

プリオン病の治療法の現状

The latest progress in prion therapeutics



逆瀬川裕二(写真) 堂浦克美

Yuji SAKASEGAWA and Katsumi DOH-URA

東北大学大学院医学系研究科附属創生医学応用研究所プリオン蛋白研究部門プリオン蛋白分子解析分野

◎プリオン病はいまだ有効な治療法がない、発症すると確実に死に至る進行性の変性神経疾患である。プリオン病を引き起こす感染体プリオンはわれわれの身体に豊富に存在するプリオン蛋白質の構造変異体であるため、強い免疫寛容により免疫系に認識されない。むしろ、一部の免疫系はプリオンの増殖の場となっている。感染によって抗体の産生が認められず、長い潜伏期に続く発症後の急速な神経変性の進展は、プリオン病の治療を非常に困難なものにしている。現在、プリオンおよび感染のメカニズムについて急速に理解が進み、また、いくつかの薬剤は臨床にて一定の効果が確認されている。今後は治療薬の開発だけでなく、早期発見を可能にする技術や検査法の開発が求められる。



Key word : プリオン病, 治療, 薬物, 免疫療法

プリオン病(伝達性海綿状脳症)は進行性の神経変性疾患であり、有効な治療法が確立されていない現在、治療不能の致死性の難病となっている。孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(孤発性 CJD)を代表とするヒトプリオン病は、年間 100 万人に 1 人の割合で発症し、数週間から数カ月で急激に症状が進行し、死に至る(一部の遺伝性プリオン病には数年にわたって症状が進行するものもある)。発症すると脳内に海綿状の神経変性ととも、プリオンとよばれる感染性をもつ蛋白質(PrP^{Sc})の蓄積を生じる。プリオンが実験動物へと感染しうることは以前から知られていたが、現実にプリオンに汚染した飼料を介してウシ海綿状脳症(BSE)がイギリスを中心とするヨーロッパに蔓延し、さらにその BSE からヒトへの感染と考えられる変異型 CJD が発生した 1996 年には世界を巻き込む大きなパニックとなった。アメリカや日本ではプリオンに感染した硬膜などの生体材料の移植によって医原性 CJD が発生し、とくに日本では対策の遅れもあり、100 人を超える症例が報告され、薬害ヤコブ

病として大きな社会問題となっている。

現在、プリオン病に対する理解が進み、また感

サイド
メモ
1

プリオン病の免疫療法

プリオンは生体内に豊富に存在する PrP^Cの立体構造異性体であるため、たとえ感染しても強い免疫寛容によって抗体産生や炎症などの免疫応答は起こらない。一方、プリオン蛋白質に対する抗体を腹腔内投与することによって、すでにリンパ内系にプリオンの感染が成立しているマウスにおいてプリオンの末梢から中枢神経への感染を抑制し、発症を遅延させることが報告されている。抗体の脳室内投与は脳内の神経細胞死を誘発するが、末梢での抗体の曝露においては顕著な副作用は認められておらず、ワクチン療法や持続的な末梢への抗体投与といった免疫療法は、経口あるいは末梢からのプリオンの感染に対する予防あるいは感染初期の治療法として期待される。ただしワクチン療法については、免疫寛容を回避するための理論的および技術的なブレイクスルーが必要と思われる。

染防止対策がうまく機能していることもあり、BSE や変異型 CJD の発生は小康状態あるいは減少に転じている。しかし、発症していないにもかかわらず感染性を有する、いわゆるキャリアの存在が動物実験や変異型 CJD の症例から示唆されており、また輸血による変異型 CJD の症例が報告されるなど、今後、変異型 CJD のキャリアが発症する可能性、またそのキャリアから輸血などの医療行為によって感染が拡大する可能性が出てきた。一刻も早い有効な予防薬や治療薬の開発が待たれる。近年、プリオン病の基礎研究や治療薬のスクリーニング・検出技術に大きな進展があり、いくつかの薬剤についてはすでに臨床で研究が行われその有効性が検討されている。

プリオン病とは

プリオン病は通常のウイルスや細菌の感染と異なり、プリオンとよばれる蛋白質によって感染が引き起こされる¹⁾。プリオンはプロテアーゼや高熱に耐性をもつ不溶性の蛋白質 (PrP^{Sc}) であるが、生体にはまったく同じアミノ酸配列をもつ正常型プリオン蛋白質 (PrP^C) とよばれる膜蛋白質が存在する。これらの蛋白質の高次構造(コンフォーメーション)は大きく異なり、前者はβシートに富み、

アミロイドとよばれる不溶性の多量体を形成し、後者はαヘリックスに富む可溶性の単量体として存在している。正常プリオン蛋白質の機能は不明であるが、プリオン病の感染には必須で、この蛋白質をもっていないノックアウトマウスはプリオンを摂取されてもプリオン病に感染しない。ヒト PrP^C は第 20 染色体短腕の PRNP 遺伝子にコードされており、遺伝型プリオン病を引き起こす多数の変異が知られている。

治療薬スクリーニングの開発

プリオン病の治療薬の開発には、プリオン持続感染培養細胞を用いて PrP^{Sc} の産生量を測定するアッセイ法と、プリオンを摂取したハムスターやマウスの潜伏期の長さを指標にしたアッセイ法がおもに用いられている。

前者は簡便であり、多数の検体を迅速に処理することが可能で、後にメンブレンフィルターに転写することで、さらに迅速に検体を扱えるように工夫されている。しかし、PrP^{Sc} の産生量とプリオンの感染価はかならずしも一致するわけではなく(たとえばプロテアーゼ感受性のプリオンは測定できない)、また、培養細胞で治療効果があっても動物実験では毒性があつたり治療効果が認められないことがあるなどの欠点がある。

後者は感染価と潜伏期の長さが比例関係にあることを利用して感染価を測定する方法である。これまで開発されたプリオン検出系のなかでもっとも感度がよいことが知られているが、確定するのに時間と費用がかかることが欠点である。これまではハムスターを用いた動物実験がもっとも早くプリオンを検出できる実験法であったが、マウスにおいても PrP^C を過剰発現したトランスジェニックマウスを用いることで潜伏期を短縮することに成功しており、種の異なるプリオン蛋白質のキメラ蛋白質のノックインマウスを利用することによって種の壁による影響を小さくすることや、腹腔内にプリオンを摂取後、脾に蓄積する PrP^{Sc} を測定することによって感染を 30 日で検出することも可能になった²⁾。

またその他に、[PSI+] や [URE3] という酵母プリオンを用いたスクリーニング系や³⁾、PrP^C と

サイド
メモ
2

プリオンの株(strain)

プリオンには性質の異なる“株”という個性があることが知られている。ウシ海綿状脳症(BSE)は非典型的なものを除くと単一の株と考えられているが、ヒツジのスクレイピーには 20 種類以上のプリオン株が知られており、ヒトプリオン病も複数の株に分けることができる。株によってプリオンの脳内での蓄積部位や生じる神経症状、プロテアーゼや熱への耐性などが異なっており、その違いはプリオンの蛋白質高次構造の違いによって生じると考えられている。薬剤によっては株の違いによって治療成績が大きく異なるものが知られており、そのような薬剤にアンフォテリシン B、分岐ポリアミン、キナクリンなどがある。プリオン病の根本的な治療には、このような株の違いを考慮した薬剤の選択や、場合によっては複数の治療薬によるカクテル療法が必要かもしれない。

表 1 試験管, 培養細胞あるいは動物を用いた実験で抗プリオン活性が認められたおもな薬剤, 化合物

カテゴリー	薬剤・化合物	根拠	予想されるメカニズム	欠点
アミロイド結合性試薬	Congo red	PrP ^{Sc} アミロイドへの結合	PrP ^{Sc} への結合と安定化	脳血液関門の非透過性, 予防のみ
アミロイド吸収	ヨードドキシソルピシン	PrP ^{Sc} アミロイドの構造弛緩	PrP ^{Sc} への結合	脳血液関門の非透過性, 毒性
ヨードドキシソルピシン構造類似体	テトラサイクリン	ヨードドキシソルピシンとの構造の類似性	PrP ^{Sc} への結合	
ポリエン系抗生物質	アンホテリシン B*	抗真菌薬	コレステロールへの結合と PrP ^C のエンドサイトーシス阻害	プリオン株依存性, 毒性
ポリアニオン誘導體	ペントサンポリサルフェート*	抗ウイルス薬	PrP ^C への結合と PrP ^C のエンドサイトーシス阻害	脳血液関門の非透過性, 予防のみ
β シート破壊ペプチド	プリオン蛋白質由来ペプチド	PrP ^{Sc} の構造破壊	PrP ^{Sc} との相互作用	易分解性, 免疫, 脳血液関門の非透過性
テトラピロール	ポルフィリン	蛋白質との結合	PrP ^C あるいは PrP ^{Sc} への結合	脳血液関門の非透過性, 予防のみ, 毒性
分岐ポリアミン	分岐ポリアミン	トランスフェクション実験からの知見	リソソームでの PrP ^{Sc} の不安定化	脳血液関門の非透過性, プリオン株依存
アクリジンとフェノキアジン誘導體	キナクリン*, クロルプロマジン	脳血液関門易透過性	リソソームでの PrP ^{Sc} の不安定化	毒性, プリオン株依存性
抗プリオン蛋白質抗体	D-18, 6H4	PrP ^C あるいは PrP ^{Sc} への結合	PrP ^C あるいは PrP ^{Sc} への結合	脳血液関門の非透過性, 免疫寛容, 神経細胞死
NMDA 受容体アンタゴニスト	メマンチン, フルピルチン*	神経細胞死抑制	神経細胞死抑制	

*: 臨床で検討.

