

- (1)プリオン病における視床病変はどの例でもみられた。一次性病変の基本像は大脳皮質と同様に、海綿状変化、神経細胞の脱落、星形グリアの反応であるが、海綿状変化は少ないか、あるいはみられないのを特徴とした。さらに線維性グリオシスは多くの症例で高度に認められた。
- (2)視床病変は、神経細胞の脱落という視点では大脳皮質病変を凌駕することはなかった。
- (3)視床の亜核による検討では、背内側核の障害が最も高度であり、ついで外側核群、非特殊核である正中中心核、後内側腹側核、後外側腹側核、正中核の順に障害される傾向にあった。
- (4)異常グリアの反応は視床全体にみられる傾向にあるが、背内側核を中心に大脳皮質より高度にみられる症例が多かった。
- (5)異常プリオンの沈着は視床においても初期から高度であり、その程度は視床の障害程度と平行していた。P102L、P105Lにみられたアミロイド斑は背内側核を中心に多数みられた。
- (6)視床の諸核を結ぶ神経線維束にはワーラー変性をきたす例がみられた。
- (7)大脳皮質病変の極めて軽い症例で、視床の神経細胞の変性、消失はみられなくても異常グリアの反応がすでに観察され、プリオン病の初期において視床の障害が起きている可能性が指摘された。

[考察]

プリオン病の視床病変は高度であることはよく知られた事実であるが、その詳細をまとめた報告は極めて少ない。その病変の質と程度においては多彩な病変が認められた。大脳皮質に匹敵する程に高度な病変を呈する例はむしろ典型的であったが、今回の検討で大脳皮質病変の極めて軽い症例で、異常グリアが反応し、線維性グリオシスが出現し始めている病態は、臨床初期においてその症候に視床病変が大きな意味をもつものと考えられた。

[結論]

プリオン病の視床病変は高度であり、その部位によって病変の質が異なるという特徴が観察された。亜核では背内側核、外側核、腹側核の順で障害される傾向にあり、異常プリオンの蓄積にも一つの類似傾向がみられた。視床病変の検討は、プリオン病の発症機序の解明に大きく寄与するとともに、初期からの臨床症候を考える上で貴重な資料になるものと考えられた。

[参考文献]

- 1) Martin JJ et al.: Topographie et signification des lésions thalamiques dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob et les formes apparentées. J Hirnforsch 8:137-160, 1966
- 2) Mizusawa H et al.: Degeneration of the thalamus and inferior olives associated with spongiform encephalopathy of the cerebral cortex. Clin Neuropathol 7:81-86, 1988
- 3) Henriette J et al.: Clinical findings in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease correlate with thalamic pathology. Brain 125: 2558-2566, 2002
- 4) 田丸恒実、天野直二：プリオン病の神経病理－硬膜移植後 CJD、変異型 CJD を含めて－. 神経進歩. 47: 91-99、2003

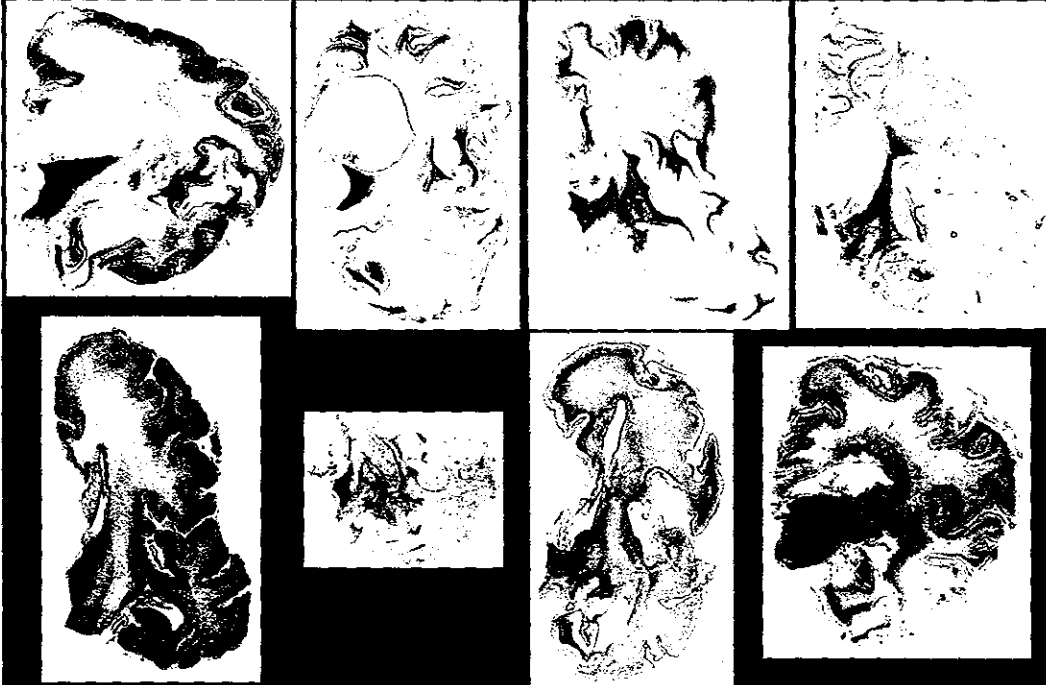
[研究発表]

1.論文発表

- 1) 田丸恒実、天野直二：プリオン病の神経病理－硬膜移植後 CJD、変異型 CJD を含めて－. 神経進歩. 47: 91-99、2003
- 2) Amano N: Neuropsychiatric symptoms and depression in neurodegenerative diseases. Psychogeriatrics, 4: 1-4, 2004

Prion disease: sporadic CJD, GSS, familial CJD, iatrogenic CJD
Holzer stain

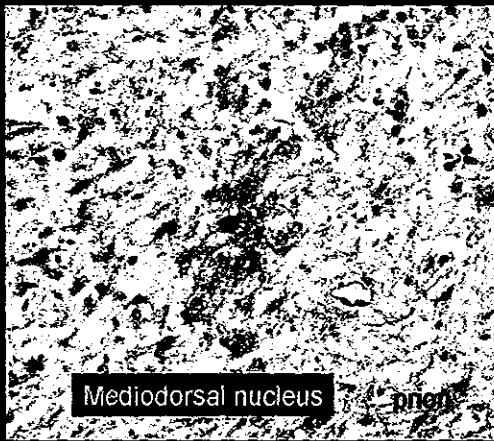
(1)



sporadic CJD

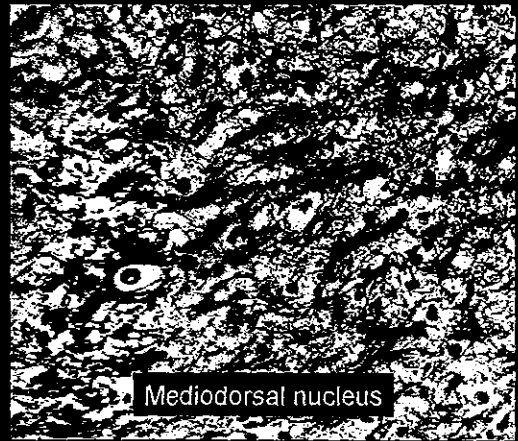
The mediodorsal and lateral dorsal nuclei are highly damaged with loosening and fibrillary gliosis rather than cerebral cortex.

