

**[参考文献]**

- 1) Hsiao K, Meiner Z, Kahana E, et al : Mutation of the prion in Libian Jews with Creutzfeldt-Jakob disease. N Engl J Med. 324: 1091-1097,1991
- 2) Chapman J, Brown P, Goldfarb LG, Arlazoroff A, Gajdusek DC, Korczyn AD: Clinical heterogeneity and unusual presentations of Creutzfeldt-Jakob disease in Jewish patients with the PRNP codon 200 mutation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 56: 1109-1112,1993.
- 3) Chapman J, Ben-Israel J, Goldhammer Y, Korczyn AD: The risk of developing Creutzfeldt-Jakob disease in subjects with the PRNP gene codon 200 point mutation. Neurology. 44: 1683-1686,1994
- 4) Inoue I, Kitamoto T, Doh-ura K, Shii H, Goto I, Tateishi J: Japanese family with Creutzfeldt-Jakob disease with codon 200 point mutation of the prion protein gene. Neurology. 44: 299-301,1994
- 5) Antoine JC, Laplanche JL, Mosnier JF, Beaudry P, Chatelain J, Michel D: Demyelinating peripheral neuropathy with Creutzfeldt-Jakob disease and mutation at codon 200 of the prion protein gene. Neurology. 46:1123-1127, 1996.

**[研究発表]**

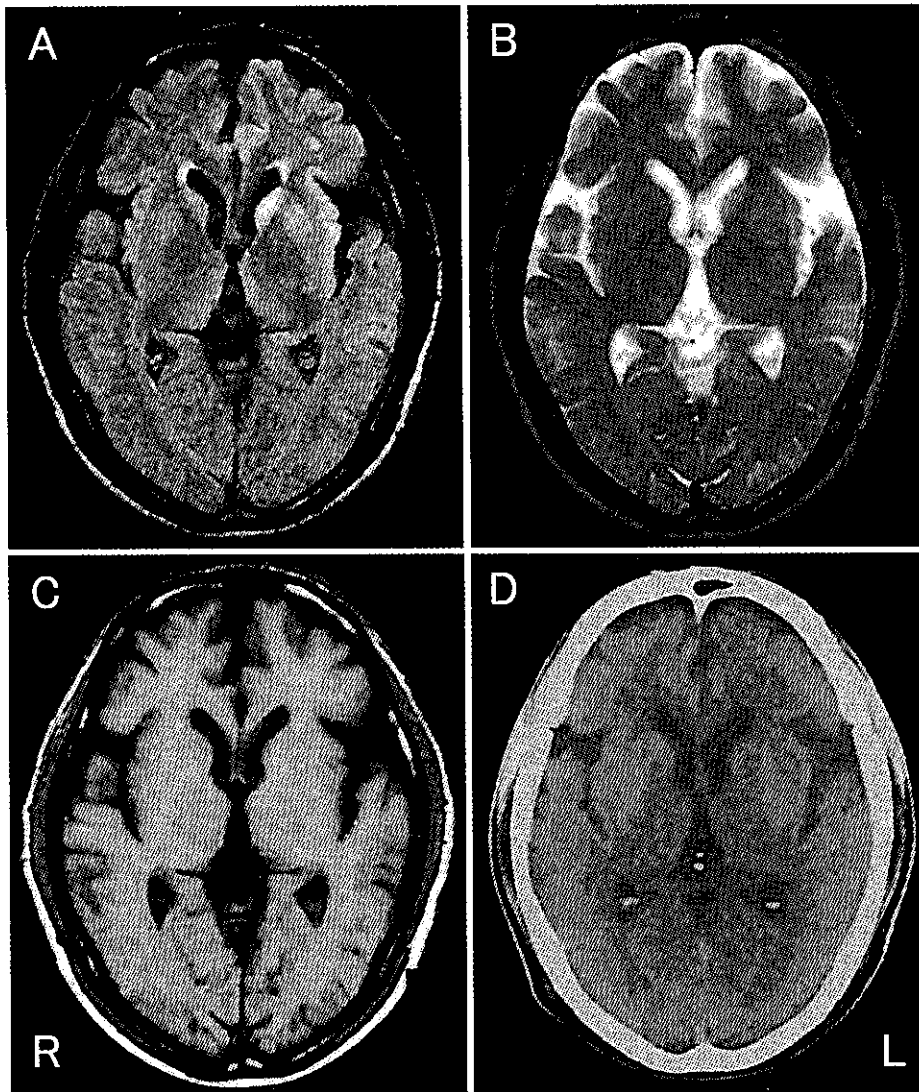
2. 学会発表

- 1) 上田直久, 薄 敬一郎, 谷川明代, 黒岩義之 : Codon200 変異 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的・画像的特徴.  
第 43 回日本神経学会総会, 札幌, 2002 年

表. Codon 200 変異CJD 5症例の臨床的特徴

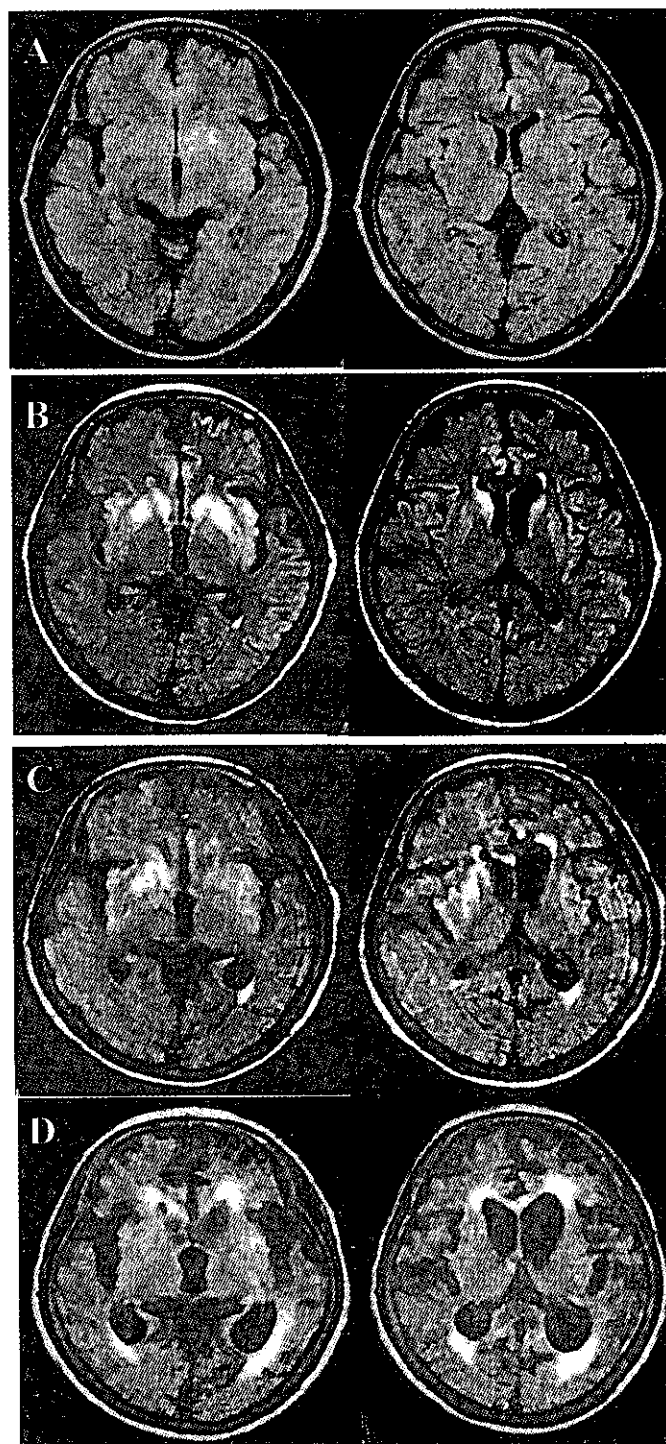
	1	2	3	4	5
年齢/性	55/M	59/F	43/M	59/F	45/F
家族歴	なし	なし	なし	なし	あり
初発症状	不眠	不眠	異常行動	不安感	不眠
初診病院					
診療科	総合内科	精神科	当科	心療内科	心療内科
受診時期	1ヶ月	3ヶ月	1ヶ月	2ヶ月	1ヶ月
診断	不眠症	うつ病	Wernicke脳症疑い	自律神経失調症	不眠症
当科初診時期	3ヶ月	3.5ヶ月	1ヶ月	2.5ヶ月	3ヶ月
入院時現症					
痴呆	+	+	+	-	+
精神症状	+	+	+	+	+
小脳症状	+	+	+	-	+
ミオクローヌス	+	+	+	+	+
特徴的なMRI所見	3ヶ月	3.5ヶ月	1ヶ月	2.5ヶ月	3ヶ月
脳波所見 (PSD)	4.5ヶ月	3.5ヶ月	2.5ヶ月	3ヶ月	4ヶ月