PrP^{Sc}の相互作用を蛍光相関分光法を用いて測定するハイスループットスクリーニング法⁴⁾があらたに開発されている。

プリオン検出法の開発

PrP^{Sc}の検出法には, 従来使用されてきたプロテアーゼ処理によって混在する PrP^Cを除去し, プロテアーゼ耐性の PrP^{Sc}をメンブレンあるいはプレート上で免疫化学的に測定する Western blot 法や ELISA 法以外に, あらたに, PrP^{Sc}に特異性をもつポリマーでコーティングしたプレートを用いる ELISA 法や, コンフォーメーションを認識する抗体を用いた ELISA 法(CDI 法)⁵⁾などプロテアーゼ処理を省略した検出法も開発されている。また, PrP^{Sc}との相互作用によってコンフォーメーション変化を起こし, 蛍光を発するよう工夫されたペプチドを用いた高感度検出法や, DNA の増幅に使われている PCR 法によく似た方法によって PrP^{Sc}を増幅するという検出法(PMCA 法)など, まったく新しい原理による検出法も開発されている。PMCA 法は, PrP^{Sc}からなる凝集体がある条件下で

PrP^Cを重合してより大きな PrP^{Sc}凝集体を形成することを利用している。一定時間ごとに超音波処理と重合反応を繰り返すことにより PrP^{Sc}を増幅するという方法で, これまでもっとも感度のよかつたバイオアッセイと同等以上の感度を有しており, 血液中のごく低濃度の PrP^{Sc}の検出などにおいて現在もっとも高感度の測定法となっている⁶⁾。すでに自動化されており, 血液や尿など低濃度のプリオンを含む試料の高感度検出とプリオン病の早期発見への応用に期待されている。

プリオン病の治療薬候補

プリオン病の治療薬候補として多くの薬剤, 化合物が報告されている⁷⁾。①アミロイドに結合することが知られている Congo red や抗癌薬ヨードドキシソルピシン, その構造類似体のテトラサイクリン, ②抗真菌薬からアンホテリシン B などのポリエン系抗生物質, ③ペントサンポリサルフェートなどのポリアニオン誘導體, ④蛋白質の高次構造に影響を与える β シート破壊ペプチドやポルフィリンなどのテトラピロール類, ⑤抗プリオン

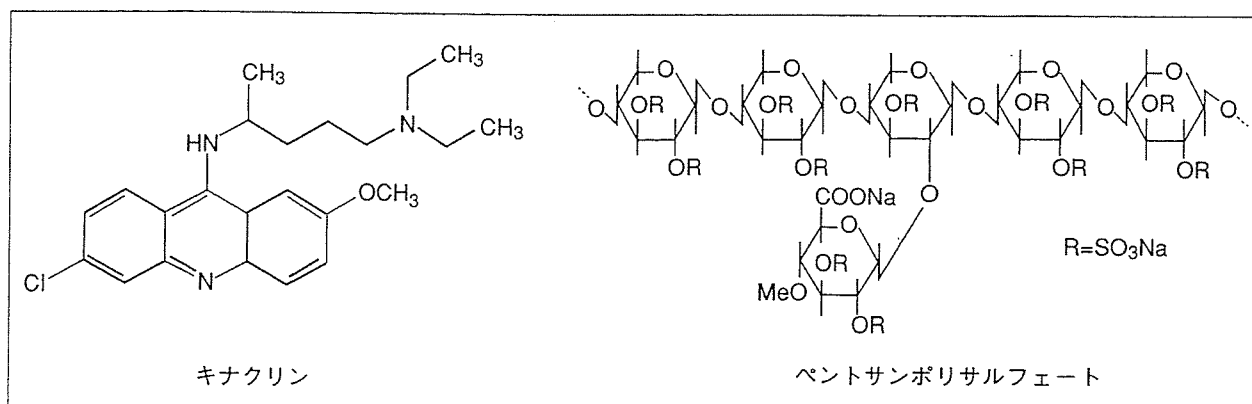


図 1 キナクリンとペントサンポリサルフェートの構造図

活性を示すトランスフェクション試薬から見出された分岐性ポリアミン、⑥抗プリオン蛋白質抗体、⑦脳血液関門(BBB)を透過する既存の治療薬からのスクリーニングよりみつかった抗マラリア薬キナクリンや抗精神薬フェノチアジンなど、⑧神経細胞死を抑制する薬剤から NMDA 受容体拮抗薬メマンチンや中枢性鎮痛薬フルピルチンなどがある(表 1)。これらのなかで患者に実際に応用されている薬剤および化合物には、アンフォテリシン B、ペントサンポリサルフェート、キナクリン、フルピルチン、などがある。

本稿では、日本で臨床研究が進行しているキナクリン、ペントサンポリサルフェートについて解説する(図 1)。

キナクリンは長年にわたって抗マラリア薬として広く使用されている薬剤であり、安全性も高いことから、アメリカおよびイギリスにて臨床研究が進められている。日本においても孤発性 CJD 22 例、医原性 CJD 5 例、遺伝性プリオン病 4 例の計 31 例の症例に対し、300 mg/day を経口あるいは経管投与にて 12 週間の連続投与というプロトコルで臨床研究が行われた。その結果、12 例で覚醒度や自発語、注視など臨床症状に一過的な改善が認められたが(効果が認められた例：孤発性 9 例、医原性 2 例、遺伝性 1 例)、16 例に肝機能障害や溶血性貧血などの重大な副作用が認められ、より毒性の低い塩酸キニーネに変更されたものの、持続的な薬効を保つことと副作用を抑えることが困難であることが判明している⁸⁾。

ペントサンポリサルフェート(PPS)は脳血液関門を透過しないため、微量注入器具を用いて脳室

内へ連続投与することが検討され、動物実験では脳内接種後 10 日からの投与で 173%、30 日からの投与で 93%の潜伏期の延長が認められた⁹⁾。本薬剤は、2003 年、イギリスにて 1 例の変異型 CJD 患者で臨床研究が開始されたが、脳の萎縮の進行は止まらなかったものの副作用は認められず、臨床症状は落ち着いており、現在まだ経過を観察中である。日本でも福岡大学で孤発性 CJD 患者の臨床研究が開始されており、これまでに明らかな臨床症状の改善は認められないものの、副作用は認められず、経過が観察されている¹⁰⁾。PPS を用いた脳室内持続投与療法はイギリスや日本以外の国でも開始され、全世界で 20 例近い患者に実施されており、現在最も効果的な治療法のひとつと考えられている。今後、最適の治療プロトコルの完成と臨床症状の改善が判断できる症例での検討が求められる。

おわりに

プリオン病は通常の細菌やウイルスなどを介した感染症と異なり、感染してからの潜伏期が長く、発症直前まで感染の有無を知ることができないうえ、急速に進む神経変性を治療していくことは非常に難解な問題となっている。末梢から中枢神経への感染を予防することは現在開発されているいくつかの薬剤でも可能と思われるが、それには発症前に治療を開始することが必須であり、現在のところ、医原性プリオン病や遺伝性プリオン病などを将来発症する可能性のあるヒトには応用することができるものの実際的ではない。MRI 拡散強調画像や脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白質などが神経変

性初期の診断の助けとなることが報告されているが、より早い時期での診断のためのマーカーの検索や検出方法の開発が求められる。血液や尿中のPrP^{Sc}の高感度検出は感染初期あるいは発症初期の検出法となるかもしれない。従来、PrP^{Sc}が神経変性の原因と考えられていたが、いくつかの実験から、PrP^CあるいはPrP^CからPrP^{Sc}に変化する中間体が神経毒性の本体との仮説が浮上している。

この毒性本体の解析やメカニズムを明らかにすることで、新しい治療法へと結びつくかもしれない。

文献

- 1) Prusiner, S. B. : Prions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95** : 13363-13383, 1998.
- 2) Kitamoto, T. et al. : Follicular dendritic cell of the knock-in mouse provides a new bioassay for human prions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **294** : 280-286, 2002.
- 3) Bach, S. et al. : Isolation of drugs active against mammalian prions using yeast-based screening assay. *Nat. Biotech.*, **21** : 1075-1081, 2005.
- 4) Bertsch, U. et al. : Systematic identification of anti-prion drugs by high-throughput screening based on scanning for intensely fluorescent targets. *J. Virol.*, **79** : 7785-7791, 2005.
- 5) Bellon, A. : Improved conformation-dependent immunoassay : suitability for human prion detection with enhanced sensitivity. *J. General. Virol.*, **84** : 1921-1925, 2003.
- 6) Castilla, J. et al. : Detection of prions in blood. *Nat. Med.*, **11** : 982-985, 2005.
- 7) Rossi, G. et al. : Therapeutic approaches to prion diseases. *Clin. Lab. Med.*, **23** : 187-208, 2003.
- 8) 山田達夫・他 : 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症例における効果, 副作用の分析—厚生労働省科学研究費補助金難病性疾患克服研究事業プリオン病及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.
- 9) Doh-ura, K. et al. : Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models. *J. Virol.*, **78** : 4999-5006.
- 10) 山田達夫, 坪井義夫 : ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与法の臨床試験に関する研究, 厚生労働省科学研究費補助金こころの健康科学研究事業, プリオン病の画期的治療法に関する臨床研究と基礎研究平成16年度分担研究報告書, pp.8-9.

