

# 遺伝性プリオン病（P102L）に対するキナクリンとクロルプロマジンの併用療法

班 員：黒原和博（佐賀大学・医・内科）  
班 員：山口加奈子  
班 員：黒田康夫

## 【研究要旨】

【目的】遺伝性プリオン病に対するキナクリンとクロルプロマジンの併用療法の効果と安全性を検討する。  
【対象】65才、女性、遺伝子変異 P102L を有する Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病の患者。治療前には中等度痴呆、起立歩行不能の状態。【方法】キナクリンとクロルプロマジン 1 日量それぞれ 100mg、75mg を 3 カ月間経口投与した。神経学的所見、Mini-Mental State (MMS)、GBS 痴呆評価尺度 (GBSS)、脳波、頭部 MRI、脳血流シンチ、血液、脳脊髄液を経時的に観察して治療効果を評価した。【成績】運動機能と知的機能の悪化はわずかであった。MMS は 15 から 11 に、GBSS は 74 から 92 に変化した。頭部 MRI、脳波、脳脊髄液所見に変化はなく、脳血流は軽度低下した。副作用として軽度の肝機能障害と高度の皮膚黄染が生じた。【結論】キナクリンとクロルプロマジンの併用療法は遺伝性プリオン病の進行を抑制する可能性がある。

Treatment of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (P102L) with Quinacrine and chlorpromazine

Kazuhiro Kurohara, Kanako Yamaguchi, Yasuo Kuroda

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saga University, Saga, Japan

## Abstract

Quinacrine and chlorpromazine inhibit the accumulation of PrP<sup>Sc</sup> in cultured neuroblastoma cells chronically infected with prions. We treated a patient with Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with quinacrine and chlorpromazine. Patient was a 65-year-old woman who had progressive dementia and ataxia. We administered quinacrine 100 mg per day and chlorpromazine 75 mg per day for 3 months. Neurological findings, Mini-Mental State, GBS dementia rating scale, EEG, brain MRI, SPECT, blood analysis, and cerebrospinal fluid were monitored. No symptoms improved but deterioration appeared to be inhibited. Liver dysfunction developed one week after administration but improved soon. Combination of quinacrine and chlorpromazine is still worth trying for the treatment of human prion disease.

## 【はじめに】

クロイツフェルト・ヤコブ病に代表されるプリオン病は致死性の疾患で有効な薬物療法は確立していない。プリオン病の発症機序として異常プリオンタンパク質の蓄積が大きく関与している。

キナクリン<sup>1)</sup> およびクロルプロマジン<sup>1) 2)</sup> は、プリオン持続感染細胞培養実験系で、異常プリオンタンパク質の蓄積を抑制することが示された。これらの薬物はそれぞれ抗マラリア薬、抗精神病薬として既に人

に使用されており、血液脳関門を通過することも分かっていたので、クロイツフェルト・ヤコブ病の治療薬の有力な候補と考えられた。我々は遺伝子変異P102Lを有するGerstmann-Sträussler-Scheinker病の患者にキナクリンとクロルプロマジンの併用療法を行なった。

## 【目的】

遺伝性プリオン病に対するキナクリンとクロルプロマジンの併用療法の効果と安全性を検討する。

## 【対象と方法】

対象患者：65歳，女性。

診断：Gerstmann-Sträussler-Scheinker病（GSS）。東北大学北本哲之教授によってP102L\_129M/M\_219E/Eと遺伝子診断された。

主訴：痴呆，起立歩行障害。

既往歴：心房中隔欠損症，網膜色素変性症，白内障。

家族歴：同胞7人の末子。2人の姉が痴呆をとともう進行性歩行障害で死亡した。別の2人の姉に夜盲症。

現病歴：1999年7月（62才）に歩行障害を自覚し，11月に当科を受診した。この時、神経学的に，知能正常，上肢協調運動正常，軽い体幹失調，下肢に軽い測定障害を認め，脊髄小脳変性症と診断した。2001年7月（64才）に物忘れと上肢協調運動障害が加わった。11月頃から，起立歩行困難となった。12月には見当識障害が加わった。他院に入院し，GSS（P102L）と遺伝子診断された。

2002年2月（65才）、薬物療法の目的で当院へ入院した。

入院時現症：中等度の痴呆（MMS 15点），見当識障害，幻視を認め，時々不穏興奮を呈した。

網膜色素変性症による高度の視野狭窄と視力障害（視力 0.1, 0.4）を認めた。起立歩行不能で，軽度の構音障害と四肢協調運動障害を認めた。ミオクローヌスを認めなかった。筋緊張と深部腱反射は正常で，病的反射は認めなかった。膀胱直腸障害を認めた。

入院時検査所見：脳波は優位律動9～10Hzで一過性全般性不規則徐波を認めるが周期性同期性放電は認めなかった。脳脊髄液；蛋白 21 mg/dl、NSE 15.8 ng/ml、14-3-3蛋白 陰性。頭部MRI（FLAIR）では軽度脳萎縮、側脳室周囲白質高信号、基底核軽度低信号を認めた。脳血流シンチグラフィ（IMP-SPECT）では全般的な軽度血流低下を認めた。

治療方法：キナクリン1日100mgおよびクロルプロマジン1日75mgを3カ月間経口投与した。神経学的所見，Mini-Mental State（MMS），GBS痴呆評価尺度<sup>3)</sup>，脳波，頭部MRI，脳血流シンチグラフィ，血液，脳脊髄液を経時的に観察して治療効果を評価した。キナクリンは英国BCM Specials社製造の100mg錠を用いた。MMSは点数が少ない程、GBS痴呆評価尺度は点数が多い程、障害が重い。

（倫理面への配慮）：この治療は、マスコミ報道を通じてクロイツフェルト・ヤコブ病の薬物療法が既に福岡大学で行われていることを知った本患者の家族による要望を契機に計画されたものである。この治療は佐賀医科大学臨床試験審査委員会の承認を受けた。

## 【結果】

3カ月の治療で、MMSは15点から11点に、GBS痴呆評価尺度は、74点から92点に変化した（表1）。GBS痴呆評価尺度の運動機能、知的機能、感情機能、精神症状の4領域のうち、点数が悪化したのは主として運動機能であった。具体的には日常生活で介助を要することが多くなり、平衡機能が悪化し座位を保つのが困難になった。脳血流シンチグラフィでは、後頭葉を除く広い範囲で脳血流が低下した。

副作用として、キナクリンの投与10日目に肝機能障害が出現した。最高値として、ALP 900 IU/l（110-350）、γ-GTP 380 IU/l（0-50）、ALT 200 IU/l（0-35）に達した肝機能障害が出現した（図1）。強力ネオ

ミノファージェンCを投与して経過を観察したところ、次第に改善したので、キナクリンもクロルプロマジンも減量する必要はなかった。また、キナクリンの副作用である皮膚の黄染を投与開始から約2週間で認めた。いずれの副作用も重篤ではなかった。

脳波、頭部MRI、肝胆道系酵素を除く血液検査、脳脊髄液に変化はなかった。

#### 【考察】

これまでプリオン病の治療としていくつかの薬物療法が試みられてきたが、ほとんど有効なものはない<sup>4)</sup>。キナクリンは、プリオン持続感染細胞培養実験系で異常プリオンタンパク質の蓄積を抑制する<sup>1, 2)</sup>ことが示されて以来、クロイツフェルト・ヤコブ病の治療薬として投与が試みられている<sup>5)</sup>。モデル動物での実験的治療では延命効果は認められなかった<sup>6)</sup>。福岡大学でクロイツフェルト・ヤコブ病5例に対してキナクリン1日300 mgを12週間投与され、全例に覚醒度または認知機能に一過性の改善が認められた<sup>7)</sup>。しかし副作用として肝機能障害が高頻度に認められた。

