

留置手術は福岡大学脳神経外科により、福岡大学手術室にて行われた。PPS 薬剤注入、薬剤効果の評価、副作用の有無は福岡大学病院神経内科病棟にて原則的に行われたが、一定期間の後、紹介病院にて、その後の経過観察を行った。PPS 脳室内投与用の製剤化と、PPS 髄液中濃度測定は福岡大学薬学部薬学疾患管理学教室で行われた。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、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する。出血等の合併症がなければ術後 8 日目より 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。最終維持濃度は 120 $\mu$ g/kg/day とし、4 週間毎に腹部皮下の微量注入器具中に、経皮的に薬液を交換充填する。

### (倫理面の配慮)

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た。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し、対象患者のプライバシー保護には十全の配慮を行われた。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ことを原則とし、患者の個人情報については慎重に対応した。

### C. 研究結果

これまでに 11 例のプリオン病患者に対して施行された (表)。この 11 例において、治療前後の神経学的評価、日常生活動作、同治療に関連した可能性のある副作用を検討した。病型は孤発性 CJD 6 例、硬膜移植後医原性

表. PPS 脳室内持続投与法を施行した 11 例

| No | Age at surgery | Sex | Diagnosis    | Date of Surgery | PPS dose ( $\mu$ g/kg/day) | Survival from the surgery (M) | mRS at Surgery | mRS at Present |
|----|----------------|-----|--------------|-----------------|----------------------------|-------------------------------|----------------|----------------|
| 1  | 67             | F   | sCJD         | 2004/11/16      | 120                        | 17*                           | 5              | 6              |
| 2  | 73             | F   | sCJD         | 2005/3/1        | 120                        | 20*                           | 4              | 6              |
| 3  | 68             | F   | sCJD (MM2)   | 2005/6/2        | 120                        | 31                            | 3              | 5              |
| 4  | 64             | F   | fCJD (V180I) | 2005/6/21       | 120                        | 31                            | 3              | 4              |
| 5  | 64             | F   | sCJD         | 2005/11/14      | 120                        | 26                            | 5              | 5              |
| 6  | 55             | M   | iCJD         | 2006/3/13       | 120                        | 4*                            | 4              | 6              |
| 7  | 66             | M   | iCJD         | 2006/6/12       | 120                        | 9*                            | 4              | 6              |
| 8  | 69             | F   | GSS (P102L)  | 2006/8/2        | 120                        | 14*                           | 2              | 6              |
| 9  | 73             | F   | fCJD (V180I) | 2006/10/15      | 120                        | 15                            | 2              | 4              |
| 10 | 68             | M   | sCJD         | 2007/3/7        | 120                        | 10                            | 2              | 5              |
| 11 | 39             | F   | sCJD         | 2007/4/3        | 120                        | 9                             | 4              | 4              |

\*: dead

表. PPS 脳室内持続投与法施行例にみられた副作用

| 副作用       | 出現例 (出現率) |
|-----------|-----------|
| 硬膜下水腫     | 10 (91%)  |
| 硬膜下血腫     | 2 (18%)   |
| Seizure   | 1 (9%)    |
| 脳質内出血     | 3 (27%)   |
| 出血傾向、凝固異常 | 0         |

CJD が 2 例、家族性 CJD (GSS 1 例を含む) が 3 例であった。治療開始からの経過は 9 ヶ月から 31 ヶ月で、PPS 注入濃度は 120 µg/kg/day とした。治療前の modified Rankin Scale は平均 3.5 (2-5) で、現在は平均 5.2 (4-6) で症状の進行がみられた。11 例中 5 例が死亡し、治療から平均 12.8 (4-20) ヶ月であった。周術期において問題は生じなかったが、手術後 3 ヶ月以降に 11 例中 10 例にさまざまな程度の硬膜下水腫が認められた。痙攣発作が 1 例において認められ、PPS に関連したと思われる血液データ (血算、生化学、凝固能) の異常は認められなかった。

#### D. 考察

高率に出現する硬膜下水腫以外には PPS 脳室内持続投与法のプロトコールは現在のところ、全例比較的安全に行われている。硬膜下水腫も神経症状を悪化させるものではなく、脳萎縮に伴う脳脊髄液の硬膜下への漏出と考えられる。治療のエントリーは終了しているがその後の治療、臨床評価は継続しておこなわれている。欧州で行われた治療結果との共同の研究も進んでおり、英国での変異型 CJD 中心の症例における治療研究ともあわせて検討を進めてゆきたい。今後も経過の注意観察、解析を継続することで、生命予後改善効果を明らかにすることと、副作用の問題点を解決する方法を検討する必要があると思われる。本研究に使用する PPS は、動物実験において抗プリオン効果が確認されており、他の疾患に使用された歴史を有し、副作用もよく検討されている薬剤である。しかし、プリオン病患者に対して脳室内に持続投与の試みは、これまでに行われていないはじめての検討となる。脳血液関門を通過しない薬剤の中枢内への投与法としての意味と、プリオン病に対する臨床効果の 2 つの意味がある。本研究の成果はプリオン病患者の生命予後改善だけでなく、プリオン蛋白遺伝子変異キャリアーやヒ

ト死体由来硬膜移植歴のある者のような危険因子の保因者がプリオン病を発症するのを予防する医療手段としても発展することが期待される。

現在福岡大学で作成した PPS 脳室内持続投与法プロトコールは、長期の治療にも耐える安全性が確認されたが、その効果に関して、今後も各種の評価法を用いて検討する必要がある。また PPS の濃度が 120 µg/kg/day としているが、この濃度で、血算、生化学、凝固検査上の異常は認められない。今後は安全域を考えた治療濃度設定をさらに検討する必要がある。

CJD は稀な神経難病でその発病率は年間 100 万人に約 1 人であるが、不幸にも本邦では多数のヒト死体由来乾燥硬膜移植後の CJD 患者がいまだ発生しており、潜在的に発症の危険を有する硬膜移植患者も存在する。英国において多発した vCJD の脅威は本邦においても 1 例目の発生が確認されている。このような状況にあり本研究の成果であるプリオン病の治療法の確立は、患者や保因者個人にとっての利益となるだけでなく、新たな医原性疾患発生の可能性を抑えることに寄与するものと考えられる。

#### E. 結論

プリオン病治療法の開発において、PPS 脳室内持続投与法は脳血液関門を通過しない薬剤の中枢内への投与法として比較的安全で、有用であることが確認された。しかし、まだプリオン病に対する臨床効果は明かではなく、この証明は症例数が少なく、未治療例を対照とする点で統計学的に有意差を出すことが困難である。しかし、患者の生存期間や、無動無言になるまでの期間などを指標に、今後解析が必要である。また同時に、剖検例における、異常プリオン蛋白の蓄積が抑制されているかどうかの評価も重要と思われる。

## [参考文献]

1. Rainov NG, Tsuboi Y, Krolak-Salmon P, Vighetto A, Doh-Ura K. Experimental treatments for human transmissible spongiform encephalopathies: is there a role for pentosan polysulfate? *Expert Opin Biol Ther.* 2007; 7: 713-726.
2. Parry A, Baker I, Stacey R, Wimalaratna S. Long term survival in a patient with variant Creutzfeldt-Jakob disease treated with intraventricular pentosan polysulphate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 733-734.
3. Whittle IR, Knight RS, Will RG. Unsuccessful intraventricular pentosan polysulphate treatment of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurochir (Wien)* . 2006; 148: 677-679.
4. Todd NV, Morrow J, Doh-ura K, Dealler S, O'Hare S, Farling P, Duddy M, Rainov NG. Cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate in human variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Infect* 2005; 50: 394-396.

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表（2007/4/1～2008/3/31 発表）

### 1. 論文発表

1. 坪井義夫, 山田達夫. プリオン病. 検査と技術. 2007, 35 (5) : 426-430
2. 坪井義夫, 山田達夫. 特集 治療の最前線 (7) : 脳の感染症 クロイツフェルト・ヤコブ病. *Brain Medical* 2007; 19 (3) : 73-78.
3. 山田達夫, 坪井義夫. Creutzfeldt-Jakob 病の治療 : 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

室内持続投与療法の効果、および安全性に関する検討. 厚生労働科学研究費補助金難治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症に関する調査研究」班. 平成 18 年度総括・分担研究報告書 2007: 173-176.