* * *

特 集 プリオン病 update

プリオン病の治療*—ペントサン ポリサルフェート脳室内持続投与—

● 坪井義夫** / 山田達夫** / 堂浦克美***

Key Words : prion disease, Creutzfeldt-Jakob disease, pentosanpolysulphate, cerebroventricular infusion

ペントサンポリサルフェート(PPS) 脳室内持続投与療法開始までの過程

1. ヒトプリオン病の歴史と現状

孤発性のCreutzfeldt-Jakob病(CJD)は1921年に初めて報告された疾患であるが、人類史上おそらくは古くから存在していた疾患であると考えられる。臨床症状は、まず発症年齢が40歳から80歳までで、年間発生率は100万人にひとりであるとされている。本邦では年間に100名前後の患者が発生する計算になるが、CJDサーベイランス委員会報告でもとくに矛盾しない報告がなされている。平均年齢は65.6歳である¹⁾。典型的な症状としては、進行性の痴呆とミオクローヌス、小脳性運動失調や視覚異常などの臨床症状のほか、脳波では周期性同期性放電が認められ、診断に有用とされている。また、脳脊髄液中の14-3-3蛋白、neuron-specific enolase(NSE)やタウ蛋白がCJDにおける神経細胞死の生物学的マーカーとして有用であることが報告されている²⁾⁻⁵⁾。また、プリオン蛋白遺伝子(PRNP)内コドン129のメチオニンとバリンの遺伝子多型は臨床表現型

に影響を与えることがわかっている⁶⁾。遺伝性プリオン病の発生は全体の約10%を占めている。遺伝性プリオン病は、いずれも常染色体優性遺伝でPRNP内に点変異あるいは挿入変異を有する。

ヒト硬膜の移植後に数年から十数年経った後に発症する医原性プリオン病も、発生は本邦で100例を超えた¹⁾。変異型CJDは1996年に報告され、ウシ海綿状脳症(BSE)との関連が確実視されている⁷⁾。孤発型CJDとの違いは、若年発症(平均29歳)で進行はやや遅い。脳病理も異なり海綿状病理の周囲にflorid plaquesが認められる。英国での発生がほとんどであるが、最近本邦でも1例目が報告された⁸⁾。このような新興のプリオン病は人類史上存在しなかった疾患である。この孤発性の疾患と人為的な感染性プリオン病を同一に語ることはできない可能性がある。しかし、これらプリオン病には共通性がみられる。

臨床的にどの型のCJDも発症年齢、初発症状に違いはあるものの進行性であり、ほぼ数カ月から長くても数年で無動無言となり死に至る。また、病的には異常型プリオン蛋白(PrP^{sc})の沈着がみられる。また、孤発性でも感染性プリオン病と同様に動物摂取において伝播、感染性を有する点にある。これが以前より伝播性海綿状脳症transmissible spongiform encephalopathies(TSE)といわれていた所以である。

* Treatment for prion disease. Cerebroventricular infusion of pentosanpolysulphate.

** Yoshio Tsuboi, M.D. & Tatsuo Yamada, M.D.: 福岡大学医学部神経内科〔〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈7-45-1〕; Department of Neurology, Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka 814-0180, Japan.

*** Katsumi Doh-ura, M.D., Ph.D.: 東北大学大学院医学系研究科プリオン蛋白研究部門; Division of Prion Protein Study, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Miyagi, Japan.

2. PrP^{sc}とは

すべての動物において正常プリオン蛋白(PrP^c)は存在し、生理的作用は確定的ではないが、銅結合蛋白質としての機能や酸化ストレスに関与している可能性がある。PRNPがコードする蛋白質であり、転写後にゴルジ体で糖鎖修飾を受け、細胞膜に移動する。培養細胞では細胞膜上での半減期は3~6時間であり、その後分解されるとされている⁹⁾。PrP^cは253アミノ酸蛋白で、分子量は35-36kDaで、主に中枢神経系で、少量はリンパ球組織で発現する。

一方、PrP^{sc}はすべてのプリオン病の病理で認められ、人のみならず動物のプリオン病、たとえばスクレイピーにおいても脳にその蓄積が認められる。PrP^{sc}は感染性を有すると考えられている。事実、接種感染実験において、種を越えて伝播が可能であり、新たなプリオン病を生じる。PrP^{sc}による感染後に、PrP^cになんらかの構造変化が引き起こされ、 β シート構造に富むPrP^{sc}へと変化し、病的蓄積を生じる¹⁰⁾と考えられている。したがって、PrP^cが発現していない宿主にはプリオン病は感染しない。

脳におけるPrP^{sc}の病的蓄積が神経細胞死、反応性のグリオシス、マイクログリアの増加、そして、海綿状変化をひき起こす。これらの脳病理はプリオン病の診断に必須で、アミロイド斑が認められることもある。

3. PPSが治療薬として選ばれた理由

これまでに実験的に有効性の確立された薬剤が臨床的に応用された報告は数少ない(表1)。PPSは動物感染実験において、末梢から感染する前に投与すれば発症を遅らせる効果があること、また、神経芽腫細胞におけるPrP^{sc}の蓄積を阻害する¹²⁾¹³⁾ことなどがわかっていた。この効果はPPSがプリオン蛋白の線維形成を阻害するかあるいは細胞膜上のプリオン蛋白を減少させるためと推察されている¹⁴⁾¹⁵⁾。PPSは脳血液関門を通らないために脳室内に直接投与する必要があった。Doh-uraら¹⁶⁾は、脳内感染させたマウスに対して4週間の脳室内薬物投与を感染後10日目および35日目に開始した。使用薬物はPPSのほかキナクリン、アンホテリシンBなどであった。

発症遅延効果はアンホテリシンBにおいて、

表1 抗プリオン病効果の認められる化合物

・ 抗細菌剤	・ ポリアニオン
Dapsone	Carrageenan
・ 抗真菌剤	Dextran sulfate
Amphotericin B	HPA-23
・ 抗寄生虫剤	Pentosan polysulfate*
Quinacrine*	・ その他
Chloroquin	Chlorpromazine*
・ 免疫賦活剤	LT β -R-Ig
CpG	Tetrapyrroles
oligodeoxynucleotide	

*臨床的に使用されたことがあるもの。

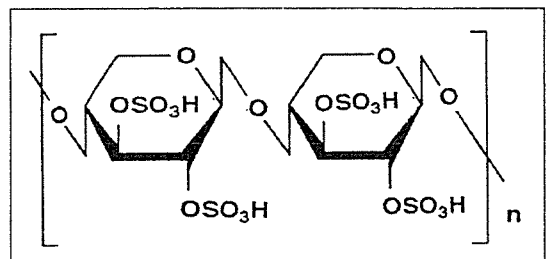


図1 Chemical structure of pentosan polysulfate (PPS)

感染後10日目の投与で30%、35日目の投与で12%であった。ところが、PPSはアンホテリシンBより際立った発症抑制効果を示した(10日目投与で173%、35日目投与で93%)。このときもっとも有効な投与量は230 μ g/kg/dayであった。投与開始が早いほど発症抑制効果は強力であった。脳の免疫組織学的検討やウエスタンブロットでも脳へのPrP^{sc}蓄積は著明に抑制されており、また、230 μ g/kg/dayの投与量では明らかな副作用は認めず、犬における実験でも230 μ g/kg/dayまでの投与量ではいかなる副作用も示さなかった。

PPSは硫酸化多糖(図1)で、これまでに海外で間質性膀胱炎や関節炎の治療に用いられてきた。静脈内に投与されたPPSの半減期は1mg, 10mg, 100mgでそれぞれ7分, 21分, 55分である。ヘパリンと同様に、投与後は網内系細胞に取り込まれ、飽和すると血中にとどまり、尿中に排泄される¹⁷⁾。細胞に取り込まれたPPSは脱硫酸化されて、されにゆっくりと数日かけて尿中に排泄される。経口で投与されても血中には低濃度しか検出されない(0.5~4%)¹⁸⁾。経口で投与され、しばらく後に膀胱における抗炎症作用が発現されるが、これは代謝物質が有する作用と考えら

れる。抗凝固療法として静脈内投与した場合、安全性は高いが、血小板減少をきたすことが知られている。PPSそのものの中枢神経に対する作用は知られていない。動物における経口や、腹腔内投与でも神経学的症状は認めていない。血液脳関門は通過しない。PPSは脳室内投与を行った後にどのような薬理動態を示すかは不明であるが、ヘパリン結合細胞、たとえば神経細胞やグリア細胞に取り込まれて抗プリオン蛋白効果を示すことが期待されている。

PPS脳室内持続投与療法の実際

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。臨床効果のみならず、マウスの脳病理においてPrP^{sc}の蓄積が投与側で抑制されていることが認められた。ヒトプリオン病に対する臨床治療は、2003年に英国で変異型CJDに対して同治療の1例目が行われて以降、欧州で現在までに13例のプリオン病患者に同治療が行われ、患者での安全性と有効性が評価されているところである¹⁹⁾²⁰⁾。