図1 症例1の初診時頭部MRI・CT



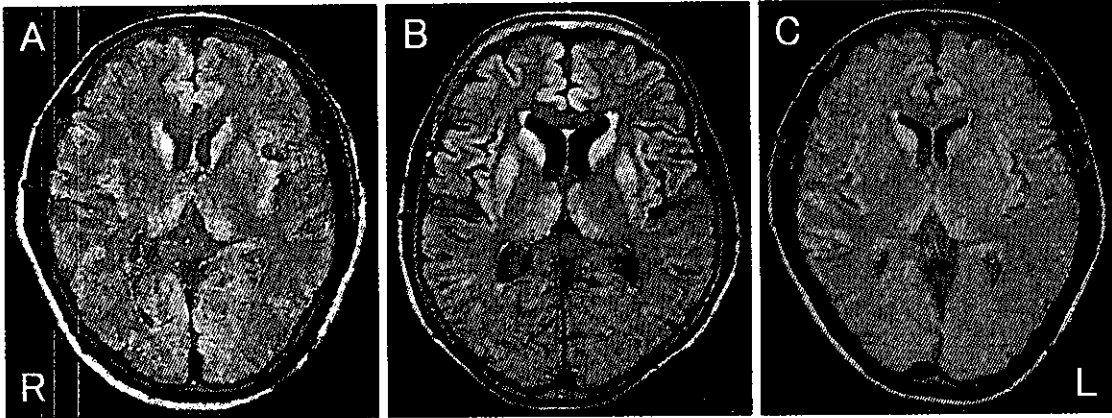
FLAIR 画像では尾状核，帯状回に異常高信号域を認めているが (A) ， T1, T2 強調画像， CT では同部位の異常は明らかでない (B~D)。

図2 症例2の頭部MRI FLAIR画像の経時的变化



A: 発症3ヶ月（初診時），B: 5ヶ月，C: 6ヶ月，D: 8ヶ月。発症3ヶ月頃は特徴的な尾状核，帯状回の異常信号を認める。以降経過により，徐々にその異常が強調されていくが，発症6ヶ月頃からは，大脳萎縮と白質の異常信号が顕著になりはじめ，尾状核，帯状回の所見は目立たなくなる

図3 症例4, 5, 6の初診時頭部MRI FLAIR画像



症例1, 2と同様に, 病初期から尾状核, 帯状回の異常高信号が明らかである.

## CJD サーベイランスの実施状況および問題例の検討：

### 特に若年例の特徴と変異型 CJD との異同

班 員：山田 正仁（金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態（神経内科））  
研究協力者：浜口 毅（金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態（神経内科））  
班 員：中村 好一（自治医科大学・疫学・地域保健部門）  
研究協力者：北本 哲之（東北大学・大学院医・病態神経）  
研究協力者：佐藤 猛（国立精神・神経センター国府台病院）  
研究協力者：立石 潤（老人保健施設春風）  
研究協力者：森若 文雄（北海道大学・大学院医・神経内科）  
研究協力者：志賀 裕正（東北大学・大学院医・神経内科）  
研究協力者：袖山 信幸（東京医科歯科大学・大学院医歯・脳神経機能病態（神経内科））  
研究協力者：村山 繁雄（東京都老人総合研究所・神経病理部門）  
研究協力者：黒岩 義之（横浜市立大学・医・神経内科）  
研究協力者：小林 央（新潟大学・脳研究所・神経内科）  
研究協力者：葛原 茂樹（三重大学・医・神経内科）  
研究協力者：西川 隆（大阪大学・大学院医・精神医学）  
研究協力者：黒田 重利（岡山大学・大学院医歯・精神神経病態）  
研究協力者：村井 弘之（九州大学・大学院脳研・神経内科）  
班 長：水澤 英洋（東京医科歯科大学・大学院医歯・脳神経機能病態（神経内科））

#### [研究要旨]

我が国における Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) および類縁疾患のサーベイランスの課題として、①変異型 CJD (vCJD) 発生の監視、特に vCJD との鑑別が問題となる若年例の鑑別診断、②医源性 CJD、特に硬膜移植後の CJD (dCJD) の多発などがある。CJD サーベイランス委員会は綿密なサーベイランスを遂行するため、今年度より CJD サーベイランス委員会が都道府県 CJD 担当専門医の協力を得て行う新しい CJD サーベイランスシステムを構築し、2002 年度分として 146 例、2000 年以来通算 389 例の検討を行った。本報告では、サーベイランス結果に基づき①について検討した。3 症例が vCJD 類似の臨床経過あるいは画像所見があったため緊急サーベイランスの対象となったが、いずれも vCJD は否定された。プリオン病若年 (49 歳以下) 発症 35 例の特徴を非若年例 321 例と比較検討し、以下の点を明らかにした：①プリオン病全体の約 1 割が若年発症例であった、②若年例では非若年例と比較して遺伝性プリオン病、dCJD が多かった、③孤発性 CJD (sCJD) 若年例では経過が長く脳波上 PSD を欠く非典型例が多く、そうした例の剖検所見は視床型 (MM2 型) であった。vCJD の鑑別診断上、若年発症 sCJD 非典型的、特に MM2 型の臨床像の理解が重要である。

Surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and related disorders in Japan:  
surveillance of variant CJD with characterization of early-onset cases of prion diseases

Masahito YAMADA<sup>1</sup>, Tsuyoshi HAMAGUCHI<sup>1</sup>, Yoshikazu NAKAMURA<sup>2</sup>, Tetsuyuki KITAMOTO<sup>3</sup>, Takeshi SATO<sup>4</sup>, Jun TATEISHI<sup>5</sup>, Fumio MORIWAKA<sup>6</sup>, Hiromasa SHIGA<sup>7</sup>, Nobuyuki SODEYAMA<sup>8</sup>, Shigeo

MURAYAMA<sup>9</sup>, Yoshiyuki KUROIWA<sup>10</sup>, Hisashi KOBAYASHI<sup>11</sup>, Shigeki KUZUAHARA<sup>12</sup>, Takashi NISHIKAWA<sup>13</sup>, Shigetoshi KURODA<sup>14</sup>, Hiroyuki MURAI<sup>15</sup>, and Hidehiro MIZUSAWA<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology & Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

<sup>2</sup>Department of Public Health, Jichi Medical School

<sup>3</sup>Department of Neurological Science, Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>4</sup>Department of Neurology, Konodai Hospital, National Center for Neurology and Psychiatry

<sup>5</sup>Shunpu Health Care Center for the Elderly

<sup>6</sup>Division of Neurology, Department of Neurological Disorders, Neurological Sciences, Hokkaido University Graduate School of Medicine

<sup>7</sup>Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>8</sup>Department of Neurology & Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and Dental Sciences

<sup>9</sup>Department of Neuropathology, Tokyo Institute of Gerontology

<sup>10</sup>Department of Neurology, Yokohama City University School of Medicine

<sup>11</sup>Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

<sup>12</sup>Department of Clinical Neuroscience Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine

<sup>13</sup>Department of Neurology & Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

<sup>14</sup>Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine and

<sup>15</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

#### ABSTRACT

In the surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and related disorders in Japan, we have investigated 389 suspect cases of prion diseases since 2000. Three suspect cases of variant CJD (vCJD) were referred to our CJD Surveillance Committee in 2002; the investigations revealed that the diagnoses were not vCJD in all the cases. We also studied 35 patients with early onset prion diseases in comparison with the late onset cases (n=321). The early onset cases were characterized by higher frequencies of (1) dural graft-associated CJD and inherited prion diseases and (2) atypical cases of sporadic CJD (sCJD) presenting with long clinical course and no periodic synchronous discharges on EEG. The pathologically verified sCJD cases with the atypical features were all the thalamic form with MM2 type PrP. Our results indicate that recognition of clinical features of early onset, atypical sCJD, which is frequently associated with MM2 type PrP, is important for the differential diagnosis of early onset CJD including vCJD.

#### [はじめに]

我が国における Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) および類縁疾患のサーベイランスの課題として、①変異型 CJD (vCJD) 発生の監視、特に vCJD との鑑別が問題となる若年例の鑑別診断、②医原性 CJD、特に硬膜移植後の CJD (dCJD) の多発、および③その他の問題 (患者発生の地域集積性の疑いなど) がある。

平成 14 年から全都道府県に CJD 担当専門医が配置されたのを契機に、平成 14 年度から CJD サーベイランス委員会は、各都道府県 CJD 担当専門医の協力を得て新たなサーベイランス体制を構築し、全例実地調査を原則に、より綿密かつ円滑なサーベイランスの実施をめざした。その中で、最重要課題である①の vCJD の監視については、vCJD の可能性が疑われるとの連絡を受けた場合は緊急調査を実施した。

本研究報告書においては、本年度の CJD サーベイランス体制の実施状況を報告すると共に、vCJD

疑いにて緊急調査を行った問題例を呈示し、更に、vCJD との鑑別が問題となるプリオン病若年発症例の特徴について検討を加えた。

## [方法]

1) 新規 CJD サーベイランス体制の構築と実施：全国を 10 の地域ブロックに分け、それぞれに担当のサーベイランス委員を配置し、各ブロックのサーベイランス委員は、ブロック内の各都道府県ごとに指定された CJD 担当専門医の協力を得て、CJD および類縁疾患が疑われる患者の実地調査を実施した。サーベイランス委員会を平成 14 年 12 月 26 日に国立がんセンターにおいて開催し、サーベイランス結果について討議し、診断を判定した。

2) vCJD 疑い例に対する緊急サーベイランスの実施：vCJD の可能性があるとの連絡があった 3 例（平成 14 年 4 月以降平成 14 年 12 月現在まで）について、CJD サーベイランス委員会は、委員長と地域ブロック担当サーベイランス委員が共同で緊急サーベイランスを実施した。各例の病歴、所見、経過、診断等について記述した。

3) 我が国におけるプリオン病若年発症例の特徴：CJDサーベイランス委員会（2000年から2002年12月まで）においてプリオン病（確実例、ほぼ確実例、疑い例）と診断された356例〔発症年齢 63.8±11.6歳（15-89歳）〕を対象とした。発症年齢が49歳以下の症例を若年例とし、それ以外を非若年例とした。臨床的特徴、病理所見、プリオン蛋白遺伝子解析結果を若年例と非若年例とで比較した。

（倫理面での配慮）

サーベイランス実地調査においては、主治医が患者（家族）から同意書をいただき、調査者は同意をいただいたという確認書を主治医から得て、調査を行った。サーベイランスデータは匿名化されており、匿名化された情報が調査研究上取り扱われた。

## [結果]

1) 新規 CJD サーベイランス体制の構築と実施：新規サーベイランス体制により、平成 14 年度分として、平成 14 年 12 月までに 146 例（新規 137 例、再検討 9 例）について、調査およびサーベイランス委員会における判定を行った。その結果、平成 12 年のサーベイランス委員会活動開始以来を通算すると、合計 389 例が委員会で検討され、プリオン病として判定されたものが 356 例、非プリオン病として判定されたもの 20 例、保留中のもの 13 例となった。サーベイランス結果に基づく疫学像の全体については疫学担当サーベイランス委員の中村班員から報告される。

2) vCJD 疑い例に対する緊急サーベイランスの実施：対象となった 3 例の概略は以下の通りである。

<#331> 31 歳女性（MRI 所見から vCJD が疑われた症例）

29 歳時から、食物の臭いに異様に過敏となり、食欲低下、体重減少がみられた。H14 年 3 月、家中に引きこもり状態となった。5 月初旬、吐気、嘔吐、食事摂取不能の状態となり、5 月 6 日 S 病院内科入院。入院時、意識障害、るいそう、低カリウム血症を認め、その後も昏迷状態が続いた。MRI で両側視床病変を認め vCJD が疑われ、緊急サーベイランス調査となった。調査時の所見として、1. 意識ほぼ清明、2. 両側注視性眼振、3. 発声および嚥下障害、軟口蓋の動き不良、4. 体幹失調があり、MRI 上両側視床に hockey-stick sign 類似の所見、第 3 脳室、中脳水道周囲の FLAIR, T2 強調画像での高信号を認めた。その後、症状は徐々に改善し、7 月の MRI で異常信号も改善、8 月退院となった。退院時診断は #1. Wernicke 脳症、#2. Schizophrenia であった。

本例は精神疾患がある女性が食事摂取不能になり Wernicke 脳症を発症したものと判断された（ビタミン B1 は測定されていない）。Wernicke 脳症においても視床に MRI 異常がみられること、精神症状が先行していた若年者であったことから、vCJD の可能性が疑われたものと考えられた。

<#525> 32 歳男性（MRI 所見から vCJD との異同が問題になった症例）



2002年5月から注意力散漫が出現、頭痛が頻発し、S医大神経内科を受診した。その後、注意力散漫が増悪、9月より異常行動が出現、10月17日入院した。家族歴に特記すべきことなし。痴呆に加え、MRI上両側視床に異常信号を認め、vCJDの鑑別が問題となり、11月15日緊急サーベイランスとなった。サーベイランス時の所見では、開眼し落ち着いた表情であるが、問いかけに対し「はい」という答のみで、診察時の指示は入らない。食事は介助なしで可能で、起立・歩行に明らかな異常なし。指摘できる神経学的異常としてはsnout reflex、sucking reflex、palmomental reflexおよび強制把握陽性、両下肢反射減弱があった。MRI上hockey-stick類似の視床高信号を認め、大脳皮質にも高信号域が分布していた（拡散強調画像で最も顕著）。脳波ではPSD類似の所見、髄液14-3-3蛋白(+) (九大) を認めた。その後のPrP遺伝子検索にてP102L変異を認め、GSSと診断された。

本例はP102L変異に伴うGSSの若年発症孤発例と判明した症例であるが、MRIにおける視床の高信号が当初問題となった。しかし、MRI上、大脳皮質にも高信号が明らかである点、視床においては視床枕よりも背内側核に異常が強調される点がvCJD典型例のMRIとは異なっていた。