(1)



Mediodorsal nucleus

prion



Mediodorsal nucleus

Creutzfeldt-Jakob 病の病理変化の部位別評価基準法と異常型プリオン蛋白のタイプ分類

研究協力者：佐々木 健介（九州大学・大学院医・神経病理）

研究協力者：岩城 徹（九州大学・大学院医・神経病理）

〔研究要旨〕

我が国における Creutzfeldt-Jakob 病（以下 CJD）の表現型の標準的変化とバリエーションを明らかにする目的で、部位別病理所見の半定量的評価基準を策定し、その有用性を検証した。まず、日本の CJD 症例の病態にあわせて新たに病理学的変化の半定量的評価基準を策定して、当施設に保存されている孤発性 CJD 剖検脳標本について神経細胞脱落とグリオシス、海綿状変化、プリオン蛋白沈着の程度を部位ごとに評価して、標準的病理学的変化のプロファイルを得た。病初期から高度な変性が見られた箇所は大脳皮質、線条体、視床および小脳で、海馬および脳幹部は比較的保たれており、一定の傾向がみられた。一方、橋核、線条体、小脳の病変は症例ごとのばらつきが大きかったが、その程度は罹病期間の長期化と脳重量の減少に比例する傾向が見られたため、病原因子の違いというよりも疾患の変性過程の進行度を反映していると考えられた。一部の症例で空胞周囲型のプリオン蛋白沈着を認めたが、大部分はシナプス型であった。さらに凍結保存脳のある症例についてプリオン蛋白のタイプ分類を行ったが、視床型ヤコブ病（MM2）1 例以外は検討した範囲内ですべてのサンプルで MM1 の性質を示した。病理学的変化の分布に関する今回の結果は、欧米の孤発性 CJD 症例について検討された報告にほぼ一致した。今後この解析法を用いてヒトプリオン病の病理所見のデータベースを拡大することによって、分類方法の妥当性の検証や非定型的症例の評価が容易になるものと考えられた。また、罹病期間の長期化にともない病変の強さが相関する橋核などの部位については、病態の進行にともなう神経細胞死の過程を検討するための候補部位になりうると思われた。

Standardization of pathological mapping and abnormal prion protein typing for Creutzfeldt-Jakob disease

Kensuke SASAKI, Toru IWAKI

Department of Neuropathology, Neurological Institute, Kyushu University

ABSTRACT

We standardized and validated semiquantitative pathological grading method for the Japanese cases with Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). Modified grading scale for neuronal loss/gliosis, spongiform change and prion protein (PrP) deposition was applied and estimated in some representative brain regions of sporadic CJD cases. In the most cases, intense degeneration was prominent in the cerebral neocortex, striatum, thalamus and cerebellum whereas the hippocampus and brain stem were relatively preserved. The degrees of degeneration of the pontine nuclei, striatum and cerebellum were varied among the cases and were relatively correlated with their brain weights, which suggests that not pathogen strain but the disease stage is responsible for such variation. Most of the cases showed synaptic PrP deposition and were classified as MM1 by PrP typing. The results were consistent with previous reports for the Caucasian CJD cases. We consider that our

grading protocol is useful for the evaluation of pathological features of CJD. Also, the regions with variable degree of degeneration such as pontine nuclei might be suitable for examining the process of neuronal death in CJD.

【はじめに】

Creutzfeldt-Jakob 病（以下 CJD）は、遺伝子型や異常型プリオン蛋白のタイプ分類の違いなどによって種々の表現型を示すことが分かっている[1]。神経病理学的表現型の違いを一定の評価尺度で鑑別し、プリオン蛋白タイプ分類とつきあわせて検討することによって、分類方法の妥当性の検証や非定型的症例の評価が容易になるものと考えられる。

【目的】

欧米の CJD 症例の病理学的評価基準についてはいくつかの報告がある[1,2]が、欧米の症例は我が国に比べ無動無言の期間が短く、病理学的変化の程度が軽いと言われており、評価尺度をそのまま日本の症例に当てはめると、症例ごとの病変の強さの違いを反映できない可能性がある。そのため我が国における孤発性 CJD の表現型の標準的変化とバリエーションを明らかにする目的で、日本の症例にあわせて部位別病理所見の半定量的評価基準を新たに策定し、異常型プリオン蛋白の生化学的性質の特徴と合わせて、その有用性を検証した。

【材料と方法】

日本の CJD 症例の病態にあわせて新たに病理学的変化の半定量的評価基準を策定し（表）、当施設に保存されている CJD 剖検脳標本のうち、孤発性 CJD 20 例について神経細胞脱落とグリオシス、海綿状変化、プリオン蛋白沈着の程度を部位ごとに段階的評価を行い、その平均値を求め、標準的病理学的変化のプロファイルを得た。さらに凍結保存脳のある症例については、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳および視床からサンプリングして、ウェスタン・ブロット法で異常型プリオン蛋白のタイプ分類を行った。

（倫理面への配慮）

剖検脳を研究に供することについては、剖検時家族に説明してそれぞれ同意を得た。遺伝子型や臨床データの扱いについてはプリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班の CJD サーベイランス委員会の方針に準拠した。

【結果】

孤発性 CJD の臨床データの平均は、死亡時年齢 71 ± 9.15 歳、脳重量 960.7 ± 244.41 g、罹病期間 15.9 ± 9.47 ヶ月、無動無言期間が 11.1 ± 5.62 ヶ月だった。病理変化を段階的評価し、視床型 CJD 1 例を除く 19 例についてマッピングしたところ、病初期から高度な変性が見られた箇所は大脳皮質、線条体、視床および小脳で、海馬および脳幹部は比較的保たれており、一定の傾向がみられた（図）。一方、橋核、線条体、小脳の病変は症例ごとのばらつきが大きく、その程度は罹病期間の長期化と脳重量の減少に比例する傾向が見られた。プリオン蛋白沈着の程度を見た評価尺度では、標本の固定条件や免疫染色の条件が一定せず、誤差が大きかった。一部の症例で空胞周囲型のプリオン蛋白沈着を認めたが、大部分はシナプス型であった。さらに凍結保存脳のある症例についてプリオン蛋白のタイプ分類を行ったが、視床型 CJD (MM2) 1 例以外は検討した範囲内ですべてのサンプルで type 1 の性質を示した。

【考察】

今回新たに病理学的変化の段階的評価基準を提案し、病変分布の特徴をグラフ化した。今回検討した 20 例のうち 19 例は MM1 であった。プリオン蛋白遺伝子 129 番バリンの多型や type 2 プリオン蛋白を示す症例の割合が大きい欧米に比べると、日本における孤発性 CJD 症例では、異常型プリオン

蛋白の性質や病理変化の分布は比較的均質であった。部位ごとの変性の程度には一定の傾向があり、橋核など一部では症例ごとの病理変化の強さにばらつきが見られたが、罹病期間との相関傾向があることから、病原因子の違いというよりも疾患の変性過程の進行度を反映していると考えられた。他の遺伝性 CJD[3]や医原性 CJD などの病理学的特徴を検討する上でもこの評価尺度は有用であると考えられた。

【結論】

孤発性 CJD の病理学的変化の半定量的評価基準を策定し、解析した結果、病理変化の分布と程度は欧米の症例に比べ比較的均質であった。プリオン蛋白タイプ分類でもほとんどが type 1 であった。今後この解析法を用いてヒトプリオン病の病理所見のデータベースを拡大することによって分類方法の妥当性の検証や非定型的症例の評価が容易になるものと考えられる。

【参考文献】

- 1) 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, Kretzschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol.* 46: 224-233, 1999
- 2) Hill AF, Joiner S, Wadsworth JD, Sidle KC, Bell JE, Budka H, Ironside JW, Collinge J. Molecular classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain.* 126: 1333-1346, 2003
- 3) Sasaki K, Doh-Ura K, Wakisaka Y, Tomoda H, Iwaki T. Fatal familial insomnia with an unusual prion protein deposition pattern: an autopsy report with an experimental transmission study. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 31: 80-87, 2005

【研究発表】

1. 論文発表

- 1) Sasaki K, Doh-ura K, Wakisaka Y, Tomoda H, Iwaki T. Fatal familial insomnia with an unusual prion protein deposition pattern: An autopsy report with an experimental transmission study. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 31: 80-87, 2005
- 2) 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.* 78: 4999-5006, 2004
- 3) Furukawa H, Doh-ura K, Sasaki K, Iwaki T. Accumulation of prion protein in muscle fibers of experimental chloroquine myopathy: in vivo model for deposition of prion protein in non-neuronal tissues. *Lab Invest.* 84: 828-835, 2004
- 4) Ishikawa K, Doh-ura K, Kudo Y, Nishida N, Murakami-Kubo I, Ando Y, Sawada T, Iwaki T. Amyloid imaging probes are useful for detection of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathies. *J General Virology.* 85: 1785-1790, 2004
- 5) 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.* 78: 1281-1288, 2004