1. プロトコールの実際

現在、福岡大学で作成したプロトコールの概略を説明する。神経学的所見、脳波所見、拡散強調画像を含むMRI、脳脊髄液所見(一般検査、14-3-3蛋白、NSE)などから診断と治療前評価を行う。インフォームドコンセント後に脳室内カテーテルの留置手術および腹部皮下体内埋め込み型微量注入器具の留置手術を行う。一般に右前頭部から右前角穿刺で、脳室チューブを埋め込む。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。臍の高さで右腹部皮下に埋め込み持続注入ポンプに接続する(図2)。埋め込み型持続注入ポンプは当科においてArchimedes(20ml reservoir, flow rate 0.5ml/24hr, Codman Inc., Germany)を使用している。留置術直後、第7病日に頭部CT scanで出血などの合併症の有無をチェックする(図3)。術後8日目からPPS投与を低濃度で開始する。その後、漸増し維持量に到達させる。至適維持量

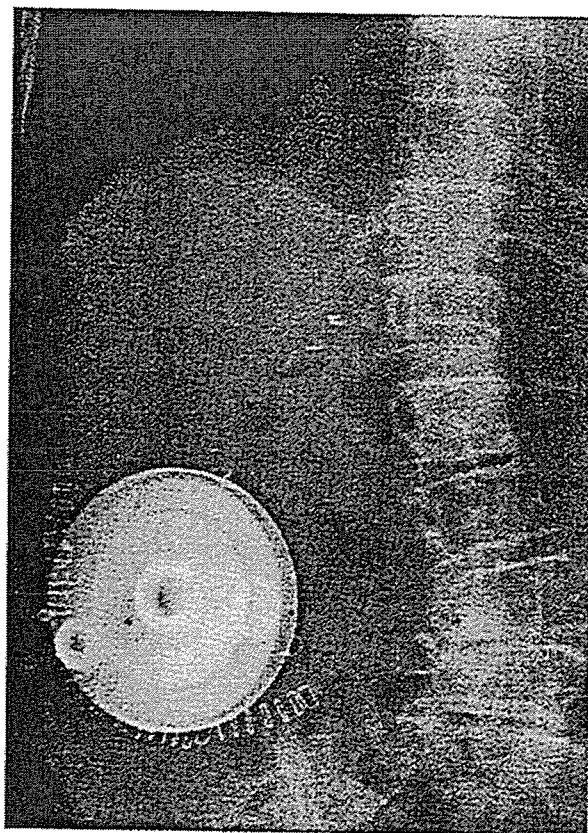


図2 Plain abdominal X-ray

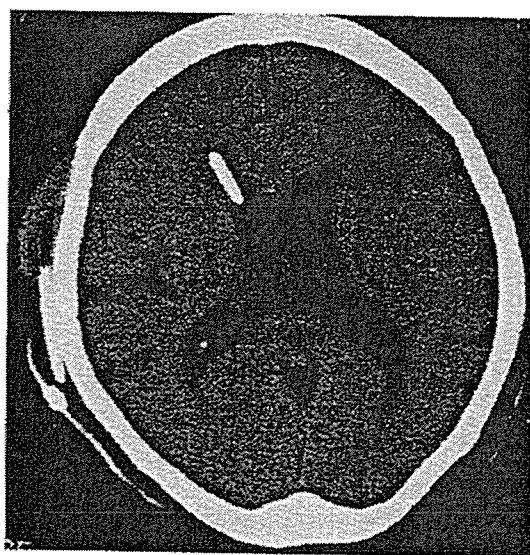


図3 Non-enhanced brain CT scan 7 days after intraventricular catheter placement

に関してはまだ検討の余地がある。動物実験で感染後期にPPSの脳室内持続投与を行ったマウスモデルでは、至適治療濃度は230 μ g/kg/dayであった。この濃度では副作用は出現せず、これらの実験結果をもとに投与量を決めてきた。初期の英国における症例は11 μ g/kg/dayを上限として治療を行っていた。その後、7例目から当初の10倍

である110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となっている。これまでの経過からはPPS濃度をあげたことによる副作用の報告はない。おそらく脳内に拡散し、細胞内とり込みが飽和した状態で血中に移行することから、髄液中あるいは血中のPPS濃度を測定することはその判断に役立つはずである。現在、濃度測定系を検討している。現在、福岡大学では60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を維持量としている。その後、4週間ごとに腹部皮下の微量注入ポンプの薬液を新しい薬液に交換充填する。手術後の患者の状態は術前の状態への回復は速やかである。創部の安定とともに生活の制限は必要がない。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²⁾。2004年1月、歩行時のふらつきで発症。下旬には物忘れ、言葉の出にくさや問いかけへの反応が鈍くなった。3月には右上肢のミオクロームスが出現した。徐々にミオクロームスは全身に広がった。3月下旬には起立、歩行が不能となり、4月に近医へ入院し、孤発性CJDの診断を受けた。4月中旬、寝たきり、無動無言。8月25日に当院に転院した。入院時所見は無動無言で、四肢のミオクロームスを認めた。開眼はあるが、意味のある自発運動はなく、光、音、痛みに対して驚愕反応を認めた。11月16日、右の側脳室前角脳室カテーテル留置および右腹壁に微量持続注入ポンプを埋め込み、腹部カテーテルは皮下を通じて留置したポンプに接続した。1週間後のCTで出血などの合併症がないことを確認した後にPPSを低濃度(1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)よりはじめ、徐々に濃度を上げて60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ とした。現在、同濃度で維持療法中である。治療開始11カ月が経過している。現在、明らかな臨床効果や脳波上の変化を示していない。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。

2. 治療の適応症例について

症状が出現したときにはすでに脳内にはPrP^{sc}の沈着が多く認められることから、理想の予防的治療は症状発症前、すなわちPrP^{sc}の蓄積がまだ脳機能障害を起こす以前に開始されなければ理論上有効ではない。しかしながら、この発症前診断は現在困難であり、やはり発症のできるだけ早期に治療は開始する以外に方法はない。

少なくとも治療開始時の障害レベルがある程度軽度であり、その後の臨床観察が可能である状態が望ましい。いずれにしても、どのような治療法の開発においても早期あるいは発症前診断というものは必要となる。一方で確定診断、少なくともWHO診断基準でprobable CJD以上でなければならず、possibleの症例に行うには倫理上問題がある。しかし、これまでの診断基準は診断の確実性を主に考え、早期CJD診断の感受性は高くない。MRIの拡散強調画像の進歩などから、早期患者の診断精度を上げる必要が今後生じるであろう。当然ではあるが、同治療には血算、生化学、凝固機能などを含め、全身状態が安定していることが要求される。また、外科的処置を行うことから、抗血小板療法や抗凝固療法中の患者やその必要性がある場合は適応にはならない。

おわりに

プリオン病の基礎研究から臨床治験に至るまでを概説したが、治療法の開発に関して今ようやく始まったばかりである。今後の発展のためは、この疾患の病態の把握と、薬物の機序に関するさらなる研究、知見や、診断学の向上による早期の発見、治療評価法の確立、そして、今回のペントサンポリサルフェート(PPS)治療にみられるように、脳外科医、麻酔医や手術室のスタッフの協力など集学的な取り組みが必要である。

現在のところPPS脳室内持続投与法は、抗プリオン作用をもつ、もっとも期待できる方法と考えられるが、今後は経過の注意深い観察と、安全域を考えた治療濃度設定を検討する必要がある。

文 献

- 1) 中村好一, 渡邊 至, 佐藤 猛, ほか. クロイツフェルトヤコブ病サーベイランス結果. 厚生労働科学研究費補助金・難病性疾患克服研究事業・プリオン病及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. 東京: 厚生労働省; 2004. p. 33-9.
- 2) Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for trans-

