

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 中角 航

題 目 : A study on the clinical application of transarterial embolization (TAE) and transarterial chemoembolization (TACE) with microspheres in normal dogs  
(正常犬を用いたマイクロスフィアによる肝動脈塞栓術、肝動脈化学塞栓術の臨床応用への検討)

論文要旨 :

Hepatocellular carcinoma (HCC) has become one of the most common types of liver cancer in both humans and dogs. The liver blood supply is provided by two vessels, the hepatic artery (approximately 20%) and portal vein (approximately 80%); however, HCC is mainly perfused by the hepatic artery. Therefore, embolization of this tumor-supplying artery would decrease arterial perfusion of the tumor, resulting in selective ischemia and tumor size reduction. Though a variety of techniques and agents have been used to treat HCC with transarterial therapy, transcatheter arterial embolization (TAE) or transarterial chemoembolization (TACE) are the most widely accepted transarterial techniques to offer to patients with unresectable primary liver tumors or liver metastases in humans. Previous studies of transarterial therapies in humans have demonstrated improvements in survival rates, pain, and local control following arterial embolization for unresectable HCC. Advantage of TACE is still controversial. TACE appeared to prevent significant tumor progression compared with conservative or inactive treatments, however the ability of TACE to induce tumor necrosis does not necessarily mean longer survival rates for HCC patients. Moreover, there are also a variety of embolization materials, and it is not clear which embolization material is superior. Drug-eluting beads (DEB) is a novel drug delivery system that is specifically designed to deliver a drug directly into the tumor tissue at a slow rate. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) is expected to function as both a drug delivery system and an embolic agent for feeding artery occlusion. Generally, the most common treatment of HCC in dogs is liver resection, but this option isn't available for unresectable tumors, such as extremely progression, liver metastases and impatient of invasive surgery. The treatment of these lower invasive and more safety such as TAE and TACE have been demanded in veterinary medicine.

There is little information on TAE and TACE in veterinary medicine and to our knowledge, there have been no reports of DEB-TACE performed on dogs. The purpose of our study is to examine and compare the clinical applications and safety of bead-based TAE and DEB-TACE. Therefore, in chapter 1, we conducted a study on the effects of TAE with microsphere on healthy beagle dogs.

In chapter 2, we performed TACE using drug-eluting beads and examined the effects and usefulness of the beads. Based on these results, we compared and discussed whether TAE and TACE using beads are clinically applicable.

In chapter 1, the effect of selective TAE using trisacryl gelatine microspheres (TGMs) in the normal canine liver was investigated. Selective embolization was achieved by injecting TGMs into the left hepatic artery through a microcatheter in four healthy dogs. After embolization, computed tomography (CT), biochemical analysis and histological examination were performed during a 12-week observation period. Embolization was successful in all four dogs. Postoperative CT revealed consistent embolization of the artery within the experimental period in three dogs. Hepatic enzyme levels slightly increased after embolization but tapered to normal ranges. Histological examinations revealed no abnormal changes. Thus, selective TAE with TGMs was well tolerated in normal dogs and may be applicable to canine hepatocellular carcinoma.

In chapter 2, we aimed to evaluate the feasibility and safety of DEB-TACE. We performed DEB-TACE in four clinically normal dogs and pharmacokinetically compared the results against hepatic arterial infusion (HAI) of cisplatin in two dogs. DEB loaded with cisplatin were injected through a microcatheter for selective embolization of the left hepatic artery. After embolization, CT images and histological examination findings were obtained during a 4-week observation period. Serum platinum concentrations were measured to evaluate cisplatin after each procedure. Biochemical analysis was performed during a 12-week observation period. Embolization was successful in all dogs, and there were no clinically apparent abnormalities. Embolization was confirmed up to 4 weeks after DEB-TACE in two of the four dogs and up to 1 week in the other two dogs using postoperative CT images. Cisplatin was not detected in peripheral veins in all dogs after DEB-TACE, but it was detected in trace amounts after HAI. DEB-TACE using cisplatin was safe and well tolerated by normal dogs. DEB-TACE may be useful in terms of determining systemic toxicity and drug concentration within tumors.

This study suggested that TAE with microsphere and DEB-TACE may be a relatively safe and useful treatment for canine HCC. There was little effect on the normal liver in both treatments. Although there are some differences between TAE and DEB-TACE, it is difficult to determine from this study alone which treatment is safer and more effective for patients with unresectable HCC. This study is limited, and it is necessary to perform TAE and DEB-TACE in canine HCC to determine which is superior for comparison. Further study is needed, we believe that both of TAE with microsphere and DEB-TACE can be new treatments for unresectable hepatocellular carcinoma.

