大阪府立大学大学院生命環境科学研究科獣医学専攻獣医放射線学教室)

〒598-8531 泉佐野市りんくう往来北 1-58 ☎・FAX 072-463-5484

E-mail : yamamoto@vet.osakafu-u.ac.jp

犬の鼻腔内腫瘍に対する放射線治療成績

表1 症例の概要

病理診断	動物種	年齢	性別 [§]	Gy/回数	Stage*	Gy	治療期間(日)	照射頻度(回/週)	TDF [†]	ボラス	併用 [‡]	生存期間(日)	皮膚線量(Gy)	眼線量(Gy)	門数
1 骨肉腫	ボーダー・コリー	10	m	5.6 7	4	39.2	14	3.5	105.0	-	S	67	4	2.9	4
2 骨肉腫	ミニチュアダックスフンド	12	m	5.5 7	4	38.5	19	2.6	97.0	-	C	97	4	3.4	8
3 軟骨肉腫	ボーダー・コリー	11	f	5.8 7	3	40.6	19	2.6	105.0	-	S	296	4.5	3.3	12
4 未分化肉腫	ウェルシュ・コーギー	10	m	5.9 8	4	47.2	26	2.2	120.0	-	-	90	4.5	4.1	7
5 未分化肉腫	ウェルシュ・コーギー	11	m	5.7 7	4	39.9	14	3.5	108.0	-	R	361	4	3.2	7
6 嗅神経芽腫	ビーグル	10	f	5.6 7	4	39.2	14	3.5	105.0	-	-	242	4	3	4
7 腺癌	オーストラリアンキャトルドッグ	13	f	5.6 7	1	39.2	19	2.6	100.0	-	S	200	4	2.6	7
8 腺癌	柴	11	f	5.9 7	4	41.3	16	3.1	111.0	-	-	170	4.5	5	10
9 腺癌	Mix	15	m	5.5 7	4	38.5	21	2.3	95.0	-	-	222	4	4	7
10 腺癌	ボストン・テリア	11	f	5.5 7	3	38.5	21	2.3	95.0	-	-	343	4.5	2.3	4
11 腺癌	柴犬	13	f	5.5 7	4	38.5	18	2.7	98.0	-	S	386	4.5	4.4	4
12 腺癌	ウェルシュ・コーギー	11	m	5.7 7	3	39.9	18	2.7	103.0	-	S	486	4.5	3.3	10
13 腺癌	ケアーン・テリア	12	m	5.6 8	2	44.8	28	2.0	109.0	-	S+R	549	4.5	2.5	7
14 腺癌	ウェルシュ・コーギー	13	m	5.6 7	2	39.2	16	3.1	103.0	-	R	574	4.5	2.9	7
15 腺癌	ウェルシュ・コーギー	10	m	5.3 7	1	37.1	18	2.7	92.0	-	-	598	4	2.4	7
16 腺癌	バセット・ハウンド	11	f	5.6 7	2	39.2	14	3.5	105.0	-	-	622	4	1.9	8
17 扁平上皮癌	シー・ズー	14	m	5.0 7	2	35.0	14	3.5	88.0	-	-	120	4	0.6	3
18 扁平上皮癌	ゴールデン・レトリバー	12	m	5.3 7	3	37.1	25	2.0	87.0	+	S+C	146	5.6	0	8
19 移行癌	柴	12	f	5.5 7	4	38.5	21	2.3	95.0	-	-	245	4	4.9	5
20 未分化癌	ビーグル	11	f	5.5 7	3	38.5	14	3.5	102.0	-	S	260	4	2.7	7
21 未分化癌	柴	9	m	5.7 7	4	39.9	14	3.5	108.0	-	-	207	4	2.4	8
22 未分化癌	ゴールデン・レトリバー	9	f	5.7 7	4	39.9	14	3.5	108.0	-	-	249	4	4.6	11
23 未分化癌	ミニチュアダックスフンド	13	f	5.6 7	3	39.2	19	2.6	100.0	-	C	772	4	3	10
24 未分化癌	チワワ	13	m	5.4 7	3	37.8	14	3.5	99.0	+	R	809	5.4	2.3	5