- missible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 924-30.
- 3) Beaudry P, Cohen P, Brandel JP, et al. 14-3-3 protein, neuron-specific enolase, and S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999 ; 10 : 40-6.
 - 4) Kropp S, Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, et al. Increase of neuron-specific enolase in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* 1999 ; 261 : 124-6.
 - 5) Brandel JP, Beaudry P, Delasnerie-Laupretre N, et al. Creutzfeldt-Jakob disease : diagnostic value of protein 14-3-3 and neuronal specific enolase assay in cerebrospinal fluid. *Rev Neurol (Paris)* 1999 ; 155 : 148-51.
 - 6) Tranchant C, Geranton L, Guiraud-Chaumeil C, et al. Basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1999 ; 52 : 1244-9.
 - 7) Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996 ; 347 : 921-5.
 - 8) 山田正仁, ほか. CJDサーベイランスにおける問題例 : わが国における変異型CJD疑い例および孤発性CJD診断困難例の検討. 厚生労働科学研究費補助金・難病性疾患克服研究事業・プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究. 平成16年度班会議抄録集. 東京 : 厚生労働省 ; 2005. p. 53-8.
 - 9) Prusiner SB. Biology and genetics of prion diseases. *Annu Rev Microbiol* 1994 ; 48 : 655-86.
 - 10) Harris DA. Biosynthesis and cellular processing of the prion protein. *Adv Protein Chem* 2001 ; 57 : 203-28.
 - 11) Brandner S, Isenmann S, Raeber A, et al. Normal host prion protein necessary for scrapie-induced neurotoxicity. *Nature* 1996 ; 379 : 339-43.
 - 12) Caughey B. Protease-resistant PrP accumulation and scrapie agent replication : a role for sulphated glycosaminoglycans? *Biochem Neurodegen Disord* 1994 ; 22 : 163-7.
 - 13) Caughey B, Raymond G. Sulfated polyanion inhibition of scrapie associated PrP accumulation in cultured cells. *J Virol* 1993 ; 67 : 643-50.
 - 14) Perez M, Wandosell F, Colaco C, et al. Sulphated glycosaminoglycans prevent the neurotoxicity of a human prion protein fragment. *Biochem J* 1998 ; 335 : 369-74.
 - 15) Shyng SL, Lehmann S, Moulder K, et al. Sulfated glycans stimulate endocytosis of the cellular isoform of the prion protein PrPc in cultured cells. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 30221-9.
 - 16) Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I, et al. Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models. *J Virol* 2004 ; 78 : 4999-5006
 - 17) Dawes J, Prowse CV, Pepper DS. Absorption of heparin, LMW heparin and SP54 after subcutaneous injection, assessed by competitive binding assay. *Thromb Res* 1986 ; 44 : 683-93.
 - 18) Sie P, Albareda JL, Robert M, et al. Tolerance and biological activity of pentosan polysulfate after intramuscular or subcutaneous administration for ten days in human volunteers. *Thromb Haemost* 1986 ; 55 : 86-9.
 - 19) Todd NV, Morrow J, Doh-ura K, et al. Cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate in human variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Infec Dis* 2005 ; 50 : 394-6.
 - 20) Rainov NG, Whittle IR, Doh-ura K. Treatment options in patients with Prion disease-the role of long term cerebroventricular infusion of pentosan polysalphate. In : Kitamoto T, editor. *PRIONS*. Tokyo : Springer-Verlag ; 2005. p. 41-66.
 - 21) 山田達夫, 坪井義夫. ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与法の臨床試験に関する研究. 厚生科学研究費補助金・こころの健康科学研究事業・プリオン病の画期的治療法に関する臨床研究と基礎研究. 平成16年度分担研究報告書. 東京 : 厚生労働省 ; 2005. p. 8-9.

プリオン病の治療

—経口キナクリン療法とペントサン硫酸の脳室内持続投与法の現状—

坪井義夫 山田達夫

TSUBOI Yoshio, YAMADA Tatsuo/福岡大学医学部神経内科

堂浦克美

DOH-URA Katsumi/東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学研究センタープリオン蛋白研究部門

プリオン病は伝染性海綿状脳症と考えられ、発症後その進行は早く、平均約2ヵ月で無動無言になることが多い。これまでに有効な治療法は全くなき、診断後は対症療法しかない。しかし、英国における変異型CJD、およびほぼ同時期に本邦で発生が多かった硬膜移植後の医原性CJDの発生後、即戦力となる治療の開発が求められた。キナクリン(抗マラリア薬)やペントサンポリサルフェートは実験室的に抗プリオン効果が認められ、臨床応用が期待された。これまでの本邦および海外における最新の治療研究を概説する。

はじめに

プリオン病は伝染性海綿状脳症として知られ、いったん発症すると、進行性でかつ致死性の疾患である。臨床病型は孤発性、遺伝性(家族性)、感染性の3つに分類され、感染性には伝染が疑われるものと医原性のものが含まれる。プリオン病のあらゆる病型において共通してプリオン蛋白の代謝異常が認められ、プロテアーゼ抵抗性の異常型プリオン蛋白(PrP^{sc})の蓄積がみられる。PrP^{sc}の異常な蓄積は、主に中枢神経に起こる。ヒトのプリオン病はクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、Gerstmann-Sträussler-Scheinker(GSS)症候群、クールー病(kuru)、致死性家族性不眠症(FFI)などの病型を呈する。このうち80%は孤発性のCJDであり、一般にその進行は早く、発症後は平均約2ヵ月で無動無言になる。これまでに有効な治療法は全くな

く、いったん診断されたら後は対症療法しか考えられなかった。しかし、この疾患に対する考えが一変した理由は、英国で発生した変異型CJDであり、ほぼ同時期に本邦で発生が確認された硬膜移植後の医原性CJDであった。どちらも古くから認められた疾患ではなく、人為的な行為の結果作られた疾患(man-made disease)であり、若年者で多発したことから、即戦的治療が求められたのである。

1 プリオン蛋白とは

正常のプリオン蛋白(PrP^c)はすべての動物において存在し、主に中枢神経系で、少量はリンパ球組織で発現する。プリオン遺伝子がコードする蛋白質であり、転写後にゴルジ体で糖鎖修飾を受け、細胞膜に移動する。培養細胞では細胞膜上での半減期は3~6時間であり、その後分解されるとされて

Key words

■プリオン病
■クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)
■キナクリン
■ペントサンポリサルフェート

いる²⁾。正常 PrP^cは 253 アミノ酸蛋白で、分子量は 35~36 kDa で、その生理的作用は不明であるが、銅結合蛋白質としての機能や酸化ストレスに関与している可能性が考えられている。

一方、異常プリオン蛋白 (PrP^{sc}) はすべてのプリオン病の病理で認められ、ヒトのみならず動物のプリオン病、たとえばスクレイピーにおいても、脳にその蓄積が認められる。正常の PrP^c に転写後に何らかの構造変化が引き起こされ、βシート構造に富む PrP^{sc} へと変化し、病的蓄積を生じる³⁾と考えられている。

脳における PrP^{sc} の病的蓄積が神経細胞死、反応性のグリオシス、ミクログリアの増加、そして海綿状変化を引き起こす。これらの脳病理はプリオン病の診断に必須で、アミロイド斑が認められることもある。PrP^{sc} は感染性を有し、種を超えて伝播が可能であり、新たなプリオン病を生じる可能性を有する。しかし、PrP^c が発現していない宿主にはプリオン病は感染しない。

2 プリオン病の現状

孤発性の CJD は 1921 年に初めて報告されたが、患者のほとんどは 40~80 歳までの間に発病し、発生率は年間 100 万人に一人とされている。本邦では年間に 100 名近くの患者が新たに診断されており、その平均年齢は 65.6 歳である⁴⁾。典型的な症状としては、進行性の痴呆とミオクローヌス、

小脳性運動失調や視覚異常などの臨床症状のほか、脳波では周期性同期性放電が認められ、診断に有用とされている。また、脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白、neuron-specific enolase (NSE) やタウ蛋白が、CJD における神経細胞死の生物学的マーカーとして有用であることが報告されている^{5)~8)}。また、プリオン蛋白遺伝子 (PRNP) 内コドン 129 のメチオニンとバリンの遺伝子多型は、臨床表現型に影響を与えることがわかっている⁹⁾。

医原性プリオン病は、本邦で 100 例を超えて報告⁴⁾されており、ヒト硬膜の移植後に数年から数十年経った後に発症している。まれに角膜移植からの感染が疑われる報告もある。遺伝性プリオン病の発生は全体の約 10% を占めている。遺伝性プリオン病は、いずれも常染色体優性遺伝で PRNP 内に点変異あるいは挿入変異を有する。

プリオン病の臨床症状は、必ずしも均一ではなく多彩である。先ほど述べた進行性痴呆、ミオクローヌス、小脳性運動失調、視覚異常などは頻度が高く、他にうつ、無気力、不安神経症などの精神症状が強い場合や、ジストニア、舞踏様運動や錐体路症状、感覚症状(感覚過敏など)が出現する。

変異型 CJD は 1996 年に報告され、ウシ海綿状脳症 (BSE) との関連が確実視されている¹⁰⁾。孤発性 CJD との違いは若年発症(平均 29 歳)で進行は遅い。脳病理も異なり、海綿状病理の周囲に florid plaques が認められる。英国での発生がほとんどであるが、最近本邦でも 1 例目が報告された¹¹⁾。

どの型の CJD も発症年齢、初発症状に違いはあるものの進行性であり、ほぼ数ヶ月から長くても数年で無動無言となり死に至る。診断のみ確立されて、その後はただ対症療法のみであった CJD 治療は、近年一変している。表 1 はこれまでの実験室的研究、すなわち培養細胞や動物実験での研究に使われた主な薬物である。この中のいくつかは、若干なりとも予防的効果のあることが確認されている¹²⁾¹³⁾。しかしながら動物の研究において、症状が出現した時にはすでに脳内には PrP^{sc} の沈着が多く認められることから、理想の予防的治療は症状発症前、すなわち PrP^{sc} の蓄積がまだ脳機能障害を起こす以前に開始されなければ理論上有効ではない。しかしながらこの発症前診断は現在困難であり、やはり発症のできるだけ早期に治療を開始する以外に方法はない。しかし今後、どのような治療法の開発においても、早期あるいは発症前診断というものは必要となる。

治療法の探求 —キナクリンの報告とペントサン硫酸 脳室内投与の取り組み—

これまでに実験室的に有効性の確立された薬剤が臨床的に使用された報告は数少ない(表 1)が、この中でこれまでの治療研究の概略と、福岡大学で行われたキナクリン治療の結果、ペントサンポリサルフェート脳室内投与の海外と本邦の取り組み状況などを述べる。