#### <#515> 34歳男性（臨床経過からvCJDの可能性が疑われた例）

病歴：家族歴、既往歴に特記すべきことなし。平成13年8月、食欲不振、不眠が出現、抑うつ状態と診断された。12月、頸部の痛み、視覚異常を訴え、両下肢に不随意運動がみられた。14年5月A医大精神科入院、痴呆症状、歩行困難が出現進行した。経過からvCJDの可能性が疑われ、10月25日サーベイランス調査を行った。調査時所見では、意識清明、無表情、上下方視制限、構音・嚥下障害、動作緩慢、座位にて頸部背屈位、頸部、体幹優位の筋固縮、下顎および深部腱反射亢進、起立・歩行では顕著な後方転倒、尿失禁を認めた。検査所見では、髄液一般検査正常、PrP遺伝子変異なし（コドン129はMM）、脳波は軽度徐波化のみでPSD(-)、CT/MRIで脳幹被蓋萎縮、第3脳室>側脳室拡大、前頭および側頭葉軽度萎縮を認めたが、視床、基底核等の脳実質には拡散強調画像を含め異常信号はなかった。脳萎縮は進行性であった。SPECTでは大脳全体で血流低下を認めた。

本例は抑うつ状態や痛みの訴えなどが先行し、後に痴呆、歩行障害を呈するといったvCJD類似の病歴を示したが、調査時において進行性核上性麻痺（PSP）様の神経症候、進行性脳萎縮所見を呈しており、vCJDはunlikelyと判断された。しかし、孤発性CJD（sCJD）非典型例の可能性は否定されておらず、“判定保留”としてフォローアップ中である。

3) 我が国におけるプリオン病若年発症例の特徴：全プリオン病症例中、若年例は35例（9.8%）であった。若年例を病型別にみるとsCJD 17例（48.6%）、感染性プリオン病9例（25.7%）、遺伝性プリオン病9例（25.7%）で、非若年例のそれぞれ269例（83.8%）、23例（7.2%）、29例（9.0%）と比較して、若年例では有意に感染性CJD、遺伝性CJDの割合が高かった（ $p<0.0001$ ）。感染性プリオン病は全てがdCJDで、その他の医原性やvCJDは存在しなかった。遺伝性プリオン病ではコドン102および105変異に伴うGSS、コドン200変異に伴う家族性CJDの一部に若年発症例がみられた。

sCJD症例286例中、若年例は17例（9.1%）であった。sCJD症例の中で無言・無動となるまで（死亡まで無言・無動とならなかった場合は死亡まで）の期間が9ヶ月未満の例の割合は若年例62.5%、非若年例91.0%と若年例で有意に低かった（ $p=0.0034$ ）。脳波検査にてPSDを認めた症例の割合は若年例70.6%、非若年例93.3%と若年例で有意に低かった（ $p=0.0072$ ）。孤発性CJD症例を無言・無動となるまで（死亡まで無言・無動とならなかった場合は死亡まで）の期間（9ヶ月以上又は未満）と脳波検査上のPSDの有無にて4種類に分類すると、無言・無動となるまでの期間が9ヶ月未満でPSDを認める典型例の割合が若年例で62.5%、非若年例で87.0%と若年例で低率で、無言・無動となるまでの期間が9ヶ月以上でPSDを認めない非典型例の割合が若年例で25.0%、非若年例で2.0%と若年例で高率であった（ $p<0.0001$ ）。また、そのような非典型例のうち4例（若年例2例、非若年例2例）は剖検され脳を検索されており、それらは全て視床型の病理所見（MM2タイプ）を呈した。

## [考察]

新しいサーベイランス体制として、サーベイランス委員が都道府県に設置された CJD 担当専門医の協力を得て調査を実施する新しいシステムが本年度からスタートした。この新しいシステムの問題点、今後の課題がサーベイランス委員会で討論され、新たにサーベイランスに協力いただくことになった都道府県 CJD 担当専門医の理解を深める必要があること、サーベイランスが遅れて調査時には患者が死亡してまっていることも少なくないことからサーベイランスをより迅速かつ効率的に行うための改善が望まれることなどが提言された。

本年度までのサーベイランスにて明らかとなったわが国のプリオン病全体の疫学像については中村委員（疫学担当）の報告にゆずるが、わが国のプリオン病サーベイランス上の問題点として以下のことがあげられる。

- ①変異型 CJD (vCJD) 発生の監視：幸いなことに 2002 年 12 月までに vCJD と判定された例はない。
- ②医原性 CJD、硬膜移植後の CJD (dCJD) の多発：患者数は増加を続けている。
- ③その他の問題：患者発生の集積の可能性が指摘された地域について、さらに詳細な疫学的な評価を実施中である。

本報告では、①の vCJD 発生の環視状況、vCJD の鑑別診断上重要であるプリオン病若年発症例の特徴に焦点をあてて検討した。本年度、vCJD の可能性が疑われ、緊急サーベイランス調査の対症となった 3 症例はいずれも”vCJD については否定”と判定された。2 例は MRI 画像上の視床病変が vCJD で報告されている”hockey-stick sign”と類似した像を呈したことから vCJD との異同が疑われ、後にそれぞれ Wernicke 脳症、GSS (P102L 変異) と診断された。vCJD の診断上、pulvinar sign を中心とする MRI 所見が極めて重要とされているが<sup>1)</sup>、その出現時期、拡散強調画像の感度、視床以外の異常信号の拡がりのバリエーションなど、詳細な情報が不足している。また、vCJD に類似する疾患、特に他のプリオン病の MRI 画像のスペクトラムを明らかにする必要もある。もう 1 例は臨床経過が vCJD に類似していたため緊急調査の対象となったが、vCJD とは異なる臨床、MRI 所見を呈しており vCJD は unlikely と考えられたが、下に論ずるような sCJD 非典型例の可能性はある。

プリオン病若年発症例の特徴をみると、若年例は非若年例と比較して感染性プリオン病 (dCJD) と遺伝性プリオン病の割合が高く、若年発症のプリオン病を疑った場合には感染性と遺伝性プリオン病をまず除外することが重要であると考えられた。日本の dCJD57 例の報告<sup>2)</sup>においても、dCJD 症例中 38 歳以下で発症したものが 21.1%と sCJD 中の 2.9%より高い傾向があり、硬膜移植を受けた年齢が低い場合、発症年齢も若年になるものと思われる。遺伝性プリオン病ではコドン 102 および 105 変異に伴う GSS の病型、コドン 200 変異に伴う家族性 CJD の一部に若年発症例がみられた。vCJD が疑われた GSS 例にみるように遺伝性プリオン病の臨床所見には多様性があり家族歴が明らかではないことも多く PrP 遺伝子検索を積極的に行う必要がある。

sCJD では、無言・無動までの期間が長く、脳波検査上 PSD を認めない非典型例が、非若年例と比較して若年例で有意に高率であった。sCJD 非典型例の経過が長く PSD を認めないといった特徴は、そのまま vCJD の特徴でもあり、特に若年発症者における鑑別は重要であると考えた。そのような非典型例で剖検による病理所見が判明している 4 例は全例視床型 (3 例は MM2 と確認) であった。300 例の sCJD を検討した Parchi らの報告<sup>3)</sup>によると、MM2 視床型は MM1 と比較して有意ではないが発症年齢が若い傾向があり、50% (6 例中 3 例) が 50 歳未満で発症しており、若年発症の sCJD 症例では MM2 視床型の鑑別が重要であると考えられた。Parchi らは VV2 と MV2 の発症年齢が MM1 と比較して有意に低く、VV1 にも有意差はないがその傾向があり、VV1 の全例 (3 例)、MV2 の 33% (27 例中 9 例) が 50 歳未満で発症していると報告している<sup>3)</sup>。今回の検討例中 PrP 遺伝子検索がなされた若年例 (17 例中 11 例) は全例コドン 129 多型は MM であり、VV1, MV2, VV2 症例の存在は明らかではなかった。本邦の若年発症 sCJD は MM2 型が多い特徴を持つ可能性がある。今回、病理所見が確認されている例は全て視床型であったが、MM2 型には視床型と皮質型がある。vCJD も検索