§ : m=雄, f=雌 * : Adams によるステージ分類

† : $TDF = n(100d)^{1.538} \cdot X^{-0.169} / 1000$ n=照射回数 d=1回線量 X=照射間隔(治療期間(日)/照射回数)

‡ : S=外科手術 C=化学療法 R=再照射

～15歳), 雄が13頭, 雌が11頭, 病理組織検査結果の内訳は腺癌10例, 未分化癌5例, 扁平上皮癌2例, 移行癌1例, 未分化肉腫2例, 骨肉腫2例, 軟骨肉腫1例,

嗅神経芽腫1例であった(表1).

放射線治療には高エネルギー放射線治療装置(PRI-MUS Mid-Energy, 東芝メディカルシステムズ株, 栃

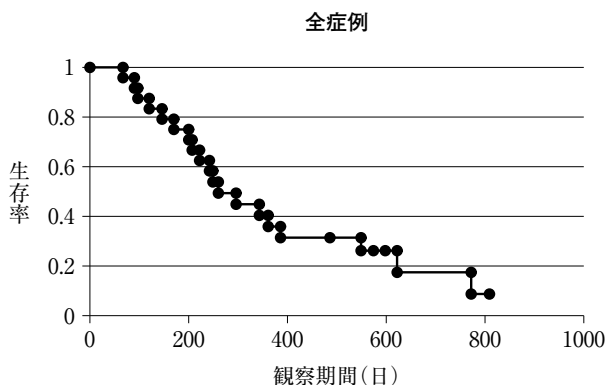


図1 24例の生存曲線
生存期間の中央値は260日であった。

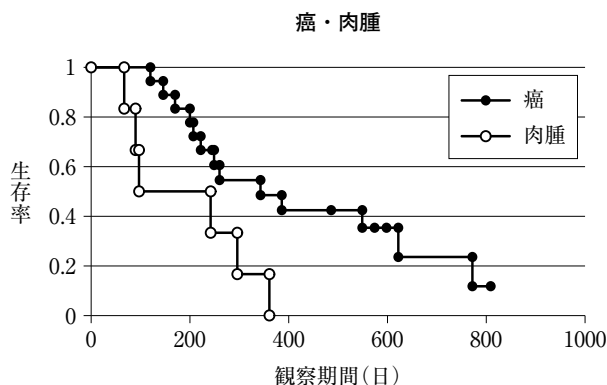


図3 癌腫と肉腫についての生存曲線
癌腫及び肉腫の生存期間の中央値は343日、170日であった。

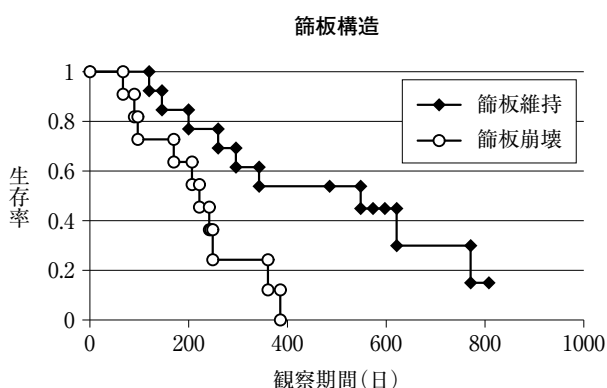


図2 節板構造の崩壊の有無についての生存曲線
それぞれの生存期間の中央値は222日、549日であった。

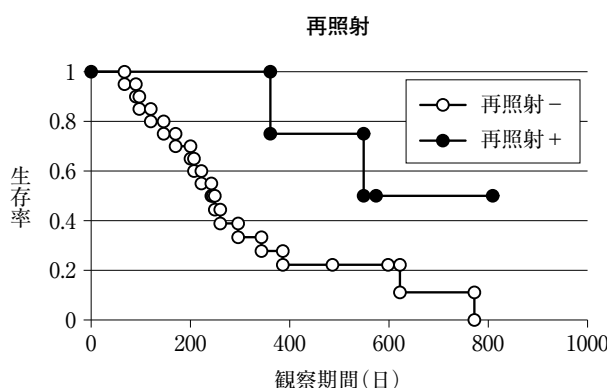


図4 再照射の有無についての生存曲線
再照射を行った症例及び行っていない症例の生存期間の中央値は549日、246日であった。

木)を用い4MVのX線で週に1.9~3.3回、合計7~8回の治療を行った。治療計画には治療計画システム(XiO, Elekta AB, Stockholm, Sweden)を用い、肉眼的腫瘍体積(GTV: gross tumor volume)の95%を包括する線量は5.0~5.9 Gy(線量中心での線量5.7~6.4 Gy)であった。腫瘍の位置によっては眼球、特に水晶体の線量を減じるため、腫瘍を2つに分け照射計画を作成した。その際の照射門数は3~12門であった。眼球への平均線量の中央値は2.3 Gy(0~4.9 Gy)であった。13例において放射線治療の補助療法として化学療法、外科手術、追加照射を行った(表1)。

調査はカルテを調べるとともに、必要に応じて紹介獣医師に電話やFAXにてインタビューを行った。調査した項目は照射開始日からの生存日数、放射線障害の有無、当該獣医師による追加治療である。これらの情報から、性、年齢、節板構造の維持、癌及び肉腫の違い、補助療法の有無が生存期間に与える影響について検討を行った。生存期間の解析と有意差検定にはKaplan-Meier法とLog-rank検定を用い多変量解析にはCoxの比例ハザードモデルを用いた。すべての統計学的検討は危

