

別添資料 1

Tagliavini らのプロトコール

二重盲検法による多施設試験

definite CJD または probable CJD と診断された患者 60 名

対象者の基準

- ・ 18 歳から 75 歳の外来患者
- ・ WHO 診断基準を一部改定した診断基準にもとづく
- ・ 発症後 6 ヶ月を越えていない
- ・ 6 ヶ月以内の MRI データおよび 3 ヶ月以内の EEG データがある
- ・ テトラサイクリン類に対して禁忌となる病態がないこと
- ・ インフォームドコンセントが得られる

除外基準

- ・ 心、肝、腎に重篤な疾患を持っている患者、担癌患者
- ・ 妊娠中あるいは授乳中の女性患者
- ・ 他の臨床試験に参加しているか、最近 3 ヶ月以内に参加していた患者
- ・ 本臨床試験の実施者及び実施施設の元で働いている者

投与プロトコール

- ・ Doxycycline (100 mg/日) またはプラセボを経口投与。
投与は患者がやめるまで、あるいは経口投与が可能な限り続ける。
- ・ 対症療法として用いられる他の薬剤使用を制限しない。

評価

投与開始後半年までは 2 ヶ月毎に評価を実施。

その後は 3 ヶ月毎に評価を実施。

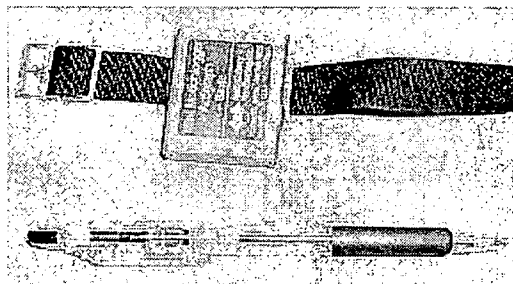
評価項目

理学的所見、一般ラボ検査（血液、生化学、尿）、

各種テスト（MMSE、SMMSE、BPRS、NDI）（*）、

MRI 検査（*）、EEG（*）、24 時間 EEG（*）、3 日間 Actigraphy（*）、
髄液 14-3-3 蛋白及びタウ蛋白（*）

Actigraphy 装置



薬効評価

一次的エンドポイントは、投与開始からの生存期間。

二次的エンドポイントの候補は以下。

- ・ 発症後 12 ヶ月以上の生存者数

- ・投与開始後から経口摂取能力が失われるまでの期間（＊）
- ・投与開始後から自立的排尿・排便能力が失われるまでの期間（＊）
- ・投与開始後から無動性無言状態に至るまでの期間（＊）
- ・MMSE あるいは SMMSE の成績（＊）
- ・NDI や BPRS の成績、MRI による脳萎縮度測定結果（＊＊）
- ・CSF タウ蛋白濃度（＊＊）
- ・24時間 EEG 測定や3日間 Actigraphy 測定（＊＊）

安全性評価

副作用の内容、程度、出現頻度。血液・一般生化学検査データの異常。

別添資料 2

治療介入を目的とした CJD 診断基準

- Tagliavini らの基準

WHO 診断基準の probable の一部改定。

『典型的な MRI 異常所見』は、典型的 EEG 異常や 14-3-3 蛋白陽性と同等。

- Geschwind らの基準

Definite - biopsy confirmed CJD

Probable - a progressive dementia with at least two of the following clinical features listed and a typical EEG or a typical MRI consistent with CJD:

- Myoclonus
- Pyramidal or extrapyramidal signs
- Visual symptoms
- Cerebellar signs
- Akinetic mutism
- Focal higher cortical neurologic signs

CJD に対するミノサイクリン・シンバスタチン併用療法の試みと
BF-PET に関する研究

分担研究者 志賀 裕正 宮城病院・部長
研究協力者 岡村 信行 東北大学大学院医学系研究科・助教
研究協力者 松本 有史、清水 洋、久永 欣哉、木村 格
宮城病院
主任研究者 堂浦 克美 東北大学大学院医学系研究科・教授

研究要旨

孤発性 CJD 患者 2 名にシンバスタチン 20mg、塩酸ミノサイクリン 200mg を 1 ヶ月間投与したが 2 例とも症状は進行し、有効性は確認できなかった。また、投与を中断しなければならぬほどの副作用も認めなかった。孤発性 CJD、GSS 各 1 例で BF-PET を施行した。孤発性 CJD では大脳皮質、視床で取り込みが亢進していたが、昨年施行した症例と異なって小脳での取り込み亢進は認めなかった。GSS 症例では大脳、視床で取り込み亢進を認めたが、昨年度の GSS 症例と異なって小脳での取り込み亢進は認めなかった。施行症例数が少なく、まとまった結論を出すまでには至っていない。

A. 研究目的

1 : CJD に対する新たな治療試みとして特殊な装置を必要とせず、経管投与可能なミノサイクリン・シンバスタチン併用療法の有効性を検討する。

2 : PET 用に開発された Amyloid Imaging Probe [¹¹C]BF227 を用いて脳内に沈着した prion の画像化を試みる。

(以下 1 : は治療研究についてであり、2 : は BF-PET 研究についてである)

