

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 1 日 現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591384

研究課題名（和文）

塩酸ドネペジルを用いた放射線治療後の高次脳機能低下症に対する新規治療法の開発

研究課題名（英文）

Efficacy of donepezil HCl to higher brain dysfunction after radiation therapy

研究代表者

佐々木 良平（SASAKI RYOHEI）

神戸大学・医学部附属病院・特命教授

研究者番号：30346267

研究成果の概要（和文）：放射線照射後に高次脳機能障害を認め、その原因として治療前からの認知症を除外できた症例に対して臨床試験を実施した。臨床試験の適確基準、除外基準には若干の微修正が必要であった。本研究機関では4例の症例が登録され、その内訳は原発性高悪性度神経膠腫1例、原発性低悪性度神経膠腫1例、中枢神経悪性リンパ腫1例、転移性脳腫瘍1例であった。年齢の内訳は30歳、67歳、72歳、72歳で、男性3例、女性1例であった。放射線照射の方法は全脳照射2例、拡大局所照射2例であり、前頭葉や側頭葉への照射線量は30Gy～60Gyであった。3例に放射線治療前の腫瘍摘出術が施行されていた。高次脳機能テストは全例治療前に実施し、その後は塩酸ドネペジルの服用3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月に実施した。高次脳機能テストで主治医とは異なる観察者による客観的な評価の結果では、塩酸ドネペジルの放射線治療後の高次脳機能に対する効果は、症例ごとに程度の差はあるものの全例で認められ、本治療方法の有効性が示唆された。塩酸ドネペジルの服用は全例で可能で、1例の他原因で死亡した症例を除く3例で当初の計画通り服用でき、Grade 2以上の有害反応を認めなかった。本治療は放射線治療における高次脳機能低下に対する有効な治療手段の一つと考えられ、今後は症例の適確基準を再検討し、より多くの症例でその効果を検討していく。また、塩酸ドネペジルの投与量に関しても再検討する事によって更に良好な治療成績が得られる可能性もあり、追加検討中である。

研究成果の概要（英文）：We performed clinical trials against higher brain dysfunction after radiation therapy. Among this period, 4 cases were enrolled in this study. There were a patient with glioblastoma, a patient with low grade glioma, a patients with CNS lymphoma, and a patient with metastatic brain tumor. There were 3 male and 1 female patients. They were 30, 67, 72 years old, respectively. Radiation fields were set as whole brain irradiation in 2 patients, and localized fields in other 2 patients. Radiation doses were ranging from 30-60 Gy. Efficacy of donepezil HCl were observed in all cases. There were no case who experienced more than Grade 2 morbidity. In conclusion, donepezil HCl seemed to be effective and safe treatment option against higher brain dysfunction after radiation therapy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：放射線医学

科研費の分科・細目：放射線腫瘍学

キーワード：塩酸ドネペジル，放射線治療，高次脳機能

1. 研究開始当初の背景

放射線治療は小さな腫瘍には様々な高精度

化が研究されているが、悪性神経膠腫等の脳腫瘍では大きな腫瘍で発見されることが多

く、その微小浸潤の範囲も広いことから照射野を小さく留めることは困難である。正常脳組織に対して広範囲に高線量が照射され、治療後の高次脳機能障害が臨床上克服すべき大きな課題であり、現在有効な治療方法はない。

2. 研究の目的

本研究課題の目的は、その放射線治療後の高次脳機能障害に対する新規治療方法の開発である。アルツハイマー病の治療薬である塩酸ドネベジルを用いた照射後の高次脳機能障害に対する有効性を検証する臨床研究を主体とし、その科学的根拠を確認する目的で動物モデルでも塩酸ドネベジルの高次脳機能障害の改善効果を検証し更に分子-な作用機序を明らかにし予防法など新たな治療戦略を提案する。

3. 研究の方法

研究目的である放射線治療後に高次脳機能障害を来した症例での、塩酸ドネベジルの有効性に確認するために臨床第 II 相試験を実施するが、適格条件や腫瘍の再発等の影響の除外を明確にする。試験の方法は塩酸ドネベジルの投与量は他疾患で安全性の確認されている (5mg/日) を用い投与期間は 12 週間とする。症状改善の有無に関しては臨床心理士が独立して判定し、効果が認められた場合には最大 12 ヶ月まで継続投与を行い、長期投与の有用性も併せて検討する。実験動物は臨床試験と独立し、放射線照射後に塩酸ドネベジルを配合した食餌を摂取させ、高次脳機能関する行動試験と免疫組織学的検討を実施する。

