

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
 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 分担研究報告書

## 診療ガイドライン「プリオン病の治療」に関する情報収集

研究分担者：堂浦克美 東北大学大学院医学系研究科

**研究要旨** ドイツで実施されていた孤発性 CJD 患者におけるドキシサイクリンの治験の結果に関する情報をまとめ、考察した。ドキシサイクリン 100 mg/日、経口連日投与は 129 番 MM の患者では生命予後を改善する可能性はあるが、今後さらにエビデンスの蓄積が必要である。

### A. 研究目的

「プリオン病診療ガイドライン」の「プリオン病の治療」に関して、海外の先進的な取り組みに関して最新情報の収集ならびに分析を行った。

### B. 研究方法

論文、国際学会、インターネットを活用して海外の多方面から「プリオン病の治療」に関して情報収集を行い、科学的な観点から分析を進め、我国のプリオン病患者の医療に役立つ知見を抽出した。

#### （倫理面への配慮）

該当しない。

### C. 研究結果

ドキシサイクリンの治験に関して、ドイツのグループから論文 1 件の報告があった（参考文献 1）。論文内容の一部は既に以前の国際会議で同グループが報告していたものと同一である。内容は、ドキシサイクリン(100 mg/日、経口投与、連日)について孤発性 CJD 患者において無作為化二重盲検法による治験（真薬群 7 人、対照群 5 人）と非盲検法による治験（投与群 55 人、非投与群 33 人）を実施した。盲検法では有意な効果（ランダム化から便失禁までの期間、ランダム化から経管栄養を必要とするまでの期間、ランダム化から無動性無言状態までの期間、ランダム化から死亡までの期間のいずれにおいても）は観察されなかったが、非盲検法ではドキシサイクリン投与群で有意な生存期間の延長（発症から死亡までの生存期間）が観察された。

非盲検法においてプリオン蛋白 129 番アミノ酸多型との関係では、129VV ならびに 129MV の患者では投与群と非投与群で発症後の生存期間に有意な違いは観察されなかったが、129MM 患者では投与群で顕著な生存期間の延長が観察された。

### D. 考察

ドキシサイクリン(100 mg/日、経口投与、連日)については、以前に実施された大規模治験で有意な生命予後改善効果を見いだせなかったとの報告がある（参考文献 2）。それは、イタリアとフランスの 121 人の CJD 患者で実施されたプラセボ対照・無作為化二重盲検法の結果であった。この治験ではそれぞれの国で治験に参加させる基準が一部異なっていたが、すべての患者での intention-to-treat 解析、それぞれの国別の患者での intention-to-treat 解析、プロトコル通り終了した患者での per-protocol 解析、いずれの解析においても患者の生存期間においてドキシサイクリン投与群と偽薬投与群で、有意な差を認めなかった。

一方、今回のドイツのグループの報告では非盲検法で効果が見られたとしている。同様な非盲検法での効果はイタリアの Tagliavini らも学会等では報告しているが、彼らはプラセボ効果や抗生剤効果（合併症を抑えることで生命予後を改善している可能性）も否定できないとコメントしている。今回のドイツの報告についても、同様な可能性を考察する必要がある。また、今回初めてドキシサイクリン投与が 129 番 MM タイプの孤発性 CJD 患者で生命予後を改善する可能性があることが指摘されたが、129 番 MM

の患者には急速に進行する M1 プリオンによる病型と緩徐に進行する M2 プリオンによる病型が含まれていることから、より確かな科学的エビデンスを築くためにはこれらの病型を分けた場合のドキシサイクリン投与結果がどうであったかの情報が必要である。

したがって、ドキシサイクリンは 129 番 MM の孤発性 CJD 患者で生命予後を改善する可能性は残されているが、エビデンスが十分とは言えず、今後さらにエビデンスの蓄積が必要である。

## E. 結論

ドイツで実施されていたドキシサイクリンの治験の結果に関する情報をまとめた。

## [参考文献]

- 1) Varges D, Manthey H, Heinemann U, Ponto C, Schmitz M, Schulz-Schaeffer WJ, Krasnianski A, Breithaupt M, Fincke F, Kramer K, Friede T, Zerr I. Doxycycline in early CJD: a double-blinded randomised phase II and observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88:119-125, 2017.
- 2) Haik S, Marcon G, Mallet A, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, Azimi S, Pietrini V, Fabreguettes JR, Imperiale D, Cesaro P, Buffa C, Aucan C, Lucca U, Peckeu L, Suardi S, Tranchant C, Zerr I, Houillier C, Redaelli V, Vespignani H, Campanella A, Sellal F, Krasnianski A, Seilhean D, Heinemann U, Sedel F, Canovi M, Gobbi M, Di Fede G, Laplanche JL, Pocchiari M, Salmona M, Forloni G, Brandel JP, Tagliavini F. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 13:150-158, 2014.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hamanaka T, Nishizawa K, Sakasegawa Y, Oguma A, Teruya K, Kurahashi H, Hara H,

Sakaguchi S, Doh-ura K. Melanin or melanin-like substance interacts with the N-terminal portion of prion protein and inhibits abnormal prion protein formation in prion-infected cells. *J Virol*, in press.

2) Teruya K, Doh-ura K. Insights from therapeutic studies for PrP prion disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, in press.

3) Teruya K, Oguma A, Nishizawa K, Kawata M, Sakasegawa Y, Kamitakahara H, Doh-ura K. A single subcutaneous injection of cellulose ethers administered long before infection confers sustained Protection against prion diseases in rodents. *PLOS Pathogens* 12:e1006045, 2016.

## 2. 学会発表

9) 堂浦克美. プリオン病の原因である PrP<sup>Sc</sup> は排除が困難. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台, 9.25, 2016.

10) Doh-ura K. Lessons from recent outcomes of clinical trials and therapeutic studies. PRION2016 TOKYO, Tokyo, May10-13, 2016.

11) Teruya K, Doh-ura K. Dimer-sized PrP<sup>Sc</sup> formation detected by western blotting. PRION2016 TOKYO, Tokyo, May10-13, 2016.

12) Sakasegawa Y, Doh-ura K. A platinum compound targeting the cysteine residues of disease-related form of prion protein in cell lysates. PRION2016 TOKYO, Tokyo, May10-13, 2016.

13) Hiyoshi T, Doh-ura K. Effects of cell growth suppression treatments on PrP<sup>Sc</sup> accumulation in prion-infected cells; Paradoxical phenomena observed in butyric acid treatment. PRION2016 TOKYO, Tokyo, May10-13, 2016.

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし