

表1 ボツリヌス毒素注射の同意説明文書-1

患者様用

眼瞼痙攣・片側顔面痙攣 患者の皆様へ

「ボトックス®」による治療について

<p>1. あなたの病気について</p> <p>あなたがお悩みの病気は「眼瞼痙攣」, 「片側顔面痙攣」と呼ばれる病気です。「眼瞼痙攣」, 「片側顔面痙攣」は、眼の周囲または顔面の筋肉が異常に緊張して起こる病気です。</p> <p>今回、あなたに使用をおすすめする薬は、ボトックス®注射液です。ボトックス®は1989年にアメリカで最初に医薬品として承認されて以来、眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・痙性斜頸・上肢痙縮・下肢痙縮・2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足をはじめとする主に筋肉の緊張を伴う病気に対して広く用いられています。世界では、アメリカやイギリスを含め83ヵ国以上で承認されており、これまでに世界で数百万の方がこの薬の投与を受けています。</p> <p>日本においてこの薬は、1997年4月に眼瞼痙攣の治療薬として発売され、2000年1月に片側顔面痙攣、2001年6月に痙性斜頸、2009年2月に2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、2010年10月に上肢痙縮・下肢痙縮に対する使用が追加承認され、8万人以上の方がこの薬の投与を受けています。</p> <p>この薬による治療を受ける際には、以下の点を十分理解していただき、ご納得された上で治療を受けて下さい。また、この治療について、心配なことや、わからないことがありましたら、いつでも遠慮なく申し出て下さい。</p>
<p>4. 副作用について</p> <p>◆この薬を眼瞼痙攣の患者さま 6445 人に投与し、652 人 (10.12%) に副作用が報告されました。その主なものは、眼瞼下垂 141 人 (2.19%)、兎眼・閉瞼不全 138 人 (2.14%)、流涙 67 人 (1.04%) でした。</p> <p>◆この薬を片側顔面痙攣の患者さま 10288 人に投与し、725 人 (7.05%) に副作用が報告されました。その主なものは兎眼・閉瞼不全 195 人 (1.90%)、局所性筋力低下、顔面麻痺各 158 人 (1.54%)、流涙 80 人 (0.78%) でした。</p> <p>◆これらの副作用のほとんどは、薬の作用が予想以上に強くあらわれた結果と考えられるもので、薬の効果が弱まるとともに回復しています。</p> <p>※以下のような症状が現れた場合は、医師に連絡してください。</p> <p>➤皮膚に発疹が現れるなどの副作用が起こることがあります。これはアナフィラキシー（重いアレルギー反応）、血清病による可能性も否定できません。</p> <p>➤眼の周囲に注射後、まぶたが閉じにくくなる、目が乾いたように感じられる、あるいは反対に目が開けにくくなるなどの副作用が起こることがあります。薬が効きすぎた場合に起こる副作用で、数週間ではほとんどが回復しますが、目が閉じにくい場合、目の乾燥によって角膜や結膜が傷つくことを防ぐため、点眼薬などで処置することがあります。</p> <p>➤この薬の効果は、通常3~4ヵ月持続します。ここに提示した副作用のほかにも、副作用が現れる可能性がありますので、この間、具合が悪くなった場合やこの薬での治療に関して心配なことがあった場合は、主治医に連絡して下さい。</p> <p>➤この薬の投与後、3~4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡して下さい。</p>

(グラクソ・スミスクライン株式会社：ボトックス注用添付文書 2010年10月版より)

場合には、抗うつ薬を無理に減量せず、精神症状を優先した治療を試みるべきだと考える。

表1, 表2のボツリヌス毒素注射の同意説明文書を読んで、「怖くなったので注射を打つのは止

めたい」という患者も多い。「まぶたが閉じにくくなる」「食べ物が飲み込みにくい」「死亡したとの報告」といった記述は患者にとって衝撃的であり、受け入れられないと考えるケースが多いと考