## 2. 学会発表

1. 坪井義夫, 堂浦克美, 山田達夫. プリオン病に対するペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法の副作用. 第 48 回日本神経学会総会, 名古屋, 2007, 5.16-18.
2. 寺田達弘, 小尾智一, 杉浦 明, 山崎公也, 溝口功一, 齋藤祐子, 村山繁雄, 坪井義夫, 山田達夫, 北本哲之. ペントサン治療後の Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) の 1 例. 2007 年プリオン研究会. 津南, 2007, 8.25-26.
3. 坪井義夫, 山田達夫, 堂浦克美. ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法の臨床研究-11 例の臨床経過と問題点. 2007 年プリオン研究会. 津南, 2007. 8.25-26.
4. 坪井義夫. ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与の治療評価. 国際ヤコブデー東京相談会. 東京弁護士会館, 2007.11.12.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

## プリオン病に対するアミロイド PET による PrP<sup>Sc</sup> 検出の試み

研究協力者：志賀 裕正 仙台富沢病院内科、国立病院機構宮城病院神経内科  
分担研究者：堂浦 克美 東北大学院医学系研究科プリオン蛋白分子解析分野  
研究協力者：坪井 義夫 福岡大学第 5 内科  
研究協力者：工藤 幸司 東北大学先進医工学高度情報通信分野  
研究協力者：岡村 信行 東北大学大学院医学系研究科機能薬理  
主任研究者：水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学

### 研究要旨

プリオン病患者の脳内に蓄積する PrP<sup>Sc</sup> がアミロイド構造を持つことから、アミロイドと特異的に結合する PET プローブ[11C]BF-227 を用いて PET 検査を行い、プリオン病患者脳内に蓄積する PrP<sup>Sc</sup> 検出を試みた。今年度の対象は孤発性 CJD、GSS 各 1 例で、昨年度施行した CJD、GSS 各 1 例と比較検討した。孤発性 CJD では、昨年度の症例は大脳皮質、視床、小脳で正常対象者と比較して[11C]BF-227 の取り込みが亢進していた。今年度の症例では小脳での取り込み亢進は認めず大脳皮質、視床で取り込み亢進を認めた。CJD の進行度はほぼ一致しており進行度による相違とはおもえなかった。GSS 症例では、正常対象者と比較して昨年度の症例では大脳皮質、小脳で取り込み亢進を認め、本年度の症例では大脳皮質、視床で取り込み亢進を認めた。まだ被験症例数が少なく、結論をだすまでには至っていないが、プリオン病患者での[11C]BF-227 の取り込み亢進は PrP<sup>Sc</sup> 沈着を検出している可能性がある。

### A. 研究目的

現在プリオン病の確定診断には病理検査が必須である。MRI を含む画像検査、脳波検査が診断に有用であることが報告されているが、類似の所見を呈する疾患があり診断を確定できるわけではない。プリオン病の治療研究を行うためには、より早期に診断を確定する必要がある。プリオン病生前確定診断法開発のため、アミロイド構造を有する異常型プリオン蛋白の脳内蓄積を PET 検査により検出可能かどうかを検証した。

### B. 研究方法

東北大にて開発された PET で利用可能な、アミロイドと特異的に結合するプローブ

[11C]BF-227 を用いて 2 名のプリオン病患者（孤発性 Creutzfeldt-Jakob: CJD 1 名、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病: GSS 1 名）に PET 検査を行い、[11C]BF-227 取り込み状況を検討した。昨年度に施行した孤発性 CJD 1 名、GSS 1 名の結果と比較検討した。昨年度、今年度の 2 名の孤発性 CJD 患者は検査時にはほぼ無動性無言状態であり、2 名の GSS 患者は歩行時にふらつきはあるものの独歩が可能であるが昨年度の患者には軽度の認知機能障害を認め、今年度の患者には認知機能障害を認めなかった。

### （倫理面への配慮）

本研究は東北大学医学部倫理委員会の承

認を得て行い、対象患者個人が特定できないように配慮した。

### C. 研究結果及び考察

孤発性 CJD では昨年度の症例では大脳皮質、視床、小脳で正常対象者と比較して [11C]BF-227 の取り込みが亢進していたが (図 A)、本年度の症例では小脳での取り込み亢進は認めず大脳皮質、視床で取り込み亢進を認めた (図 B)。CJD の進行度はほぼ一致していたので進行度による相違とは思えなかった。

GSS では正常対象者と比較して昨年度の症例では大脳皮質、小脳で取り込み亢進を認めたが (図 C)、本年度の症例では大脳皮質、視床で取り込み亢進を認めた (図 D)。昨年度の症例の方が軽度の認知機能障害を認め、GSS 病期としてはやや進行していたが、両症例の結果の相違の原因はまだ明らかでない。

### D. 考察

昨年度の症例と比較して CJD、GSS とも今年度は小脳での取り込み亢進を認めなかった。症例毎の違いの可能性もあり、今後症例数を重ねて検討しなければならない。

CJD、GSS ともに大脳皮質で取り込みが亢進していたことは重要な PrP<sup>Sc</sup> 沈着を反映しているものと考えた。[11C]BF-227 はプリオン病との鑑別診断として重要なアルツハイマー病患者でも大脳皮質での取り込みが亢進しており、このため [11C]BF-227 を用いた PET 検査単独での確定診断は困難かもしれない。しかし MRI などの画像検査、髄液検査と合わせて行うことでプリオン病生前確定診断が可能になりうると思われた。

### E. 結論

検査症例数が少なく、結論を出すまでにはいたらないが、プリオン病患者での [11C]BF-227 の取り込み亢進は PrP<sup>Sc</sup> 沈着を検出

している可能性があり、生前確定診断に寄与する可能性がある。

### [参考文献]

1. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-jakob disease. *Neurology* 2004; 63: 443-449.
2. Ishikawa K, Doh-ura K, Kudo Y, et al. Amyloid imaging probes are useful for detection of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathy. *J Genral Viology* 2004; 85: 1785-1790.
3. Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 2006; 1-17.

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, et al. Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitution. *J Neurol* 2007; 254: 1509-1517.
2. Shiga Y. Imaging. In: *Handbook of human prion diseases*. Monaco S, Zanusso G, Gambetti P ed. (in press)
3. 志賀裕正. 臨床的特徴と検査所見. *日本臨床* 2007; 65: 1407-1415.

#### 2. 学会発表

1. Shiga Y, Kitamoto T, Yamada M, et al. Japanese genetic transmissible spongiform encephalopathy: comparison with European subtypes. *The 59<sup>th</sup>*

annual meeting of the American Academy of Neurology. Boston, Apr 28 – May 5, 2007.

2. Shiga Y. Spongiform changes cause high intensity lesions in diffusion-weighted MRI. PRION 2007. Edinburgh, Sep 26-28, 2007.
3. 志賀裕正, 佐藤 滋, 遠藤 実, 他. 宮城県内発症の Creutzfeldt-Jakob 病に関する疫学調査. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 2007.5.16 – 18.
4. 志賀裕正, 北本哲之, 森若文雄, 他. 日本の遺伝性プリオン病－欧州症例との相違. 2007 年プリオン研究会. 津南,

2007.8.25-26.