B. 研究方法

1 : 74 歳女性、58 歳男性の孤発性 CJD 2 症例に対し、シンバスタチン 20mg、塩酸ミノサイクリン 200mg を 1 ヶ月間連日投与し有効性を Modified Rankin Scale (MRS)、Modified Barthel Index (MBI) を用いて検討した。また、安全性を血液検査で評価した。

2 : 58 歳男性の孤発性 CJD 患者、30 歳女性の P102L GSS 患者に対し、370 MBq の [¹¹C]BF-227 を確保してある肘静脈から投与し、投与直後から PET 撮像を開始し脳内の放射能を測定した。

(倫理面への配慮)

1 : 宮城病院倫理委員会の承認を得た。

2 : 東北大学医学部倫理委員会の承認を得た。

両研究とも患者家族または患者本人から文書で承諾を得、結果を公表する場合には患者個人が特定できる情報は記載しないようにした。

C. 研究結果

1 : 両患者は治験開始時すでに MRS は 5、MBI は 0 であった。74 歳女性患者は開始 1 週間後には無動無言状態に陥った。58 歳男性患者は開始 3 週間後に無動無言状態に陥った。両患者とも 1 ヶ月間の投与中に、投与を継続できないような重大な副作用は認めなかった。しかし、治療として有効性は確認できなかった。

2 : 孤発性 CJD 症例では大脳皮質、視床で取り込み亢進を認めたが、小脳では取り込み亢進は認めなかった。P102L GSS 症例でも大脳皮質、視床での取り込み亢進は認められたものの、小脳での取り込み亢進は認めなかった。

D. 考察

1：今回のシンバスタチン・ミノサイクリン併用療法では有効性は確認できなかったが、安全性では問題を認めなかった。診断施設から治験施設への転院の間に病状は進行してしまった。進行の急激な孤発性CJDの治験を行う場合にはいかに速やかに治験を開始するかが重要である。今回はMRS、MBIを治療評価に用いようとしたが、開始時点で両症例ともすでにMRSは5、MBIは0とこれらの指標での評価は困難であった。新たな評価法が必要である。

2：今回の2症例は病型に係らず大脳皮質、視床で¹¹C]BF-227の取り込みが亢進していた。しかし、昨年度の症例では孤発性CJD、P102L GSSでも小脳の取り込み亢進を認めた。孤発性CJD、P102L GSSそれぞれで病型、進行度にはおおきな違いはなく、この結果の差異の原因は明らかではない。まだ被検査症例数が少なく、一定の結論を出すことはできないと考えた。

E. 結論

1：シンバスタチン・ミノサイクリン併用療法では孤発性CJDに対して有効性は確認できなかった。また、新たな評価法が必要である。

2：まだ、一定の結論を出すまでには至らず、症例を重ねて検討することが必要である。

F. 健康危機情報

両研究とも健康被害情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

Shiga Y. Imaging. In Handbook of human prion diseases. eds by Monaco S, Zanusso G, Gambetti P. in press.

志賀裕正. 臨床的特徴と検査所見. *日本臨床*, 2007, 65, 1407-1415.

志賀裕正. 感染症の検査方法: ジュロイツフェルト・ヤコブ病. *感染制御*, 2008, 印刷中

2. 学会発表

Shiga Y, Kitamoto T, Yamada M, et al. Japanese genetic transmissible spongiform encephalopathy: comparison with European subtypes. The 59th annual meeting of the American Academy of Neurology. Boston, Apr 28 - May 5, 2007.

Shiga Y. Spongiform changes cause high intensity lesions in diffusion-weighted MRI. *PRION* 2007. Edinburgh, Sep 26-28, 2007.

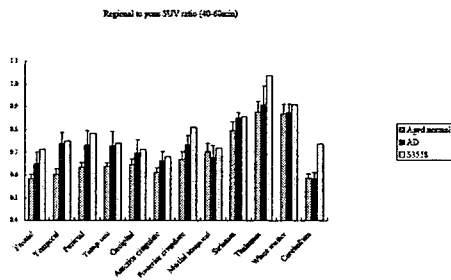
志賀裕正、佐藤 滋、遠藤 実、他. 宮城県内発症の Creutzfeldt-Jakob 病に関する疫学調査. 第 48 回日本神経学会総会、名古屋、5月16 - 18日 2007

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(新潟)、2007年8月25、26日

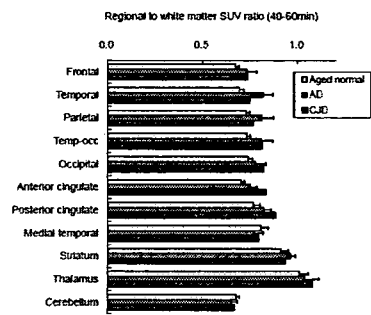
志賀裕正. 日本のプリオン病の現状—サーベイランス調査から. 第17回東北老年期痴呆研究会、仙台、2007年11月10日

H. 知的財産権の出願・登録状況

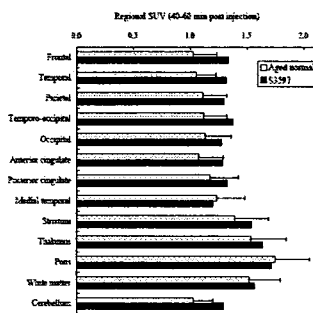
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