険率5%未満を有意差ありとし、統計学的解析ソフト(EZR, 自治医科大学附属さいたま医療センター, 埼玉)を用いた[13]。放射線障害の分類はVeterinary Radiation Therapy Oncology Group (VRTOG)の分類法を用いた[14]。

成績

放射線治療を行った全24例の生存期間の中央値は260日であった(図1)。照射前の外科手術や対症療法により症状が改善していた症例を除く19例中15例(79%)で症状の改善が認められた。性、年齢、節板構造の維持、癌及び肉腫の違い、補助療法の有無に対して単変量解析を行ったところ、節板構造の崩壊(ステージ4)、及び癌が統計学的に有意な要因であった(図2, 3, 表2)。再照射を行った場合に有意な差は認められなかったが生存期間が延長する傾向がみられた($P=0.0594$)(図4, 表2)。Log-rank検定において、 $P<0.1$ となった因子において多変量解析を行ったところ、節板構造の崩壊の有無、癌と肉腫の違い、再照射の有無が有意差を認めた(表2)。放射線障害として急性障害が皮膚、眼、

表2 統計学的分析

	log-rank 検定	症例数	生存期間 中央値	P 値
A	adams I～III	13	549	0.00745*
	adams IV	11	222	
	癌種	18	343	0.0169*
	肉腫	6	169.5	
	再照射-	20	245.5	0.0594
	再照射+	4	549	
多変量解析		ハザード比	P 値	
B	adams	3.13	0.04083	
	癌・肉腫	3.415	0.03151	
	再照射	5.5	0.03355	

A: log-rank 検定による生存率に影響を与える因子の解析 (*: P<0.05)

B: Cox の比例ハザードモデルを用いた多変量解析の結果

口腔粘膜でみられた (表3)。晩発障害は照射後に手術を行った4症例を除いて、皮膚の脱毛が1例で確認された。

考 察

現在、鼻腔内腫瘍の放射線治療において1回線量3.0～4.2 Gyを週に複数回、合計10～19回照射する成果が複数報告されている [5-11]。しかし、全身麻酔の回数、費用、動物及び飼い主の負担等が問題となり、照射回数の減少や治療期間の短縮を必要とする場合にしばしば遭遇する。そこでわれわれは照射回数が少なく治療期間が短い放射線治療を行った鼻腔内腫瘍の犬の中でTDF値が87～120の範囲内であった症例の治療成績について検討を行ったところ、生存期間の延長及び治療開始前に確認された臨床症状の改善が19例中15例で認められ、また確認した放射線障害は軽度であった。