例はすべてコドン 129 は MM であり、vCJD との鑑別という観点からも、若年発症 sCJD 非典型例、特に MM2 型の臨床像を明確にすることが今後ますます重要になるものと考えられる。

#### [結論]

CJD サーベイランス委員会は、今年度より都道府県 CJD 担当専門医の協力を得て行う新しい CJD サーベイランスシステムを構築し、2002 年度分として 146 例、2000 年以来通算 389 例の検討を行った。今年度、3 症例が vCJD 類似の臨床経過あるいは画像所見があったため緊急サーベイランスの対象となったが、調査の結果いずれも vCJD は否定された。vCJD との鑑別が問題となるプリオン病若年発症例の特徴を検討し、若年発症例では非若年例と比較して dCJD、遺伝性プリオン病が有意に高率であること、sCJD 若年発症例では非若年例と比較して無動無言までの期間が長く脳波上 PSD を認めない非典型例が有意に高率であり、それらの非典型例の剖検例は視床型 (MM2 型 PrP) であることを明らかにした。vCJD の鑑別診断上、若年発症で非典型的な所見を示す sCJD MM2 型の臨床像の理解が重要である。

#### [参考文献]

- 1) Colle D.A., Sellar R.J., Zeidler M., Colchester A.C.F., Knight R., Will R.G.: MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. Clin Radiol. 56:726-739, 2001
- 2) Hoshi K., Yoshino H., Urata J., Nakamura Y., Yanagawa H., Sato T.: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts in Japan. Neurology. 55: 718-721, 2000
- 3) Parchi P., Giese A., Capellari S., Brown P., Schulz-Schaeffer W., Windl O., Zerr I., Budka H., Kopp N., Piccardo P., Poser S., Rojiani A., Streichemberger N., Julien J. Vital C., Ghetti B., Gambetti P., Kretschmar H.: Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol. 46: 224-233, 1999

#### [研究発表]

##### 1. 論文発表

- 1) Nishida Y., Yamada M., Hara K., Tsunemi T., Yamawaki M., Shimokawa R., Okeda R., Tsutsumi T., Mizusawa H.: Creutzfeldt-Jakob disease after Janneta's operation with cadaveric dura mater graft: initial manifestations related to the grafted site. J Neurol. 249:480-483, 2002.
- 2) Shiraishi A., Mizusawa H., Yamada M.: Early and persistent sensory-psychiatric symptoms in an inherited prion disease with a PrP P105L mutation. J Neurol. 249:1740-1741, 2002
- 3) Ishida C., Kakishima A., Okino S., Furukawa Y., Kano M., Oda Y., Nakanishi, I., Makifuchi T., Kitamoto T., Yamada M.: Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with MM1 type prion protein and plaques. Neurology. (In Press).
- 4) 山田正仁：内科医のための脳疾患講座：プリオン病 その 1。Brain Medical. 14:210-217, 2002.
- 5) 山田正仁：内科医のための脳疾患講座：プリオン病 その 2。Brain Medical. 14:320-326, 2002.
- 6) 山田正仁：プリオン病の現状と課題。総合臨床. 51:2293-2294, 2002.
- 7) 山田正仁：ウシ海綿状脳症 (BSE) に関連するクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)：変異型 CJD。脳 2 1. 5:324-327, 2002.
- 8) 山田正仁：プリオン病・病態解明をめざして：CJD と vCJD。Mebio. 19:61-64, 2002.
- 9) 山田正仁：プリオン病の病理—多様性の分子基盤—。医学のあゆみ. 203:915-922, 2002.
- 10) 山田正仁：プリオン蛋白遺伝子と臨床症状。神経内科. 67:398-407, 2002.

##### 2. 学会発表

- 1) 石田千穂、沖野惣一、北本哲之、山田正仁：ヒトのプリオン病の末梢神経系におけるプリオン蛋

白沈着。日本神経病理学会総会、東京、2002年5月。

[知的所有権の取得状況]

なし

## キナクリンによるプリオン病治療

班 員：山田 達夫 (福岡大学内科学第五)

研究協力者：中島 雅士 (福岡大学内科学第五)

### [研究要旨]

われわれは Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)に対して、マラリア治療薬キナクリンによる臨床治療試験を行った。対象は散発性 CJD 4 例、医原性 CJD 1 例、および遺伝性 CJD 1 例で、キナクリン一日 300 mg を 12 週間、経腸管的に投与した。遺伝性 CJD 症例はキナクリン投与後に嘔気が出現したために脱落した。他の 5 症例では副作用として皮膚の黄染を全例に、肝機能障害を 4 例に、一過性の下痢を 2 例に認めたが、重篤な副作用はなく試験を終了した。これらの患者の認知機能に一時的な改善を認めた。キナクリンは中枢神経系への直接作用を持つため、この臨床的变化がキナクリンの抗プリオン蛋白作用によるものとは断定できない。しかし常に進行性で有効な治療法のなかったプリオン病に対して、一時的ではあるが可逆性の変化が認められたことは、さらに強力な抗プリオン作用を持つ薬物開発への展望を与える。

### Quinacrine treatment for prion diseases

Tatsuo YAMADA, MD, and Masashi NAKAJIMA, MD

Department of Medicine (Neurology), Fukuoka University School of Medicine

### ABSTRACT

Several chemicals inhibit the accumulation or conformational change of prion proteins in vitro. We administered one such chemical, the antimalarial agent quinacrine, to four patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), as well as to a patient with iatrogenic CJD and one with hereditary CJD. Quinacrine at 300 mg/day was administered enterally for three months. Patients' behavior was videotaped every two weeks. The study was approved by our institutional ethics committee, and the patients' relatives consented to the procedure. Quinacrine was discontinued in the hereditary CJD patient in two weeks due to intractable nausea. In the other five patients, quinacrine was well tolerated except for abnormal liver function test findings and yellowish pigmentation. In the five patients who accomplished the trial, the patient with akinetic mutism showed the improved arousal level. The other four patients, who were insensible before treatment, had such integrative responses as eye contact to verbal and/or visual stimuli restored. Non-pathological laughter was evoked in all four patients, and one responded orally with appropriate sentences. Clinical improvement was transient, lasting one to two months during treatment. Quinacrine might have acted as a direct cortical stimulant or through its anti-prion property.

### [はじめに]

プリオン病はヒトを含む哺乳類にみられる進行性、致死性の神経変性疾患である。その名の由来となるプリオン蛋白(PrP<sup>C</sup>)は正常個体に存在するが、何らかの原因によって構造変化を起こし、感染型プリオン蛋白(PrP<sup>Sc</sup>)となって脳細胞内に蓄積し発症すると考えられている。その原因としてプリオン蛋白遺伝子の変異と感染型プリオン蛋白による伝播が知られている。後者には社会問題ともなっている脳硬膜移植による医

原性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)と牛海綿状脳症のヒトへの伝播である変異型 CJD が含まれる。プリオン病はかつて「スローウイルス病」と称されたように長い潜伏期間を持つ。したがって今後、国内で医原性 CJD 患者の増加が予測される。これまでに 60 を越える化合物が抗プリオン効果を持つことが報告されてきた。われわれはそれらの化合物の中で、ヒトに対する安全性と経口摂取後の脳内への移行が確立されているマラリア治療薬キナクリンを散発性 CJD 4 例、医原性 CJD 1 例、および遺伝性 CJD 1 例に投与した。

## [目的]

Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)は致死性のヒト・プリオン病であり、散発性 CJD に加えて汚染硬膜の移植による医原性 CJD、牛海綿状脳症による変異型 CJD は今後の発症が予測され、有効な治療法が求められている。本研究は Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)の治療方法を確立するための臨床的治療試験である。

