

## 論文の内容の要旨

氏名：石垣 久美子

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

論文題名：獣医学領域における低侵襲治療法の臨床応用に関する研究

外科療法では外科用メスや剪刀などによる切開が必要であり、他の治療法と比較して患者に与える侵襲が強い特徴がある。医学領域では、外科的侵襲を最小限に抑制するような低侵襲治療法が取り入れられており、腹腔鏡や胸腔鏡を用いた内視鏡外科あるいは X 線透視下でカテーテルを用いるインターベンショナルラジオロジー（IVR）が臨床応用されており、それらの適応が急速に拡大している。一方、獣医学領域において上記のような低侵襲治療法に関する報告が散見されるものの、対象となる体格が小さいことから技術的に困難であり、犬や猫に対してヒトと同様に低侵襲治療法が適応されるとは限らず、その手技に関しても小動物に適合する必要がある。

以上のことから、小動物臨床において低侵襲治療法の臨床応用を検討することを目的として、第 1 および 2 章では IVR、第 3 および 4 章では内視鏡外科に関して臨床研究を行った。最初に、第 1 章では放射線治療（RT）後に再発した鼻腔内癌の犬に対して内視鏡下で光線力学療法（PDT）を実施し、第 2 章では肝外性門脈体循環シャント（PSS）の犬に対して経皮経静脈的コイル塞栓術（PTCE）を実施し、それぞれの治療成績について検討を行った。次いで、第 3 章では新規開発された吸収性ロッキングループを用いた胸腔鏡補助下での肺葉切除術を実施し、第 4 章では犬の特発性乳び胸に対する内視鏡外科を実施し、それぞれの治療効果に関して検討した。

### 1. 再発性鼻腔内癌の犬に対する内視鏡下光線力学療法の治療効果

犬の鼻腔内癌の治療の第一選択として RT が選択されるものの、RT 後に再発が認められた場合放射線抵抗性を獲得している可能性がある。したがって、本章ではそのような鼻腔内癌に対して talaporfin sodium（NPe6）を用いた PDT を内視鏡誘導下にて実施し、その治療効果を評価することを目的とした。

対象は鼻腔内癌と診断された犬のうち、RT を実施して腫瘍の寛解が得られた後に再発／再増殖が認められた 3 頭を用いた。これら 3 頭（症例 1、2 および 3）に対して、PDT による治療を行った。PDT は NPe6 を 5.0 mg/kg 静脈内注射した 2 時間後に鼻腔内を内視鏡で観察しながら波長 665 nm の半導体レーザーを 2-24 回照射（照射時間：4-5 分、エネルギー密度：100 J/cm<sup>2</sup>）した。その結果、PDT は全例で実施可能であり、特に合併症は認められなかった。PDT の総回数は症例 1、2 および 3 でそれぞれ 3 回、1 回および 2 回であった。PDT 前後で腫瘍体積を測定したところ、すべての症例で腫瘍容積が 71-81% と減少が認められた。しかし、全例で再び鼻腔内癌の再発／再増殖が確認され、最終的に症例 1、2 および 3 は初回 PDT 後 259 日、599 日および 351 日で弊死した。

本章の結果から、RT 後に再発／再増殖が認められた犬の鼻腔内癌に対して選択される治療手段として、PDT は有望である可能性が示唆された。

### 2. 犬の肝外性門脈体循環シャントに対する経皮経静脈的コイル塞栓術の治療効果

犬の PSS に対する治療の第一選択は外科的なシャント血管の閉鎖であるものの、従前から開腹手術で行われている。近年、肝内性 PSS に対しては PTCE が実施され、良好な治療成績が報告されている。一方、肝外性 PSS に対する PTCE の症例報告は限られており、その治療効果や合併症に関しても不明な点が多い。以上のことから、本章では犬の肝外性 PSS に対する PTCE の治療効果を明らかにするため、その治療成績や合併症について検討することを目的とした。

対象は本学附属動物病院に来院した肝外性 PSS 罹患犬のうち、PTCE を実施した 42 頭を用いた。これらの症例の確定診断には CT 検査が用いられ、PSS のタイプを分類した。PTCE は頸静脈に 5Fr シースイントロデューサーを設置後、5Fr マルチパーパス型バルーンカテーテルを挿入して X 線透視ガイド下にて先端を

シャント血管内に誘導した。シャント血管内圧を測定後、バルーンを膨張して経皮的逆行性門脈造影 (TRP) を実施し、シャント血管径、肝内門脈枝の発達程度を評価した後、バルーン膨張時のシャント血管内圧を測定した。その後、カテーテルを介して塞栓用コイルを移植した。

その結果、シャントタイプは左胃-横隔静脈シャントが 30 例、左胃-奇静脈シャントが 8 例、左胃-後大静脈シャント、脾-後大静脈シャント、脾静脈-横隔静脈シャントおよび左結腸-後大静脈シャントが各 1 例ずつであった。シャント血管内圧はバルーンによる仮遮断前で 4.8 mmHg [2-13mmHg]、仮遮断後で 8.6 mmHg [5-18mmHg] であった。シャント血管径は 5.5 mm [2.5-8.7 mm] であり、塞栓用コイルは 1-5 個が移植され、2 個移植された例が最も多かった。術中 X 線照射時間は 9.0 分 [3.5-26.0 分]、PTCE 実施時間は 36.7 分 [23-75 分] であった。術後、PTCE に関連した重篤な合併症は認められず、死亡例はなかった。1 回の PTCE で経過良好となったのは 40/42 例 (95.2%) であり、追加処置が必要となったものは 2 例 (4.8%) であった。