## 学位論文審査の結果の要旨

氏 名	中角 航
審 査 委 員	主 査： 山口大学 教 授 谷 健二
	副 査： 山口大学 教 授 中市 統三
	副 査： 鹿児島大学 教 授 藤木 誠
	副 査： 山口大学 教 授 佐々木 直樹
	副 査： 山口大学 准教授 馬場 健司
題 目	A study on the clinical application of transarterial embolization (TAE) and transarterial chemoembolization (TACE) with microspheres in normal dogs (正常犬を用いたマイクロスフィアによる肝動脈塞栓術、肝動脈化学塞栓術の臨床応用への検討)
<p>審査結果の要旨：</p> <p>肝細胞癌 (HCC) は、人と犬の両方で最もよく見られる肝臓原発腫瘍のひとつであり、その治療には肝葉切除術が第一選択となる。しかしながら、症例の全身状態が手術侵襲に耐えられない場合や腫瘍が複数の肝葉に存在する場合には、肝葉切除術は適応とはならない。このような切除不能な HCC に対して、人では肝動脈塞栓術 (Transarterial embolization; TAE) などの局所療法が標準的な治療になっているが、犬の切除不能な HCC に対する治療法は確立していないのが現状である。動脈の塞栓物質として、本邦では粒子径のばらつきが大きいゼラチンスポンジ粒 (Gelatin sponge particles; GSP) が古くから用いられてきたが、近年ではばらつきの小さな非吸収性粒や薬剤溶出性粒の開発が進み、臨床応用されている。本学位論文では、これら種々の塞栓物質が犬の正常肝臓に及ぼす影響について検討した。</p> <p>第一章では、アクリル系共重合体 (Trisacryl gelatine microspheres ; TGM) を用いた選択的 TAE の効果を検討した。4 頭の临床上正常なビーグル犬の左肝動脈にマイクロカテーテルを介して TGM を注入し、選択的な塞栓を行った。塞栓後、12 週間の観察期間中に、コンピュータ断層撮影 (CT)、生化学検査、組織学的検査を行った。塞栓術は 4 頭すべての犬で成功した。術後の CT では、3 頭の犬で実験期間を通して肝動脈の塞栓が確認された。術後に肝酵素の値がわずかに上昇したが、すぐに正常範囲に収まった。組織学的検査では明らかな病理組織的な異常は見られなかった。このように、TGM を用いた選択的 TAE は、正常犬では比較的安全性が高く、切除不能な犬の HCC の治療法となりうることが示された。</p> <p>第二章では、薬剤溶出性ビーズ(ビニルアルコール・アクリル酸ナトリウム共重合体)</p>	

(Drug-eluting beads; DEB) は近年、薬剤を腫瘍組織に直接徐放投与することを目的として新しく開発された塞栓物質である。DEB を用いた TACE (DEB-TACE) は、薬剤を腫瘍に徐放投与することで腫瘍内の薬剤濃度を高めつつ全身の副作用を軽減するとともに、腫瘍の栄養血管を塞栓することで腫瘍の虚血壊死をもたらすことが期待される治療法である。本章では、正常犬を用いて DEB-TACE を実施し、犬に対する実施可能性と安全性を評価した。正常犬 4 頭に DEB-TACE を、2 頭の犬に対してシスプラチンの肝動脈投与 (HAI) を行い、その薬物動態を比較した。シスプラチンを含浸した DEB をマイクロカテーテルで注入し、左肝動脈を選択的に塞栓した。塞栓後、4 週間にわたりコンピュータ断層撮影 (CT) および組織学的検査を行った。血中のシスプラチン濃度を評価するために、各術後に血清 Pt 濃度を測定した。さらに、12 週間の観察期間中に生化学的検査を行った。DEB-TACE はすべての犬で成功し、臨床的に明らかな異常はなかった。塞栓は術後 CT 検査において 4 頭中 2 頭で 1 週間後に再疎通したが、2 頭では 4 週間後まで塞栓が確認された。シスプラチンは、DEB-TACE を行ったすべての犬の末梢血から検出されなかったが、HAI を行った 2 頭には微量に検出された。今回の結果からシスプラチンを用いた DEB-TACE は正常犬に対して比較的安全に実施可能であることが示唆された。また、DEB-TACE は、肝動脈を塞栓するとともに、薬剤を徐放することで全身毒性を軽減するという点で有用であると考えられた。しかしながら、DEB-TACE の有効性の評価のためには、今後臨床例での DEB-TACE の実施などの更なる研究が必要であると考えられた。

本研究で得られた成果から、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犬に対して、TAE および TACE 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られる。