2. 学会発表

- 1) Sasaki K, Doh-ura K, Iwaki T. New pretreatment method for immunohistochemistry for abnormal prion protein. *International Symposium Prion Diseases Food And Drug Safety.* Sendai, Japan, 2004

表：プリオン病の病理所見評価尺度

神経細胞脱落／グリオシス

Grade

0: なし

- 1: 軽度のグリア増生。Neuronal loss は明確でないが、萎縮などの変性所見を示す。GFAP 免疫染色で一部のアストロサイトが散在性に陽性。
- 2: 中等度のグリア増生、アストロサイトの核腫大。Neuronal loss が明らか。GFAP 免疫染色で大脳皮質深部に強調される突起が目立つアストロサイトが陽性。
- 3: 高度のグリア増生、肥大アストロサイトが目立ちグリアの突起も際立っている。Neuron はほとんど残存せず。GFAP 免疫染色で全層に胞体の目立つ肥大型アストロサイトが陽性。

海綿状変化

Grade

0: なし

- 1: 軽度。島状または層状の海綿状変化のみ。あるいは、連続性のない散在性の空胞形成。
- 2: 中等度。大脳皮質全層にわたる広範な海綿状変化。連続性のある集簇性の空胞形成。
- 3: 高度。基質は粗鬆化をきたし、大脳皮質の菲薄化が顕著。融合傾向のある空胞形成が広範囲に広がる場合もこれに含める。

プリオン蛋白沈着

Grade (プリオン蛋白免疫染色による判定)

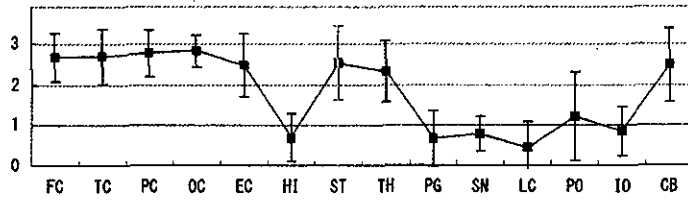
0: なし

- 1: 軽度。散在性に多くは粗大顆粒状の沈着。
- 2: 中等度。島状あるいは層状にプリオン蛋白の沈着が広がる。
- 3: 高度。灰白質全体が一様に染色されるのが肉眼でも確認できる。プラーク型の沈着でも分布が全層にわたって広範囲な場合はここに含む。

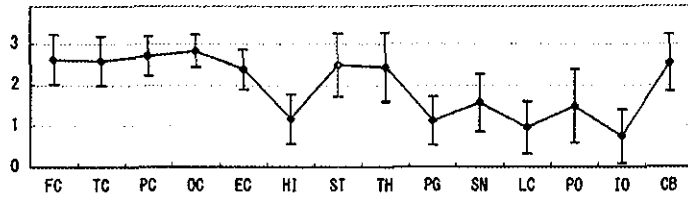
図：孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の病理変化のマッピング

A

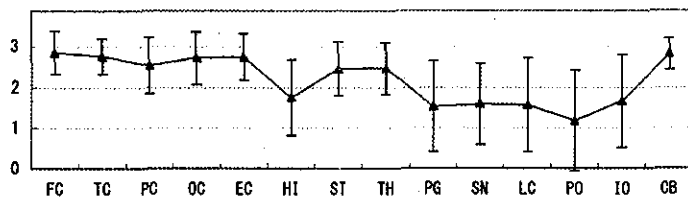
神経細胞脱落・グリオシス



海綿状変化

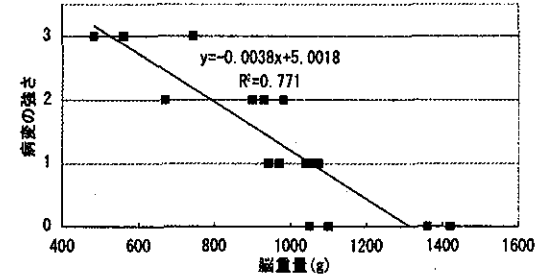


プリオン蛋白沈着



B

脳重量—橋核病変



C

死亡時年齢： 71±9.15歳

脳重量： 960.7±244.41g

罹病期間： 15.9±9.47ヶ月

無動無言期間： 11.1±5.62ヶ月

A: 孤発性 CJD 19 例の病理変化について部位ごとに段階的の評価を行い、その平均値を求め、標準的病理学的変化のプロファイルを得た。FC: 前頭葉、TC: 側頭葉、PC: 頭頂葉、OC: 後頭葉、EC: 嗅内野、HI: 海馬、ST: 線条体、TH: 視床、PG: 中脳水道周囲灰白質、SN: 黒質、LC: 青斑核、PO: 橋核、IO: 下オリブ核、CB:小脳

B: 橋核の病変の強さ（神経細胞脱落・グリオシス）と脳重量との関連

C: 孤発性 CJD 19 例の臨床データの平均値

プリオン病に対する新しい治療戦略ーキナクリン経口投与変法と体内埋め込み型微量注入器具を用いたペントサンポリサルフェート脳室内投与療法

班 員：山田 達夫 (福岡大学内科学第五)
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：福島 武雄 (福岡大学脳神経外科学)
研究協力者：山本 正昭 (福岡大学脳神経外科学)
研究協力者：坪井 義夫 (福岡大学内科学第五)
研究協力者：藤木 富士夫 (福岡大学内科学第五)
研究協力者：片岡 泰文 (福岡大学薬学疾患管理学)

〔研究要旨〕

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、急性に進行する致死性のヒト海綿状脳症である。孤発性 CJD に加え、汚染硬膜の移植による医原性 CJD、変異型 CJD が発生する脅威が本邦にも存在し、有効な治療法の開発が急務となっている。昨年度我々の報告から抗マラリア薬であるキナクリン、キニーネは一過性で軽度ではあるが、臨床効果を示すことが明らかになった。一方で肝機能障害をはじめ無視できない副作用が約3分の2の症例に出現したことから治療プロトコルの再考が望まれた。

今回、キナクリンによる肝障害を予防する目的でシメチジンを、脳内濃度を高める目的でベラパミルを加えた新しいプロトコルを作成した。キナクリン 300 mg/日、シメチジン 600 mg/日、ベラパミル 120 mg/日を1日3回に分けて経口または経管にて連日投与した。これまでに3例に施行したが1例は1ヶ月後に肝機能障害を認め中止、残る2例は12週の治療期間副作用なく完了した。キナクリン、ベラパミル、シメチジンの3剤併用療法の臨床改善効果は今回の検討では明らかではなかった。

ペントサン・ポリサルフェート (PPS) は経口投与や静脈内投与では血液脳関門を通過せず、脳室内に直接投与する必要がある。PPS の脳室内持続投与法は、プリオン感染マウスにおける実験で発症を遅延させる効果が証明された。人プリオン病に対する臨床試験は2003年英国で変異型 CJD に対して同治療の1例目が行われて以降、現在までに10例のプリオン病患者に同治療が行われその評価中である。

現在福岡大学で作成したプロトコルは、腹部皮下体内埋め込み型微量注入器具の留置及び脳室内カテーテルの留置手術を行い、術後8日目より PPS 投与を低濃度で開始し、漸増。維持量に到達後は、4週間毎に腹部皮下の微量注入器具中の薬液を新しい薬液に交換充填する。本邦では1例目の PPS の脳室内持続投与は孤発性 CJD の66歳女性例に行われた。治療開始は発症から9ヵ月後であった。PPS はプロトコルどおりに腹部に埋め込んだ持続注入ポンプから右側脳室に注入された。手術後1週間はポンプに生食を満たし、頭部 CT で出血がないことを確認した後 PPS を低濃度よりはじめ、(1 μ g/kg/day, 50 μ g/day) 徐々に濃度を上げて 22 μ g/kg/day (1100 μ g/day)とした。現在同濃度にて維持療法中である。治療開始2ヶ月現在、明らかな臨床効果を示していない。一方で、血算、生化学、凝固検査、頭部 CT で副作用は認められない。PPS 脳室内持続投与法は抗プリオン作用の最も期待できる方法である。今後は経過の注意深い観察と、安全域を考えた濃度設定を検討する必要がある。

New therapeutic strategies for treatment of Creutzfeldt-Jakob disease; modified Quinacrine treatment and intraventricular infusion of Pentosan polysulphate