本症例では精神症状の治療に抗精神病薬の併用が避けられなかったため、抗精神病薬のなかで異常プリオンタンパク質の蓄積を抑制することが期待されるクロルプロマジン<sup>2)</sup>を併用し、肝機能障害を避けるためにキナクリンの投与量を1日100 mgに減らした。本症例では治療による症状の改善は認められなかったが、治療開始前の半年間にかなり急速に痴呆と運動障害が進行したことを考慮すると、病気の進行を抑制したと考えられる。副作用として軽度の肝機能障害と高度の皮膚黄染が生じたが、治療の継続を妨げなかった。

#### 【結論】

キナクリンとクロルプロマジンの併用療法は遺伝性プリオン病の進行を抑制する可能性があり、今後も試みるべき治療のひとつである。

#### 【参考文献】

- 1) Doh-Ura K, Iwaki T, Caughey B. Lysosomotropic agents and cysteine protease inhibitors inhibit scrapie-associated prion protein accumulation. *J Virol* 74 (10): 4894-4897, 2000
- 2) Korth C, May BC, Cohen FE, Prusiner SB. Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 (17): 9836-9841, 2001
- 3) 鹿島晴雄：GBS スケール。大塚俊男、本間昭監修：高齢者のための知的機能検査の手引き。p71-80、ワールドプランニング、東京、1991
- 4) 堂浦克美：プリオン病治療薬の開発。神経研究の進歩 47 (1)：109-118、2003
- 5) 小林由佳、平田幸一、田中秀明、山田達夫：硬膜移植歴のあるクロイツフェルト・ヤコブ病患者に対するキナクリン投与の影響。臨床神経学 43 (7)：403-408、2003
- 6) Collins SJ, Lewis V, Brazier M, Hill AF, Fletcher A, Masters CL. Quinacrine does not prolong survival in a murine Creutzfeldt-Jakob disease model. *Ann Neurol* 52 (4): 503-506, 2002
- 7) 中島雅士、山田達夫：プリオン病治療の現状と今後の展望。最新医学 58 (5)：1046-1050、2003

#### 【研究発表】

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

1) 黒原和博、山口加奈子、田中彩、薬師寺祐介、雪竹基弘、黒田康夫：遺伝性プリオン病に対する quinacrine と chlorpromazine の併用療法。第21回日本神経治療学会総会 2003年6月13日、郡山。神経治療学 20：357, 2003

	3月5日	3月19日	4月2日	4月18日	5月9日	5月24日	6月17日
運動機能	18	17	19	19	20	25	28
知的機能	40	38	39	40	42	46	41
感情機能	3	3	4	3	3	3	5
痴呆症状	13	14	15	17	17	17	18
合計	74	72	77	79	82	91	92

表 1. GBS 痴呆評価尺度の推移

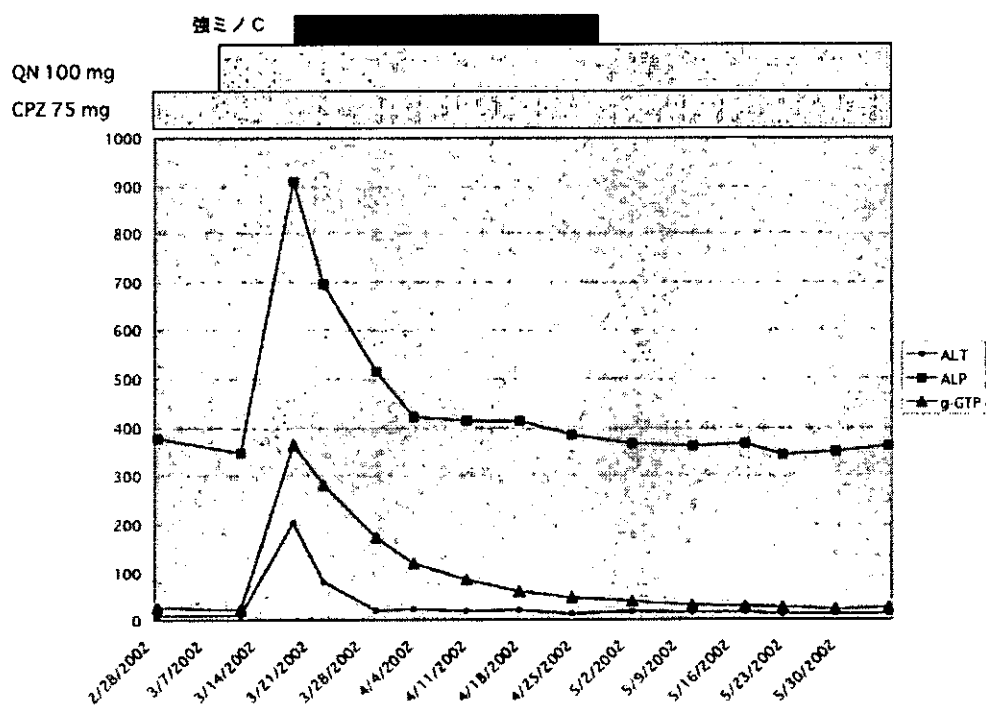


図 1. 肝機能障害

## クロイツフェルト・ヤコブ病に対する Quinacrine 治療

### — 31 症例における効果、副作用の分析 —

班 員：山田 達夫 (福岡大学内科学第 5 教室)  
班 員：堂浦 克美 (東北大学プリオン蛋白研究部門)  
研究協力者：坪井 義夫 (福岡大学内科学第 5 教室)  
研究協力者：中島 雅士 (福岡大学内科学第 5 教室)  
研究協力者：藤木 富士夫 (福岡大学内科学第 5 教室)  
研究協力者：山内 淳史 (福岡大学薬学部薬学疾患管理学教室)  
研究協力者：片岡 泰文 (福岡大学薬学部薬学疾患管理学教室)

#### 〔研究要旨〕

クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) に対するキナクリンの効果および副作用の検討を行った。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 22 例、医原性(硬膜移植後発症)CJD 5 例、及び遺伝性プリオン病 4 例の計 31 症例に、キナクリン 300 mg/日を経口または経管投与を行い、副作用出現により中止・中断されない限り原則として 12 週間連日投与とした。

臨床症状に部分的改善を認めた症例は 12 例 (39%) で、効果の平均持続期間は  $3.2 \pm 3.5$  週 (1~12 週) であった。効果はキナクリン投与が継続されていたにもかかわらず消退した。効果の内容は覚醒度の改善、自発語の増加、固視反応の改善などであった。孤発性 CJD 症例においては、治療開始時に自発語や聴覚・視覚刺激に反応を認めた 10 例中の 8 例 (80%) に部分的改善を認めたが、無動性無言状態で治療を開始した 12 例では 1 例 (8%) にのみ効果を認めた。一方、医原性 CJD 症例では 5 例中 2 例 (40%) に覚醒度の改善を認めた。遺伝性プリオン病症例では 4 例のうち長期経過の 1 例 (GSS<sup>102</sup>) において効果を認めたが、他の 3 例(いずれも CJD<sup>200</sup>)では無効であった。

治療中止を余儀なくされた副作用として、肝機能障害を 16 例(52%)に、溶血性貧血、発熱、誤嚥、偽膜性大腸炎、および皮疹をそれぞれ 1 例に認めた。副作用症状はキナクリン投与中止後に全例で改善した。キナクリン投与中の死亡例として、投与開始 10 日目に誤嚥・窒息が疑われ死亡した 1 例と、12 週間を過ぎて継続投与中に突然死した 1 例を認めた。前者はキナクリン投与前から認めていた出血性胃潰瘍と嘔吐が死因に関与したと考えられた。後者は突然死の原因は不明であった。