表2 ポツリヌス毒素注射の同意説明文書-2

患者様用

痙性斜頸・上肢痙縮・下肢痙縮・脳性麻痺患者の皆様へ

「ボトックス®」による治療について

<p>1. あなたの病気について</p> <p>あなたがお悩みの病気は「痙性斜頸」、「上肢痙縮」、「下肢痙縮」、「小児脳性麻痺における下肢痙縮に伴う尖足」と呼ばれる病気です。</p> <p>「痙性斜頸」は、首の周囲の筋肉が異常に緊張して、頭や首、肩などが不自然な姿勢を示したり、ときには姿勢は正常でも肩や首に強い慢性的な痛みが生じることがある病気です。「上肢痙縮」および「下肢痙縮」は、脳卒中や神経疾患によって生じる運動機能障害のひとつで、筋肉が緊張しすぎて上肢や下肢が動きにくかったり勝手に動いてしまう状態のことです。手指が握りこまれて開こうとしても開きにくい、ひじが曲がる、足先が足の裏側のほうに曲がってしまうなどの症状がみられます。「小児脳性麻痺における下肢痙縮に伴う尖足」は、脳性麻痺によって、下肢の筋肉が異常緊張して、かかとを地面につけることができなくなる病態です。</p> <p>今回、あなたに使用をおすすめする薬は、ボトックス®注射液です。ボトックス®は1989年にアメリカで最初に医薬品として承認されて以来、眼瞼痙攣・片側顔面痙攣・痙性斜頸・上肢痙縮・下肢痙縮・2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足をはじめとする主に筋肉の緊張を伴う病気に対して広く用いられています。世界では、アメリカやイギリスを含め83か国以上で承認されており、これまでに世界で数百万人の方がこの薬の投与を受けています。</p> <p>日本においてこの薬は、1997年4月に眼瞼痙攣の治療薬として発売され、2000年1月に片側顔面痙攣、2001年6月に痙性斜頸、2009年2月に2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、2010年10月に上肢痙縮・下肢痙縮に対する使用が追加承認され、8万人以上の方がこの薬の投与を受けています。この薬による治療を受ける際には、以下の点を十分理解していただき、ご納得された上で治療を受けて下さい。また、この治療について、心配なことや、わからないことがありましたら、いつでも遠慮なく申し出て下さい。</p>
<p>4. 副作用について</p> <p>◆この薬を痙性斜頸の患者さま6904人に投与し、343人(4.97%)に副作用が報告されました。その主なものは、嚥下障害146人(2.11%)、局所性筋力低下59人(0.85%)、発疹15人(0.22%)でした。</p> <p>◆痙性斜頸の国内臨床試験において突然死が1例に報告されています。担当医師は本剤との医学的な因果関係を否定しておりますが、原因を推定できるだけの情報もなかったことから、本剤との因果関係は完全には否定されませんでした。</p> <p>◆2歳以上の尖足を有する小児脳性麻痺における下肢痙縮の患者さま215人を対象とした海外臨床試験では、67人(31%)に副作用が発現しました。その主なものは転倒20人(9%)、下肢の疼痛5人(2%)、下肢の脱力5人(2%)、全身の脱力4人(2%)でした。</p> <p>◆脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした国内臨床試験において、総症例106人中17人(16.04%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されました。その主なものは、脱力(感)3人(2.83%)、CK(CPK)上昇3人(2.83%)でした。</p> <p>◆脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした国内臨床試験において、総症例115人中18人(15.65%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されました。その主なものは、注射部疼痛5人(4.35%)、筋痛3人(2.61%)、発疹2人(1.74%)でした。</p> <p>◆これらの副作用のほとんどは、薬の作用が予想以上に強くあらわれた結果と考えられるもので、薬の効果が弱まるとともに回復しています。</p> <p style="text-align: center;">※以下のような症状が現れた場合は、医師に連絡してください。</p> <p>➢皮膚に発疹が現れるなどの副作用が起こることがあります。これはアナフィラキシー(重いアレルギー反応)、血清病による可能性も否定できません。</p> <p>➢首の前側の筋肉に注射後、食べ物が飲み込みにくい、声が変わった、息がしづらいなどの副作用が起こることがあります。これは、首、喉の筋肉の緊張状態や協調性が変化して起こります。通常、軽い症状は数週間て回復します。しかし、海外において、高齢の患者さまで食べ物の誤飲による肺炎が原因で死亡したとの報告がありますので、症状が現れた場合には、直ちに医師に連絡して下さい。</p> <p>➢治療後、けいれんが起こることがあります。また、この副作用は特に過去にけいれんを起こしたことがある方に多く報告されています。このような症状が現れた場合には、医師に連絡して下さい。</p> <p>➢この薬の効果は、通常3~4ヵ月持続します。ここに提示した副作用のほかにも、副作用が現れる可能性がありますので、この間、具合が悪くなった場合やこの薬での治療に関して心配なことがあった場合は、主治医に連絡して下さい。</p> <p>➢この薬の投与後、3~4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡して下さい。</p>