Tatsuo YAMADA¹⁾, Katsumi DOH-URA⁴⁾, Takeo FUKUSHIMA²⁾, Masaaki YAMAMOTO²⁾, Yoshio TSUBOI¹⁾,

¹⁾Fifth Department of Internal Medicine, ²⁾Neurosurgery, ³⁾Pharmaceutical Care and Health Science, Fukuoka University, ⁴⁾ Department of Prion Research, Tohoku University

ABSTRACT

Objects: To assess efficacy and safety of new treatment regimen with quinacrine and intraventricular infusion of pentosan polysulphate (PPS) as treatment for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). **Background:** At present there is no effective treatment available for any form of CJD. Previous studies on treatment with quinacrine have shown only moderate and transient effects for CJD patients. In addition, significant adverse effects including liver dysfunction have frequently been seen in relation to quinacrine treatment. Optimal treatment regimen and further clinical trial would be required. PPS, a large polyglycoside molecule, has been shown to prolong the incubation period of the infected rodent scrapie model, when administered with the intraventricular infusion. PPS also prevents the production of abnormal prion protein in cell culture models. **Materials and Methods:** We have made modified quinacrine treatment protocol with administration of verapamil and cimetidine, which might prevent liver dysfunction and increase intracerebral quinacrine concentration. Three sporadic CJD patients treated with modified quinacrine treatment. Quinacrine 300 mg/day combined with verapamil 120 mg/day and cimetidine 600 mg/day was administered enterally for three months, and motor and cognitive function was monitored. Intraventricular PPS administration treatment was performed in a 66-year-old woman with sporadic CJD. The study was approved by the institutional ethics committee, and patients' relatives gave consent for the procedure. **Results:** No treatment related adverse effects were seen in two patients treated with modified quinacrine protocol, whereas liver dysfunction was seen in one patient. There was no symptomatic improvement seen in the study. Intraventricular continuous infusion of PPS started at a dose of 1 μ g/kg/day, and then gradually increased to 22 μ g/kg/day, maintaining for 2 months. There is no adverse effect related with the treatment. There was no symptomatic effect so far. **Conclusion:** It is difficult to conclude that modified quinacrine protocol might be effective and safe because of the limited number of the patients. Intraventricular PPS administration appeared to be safe and well tolerated in a patient with CJD. This is the first trial of PPS intraventricular administration in Japan. Optimal dose of PPS should be considered. Further clinical trial will be required in these treatments in order to address the efficacy and safety.

〔はじめに〕

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治療法が確立されていない致死性の神経難病である。最近本邦ではプリオン病病原体で汚染されたヒト死体由来の乾燥硬膜の移植による医原性プリオン病が重大な社会問題になっている。また、欧州で若年者に流行しているウシ海綿状脳症 (BSE) に関連した変異型 CJD (vCJD) の発生が本邦でも危惧されている。このような状況下で、プリオン病の治療法の確立が緊急に求められている。これに対して、我々はすでに抗マラリア薬であるキナクリンを臨床に應用しているが、その薬効評価を行った結果、症状の改善はみられるものの一過性にとどまることが明らかとなった(1, 2)。一方で肝機能障害をはじめ無視できない副作用が約3分の2の症例に出現したことから治療プロトコルの再考が望まれた。

ペントサンポリサルフェート (PPS) (Figure 1)はマウスを用いた感染実験において、脳室内投与による著明な発症遅延効果が確認されている(3)。また、英国の vCJD 患者 1名において PPS 脳室内投与療法が実施され、重篤な副作用は観察されず、軽度ではあるが症状の改善が観察されている。プリオン病の標的臓器は中枢神経系であり薬剤の脳内移行性が重要な問題になるが、PPS は経口投与や静脈内投与では血液脳関門を通過せず、脳室内に直接投与する必要がある。

〔目的〕

今回、新しい治療戦略として①キナクリンの改良プロトコール；キナクリンによる肝障害を予防する目的でシメチジンを、脳内濃度を高める目的でベラパミルを加えた3剤併用の新しいプロトコールを作成した。②体内埋め込み型微量注入器具を用いた PPS 脳室内投与療法のプロトコールを作成。本研究では改良型キナクリン治療と PPS 脳室内投与療法を本邦のプリオン病患者に応用して患者の生命予後改善への効果ならびに副作用を明らかにすることを目的とする。

【材料と方法】

臨床的に WHO の診断基準に従い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。研究に用いられたキナクリン製剤は、試薬を福岡大学薬学部薬学疾患管理学教室においてカプセルあるいは粉末に製剤化したものが使用された。キナクリン治療は 300 mg/日を 1 日 3 回に分けて経口または経管栄養患者では 20 ml の温水に溶解して経管投与された。シメチジンは 600 mg/日を、ベラパミルは 120 mg/日を 1 日 3 回に分けて経口または経管にて投与した。この 3 剤併用療法は連日行われ、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 $<2,000/\mu\text{L}$ 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 $<8.0 \text{ g/dL}$)、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、キナクリンを含めた 3 剤投与は中断あるいは中止された。

PPS に関する研究では、体内埋め込み型微量注入器具を用いた PPS 脳室内投与療法の確立と本邦のプリオン病患者に応用して患者の生命予後改善への効果と副作用を明らかにすることを目的とした。PPS 脳室内投与治療は当初始めて福岡大学でプロトコールが作成され、福岡大学倫理委員会の承認を 2001 年 5 月 10 日に得た。その後、脳外科手術のシミュレーションを行い準備が進められたが、2003 年 1 月に英国において第 1 例目の手術が変異型 CJD の患者に施行された。2003 年 9 月 26 日の英国、Belfast における国際会議において PPS の脳室内持続投与の手術、治療プロトコールが明らかにされ、それを参考に我々のプロトコールを Ommaya チューブからの投与方法から埋め込み型持続注入ポンプを使用したものに変更し、効果、副作用の検討を行うものとした。再び倫理委員会再承認 (2004 年 6 月 16 日) を得た。2004 年 11 月 16 日に臨床的に孤発性プリオン病と診断された 66 歳女性に PPS 脳室内投与方法のための手術が施行された。方法は右前角穿刺を行い、脳室チューブを受けこむ。脳室チューブは前頭部から耳介後方を通して右側頸部から右前胸部、上腹部まで誘導。臍の高さで腹部に埋め込む持続注入ポンプ (Archimedes, 20 ml reservoir, Flow rate 0.5 ml/24h, Codman Inc., Germany) (Figure 2 a, b) に接続する。この埋め込み手術後 7 日目に頭部 CT を施行する。出血等の合併症のないことが確認できれば、最小量の PPS ($1 \mu\text{g/kg/day}$) で開始し、漸増しながら維持量は上限を $22 \mu\text{g/kg/day}$ とした。維持量に到達後は、4 週間毎に腹部皮下の微量注入器具中の薬液を新しい薬液に交換充填する。交換充填の際には専用のキット (Codman, Refill Kit AS10) を使用する。万一副作用が出現した際には、同器具中の薬液を抜き取り、薬液注入を中断する。副作用チェックのための各種検査 (神経学的所見、脳波・髄液所見など) を 4 週ごとに実施する。維持量を開始して 12 週間後に神経学的所見、画像検査所見、脳波・髄液所見などを基に薬剤効果の評価を行う。PPS の製剤化は試薬を福岡大学薬学部薬学疾患管理学教室において注射用蒸留水に溶解しバイアルに製剤化したものが使用された。なお、PPS による副作用として血小板減少 (非自己免疫性)、下痢、大腸潰瘍、肝機能障害 (基準値上限の 5 倍以上)、出血の徴候などが認められた際にはいったん投与を中断し、症状の回復を待って再開する。一方、全身痙攣、過敏症、自己免疫性血小板減少、脳出血などが出現した場合には投与を中止する。

(倫理面への配慮)

