

学 位 論 文 要 旨

氏名 生石 泰久

題 目 : Studies on transcatheter arterial embolization in dogs
(犬の肝動脈塞栓術に関する研究)

論文要旨 : Hepatocellular carcinoma (HCC) has become one of the most common types of liver cancer in dogs. Liver resection is considered most effective for dogs with primary or secondary hepatic tumors. However, inoperative liver tumours present a difficult challenge for dog owners and veterinarians.

In humans, transcatheter arterial embolization (TAE) is considered a standard treatment for advanced HCC. TAE improves pain and local control and prolongs survival rates in patients with unresectable HCC. This method has recently been used in veterinary medicine. However, little practical information is available. Previous experimental canine studies have reported fatalities caused by severe liver necrosis after hepatic arterial embolization. We hypothesized that in contrast, selective embolization using currently available advanced devices would reduce the risk of liver damage.

TAE must be practiced by well-trained veterinarians, and knowledge of hepatic vascular anatomy is crucial for both a diagnosis of HCC and determination of the approach to the target artery. In particular, an understanding of hepatic arterial anatomy is most important with respect to the target artery approach. However, there remains scant available anatomical information on normal hepatic vessels in the veterinary field.

Therefore, in the first study, we tried to define the running patterns of the hepatic vascular system in healthy beagles. Hepatic arteries, portal veins and hepatic veins in live dogs were successfully visualized by using 3D-Computed tomography (CT) and the hepatic vessels were identified in detail. The hepatic artery differed between each individual dog whereas the portal vein and hepatic veins were consistent. Therefore, the anatomy of the hepatic artery of each individual dog should be confirmed in situations involving interventional radiology.

In the second study, we investigated the clinical signs, biochemical data, histological findings, and frequency of artery recanalization in normal canine livers following selective arterial embolization with gelatin sponge particles (GSPs). GSPs were injected through a microcatheter for selective embolization of the left hepatic artery in clinically normal dogs. CT images and histological examination findings were obtained during an 8-week observation period; biochemical analysis data were obtained during a 12-week observation period after TAE. Embolization was successful in all dogs. Postoperative CT scanning revealed that artery recanalization occurred within 2 weeks after embolization in all dogs. Hepatic enzyme levels increased temporarily after embolization but gradually returned to normal ranges. Histological abnormalities were not observed in any of the dogs in a comparison of treated and untreated liver tissues, and no dog showed clinical signs. This study suggests that TAE of the liver is relatively safe in clinically

healthy dogs and recanalization with GSPs is common.

In third study, we investigated the clinical signs, biochemical data, histological findings, and frequency of artery recanalization in normal canine livers following selective arterial embolization with microspheres (MSs). MSs were not resorbed during 12 weeks observation period. Hepatic enzymes increased temporarily after the embolization but were almost within normal range. Histological abnormality was not observed between the liver with or without embolization in all dogs. Any clinical symptoms were not showed during the examination in all dogs. This study suggests that TAE of the liver is relatively safe in clinically healthy dogs and long term effects of arterial occlusion can be expected by using MSs.

In the fourth study, four dogs with hepatocellular carcinoma were treated by selective TAE. In all dogs, the tumour-supplying arteries were selectively embolized with GSPs. Post-embolization tumour volumes decreased relative to pre-embolization volumes in all dogs. No adverse reactions were observed in three dogs after treatment; whereas, one dog showed pancreatitis. Median survival time was 469 days (range, 145 to 1320). Considering canine median survival time of untreated, selective TAE appears to be a feasible method for the treatments of HCC.

In conclusion, selective embolization could decrease the incidence of liver damage relative to non-selective embolization, although some dogs showed slight and temporary elevations in liver enzyme levels after the treatment in normal dogs. In practical cases, temporary occlusion of the tumour-supplying artery leads to reduction of tumour size in dogs. These results suggest that selective TAE is feasible treatment for dogs with hepatocellular carcinoma. Further research is needed to evaluate the long-term effects and complications of this procedure.