(グラクソ・スミスクライン株式会社：ボトックス注用添付文書2010年10月版より)

える。以前は、眼瞼けいれん患者が、首に打った場合の「局所性筋力低下」も読んでいたり、痙性斜頸患者が、眼に打った場合の「眼瞼下垂」も読んでいたりする場合もあったが、平成22年10月末にボツリヌス毒素注射が上肢痙縮、下肢痙縮に適応が拡がったのを機に、同意説明文書が顔面（眼瞼けいれん、片側顔面けいれん）、それ以外（痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、脳性麻痺）の2種類となり、患者が混乱することが少なくなった。

治療費についてはきちんと説明しないとトラブルになる可能性がある。「50単位なら1本が約5万1千円で、100単位なら約9万5千円で、それに技術料4千円が入ります」という説明をし、保険の種類を確認する。通常は3割負担であるが、高齢者では1割、パーキンソン病患者でジストニ

アを合併しているような場合は特定疾患内（この治療は無料になる）、生活保護（自己負担なし）などを説明すべきである。

十分説明しても了解を頂けない患者も存在する。そのような場合は深追いせず、患者の意向を優先したほうがトラブルにならなくてすむと思う。

文 献

- 1) Bihari K, Hill JL, Murphy DL : Obsessive-compressive characteristics in patients with idiopathic spasmodic torticollis. *Psychiatry Res* 42 : 267-272, 1992
- 2) Wenzel T, Schnider P, Wimmer A, et al. : Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic torticollis. *J Psychosom Res* 44 : 687-690, 1998
- 3) 堀内正浩, 塩原紀久子, 真木二葉, 他 : エゴグラムによる痙性斜頸患者の自我分析—健常成人との比較—. *聖マリアンナ医大誌* 32 : 17-20, 2004

心とからだの健康教室 ストレスと病気のガイドブック

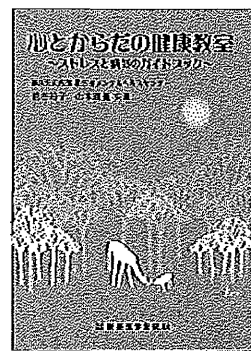
桃谷裕子・山本晴義（横浜労災病院勤労者メンタルヘルスセンター）：著

現代社会では、ストレスによって引きおこされる問題は、心身両面に様々な形で現れ深刻化してきている。

本書ではうつ病、社会不安障害、過敏性腸症候群など各種ストレス疾患の専門的な治療法から自分でできる対処法など、ストレスをためない健康習慣をくわしく解説。ストレスを正しく理解し、どう対処したらよいか、不足しがちな情報を丁寧に解説したストレス病にかからないための指南書。姉妹書の「心とからだの健康教室」とあわせて読めば、一層の理解が深まります。

目 次

1. ストレスとは/ストレスは人生のスパイス/ストレスって何?/いろいろなストレスサー/ストレス状態に陥りやすい性格・行動パターン……他
2. ストレス病（ストレス関連疾患）～うつ病～/うつ病とは/うつ病は気分障害の一つ/どうやって気分を評価する?/うつ病はどうして起こる?……他
3. ストレス病（ストレス関連疾患）～神経症（不安障害）～/神経症とは/神経症の不安と健康範囲内の不安の違い/不安のメカニズム……他
4. ストレス病（ストレス関連疾患）～心身症～/心身症とは/心身症になりやすい性格・行動パターン/頭痛（緊張性頭痛、片頭痛）/過敏性腸症候群……他



B6判 126頁
定価1,890円
(本体1,800円+税5%)
ISBN978-4-88002-170-6



株式会社 新興医学出版社

〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-8

TEL. 03-3816-2853 FAX. 03-3816-2895

http://www.shinkoh-igaku.jp

e-mail: info@shinkoh-igaku.jp

頸部外傷後ジストニアの3例

堀内正浩 長谷川泰弘

神経内科

Reprinted from NEUROLOGICAL MEDICINE

Vol. 75 No. 5 Nov. 2011

科学評論社



頸部外傷後ジストニアの3例*

堀内正浩** 長谷川泰弘***

Key Words : posttraumatic cervical dystonia, fixed dystonia, mild traumatic brain injury, axonal injury, complex regional pain syndrome

はじめに

軽度外傷性脳損傷(mild traumatic brain injury : MTBI)は表1に示すような定義になっている^{1)~3)}.