5. 志賀裕正. 日本のプリオン病の現状－サーベイランス調査から. 第 17 回東北老年期痴呆研究会. 仙台, 2007.11.10.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

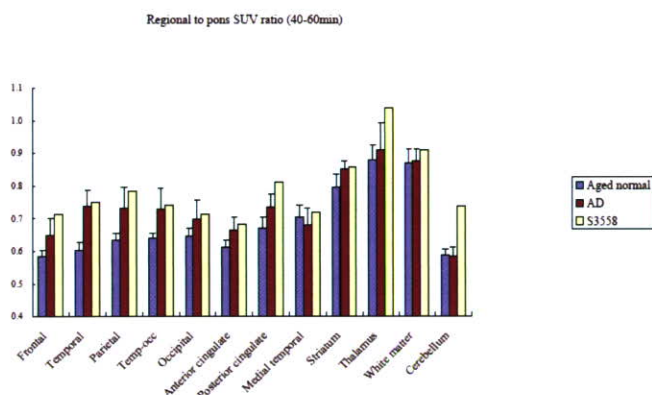
特になし

##### 2. 実用新案登録

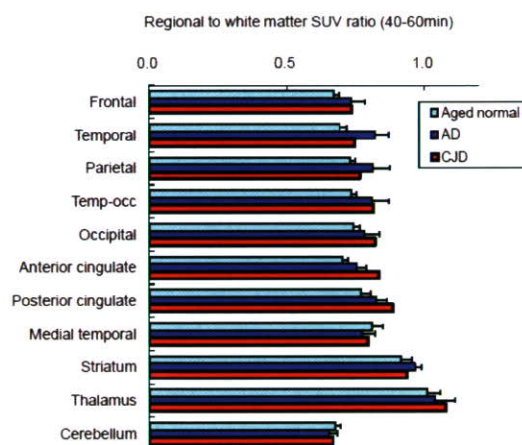
特になし

##### 3. その他

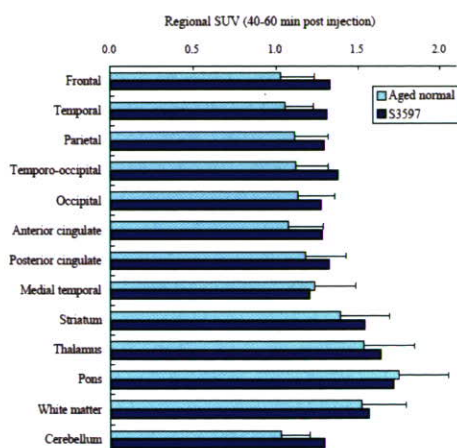
特になし



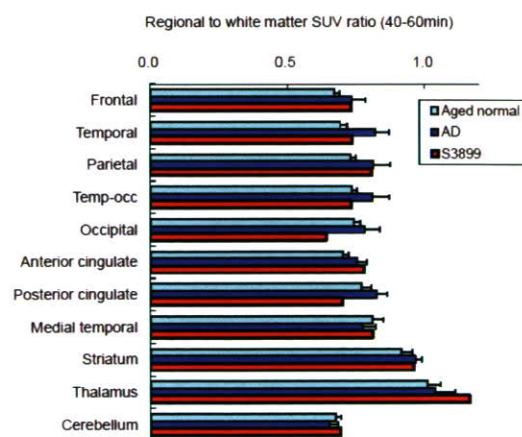
A : 昨年度の CJD 症例



B : 今年度の CJD 症例



C : 昨年度の GSS 症例



D : 今年度の GSS 症例

図. [11C]BF-227 を用いたアミロイド PET の結果

## 末梢投与型プリオン病治療予防薬の開発に関する研究

分担研究者：堂浦 克美 東北大学大学院医学系研究科プリオン蛋白分子解析分野  
研究協力者：川崎 ゆり 東北大学大学院医学系研究科プリオン蛋白分子解析分野  
研究協力者：照屋 健太 東北大学大学院医学系研究科プリオン蛋白分子解析分野  
研究協力者：逆瀬川裕二 東北大学大学院医学系研究科プリオン蛋白分子解析分野  
研究協力者：川越 敬一 第一製薬東京研究開発センター  
研究協力者：陳忠 正 第一製薬東京研究開発センター

### 研究要旨

脳内感染マウスにおいて経口投与で治療効果を認めたアミロイド親和性化合物 **CompB** について、その効果についてさらに解析を進めた。本化合物のプリオン株依存的な治療効果は、二糖鎖優位型パターンを示すプリオンに対して本化合物が効きにくいことに起因しており、**CompB** 投与中に **CompB** 耐性プリオンが生じてくる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

昨年度までのアミロイド親和性化合物 **CompB** に関する研究成果のうち、プリオン株依存的な治療効果や **CompB** 投与マウス脳の感染力価低下について、最終年度としてこれらの機序を明らかにするため、他の動物種での確認実験、ウエスタンブロット法と免疫組織化学法での解析を行った。

### B. 研究方法

プリオン株依存性確認実験： 263K プリオンの宿主であるシリアンハムスターに、263K プリオンを脳内感染させ、**Comp B** を粉末餌に混ぜて投与を行い、脳内感染から発病末期までの潜伏期間について観察した。

ウエスタンブロット解析： RML プリオン脳内感染 Tga20 マウスに **Comp B** を粉末餌に混ぜて投与を行い、一定の期間飼育した後、安楽死させて脳を取り出し、半脳より異常型プリオン蛋白をウエスタンブロット法で検出した。**Comp B** 非投与群を対照とした。

なお、これらのマウスは昨年度報告した感染力価をバイオアッセイで解析したものと一部は同一である。

免疫組織化学解析： ウエスタンブロット解析したマウスの残りの半脳をホルマリン固定し、異常プリオン蛋白沈着を抗プリオン蛋白を用いた免疫組織化学で検出した。また、神経変性の程度を GFAP に対する免疫組織化学で解析した。

### (倫理面への配慮)

動物実験は東北大学医学系研究科動物実験委員会の許可を受け、東北大学動物実験指針を遵守して行った。

### C. 研究結果

プリオン株依存性確認実験： 昨年度までに **CompB** の治療効果は、プリオン持続感染細胞を用いたアッセイにおいても疾患動物を用いたアッセイにおいても、矛盾することなくプリオン株に依存していることを報告

した。すなわち、RMLプリオンがCompBに最も感受性が高く（高用量投与で約2.5倍に潜伏期間延長）、Fukuoka-1プリオンと22Lプリオンはそれより劣っており、263Kプリオンに対して効果は乏しかった。本年度、263Kプリオンの宿主動物としてシリアンハムスターを用いてハムスター型プリオン蛋白発現マウスTg7で観察された結果が再現できるかどうかを検討した。その結果、263Kプリオン感染シリアンハムスターでもTg7と同様にCompBの効果は乏しいことが明らかとなった。

ウエスタンブロット解析： RMLプリオン脳内感染後同一時期で安楽死させたマウスを比較したところ、治療群では脳に沈着している異常型プリオン蛋白量は非治療群より減少していた。また、発病末期の状態のマウスで比較しても、治療群では脳に沈着している異常型プリオン蛋白量は非治療群より減少していた。

一方、異常型プリオン蛋白の糖鎖パターンを解析したところ、非治療群の脳内では一糖鎖優位パターンであるのに対して治療群の脳内では全て二糖鎖優位パターンであることが判明した。また、検討したプリオン株は263Kプリオン以外は全て一糖鎖優位パターンで、263Kプリオンのみが2糖鎖優位パターンを示した。

免疫組織化学解析： 免疫組織化学的解析の結果はウエスタンブロット解析の結果と矛盾しなかった。すなわちRMLプリオン脳内感染後同一時期で安楽死させたマウスを比較したところ、治療群の脳では異常プリオン蛋白沈着の程度は非治療群よりもはるかに軽く、GFAP免疫染色で検出される神経変性の程度も極めて軽かった。また、発病末期の状態のマウスで比較しても、治療群の脳では異常なプリオン蛋白沈着の程度は非治療群よりも軽かったが、GFAP染色像の程度に明らかな差は観察されなかった。治療群と非治療群の間