学位論文審査の結果の要旨

氏名	生石 泰久
審査委員	主査： 山口大学 教授 谷 健二
	副査： 山口大学 教授 田浦 保穂
	副査： 山口大学 教授 中市 統三
	副査： 鹿児島大学 准教授 三浦 直樹
	副査： 山口大学 准教授 馬場 健司
題目	Studies on transcatheter arterial embolization in dogs (犬の肝動脈塞栓術に関する研究)
審査結果の要旨： 犬の原発性肝臓腫瘍の約 50%が肝細胞癌であり、塊状型、結節型、び漫型の 3 型があるが、治療方法は塊状型に対する外科手術だけである。さらに塊状型であっても肝臓の右側または中央区域に発生した腫瘍の外科的切除は困難な場合が多く、治療の選択肢は極端に少ない。すなわち、三大癌治療（外科切除、化学療法、放射線療法）のうち、有用とされる外科治療ですら適用される機会は十分では無い。また、肝切除範囲の基準が無く、外科手術に対する科学的根拠が少ない。犬の肝臓腫瘍に対して外科切除範囲の指針および治療オプションの増大が望まれている。経カテーテル肝動脈塞栓術（TAE: Transcatheter Arterial Embolization）は、人医療領域で肝細胞癌の治療として用いられる手技の 1 つである。近年、獣医療領域においても注目されている治療法だが、選択的肝動脈塞栓術が犬の肝組織に及ぼす影響は明らかになっていない。 本学位論文の第 1 章では、X 線 CT 検査を用いて健常ビーグル犬における肝臓血管系の解剖学的評価を行い、肝臓外科を想定した細分類を試みた。犬の門脈および肝静脈の分枝に個体差が少なかったものの、肝動脈の分枝は個体差が大きいことが確認され、手術計画や経カテーテル肝動脈塞栓術（TAE）の施術の立案に有用な結果が得られた。 第 2 および 3 章では、健常ビーグル犬に対して、ゼラチンスポンジおよびマイクロビーズを用いて選択的肝動脈塞栓術を行い、犬の肝組織に与える影響および臨床的な有用性を検討した。すべての例で任意の肝動脈にカテーテル挿入が可能であった。健常ビーグル犬では塞栓後、血液生化学検査において AST、ALT、ALP 値の上昇が認められたが、4 週間後には正常範囲内まで低下した。塞栓物質はゼラチンスポンジの方が肝酵素の上昇が顕著な傾向が認められた。すべての犬において臨床症状は認められず、塞栓の有無による肝臓の組	

織学的な違いは認められなかった。これらのことから選択的肝動脈塞栓術は犬に対しても臨床応用することが可能で、比較的安全な治療オプションになりえることが示唆された。

第 4 章では、様々な理由から外科的切除が不適応であった肝細胞癌の自然発生病例 4 症例に対して、十分なインフォームドコンセントのもとに、ゼラチンスポンジを用いて TAE を試み、詳細な臨床情報を提供した。すべての症例に対して、第 1-3 章で用いられた解析法を駆使して施術の立案、モニターを行った。1 例は塞栓後に一過性の肺炎を示したが、徐々に臨床症状の改善が認められ、残りの症例では臨床上の副作用は軽微であった。すべての症例で腫瘍の縮小が認められた。1 例は施術後 145 日で葡萄の誤食による急性腎不全のため安楽死を実施した。残りの 3 症例の生存期間は、376 日、1320 日、562 日と比較的長期間であった。以上のことから選択的肝動脈塞栓術は肝細胞癌症例に対して安全で臨床上有用な治療オプションになりえることが示唆された。

本研究で得られた成果から、X 線 CT 検査が犬の肝細胞癌に対する手術計画や経カテーテル肝動脈塞栓術 (TAE) の施術の立案に有用であることが明らかになった。様々な理由から外科的切除が不適応な肝細胞癌の自然発生病例に対して、TAE は治療オプションのひとつとして十分臨床応用が可能であることが示唆された。これらの成果は犬の肝臓外科の精度向上や治療オプションの増大に貢献し、獣医臨床学の進展に大いに寄与することが期待された。

以上より、本論文は博士 (獣医学) の付与に資する内容であると考えます。