抗マラリア薬であるキナクリン、キニーネや抗精神病薬であるクロロプロ

表1 プリオン病治療研究に使われた化合物

抗ウイルス剤	抗寄生虫剤	免疫賦活剤	ホルモン
Amantadine	Quinacrine*	Bacterial polysaccharide	Adrenalin
Adenine arabinoside	Chloroquin*	BCG	Estradiol
Cytosine arabinoside	Glycobiarsol	Phytohemagglutinin	Insulin
Isoprinosine	Metronidazole	Vaccinia virus	Prednisone
Methisazone	Nicosamide	CpG deoxyoligonucleotide*	Propylthiouracil
Phosphonoacetic acid	Suramin		Testosterone
Rifampicin		免疫抑制剤	
Sodium butyrate	ポリアニオン	Antilymphocytic serum	その他
Sodium thiocyanate	Carrageenan*	Arachis oil	Chlorpromazine*
Thiamphenicol	Chondroitin sulfate	Indomethacin	Colchicine
Virazole	Dextran sulfate*		DEAE-dextran
	Heparan sulfate	抗癌剤	LTβ-R-Ig*
抗細菌剤	HPA-23*	Actinomycin D	Cysteine protease inhibitors
Dapsone*	Pentosan polysulfate*	Cyclophosphamide	Neutral dextran
Rifampicin	Polyvinyl sulfate	Methotrexate	Quabain
Sulfamethoxazole	Silicotungstate	Streptozotocin	Silica
Tetracycline			Tetrapyrroles*
Trimethoprim	インターフェロン		Trypan blue
Thiamphenicol	おまびその誘導体		Vitamin C
	Newcastle disease virus		
抗真菌剤	PolyI-Poly C		
Amphotericin B*	Sendai virus		
Griseofulvin	Statolon		
Mepartricin	Tilorone HCl		
MS-8209*			
Sinefungin			

* : 実験的に何らかの有効性を報告されているもの。

(文献 12 より引用)

マジンは、培養細胞における実験系で PrP^cから PrP^{sc}への構造変化を防止する作用がある。また、キナクリンは神経芽腫細胞における異常型プリオン蛋白の蓄積を阻害する¹⁴⁾¹⁵⁾。キナクリンはマラリアに対する治療薬として60年以上の歴史があるために、CJDに対する治療的研究が、米国および英国にて始まり、現在進行形である(文献 13, PRION-1 study : <http://www.ctu.mrc.ac.uk/studies/cjd.asp>)。

本邦でもプリオン病に対して、抗マ

ラリア薬であるキナクリン、キニーネの効果および副作用の検討を行った¹⁶⁾¹⁷⁾。キナクリンを孤発性CJD 22例、医原性(硬膜移植後発症)CJD 5例、および遺伝性プリオン病4例の計31症例に、300 mg/dayを経口または経管投与を行った。両者とも副作用出現がない限り、原則として12週間連日投与とした。

その結果、キナクリン治療を行った12例(39%)に臨床症状の部分的改善を認めた(表2, 3)。効果の平均持続

期間は3.2±3.5週(1~12週)で、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。しかし、この効果は一過性で、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。孤発性CJD症例においては、治療開始時の覚醒、意識レベルが高い症例に治療効果がみられた。すなわち、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。一方で、症状が進行した無動無言状態で治療を開始した

表2 孤発性CJDにおけるキナクリン治療効果

効果	性別 男 女	年齢 (歳)	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 キナクリン治療の効果とその内容

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)
F/67	医原性CJD	開眼時間の延長、発語の増加。	4
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
M/63	孤発性CJD	投与2週後に痛み刺激に検査者の視覚注視が出現。	1
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
F/72	孤発性CJD	痛覚刺激にて上肢の動きが出現。	4
F/64	孤発性CJD	投与1週後で覚醒状態の改善がみられた。	1
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
F/59	遺伝性GSS ¹⁰²	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
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
F/68	孤発性CJD	指示動作や挨拶が可能。	12
F/59	孤発性CJD	追視、笑顔がみられた。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
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週間後にはもと に戻る。	2

12例では、1例(8%)にしか確かな変化は認められなかった。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(GSS¹⁰²)において効果を認めたが、他の3例(いずれもCJD²⁰⁰)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。

プリオン病に対するキナクリン治療は、短期間ではあるが、臨床的に部分的改善を示すことを初めて明らかにした。一方で、半分以上の症例に肝機能障害が出現し、中止を余儀なくされた。これらの点から治療プロトコルの再検討が必要と考えられる。

ペントサンポリサルフェート(PPS)は動物感染実験において、末梢から感染する前に投与すれば発症を遅らせる効果があること、また、神経芽腫細胞におけるPrP^{Sc}の蓄積を阻害する¹⁸⁾¹⁹⁾ことなどがわかっていた。この効果は、PPSがプリオン蛋白の線維形成を阻害するか、あるいは細胞膜上のプリオン蛋白を減少させるためと推察されている²⁰⁾²¹⁾。PPSは血液脳関門を通らないために、脳室内に直接投与する必要があった。Doh-uraら²²⁾は脳内感染させたマウスに対して、4週間の脳室内薬物投与を感染後10日目および35日目に開始した。使用薬物はPPSの他キナクリン、アンホ

テリシンBなどであった。

このうちアンホテリシンBは感染後10日目の投与で30%、35日目の投与で12%の発症遅延効果を認めた。PPSはアンホテリシンBよりさらに強力に発症を抑制した(10日目投与で173%、35日目投与で93%)。この時、最も有効な投与量は230 μg/kg/dayであった。投与開始が早いほど発症抑制効果は強力であった。脳の免疫組織学的検討やウェスタンブロットでも脳へのPrP^{Sc}蓄積は著明に抑制されており、また、230 μg/kg/dayの投与量では明らかな副作用は認めず、イヌにおける実験でも230 μg/kg/dayまでの投与量ではいかなる副作用も示さなかった。

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。臨床効果のみならず、マウスの脳病理において、異常プリオン蛋白の蓄積が投与側で抑制されていることが認められた。ヒトプリオン病に対する臨床治験は、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、全世界で現在までに15例のプリオン病患者に同治療が行われ、患者での安全性と有効性が評価されているところである(文献23, personal communication)。

現在、福岡大学で作成したプロトコールは、腹部皮下体内埋め込み型微量注入器具の留置および脳室内カテーテルの留置手術を行い、術後8日目より

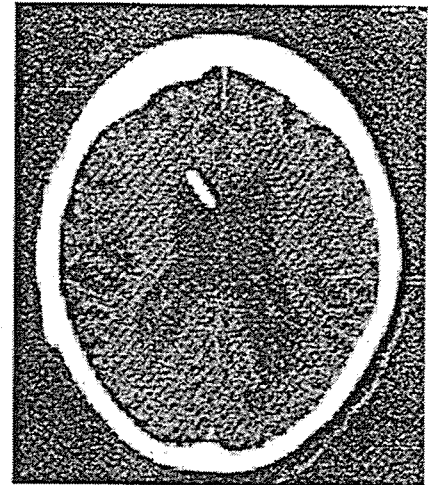


図1 脳室内カテーテルの留置後のCT

PPS投与を低濃度で開始する。その後、漸増し維持量に到達させる。至適維持量に関してはまだ検討中である。その後、4週間ごと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²⁴⁾。治療開始は発症から9ヵ月後であった。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(図1)にPPSを低濃度(1 μg/kg/day, 50 μg/day)より始め、徐々に濃度を上げて60 μg/kg/day (3.0 mg/day)とした。現在、同濃度にて維持療法中である。治療開始7ヵ月現在、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。現在のところ、PPS脳室内持続投与

法は抗プリオン作用を持つ、最も期待できる方法と考えられるが、今後は経過の注意深い観察と、安全域を考えた治療濃度設定を検討する必要がある。

おわりに

プリオン病の基礎研究から臨床治験に至るまでを概説したが、治療法の開発に関して、今ようやく始まったばかりである。今後の発展のためには、この疾患の病態の把握と、薬物の機序に関してのさらなる研究、知見や、診断学の向上による早期の発見、治療評価法の確立、そして今回の PPS 治療にみられるように、脳外科医、麻酔医や手術室のスタッフの協力など、集学的な取り組みが必要である。

●文献

- 1) Prusiner SB : Annu Rev Microbiol 48 : 655-686, 1994
- 2) Harris DA : Adv Protein Chem 57 : 203-228, 2001
- 3) Brandner S, Isenmann S, Raeber A et al : Nature 379 : 339-343, 1996
- 4) 中村好一, 渡邊 至, 佐藤 猛ほか : クロイツフェルトヤコブ病サーベイランス結果. 厚生労働科学研究費補助金 難病性疾患克服研究事業 プリオン病及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 33-39
- 5) Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ et al : N Engl J Med 335 : 924-930, 1996
- 6) Beaudry P, Cohen P, Brandel JP et al : Dement Geriatr Cogn Disord 10 : 40-46, 1999
- 7) Kropp S, Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ et al : Neurosci Lett 261 : 124-126, 1999
- 8) Brandel JP, Beaudry P, Delasnerie-Laupretre N, Laplanche JL : Rev Neurol 155 : 148-151, 1999
- 9) Tranchant C, Geranton L, Guiraud-Chaumeil C et al : Neurology 52 : 1244-1249, 1999
- 10) Will RG, Ironside JW, Zeidler M et al : Lancet 347 : 921-925, 1996
- 11) 山田正仁ほか : CJD サーベイランスにおける問題例：わが国における変異型 CJD 疑い例および孤発性 CJD 診断困難例の検討. 厚生労働科学研究費補助金 難病性疾患克服研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究 平成 15 年度班会議抄録集 pp 10
- 12) Brown P : Neurology 58 : 1720-1725, 2002
- 13) Love R : Lancet 358 : 563, 2001
- 14) Doh-Ura K, Iwaki T, Caughey B : J Virol 74 : 4894-4897, 2000
- 15) Korth C, May BC, Cohen FE, Prusiner SB : Proc Natl Acad Sci USA 98 : 9836-9841, 2001
- 16) 山田達夫, 坪井義夫, 中島雅士ほか : 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 即戦力的クロイツフェルト・ヤコブ病治療用の確立に関する研究. 平成 15 年度分担研究報告書 pp 11-22
- 17) 山田達夫, 坪井義夫, 中島雅士ほか : 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 症例における効果、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 プリオン病及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
- 18) Caughey B : Biochem Neurodegen Disord 22 : 163-167, 1994
- 19) Caughey B, Raymond G : J Virol 67 : 643-650, 1993
- 20) Perez M, Wandosell F, Colaco C, Avila J : Biochem J 335 : 369-374, 1998
- 21) Shyng SL, Lehmann S, Moulder K, Harris D : J Biol Chem 270 : 30221-30229, 1995
- 22) Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I et al : J Virol 78 : 4999-5006, 2004
- 23) Todd NV, Morrow J, Doh-ura K et al : J Infec Dis 50 : 394-396, 2005
- 24) 山田達夫, 坪井義夫 : ペントサンボリサルフェート脳室内持続投与方法の臨床試験に関する研究. 厚生科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業 プリオン病の画期的治療法に関する臨床研究と基礎研究 平成 16 年度分担研究報告書 pp 8-9