で、異常プリオン蛋白沈着のパターンや分布に明らかな違いは指摘できなかった。

#### D. 考察

最終年度の研究で、CompBのプリオン株依存性を改めて263Kプリオンにおいて確認できた。すなわち、263Kプリオンに対するCompBの作用効果が乏しい原因は、感染している宿主側にあるのではなく、263Kプリオンそのものにあることが確認された。一方、ウエスタンブロット解析より、治療を継続しているにもかかわらず治療マウスの脳内では元々感染させたプリオンと異なる二糖鎖優位パターンを示す異常型プリオン蛋白が観察されたことや、CompBの治療効果が乏しい263Kプリオンが二糖鎖優位パターンを示すことより、二糖鎖優位パターンを示すプリオンはCompBに対して抵抗性を示すことが示唆された。病末期であるにもかかわらず非治療群と比較して治療群では脳の感染性が低下していた昨年度の結果や本年度のウエスタンブロット解析や免疫組織化学解析の結果は、矛盾するものではなく、これらを総合的に評価すると治療群の脳内では感染させたプリオンと性状の異なるプリオンが増殖していた可能性が考えられる。このことは、細菌やウイルスですでに明らかにされている抗生剤耐性菌や化学療法剤耐性ウイルスと同じ現象が、プリオンにおいても生じ得ることを示唆している。

CompBがなぜ二糖鎖優位パターンを示すプリオンに効果が乏しいのか、その機序解明は今後の課題である。また、CompBの実用化には毒性や物性の改善による最適化が必要であるものの、これまでに経口投与でプリオン病の予防や治療が行える化合物は発見されていないことより、CompBの発見はプリオン病の化学療法剤開発において大きな励みとなるものである。



## E. 結論

経口投与で著明にプリオン病の発症を遅らせるアミロイド親和性化合物 CompB が、プリオン株依存的な治療効果を発揮し、投与中に化合物に耐性なプリオンが生じてくる可能性を示唆した。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, Kanno S, Nakashima I, Sato S, Fujihara K, Takata H, Nobukuni K, Kuroda S, Takano H, Umeda Y, Konno H, Nagasato K, Satoh A, Matsuda Y, Hidaka M, Takahashi H, Sano Y, Kim K, Konishi T, Doh-Ura K, Sato T, Sasaki K, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Itoyama Y. Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitution. *J Neurol* 2007. (in press)
2. Kawasaki Y, Kawagoe K, Chen CJ, Teruya K, Sakasegawa Y, Doh-Ura K. Orally administered amyloidophilic compound is effective in prolonging the incubation periods of animals cerebrally infected with prion diseases in a prion strain-dependent manner. *J Virol* 2007; 81 (23) :12889-12898.
3. Hao HP, Doh-Ura K, Nakanishi H. Impairment of microglial responses to facial nerve axotomy in cathepsin S-deficient mice. *J Neurosci Res* 2007; 85 (10) :2196-2206.
4. Doh-Ura K, Kuge T, Uomoto M, Nishizawa K, Kawasaki Y, Iha M. Prophylactic effect of dietary seaweed Fucoïdan against enteral prion infection. *Antimicrob. Agents Chemother* 2007; 51 (6) :2274-2277.
5. Doh-ura K, Tamura K, Karube Y, Naito M, Tsuruo T, Kataoka Y. Chelating compound, chrysoïdine, is more effective in both antiprion activity and brain endothelial permeability than quinacrine. *Cell Mol Neurobiol* 2007; 27 (3) :303-316.
6. 堂浦克美. 神経感染症の治療の進歩と将来の展望 プリオン病への治療アプローチ. *神経治療学* 2007; 24 (3) :280.
7. 逆瀬川裕二, 堂浦克美. プリオン病の診断支援・治療への試み. *日本臨床* 2007; 65 (8) :1417-1422.
8. 逆瀬川裕二, 堂浦克美. プリオン病の分子標的治療. *神経研究の進歩* 2007; 59 (4) :405-414.

### 2. 学会発表

1. Doh-ura K. Amyloidophilic chemicals for therapeutics of prion diseases. CJD2007, Vancouver, Nov 5-6, 2007.
2. Teruya K, Yamada Y, Nishimura T, Suda Y, Doh-ura K. Characterization of the interaction between prion protein and heparin. Prion2007, Edinburgh, Sep 26-28, 2007.
3. Kimura T, Ishikawa K, Nishimura Y, Schatzl HM, Doh-ura K. Screening for endogenous factors involved in the formation of protease resistant prion protein. Prion2007, Edinburgh, Sep 26-28, 2007.
4. Sakasegawa Y, Hachiya NS, Kaneko K, Doh-ura K. HSP90 family proteins modify the conformation of copper-loaded prion protein in a nucleotide-dependent manner. Prion

- 2007, Edinburgh, Sep 26-28, 2007.
5. Doh-ura K. Development of potential therapeutics for prion diseases. CJD Foundation Family Conference, Washington DC, July 6-9, 2007
  6. 堂浦克美. ヤコブ病克服プロジェクトの成果と残されている課題—治療・発症機序研究.食と医療の安全に関する市民講座「プリオンから見た食の安全と医療の安全:プリオンはもう怖くないの? ウシ海綿状脳症 (BSE) とヤコブ病 (CJD)」, 東京, 2007.12.16.
  7. 堂浦克美. プリオン病—診断・治療研究の最近の進歩と課題—. 第 12 回 SRL 感染症フォーラム, 東京, 2007.12.15.
  8. 篠原正将, 海野昌喜, 照屋健太, 酒井隆一, 堂浦克美, 佐々木 誠, 齋藤正男. ヒト由来のグルタミン酸受容体 GluR5 リガンド結合部位の結晶構造解析. 第 80 回日本生化学会大会, 横浜, 2007.12.11-15.
  9. 照屋健太, 山田有希, 西澤桂子, 堂浦克美. C 末端をコレステロールで修飾した蛋白質の半合成と細胞膜への結合. 第 44 回ペプチド討論会. 富山市. 2007.11.7-9.
  10. 堂浦克美. プリオン病の治療の試み. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 2007.10.21-23.
  11. 木村朋寛, 石川謙介, 西村有起, Schatzl HM, 堂浦克美. プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白産生に関与する内因性因子のスクリーニング. 2007 年プリオン研究会, 津南, 2007.8.25-26.
  12. Sakasegawa Y, Hachiya NS, Kaneko K, Doh-ura K. The C-terminal chaperone domain of heat shock protein 90 kDa is responsible for the conformational modification of copper-loaded recombinant prion protein. 2007 年プリオン研究会. 津南, 2007.8.25-26.
  13. 篠原正将, 海野昌喜, 照屋健太, 酒井隆一, 堂浦克美, 佐々木 誠, 齋藤正男. ヒト由来のグルタミン酸受容体 GluR5 リガンド結合部位の結晶構造解析. 第 22 回生体機能関連化学シンポジウム「若手フォーラム」, 仙台, 2007.9.28-29.
  14. 照屋健太, 山田有希, 隅田泰生, 堂浦克美. ヘパリンとプリオン蛋白質相互作用のキャラクタリゼーション. 2007 年プリオン研究会, 津南, 2007.8.25-26.
  15. 濱中大一, 堂浦克美. 抗プリオン活性を持つ担子菌成分に関する研究. 2007 年プリオン研究会, 津南, 2007.8.25-26.
  16. 坪井義夫, 山田達夫, 堂浦克美. ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法の臨床研究—11 例の臨床経過と問題点. 2007 年プリオン研究会. 津南, 2007.8.25-26.
  17. 末吉 真, 樋口隆一, 堂浦克美, 宮本智文. フェオフィチン類の異常型プリオンタンパク質産生阻害機構の解明. 2007 年プリオン研究会. 津南, 2007.8.25-26.
  18. 川崎ゆり, 河原佐智代, 宮澤正顕, 堂浦克美. 末梢で異常型プリオン蛋白の形成に関与するリンパ球サブセット. 2007 年プリオン研究会. 津南, 2007.8.25-26.
  19. 野村幸子, 宮庄 拓, 戸邊美智子, 志賀康弘, 前田尚之, 堂浦克美, 横田 博. ウシ海綿状脳症罹患牛血清に検出されたグリア線維性酸性蛋白質に対する自己抗体. 2007 年プリオン研究会. 津南, 2007.8.25-26.
  20. 堂浦克美: プリオン病への治療アプローチ. 第 25 回日本神経治療学会総会, 仙台, 2007 年 6 月 21 日, 22 日
  21. 照屋健太, 魚本 幸, 藤田智司, 堂浦克美. プリオン感染細胞からの迅速な PrPres 回収法. 第 7 回日本蛋白質科学会年会. 仙台, 2007.5.24-26.
  22. 山口恭史, 三浦隆史, 照屋健太, 堂浦克美, 竹内英夫. 銅イオンにより誘起され

るプリオンタンパク質の構造変化. 第 7  
回日本蛋白質科学会年会. 仙台,  
2007.5.24-26.