今回の多施設における調査で、キナクリン治療がプリオン病患者において臨床的に短期間の部分的改善を示すことが明らかにされた。肝機能障害による中止例が多かった。早期例での治療効果の発現率が高いことから、キナクリン治療の適応症例を絞込む必要がある。今回認められた効果は、キナクリンの血中濃度が比較的低い治療早期であったことから、低用量での使用を検討する必要がある。

Effects and Safety of Treatment with Quinacrine for Creutzfeldt - Jakob disease

Tatsuo YAMADA, Katsumi DOH-URA Yoshio TSUBOI, Masashi NAKAJIMA,  
Fujio FUJIKI, Atsushi YAMAUCHI, Yasufumi KATAOKA

#### ABSTRACT

**Objects:** To assess effects and safety of quinacrine treatment for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). **Background:** There have been no effective treatments for CJD. Several chemicals inhibit an accumulation or a conformational change

of prion protein *in vitro*. An antimalarial agent quinacrine is one of these chemicals, which have anti-prion effects. **Materials and Methods:** We surveyed 31 cases treated with quinacrine in Japan including 22 with sporadic CJD, 5 cases with iatrogenic CJD, and 4 cases with familial CJD. Quinacrine 300 mg/day was administered enterally for three months, and motor and cognitive function was monitored. The study was approved by the institutional ethics committee, and patients' relatives gave consent for the procedure. **Results:** Quinacrine was well tolerated except for abnormal liver function tests and yellowish skin pigmentation. Increased arousal levels and responses to visual and auditory stimulation were seen in 12 patients. Out of 22 sporadic CJD, only one case improved from akinetic mutism. The other 8 patients, who had positive responses as eye contact to verbal and/or visual stimuli before treatment, showed clinical improvement. Clinical improvement was transient and lasted for one to two months during treatment. **Conclusion:** This is the first observation of reversibility of cognitive function in CJD. It is also suggested that quinacrine could be the treatment of choice for patients with CJD. Liver dysfunction is the major complication and sometimes requires discontinuing this medication. Optimal treatment regimen and further clinical trial will be required.

## 【目的】

クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)に代表されるプリオン病は致死性のヒト海綿状脳症である。孤発性(特発性)CJDに近年では汚染硬膜の移植による医原性CJDが国内で多発している。また、若年層に好発する変異型CJDが発生する脅威にわが国も曝されており、有効な治療法の開発が急務となっている。キナクリンはプリオン持続感染細胞を用いた研究で抗プリオン作用が報告された薬物(1, 2)で、変異型CJD患者での効果が報告されている(3)。プリオン病患者において行われたキナクリン治療について調査を行い、その効果と安全性について検討した。

## 【対象・方法】

臨床的にプリオン病と診断された症例をキナクリン治療研究の対象とした。診断基準としてはWHOを参考にしたプリオン病臨床診断基準(表1)に基づいた。研究に用いられたキナクリン製剤は、研究試薬として使用される2塩酸化合物( $C_{23}H_{30}ClN_3O \cdot 2HCl \cdot xH_2O$ )を福岡大学薬学部薬学疾患管理学教室において1カプセル100 mgに製剤化したものが使用された。キナクリン300 mg/日を1日3回に分けて経口投与または経管栄養患者では20 mlの温水中に溶解して経管投与された。キナクリン投与は連日行われ、12週間の投与が原則とされた。痙攣の出現、骨髄抑制(白血球数 $<2,000/\mu L$ または顆粒球数 $<1,000/\mu L$ , 血小板数 $<50,000/\mu L$ , ヘモグロビン濃度 $<8.0 g/dL$ )、高度肝機能障害(AST, ALT>正常上限の5倍)、感染症、電解質異常、消化管症状の出現時には、キナクリン投与は中断あるいは中止された。これらの異常が改善した後にキナクリン投与を再開するかどうかは、患者の全身状態より各担当医が判断した。

## 倫理面への配慮

本研究は患者が入院中の各施設における倫理審査委員会の承認を得て行われた。患者・家族にインフォームドコンセントを行い、同意を得た場合にのみ治療研究が開始された。また患者・家族の同意に基づきプリオン蛋白遺伝子解析が行われた。

キナクリン治療の効果の分析には、各症例の診断、年齢、性、発症から治療開始までの期間、治療開始時の認知機能レベル(レベル1:自発開眼、運動を認める、レベル2:聴覚・視覚刺激に追視、驚愕反応を認める、レベル3:無動性無言)、などの臨床データを抽出した。効果の有無は、各担当医の意見及び調査票の具体的な変化の記載から判断した。キナクリン治療の安全性に関しては、副作用の内容、中止の有無、中止後の転帰、血算・生化学の開始時から投与後可能な時期までの追跡、死亡症例ではキナクリン投与との因果関係を出来る限り詳細に検討した。臨床データは各研究協力施設の患者担当医(研究協力者)から送られた調査票の記載内容に基づいているが、不明な点は直接担当医に確認を行った。

## 【結果】

31 症例の内訳は、男性 10 例、女性 21 例で、平均年齢は  $61 \pm 12$  歳、発症から治療開始までの平均期間は  $11 \pm 16$  ヶ月、キナクリンの平均投与総量は  $15,529 \pm 9,516$  mg、平均投与日数は  $56 \pm 31$  日、治療開始時の認知機能は無動性無言(レベル 3)が 18 例、視覚・聴覚刺激に追視、驚愕反応が見られるもの(レベル 2)が 9 例、自発運動・自発語が認められるもの(レベル 1)が 4 例であった。

#### 〔キナクリン治療の効果〕

表 2-4 に孤発性 CJD 22 例、医原性(硬膜移植後発症)CJD 5 例、GSS 1 例、家族性 CJD 3 例の計 31 症例においてキナクリン治療結果を示した。効果を認めたと考えられる 12 例における改善の内容を表 5 にまとめた。覚醒度の改善や聴覚・視覚・痛覚刺激に対する反応の出現あるいは増加を 12 例に、発語の増加を 4 例に、感情表出の増加を 3 例に認めた。自発運動の改善・増加やミオクローヌス減少などの運動機能の変化は 7 例に認めた。脳波の変化は 2 例において報告があり、いずれも基礎波の出現と周期性同期性放電(PSD)の消失などが一過性に認められ、経過と共に元に戻った。

##### 1. 孤発性 CJD(表 2)

孤発性 CJD 22 例には男性 7 例、女性 15 例が含まれる(表 4)。治療開始時に無動性無言(レベル 3)が 12 例、視覚・聴覚刺激への追視や驚愕反応が見られるもの(レベル 2)が 9 例、自発運動・自発語が認められるもの(レベル 1)が 1 例であった。キナクリン治療が有効であった症例は 9 例(男性 3 例、女性 6 例)で平均年齢は  $63.2 \pm 8.6$  歳で、効果の平均持続期間は  $3.2 \pm 3.5$  週(1~12 週)であった。無効であった症例は 12 例(男性 4 例、女性 8 例、平均年齢  $64.6 \pm 10.1$  歳)であり、両者で性、年齢に有意差はなかった。発症から治療開始までの期間は有効群で  $9.1 \pm 11.1$  ヶ月、無効群で  $7.3 \pm 6.3$  ヶ月であり両者に有意差はなかった。一方、治療開始時の認知機能レベルは、有効群の 9 例では認知機能レベル 1 あるいはレベル 2 の症例が 8 例あり、レベル 3 であった症例は 1 例のみであった。これに対し、無効群の 12 例では 10 例がレベル 3 であり、両群間には明らかな有意差が認められた( $p < 0.001$ )。