## [対象と方法]

6 症例の性別、年齢、経過期間、およびキナクリン投与前後の神経症状を表 1 に示す。症例 1 から 3 は Master's、French、および European の診断基準"clinically probable"を満たす散発性 CJD である<sup>1)</sup>。いずれも発症 2 ヶ月以内に高度の痴呆を呈し、ミオクローヌス、視覚障害または運動失調、錐体外路症状、脳波上の周期性同期性放電(periodic synchronized discharge, PSD)、および脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白を伴っていた。症例 4 は上記診断基準の"clinically possible" CJD である。1998 年 11 月に失見当もとの忘れて発症し、9 ヶ月以内に家族に対して無反応、12 ヶ月以内に寝たきりと急速に進行した。2000 年 2 月当科入院時は無動無言で屈曲性対麻痺を呈していたが、食物を咽頭へ持っていくと自動的に嚥下した。四肢に安静時ミオクローヌスが認められた。脳波では周期性の徐波を認めたが典型的な PSD は認められなかった。脳脊髄液 14-3-3 蛋白は 2000 年 2 月に陽性、2001 年 11 月には陰性だった。MRI では海馬を含む高度の大脳皮質萎縮と脳室拡大を認めたが、小脳と脳幹部はよく保たれていた。正常圧水頭症を含む非変性性痴呆は否定されている。症例 5 は 1991 年 7 月に右小脳橋角部腫瘍の摘出と硬膜移植を受けた。移植硬膜は B. Braun Melsungen AG で 1987 年以前に製造された LYODURA<sup>®</sup>である。この硬膜移植から 66 ヶ月後に患者は進行性の痴呆を発症し、2 年以内に家族に対しても反応しない高度の痴呆に至った。脳波に PSD を認めず、脳脊髄液 14-3-3 蛋白も陰性だった。MRI ではびまん性の脳萎縮を認めた。非変性性の痴呆は否定されている。症例 6 はプリオン蛋白遺伝子の codon 200 に変異を持つ遺伝性 CJD である。この家系の 3 世代にわたって CJD の発症が認められる。不眠と自発性低下で発症し、2 ヶ月後の受診時には痴呆、運動失調、ミオクローヌスが認められた。MRI では両側基底核に異常信号を認めたが、脳波に PSD は認められなかった。

研究試薬として供給されているキナクリン 2 塩酸(東京化成工業および和光純薬)を購入し、福岡大学薬学部薬剤学教室(片岡泰文教授)で 1 カプセル 100 mg に製剤化した。一日の投与量は 300 mg とし、毎食後に 1 回 1 カプセル経口、または経管栄養患者では 37°C の温水 20ml に溶解して注入した。治療期間は 12 週間とした。副作用監視のために血算と血液生化学検査を毎週行った。脳波は 2 週毎に検査し、頭部 MRI は開始後 4 週目と 12 週目に再検査した。

治療の中止基準はこれまでに報告されている重篤な副作用、すなわち痙攣、骨髄抑制(白血球数 < 2000/mm<sup>3</sup>)、または高度肝機能障害(aspartate aminotransferase (AST)または alanine aminotransferase (ALT)が正常上限の 5 倍以上出現時とした。また感染症、電解質異常、消化管症状の合併時には治療を中断し、これらの異常が改善した後にキナクリンを再開した。キナクリン投与期間中は他の薬物を投与しなかった。

## (倫理面への配慮)

この研究は 2001 年 10 月に学内倫理委員会の承認を得、平成 13 年度厚生労働省厚生科学研究費補助金の援助を受けて行われた。対象とした 6 例は既に高度の痴呆を呈したいたために、その法的身元引受人である配偶者、兄弟、または子を代諾者としてこの治療研究に対する同意を得た。

## [結果]

症例 6 はキナクリン投与開始一週間後から嘔気を訴え、2 週間目には食事がとれなくなったために投与

を中止した。この間、認知機能に明らかな変化は認められなかった。投与中止後に嘔気は消失し、経口摂取も可能になった。他の5症例では、症例1と2で一過性の下痢、嚥下性肺炎、または尿路感染症による中断があったものの12週間の投与を完了した。副作用は皮膚の黄染を全例に認め、ALT、ASTの正常上限5倍以下の上昇を4例に認めた。この肝機能障害は治療中止基準を越えるものではなく、キナクリン投与終了後に正常化した。

投与開始後2週間以内に全症例において覚醒度または認知機能の変化を認めた(表1)。無動性無言を呈していた症例1では、投与前には閉眼していることが多く、眼球彷徨(roving eye movement)を呈していたが、投与後に固視と音のする方向への凝視が認められた。症例2と3では驚愕反応とミオクローヌスが減少し、家族の面会に笑顔が認められた。症例2では治療後に右視野の刺激に対する反応が出現した。症例3では検者に対して握手をしようとする左上肢の運動が認められた。症例2では臨床症状に相関する脳波の変化を認めた。治療前には典型的な1 HzのPSDと背景脳波の高度の抑制が認められたが、治療後にはPSDが減少し、背景には連続性の良好な4Hzから8Hzの活動が認められた。認知機能の改善は長期経過の症例4と5で著しかった。刺激に対しても無反応だった症例4は開眼し、笑顔をよく見せるようになった。質問に対して「はい」、「いいえ」の発語を認め、さらに「のども痛い」などの適切な言語応答が出現した。周囲に対して無関心で常同行為を繰り返していた症例5は医療スタッフを注視し、視覚刺激に対して笑い、さらにのどの渇きや痛みを問う単純な質問に対して、うなずきや首を振っての否定が認められた。閉眼していることが多く、これらの臨床的变化は全症例において一過性で、2週間から8週間続いた後に、キナクリンを継続しているにも関わらず治療前の状態に戻った。

#### [考察]

堂浦らはPrP<sup>Sc</sup>の蓄積を阻害する化合物を研究する過程で、ライソゾーム好性物質であるキナクリンがその効果を持つことを示した<sup>2)</sup>。過去に報告されたPrP<sup>Sc</sup>阻害物質の多くがPrP<sup>Sc</sup>の感染が既に成立した実験動物では治療効果を示さないのに対して、キナクリンは感染成立後の投与において実験動物の延命効果を示した。培養細胞系(ScNB cells)でのPrP<sup>Sc</sup>蓄積阻害のキナクリン有効濃度(IC<sub>50</sub>)は300 nMから400 nMであり<sup>2,3)</sup>、これはヒト血漿において今回の治療用量で到達し得る濃度である。またキナクリンには組織蓄積性があり、組織/血漿比はきわめて高い<sup>4)</sup>。さらにキナクリンは血液脳関門を通過し、慢性投与では脳にも蓄積することが知られている<sup>5)</sup>。

われわれは3例の散発性CJDを含む5例の急速進行性痴呆患者に、キナクリン投与後の認知機能の改善を認めた。最も進行し無動性無言を呈していた症例1にも覚醒度の改善と固視、凝視の回復が認められた。この変化は古典的CJDでは病理学的に比較的保たれる脳幹網様体の機能の回復を示唆している。その他の症例では認知機能の改善に加えて、動作性ミオクローヌス(症例2)、驚愕反応(症例2,3)、または多動性(症例5)の鎮静化を認め、これは家族や医療スタッフに対する笑いの回復を伴っていた。したがってこの興奮性の低下は皮質機能の増悪ではなく回復と考えられる。症例2では鎮静化にともなって脳波上にPSDの減少と基礎波の回復を伴っていた。回復した神経局在徴候としては視野(症例2)、介助歩行(症例5)、会話(症例4)が挙げられる。

今回の研究で認められた臨床的改善がキナクリンの抗プリオン蛋白効果によるものであるかは明らかでない。キナクリンの副作用として精神症状があり、その発生頻度は1,000人あたり0.9から4と報告されている<sup>6)</sup>。初期には精神運動興奮が起こるとされており<sup>7)</sup>、今回の研究でみられた覚醒度と発動性の上昇はキナクリンの直接作用と考えることもできる。しかし家族や医療スタッフにたいする疎通性の回復は精神運動興奮だけでは説明できず、またキナクリン精神障害の発生頻度も低いことから抗プリオン蛋白効果も否定できない。