2. 実用新案登録  
特になし

3. その他  
特になし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

1. 堂浦克美. コンフォメーション病医薬組成物. 国際出願 PCT/JP2007/058566,  
2007.4.20.

## 進行性多巣性白質脳症（PML）の診療の1年間の進歩

研究協力者：黒田 康夫 佐賀大学医学部内科学講座

### 研究要旨

2007年度に報告されたPMLの診断、治療に関する論文を検索した。本年度には大規模の治験はなく、エビデンスを有する治療法は開発されなかった。しかし、PMLの有効な治療法になる可能性のある、有効性が認められた治療が症例報告として幾つか報告された。中でも、抗セロトニン5HT<sub>2A</sub>受容体拮抗薬、とくにリスペリドン、がJCウイルスの感染進展を阻止える有効なPMLの治療薬になる可能性が示された。

### A. 研究目的

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) に対する有効な治療法は、HIV感染者のPMLに対するHAART (highly active anti-retroviral therapy) を除けばまだない。Cytarabine, cidofovir は *in vitro* ではJCウイルス (JCV) に対して強い抗ウイルス作用を発揮するが、PML患者における効果は満足できるものではない。JCVがセロトニン5HT<sub>2A</sub>受容体を介してグリア系細胞に感染することが発見され、近年セロトニン5HT<sub>2A</sub>受容体拮抗薬がPMLの治療薬として臨床応用されるようになってきている。PMLはまれな疾患であり、神経内科医でさえ患者を診療する機会はきわめて少ない。かかることから、即治療に用いるべきPMLの治療を把握することを目的にして、この1年間に発表されたPMLの診療に関する論文をレビューした。

### B. 研究方法

PubMedを利用して、2007年度に報告されたPMLの診断および治療に関する論文を検索した。

### C. 結果

多発性硬化症 (MS) においてnatalizumab

とinterferon-1beta-A (IFN) の併用投与が行われた結果、2名のMS患者がPMLを発症した。その後の3,417名のMS患者の調査でPMLの発症が他にないことが確認され、natalizumabの単独投与がMSで再承認された。このことから、イタリアでMS患者の末梢血中のJCV-DNAがPCR法で調べられた(1)。その結果、MS患者(n=98)と健常者(n=98)間にJCV-DNA陽性率に差がなかった(MS:26.5%、健常者:28.6%)。しかし、MS群では、未治療者の末梢血でのJCV-DNA陽性率は46.1%、IFN投与患者では13.6%であり、有意差(p<0.00083)が認められている。これはIFNに抗JCV作用があることを示唆している。また、ヒト胎児グリア細胞を用いて*in vitro*でIFNのJCV増殖抑制作用が調べられた(2)。IFNはJCVの増殖を有意(p<0.001)に抑制し、この抑制効果はIFNに対する中和抗体の添加で消失した。この結果もIFNに抗JCV作用があることを示している。さらにIFNだけを投与されているMS患者にはPMLの発症は認められていない。また、HIVのPMLではHAAARTに加えてIFN- $\alpha$ の投与群で生存が長いことが報告されている。これらのことから、IFNは血液脳関門を通過しにくいので、

IFN の脳室内投与が PML の有効な治療法になる可能性が示唆された。

近年注目を浴び、報告が増えているのがセロトニン 5HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬による PML の治療である。この 1 年間には、Mirtazapine 15mg/日と IFN- $\alpha$  の併用投与で 2 年以上症状の悪化がない症例が報告された (3)。Risperidon 8mg/日の投与で JCV-DNA が陰性になり、植物人間状態から回復した患者の報告もあった (4)。セロトニン 5HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する薬剤では、受容体に親和性が強い薬剤ほどより選挙するので抗 JCV 感染阻止作用が強いと考えられる。この点では、olanzapine は親和性が弱いので第 1 選択薬にはならず、ziprasidone 160mg/日か risperidon 8mg/日の投与が最善であるが、後者が副作用の点から第 1 選択薬になるとの報告がされた (5)。これらの薬剤の血中濃度は CYP 2D6 による代謝速度が関係するが、血中濃度を維持するために強力な CYP 2D6 の抑制作用がある paroxetine の併用投与が推奨されている (6)。Risperidone による治療では、その効果を JCV-DNA の尿中での定量により予測できることが報告された (5)。また、画像による効果判定には拡散強調 MRI が最も有効であることが報告された (7,8)。

非 HIV-PML では、免疫抑制剤を投与されている血液腫瘍患者が最も多いが、cyclosporine A (CsA) を投与されている患者では PML の発症が少ないことが指摘された (9)。CsA は JCV のグリア系細胞への感染を阻止することが報告されている。数百例の PML の検索で CsA を投与されている患者は 3 名にすぎないとの報告がある (9)。リウマチ疾患患者の PML の検索では、35 名中 3 名だけが CsA を投与されているにすぎない (10)。ただ、CsA は血液脳関門を通過しにくく、PML の有効な治療薬にはならないとも思われる。

HIV-PML では HAART が有意に生存を延長させることが認められている。87 名の

HIV-PML の検討で通常の HAART と受けた患者と neuroactive HAART を受けた患者間で生存率に差がないことが報告された (11)。また、HAART 治療後に起きる脳 MRI での造影効果陽性は予後良好を示唆することが多いと報告された (11)。

#### D. 考察

大規模な治験の報告はなかったが、この 1 年間で PML の診断および治療の両方において進歩がみられた。中でもセロトニン 5HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する薬剤では、Risperidone 8mg/日投与が第 1 選択薬になるとの報告は注目に値する。また、IFN はこれまで PML の治療においては無効と報告されていたが、再治験の必要性、できれば脳室内投与で試みる必要があると思われた。薬剤の効果判定においては、多施設でプロトコールを統一する必要がある、この点において当研究班の役割は大きいと思われる。

#### E. 結論

2007 年度に報告された PML の診断、治療に関する論文を検索した。本年度には大規模の治験はなく、エビデンスを有する治療法は開発されなかった。しかし、PML の有効な治療法になる可能性のある、有効性が認められた治療が症例報告として幾つか報告された。中でも、抗セロトニン 5HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬、とくにリスペリドン、が JC ウイルスの感染進展を阻止する有効な PML の治療薬になる可能性が示された。

#### [参考文献]

1. Delbue S, et al. JC virus viremia in interferon-beta-treated and untreated Italian multiple sclerosis patients and healthy controls. *J NeuroVirol* 2007; 13: 73-77.
2. Co JKG, et al. Interferon-alpha and

- beta restrict polyomavirus JC replication in primary human fetal glial cells: Implication for progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Infect Dis* 2007; 196: 712-718.
3. Verma S, et al. Mirtazapine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with polycythemia vera. *J Infect Dis* 2007; 196: 709-711.
  4. Focosi D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a haploidentical stem cell transplant recipient: A clinical, neuroradiological and virological response after treatment with risperidone. *Antiviral Res* 2007; 74: 156-158.
  5. Focosi D, et al. Risperidone-induced reduction in JC viruria as a surrogate marker for efficacy against progressive multifocal leukoencephalopathy and hemorrhagic cystitis. *J Clin Virol* 2007; 39: 63-64.
  6. Kast RE, et al. Treatment schedules for 5-HT<sub>2A</sub> blocking in progressive multifocal leukoencephalopathy using risperidone or ziprasidone. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 811-812.
  7. Kuker W, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: values of diffusion-weighted and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for diagnosis and treatment control. *Eur J Neurol* 2006; 13: 819-826.
  8. Usiskin SI et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Serial high-b-value diffusion-weighted MR imaging and apparent diffusion coefficient measurements to assess response to highly active antiretroviral therapy. *AJNR* 2007; 28: 285-286.
  9. Focosi D, et al. Hypotheses: Central nervous system delivery of cyclosporine A for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Virol* 2007; 39: 156-158.
  10. Calabrese LH, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2116-2128.
  11. Drake AK, et al. Human immunodeficiency virus-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: epidemiology and predictive factors to prolonged survival. *Eur J Neurol* 2007; 14: 418-423.
- F. 健康危険情報  
特になし
- G. 研究発表
1. 論文発表
    1. 黒田康夫. レトロウイルス感染症, 遅発性ウイルス感染症, プリオン病. In: 杉本恒明, 矢崎義雄・編. 第9版内科学, 浅倉書店, 東京, 2007:1814-1817.
  2. 学会発表  
特になし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
特になし
  2. 実用新案登録  
特になし
  3. その他  
特になし