全症例の生存期間の中央値は260日であった。鼻腔内腫瘍において対症療法のみを行った場合の生存期間が114日であるという報告と比較して [15]、生存期間の延長が認められた。一方、併用治療を実施し頻回照射を行った過去の報告ではその生存期間は12.8～14カ月とされており [5, 8]、残念ながら延命効果に関して今回の方法は既報のもの比べて効果的なものではなかった。しかしながら、Adamsら [9] は放射線単独で積極的な治療を行った症例のステージごとの予後について報告しており、篩板構造が維持されている症例 (ステージ1～3) それぞれの生存期間中央値23.1カ月、14.0カ月、15.7カ月に比べ、篩板構造が崩壊している症例 (ステージ4) では6.7カ月であった。篩板の構造の維持が生存期間に影響がないとする報告も認められているが [4]、今回の症例群では篩板構造が生存期間に有意に影響を与えており、また、ステージ4 (生存期間中央値222日) の症例数が多かったことから (24例中11例)、全体としての生存期間が短くなった可能性がある。

表3 放射線による急性障害

Score*	皮膚	眼	口腔粘膜
0	15	16	19
1	7	4	4
2	1	4	1
3	1	0	0

*: veterinary radiation therapy oncology group (VRTOG) の分類法を用いた。

癌と肉腫について比較を行ったところ、肉腫の症例群の生存期間は癌の症例群と比較して有意に短かった。これまでの報告では癌と肉腫の予後について有意差はないとする報告や [8]、放射線単独治療の報告ではあるが、癌の生存期間の方が有意に短いという報告がみられる [9, 10]。今回の検討では肉腫の症例数が少なく、腺癌と比較して無再発生存期間が長いと報告されている軟骨肉腫が1例のみで (生存期間の中央値は9.9カ月と肉腫症例の群では生存期間は長い) [10]、またステージ4の症例が多かったため (6例中5例)、症例数を増やしてさらなる検討を行う必要がある。しかし、これまでに肉腫の症例において頻回照射を行う際、月曜日から金曜日まで連日照射するプロトコルの方が、月、水、金曜日に照射するプロトコルよりも有意に生存期間が延長したとの報告がある [11]。そのため、肉腫に対しては今回のプロトコルの治療効果は低かったと考えられる。

今回の症例群で行われた補助療法 (化学療法、外科手術、再照射) の有無に関し、生存期間に対する単変量解析を行ったが、有意な差は認められなかった。ただ、再照射を行った場合にのみ生存期間の延長傾向がみられ、多変量解析においてはその効果が示唆されたため、TDF値を基にしたプロトコルの処方線量は、十分量ではなかった可能性が考えられる。また化学療法としてカルボプラチン、ドキシソルビシン、ピロキシカムの併用により、8症例中4例での完全寛解、2例で部分寛解が得られたとの報告や [16]、放射線治療後に外科的治療を行った症例で生存期間が有意に延長した (47.7カ月) との報告がある [7]。また、今回ステージ4の症例のうち2例で12カ月以上の生存期間が得られた。その2例は再照射や外科手術を行っておりステージ4の症例において、各補助療法での症例数を増やし効果の検討を行う必要がある。

放射線障害に関しては、急性障害として皮膚障害38% (score 3は4%)、口腔粘膜の障害21% (score 3は0%)、眼の障害33% (score 3は0%)、が確認された。晩発の放射線障害は1例においてのみ皮膚障害が確認されたが、その障害は脱毛でありQOLを大きく損なうものではなかった。これらの障害のほとんどがVRTOG分類においてscore 1～2であり、無治療もしくは対症