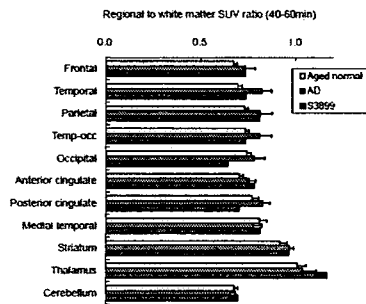
A : 昨年度のC J D症例



B : 今年度のC J D症例



C : 昨年度のG S S症例



D : 今年度のG S S症例

図. [^{11}C]BF-227 を用いたアミロイドPETの結果

プリオン病剖検脳の病理学および蛋白生化学的定量解析の試み

分担研究者 佐々木 健介 九州大学大学院医学研究院・助教

研究要旨

プリオン病に対する治療効果について剖検脳を用いて判定するために、病理学および蛋白生化学的変化の指標となりうる定量解析の方法を検討した。反応性アストロサイトの増生の程度と、蛋白生化学的な異常プリオン蛋白発現の程度が病期の進行を反映した定量的指標になりうると考えられた。複数の治療症例を検討したが、明らかな治療効果を証明することはできなかった。

A. 研究目的

プリオン病に対する治療効果について剖検脳を用いて判定するために、病理学および蛋白生化学的変化の指標となりうる定量解析の方法を検討して、実際の治療症例を解析した。

B. 研究方法

対象は、当施設において解析したペントサン硫酸脳室内投与治療例3例（孤発性CJD、硬膜移植CJD、GSS病各1例）を検討した。

ペントサン硫酸脳室内投与治療例では治療効果に左右差が生じる可能性があるため、病理解剖時に複数の領域で左右両側から新鮮凍結標本を採取した。採取部位は、前頭葉（中前頭回）、側頭葉（上中側頭回）、頭頂葉（下頭頂小葉）、後頭葉（鳥距溝領域）、小脳、扁桃核、視床とした。残りの脳組織をホルマリン固定後、凍結標本採取部位に隣接する割面からブロックを切り出しパラフィン包埋して、組織学的解析と蛋白生化学的解析をつき合わせて検討した。

海綿状変化をヘマトキシリン・エオジン染色で解析し、GFAP免疫染色およびCD68免疫染色でグリオシスの程度を評価した。また、プリオン蛋白免疫染色で異常プリオン蛋白沈着のパターンと程度を観察した。蛋白生化学的には、プロテアーゼ処理後のプロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白の量を処理前の全プリオン蛋白に対する

割合で比較した。また、遠心カラムを用いたゲル濾過サイズ分画の手法を新たな検出法として適用し、蛋白重合度の変化を検討した。

（倫理面への配慮）

特記すべきことはない。

C. 研究結果

海綿状変化とプリオン蛋白免疫染色の染色強度の定量化を試みたが、病理学的変化が強まるとかえって基質が粗鬆化して評価指数が低下するため、定量化の指標とはなり得なかった。GFAP免疫染色で反応性アストロサイトの増生を単位面積あたりの割合で定量化すると、病理変化の程度を比例的に反映しうると考えられた。プロテアーゼ抵抗性異常プリオン蛋白の発現量あるいはプリオン蛋白重合度を見た蛋白生化学的解析法も、病期の進行を反映した定量的指標になりうると考えられた。

これらの指標を用いて、ペントサン硫酸脳室内投与治療例3例を検討したところ、プリオン病の病理変化について少なくとも明らかな左右差を指摘できるようなプロファイルは得られなかった。

D. 考察

病理組織学的指標と蛋白生化学的指標をつき合わせて検討することで病理学的変化の程度を多角的に解析できることから、新鮮凍結標本と固定標本を同じ部位か

ら採取しておくことが重要であると考えられた。

キナクリン経口投与、キナクリン+ペントサン硫酸経口投与例においても、明らかな治療効果を証明することはできなかったが、病期の進行を抑止できたか正確に判定するためには、多数例の解析によって得られる病型診断と臨床経過に基づく標準化モデルと比較する必要があると考えられた。

E. 結論

プリオン病剖検脳における病理学的、蛋白生化学的変化を定量的に解析する手法を標準化して、複数の治療症例を検討したが、明らかな治療効果を証明することはできなかった。

F. 健康危機情報

特記すべきことはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

佐々木健介, 岩城徹. プリオン病の病理解剖と標本作製の留意点. 病理と臨床 2007; 25; 1124-1130

Fujimi K, Noda K, Sasaki K, Wakisaka Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y, Kanba S, Iwaki T. Altered expression of COX-2 in subdivisions of the hippocampus during aging and in Alzheimer's disease: The Hisayama study. Dement Geriatr Cogn Disord 2007. 23(6); 323-331

2. 学会発表

佐々木健介, 皆木晴彦, 岩城徹. 伝達性海綿状脳症におけるシナプス関連蛋白発現の経時的解析. 第48回日本神経病理学会. 東京, 2007. 5. 30-6. 1