##### 2. 医原性(硬膜移植後発症)CJD(表 3)

硬膜移植歴を有する医原性症例は 5 例で男性 2 例(年齢 20、72 歳)、女性 3 例(37、66、67 歳)であった。いずれも 1980 年代に脳外科手術歴があり硬膜移植を受けたことが確認されている。プリオン蛋白遺伝子解析が行われた 5 例中 4 例は治療開始時に無動性無言であったが、うち女性 2 例(症例 3 と 13)ではキナクリン治療により周囲刺激に対する反応の増加が 1 ヶ月ほど持続して認められた。

##### 3. 遺伝性プリオン病(表 4)

4 例の遺伝性プリオン病患者の内訳は、男性が 1 例(64 歳 : CJD<sup>200</sup>)、女性が 3 例(54 歳 : CJD<sup>200</sup>、64 歳 : CJD<sup>200</sup>、59 歳 : GSS<sup>102</sup>)であった。なお、症例 20 は 1991 年に脳外科手術歴があり硬膜移植を受けている。プリオン蛋白遺伝子多型は 3 例で検討されており、すべて 129 番コドンが Met/Met、219 番コドンが Glu/Glu であった。脳脊髄液 14-3-3 蛋白は GSS<sup>102</sup> の症例 20 を除いて CJD<sup>200</sup> の 3 例は陽性であった。症例 20 は投与開始時の認知機能レベルは 2 であり、キナクリン治療開始後には意味のある発語の増加がみられた。CJD<sup>200</sup> の 3 例では無効であった。特に症例 23 は、運動失調で発症し発症 3.5 ヶ月で治療を開始した。開始時は失調性構音障害、失調性歩行を認めるも、認知機能は MMSE で 23 点であった。しかしながら、キナクリン投与にて明らかな症状の改善を示さずに認知機能、運動機能とも増悪した。

#### 〔キナクリン治療の安全性〕

##### 1. 治療中止の原因と転帰

予定されていた 12 週間の治療プロトコールを完了したのは 31 例の中で 10 例(32%)であった(図 1)。中止された 21 例のうち 16 例は肝機能障害が原因であり、溶血性貧血、発熱、誤嚥、偽膜性大腸炎、および皮疹が原因となったのがそれぞれ 1 例であった(図 2)。肝機能障害の 16 例は投与中止後には全例で改善を認

めた。溶血性貧血、発熱、偽膜性大腸炎、および皮疹の各 1 例も中止後に症状は改善した。症例 15 は誤嚥が原因で死亡したと考えられるが、キナクリン投与との因果関係は後述する。

## 2. 肝機能障害の特徴

12 週間の治療プロトコルを完了した症例の中にも AST あるいは ALT の異常をきたした症例が 8 例あり、肝機能障害のため中止となった 16 例を加えた合計 24 例 (77%) に何らかの肝機能障害を認めた。一方、全く肝機能障害を示さない症例も存在した(図 3)。肝機能障害は投与開始後 2 週～6 週に出現することが多く、それ以降に出現する頻度は比較的低い。キナクリンの血中濃度と肝機能障害の関連を検討したところ、肝機能障害でキナクリン治療を中止した 5 例では中止した 2 週間以内のキナクリン血中濃度は  $1,157 \pm 480$  ng/mL であった。この値は予定通り治療を完了した 5 例の  $486 \pm 194$  ng/mL (治療経過中の最大血中濃度) に比べ有意に高かった( $p=0.01$ )。一方、肝機能障害はキナクリン投与中止後・終了後あるいは中断後には、全例で改善した。

## 3. 皮膚の黄染

キナクリンの組織親和性の結果として皮膚の黄染はほぼ必発した。副作用として報告されたものは 25 例 (81%) に及んだ。皮膚の黄染もキナクリン投与中止後あるいは終了後に、全例で改善した。

## 4. その他の副作用

キナクリンの副作用として知られている痙攣、骨髄抑制、顆粒球減少症は、今回の検討症例には出現しなかった。報告のあった白血球数、顆粒球数、ヘモグロビン濃度、血小板数が今回設定した中止基準(白血球数  $< 2,000/\mu\text{L}$  または顆粒球数  $< 1,000/\mu\text{L}$ , 血小板数  $< 50,000/\mu\text{L}$ , ヘモグロビン濃度  $< 8.0$  g/dL)に達した症例はなかった。1 例は原因不明の発熱があり投与 2 日目に中止となったが、キナクリン投与との関連は不明であった。1 例はキナクリン投与中にヘモグロビン濃度が 8.1 g/dL となり T-bil の上昇、直接 Coombs 試験が陽性で溶血性貧血が疑われた。キナクリン投与は中止され、貧血は改善した。別の 1 例はキナクリン投与中に炎症反応の上昇、便検査にて *Clostridium difficile* の抗原が陽性であったため偽膜性大腸炎と診断された。キナクリン投与が中止され、抗生剤による治療が行われて改善した。頸部の水泡性皮疹が出現したため中止した症例は、Acyclovir の投与で改善した。

## 5. キナクリン投与中の死亡例

症例 15 は孤発性 CJD, 57 歳の女性。2000 年 3 月に運動失調で発症。進行性の痴呆、ミオクローヌス、脳波 PSD が出現した。7 月に経管栄養開始。12 月ほぼ無動性無言状態となった。2000 年 12 月、誤嚥性肺炎と出血性胃潰瘍。2001 年 8 月、誤嚥性肺炎、10 月出血性胃潰瘍、11 月頻回に嘔吐が見られた。12 月、誤嚥性肺炎と出血性胃潰瘍。2002 年 2 月、4 月に出血性胃潰瘍。5 月 13 日よりキナクリン 300mg/日が経管投与で開始された。8 日目に喀痰の増加、発熱、喘鳴が見られた。9 日目に口角より黄色の液体流出があった。10 日目の午後 6 時過ぎに急変し 30 分後に死亡。死亡の直接原因として誤嚥・窒息が疑われた。

症例 16 は孤発性 CJD, 72 歳の女性。2001 年 12 月 18 日(発病後 16 ヶ月)よりキナクリン治療が開始された。開始時には無動性無言状態であったが、治療後約 1 ヶ月間は痛覚刺激にて逃避反応が見られた。投与 5 ヶ月後の 2002 年 5 月 16 日午前 10 時にモニター上の心拍数が 25/分でチアノーゼ、呼吸停止が見られたため心肺蘇生が行われたが、11 時 20 分に死亡した。死亡日の午前 7 時 30 分は血圧 146/70 でチアノーゼなく体温も正常であった。5 月 13 日の血液検査では白血球  $9,480/\mu\text{L}$ , Hb 12.5, AST 78, ALT 80, BUN 7.7, Cr 0.33, Na 132, K 4.7 であった。死亡の直接原因は明らかでなく剖検されなかったが、担当医の死亡原因に関する見解は、(1)キナクリンによる臓器障害、(2) CJD としての自然経過、あるいは(3) 痰による窒息の可能性であった。

## 【考察】

今回、同一プロトコールのもとにキナクリン治療が行われた 31 例の臨床情報を分析したところ、キナクリン投与は孤発性 CJD 症例、医原性 CJD 症例、GSS 症例などで短期間ではあるが効果を示す例があることが確認された。効果がみられた症例は、孤発性 CJD 症例においては治療開始時の認知機能レベルが比較的保たれている症例に多かった。孤発性 CJD 症例におけるキナクリン治療の有効率は 40%であったが、このうち外界刺激に反応が認められる状態からの治療開始では有効率は 75 %、無動性無言状態になってからでは有効率は 8 %であった。明らかに有効率は治療開始時の認知機能のレベルに相関していた。今回の分析結果から、治療開始時の認知機能レベルは唯一の治療効果予測の因子であると言える。一方、医原性 CJD では 5 例中 2 例(40%)に効果が見られたが、孤発例とは異なり認知機能低下が進んだ症例で効果が見られた。また、遺伝性プリオン病の 4 例では、GSS の 1 例で効果が見られたが遺伝性 CJD では認知機能の良かった 1 例においても明らかな効果を認めなかった。