## 進行性多巣性白質脳症の病態と治療法の解明

### PML の診断、治療、予後について

#### HAART 導入後の自験 HIV 関連 PML5 例と今年度のコンサルテーション例から

分担研究者：岸田 修二 東京都立駒込病院脳神経内科

研究協力者：船田 信顕 東京都立駒込病院病理科

研究協力者：鎌田 憲子 東京都立駒込病院放射線科

研究協力者：味澤 篤 東京都立駒込病院感染症科

#### 研究要旨

HAART が導入されて以後経験した自験 HIV 関連 PML5 症例と今年度コンサルテーションに応じた HIV 関連 PML 症例 3 例ならびに移植関連 PML2 例から PML の診断、治療、予後を考察した。結果：①補助診断として MRI は最も鋭敏であるが、臨床症状や髄液 JCV を伴わない場合には現在の診断基準では診断確定までに病巣が不可逆的に拡大する可能性があり、また HIV 関連 PML では HAART 開始後急速に病巣拡大と症状の進行がみられる。②HIV 関連 PML に治療としての HAART 開始後自験例では全例 IRIS を発症した。③IRIS 発症時必ずしも末梢血 CD4 の顕著な増加はなく、また髄液所見、髄液 IL-6 値は必ずしも炎症を反映しなかったが、PML に HAART 導入後 1 ヶ月目の CD4/CD8 比の上昇が高いほど IRIS が早期に発症した。④HAART 導入後の PML は自験全例 12 ヶ月以上生存しており、HAART 導入前の自験 7 例の平均寿命 5 ヶ月に比べ明らかに生命予後は良好であるが、高度な神経機能障害を残している。⑤他施設での HIV 関連 PML3 例では HAART 施行で 1 例のみ有効であり、HIV 関連 PML に HAART が無効例も存在する（HAART 使用詳細報告例の検討では 11 例中 3 例（27%）が無効）。⑥HIV 関連 PML に対する HAART 効果は HAART 開始からの治療開始期間が 3 ヶ月未満、免疫再構築としての発症例や MRI 造影効果が認められる場合長期生存する傾向がある。⑦acyclovir、ara-A、cidofovir、risperidone、Ara-C 等の抗ウイルス剤は HIV 関連、非 HIV 関連 PML とともに現在有効性を証明できない。⑧移植関連 PML では CD4 陽性リンパ球輸注、骨髄再移植は効果なかった。⑨髄液 JCV の量の推移は PML の予後と関連する。⑩免疫再構築症候群により腫瘍効果が著明な例にはステロイドパルスを試みるべきである。結論：現段階では細胞性免疫不全の状態にある患者では本症の発症危険性を絶えず持ち、早期診断に努め、発症後は進行を阻止すべく JCV 特異免疫の回復を促す治療の早期開始が必要である。MRI は鋭敏な検査法であるが非特异的であるし、髄液 JCV の検出は特異性が高いが、早期診断には必ずしも有用でないなど本症を早期に診断するための診断方法の改良が必要である。免疫療法のみでは免疫再構築反応が生じ病態が進行する可能性があり阻止すべく治療法の開発、さらには髄液 JCV の経時的定量や JCV 特異免疫の検出方法の一般化など治療モニターの開発も必要である。

## A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症（以下 PML）の診断基準を設定し、神経内科専門医を対象にわが国の実態調査を行った結果、1999 年～2003 年にかけて約 50 人の発症があり、HIV 感染者がわが国で増加傾向にあることに平行して HIV 関連 PML も増加傾向にあることが示された<sup>1)</sup>。更に HIV 関連 PML は 36%の死亡率であり、非 HIV 感染関連 PML では 86%の患者が進行性経過の後死亡していた。HIV 関連 PML は高活性抗レトロウイルス療法により延命効果が示され、非 HIV 関連 PML より生命予後が良いなども明らかになってきたが、HIV 関連にしても HAART に対する反応も均一でなく、なかには HAART 開始後免疫再構築症候群を発し致死的経過をたどる症例もあり、約 50%の患者で HAART による治療効果がみられていないとも言われ、生存しても重篤な機能障害を残したままの長期生存が増えている。HIV 感染患者に HAART 療法が導入された後も他の日和見感染症が減少したにもかかわらず発症頻度はほとんど影響を受けていないとの報告があり、また最近免疫抑制を来す療法が増加してきておりその合併症として発症する危険性が高く、PML の病態解明はもちろんのこと、診断・治療法の改善が望まれている。今回 HAART が導入されて以後経験した HIV 関連 PML と今年度相談に乗った HIV 関連 PML、非 HIV 関連 PML 症例から診断、治療、予後について解析し、検討を加えた。

## B. 研究方法

1. HAART（高活性抗レトロウイルス療法）導入後に経験した HIV 関連 PML 5 例（症例①～⑤）と平成 18 年中にコンサルテーションに応じた 5 例の PML 症例（3 例 HIV 関連、2 例移植関連 PML）（症例⑥～⑩）から PML の診断、治療、予後を考察した。

## （倫理面への配慮）

臨床経過、治療歴などは個人名を特定せず検討したものであり、問題はないと考えられる。

## C. 研究結果

症例の経過概略：①24 歳、HIV 関連 PML、免疫再構築症候群（IRIS）として発症。2001 年 2 月 HIV 陽性、CD4（+）リンパ球数  $9/\mu\text{L}$ 、HIV-RNA  $2.62 \times 10^5$  コピー/ml と判明し、4 月より HAART を導入したが、導入 1 ヶ月後から進行性の右片麻痺と認知障害出現した。6 月髄液異常所見がないため診断確定のため左前頭葉白質病巣の脳生検が施行された結果 definite PML と診断された。HAART 継続で画像上病巣造影効果の出現、8 月には高度な右片麻痺、歩行障害、認知障害（WAIS-R 63）と進行したが、進行は停止し、9 月初旬には片麻痺の改善傾向、10 月には認知機能の改善がみられ、画像でも病巣の造影効果は消失し、病巣は縮小を認めた。その後右上肢高度麻痺残存するも発症約 84 ヶ月の現在就職し生活を送っている。②35 歳 HIV 関連 PML、IRIS として発症。1999 年 2 月サイトメガロウイルス髄膜脳炎を発症し入院した。入院時 CD4（+） $1/\mu\text{L}$ 、HIV-RNA  $2.9 \times 10^5/\text{ml}$  であった。サイトメガロウイルス髄膜脳炎に対し抗サイトメガロウイルス療法を施行、3 月から HAART を導入した。1 ヶ月後頭葉白質病巣出現、半盲がみられたが、髄液では JCV は陰性であった。2 ヶ月後急速に認知機能低下、片麻痺へと進行し、髄液検査にて JCV-PCR（+）と判明、画像上も後頭葉から前頭葉にまで病巣が拡大、反対側大脳半球にも病巣が出現、造影剤増強効果を認めた。Probable PML と診断、Cidofovir の併用を試みたが臨床症状、画像所見は改善無く、精神荒廃状態となった。HAART 導入 4 ヶ月後に中止したが、その後進行は停止し、約 2 年生存したのち敗血症で