本章の結果から、PTCE は肝内性と同様に肝外性 PSS においても良好な術後経過が得られ、従来の開腹手術による外科療法を行った以前の報告と比較してほぼ同等の治療成績が認められたことから、適応症例の選択は必要であるものの、PTCE は犬の肝外性 PSS に対する治療法の一つとして有望である可能性が示唆された。

### 3. 犬の肺葉切除における吸収性ロッキンググループを用いた胸腔鏡下補助手術の治療効果

現時点において、犬の孤立性肺腫瘍や肺葉捻転などに対しては開胸下での肺葉切除術が第一に選択される治療法である。医学領域においては自動縫合器をはじめ様々な外科用デバイスが開発され、胸腔鏡手術もしくは胸腔鏡補助下手術 (VATS) が臨床応用されるようになった。一方、獣医学領域においては胸腔鏡手術ないし胸腔鏡補助下手術の適応は不明であり、その治療効果も分かっていない。そこで、本章では新規に開発された吸収性ロッキンググループ (LigaTie) を用いて、胸腔鏡補助下で肺葉切除術の確立および治療効果に関して検討することを目的とした。

健康なビーグル犬 5 頭を対象とし、左側第 7 肋間に 1 カ所、第 8 肋間に 2 カ所ソラコポートを設置し、第 4 または第 5 肋間に 4-5cm 長の肋間開胸を行った。胸腔鏡ガイド下にて LigaTie を左肺前葉分岐部に配置して肺動脈、肺静脈および幹気管支を一括結紮し、その直上を切断して左肺前葉切除を行った。術後は一般状態を観察し、呼吸器症状などの合併症の発生をチェックした。

その結果、全頭で LigaTie を胸腔鏡補助下にて適用することが可能であり、左肺前葉切除術を実施することができた。また、全頭で肺葉切断部からの出血は認められず、気胸などの合併症は認められなかった。

本章によって、犬の肺葉切除術における LigaTie を用いた VATS を確立することができ、その治療効果についても確認することができたことから、肺葉切除術が必要な疾患に対する有望な治療選択肢の一つになり得ることが示唆された。

### 4. 犬の特発性乳び胸に対する内視鏡外科の治療効果

特発性乳び胸とは脂肪を大量に含んだリンパ液 (乳び) が胸腔内に貯留する疾患であり、治療に反応しない場合は線維性胸膜炎を惹起して予後不良となる。犬の特発性乳び胸に対する治療法として、現時点では胸管閉鎖術 (TDO) に乳び槽切開術 (CCA) もしくは部分的心膜切除術 (PPC) を組み合わせる術式の治療成績が最も良好であるが、開胸手術や開腹手術が必要とされ、外科的侵襲が大きい。しかし、近年内視鏡外科が導入され、犬の特発性乳び胸に対しても有効であると報告されているものの、TDO、CCA および PPC の 3 つの術式を組み合わせた内視鏡外科に関しては報告がない。そこで、内視鏡外科で実施した 3 つの術式の有効性を評価することを目的に、従来の開胸下および開腹下で実施した 3 つの術式との治療成績を比較検討した。

その結果、両術式での術中死亡例はなかった。乳び胸水の消失が得られた治療奏功率は両術式間で有意差はなかったものの、内視鏡外科の術式 (96.7%) の方が開腹下および開胸下の術式 (90.9%) よりも高い傾向が認められた。また、内視鏡外科での合併症はほとんど認められなかった。

本章の結果から、犬の特発性乳び胸に対してこのような 3 つの術式を組み合わせた内視鏡手術が治療法として有効であることが示唆された。

## 総括

本研究では、犬において放射線治療後に再発／再増殖した鼻腔内癌に対し、PDT を実施したところ腫瘍容積を減少させて、既存の報告よりも長期間にわたって生存期間を延長することができた。また、犬の肝外性 PSS に対して開腹せずに PTCE で治療したところ、従来の外科療法と同等の治療効果が得られたことが確認された。以上のことから、IVR は獣医療でも実施可能であり、有効な治療法の一つとして選択できる可能性が示された。一方、犬の肺葉切除術において新規吸収性ロッキンググループを用いた VATS ならびに特発性乳び胸において TDO、CCA および PPC の 3 つの術式を内視鏡外科で実施することによって既存の外科療法と同等ないし良好な治療成績が得られることが証明できた。

以上のことから、本研究によって適応を見極めて手技を小動物に適合させる必要があるものの、外科療法とは異なり、可能な限り外科的侵襲を低減させた低侵襲治療法は、医学領域のみならず獣医学領域においても治療効果が見込まれることが示唆された。本研究の成果は、臨床獣医学分野の発展に大きく寄与するものであると考えられた。