キナクリン治療の副作用に関しては、肝機能障害が最も頻発した。肝機能障害の見られた症例はキナクリン投与開始後 2 週～6 週目に肝機能検査に異常を示す例が多く、特にこの期間中の注意深いモニターが必要である。キナクリンの血中濃度は重度の肝機能障害出現例で有意に高く、今回の検討より血中濃度が 700～800 ng/mL 以上になると肝機能障害が出現しやすいと言える。今後、キナクリンを用いた治療を行う際には血中濃度のモニターが望まれる。肝機能障害は致死적ではなく、CJD 患者におけるキナクリン治療で細胞融解性肝障害を認めた海外の報告 (4)でも、今回の調査でも肝機能障害は可逆性の変化と考えられる。その他の副作用も、肝機能障害と同様に可逆性の変化と考えられる。今回の検討では、キナクリン血中濃度の分析が一部の症例に限られていたことに加えて、髄液中濃度や組織蓄積に関する分析が行えなかった。副作用出現を抑えより一層安全で有効なキナクリン治療法を確立するためには、これらを検討する必要もある。

キナクリン投与中に死亡した症例の中で、キナクリン投与以前から出血性胃潰瘍と誤嚥性肺炎を繰り返していた 1 例は、キナクリンが直接の死亡原因となった可能性は考え難いが、進行例で全身状態が不安定な患者へのキナクリン投与は慎むべきである。もう 1 例は、今回の調査症例の中でキナクリン投与総量が 2 番目に多い症例であり、キナクリンが突然死に関与した可能性を 100%否定することは出来ない。効果消退後も投与を継続することの危険性を十分に認識する必要がある。キナクリンは組織蓄積性が強いいため投与総量にも十分配慮する必要がある。また、患者・家族にもキナクリン治療の安全性について死亡を含めた重篤な副作用の出現する可能性を十分に説明し、投与中止や中断への理解を十分に得ておく必要がある。

今回認められたキナクリンの治療効果発現の機序は明らかではない。プリオン持続感染細胞を用いた研究では 300～400 nM のキナクリンが異常型プリオン蛋白の産生を 50%阻害することが報告されている(1, 2)。一方、疾患モデル動物での研究では、キナクリンに有意な生命予後改善効果は観察されなかったとの報告がある(5,6)。また、キナクリン自身に中枢神経の刺激作用があることが知られている。今回観察されたプリオン病患者での効果が、抗プリオン作用よりもむしろ中枢神経刺激作用が前景に立っていた可能性が十分に考えられる。なお、効果は治療早期に見られ、一定の期間持続 (1 ヶ月以内がほとんど) した後に治療継続にもかかわらず効果は消退した。この治療効果消退の原因として、キナクリンの組織蓄積性の関与が一つの可能性として考えられる。キナクリンは組織蓄積性が強く、組織/血漿比はきわめて高く (7)、血液脳関門を通過し易く、脳にも蓄積することが知られている (8)。低濃度におけるキナクリンの治療効果が、組織に蓄積していくキナクリンにより阻害される可能性が考えられる。この可能性を検証するためには、低濃度間欠投与などの投与法を検討する必要がある。また、頻発する肝機能障害の出現を抑え効果を持続させるためには、低容量の投与に加えて、肝臓へのキナクリン取り込みを抑制するような薬物の併用やキナクリンの脳への取り込みを制御するような薬物の併用を行うなどの工夫も検討する必要がある。

国立療養所西奈良病院神経内科  
獨協医科大学神経内科  
東京都教職員互助会三楽病院  
静岡県立総合病院神経センター  
東京都立神経病院神経内科  
小牧市民病院  
西神戸医療センター神経内科  
愛知光生会赤岩病院  
奈良県立医大付属病院  
京都府立医科大学神経内科  
市立函館病院  
川崎医科大学神経内科  
脳神経疾患研究所付属総合南東北病院  
国立名古屋病院神経内科  
国立療養所三重病院  
北海道大学付属病院  
東京都多摩老人医療センター神経内科  
市立池田病院神経内科  
大阪医科大学第一内科  
日本循環器病院脳神経センター  
東京大学医学部付属病院  
東海大学医学部付属病院神経内科  
川崎市立井田病院神経内科  
福岡大学内科学第5教室

#### 研究協力施設及び研究協力者

松村隆介  
小林由佳  
金田充博  
金 剛  
清水俊夫、釘尾由美子  
内藤和行、勝野雅央  
柳原千枝  
市川雅祥  
岡橋友美子  
吉川健治  
横山徳幸  
宮石雅浩、黒川勝己  
宮本智之、伊藤雅史、永島 隆秀  
満間典雅  
近藤昌秀、丹羽 篤  
宮崎雄生、田代邦雄、  
中島亜希子、木島祥一郎  
藤田千絵  
杉野正一  
政所広行  
安芸直美、山本知孝  
高橋裕秀  
秋山久尚  
林田仁至、坂田真二、今村明子

# 〔参考文献〕

- 1) Doh-Ura K., Iwaki T., Caughey B : Lysosomototropic agents and cysteine protease inhibitors inhibit scrapie-associated prion protein accumulation. *J Virol.* 74:4894-4897, 2000
- 2) 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
- 3) Josefson D: Drugs for malaria and psychosis may offer hope to people with CJD. *BMJ.* 323(7310):416, 2001
- 4) Scoazec JY., Krolak-Salmon P., Casez O., Besson G., Thobois S., Kopp N., Perret-Liaudet A., Streichenberger N : Quinacrine-induced cytolytic hepatitis in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* 53(4):546-547, 2003
- 5) Barret A., Tagliavini F., Forloni G., Bate C., Salmona M., Colombo L., De Luigi A., Limido L., Suardi S., Rossi G., Auvre F., Adjou KT., Sales N., Williams A., Lasmezas C., Deslys JP : Evaluation of quinacrine treatment for prion diseases. *J Virol.* 77(15):8462-8469, 2003
- 6) Collins, S. J., V. Lewis., M. Brazier., A. F. Hill., A. Fletcher., and C. L. Masters. : Quinacrine does not prolong survival in a murine Creutzfeldt-Jakob disease model. *Ann Neurol.* 52:503-506, 2002
- 7) 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
- 8) Rolls IM. : Drugs used in the chemotherapy of helminthiasis. In : Goodman LS, Gillman A, eds. *Pharmacological basis of therapeutics.* 5th ed. New York: Macmillan. pp1080-1094,1975

## 〔研究発表〕

### 1.論文発表

- 1) 中島雅士、山田達夫:プリオン病治療の現状と今後の展望.最新医学.58(5):94-98,2003
- 2) 藤木富士夫、山田達夫:プリオン病.CLINICAL NEUROSCIENCE. 21(8):926-928,2003
- 3) 小林由佳、平田幸一、田中秀明、山田達夫:硬膜移植歴のあるクロイツフェルト・ヤコブ病患者に対するキナクリン投与の影響. 臨床神経学. 43(7)403-408,2003