固定ジストニア(fixed dystonia : FD)⁴⁾をジストニアの分類に入れるべきではないという考えもあるが⁵⁾, 薬剤性ジストニア(急性薬剤性ジストニア, 遅発性ジストニア)が二次性ジストニアとして認められており⁶⁾, 外傷に伴うジストニアも二次性ジストニアと考えられている⁷⁾. Schragらの原著におけるFDは心因性ジストニアや身体化障害(somatization disorder)を含む広義の概念であったが⁸⁾, FDを“CRPS-1(complex regional pain syndrome type 1 : 複合性局所疼痛症候群1型)and dystonia”と狭義の概念で捉える考えもある⁹⁾. FDは外傷後ジストニア(posttraumatic dystonia : PTD)の亜型であり, 二次性ジストニアに含んでよいと考える. 頸部外傷後の頸部ジストニアの報告もあり^{10)~12)}, MTBIによるジストニアもPTDの範疇と考える.

症 例

性別, 発症年齢, 外傷から発症までの時間,

外傷の状況, 症状の部位, 症状, 疼痛の有無, CRPS-1の有無, MRI所見, 治療, 予後について検討した. CRPS-1の診断はStanton-Hicksらの基準を用いた¹³⁾¹⁴⁾(表2). FDの診断はCRPS-1にジストニアを伴うもの(CRPS-1 and dystonia)⁸⁾⁹⁾とした. 治療効果は疼痛や異常肢位・姿勢の進行停止または改善で判定した.

症例のまとめを表3に示す.

〔症例1〕初診時67歳, 男性.

主訴: 首の左回旋, 右を向きづらい, 歩行時のふらつき.

既往歴: 狭心症(64歳時), 慢性硬膜下血腫(66歳時, アスピリン内服下での頭部打撲により発症, 保存的治療を行った).

現病歴: 66歳時に, 自家用車を運転し左折しようとしたところ, 後から乗用車に追突され, 体の左後側方から強い衝撃を受けた. A病院に搬送され頭部CTを施行されたが慢性硬膜下血腫の増大なく, 異常を認めず, 頸椎X線撮影でも異常を認めなかった. 混迷状態はあったが, 多忙なこともあり入院加療はしなかった.

交通事故から約3週間後に首の右回旋が困難なことに気づいた. B病院を受診したが改善が

* Three cases of posttraumatic cervical dystonia. (Accepted September 2, 2011).

** Masahiro HORIUCHI, M.D.: 川崎市立多摩病院神経内科(☎214-8525 神奈川県川崎市多摩区1-30-37); Department of Neurology, Kawasaki Municipal Tama Hospital, Kawasaki, Kanagawa 214-8525, Japan.

*** Yasuhiro HASEGAWA, M.D.: 聖マリアンナ医科大学神経内科; Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa, Japan.

表1 軽度外傷性脳損傷(MTBI)の診断基準^{1)~3)}

軽度外傷性脳損傷(mild traumatic brain injury : MTBI)とは、外部から物理的な力が作用して頭部に機械的なエネルギーが負荷された結果起きた急性の脳損傷である

第1要件：受傷後に混迷または見当識障害，30分以内の意識消失，24時間未満の外傷後健忘症，または(and/or)これら以外の短時間の神経学的異常，たとえば局所徴候，痙攣，外科的治療を必要としない頭蓋内病変などが少なくとも1つ存在すること

第2要件：外傷30分後，ないしは後刻の医療機関受診時におけるグラスゴー昏睡スケール(Glasgow coma scale : GCS)の点数が13~15点に該当すること

除外項目：上記の症状が以下の事由によってもたらされたものではないこと

1. 薬，アルコール，処方薬
2. 他の外傷または他の外傷の治療(たとえば全身外傷，顔面外傷，挿管)
3. 心的外傷，言葉の障壁，同時に存在する疾病
4. 穿孔性頭蓋脳外傷

表2 IASP(International Association for the Study of Pain)のCRPS-1とCRPS-2(complex regional pain syndrome type 1 and 2)の診断基準¹³⁾¹⁴⁾(1994)