皆木晴彦, 佐々木健介, 岩城徹. プリオン蛋白オリゴマーの簡便な検出法. プリオン研究会 2007. 津南 (新潟), 2007. 8. 25-26

Sasaki K, Minaki H, Iwaki T. Time course

of the development of PrP aggregates in a mouse model of prion disease. Prion 2007. Edinburgh, September 26-28, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
平成19年度 分担研究報告書

医療従事者・研究者の針刺し等事故時の処置に関する考察

分担研究者 坪井 義夫 福岡大学医学部・准教授
分担研究者 片岡 泰文 福岡大学薬学部薬学・教授
主任研究者 堂浦 克美 東北大学大学院医学系研究科・教授

研究要旨

針刺し等の事故時の発症予防を目指した処置マニュアル整備を前提に、処置方法等について具体的な考察を行い、処置例を提示した。提示例は、今後動物実験での検証を元に見直しが必要である。

A. 研究目的

これまでに、医療従事者あるいは研究者が、その医療行為や実験中に針刺し等事故が原因でプリオンに感染し発症したことを明らかにする報告はない。しかし、プリオン病患者の手術時や処置時、プリオン病患者の剖検時、またプリオン感染動物の実験時などに起こる針刺し等の事故や感染性試料による体内暴露で、プリオンに感染して発症する可能性は存在する。B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスやHIVなどに対しては、針刺し等事故時の発症予防をめざした処置マニュアルが整備されているが、プリオンに対する同様な処置マニュアルは整備されていない。マニュアルの整備は、医療従事者、研究者にとって安全管理上必要であるため、処置マニュアル整備を前提に処置方法等について具体的な考察を行った。

B. 研究方法

論文やWHO刊行物を検索し、文献的根拠や信頼できる実験データが載せられているものについて、針刺し等事故時の処置に応用できないかどうか検討した。

（倫理面への配慮）

特記すべきことはない。

C. 研究結果

別添資料に記載した。

D. 考察

別添資料に記載した。

E. 結論

針刺し等事故時の発症予防を目指した処置に関して具体的な考察を行った。

F. 健康危機情報

特記すべきことはない。

G. 研究発表及び知的所有権の出願状況
前項までに記載。

別添資料

医療従事者・研究者の針刺し等事故時の処置に関する考察

1. はじめに

これまでに、医療従事者あるいは研究者が、その医療行為や実験中に針刺し等事故が原因でプリオンに感染し発症したことを明らかにする報告はない。しかし、プリオン病患者の手術時や処置時、プリオン病患者の剖検時、またプリオン感染動物の実験時などに起こる針刺し等の事故や感染性試料による体内暴露で、プリオンに感染して発症する可能性は存在する。B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスやHIVなどに対しては、針刺し等事故時の発症予防をめざした処置マニュアルが整備されているが、プリオンに対する同様な処置マニュアルは整備されていない。マニュアルの整備は、医療従事者、研究者にとって安全管理上必要であるため、本稿では処置マニュアル整備を前提に処置方法等について具体的な考察を行った。

2. 処置対象となる事故について

WHO マニュアル（文献1）にもとづくと、感染性が高い臓器は中枢神経系（脳、脊髄）や眼球（特に網膜）であり、中枢神経系組織や眼球の手術時・剖検時・実験時の針刺し等の事故は、発症予防を目的とした処置の対象と考えられる。一方、中枢神経系や眼球以外の臓器や組織の感染性は低く、一般の外科的手術や扁桃を含めた耳鼻科的手術やこれらの臓器や組織を扱う際においては、針刺し等の事故で感染しプリオン病を発症するリスクはきわめて低いと考えられる。ただし、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）では扁桃や脾臓、リンパ系組織にも異常型プリオン蛋白の蓄積が観察されており、vCJD患者のこれらの組織や臓器を扱う際の針刺し等の事故も処置の対象と考えられる。

次に、血液・脳脊髄液を扱う際の針刺し等の事故や、プリオン病患者への投与に用いた注射針等による針刺し事故について考察する。血液はvCJD以外のヒトプリオン病では感染性が無視できる程度にまできわめて低いとされていることより、vCJD患者の血液を扱う際の針刺し等の事故以外は処置の対象としなくてよいと考えられる。また、脳脊髄液は高感染性の中枢神経系に直に接し感染性は中枢神経系より低いとされており、脳脊髄液を扱う際の針刺し等の事故は処置の対象と考えられる。

次に、傷の深達程度と処置の必要性について考察する。動物実験では感染性脳乳剤の接種部位によって発症までの期間、すなわち発症のしやすさが異なる。文献1および文献5によると脳内接種＞静脈内接種＞腹腔内接種＝筋肉内接種＞皮下接種＞経口接種の順に発症までに期間がかかる。したがって、針刺し等の事故の際、傷の深さの程度により処置の必要性が異なると考えられる。たとえば、低感染性の組織や臓器を扱った針やメスで筋層にまで達する傷を負った際には、処置の実施を積極的に考えるべきであり、上皮のみの傷であれば、処置を必要としないかもしれない。