4. 研究成果

本研究機関では 4 例の症例が登録され、高次脳機能テストで主治医とは異なる観察者による客観的な評価の結果では、塩酸ドネベジルの放射線治療後の高次脳機能に対する効果は、症例ごとに程度の差はあるものの全例で認められ、本治療方法の有効性が示唆された。塩酸ドネベジルの服用は全例で可能であり、1 例の他原因で死亡した症例を除く 3 例で当初の計画通り服用でき、Grade 2 以上の有害反応を認めなかった。本治療は放射線治療における高次脳機能低下に対する有効な治療手段の一つになると考えられ、今後は症例の適確基準を再検討し、より多くの症例でその効果を検討していきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 1 件)

1. Iwata H, Demizu Y, Fujii O, Terashima K, Mima M, Niwa Y, Hashimoto N, Akagi T, Sasaki R, Hishikawa Y, Abe M, Shibamoto Y, Murakami M, Fuwa N. Long-Term Outcome of Proton Therapy and Carbon-Ion Therapy for Large (T2a-T2bN0M0) Non-Small-Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2013 Mar 1. [Epub ahead of print] 査読有 DOI: 10.1097/JTO.0b013e318288ab02
2. Nishimura H, Sasaki R, Yoshida K, Miyawaki D, Okamoto Y, Kiyota N, Saito M, Otsuki N, Nibu KI. Radiotherapy for Stage I or II hypopharyngeal carcinoma. J Radiat Res. 2012 Nov 1;53(6):892-9 査読有
3. Tamaki Y, Sasaki R, Ejima Y, Ogura M, Negoro Y, Nakajima T, Murakami M, Kaji Y, Sugimura K. Efficacy of intraoperative radiotherapy targeted to the abdominal lymph node area in patients with esophageal carcinoma. J Radiat Res. 2012 Nov 1;53(6):882-91 査読有
4. Uehara K, Sasayama T, Miyawaki D, Nishimura H, Yoshida K, Okamoto Y, Mukumoto N, Akasaka H, Nishihara M, Fujii O, Soejima T, Sugimura K, Kohmura E, Sasaki R. Patterns of failure after multimodal treatments for high-grade glioma: effectiveness of MIB-1 labeling index. Radiat Oncol. 2012 Jun 26;7:104. 査読有
5. Terashima K, Demizu Y, Hashimoto N, Jin D, Mima M, Fujii O, Niwa Y, Takatori K, Kitajima N, Sirakawa S, Yonson K, Hishikawa Y, Abe M, Sasaki R, Sugimura K, Murakami M. A phase I/II study of gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer without distant metastasis. Radiother Oncol. 2012 Apr;103(1):25-31. 査読有

6. Hashimoto N, Sasaki R, Nishimura H, Yoshida K, Miyawaki D, Nakayama M, Uehara K, Okamoto Y, Ejima Y, Azumi A, Matsui T, Sugimura K. Long-term Outcome and Patterns of Failure in Primary Ocular Adnexal MALT Lymphoma Treated with Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012 Mar 15;82(4):1509-14 査読有
7. Sasaki R, Yasuda K, Abe E, Uchida N, Kawashima M, Uno T, Fujiwara M, Shioyama Y, Kagami Y, Shibamoto Y, Nakata K, Takada Y, Kawabe T, Uehara K, Nibu K, Yamada S. Multi-institutional Analysis of Solitary Extramedullary Plasmacytoma of the Head and Neck Treated with Curative Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012 Feb 1;82(2):626-34. 査読有
8. Ishihara T, Yoden E, Konishi K, Nagase N, Yoshida K, Kurebayashi J, Sonoo H, Murashima N, Sasaki R, Hiratsuka J. Long-term outcome of hypofractionated radiotherapy to the whole breast of Japanese women after breast-conserving surgery. *Breast Cancer*. 2012 Feb 22. [Epub ahead of print] 査読有
9. Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Sasaki R, Hori Y, Hishikawa Y, Ku Y, Murakami M. Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma, *Cancer* 2011 Nov 1;117(21):4890-904. 査読有
10. Yoshida K, Sasaki R, Nishimura H, Miyawaki D, Kawabe T, Okamoto Y, Nakabayashi K, Yoshida S, Sugimura K. Radiotherapy for Japanese elderly patients with cervical cancer: preliminary survival outcomes and evaluation of treatment-related toxicity. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Oct;284(4):1007-14. Epub 2010 Nov 30. 査読有
11. Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Niwa Y, Mima M, Fujii O, Sasaki R, Yamada I, Hori Y, Hishikawa Y, Abe M, Ku Y, Murakami M. The effectiveness of particle radiotherapy for hepatocellular carcinoma associated with inferior vena cava tumor thrombus. *J Gastroenterol*. 2011 Jul;46(7):913-20. 査読有
12. 柴田智久, 米澤宏一郎, 森本浩一, 山下大介, 大月直樹, 西村英輝, 佐々木良平, 丹生健一 耳下腺癌における予防的頸部郭清と術後放射線治療について, 頭頸部癌(1349-5747)37 巻 1 号 Page78-82(2011.04) 査読有
13. 18. 西村英輝, 佐々木良平, 吉田賢史, 宮脇大輔, 大月直樹, 斉藤幹, 清田尚臣, 副島俊典, 杉村和朗, 丹生健一, 局所進行下咽頭癌に対する術後放射線療法 of の 遡及的 検討, 頭頸部癌(1349-5747)37 巻 1 号 Page62-66(2011.04) 査読有
14. Soejima T, Yoden E, Nishimura Y, Ono S, Yoshida A, Fukuda H, Fukuhara N, Sasaki R, Tsujino K, Norihisa Y. Radiation therapy in patients with implanted cardiac pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a prospective survey in Japan. *J Radiat Res*. 2011;52(4):516-21. 査読有
15. 佐々木良平, 橋本直樹, 赤坂浩亮, 放射線治療の有害事象, プロフェッショナルがんナーシング. 1, 63-73, 2011 査読有
16. 佐々木良平, 西村英輝, 椋本成俊, がん放射線治療の基礎知識, プロフェッショナルがんナーシング. 1, p42-55, 2011 査読有
17. Mukubou H, Tujimura T, Sasaki R, Yonson Ku, The role of autophagy in the treatment of pancreatic cancer with gemcitabine and ionizing radiation. *International Journal of Oncology* 2010 Oct 37(4) 821-8. 査読有
18. Kenji Yoshida, Ryohei Sasaki, Hideki Nishimura, Yoshiaki Okamoto, Yoko