本研究の対象患者および患者家族に対して十分に説明を行い、理解を得た上で同意された患者にのみ本治療研究は実施される。本治療研究に対して同意を得る場合は人権保護の立場から慎重に検討し、安全の確保に充分配慮する。また対象患者のプライバシー保護には十全の配慮を行う。同意が得られない場合でも何ら差別なく疾患に対して必要な治療を行う。患者の個人情報については極めて慎重に対応し、本人の許可なく個人名を公表することはない。患者本人および家族に本研究の目的、方法、危険性と個人的人権への配慮などを詳しく口頭で説明するとともに、「説明文と同意書」により説明を行い、同意を得る。

【結果】

I. キナクリンを含む3剤併用のプロトコールで治療した患者はいずれも孤発性 CJD でそれぞれ 71 歳、69 歳、53 歳のいずれも女性であった (表 2)。発症から治療開始までの平均期間はそれぞれ 2, 57, 4 ヶ月であった。キナクリンの投与総量はそれぞれ 10.8, 25.2, 25.3 g 平均投与日数は 36, 84, 84 日、治療開始時の認知機能はいずれの症例も視覚・聴覚刺激に追視、驚愕反応が見られるもの(レベル 2)であった。認知機能や運動機能の明らかな改善は認めなかった。肝機能障害は症例 1 で開始 4 週後にみられ、そのため治療を中断した (Figure 3)。症例 2, 3 は皮膚が黄染すること以外の副作用はなく 12 週の治療を終了した。

II. PPS の脳室内持続投与は孤発性 CJD の 66 歳女性例に行われた。治療は発症から 9 ヶ月後に行われた。PPS はプロトコールどおりに腹部に埋め込んだ持続注入ポンプから右側脳室に注入された。手術後 1 週間は生食を満し、頭部 CT で出血がないことを確認した後 (Figure 4) PPS を低濃度よりはじめ、(1 μ g/kg/day, 50 μ g/day) 徐々に濃度を上げて(22 μ g/kg/day, 1100 μ g/kg/day)にて維持療法中である。治療開始 2 ヶ月現在、明らかな臨床効果を示していない。血算、生化学、凝固検査、頭部 CT で副作用は認められない。

【考察】

昨年度の報告で抗マalaria薬であるキナクリン、キニーネは一過性で軽度ではあるが、臨床効果を認めた。一方で肝機能障害をはじめ無視できない副作用が約 3 分の 2 の症例に出現したことから治療プロトコールの再考が望まれた。脳血液関門(BBB)には主要な排出輸送系として P-糖蛋白質 (P-gp) が存在し、多くの薬物の脳移行を制限している。ベラパミルは P-gp の阻害薬であり、キナクリンとの併用で BBB 透過実験を行ったところ、キナクリンの脳内移行性が増加した (片岡ら)。一方、キナクリンの肝細胞内の取り込み輸送系には有機カチオントランスポーターである OCTN1 が関与していることが強く示唆されており、OCTN1 を阻害するシメチジンはキナクリンの肝細胞内への取り込みを阻害する可能性がある。この両者の機序を利用して両者の併用が肝機能障害の軽減および臨床効果の改善が期待された。3 剤併用療法のプロトコールを作成し効果、副作用を検討した今回の研究では 3 例と症例が少なく効果、副作用ともに評価が不十分であると思われた。今後は症例の蓄積が必要と思われる。

プリオン病の標的臓器は中枢神経系であり薬剤の脳内移行性が重要な問題になるが、PPS は経口投与や静脈内投与では血液脳関門を通過せず、脳室内に直接投与する必要がある。PPS の脳室内持続投与法は、プリオン感染マウスにおける実験で発症を遅延させる効果が証明されていた。臨床効果のみならずマウスの脳病理においてプリオン蛋白蓄積が投与側で抑制されていることが認められた(3)。人プリオン病に対する臨床治験は 2003 年英国において変異型 CJD に対して同治療の 1 例目が行われて以降、現在までに 10 例が同治療を受けているおり、その実用性、安全性が示された(表 2)。今回本邦で初めて行われた PPS の脳室内投与は現在のところ実用性があり安全であった。2 ヶ月の観察期間において明らかな症状の改善は認めない。今後の症例の蓄積と長期の観察が必要である。

【結論】

今回、新しいプロトコールのもとにキナクリン、ベラパミル、シメチジンの 3 剤併用療法を行い、その効果、副作用を検討した。3 例中 1 例は 4 週後に肝機能障害が出現し中止。他の 2 例は 12 週の治療期間を副作用なく終了した。臨床改善効果は今回の検討では明らかではなかった。この治療に関しては今後の治療の蓄積が必要である。

PPS 脳室内持続投与法は今回プロトコールの作成、内容の検討から埋め込み型ポンプの機種選定、輸入手続き、PPS の輸入および製剤化など、英国における経験も参考にしながら確立し、現在のところ副作用を生じていない点の意義は大きい。PPS の最適注入濃度はいまだ明らかではない。プリオン感染マウスを用いた研究では 230 μ g/kg/day とされた。これに対して人プリオン病への治療効果および安全域の検討はまだない。現在英国で行われている同治療のほとんどは、110 μ g/kg/day の濃度で行われている。この濃度に

においては現在のところほぼ安全に行われるようであり、福岡大学におけるプロトコールも濃度の再考が必要である。薬理機序から出血傾向などの副作用や肝機能障害、血小板減少症などは十分注意しなければならない。PPS は脳血液関門を通過せず、脳室内投与法は抗プリオン作用の最も期待できる方法である。今後は経過の注意深い観察と、安全域を考えた濃度設定を検討する必要がある。

〔参考文献〕

- 1) 山田達夫、坪井義夫、藤木富士夫、中島雅士、片岡泰文、堂浦克美. クロイツフェルトヤコブ病患者における抗マラリア薬、キナクリン、キニーネ治療の効果と副作用に関する研究. 厚生科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）平成 15 年度分担研究報告書 pp. 11-22
- 2) 山田達夫、坪井義夫、藤木富士夫、中島雅士、片岡泰文、堂浦克美. クロイツフェルトヤコブ病患者に対するキナクリン治療。-31 症例における降下、副作用の分析. 厚生労働科学研究費補助金 難病性疾患克服研究事業 プリオン病および遅発性ウイルス感染に関する調査研究 平成 15 年度分担研究報告書 pp. 113-124
- 3) 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.* 78:4999-5006, 2004
- 4) Todd NV, Morrow J, Doh-ura K, Dealler S, O'Hare S, Farlin P, Duddy M, Rainov NG. Cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate in human variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Infection* 2005 (In press)

〔研究発表〕

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.* 78:4999-5006, 2004
- 2) Tsuboi Y, Baba Y, Doh-ura K, Imamura A, Fujioka S, Yamada T. Diffusion-Weighted MRI in Familial Creutzfeldt-Jakob Disease With the Codon 200 Mutation in the Prion Protein Gene. *J Neurol Sci* (In press)

学会発表

- 1) Tsuboi Y, Fujiki F, Yamauchi A, Doh-ura K, Kataoka Y, Yamada T. Treatment with Anti-malaria Agents, Quinacrine and Quinine, for Creutzfeldt-Jakob disease patients. International Symposium Prion Diseases-Food and Drug Safety. Sendai, Oct 31-Nov 2, 2004)
- 2) 坪井義夫、中島雅士、藤木富士夫、山田達夫、堂浦克美. クロイツフェルト・ヤコブ病に対するキナクリン治療—効果と安全性について—第 45 回日本神経学会総会（新高輪プリンスホテル、平成 16 年 5 月 14 日）

講演

- 1) 坪井義夫. 診断・治療の現状と展望. 市民講座—ヤコブ病の対策と現状と克服に向けての歩み.（仙台エクセルホテル東急、平成 16 年 10 月 31 日）