さらに、針刺し等の原因となった針やメスの汚染の程度や、傷を負った際の防護の程度によっても、感染・発症のリスクは異なり処置の必要性は変わってくるものと思われる。たとえば、剖検時に脳組織汁の付着したメスを次亜塩素酸液で処理する前に、そのメスで傷を負った場合と、次亜塩素酸液で処理後のメスで傷を負った場合では、当然前者ではリスクが高く処置は是非必要であるが、後者では前者と同様な処置が必要とは考えられない。また、素手で針刺し等の傷を負った場合と2重に手袋を着用して針刺し等の傷を負った場合では、当然前者のほうがリスクは高く、処置を実施する必要性は高い。

3. 処置に使える化合物や薬剤について

3-1. 次亜塩素酸ナトリウム

プリオンの感染性は、通常の消毒方法では不活性化できないのが特徴である（文献1）。器具類のプリオンの不活化に推奨されている処置の中で、傷を負った人体の皮膚に使うことが可能なのは次亜塩素酸ナトリウムだけである。手軽に使えるのは家庭用のキッチンハイターで、原液はおよそ5%程度の次亜塩素酸ナトリウム濃度で界面活性剤が含まれている。キッチンハイター原液に傷を負った皮膚を漬けると刺激性が強く痛みを伴うが、耐えられない痛みではない。10分程度を越える浸漬で健常な皮膚にもびらんが生じる。粘膜を強く傷害するため、目の消毒、経口摂取による消化管の消毒には使ってはならない。また、強い炎症を惹起するため体内へ投与してはならない。

3-2. ペントサン・ポリサルフェート

ペントサン・ポリサルフェート（PPS）注射液は日本では臨床薬として認められていないが、ドイツ等のヨーロッパの複数の国で血栓症や動脈硬化性疾患の治療薬として認められ臨床で用いられており、その安全性と副作用についてはよく知られている。現在、bene-Arzneimittel GmbH 社の Pentosan polysulphate SP 54 がヒトに使える唯一の製品で、PPS ナトリウム 100 mg 入りアンプルがある。国内では使用されていないため、同社から直接入手する必要がある。

同社の添付文書によると、投与量に関して「急性の重篤な病態に対しては、a) 第1病日目に 100 mg（1アンプル）を 12 時間毎あるいは 8 時間毎に皮下投与、第2病日目以降は 100 mg を 24 時間毎に皮下投与を 6 日～8 日間（10 日間を越えない）、あるいは b) 第1、第2病日目に 300 mg/24 時間で点滴静注投与、第3病日目～第6病日目に 200 mg/24 時間で点滴静注投与。かなり重篤な際には 100 mg 静注投与で開始しても良い」となっている。また、「亜急性あるいは慢性の病態に対しては、週3回の割合で 100 mg 皮下投与を 4～5 週間繰り返し、それ以降も必要であれば投与回数を減らして投与する」とある。

PPS は、ヘパリンよりもかなり作用は弱いものの抗凝血作用があるため、出血性疾患や抗凝血薬を服用している場合には PPS は慎重に投与しなければならない。また、ヘパリンと同様に極めて稀ではあるものの副作用としてアレルギー性血小板減少症を起こすことがあり、その際には投与を中止しなければならない。同症は以前に感作されたことがないヒトでは PPS 投与開始後 6 日～14 日目に出現する。以前に感作されたことがあるヒトでは PPS 投与開始後 2～3 時間以内に症状が出現する。したがって、ヘパリン等の硫酸多糖体投与でアレルギー性血小板減少症の既往のあるヒトには PPS 投与は禁忌である。なお、PPS による抗凝血作用はプロタミン硫酸で中和できる。

PPS は、プリオン脳内感染後の脳室内投与では投与時期が早ければ早いほど感染動物の潜伏期間が延長することが知られている（文献2）。また、プリオン末梢感染時の投与では優れた発症予防効果があることが報告されている（文献3）。具体的には、腹腔感染後早期（7時間目）に腹腔内に PPS を単回投与したところ、顕著な発症予防効果が観察された。特に高用量（1 mg、すなわち約 40 mg/kg 体重）では、マウスの系統により効果に違いが見られたものの、検討された2種のスクレイピー病原因子株とともに少なくとも100倍以上感染性を低下させた。なお、経口投与は無効であった。また PPS は血液脳関門を越えないことより、プリオンが脳に移行した後では末梢投与は無効である。