- Suzuki, Miki Saitoh, Naoki Otsuki, Yoshitake Hayashi, Toshinori Soejima, Kenichi Nibu, and Kazuro Sugimura. Nuclear Factor- κ B Expression as a Novel Marker of Radioresistance: In Early Stage Laryngeal Cancer, Head Neck. 2010 May, 32(5):646-55. 査読有 DOI: 10.1002/hed.21239
19. Amalia H, Sasaki R, Suzuki Y, Demizu Y, Bito T, Nishimura H, Okamoto Y, Yoshida K, Miyawaki D, Kawabe T, Mizushina Y, and Kazuro S. Vitamin K2-derived Compounds Induce Growth Inhibition in Radioresistant Cancer Cells. *Kobe J Med Sci*, 2010 56(2)38-49. 査読有
 20. Y. Kumamoto-Yonezawa, R. Sasaki, Y. Suzuki, Y. Matsui, T. Hada, K. Uryu, K. Sugimura, H. Yoshida, Y. Mizushina. Enhancement of human cancer cell radiosensitivity by conjugated eicosapentaenoic acid - a mammalian DNA polymerase inhibitor. *International Journal of Oncology* 201036; 577-584. 査読有
 21. 佐々木良平, PET診断と放射線治療、PET Journal 10,13-15 2010 査読無
- [学会発表] (計10件)
1. Y. Demizu, K. Terashima, M. Mima, O. Fujii, Y. Niwa, K. Morimoto, R. Sasaki, Y. Hishikawa, M. Abe, M. Murakami. Treatment Outcomes of Particle Radiotherapy Using Protons or Carbon Ions as a Single-Modality Therapy for Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck. 53rd ASTRO, Miami, Florida, USA, October 2-6, 2011
 2. K. Uehara, R. Sasaki, D. Miyawaki, H. Nishimura, K. Yoshida, M. Nakayama, T. Soejima, O. Fujii, T. Sasayama, K. Sugimura. Dosimetric Analysis of Patterns of Failure for High-grade Glioma with Multimodality Treatment: Relationship to MIB-1 Labeling Index. 53rd ASTRO, Miami, Florida, USA, October 2-6, 2011
 3. D. Miyawaki, H. Nishimura, K. Yoshida, O. Muraoka, M. Nakayama, K. Uehara, S. Hasegawa, K. Nibu, K. Sugimura, R. Sasaki. Combined Modality Therapy Including Radiotherapy for Squamous Cell Carcinomas of Maxillary Sinus: A Retrospective Study. 53rd ASTRO, Miami, Florida, USA, October 2-6, 2011
 4. N. Hashimoto, R. Sasaki, H. Nishimura, K. Yoshida, D. Miyawaki, Y. Okamoto, Y. Ejima, A. Azumi, T. Matsui, K. Sugimura. Long-term Outcome and Patterns of Failure in Primary Ocular Adnexal MALT Lymphoma Treated with Radiotherapy. 53rd ASTRO, Miami, Florida, USA, October 2-6, 2011
 5. N. Mukumoto, R. Sasaki, H. Akasaka, M. Nakayama, D. Miyawaki, H. Nishimura, K. Umetani, T. Kondoh, K. Shinohara, K. Sugimura. Microplanar Beams Radiation: Is Brain Really A Serial Organ? 53rd ASTRO, Miami, Florida, USA, October 2-6, 2011
 6. K. Yoshida, H. Nishimura, D. Miyawaki, O. Muraoka, K. Uehara, M. Nakayama, R. Sasaki, K. Sugimura. Radiation Therapy For Brain Stem Gliomas In Children And Adults. 53rd ASTRO, Miami, Florida, USA, October 2-6, 2011
 7. D. Miyawaki, H. Nishimura, K. Yoshida, O. Muraoka, M. Nakayama, K. Uehara, K. Sugimura, S. Hasegawa, K. Nibu, R. Sasaki. -Combined Modality Therapy Including Radiotherapy for Squamous Cell Carcinomas of Maxillary Sinus - a Retrospective Study. 16th ECCO. Stockholm , Sweden, September 24-28, 2011
 8. D. Miyawaki, Y. Demizu, K. Terashima, M. Mima, O. Fujii, Y. Niwa, K. Yoshida, H. Nishimura, R. Sasaki, M. Murakami. Particle-Beam Radiation Therapy for Skull Base Chordomas: A Retrospective Study. 52nd ASTRO. San Diego, CA, USA, October 31-November 4, 2010