死亡した。③36歳 HIV関連 PML、治療により IRIS 発症。2007年2月カリニ肺炎を発症し入院時、脳 MRI で小脳白質病巣を認めた。CD4 30/ $\mu$ L、CD8 557/ $\mu$ L、CD4/CD8 0.014、HIV $2.5 \times 10^5$  コピー/ml。とくに臨床症状はなかったが、脳トキソプラズマ症を疑われ、トキソプラズマ治療を開始された。病巣に改善無く、その後徐々に歩行時のふらつき出現増悪、初発から2ヶ月後4月18日から HAART を導入した。4月末歩行障害増悪したため入院となった。入院時髄液異常なし。JCV-PCR (+)。脳 MRI で左右小脳半球白質に病巣拡大を認めた。probable PML と診断。HAART 開始後5週で髄液細胞数、蛋白増加、IL-6の上昇、病巣の造影効果を認め、IRIS と診断した。その時の CD4 165/ $\mu$ L、CD8 252/ $\mu$ L、CD4/CD8=0.134、HIV $3.6 \times 10^3$  コピー/ml。髄液 JCV は陰性。臨床的に失調症の増悪、外転神経麻痺、嚥下障害などが出現したが、その後 HAART 継続で失調症は軽快、髄液細胞数の正常化、IL-6の低下、画像所見の改善を認め、現在自宅療養中である。④41歳、HIV関連 PML、治療により IRIS 発症。(図1) 2007年2月うつ状態で神経科フォロー中に左頭頂葉に白質病巣出現。当時 CD4 8/ $\mu$ L、CD8 557/ $\mu$ L、HIV $2.5 \times 10^5$  コピー/ml。PML を画像的に疑ったが髄液検査では JCV は検出されなかった。4月初め呂律障害発症、画像所見の拡大を認めたため possible PML として、4月初めから HAART 導入した。導入1ヶ月後 CD4 112/ $\mu$ L、CD8 1389/ $\mu$ L、CD4/CD8=0.081、HIV<400 コピー/ml。その後4月末には右片麻痺、右片側感覚障害、全失語症へと進行した。髄液 JCV-PCR 710255 コピー/ml であり、probable PML と診断した。7月四肢麻痺、仮性球麻痺、意識障害へと進行と共に脳画像所見でも顕著な脳浮腫を生じた。一般髄液所見には異常なく、IL-6の上昇は認めなかったが、髄液 JCV-JCV 738 コピー/ml と減少し

ていた。IRIS としてステロイドパルスを行ったところ臨床症状、画像所見は改善傾向を示し、その後症状は軽快、右片麻痺と表出を主とする失語を後遺症としたが、車椅子の生活となり病状は停止している。⑤42歳、HIV関連 PML で治療により IRIS 発症。2003年カリニ肺炎発症、同年11月から HAART 導入したが、2004年12月自己中断した。2006年9月から左上下肢の脱力発症、10月末入院した。入院時左片麻痺と左同名半盲、精神症状として易怒性が認められた。CD4 31/ $\mu$ L、CD8 163/ $\mu$ L、HIV $5.6 \times 10^5$  コピー/ml。脳 MRI 所見と髄液 JCV 陽性所見から Probable PML と診断し、発症2ヶ月で HAART 導入した。治療開始3週後髄液細胞数、蛋白増加、病巣の造影効果を認め、IRIS と診断した。その際 CD4 140/ $\mu$ L、CD8 325/ $\mu$ L、CD4/CD8=0.431、HIV $2.8 \times 10^3$  コピー/ml。HAART 導入後神経症状は悪化したが、HAART の継続と少量のステロイド、risperidone の併用により12月頃から進行は停止し、左片麻痺・失認・失語、痙攣発作を残し、生存している。⑥43歳、HIV関連 PML。2006年11月左片麻痺発症、漸次増悪、12月初旬脳 MRI で右大脳半球白質に病巣が認められ、Possible PML として発症1ヶ月目から HAART を開始した。その後片麻痺の増悪、認知機能障害など出現、大脳半球病巣の拡大と病巣数の増加を認め、髄液検査にて JCV 陽性 ( $1.8 \times 10^5$  コピー/ml) と判明、probable PML と診断した。HAART の継続で神経症状は停止、認知障害、片麻痺を残すも13ヶ月現在生存(髄液 JCV コピー数 0) している。⑦24歳 HIV関連 PML。2006年12月テント下 PML を発症、2ヶ月後 HAART を開始したが、神経症状増悪し、MRI でも病巣の拡大を認めた。MRI では造影効果を認めなかったが、髄液中ケモカインの軽度な上昇を認めため、IRIS を疑い steroid pulse を行ったが効果無く、更に risperidone を併用したが

5ヶ月後死亡した。⑧49歳、HIV関連PML。2007年1月、右片麻痺発症、漸次増悪、3月脳MRIで左前頭葉に病巣が認められ、髄液検査にてJCV陽性と判明、Probable PMLとしてHAARTが開始され、更にrisperidoneを加えたが効果無く、発症5ヶ月で死亡した。⑨44歳、移植関連PML(図2)2005年急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫の合併に対し臍帯血造血幹細胞移植をされたが、同年臍帯血由来の小児性慢性骨髄性白血病を発症、翌年6月2度目の同種骨髄幹細胞移植を受けた。移植後8ヶ月目の2007年2月から右片麻痺が出現、脳MRIでも左前頭葉白質病巣が出現、Acyclovir、Ara-Aの投与にかかわらず臨床症状の悪化に平行して画像所見も増悪した。7月髄液検査でJCV陽性( $5.64 \times 10^3$ コピー/ml)と判明し、probable PMLと診断、その後cidofovirとrisperidone併用投与、interferon  $\alpha$ 、Ara-C髄腔内投与、CD4陽性リンパ球輸注など試みたが効果無く、四肢麻痺、球麻痺、意識障害へと進行し、画像でも左右大脳半球から小脳・脳幹へと病巣の拡大、髄液JCVコピー数の増加( $4.85 \times 10^8$ コピー/ml)を認め発症10ヶ月目に死亡した。⑩16歳、移植関連PML。2007年2月ホジキン病に対し自家骨髄移植を伴う大量化学療法を施行した。10月右片麻痺発症、漸次増悪した。MRIでは左前頭葉から側頭葉白質、中大脳脚、視床などに病巣を認め、髄液検査でJCV DNA陽性所見からprobable PMLと診断した。10月末自家骨髄再移植、ならびにrisperidoneを投与したが病巣は拡大し、発症2ヶ月後死亡した。

これらの症例を診断方法、治療法、予後に関して解析した。

結果：①補助診断としてMRIは最も鋭敏であるが、自験症例③～⑤のように臨床症状や髄液JCVを伴わない場合には現在の診断基準では診断確定までに病巣が不可逆的に拡大する可能性があり、またHIV関連PMLで

はHAART開始後全例に於いて急速に病巣拡大と症状が進行する傾向がみられた。②HIV関連PMLに治療としてHAART開始後に自験例では全例IRISを発症した。③IRIS発症時必ずしも末梢血CD4の顕著な増加はなく、また髄液所見、髄液IL-6値は必ずしも炎症を反映しなかったが、PMLにHAART導入後1ヶ月目のCD4/CD8比の上昇が高いほどIRISが早期に発症した。④HAART導入後のPMLは自験全例12ヶ月以上生存しており(表1)、HAART導入前の自験7例の平均寿命5ヶ月に比べ明らかに生命予後は良好であったが、自立生活は1例のみ、昨年度からフォロー出来ている症例で1年以上生存者8例中3例(38%)しか自立生活出来ず、その他の症例は高度な神経機能障害を残している。⑤他施設でのHIV関連PML3例ではHAART施行で1例のみ有効であり、HIV関連PMLにHAARTが無効例も存在する(表1)(昨年度からのHAART治療詳細報告例の検討では11例中3例(27%)が無効)(表2)。⑥HIV関連PMLに対するHAART効果はHAART開始からの治療開始期間が2ヶ月未満、免疫再構築としての発症例やMRI造影効果が認められる場合長期生存する傾向がある(表1,2)。⑦acyclovir、ara-A、cidofovir、risperidone、Ara-C等の抗ウイルス剤はHIV関連、非HIV関連PMLともに有効例はみられなかった。⑧移植関連PML(図2)ではCD4陽性リンパ球輸注、骨髄再移植は効果なかった。⑨髄液JCV負荷量の推移を4例でみたところPMLの予後と関連していた(図1,2、表1)。