#### [結論]

進行したCJD患者6症例にキナクリンを経腸管的に投与し、5症例に一過性ではあるが認知機能の改善を認めた。副作用として1例は嘔気のため投与を中断した。他の5症例では全例に皮膚黄染を、4症例に肝

機能障害を認めた。今回認められた臨床効果がキナクリンの中枢神経作用によるものか、抗プリオン効果によるものかは明らかではない。

#### [参考文献]

- 1) Brandel J-P, Delasnerie-Lauprêtre N, Laplanche J-L, et al: Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology*. 54:1095-1099, 2000
- 2) Doh-Ura K, Iwaki T, Caughey B: Lysosomotropic agents and cysteine protease inhibitors inhibit scrapie-associated prion protein accumulation. *J Virol*. 74:4894-4897, 2000
- 3) Korth C, May BC, Cohen FE, Prusiner SB: Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 98:9836-9841, 2001
- 4) Shannon JA, Earle DP, Brodie BB, et al: The pharmacological basis for the rational use of atabrine in the treatment of malaria. *J Pharmacol Exp Ther*. 81:307-330, 1944
- 5) Rolls IM: Drugs used in the chemotherapy of helminthiasis. In: Goodman LS, Gillman A, eds. *Pharmacological basis of therapeutics*, 5th ed. New York: Macmillan, pp 1080-1094, 1975
- 6) Lindenmayer J-P, Vargas P: Toxic psychosis following use of quinacrine. *J Clin Psychiatry*. 42:162-164, 1981
- 7) Engel GL, Romano J, Ferris EB: Effect of quinacrine (atabrine) on the central nervous system, clinical and electroencephalographic studies. *Arch Neurol Psychiatry*. 58:337-350, 1947

#### [研究発表]

##### 1. 論文発表

- 1) Nakajima M., Yamada T., Kusuhara T., Furukawa H., Takahashi Y., Kataoka Y., Doh-ura K: Restored cognition after quinacrine in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 52 (suppl):S68, 2002
- 2) 中島雅士、山田達夫: Creutzfeldt-Jakob 病治療の可能性: 最近の治験からみた治療への展望. *神経内科*. 57:413-418, 2002

##### 2. 学会発表

- 1) Nakajima M., Yamada T., Kusuhara T., Furukawa H., Takahashi Y., Kataoka Y., Doh-ura K: Restored cognition after quinacrine administration in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *International Conference on Transmissible Spongiform Encephalopathies*. Edinburgh, September 15-18, 2002
- 2) Nakajima M., Yamada T., Kusuhara T., Furukawa H., Takahashi Y., Kataoka Y., Doh-ura K: Restored Cognition in Patients with Creutzfeldt-Jakob Disease after Quinacrine Treatment. *127th Annual Meeting of the American Neurological Association*. New York, October 12-16, 2002
- 3) Nakajima M., Yamada T., Kusuhara T., Furukawa H., Takahashi Y., Kataoka Y., Doh-ura K: Restored cognition after quinacrine administration in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *New Perspectives for Prion Therapeutics*. Paris, December 1-3, 2002

#### [知的所有権の取得状況]

なし



表1. キナクリン投与前後の臨床所見

症例/性/年齢/ 診断	経過 (月)	キナクリン投与前の臨床所見		キナクリン投与後の臨床所見		効果の持続期間
		認知機能	運動機能	認知機能	運動機能	
症例1/46歳/男/ 散発性CJD	11	無言無動、眼球彷徨	侵害刺激に対する開眼、 反射性ミオクローヌス	固視	音の方向を凝視、 反射性ミオクローヌス減少	第2週から第5週
症例2/58歳/男/ 散発性CJD	2	追視、驚愕反応、 右同名性反盲	逃避運動、動作性 ミオクローヌス	家族の顔を見て笑う、 右視野に反応	動作性ミオクローヌス減少	第6日から第6週
症例3/61歳/女/ 散発性CJD	2	おびえ、驚愕反応、 右同名性反盲	逃避運動、ミオクローヌス 四肢随意運動なし	検者を注視、笑顔	左上肢目的運動	第5日から第3週
症例4/67歳/女/ 散発性CJD	36	常時閉眼、強いよびかけ で稀に開眼	無動、稀に左上肢を動かす 屈曲性対麻痺	開眼覚醒、質問に対 して「はい」「いいえ」	短文を話す、下肢屈曲軽減	第6日から第8週
症例5/58歳/女/ 医原性CJD	72	侵害刺激に対してうめく、 よびかけに無反応	常同行為、座位維持不能	よびかけ、視覚刺激に 対して笑い、うなづき	背もたれ座位保持可能、 介助歩行	第3日から第8週
症例6/64歳/女 遺伝性CJD	2	自発言語寡少、了解可能	運動失調、動作性ミオク ローヌス	変化なし	変化なし	投与2週目に嘔気 のため中止

## 既存薬剤とその改変によるプリオン病治療法開発の試み-第一報-

研究協力者：調 漸（長崎大学・大学院医歯薬学総合・神経病態制御）  
佐藤克也（長崎大学・大学院医歯薬学総合・神経病態制御）  
江口勝美（長崎大学・大学院医歯薬学総合・神経病態制御）  
片峰 茂（長崎大学・大学院医歯薬学総合・感染分子）  
丹羽正美（長崎大学・大学院医歯薬学総合・神経感覚医学解析）  
片岡泰文（福岡大学・薬学部・薬学疾患管理）

### 【研究要旨】

我々はプリオン病の治療方策の開発を目指して①既存薬剤として quinacrine（キナクリン）と pentosan polysulfate（PPS）を選択し患者へ投与し治療効果を検討するプロジェクトを開始した。既に投与を終了したキナクリン使用例では覚醒度の向上、ミオクローヌスの頻度の現象、驚愕反応の一過性の軽快がみられたが、病勢の進行を遅延させることはできなかった。②既存薬剤の効果的投与法の改良として薬剤の血液脳関門機能を修飾することで脳移行性を高める目的でベラパミルの併用が有効であることを報告した。③PPS の脳移行性を高める目的で PPS 硫酸を亜硝酸で処理しグリコシド結合を開裂させ低重合化した低分子量 PPS を作成する試みについて、現在までに得られた知見を発表した。

Clinical and preclinical therapeutic trials of Prion diseases with existing medicine and its chemically modified agent

Susumu SHIRABE, Katsuya SATOH and Katsumi EGUCHI  
Division of Clinical Neurosciences, Neurology and Neurosurgery  
Graduate School of Biochemical Sciences, Nagasaki University

Shigeru KATAMINE  
Division of Cellular and Molecular Biology, Department of Molecular Microbiology and Immunology  
Graduate School of Biochemical Sciences, Nagasaki University

Masami NIWA  
Department of Neurosensory Pharmacology 1  
Graduate School of Biochemical Sciences, Nagasaki University

Yasufumi KATAOKA  
Department of Pharmaceutical Care and Health Sciences,  
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University

### ABSTRACT

To create effective treatment of Prion diseases, we designed clinical protocol with existing medicine including quinacrine and petosan polysulfate (PPS). We reported with favorable outcome. 1) Alertness of consciousness, suppression of startle reaction and decreased frequency of myoclonus were observed transiently in a quinacrine-treated patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.(CJD) 2) To

increase the uptake of quinacrine into brain tissue, we reported efficient co-administration of verapamil with quinacrine orally. 3) To deliver PPS into brain tissue, we digested PPS with acidic chemical agent. Digested PPS into smaller fraction were obtained by liquid chromatography. Efficiency of uptake of PPS into brain tissue will be tested using small-sized PPS by persistently prion-infected cell line.