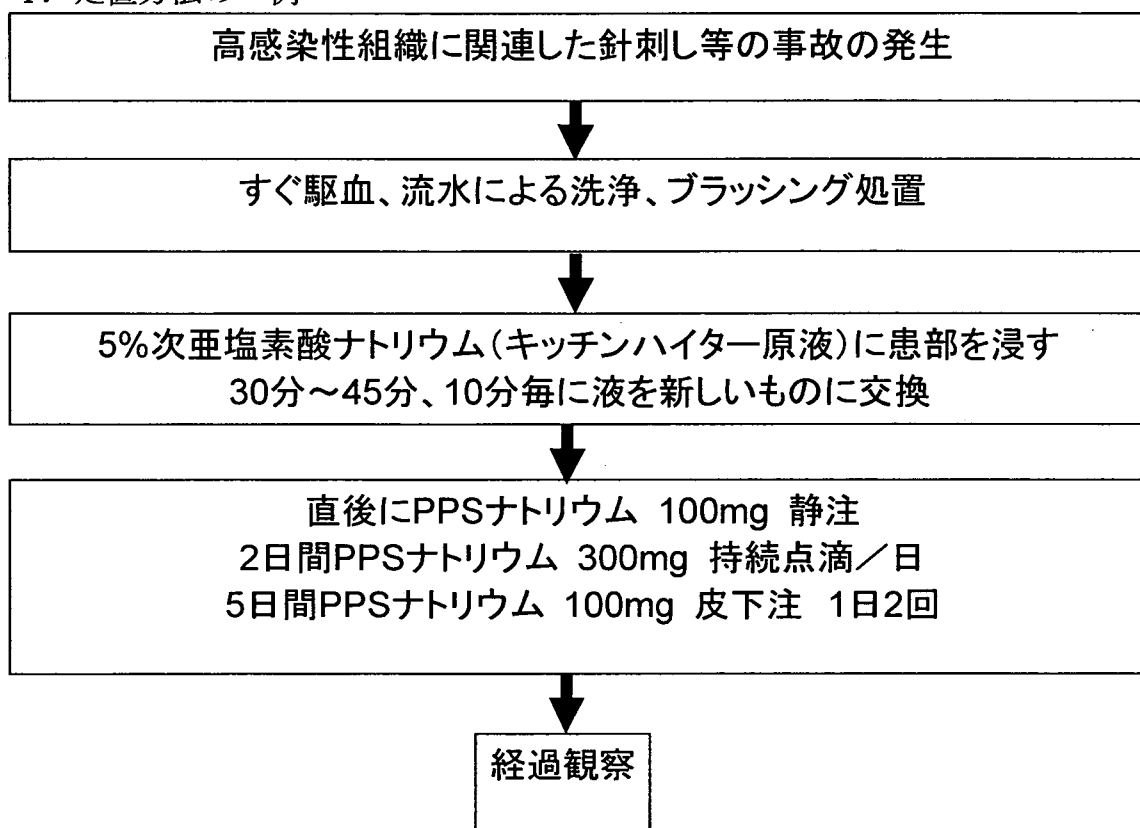
3-3. ドキシサイクリン

ドキシサイクリンはテトラサイクリン系抗生剤であり、日本でも塩酸ドキシサイクリンは臨床薬として使われている。ドキシサイクリンは異常型プリオン蛋白の蛋白分解酵素処

理に対する抵抗性を弱める働きがあり、感染性脳乳剤にドキシサイクリンを混ぜて動物に接種すると感染性脳乳剤のみを接種した場合よりも発症が遅れることが報告されている（文献4）。一方、感染性脳乳剤を筋肉内に接種した動物実験では、接種後一時間以内に接種部位にドキシサイクリンを10 mg/kg 単回投与した動物では、潜伏期間が約1.6倍に延長したことが明らかにされている（文献5）。

日本では塩酸ドキシサイクリンの錠剤（100 mg）のみが使われており、注射液はない。しかし、塩酸ドキシサイクリンは試薬としてSigma社等から入手は可能である。

4. 処置方法の一例



5. 処置に関する課題

4項で提示した処置方法の一例は、3項で示した文献的考察を元にした試案であり、処置期間・投与量・プリオン株等に関する効果への影響や安全性について、動物実験で十分に検討されていない。したがって、あらゆるタイプの事故に対して、あらゆるタイプのプリオンに対して、提示した処置例が十分に有効かつ安全であるかどうかは不明であり、著者らはその効果と安全性を保障するわけではない。今後、動物実験での検証を元に見直しが必要である。したがって、本処置例を参考にする場合には、各処置のベネフィットとリスクを十分に考慮の上で、自身の判断と責任に基づいて実施していただきたい。

5%次亜塩素酸ナトリウムは皮膚刺激性で、提示例の処置時間では確実に浸漬部位の皮膚にびらんあるいは潰瘍が生じる。器具の消毒処置では5%次亜塩素酸ナトリウム液に2時間浸漬することが推奨されている。皮膚にびらんや潰瘍が確実に生じるほど処置を行えば（30分以上）、プリオンの大半が失活するかも知れないと推測されるが、実験的エビデンスはない。びらんや潰瘍などの皮膚病変は容易に治癒するものであるものの、病変部位によっては瘢痕を残し、美容上の問題や機能障害を引き起こす可能性もある。皮膚損傷が起こりにくい処置時間を選んだ場合（例えば10分程度）に、効果がどの程度低下するかは不明である。

PPS ナトリウムの投与については、文献2や文献3の実験結果から事故後できる限り早期に投与を開始することが重要と考えられる。投与量としては文献3では約40 mg/kg 体重を単回投与しており、成人男性の場合にはおよそ2,400 mg に相当する。bene-Arzneimittel GmbH 社の添付文書による投与法で、推奨されている10日間を超えないで投与した場合の投与最大量は10日間で1,800 mg である。マウスとヒトでの代謝スピードの違いを考えると、提示例の投与量(1,700 mg/7日間)は決して少ないとは考えられないが、肝臓や腎臓で代謝されるPPSの動態も考慮した最大予防効果を生む最適な投与法や投与量については、今後検討される必要がある。なお、静脈内投与時のPPSの急性毒性量としては、種々の小動物でLD50値は3 g/kg 体重以上であることが知られており、極めて高い用量にまで耐えうる。本来の作用である弱い抗凝血作用に加えて、極めて稀ながらアレルギー性血小板減少症を起こす可能性があり、投与中は血液凝固系や血小板数を観察する必要がある。