療法を行うことで治癒した。合計10～19回の照射を行った症例での急性障害は皮膚障害62% (score 3は8%), 口腔粘膜の障害77% (score 3は0%), 眼の障害85% (score 3は23%)との報告があり [6], この結果と比較しても今回検討を行った結果には重大な副作用は認められず許容できるものであった。また, 晩発障害についてTDF値は十分に反映しないため, 眼などの晩期反応組織についてTDFを基準に評価することができない。今回, 白内障などの眼の晩発障害についてすべての施設において積極的に検査を行うことは困難であったため, 重篤な症状を示さない晩発障害を十分に検出できていない可能性がある。ただ, これまでの報告の中で明確に記載されている照射門数と比較すると, 今回の治療で用いた門数は多い傾向にあり, このことが腫瘍周囲組織への照射線量を低下させ, 放射線障害を軽減させた可能性がある。

補助療法を行っている点や海外においては安楽死の決断が早期になされる傾向にあるという点も考慮すると, 今回の治療方法を従来のもものと単純に比較することはできない。しかし, 上に記したように放射線以外の治療法が鼻腔内腫瘍に対して有効であるとの報告があることから, 複数の治療法を併用する症例は多い。今回, 症例数は少ないが, TDF値を基に選別した治療プロトコルの効果を検討した。その延命効果は, 既報のものと比較すると必ずしも良好なものではなかったが, ある程度の延命効果や高率な臨床症状改善に加え, 放射線障害の軽減によるQOLの上昇や維持など, 有用な治療効果が得られたと考えられる。これは, 突発的な事態や多様な要望に対応し治療プロトコルを変更せざるを得ない場合に, TDF値を基にした治療方法の変更が有用であることを示唆している。今回の検討により, 1回線量5.0～5.9 Gyを週に1.9～3.3回, 合計7～8回の, TDF値を基に選別した治療成績は, 犬の鼻腔内癌に対して延命効果を示し, 副作用の発現頻度や重篤さは従来の方と比べて低いことが示された。