〔知的所有権の取得状況〕

なし

Figure 1. Pentosan polysulphate (PPS)の化学構造

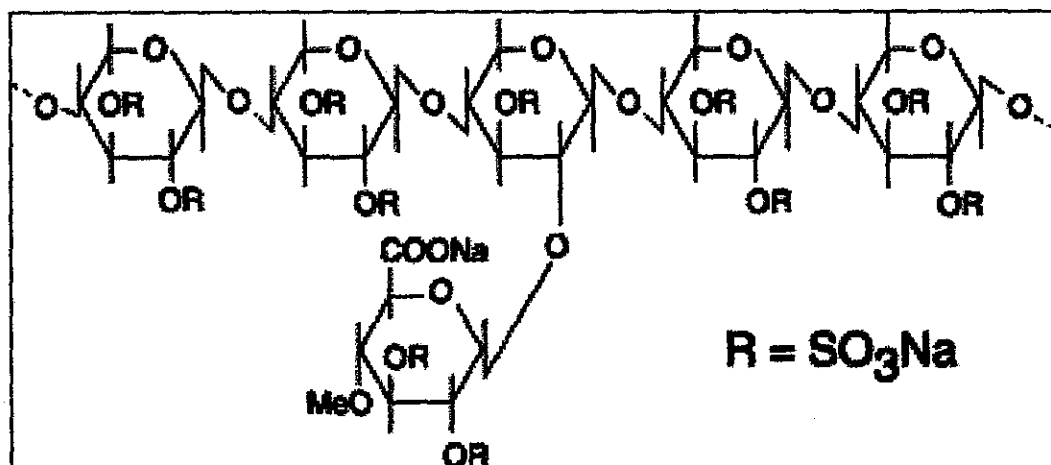


Figure 2a. Archimedes, 20 ml reservoir, Flow rate 0.5 ml/24h, Codman Inc., Germany

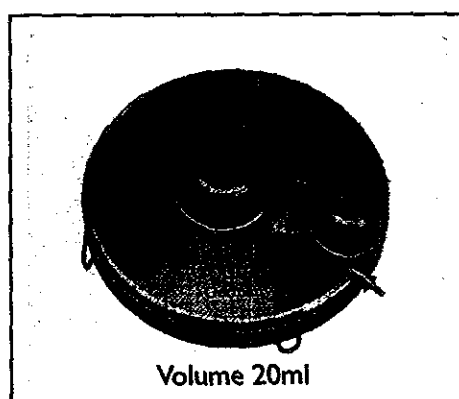
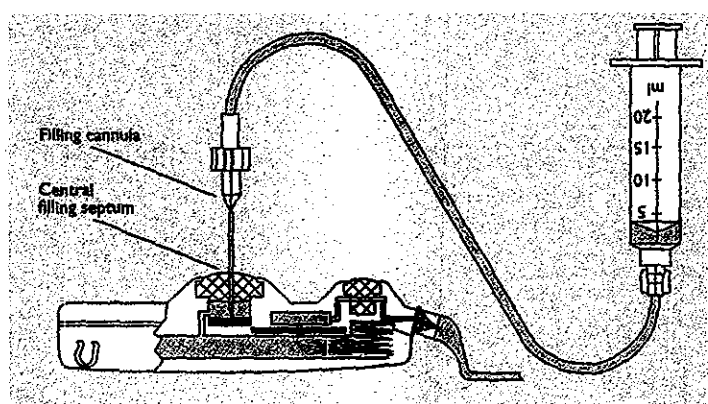
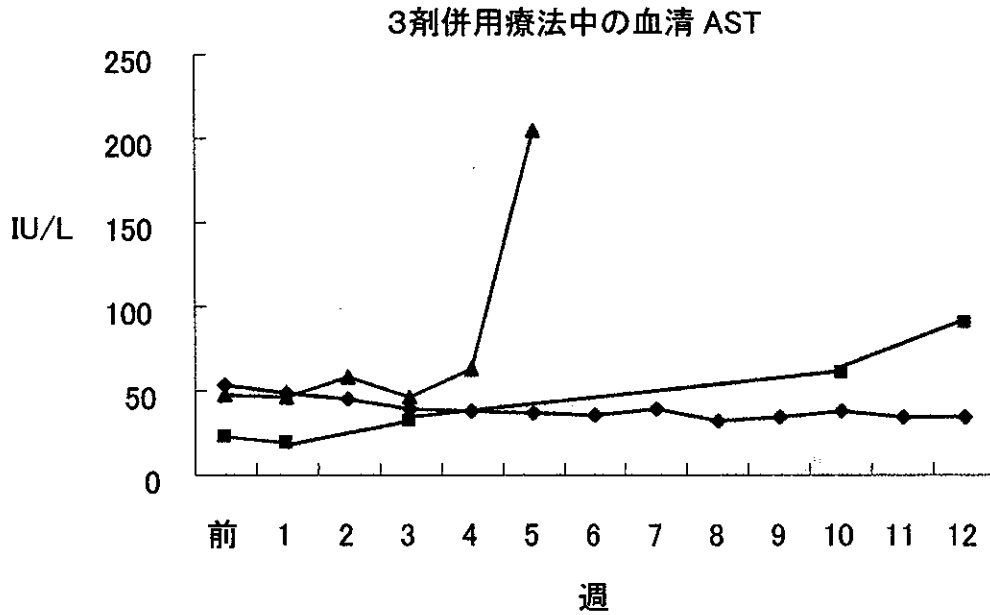


Figure 2b. 腹部皮下体内埋め込み型微量注入器具(Archimedes)への薬液充填法



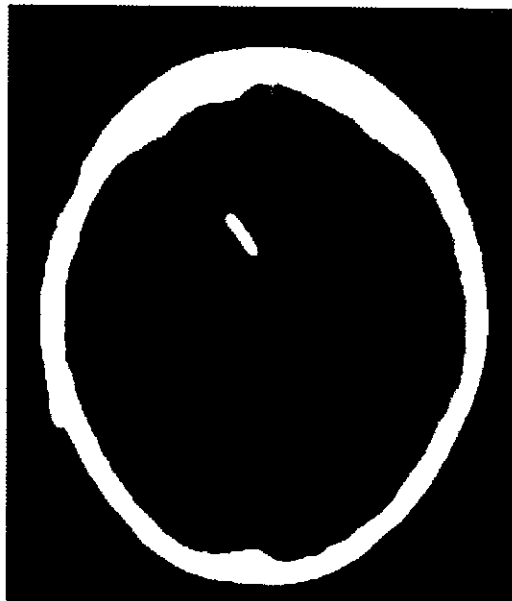
注入器具の中央部に持続注入用の Central filling septum がありもう 1 つは辺縁に近いところに bolus 専用の Offset bolus septum がある。

Figure 3. キナクリン3剤併用療法中の血清ASTの変化（上昇の見られた1例は中止）



3剤併用療法中の血清ASTの経過を示す。1例（緑）は中止基準の値まで上昇したため治療を中止した。中止後ASTは速やかに正常化した。残る2例は12週の治療を完了した。

Figure 4. 術後1週間目の頭部CT



埋め込み術後1週間の頭部CT。右の側脳室前角にカテーテルが留置され、出血は認められない。

表 1. キナクリン 3 剤併用療法を行った 3 症例

No./性/年齢	診断	発症からの 期間 (月)	投与量(mg) 1 日量/総量	投与 日数	開始時 認知機能	効果	治療 中止
1/F/71	孤発性 CJD	2	300/10800	36	2	-	中止
2/F/69	孤発性 CJD	57	300/25200	84	2	-	完了
3/F/53	孤発性 CJD	4	300/25200	84	2	-	完了

表 2. 欧州で行われた PPS 脳室内投与法の症例 (Rainov NG. 2004)

No.	Gender	Diagnosis	Survival after Dx. (M)
1	M	vCJD	36
2	M	sCJD	5
3	F	vCJD	11
4	M	GSS	19
5	F	GSS	10
6	F	GSS	3
7	M	sCJD	2
8	F	iCLD	11
9	F	vCJD	16 (died)
10	M	vCJD	9

クロイツフェルト・ヤコブ病の病態評価マーカーの検討と治療薬開発

研究協力者：調 漸（長崎大学・大学院医・神経病態制御学）

研究協力者：佐藤克也（長崎大学・大学院医・神経病態制御学）

研究協力者：江口勝美（長崎大学・大学院医・神経病態制御学）

研究協力者：片峰 茂（長崎大学・大学院医・感染分子病態学）

研究協力者：西田教行（長崎大学・大学院医・感染分子病態学）

研究協力者：丹羽正美（長崎大学・大学院医・神経感覚医学解析学）

研究協力者：片岡泰文（福岡大学・薬学部・薬学疾患管理学）

【研究要旨】

I. 病態評価マーカーの検討

クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）患者での髄液中の診断マーカーとしてNSE、S-100B蛋白、14-3-3蛋白など知られ、中でも14-3-3蛋白が有効とされてきた。我々はCJD患者におけるt-tauの診断及び病態評価における意義について検討した。