ドキシサイクリンについては、文献5では接種部位と同じ部位に10 mg/kg 体重の高用量を注射しているが、現実的に指などの切傷部位や刺傷部位にこれだけの量の塩酸ドキシサイクリンを投与することは不可能である。塩酸ドキシサイクリンは経口投与で速やかに吸収され有効血中濃度を長時間持続するため、他のテトラサイクリン系抗生剤と異なり一日一回(100 mg)投与で十分とされている。局所への大量投与に代わり、通常処方量(100~200 mg/日)での経口投与で有効であれば、現実的な予防手段となりえる。文献5では、筋肉内にプリオンを接種後一時間目より一日おきに腹腔内にドキシサイクリン(10 mg/kg 体重)を継続的に投与した実験も行い、接種部位に単回投与した場合よりも効果は劣るものの発症遅延効果が観察されたと報告している。したがって、経口投与でもある程度の効果は期待できるかもしれないが、その可能性は動物実験において検証される必要がある。なお、筋肉内にプリオンを接種した動物の腹腔内への継続的投与実験では、ミノサイクリンとテトラサイクリンについても検討されているが、3つのテトラサイクリン系抗生剤の中ではミノサイクリンが最も効果が高かった。注射剤(100 mg/バイアル)としても使用できるミノサイクリンが、接種部位への局所投与でドキシサイクリン以上の効果を発揮するかどうかについては不明である。このことが動物実験で確認されれば、ミノサイクリン注射液の創部位への局所注射が処置の一つとして考慮されることになる。

参考文献

- (1) Zeidler M, Gibbs Jr CJ, and Meslin F. WHO manual for strengthening diagnosis and surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. WHO, 1998, Geneva.
- (2) Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I, Sasaki K, Mohri S, Race R, and Iwaki T. Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models. J Virol. 2004, 78(10):4999-5006.
- (3) Farquhar C, Dickinson A, and Bruce M. Prophylactic potential of pentosan polysulphate in transmissible spongiform encephalopathies. Lancet. 1999, 353(9147):117.
- (4) Forloni G, Iussich S, Awan T, Colombo L, Angeretti N, Girola L, Bertani I, Poli G, Caramelli M, Grazia Bruzzone M, Farina L, Limido L, Rossi G, Giaccone G, Ironside JW, Bugiani O, Salmona M, and Tagliavini F. Tetracyclines affect prion infectivity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002, 99(16):10849-54.

(5) Luigi AD, Colombo L, Diomede L, Capobianco R, Mangeri M, Miccolo C, Limido L, Forloni G, Tagliavini F, and Salmona M. The efficacy of tetracyclines in peripheral and intracerebral prion infection. PLoS ONE. (in press).

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>Shiga Y.</u>	Imaging.	Monaco S, Zanusso G, Gambetti P.	Handbook of human prion diseases.				in press
<u>工藤幸司</u> 、 <u>古本祥三</u> 、 <u>岡村信行</u>	アミロイド イメージングによるアルツハイマー病の診断.	小川誠司、 上野照剛	非侵襲・可視化技術ハンドブック	NTS社	東京	2007	562-566
<u>古本祥三</u> 、 <u>岡村信行</u> 、 <u>工藤幸司</u>	アミロイドイメージングによるアルツハイマー病の早期診断.	伊藤正敏	臨床医のためのクリニカル PET 一病期・病態診断のためのガイドブック	先端医療技術研究所	東京	2007	205-210

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Shiga Y</u> , 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, <u>Doh-Ura K</u> , 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.	254	1509-1517	2007