安心院地区の 独居老人における 認知障害調査結果

(第一報)

吉田香織¹⁾、中荘ひとみ¹⁾、遠嶋由紀¹⁾、小林誠子¹⁾、
糸永素子¹⁾、吉田ユリ子¹⁾、杉村美佳²⁾、中野正剛²⁾、
山田達夫 (文責・写真)²⁾

1) 大分県宇佐市安心院支所健康福祉課
2) 福岡大学医学部第五内科

連絡先：福岡市城南区七隈7-45-1
福岡大学医学部第五内科 山田達夫
電話 092-741-5602, FAX 092-865-7900
e-mail: tyamada@fukuoka-u.ac.jp



はじめに

友人・近隣・親族との接触頻度より地域集団への参加頻度の方が生存率を高め、地域活動への参加は健康障害や死亡の低減に関連するという。従って高齢期には閉じこもることなく、外出し、社会的刺激を受ける生活習慣が重要と考えられている。

独居高齢者数は今後益々の増加が予想されている。独居であるが故に、認知症の発見が遅れ、さらには独居状態で認知症になると介護環境の整備により深刻な対応が求められる。物理的に孤立し、家庭内支援環境を持たない独居高齢者が最後まで自立した生活を維持するには行政のみでなく、コミュニティレベルでの対応が要求されるが、これに対する施策整備は急務である。特に認知症予防的な意味からも社会全体で、高齢者の社会参加や生き甲斐を創出することの可能な社会基盤を、と

りわけ独居高齢者に向けて、整備していく必要がある。

われわれが都市在住独居高齢者を対象に行った研究では、独居者の日常生活動作(ADL)は比較的保たれ、運動能力も高く維持されているが、生活全般の満足度が低く、潜在的に高い割合でうつ状態がみられた³⁾。また大都市近郊独居者についての研究では、外出頻度は比較的高く保持されていた。しかし近隣所には外出できるが、一人で遠出はしない者は、精神的身体的脆弱性があり、近隣閉じこもりとも呼べる状態で予防的支援の必要性が指摘された⁴⁾。さらには独居高齢者の生活空間狭小化が死亡に関連すると報告されている⁵⁾。このように様々な観点から独居高齢者の問題点が取り上げられているが、調べ得た範囲で認知症との関連での検討はない。

われわれは3年前から大分県宇佐市安心院町で主として認知症予防の観点からフィールドワークを実施している

⁶⁾。この研究活動では認知症早期発見のみならず、その後の治療をも行うための相談業務も取り入れている。その過程の中から、認知症発症独居高齢者への早急な取り組みと認知症予防対策立案の緊急性と重要性を実感した。今回の研究では安心院町安心院地区独居高齢者の悉皆調査により認知症疑いやADL障害とうつを有する住民の頻度を求め、行政への提言という意味合いを込めて検討した結果を報告する。

対象

安心院町安心院地区に居住する65歳以上高齢者のうち独居老人全員の139名を対象とし、非独居高齢者312名を対照群にした。

方法

平成16年度に公民館で、記憶、注意、言語、視空間認知と類推に着目した設

問から構成されている集団的認知機能検査ファイブ・コグ[®]を実施し、同時に手段的ADL[®](IADL:電話使用、買い物、会の世話係、交通手段、薬の管理、家計管理、申告書作成の7項目)とGeriatric Depression Scale (GDS)[®]を用いて評価を行った。公民館に来館できなかった独居者には訪問を行い、そこでの認知機能検査にはMMSEを用いた。統計学的検定には1検定と度数検定としてKolmogorov-Smirnovテストを用いた。この研究は福岡大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

結果

表1に対象者の背景と検査結果の平均値(標準偏差)と検定結果を示す。平成16年度に独居と登録されていた139名のうち、113名がこの研究に参加した(80%)。平均年齢は74.5歳で、男性21名、女性86名であった。非参加者は26名で検査拒否や入院中であ

表1. 対象者の背景、各検査の平均値(標準偏差)と統計学的解析

	独居者	非独居者	有意差
年齢(才)	74.5(6.4) n=113	74.3(6.3) n=312	
教育歴(年)	9.8(1.7) n=113	10.4(2.1) n=312	
ファイブ・コグ	1.1(1.5) n=79	1.1(1.3) n=312	
GDS	4.6(4.0) n=112	3.3(2.6) n=311	p<0.01
IADL	5.2(1.6) n=111	5.2(1.8) n=311	

ることが主な理由であった。非独居群は平均年齢74.3歳で男性105名、女性207名であった。教育歴は独居群は9.8年、非独居群が10.4年で有意差はなかった。

ファイブ・コグの成績

(表2、3、図1)

Age-associated Cognitive Decline

表2. 独居者のファイブ・コグ成績 (79名)

AACD数	男	女	計
0	6	39	45
1	1	11	12
2	1	8	9
3	0	7	7
4	1	5	6
5	0	0	0
計	9	70	79

表3. 非独居者のファイブ・コグ成績 (312名)

AACD数	男	女	計
0	45	92	137
1	33	49	82
2	11	40	51
3	8	15	23
4	4	8	12
5	4	3	7
計	105	207	312

(AACD) 0でない正常独居者は45名(男6、女39)であり、約57%であった。Mild Cognitive Impairment (MCI) を含む軽度の認知障害を疑わせる者(AACD数が1から2)は21名(27%)で、AACD数3以上認知症が強く疑われるは13人(16%)であった。非独居者群では正常者が137名(44%)、軽度認知障害が133名(44%)で、認知症疑いは42名(13%)

図1. 両群でのファイブ・コグの結果(A、B)とMMSEの得点を加味した結果(C)

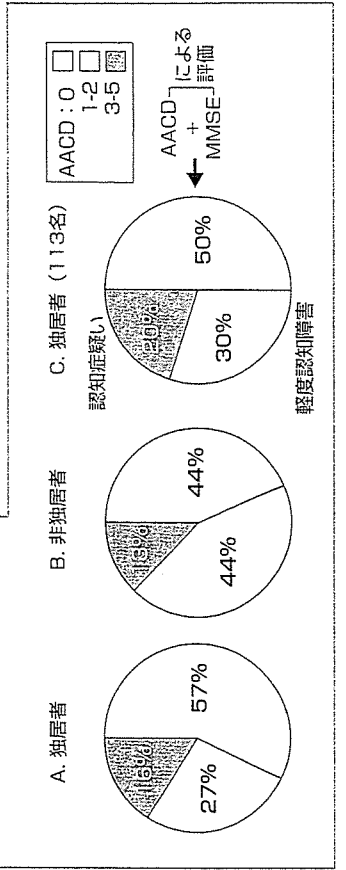


表4. 独居者のMMSE値 (34名)

点数	男	女	計
0-19	1	1	2
20-23	2	5	7
24-27	5	8	13
28-30	3	9	12
計	11	23	34

表5. 独居者のIADL値 (111名)

点数	男	女	計
0-3	1	18	19
4-6	10	47	57
7	8	27	35
計	19	92	111

表6. 非独居者のIADL値 (312名)

点数	男	女	計
0-3	10	50	60
4-6	37	101	138
7	58	56	114
計	105	207	312

表7. 独居者のGDS値 (112名)

点数	男	女	計
0-4(正常)	11	56	67
5-9(うつ疑)	6	21	27
10-15(うつ)	2	16	18
計	19	93	112

表8. 非独居者のGDS値 (312名)

点数	男	女	計
0-4	80	148	228
5-9	21	53	74
10-15	4	8	10
計	105	207	312

であった。度数検定では両群間には有意差は認めず、独居でも非独居でも認知障害の割合には差がないことが示された。

独居者におけるMMSEの成績

(表4)

正常は12名で、軽度障害が13名で認知症疑いが9名に認められた。

ファイブコグとMMSEの独居者群

の成績を合わせると113名中正常は57名(50%)、軽度障害は34名(30%)、認知症疑いが22名(20%)であった(図1)。実際には調査できなかった26名中7名が認知症に罹患しているとの報告もあり、これを加えると認知症疑いは29名(24%)になる。