長崎大学でCJDと診断したCJD患者5例で発症又は入院時より3週間ごとにt-tau,リン酸化tau, NSE、S-100B蛋白、14-3-3蛋白を測定した。

経過を観察した5例で同様な経過をとり、t-tauは発症初期1200-5000pg/mlだが、急激に上昇し6-12週後8000-20000 pg/mlとピークになり、13週後より低下傾向を示した。画像、その他のマーカーとの比較検討を行なった。

CJDの診断マーカーとしてt-tauは14-3-3蛋白よりも特異度、感度共に優れていた。t-tauの推移は検討できた全例で一峰性の経過を呈し、CJDの病態評価マーカーとなりうると考えられた。

II. 治療薬開発

既存薬剤の中でCJDの治療薬候補としてペントサンポリ硫酸（PPS）は感染実験で有効性が知られ、英国で脳内持続注入がヒトプリオン病患者に試みられている。我々はPPSがin vitro血液脳関門そこでPPSの低分子分画を分取し脳送達性の高い治療薬の創薬についての経過を報告する。我々が開発した血液脳関門モデルを用いた検討ではPPSはそのままの状態でも一部が血液脳関門を透過し得ることが示唆された。そこで、血液脳関門を透過し抗プリオン効果を発揮する分画を同定するために蛋白の分画に用いる限外濾過膜による透析法で低分子分画を分取した。その結果、複数の低分子分画が分取でき、プリオン持続感染細胞（GTFKとGT22L細胞）を用いて異常プリオンの産生抑制能とin vitro血液脳関門モデルでの脳移行性を検討した。

Evaluation of biochemical markers, therapeutic trials of prion diseases with oral PPS and development of chemically modified PPS.

Susumu SHIRABE, Katsuya SATOH, Katsumi EGUCHI, Shigeru KATAMINE, Noriyuki NISHIDA, Masami NIWA, Yasufumi KATAOKA

Division of Clinical Neurosciences, Neurology and Neurosurgery Graduate School of Biochemical Sciences, Nagasaki University. Division of Cellular and Molecular Biology, Department of Molecular Microbiology and Immunology Graduate School of Biochemical Sciences, Nagasaki University. Department of Pharmaceutical Care and Health Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University

ABSTRACT

I. ANALYSIS OF BIOCHEMICAL MARKERS OF PRION DISEASE

NSE, S-100 protein and 14-3-3 protein in CSF have been used as biochemical marker of prion diseases. We have analyzed biochemical markers in CSF such as total tau protein, phosphorylated tau protein, NSE, S-100 protein and 14-3-3 protein from 5 CJD patients every 3 weeks. These markers showed abnormal titers in CSF obtained at first lumbar punctures except 14-3-3 protein. The 14-3-3 protein was negative in CSF at first lumbar puncture in few cases. These markers showed peaks of titers in each clinical course. In four cases out of five, patients fell into akinetic mutism just after these peaks, suggesting these peaks may be predicting marker of akinetic mutism.

II. DEVELOPMENT OF MODIFIED PPS

To create effective treatment of Prion diseases, we tried to fractionate PPS with membrane dialysis method. Smaller fractions obtained by membrane dialysis were active against persistently prion-infected GTFK cell line. Some fractions penetrated BBB kit, which suggests this small-size PPS fraction may be useful as a candidate of anti-prion agent.

〔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。

近年、培養細胞内や感染実験動物で抗プリオン効果を発揮し、治療薬候補と考えられる化合物が多く知られるようになってきているが、臨床試験レベルまで進展しているものはほとんどない。¹⁾そこで我々はI.治療を前提として早期診断法の開発、II.既存薬剤から改変した治療薬開発の試みを行なったので報告する。

〔目的〕

早期治療を目指した生化学的病態評価法の開発、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生化学的病態評価法の開発としてt-tau,リン酸化tau, NSE, S-100B 蛋白、14-3-3 蛋白を経時的に測定した。②既存薬剤（PPS）を用いたプリオン病患者治療の治療研究、③PPSの脳内送達性を高める目的で低分子分画 PPS の開発を行なっている。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) 生化学マーカーによる病態評価

当科に入院したプリオン病患者の患者²⁾、または家族に十分に説明した上で合意を得て、長崎大学倫理委員会規定に則って髄液を3週間置きに採取し総tau, リン酸化tau, NSE, S-100B 蛋白、14-3-3 蛋白を測定した。t-tau, リン酸化tau, NSE, S-100B 蛋白はELISAで測定し、定量化した。14-3-3 蛋白はウエスタンブロット法で検討した。

2) 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¹⁾に加えて、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た。使用薬剤は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PPS³⁾を候補薬剤として用いた。PPSは脳移行性が低いがCJDでは血液脳関門が破壊されており薬剤移行が期待して投与する。これまでに、孤発

性 CJD 6 例、遺伝性 CJD 2 例で使用した。

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

PPS-Na 原末を透析膜を用いた限外濾過法で低分子分画を採取した。低分子分画は異常プリオン持続感染細胞 (GTFK、GT22L) を用いて *in vitro* での異常プリオン産生抑制効果をウエスタンブロット法でプロテイナーゼ K 処理による異常プリオン量を半定量的に検討した。脳移行性は初代培養星状膠細胞、周細胞、血管内皮細胞の共培養による *in vitro* 血液脳関門モデル (BBB kit) を用い二層培養槽の下層の培養液をもって脳内に移行した薬物と考えた。

(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) 副作用監視に特に注意を払うために副作用監視医師を当該研究グループに属さない内科教官に委託している。

【結果】

1) 生化学的病態評価法の開発

t-tau, リン酸化 tau, NSE, S-100B 蛋白、14-3-3 蛋白を継時的に測定したところ、14-3-3 蛋白を除いて全ての生化学マーカーは発症後最初に得られた髄液で陽性であった。これらの髄液は発症後 2 か月以内に得られたものである。これらの生化学マーカーの中では t-tau が最も感度、特異度が優れていた。経過を観察した 5 例で同様な経過をとり、t-tau は発症初期 1200-5000pg/ml だが、急激に上昇し 6-12 週後 8000-20000 pg/ml とピークになり、13 週後より低下傾向を示した。これらのマーカーは一例を除いて全例で peak を呈した後に無動無言に陥り、その後下降傾向にあった。(図 1)

2) 既存薬剤による治療研究

PPS を 8 例に投与した。投与した症例の内、MM2,cortical 型の一例に有効で、歩行時間の著明な改善、言語の保続の改善などがみられた。その他の急速進行例ではミオクローヌスなどごく一部の症状が軽快傾向にあったのみで、有効性に乏しかった。副作用としては便潜血がみられたが、その時点で投薬を中止すれば下血などに進展する症例はみられなかった。PPS 投与による便潜血は PPI 投与で予防できた。(表 1)

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

限外濾過法で得られた PPS 低分子分画は培養細胞系において、PrPSc の細胞内蓄積を抑制し得る分画を特定した。これらの分画を我々が開発した血液脳関門再構築モデルを用いて脳移行性を検討したところ、一つの分画で脳移行性を示唆する結果が得られた。(表 2)

【考察】

1) 生化学的病態評価法の開発

t-tau は早期診断、病態評価の生化学マーカーとして有用であると思われた。t-tau の継時的検討では t-tau の peak は無言無動状態への移行を示唆しており、即ち therapeutic window の end point を意味するのかも知れない。

2) 既存薬剤による治療研究

ペントサン経口投与については MM2,cortical form で有効であったが、その他の急速進行例では有効性はごく軽度であった。副作用は便の潜血陽性のみであったが、これは PPI 併用で予防できることが分った。

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

PPS は特定の低分子分画を分取すれば、抗プリオン効果を保持したまま脳内に移行し得ると思われた。感染動物実験による薬剤の効果の確認を行なう。

【参考文献】

- 1) Rebecca Love: Old drugs to treat new variant Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet. 563,2001