Kawasaki Y, Kawagoe K, Chen CJ, Teruya K, Sakasegawa Y, <u>Doh-Ura K</u>	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.	81 (23)	12889-12898	2007
Hao HP, <u>Doh-Ura K</u> , Nakanishi H	Impairment of microglial responses to facial nerve axotomy in cathepsin S-deficient mice.	J. Neurosci. Res.	85 (10)	2196-2206	2007
<u>Doh-Ura K</u> , Kuge T, Uomoto M, Nishizawa K, Kawasaki Y, Iha M	Prophylactic effect of dietary seaweed Fucoidan against enteral prion infection.	Antimicrob. Agents Chemother.	51 (6)	2274-2277	2007
<u>Doh-ura K</u> , Tamura K, Karube Y, Naito M, Tsuruo T, <u>Kataoka Y</u>	Chelating compound, chrysoidine, is more effective in both antiprion activity and brain endothelial permeability than quinacrine.	Cell. Mol. Neurobiol.	27 (3)	303-316	2007
Rainov NG, <u>Tsuboi Y</u> , Krolak-Salmon P, Vighetto A, <u>Doh-Ura K</u>	Experimental treatments for human transmissible spongiform encephalopathies: is there a role for pentosan polysulfate?	Expert Opin. Biol. Ther.	7	713-726	2007
Nakagawa S, Deli MA, Nakao S, Honda M, Hayashi K, Nakaoka R, <u>Kataoka Y.</u> , Niwa M.	Pericytes from brain microvessels strengthen the barrier integrity in primary cultures of rat brain endothelial cells.	Cell Mol Neurobiol.	27	687-694	2007
Kuwata K, Nishida N, Matsumoto T, Kamatari YO, Hosokawa-Muto J, Kodama K, Nakamura HK, Kimura K, Kawasaki M, Takakura Y, Shirabe S, Takata J, <u>Kataoka Y.</u> , Katamine S.	Hot spots in prion protein for pathogenic conversion.	Proc Natl Acad Sci U S A.	104	11921-11926	2007
Takata F, Dohgu S, Yamauchi A, Sumi N, Nakagawa S, Naito M, Tsuruo T, Shuto H, <u>Kataoka Y.</u>	Inhibition of transforming growth factor-beta production in brain pericytes contributes to cyclosporin A-induced dysfunction of the blood-brain barrier.	Cell Mol Neurobiol.	27	317-328	2007

Yamauchi A, Dohgu S, Nishioku T, Shuto H, Naito M, Tsuruo T, Sawada Y, <u>Kataoka Y.</u>	An inhibitory role of nitric oxide in the dynamic regulation of the blood-brain barrier function.	Cell Mol Neurobiol.	27	263-270	2007
Nishioku T, Takata F, Yamauchi A, Sumi N, Yamamoto I, Fujino A, Naito M, Tsuruo T, Shuto H, <u>Kataoka Y.</u>	Protective action of indapamide, a thiazide-like diuretic, on ischemia-induced injury and barrier dysfunction in mouse brain microvascular endothelial cells.	Pharmacol Sci.	103	323-327	2007
<u>Kudo Y</u> , Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Maruyama M, Itoh M, Iwata R, Yanai K, Arai H	2-(2-[2-Dimethylamino- thiazol-5-yl] ethenyl) -6-(2-[fluoro]ethoxy) benzoxazole: A novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer' s disease patients.	J Nucl Med.	48	553-561	2007
Furumoto S, Okamura N, Iwata R, Yanai K, Arai H, <u>Kudo Y</u>	Recent advances in the development of amyloid imaging agents.	Current Topics in Medicinal Chemistry.	7	1773-1789	2007
Okamura N, Furumoto S, Funaki Y, Suemoto T, Kato M, Ishikawa Y, Ito S, Akatsu H, Yamamoto T, Sawada S, Arai H, <u>Kudo Y</u> , Yanai K	Binding and safety profile of novel benzoxazole derivative for in vivo imaging of amyloid deposits in Alzheimer' s disease.	Japan Geriatrics Society.	7	393-400	2007
Fujimi K, Noda K, <u>Sasaki K</u> , Wakisaka Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y, Kanba S, Iwaki T.	Altered expression of COX-2 in subdivisions of the hippocampus during aging and in Alzheimer' s disease : The Hisayama study.	Dement Geriatr Cogn Disord	23 (6)	323-331	2007
<u>堂浦克美</u>	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	24 (6)	647-650	2007
逆瀬川裕二, <u>堂浦克美</u>	プリオン病の診断支援・治療へ試み。	日本臨床	65 (8)	1417-1422	2007
逆瀬川裕二, <u>堂浦克美</u>	プリオン病の分子標的治療。	神経研究の進歩	59 (4)	405-414	2007
<u>工藤幸司</u> 、古本祥三、岡村信行	アミロイドイメージング「アミロイド画像化用プローブ」	日本臨床	66 Suppl. 1	300-306	2008
岡村信行、谷内一彦、古川勝敏、荒井啓行、 <u>工藤幸司</u>	アミロイドイメージング「PET」	日本臨床	66 Suppl. 1	288-292	2008
岡村信行、古本祥三、 <u>工藤幸司</u> 、谷内一彦	脳の分子イメージング「アルツハイマー病」	日本臨床	65	320-326	2007

荒井啓行、 <u>工藤幸司</u>	病理像を画像化する分子神経イメージング法によるAlzheimer病の早期診断-日本でのBF-227の開発と臨床応用.	医学のあゆみ	220	404-408	2007
<u>坪井義夫</u> , 山田達夫	【治療の最前線 脳の感染症】 クロイツフェルト・ヤコブ病	Brain Medical	19	267-272	2007
<u>坪井義夫</u> , 山田達夫	病気のはなし プリオン病	検査と技術	35	426-430	2007
<u>志賀裕正</u>	臨床的特徴と検査所見	日本臨床	65	1407-1415	2007
<u>志賀裕正</u>	感染症の検査方法：ジュロイツフェルト・ヤコブ病	感染制御		印刷中	2008
<u>佐々木健介</u> , 岩城徹	プリオン病の病理解剖と標本作製の留意点	病理と臨床	25	1124-1130	2007

研 究 成 果 の 刊 行 物 ・ 別 刷