## 〔はじめに〕

急速に脳の変性を引き起こし数ヶ月以内に脳死状態に陥るプリオン病は、有効な治療法が全くない致死性疾患である。狂牛病の伝播による新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の出現や、本邦における汚染ヒト脳硬膜移植による医原性 CJD の多発を背景に、治療あるいは病態進展阻止のための臨床方策の開発が急務となっている。しかし、試験管内で異常プリオン蛋白の産生を抑制することが確認されている薬剤は複数存在するものの、臨床試験レベルまで進展しているものはほとんどない。これは主に、末梢投与された薬剤の血液脳関門(以下 BBB)を越えた脳内送達の問題が克服されていないことに因る。

## 〔目的〕

今回我々は試験管内での異常プリオン抑制効果が判明している薬剤の中で、既に他疾患への治療薬剤として使用され安全性が確認されているものを材料として、脳内送達に優れる薬剤の開発を行い、プリオン病治療・病態進展阻止のための臨床方策の早期確立を目指している。そのために、①既存薬剤 (キナクリン、PPS ポリ硫酸) を用いたプリオン病患者治療の治療研究、②既存薬剤の脳内送達性の向上を目指す併用薬剤の探索、③PPS の脳内送達性を高める目的での低重合化による低分子量 PPS の開発を企画した。これらの研究計画のこの一年間の成果について報告する。

## 〔材料と方法〕

### 1) 既存薬剤によるプリオン病治療研究

CJD、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病、ヒト硬膜移植による医原性クロイツフェルト・ヤコブ病、家族性致死性不眠症からなるプリオン病患者を対象とする。その診断は本会議の提唱する診断マニュアル<sup>1)</sup>に加えて、髄液 tau 蛋白、髄液 14-3-3 蛋白測定で診断が確認できた症例について別項に述べる長崎大学倫理委員会の定めるインフォームドコンセントを十分に得た上で上記のいずれかの診断の患者の治療への参加を得る。

使用薬剤は米国で一定の効果が報告されたキナクリン<sup>2)</sup> と試験管内で最大の異常プリオン蛋白抑制効果を発揮することが判明しているペントサンポリ硫酸<sup>3)</sup> (PPS) を候補薬剤として用いる。PPS は脳移行性が低い CJD では血液脳関門が破壊されており正常人のデータより薬剤移行が期待できるかも知れない。キナクリン投与については以下に述べる脳内送達性の向上のためのベラパミルの併用をプロトコールに追加した。

### 2) 既存薬剤の脳内送達性向上のための併用薬剤の探索

キナクリン細胞透過性の検討: Transwell インサートを 12 well culture plate に設置し、MBEC4 細胞をインサートの内側に播種し、3 日後、実験に供した。各濃度のキナクリンあるいは Na-F (100mM) をインサート上部 (血管側) に添加した後、5 分ごとに well からサンプル (0.5 ml) を採取し、それぞれの濃度を測定し、クリアランスと透過係数を算出した。キナクリンの血管内皮細胞からの汲み出しを抑制する為に P-gp 阻害剤として verapamil と cyclosporin を培養液中に添加しキナクリンの透過性の変化を検討した。

### 3) 既存薬剤の改変による脳内送達性を向上させた薬剤の創薬の試み

酸加水分解法を用いて、PPS の低分子化を検討した。

#### ①ペントサンポリ硫酸カルシウムの酸加水分解

ペントサンポリ硫酸カルシウム (PPS-Ca) 0.5 g を 0.2N HCl 50 ml に溶解し、還流しながら 100 °C で 30 分間、酸加水分解を行った。反応後は氷冷しながら 1N NaOH で中和し、エバポレータで溶媒を留去後、蒸留水 10 ml に再溶解して、Bio-Gel P-4 カラムに apply した。カラムは 0.1M NaCl (flow rate=0.5 ml/min) で溶出し、溶出液は 4 ml ずつ試験管 110 本に分取した。

溶出液の各フラクションをTLCで確認し、A～Dの4画分に画分した(図1)。各画分を濃縮し、エタノール沈殿を2回行い、生じた沈殿物を減圧下で乾燥した。A～Dの画分のうちDは極微量だったため、A～Cの3画分について、HPLCによる分子量推定及び硫酸基の測定を行った。

### ②HPLCによる分子量推定

分子サイズにより試料成分を分離するゲル濾過クロマトグラフィー(GPC)を用いて、PPS-Ca及びPPS-Ca酸加水分解物画分を測定し、分子量解析ソフトウェア(Waters Millennium32-J)を用いて分子量を推定した。分子量の異なる9種類のプルラン(Shodex STANDARD Pullulan)を用いて校正曲線を作製した。

### ③硫酸基の測定

硫酸基の測定には操作が簡便で、再現性に優れていることから、BaCl<sub>2</sub>-ゼラチン試薬を用いるDodgson-Priceの比濁法を使用した。測定波長を500 nmとし、K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>により検量線を作成した。

## (倫理面への配慮)

- 1) 本研究は長崎大学倫理委員会の承認を経て行われている。(承認番号14042342)
- 2) 副作用監視については特に注意を払うために副作用監視員を研究グループに属さない教官に委託することを謳い、実施している。

## 【結果】

### 1) 既存薬剤による治療研究

これまでに1例のキナクリンの投与を終了したので報告した。症例は64才、女性。主訴は記憶障害と歩行障害。既往歴、家族歴に特記事項ない。現病歴では平成14年4月上旬よりふらふら感が、5月頃痴呆症状が出現。5月中旬から行動異常、異常言動が著明となる。尿失禁、食事摂取不能、不随意運動(myoclonus)がみられるようになった為、6月CJD疑いで当科入院となった。意識は清明だが、高度の痴呆で見当識障害は著しく、かろうじて家族の識別が可能な程度。表情に乏しく、些細な音やビデオ撮影、家族以外による呼名に対して驚愕様の表情を呈した。脳神経に異常なく、運動系では深部反射は正常で病的反射もみられない。筋力などの評価は患者の協力が得られず評価不能だったが、明らかな四肢麻痺はなし。筋トーマスではGegenhaltenがみられた。四肢にmyoclonusが絶え間なく出現していた。一般検査は異常なかったが、髄液検査では総蛋白量が75mg/dl、14-3-3蛋白強陽性、総tau蛋白は5828pg/ml(正常値400pg/ml以下)であった。脳波は全般徐波を呈していた。

この症例に対してキナクリン300mg/日を投与した。投与数日後から家族など人を追視するなどの変化が現れた。

(図1) myoclonusは一時的にはほとんど消失し、驚愕反応も軽快した。しかし、投与中に脳波はPSDに移行した。

600mg/日に増量後副作用による肝機能障害が増悪し、投与を中止したが、その後次第に無言無動状態に進行した。

### 2) 既存薬剤の脳内送達性向上のための併用薬剤の探索

キナクリン脳移行におよぼすP-gp阻害薬の影響：キナクリンの透過クリアランスは、cyclosporineおよびverapamil存在下で有意に増大した(図3)。

### 3) 既存薬剤の改変による脳内送達性を向上させた薬剤の創薬の試み

3種のPPS-Ca酸加水分解物画分はGPCカラムを用いたHPLCで、それぞれ単一のピークを示した(図4)。今回のHPLC条件で、プルランを標準物質として得られた重量平均分子量はA画分がPPS-Caの約30%、B画分、C画分PPS-Caの15%以下に減少しており、酸加水分解物は低分子化されていることが明らかになった(Table 1)。また、硫酸基量の測定結果より、酸加水分解物は硫酸基を保持していることが明らかになった(Table 2)。以上の結果、PPS-Caの酸加水分解により、PPS-Caを硫酸基を保持したまま低分子化することが可能であることが示された。

## 【考察】

### 1) 既存薬剤による治療研究