### 2.学会発表

- 1) 古川ひさ子、高橋三津雄、中島雅士、楠原智彦、堂浦克美、片岡泰文、山田達夫:尿中プリオン蛋白解析によるヒト・プリオン病早期診断の試み.第44回日本神経学会総会. 横浜 2003,5.15-17
- 2) 古川ひさ子、調 漸、堂浦克美、高橋三津雄、山田達夫、辻畑光宏、片峰茂、丹羽正美:プリオン病早期診断における尿中プロテアーゼ抵抗性蛋白解析の有用性に関する検討.第22回日本痴呆学会.東京 10.3-4,2003
- 3) Y. Tsuboi :Effects and Safety of Quinacrine Treatment for Creutzfeldt-Jakob Disease. CASE CONFERENCE ON JONATHAN SIMMS, An Inter-disiplinary Meeting,Belfast UK.2003,9.26.
- 4) 山田達夫、坪井義夫:クロイツフェルト・ヤコブ病患者におけるキナクリン治療の効果と安全性. 厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業「即戦力的クロイツフェルト・ヤコブ病治療法の確立に関する研究」班. 平成15年度班会議および総括会議.北里大学薬学部.2003,12.19

## 〔知的所有権の取得状況〕

なし

表1 プリオン病臨床診断基準

1) 神経学的所	<p>進行性痴呆・大脳皮質症状（歪視など視覚異常を含む）・運動失調・錐体路症状・錐体外路症状・ミオクローヌス</p> <p>進行性痴呆または運動失調にミオクローヌスを伴う；5点          進行性痴呆または運動失調に大脳皮質症状を伴う；3点          進行性痴呆に錐体路または錐体外路症状を伴う；2点          進行性痴呆または運動失調のみ；1点</p>
2) 補助検査	<p>脳MRI（特に拡散強調画像）；大脳皮質または大脳基底核の高信号、または急速に進行する脳萎縮；3点          脳波；約1Hz 頻度の周期性同期性放電（PSD）；5点          脳脊髄液；14-3-3 蛋白増加；3点</p>
3) 他の疾患を除外（必須；3点）	<p>脳炎（CSF で炎症所見がないこと）          脳血管障害、腫瘍、慢性硬膜下血腫など外傷、NPH（MRI で確認）          甲状腺機能低下症（T4 低下、TSH 高値）橋本病（抗甲状腺ミクロソーム抗体陽性、TSH 高値）          肝性脳症、尿毒症などの代謝性脳症（血液生化学）          ビタミン欠乏症（ビタミンB1,B6,B12,ニコチン酸）          アルツハイマー病などの神経変性疾患</p>
4) 家族歴	<p>プリオン病（5点）          原因の明らかでない痴呆・失調・痙性対麻痺（各3点）</p>
<b>プリオン病臨床診断</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>孤発性CJD（比較的早期）を疑う例では1)2)3)項目の合計が9点以上。</li> <li>プリオン病の家族歴があるものは9点以上、その他の家族歴があるものは9点以上。 ただし、遺伝性プリオン病をプリオン蛋白遺伝子解析で確認。</li> <li>Lyodura 移植歴（1979-1991）を有する症例は1)の神経学的所見のいずれか1つを有し、かつ他の疾患を除外する。</li> </ul>	

表 2. 孤発性症例におけるキナクリン治療効果

効果	性別 男：女	年齢 (才)	発症から投与 までの期間 (月)	開始時の認知機能		効果持 続期間 (週)
				レベル 1-2 刺激に反応あり	レベル 3 無動性無言	
あり (N=9)	3:6	63.2±8.6	9.1±11.1	8	1	3.2±3.5
なし (N=12)	4:8	64.6±10.1	7.3±6.3	2	10	0
p 値	ns	ns	ns	<0.001		-

ns: 有意差なし

表 3. 医原性症例におけるキナクリン治療効果

効果	No./性/年齢	硬膜移植/発症 (年)	発症から投 与までの期 間 (月)	開始時の 認知機能	効果持 続期間 (週)
あり	3/F/67	1987/2001	6	無動無言	4
あり	13/F/37	1983/2001	4	無動無言	4
なし	7/M/72	1987/2002	6	無動無言	0
なし	11/M/20	1983/1998	53	無動無言	0
なし	25/F/66	1986/2001	5	簡単な指示動作が 可能	0

表 4. 遺伝性プリオン病症例におけるキナクリン治療効果

効果	No./性/年齢	診断	発症から 投与まで の期間 (月)	開始時の認知機能	効果持 続期間 (週)
あり	20/F/59	GSS <sup>102*</sup>	72	自発語あるが意思疎通は不可	2
なし	9/M/64	CJD <sup>200</sup>	3	無動無言	0
なし	14/F/54	CJD <sup>200</sup>	4	無動無言	0
なし	23/F/64	CJD <sup>200</sup>	3.5	呼びかけに対し反応よく、「大 丈夫」等自発語を認めた	0

\*: 硬膜移植歴あり

表 5. キナクリン治療の効果とその内容

No./性/年齢	診断	投与後の認知機能その他の変化	効果の持続期間 (週)
3/F/67	医原性 CJD	開眼時間の延長、発語の増加。	4
8/M/76	孤発性 CJD	自発開眼時間の延長。Eye to Eye コンタクトが可能。	1
12/M/63	孤発性 CJD	投与 2 週後に痛み刺激に検査者への視覚注視が出現。	1
13/F/37	医原性 CJD	感情失禁。外部からの刺激に笑ったり泣いたり表情の表出。光・音・呼びかけに追視あり。自発運動の出現。PSD の消失、背景脳波の出現。	4
16/F/72	孤発性 CJD	痛覚刺激にて上肢の動きが出現。	4
18/F/64	孤発性 CJD	投与 1 週後で覚醒状態の改善が見られた。	1
19/F/62	孤発性 CJD	投与 1～2 週後で発語が少しみられ、意志疎通性が上昇した。自動運動の増加。	1
20/F/59	遺伝性 GSS <sup>102</sup>	投与 10 日～3 週後に意味のある発語が増加した。投与 10 日後で坐位保持可となったがすぐに不可となった。	2
21/M/46	孤発性 CJD	投与 4～5 日後には反射性ミオクローヌス減少。「うー」と唸り声が聞かれるようになり以後持続。投与 2～5 週後に音の方向を注視する反応あり。	3
24/F/68	孤発性 CJD	指示動作や挨拶が可能。	12
27/F/59	孤発性 CJD	追視、笑顔が見られた。四肢の自発運動は増加した。不随意運動も粗大な運動に変わったが、その後もとのミオクローヌスに戻った。	4
29/F/59	孤発性 CJD	投与 1 週後に呼びかけに反応。ミオクローヌスの減弱。家族の話しかけに笑顔。このような変化は 2 週間後にはもどに戻る。	2