- 2) 疾病対策研究会: 難病の診断と治療指針 3、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の診断基準. 六法出版社, 138-140, 2002
- 3) Chistine F, Alan D., Moria Bruce: Prophylactec potential of pentosan polysulfate in transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet*. 353:117,1999

〔研究発表〕

1.論文発表

- 1) Satoh K., Shirabe S., Eguchi H., Tsujino A., Eguchi K., Satoh A., Tsujihata M., Niwa M., Katamine S., Kurihara S. and Matsuno H: 14-3-3 protein, total tau and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt - Jakob disease and neurodegenerative disease in Japan. *Cell Mol Neurobiol*. 2005 in press
- 2) Satoh K., Shirabe S., Eguchi K., Yamauchi A., Kataoka Y., Niwa M., Nishida N. and Katamine S: Toxicity of quinacrine can be reduced by co-administration of p-glycoprotein inhibitor in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Cell Mol Neurobiol*. 24:873-875,2004
- 3) Dohgu S., Yamauchi A., Takata F., Sawada Y., Higuchi S., Naito M., Tsuruo T., Shirabe S., Niwa M., Kataoka Y: Uptake and Efflux of Quinacrine, a Candidate for the Treatment of Prion Disease at Blood-Brain Barrier. *Cell Mol Neurobiol*. 24:205-217,2004
- 4) Furukawa H., Doh-ura K., Okuwaki R., Shirabe S., Yamamoto K., Udono H., T Ito., Katamine S. and Niwa M: A pitfall in diagnosis of human prion diseases using detection of protease-resistant prion protein in urine:contamination with bacterial outer membrane proteins. *J Bio Chem*. 279:23661-23667,2004
- 5) 佐藤克也, 調 漸, 片峰茂, 村本 環, 北本哲之: 医原性クロイツフェルト・ヤコブ病. *日本臨床*. 62:248-251, 2004
- 6) 富田逸郎, 佐藤克也, 調 漸, 長郷国彦, 佐藤 聡, 辻畑光宏: 発症早期から MRI 拡散強調画像を経時的にしらべた Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例. *臨床神経*. 44:182-186,2004

2.学会発表

- 1) INTERNATIONAL SYMPOSIUM OF PRION DISEASES FOR FOOD AND DRUG SAFETY (Kitamoto T. Sendai Excel Hotel JAPAN. Oct 31 Nov 2004) Satho K: Comparative analysis of chronological data of total tau protein in CSF, serial studies of MRI (DWI, and FLAIR) and staging of clinical features in patients with sporadic CJD.
- 2) INTERNATIONAL SYMPOSIUM OF PRION DISEASES FOR FOOD AND DRUG SAFETY (Kitamoto T. Sendai Excel Hotel JAPAN. Oct 31 Nov 2004) Shirabe S., Satoh K., Eguchi., Niwa M., Nishida N., Yamauchi A., Kataoka Y., Katamine S: Clinical trials of oral pentosan polysulfate (PPS) for Prion diseases and new design of low molecular-weight PPS as a candidate of therapeutic agent for CJD.
- 3) 第 22 回日本神経治療学会総会 (真野行生, 北海道大学学術交流会館・百年記念会館, H16.6 月 24-25) 調 漸, 佐藤克也, 辻野 彰, 西浦義博, 江口勝美, 片岡泰文: Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)における quinacrine による治療の試み.
- 4) 第 45 回日本神経学会総会 (水野美邦, 新高輪プリンスホテル, H16.11 月 11-14 日) 調 漸, 佐藤克也, 辻野 彰, 西浦義博, 江口勝美, 片峰 茂, 丹羽正美, 片岡泰文: クロイツフェルト・ヤコブ病のペントサンポリ硫酸とその改変薬剤による治療の試み.
- 5) 第 45 回日本神経学会総会 (水野美邦, 新高輪プリンスホテル, H16.11 月 11-14 日) 佐藤克也, 調 漸, 辻野 彰, 江口勝美, 竹尾 剛, 井手芳彦, 辻畑光宏: 発症早期でのクロイツフェルト・ヤコブ病患者における髄液検査と画像診断の有用性
- 6) 第 9 回日本神経感染症学会 (松永宗雄, 弘前市総合学習センター, H16.10 月 8-9 日) 佐藤克也, 調 漸, 江口勝美, 木下郁夫, 福留隆泰, 松尾秀徳, 富田逸郎, 辻畑光宏: Codon180 変異遺伝性 Creutzfeldt-Jakob disease の MRI と SPECT による検討.

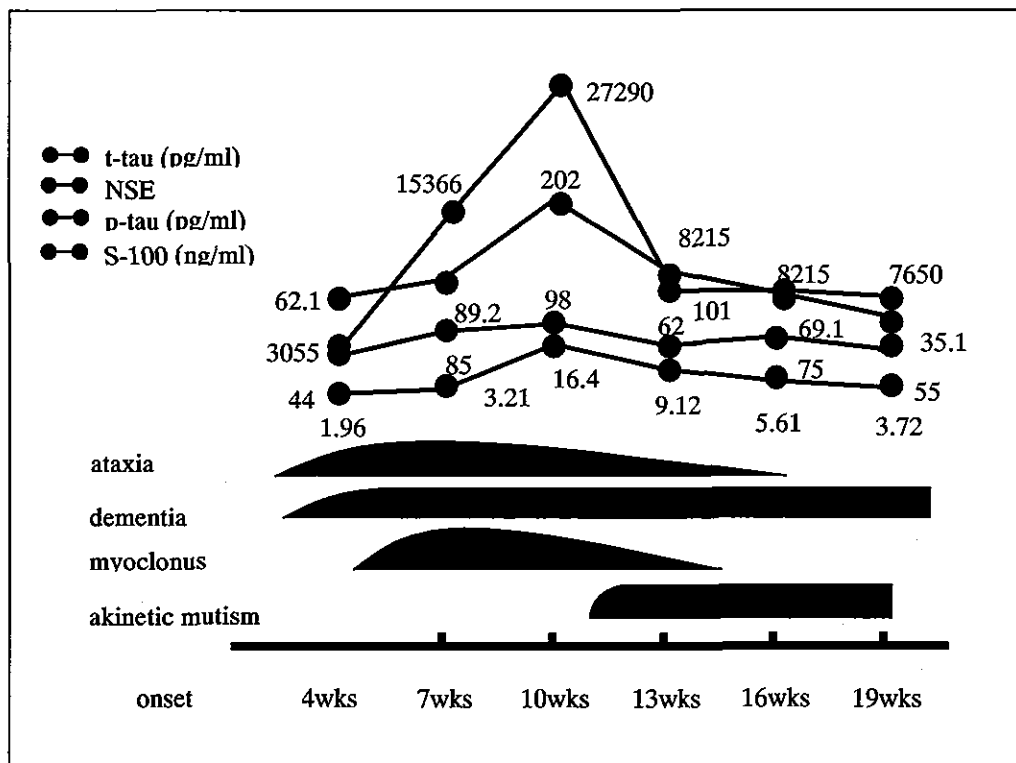
表 1) ペントサン投与症例

症例	年齢	性別	小脳症状	痴呆	歩行障害	ミオクローヌス	周囲への反応	脳波 (PSD)	髄液	MRI
1	67	M	不変	不変	悪化	改善	改善	悪化	悪化	悪化
2	67	M	不変	不変	悪化	改善	悪化	悪化	悪化	悪化
3	64	F	不変	不変	不変	改善	不変	悪化	悪化	悪化
4	69	F	—	不変	悪化	改善	悪化	悪化	悪化	悪化
5	67	F	不変	不変	悪化	改善	悪化	悪化	悪化	悪化
6	54	F	—	一部改善	改善	—	改善	不変	改善?	不変
7	70	F	—	不変	悪化	悪化	改善	不変	悪化	悪化
8	70	F	—	不変	悪化	悪化	悪化	不変	悪化	悪化

症例 1-6 は孤発性 CJD、症例 7、8 は家族性 CJD。

MM2,cortical form の一例で有効であった。

図 1)



孤発性 CJD の髄液中生化学マーカーの結果を示す。髄液は 3 週間ごとに採取し総 tau、NSE、p-tau、S-100 を測定した。測定は ELISA 法で行なった。得られた結果を臨床経過図と比較した。