引用文献

- [1] Medewell BR, Priester WA, Gillette EL, Snyder SP : Neoplasms of the nasal passages and paranasal sinuses in domesticated animals as reported by 13 veterinary colleges, *Am J Vet Res*, 37, 851-856 (1976)
- [2] MacEwen EG, Withrow SJ, Patnaik AK : Nasal tumors in the dog: retrospective evaluation of diagnosis, prognosis, and treatment, *J Am Vet Med Assoc*, 170, 45-48 (1977)
- [3] Mellanby RJ, Stecenson RK, Herrtage ME, White RA, Dobson JM : Long-term outcome of 56 dogs with nasal tumours treated with four doses of radiation at intervals of seven days, *Vet Rec*, 151, 253-257 (2002)
- [4] Maruo T, Shida T, Fukuyama Y, Hosaka S, Noda M, Ito T, Sugiyama H, Ishikawa T, Madarame H : Retrospective study of canine nasal tumor treated with hypofractionated radiotherapy, *J Vet Med Sci*, 73, 193-197 (2011)
- [5] Adams WM, Miller PE, Vail DM, Forrest LJ, MacEwen EG : An accelerated technique for irradiation of malignant canine nasal and paranasal sinus tumors, *Vet Radiol Ultrasound*, 39, 475-481 (1998)
- [6] Nadeau ME, Kitchell BE, Rooks RL, LaRue SM : Cobalt radiation with or without low-dose cisplatin for treatment of canine naso-sinus carcinomas, *Vet Radiol Ultrasound*, 45, 362-367 (2004)
- [7] Adams WM, Bjorling DE, McNulty JE, Green EM, Forrest LJ, Vail DM : Outcome of accelerated radiotherapy alone or accelerated radiotherapy followed by exenteration of the nasal cavity in dogs with intranasal neoplasia: 53 cases (1990-2002), *J Am Vet Med Assoc*, 227, 936-941 (2005)
- [8] McEntee MC, Page RL, Heidner GL, Cline JM : Thrall DE, A retrospective study of 27 dogs with intranasal neoplasms treated with cobalt radiation, *Vet Radiol*, 32, 135-139 (1991)
- [9] Adams WM, Kleiter MM, Thrall DE, Klauer JM, Forrest LJ, La Due TA, Havighurst TC : Prognostic significance of tumor histology and computed tomographic staging for radiation treatment response of canine nasal tumors, *Vet Radiol Ultrasound*, 50, 330-335 (2009)
- [10] Theon AP, Madewell BR, Harb MF, Dungworth DL : Megavoltage irradiation of neoplasms of the nasal and paranasal cavities in 77 dogs, *J Am Vet Med Assoc*, 202, 1469-1475 (1993)
- [11] Sones E, Smith A, Schleis S, Brawner W, Almond G, Taylor K, Haney S, Wypij J, Keyerleber M, Arthur J, Hamilton T, Lawrence J, Gieger T, Sellon R, Wright Z : Survival times for canine intranasal sarcomas treated with radiation therapy: 86 cases, *Vet Radiol Ultrasound*, 54, 194-201 (2013)
- [12] 渡部洋一, 金森勇雄 : 放射線治療科学概論, 第1版, 350-354, 医療科学社, 東京 (2008)
- [13] Kanda Y : Investigation of the freely-available easy-to-use software "EZ R" (Easy R) for medical statistics, *Bone Marrow Transplant*, 48, 452-458 (2013)
- [14] Ladue T, Klein MK : Toxicity criteria of the veterinary radiation therapy oncology group, *Vet Radiol Ultrasound*, 42, 475-476 (2001)
- [15] Mason SL, Maddox TW, Lillis SM, Blackwood L : Late presentation of canine nasal tumours in a UK referral hospital and treatment outcomes, *J Small Anim Pract*, 54, 347-353 (2013)
- [16] Langova V, Mutsaers AJ, Phillips B, Straw R : Treatment of eight dogs with tumours with alternating doses of doxorubicin and carboplatin in conjunction with oral piroxicam, *Aust Vet J*, 82, 676-680 (2004)

The Effectiveness of Megavoltage Radiation Therapy Against Nasal Tumors in 24 Dogs

Yusuke WADA¹⁾, Ryohei YAMAMOTO^{1)†}, Norihiko KITAMURA¹⁾, Hideo AKIYOSHI²⁾,
Takashi HASEGAWA²⁾, Terumasa SHIMADA^{1),2)}, Fumihito OHASHI²⁾
and Kihei KUBO²⁾

1) *Veterinary Medical Center of Osaka Prefecture University, 1-58 Rinku-ouraikita, Izumisano, 598-8531, Japan*

2) *Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University, 1-58 Rinku-ouraikita, Izumisano, 598-8531, Japan*

SUMMARY

We retrospectively investigated a total of 24 dogs with nasal tumors that were treated with megavoltage radiation therapy from 2009 to 2012 at the Veterinary Medical Center of Osaka Prefecture University. For the radiation therapy, a 4 MV X-ray was used, and the prescribed dose was 35.0-47.2 Gy given in 7-8 measures. The dogs received 5.0-5.9 Gy per measure, 1.9-3.3 times a week. The median overall survival time of all 24 dogs was 260 days. The median survival time of dogs with cribriform plate involvement was significantly shorter than that of dogs with an intact cribriform plate. Clinical signs improved in 15 out of 19 dogs after the treatment, and the side effects of the radiation were mild. These findings indicate that our radiation therapy protocol based on TDF for nasal tumor can result in life prolongation, the amelioration of clinical symptoms, and the reduction of radiation side effects. — Key words : canine, nasal tumor, radiation therapy, TDF.

† *Correspondence to : Ryohei YAMAMOTO (Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University)*

1-58 Rinku-ouraikita, Izumisano, 598-8531, Japan

TEL · FAX 072-463-5484 E-mail : yamamoto@vet.osakafu-u.ac.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 68, 441 ~ 446 (2015)