図1. キナクリン治療の完了症例数と中止症例数

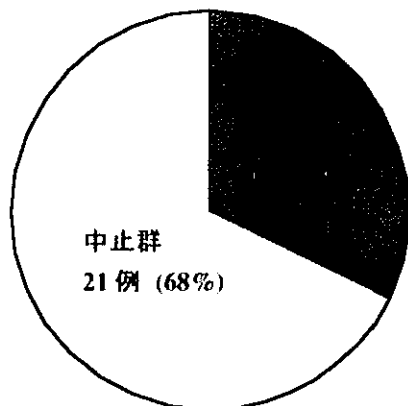


図2. キナクリン治療中止の原因

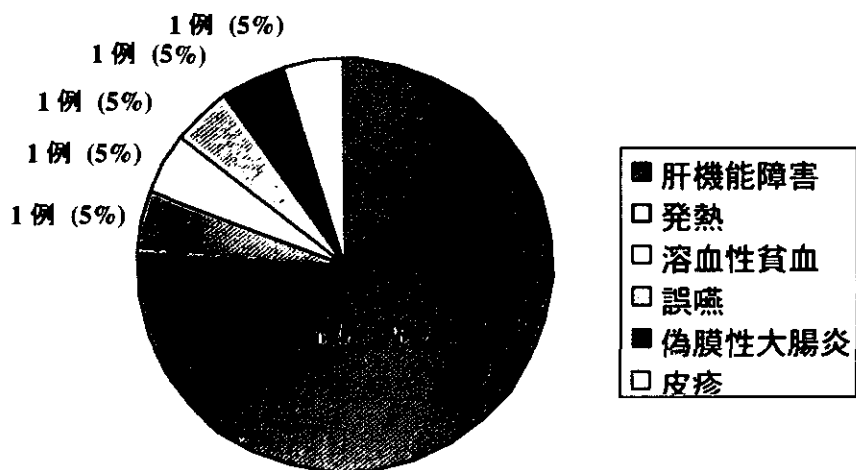
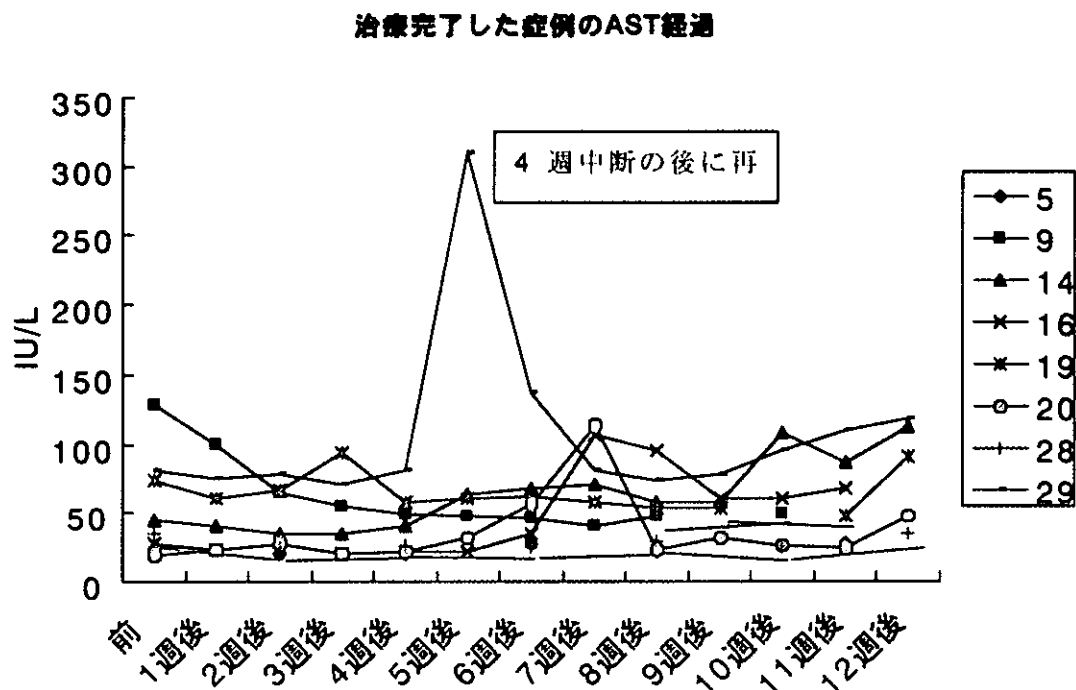
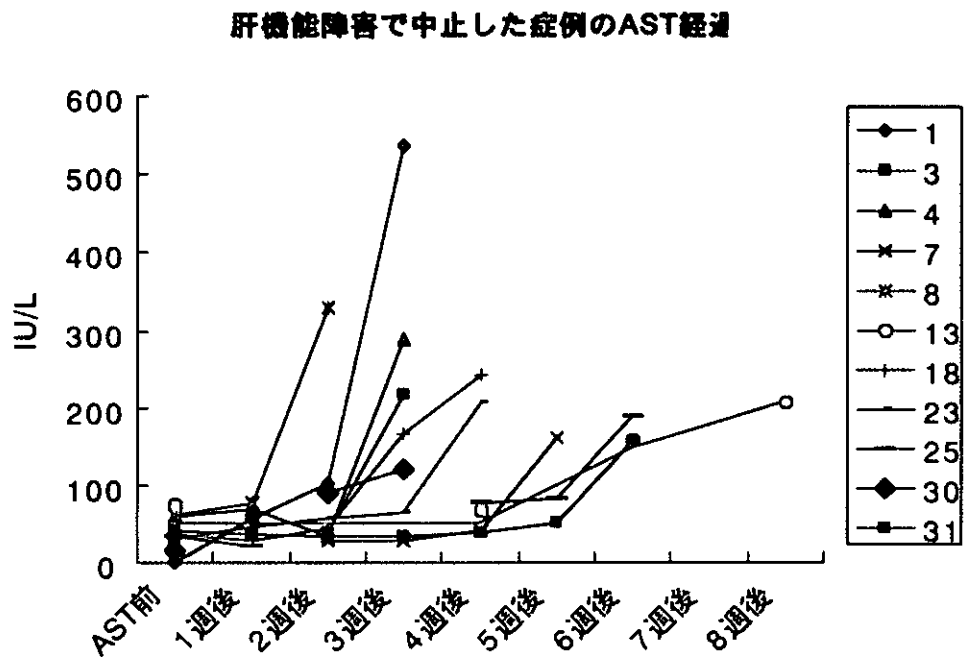


図 3. 各症例の AST の経過



# ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与症例の経過報告

班 員：堂浦 克美（東北大学・大学院医・プリオン蛋白分子解析）

研究協力者：坪井 義夫（福岡大学・医学部・第5内科）

山本 正昭（福岡大学・医学部・脳外科）

## 〔研究要旨〕

動物実験での脳室内ペントサンポリサルフェート持続注入療法の効果と安全性を踏まえ、英国の変異型ヤコブ病患者で臨床試験が行われた。進行期での治療開始であったが、ある程度の効果が観察された。これまでにこの治療法による副作用はまったく出現していない。患者で最大効果が期待できる安全投与量を如何に見つけるかが課題である。

Case report of variant CJD treated with intraventricular pentosan polysulfate

Katsumi DOH-URA

Division of Prion Protein Biology, Department of Prion Research,  
Center for translational and advanced animal research on human diseases,  
Tohoku University Graduate School of Medicine

## Abstract

Based on the results of animal experiments on the intraventricular pentosan polysulfate treatment, a young patient with variant CJD has been given this experimental treatment. The treatment started in a very late stage of his disease course, but some definite improvements, especially in his brain stem functions, have been observed. No adverse effects by this treatment have appeared so far. The most effective and safe dosage in the patients with prion diseases yet remains to be determined.

## 〔はじめに〕

昨年度報告した動物実験で得られたペントサンポリサルフェート(PPS)脳室内持続投与療法の効果と安全性の結果(1)を踏まえ、英国の変異型ヤコブ病患者1名でPPS脳室内持続投与療法が実施された(2)。

## 〔目的〕

PPS脳室内持続投与療法の実際と患者の臨床経過を詳しく報告し、同治療法の問題点について考察する。

### 〔症例と治療の実際〕

19 歳男性。2 年 4 ヶ月前（17 歳時）に大好きなサッカーへの関心の低下、巧緻運動障害、軽度の構音障害で発症した。近隣の病院で MRI 所見より変異型ヤコブ病が疑われた。脳波、脳脊髄液は正常であった。発症 2 ヶ月後には歩行障害が顕著となりミオクローヌスが出現した。発症 4 ヶ月目に扁桃生検で変異型ヤコブ病が確定し、キナクリン治療が行われたが無効であった。発症 8 ヶ月頃に嚥下障害が出現し、一過性の呼吸停止をきたした。その後神経症状は急速に増悪し臥床状態。会話は困難で唾液の頻回な誤嚥による肺炎を繰り返した。嚥下障害のため胃ろうより栄養補給が開始された。