IADL値

7項目のIADLについては、独居

者群の111人中35名(32%)は自立(7点)しており、57名(55%)が軽度障害(4-6点)があり、19名(13%)は高度に日常生活が障害されていた(3-4点)(表5)。非独居者群においては自立が114名(37%)、軽度障害が133名(44%)で高度障害が60名(19%)であった(表6)。両群間の平均値には有意差はなかった。またIADLの障害の程度ごとの度数に関して

も両群間で有意差を認めなかった。

GDS値

独居者の112名のうち、うつでない者は67名(59%)で、うつの疑いは27名(24%)、うつは18名(17%)であった(表7)。一方非独居者では、312名中それぞれ228名(70%)、74名(24%)と10名(3%)であった(表8)。うつは明らかに独居群に多く、度数検定でも同様の結果であった。また認知症疑いではうつが2名、軽度認知障害では9名で認知障害がない者では7名がうつであった。

考察

この検討の結果、安心院地区の調査に協力していただいた多くの独居高齢者は非独居者と比べて、認知機能やADLでは差はなく、一方でうつの頻度は高かった。この結果はわれわれが4年前に福岡市で行った独居高齢者調

しかしながら軽度認知障害を有する独居高齢者の参加が得られず、より一層の情宣活動が求められている。地域住民の追跡調査を行ったNishiguchiらは地区組織の会員であったり、協会の行事に参加したり、老人センターを訪問するなどの社会統合の高い行動をすることが認知機能低下を予防できる可能性を示している。また渡辺らは社会交流のないことが要介護移行により強く関連すると報告した。われわれが提唱している健康クラブ活動は、認知症患者が通所リハビリとして行っているような受け身の活動でなく、参加者一人ひとりの企画力の集積によって創造されたもので、かつ社会的意味合いを保持した活動である。独居高齢者にも積極的に参加しやすい仕組み作りが今

と一致する。今回の認知症に関する調査は一次調査のみで、詳細な二次調査での検討がなされていないため、正確な頻度とはいえない。またうつは認知症疑い例のうち2名に認められ、うつが認知症類似状態を引き起こしている可能性もある。

両群とも100%の住民調査ではないため明確には指摘できないが、非独居者群との比較を調査不参加例まで含めたとするとうつは独居者群で24%に対し、非独居では13%と明らかに認知症疑いの割合が独居群で高頻度であり、独居という環境が認知症を生じやすいという可能性も考えられる。この点と関連して注目すべきは、独居群では日常生活遂行能力のみでなく認知機能も十分保たれている元氣高齢者が多い一方で、中間的な軽度の認知障害者が少ない傾向がみられたことである。この事実は、軽度障害から明らかな認知障害への移行を、独居環境が早めた結果を意味しているのかもしれない。

うつはアルツハイマー病の危険因子であり、非独居群に比べて明らかに高頻度である独居者にみられたうつやうつ状態に薬物療法などで介入していく必要性と重要性が改めて認識された。独居者は家庭内支援がないために身体的な障害で容易に生活空間の狭小化がもたらせられ、対人的接触頻度はより少なくなり、このような面からも認知障害を引き起こしやすくと考えられる。

安心院町では認知症調査研究が3年前から始まり、AD前状態も考えられるMCI状態の65歳以上住民の頻度は約5%であった。すなわち約3000人いる高齢者のうち150人が記憶障害を有するMCIと推定される。問題は認知症への移行阻止であり、福岡大学第五内科と町の健康福祉科スタッフが介入する健康クラブ活動が25名の参加者で、1年前から始まった。内容は認知リハビリテーションと運動療法であり、その成果は別誌で報告する。

後必要であろうし、認知症予防に貢献し、それらは行政・住民・大学一体となって作り上げられるべきだろう。

まとめ

安心院町独居高齢者は全般的にうつ傾向が強く、統計学的には有意ではないが、認知症疑いの割合も高い傾向

にあった。認知症予防の観点から積極的なうつの治療と見守りと予防介入事業(安心院町での健康クラブへの参加など)が求められている。

本研究は厚生労働科学効果的医療技術の確立推進臨床研究事業の助成によって行なった。

参考文献

- 1) 杉澤秀博、高齢者における社会的統合と生命予後との関係、日本公衛誌、1994;41:131-139.
- 2) 中居蘭平、都市在住独居高齢者の生活機能の評価、厚生科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)平成13年度総括・分担報告書、2002;51-56.
- 3) 渡辺美鈴、他、ひとりで遠出できないとする高齢者の背景要因：大都市近郊に独居する自立前高齢者における調査、日本公衛誌、2004;51:854-861.
- 4) 安村誠司、閉じこもり高齢者のスクリーニング尺度の作成と介入プログラムの開発。厚生労働科学研究費補助金 長寿科学総合研究事業報告書、2003;5-12.
- 5) 杉村美佳、他、痴呆の早期発見・早期予防を目的とした安心院プロジェクト、地域保健、2004;35:43-51.
- 6) 根本清貴、他、軽度認知機能障害の脳血流および形態変化—茨城県利根町における横断研究—、Dementia Japan, 2004;18:263-273.
- 7) Lawton MP, the Philadelphia Geriatric Center Morale Scale-A revision, J Gerontol, 1975;1:85-89.
- 8) Yasavage JA, Geriatric Depression Scale, Psychopharmacol Bull, 1988;24:709-711.
- 9) Levy R., Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. Int Psychogeriatr, 1994;6:63-68.
- 10) Petersen RC et al., Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol, 1999;56:303-308.
- 11) Fratiglioni L et al., Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. Lancet, 2000;355:1315-1319.
- 12) 矢野直美、認知症的アプローチによるアルツハイマー病の予防、Cognition and Dementia, 2003;2:52-57.
- 13) Zunzunegui MV et al., Social networks, social integration, and social engagement determine cognitive decline in community-dwelling Spanish older adults, J Gerontol: Social Science, 2003;58B:s93-s100.
- 14) 渡辺美鈴、他、自立生活の在宅高齢者の閉じこもりによる要介護の発生状況について、日老医誌、2005;42:99-105.

特集 プリオン病 update

プリオン病の治療*

—キナクリン・キニーネ治療—

● 田中美紀** / 坪井義夫** / 山田達夫**

Key Words : quinacrine, quinine, The PRION-1 trial, prion disease, Creutzfeldt-Jakob disease

はじめに

Creutzfeldt-Jakob病(CJD)に代表されるプリオン病は、いったん発症すると進行性で致死的な神経変性疾患群であり、対症療法以外に有効な治療法はまったく確立されていない。プリオン病はその原因別分類から、①原因不明の孤発性CJD(sporadic CJD : sCJD)、②感染性CJD ; 牛海綿状脳症(bovine spongiform encephalopathy : BSE)の関与が疑われる変異型CJD(variant CJD : vCJD)、汚染硬膜移植など、医療行為が原因とされる医原性CJDを含む、③遺伝性プリオン病 ; 家族性CJD, Gerstmann-Sträussler-Scheinker(GSS)症候群, 致死性家族性不眠症(fatal familial insomnia : FFI)に分類される。発症機序としては、正常脳細胞にも存在する正常型プリオン蛋白(PrP^C)が、なんらかの原因で蛋白高次構造の変化を起こし、病原性をもつプロテアーゼ抵抗性の感染型プリオン蛋白(PrP^{Sc})となり、それらが中枢神経へ蓄積することによって、もしくはPrP^{Sc}が正常脳細胞に感染することによって生じる機序がもっとも考えられている。このプリオン蛋白病原説は、1982年にPrusinerらが本疾患の原因物質としての感染性蛋白質の概念を発表して以来、一般に考えられている¹⁾。これまでに

PrP^CからPrP^{Sc}への構造変化もしくは蓄積を阻害する化学物質を検索するため、さまざまな基礎研究が成されてきた。さらに、1986年にBSEが英国で初めて確認され、1996年にvCJDの発生が報告されてからは、世界的な問題として早急な治療法の発見が急務と考えられ、その研究速度は加速した。その結果、現在までに抗プリオン効果を有する数十種類の化合物が報告されている。そのうちキナクリン(quinacrine)は、2000年から2001年にかけて、*in vitro*でPrP^CからPrP^{Sc}への転換やPrP^{Sc}の蓄積を阻害する効果があることが報告された²⁾³⁾。同剤は、当時本疾患への効果を期待し得る治療が皆無であったという点や、長年マラリアの治療薬として使用されてきた歴史から、安全性が確立している薬剤であり、さらに血液脳関門の通過も良好であるという利点から、その類似の作用をもつキニーネ(quinine)とともに臨床応用されるに至った。本稿では、キナクリン・キニーネ治療の本邦および海外での実施状況ならびにCJD治療の今後の展望について、最近の知見を混えて概説する。

本邦のキナクリン治療の実施状況

1. 対象・方法

われわれは2003年12月、厚生労働科学研究費の補助を得て施行されたCJD治療研究の一環として、「クロイツフェルト・ヤコブ病患者における

* Quinacrine treatment for prion disease : Review.

** Miki TANAKA, M.D., Yoshio TSUBOI, M.D. & Tatsuo YAMADA, M.D.: 福岡大学医学部神経内科〔〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈7-45-1〕; Department of Neurology, Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka 814-0180, Japan.