9. D. Miyawaki, Y. Demizu, K. Terashima, M. Mima, O. Fujii, Y. Niwa, K. Yoshida, H. Nishimura, R. Sasaki, M. Murakami. Particle-Beam Radiation Therapy for Skull Base Chordomas: A Retrospective Study. 52nd ASTRO. San Diego, CA, USA, October 31-November 4, 2010
 10. Y. Demizu, K. Terashima, M. Mima, O. Fujii, Y. Niwa, K. Morimoto, Y. Hishikawa, M. Abe, M. Murakami. Particle Radiotherapy using Protons or Carbon Ions for Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck. 52nd ASTRO. San Diego, CA, USA, October 31-November 4, 2010
- [図書] (計3件)
1. カラーアトラス 目で見て学ぶ放射線療法の有害反応, 丹生健一、佐々木良平 (編集), 日本看護協会出版会, 1-201, 2011
 2. カラーアトラス 目で見て学ぶ放射線療法の有害反応: 第1章 がん放射線療法の現況, 丹生健一、佐々木良平 (分担執筆), 日本看護協会出版会, 2-6, 2011
 3. カラーアトラス 目で見て学ぶ放射線療法の有害反応: 第2章 放射線療法の有害反応, 佐々木良平 (分担執筆), 日本看護協会出版会, 40-47, 2011
 4. 最新放射線医学 (放射線医学総論) 第1巻14章 放射線物理学, 中山雅央、佐々木良平 (編者: 富山憲幸、中川恵一), 金芳堂, 92-100, 2011
 5. Cervical Cancer: Cervical cancer treatment in aging women, K Yoshida, R Sasaki, H Nishimura, D Miyawaki, K Sugimura (Editor, R Rajamanicham), INTECH, 1-12, 2011
 6. 最新放射線医学 (放射線医学総論) 第8巻2章 放射線治療計画, 西村英輝、佐々木良平 (編者: 猪俣泰典), 金芳堂, 6-9, 2011
 7. 最新放射線医学 (放射線医学総論) 第8巻7章 放射線治療における医療事故防止, 吉田賢史、佐々木良平 (編者: 猪俣泰典), 金芳堂, 39-43, 2011
 8. 最新放射線医学 (放射線医学総論) 第8巻19章 皮膚・軟部・骨疾患の放射線治療, 佐々木良平、尾藤利憲 (編者: 猪俣泰典) 135-138, 2011
 9. がん・放射線療法 2010: 下垂体腺腫, 佐々木良平 (分担執筆)、宮脇大輔 (編者: 大西洋、唐澤久美子、唐澤克之), 625-632, 2010
 10. がん・放射線療法 2010 別冊: 下垂体腺腫, 佐々木良平 (分担執筆)、宮脇大輔 (編者: 大西洋、唐澤久美子、唐澤克之), 18-19, 2010
 11. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科研修ノート: 放射線療法, 佐々木良平 (分担執筆) (編者: 丹生健一、森山寛), 診断と治療社, 434-438, 2010
- [その他]
ホームページ等
6. 研究組織
 - (1) 研究代表者
佐々木 良平 (SASAKI RYOHEI)
神戸大学・医学部附属病院・特命教授
研究者番号: 30346267
 - (2) 研究分担者
山本 泰司 (YAMAMOTO YASUJI)
神戸大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 00324921