## D. 考察

### 1) 診断方法に関して

PMLの診断は、通常臨床症状と画像所見、並びに髄液でのJCV-DNAをPCR法で検出することでほぼ確実に近いprobable PMLと診断する。MRIは病巣を検出するには非常

に鋭敏であり、症例 2~4 に示したように臨床症状以前に認められることがある。MRI での所見は特異性に乏しいため、所見があっても PML の診断を下すことは出来ないが、髄液で JCV-DNA が検出されれば、脳生検による病理診断が無くても PML と診断を下せるほど特異性は高い。HIV 関連 PML では HAART により JC ウイルス DNA 量の減少とともに症状の停止がみられるなど、JC ウイルス DNA 量の測定は PML の治療の有効なウイルス学的指標となることが指摘<sup>2)</sup>されている。しかし、検出率は 80%程度であり、特に初期には感受性が低い。HIV 関連 PML では HAART 導入後 PML 髄液での JCV 検出感度が低下し、PML と診断困難な症例が増加していることが指摘されている<sup>3)</sup>。診断を確定するまでに臨床症状はかなり進行する例が多く、その時点で治療を開始したとえ進行が停止したとしても高度な機能障害を残し、予後は不良であることが多い。PML の予後は早期診断、治療開始が重要であり、PML が疑われる症例では繰り返し JCV の検出を試みることはもちろん、症例 1 の様に早期に診断を確定し治療を開始するためには脳生検を考慮する必要があると思われる。また髄液中の JCV 検出以前に末梢血から JCV 特異 T リンパ球が検出され、早期診断への有用性が示唆された報告<sup>4)</sup>などあり、PML の診断に感受性、特異性の高い診断方法が開発される必要がある。

## 2) 治療法に関して

PML 診療ガイドライン<sup>5)</sup>に述べたように、治療の原則は免疫抑制剤や抗癌剤など PML 誘発薬剤の投与を速やかに中止すること、HIV 感染患者では 3 剤以上の抗 HIV 剤を用いる高活性抗レトロウイルス療法 (HAART) を行うことである。

今回検討した自験例では HAART 導入以前の 7 症例は平均 5 ヶ月で死亡していたのに比べ、HAART 導入後の 5 例では全例 12 ヶ月

以上生存しており、84 ヶ月生存している症例も存在していた。また他施設を合わせた今年度及び昨年度からの報告 (表 1, 2) いずれも、HAART で生命予後が延長していることが確認でき、HIV 関連 PML に HAART が有効であることは間違いない。しかし HAART に関わらず、多数例での検討で約 50% が HAART 無効だったとの報告<sup>6)</sup>ほどではないが、今回の調査でも 30% は無効で、生命予後は改善しても自立生活に到った例は 40% と少なかった。

HAART 反応者と無反応者の違いに関してのこれまでの検討では、HAART 開始後免疫の急速な回復は免疫再構築症候群を発症し症状の増悪を来すこと、あるいは JCV 特異免疫の回復が遅いことなどが HAART 治療の有効でない理由としてあげられてきた<sup>7)</sup>。HAART 療法の開始時期と予後との間には関連を認めないとの報告もあるが、今回の少数の検討では、発症 3 ヶ月以内での HAART 開始がかえって長期生存をもたらしており、早期に免疫を回復し、免疫-炎症反応をもたらす方が予後がよいと思われた。この際 JCV 特異免疫の回復が重要なことは症例 9 で行った培養 CD4 陽性リンパ球輸注では全く効果がみられなかったことから明らかである。PML の発症予防や HAART 治療後の回復に JCV 特異 T 細胞が重要であると言われており、今後リンパ球輸注に関して特異免疫を誘導する方法も治療法の一つとして考慮されると思われる<sup>8)</sup>。

一方 HAART に伴う問題として免疫再構築症候群による一時的悪化がみられ、時に死亡例が報告<sup>9)</sup>されている。免疫再構築症候群は HIV 関連 PML の 20% 前後に発症すると言われるが、正確な頻度は不明であるし、その予後や治療戦略は明らかではない。炎症反応により一時的に症状や MRI 所見は増悪するが、最終的には JC ウイルスが排除されるために予後が良好になることが多い。今回呈示した症例は程度の差はあるもののほぼ全例免疫再

構築症候群を発症しており、却って生命予後良好な兆しと思われた。

免疫再構築症候群は軽症から致命的なものまで様々である。従って免疫再構築に対し必ずしもステロイドが必要どうか、どのような症例にどれだけ必要かに関しては今後の症例の積み重ねから判断する必要があるものと思われる。しかし症例4の経験から脳浮腫が顕著で重症例には積極的にステロイドを併用することにより免疫再構築症候群は治療可能と思われた<sup>10)</sup>。

そのほかこれまで抗ウイルス療法として少しでも期待の持てる *cidofovir*、*Ara-C*、インターフェロン $\alpha$ 、などが HAART と併用あるいは非 AIDS 例もそれぞれの薬剤が単独ないし併用で用いられたが、有効性を示す成績は得られなかった。更に抗 5HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する抗精神薬とくに *risperidone* が PML の発症防止ないし病態進展阻止に有効性があるのではないかと期待をもたれている<sup>11)</sup> が、7 例の使用中に有効例はみられなかった。投与量、投与期間は各症例で異なっており、今後検討が必要である。

### 3) 予後に関して

HIV 関連 PML では HAART 治療、治療に伴う髄液 JC ウイルス負荷量の減少、炎症反応の存在、早期に JCV 特異 T 細胞が検出されることが長期生存因子として指摘されてきた<sup>12)</sup>。わが国で行った疫学調査<sup>1)</sup> や自験例を含む今回の検討でも HAART が延命に貢献していることは明らかであり、さらにその効果は数例であるが(表 1、図 1) 髄液からの JCV 負荷量の減少をともなっていた。

更に表 1、2 で示すように長期生存例はほとんど脳 MRI で炎症反応を示唆する造影効果の出現をみていると考えられる<sup>13)</sup> ので、画像上造影効果出現は長期生存の予期因子となることも確認できた。

一方 HAART の開始時期は今回の検討では Cinque らの報告<sup>7)</sup> と全く違い、3 ヶ月未満

の開始が長期生存因子と考えられた。PML の免疫再構築症候群の発症は PML の増悪因子と考えられているが、今回の検討では免疫再構築を発症した方がウイルス量も減少をともなっており、早期開始、免疫再構築症候群の発症は長期生存因子と思われた。今後多数例の解析が必要である。

一方非 HIV 関連 PML に関しては、今回 2 例の骨髄移植にともなう症例はいずれも致命的経過をたどっていた。この 2 例はいずれも早期に血管障害などが疑われ、早期診断、治療の遅れが予後不良因子となった可能性が指摘できる。非 HIV 関連 PML の予後は極めて不良である原因の一つに確定診断の困難さにあると思われる<sup>14)</sup>。

## E. 結論

現段階では細胞性免疫不全の状態にある患者では本症の発症危険性を絶えず持ち、早期診断に努め、発症後は進行を阻止すべく JCV 特異免疫の回復を促す治療の早期開始が必要である。MRI は鋭敏な検査法であるが非特异的であるし、髄液 JCV の検出は特異性が高いが、早期診断には必ずしも有用でないなど本症を早期に診断するための診断方法の改良が必要である。免疫療法のみでは免疫再構築反応が生じ病態が進行する可能性があり阻止すべく治療法の検討・開発、さらには髄液 JCV の経時的定量や JCV 特異免疫の検出方法の一般化など治療モニターの開発も必要である。

いずれにしても PML は人にしか発症せず、動物モデルが作成されていないし、発症患者数も少ないことから大規模な無作為臨床試験を行うことは不可能である。このことから本症に有効な治療法を見いだすためには、症例の登録システムを開発し、有効性の考えられる治療法を指摘した上でその解析から有効と思われる治療法を見いだすことしか現在方策がない。