発症 1 年 4 ヶ月目（1 年前）に右側脳室前角部へのカテーテル留置手術が行われた。その約 2 週間後より Ommaya reservoir に外部より微量注入ポンプを接続し、PPS (SP54, Bene Arzneimittel GmbH 社製を 0.9% NaCl で希釈して使用) を  $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （5 ml/日）20 時間かけて投与が開始された。翌日より  $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  ずつ増量されて、11 日目に予定の維持量（ $11 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）に達した。この間に副作用は出現しなかった。その後、患者は体内埋め込み型持続注入器具（SynchroMedR, Medtronic 社製）を右上腹部の皮下に埋め込み脳室カテーテルに接続する手術を受けた。術後 2 週目より維持量（ $11 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）が再開された。患者は、在宅看護を受けており、月に 1 度は PPS 薬液の交換・充填と頭部 CT 検査・髄液検査・血液凝固系検査・血液生化学検査のため近隣の病院に通院している。

### （倫理面への配慮）

本患者への PPS 脳室内投与療法の実施は、英国連邦政府高等裁判所、北アイルランド高等裁判所、さらには LREC（ローカル・リサーチ倫理審査会）で審議され、患者の権利として認められている。

### 〔経過と治療効果〕

体内埋め込み型注入器具による脳室内 PPS 持続注入が開始されて 7 ヶ月目に、右頭頂部に硬膜下水腫が確認され、先頭術にて吸引除去されたが、明らかに PPS によると考えられる副作用（高濃度 PPS 投与群の動物で観察されたような痙攣や脳出血など）は出現していない。

本症例は病気がかなり進行してから PPS 治療が開始されたため、すでに脳高次機能の障害がひどく、脳高次機能の改善を判定するのは困難であったが、PPS 治療開始後は明らかな神経症状の増悪はなく、ミオクローヌスの減少、人や物への固視の回復、日内リズムの回復、簡単な指示動作への対応の改善、単語レベルの発語の出現、嚥下機能改善による誤嚥性肺炎の消失、体重の増加が確認されている。特に嚥下機能の改善は目覚しく、PPS 開始以前には 24 時間体制で唾液吸引処置を必要としたのが、PPS 開始後は唾液吸引処置を全く必要としなくなった。

他覚的には、髄液所見や CT などの画像所見に明らかな変化を認めず、脳幹機能の改善を示す heart rate variability の所見が指摘されている。

### 〔考察〕

患者における PPS 脳室内投与療法の最大の課題は、どのようにして患者での最適な投与量を探っていくかということである。現在の維持投与量は、マウスを用いた動物実験で得られた最適投与量の 20 分の 1 である (1)。マウスとヒトでは薬物代謝効率が違うのは明らかであり、脳室内に投与した際の薬物の分布動態が異なる可能性も否定できないため、動物実験からだけではヒトの最適投与量を予想することは困難である。しかし、PPS は弱いながらもヘパリンと同様な抗凝血作用 (ヘパリンの 15 分の 1 の効果) があり、PPS 脳室内投与の副作用として脳出血などの致死性の重篤なものが想定されるだけに、まずマウスでの最適投与量と同量を患者に投与してみてその後に量の調整を図っていくということはできない。英国では、PPS 脳室内持続投与が本症例のような進行例でもある程度の有効性を示したことと、心配された重篤な副作用が見られなかったことより、存命中の変異型ヤコブ病患者や遺伝性プリオン病患者 (特に発症早期例) の 4 症例にも平成 15 年 10 月以降に同治療法が実施されており、複数の患者で同治療法の効果と安全性が確認されることになる。

なお、本症例で経過中に出現した硬膜水腫の原因として、内容物が血性でなかったことより PPS の副作用とは考えられない。本症例において、月一度の髄液検査で 15~20ml の多量の髄液が脳室内カテーテルから吸引されていること、脳萎縮による脳室拡大があること、カテーテル留置のために前頭部経皮質的手術アプローチが取られたことなどは、術後の硬膜水腫発生のリスクファクターとして報告されている要因に合致するものである (3)。

### 〔結論〕

動物実験でのベントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法の効果と安全性を踏まえて、変異型 CJD 患者 (進行例) 1 名において同治療法が実施された。これまでの経過観察から、患者での効果と安全性が確認された。

### 〔参考文献〕

- 1) Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I, Sasaki K, Mohri S, Race R, Iwaki T: Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models. J Virol (in press)
- 2) Todd NV, Morrow J, Doh-ura K, Dealler S, O'Hara S, Farling P, Duddy M, Rainov NG: Intracerebroventricular infusion of pentosan polysulphate in human variant Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet (in revision)
- 3) Tanaka Y, Sugita K, Kobayashi S, et al: Subdural fluid collections following transcortical approach to intra- or paraventricular tumours. Acta Neurochir 99:0-25, 1989

## 〔研究発表〕

### 1.論文発表

- 1)Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I, Sasaki K, Mohri S, Race R, Iwaki T: Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models. *J Virol* (in press)
- 2)Ishikawa K, Doh-ura K, Kudo Y, Murakami-Kubo I, Ando Y, Sawada T, Iwaki T: Amyloid imaging probes are useful for evaluation and treatment of transmissible spongiform encephalopathies. *J Gen Virol* (in press)
- 3)Nakajima M, Yamada T, Kusuhara T, Furukawa H, Takahashi Y, Kataoka Y, Doh-ura K: Results of quinacrine administration to patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* (in press)
- 4)Murakami-Kubo I, Doh-ura K, Ishikawa K, Kawatake S, Sasaki K, Kira J, Ohta S, Iwaki T: Quinoline derivatives are therapeutic candidates for transmissible spongiform encephalopathies. *J Virol* (in press)
- 5) Tsuji Y, Kanamori H, Murakami G, Yokode M, Mezaki T, Doh-ura K, Taniguchi K, Matsubayashi K, Fukuyama H, Kita T, Tanaka M: Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease: diffusion-weighted MRI and PET characteristics. *J Neuroimaging* (in press)
- 6) Ando Y, Haraoka K, Terazaki H, Tanoue Y, Ishikawa K, Katsuragi S, Nakamura M, Sun X, Nakagawa K, Sasamoto K, Takesako K, Ishizaki T, Sasaki Y, Doh-ura K: A novel tool for detecting amyloid deposits in systemic amyloidosis in vitro and in vivo. *Lab Invest* (in press)
- 7)Sasaki K, Doh-ura K, Furuta A, Nakashima S, Morisada Y, Tateishi J, Iwaki T: Neuropathological features of a case with schizophrenia and prion protein gene P102L mutation before onset of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Acta Neuropathol* 106: 92-96, 2003
- 8)Nishida T, Tokumaru AM, Doh-ura K, Hirata A, Motoyoshi K, Kamakura K: Probable sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with valine homozygosity at codon 129 and bilateral middle cerebellar peduncle lesions. *Intern Med* 42:199-202, 2003
- 9)Kikuchi H, Yamada T, Furuya H, Doh-ura K, Ohyagi Y, Iwaki T, Kira J: Involvement of cathepsin B in the motor neuron degeneration of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 105:462-468, 2003
- 10)堂浦克美: プリオン病治療薬の開発. *神経研究の進歩*, 47:109-118, 2003
- 11)堂浦克美: プリオン病研究の進歩. *脳科学研究の現状と課題* 杉田秀夫、高橋清久編集、311-315 頁、平成 15 年 9 月、じほう社、東京

### 2.学会発表

- 1)堂浦克美:「プリオン病の治療戦略」 第 26 回日本医学会総会学術講演会、痴呆の克服、シンポジウム、福岡、2003 年 4 月
- 2)堂浦克美:「プリオン病の治療」 第 44 回日本神経学会総会、シンポジウム、横浜、2003 年 5 月
- 3)堂浦克美:「ヒトプリオン病の現況」第 51 回日本輸血学会総会、シンポジウム、北九州、2003