<CRPS-1>

- ①外傷など先行する痛み経験があるか，動かせなかった時期があること
- ②原因と思われる刺激とは不釣り合いな持続痛，allodynia，痛覚過敏があること
- ③いずれかの時期に，疼痛部位に浮腫，皮膚血流変化，発汗機能異常のいずれかがあること
- ④痛みの程度や機能異常を他の理由で説明できる場合は除外する

注意：②~④の項目は必須である

<CRPS-2>

- ①神経損傷の後に持続痛，allodynia，痛覚過敏があること，痛みはその神経支配領域に限定する必要はない
- ②いずれかの時期に，疼痛部位に浮腫，皮膚血流変化，発汗機能異常のいずれかがあること
- ③痛みの程度や機能異常を他の理由で説明できる場合は除外する

注意：すべての項目が必須である

表3 症例のまとめ

症例	性	発症年齢	外傷からの時間	交通外傷	部位	症状	疼痛(CRPS-1)	MRI所見	治療	予後
1	男	66	3週間	左後方より追突	首	右を向けない 左回旋	± (-)	慢性硬膜下血腫 あるも増大なし	抗コリン薬・CZP内服，BTX注射	徐々に改善
2	男	57	1カ月	左より追突	首	右を向けない 左回旋	+ (+)	異常なし	抗コリン薬内服，BTX注射，手術	徐々に改善
3	男	32	2カ月	右より追突	首	左を向けない 右回旋	+ (+)	異常なし	中枢性筋弛緩薬内服，BTX注射	徐々に改善

CRPS-1：complex regional pain syndrome type 1(複合性局所疼痛症候群1型)，CZP：clonazepam，BTX：botulinum toxin(ボツリヌス毒素)。

みられず，交通事故から約半年後に当院を紹介された。

来院時所見：意識清明，首の右回旋が困難で，右僧帽筋，右頭板状筋の筋力低下を認めた。頸部の疼痛は軽度であり，Tsuiスコア¹⁵⁾は10点であった。首が左に約30度回旋していることもあり，可動域の制限を認めた。歩行すると左方向に曲

がってしまい，めまいを伴った。表1の定義と合致し，MTBIと診断した。

臨床経過：抗コリン薬を内服したが十分な改善を認めず，初診から1カ月でボツリヌス毒素(botulinum toxin：BTX)注射を施行した。約2カ月おきに計5回注射を行ったが，Tsuiスコア¹⁵⁾は6点にとどまった。

〔症例 2〕初診時57歳，男性。

主訴：首の左回旋，不随意運動，右を向きづらい。

既往歴：特記すべきことはない。

現病歴：57歳時に，自家用車の助手席(左側)に座っていたところ，右折時に直進してきた乗用車に追突され，体の左側方から強い衝撃を受けた。C病院に搬送され頭部CTを施行されたが異常を認めず，頸椎X線撮影でも異常を認めなかった。軽度意識障害を認め，頸部痛もあったため数日間入院した。疼痛部位に浮腫を認めた。

退院後に強い頸部痛が出現し，交通事故から約1カ月後に首の右回旋が困難なことに気づいた。D病院を受診したが改善がみられず，交通事故から約5カ月後に当院を紹介された。

初診時所見：意識清明。頸部に持続する疼痛を認めたが，浮腫は認めなかった。首の右回旋が困難で，軽度左回旋をしており，可動域は制限された。右僧帽筋，右頭板状筋の筋力低下を認めた。左胸鎖乳突筋が緊張して不随意に右を向く運動があり，Tsuiスコア¹⁵⁾は12点であった。

臨床経過：表2のCRPS-1の診断基準¹³⁾¹⁴⁾に合致し，FDと診断した。C病院受診時の意識状態がわからず，CRPS-1が存在したため，MTBIとは診断しなかった^{1)~3)}。抗コリン薬の内服をするも十分な改善を認めず，痛みも持続した。初診から3週間でBTX注射を施行した。約2カ月おきに計11回注射を行ったが，Tsuiスコア¹⁵⁾は9点にとどまった。

患者および家族の希望もあり，手術目的でE病院に転院した(E病院では不随意運動を抑えるために，選択的副神経切断術を行った)。

〔症例 3〕初診時33歳，男性。

主訴：首の右回旋，左を向きづらい。

既往歴：特記すべきことはない。

現病歴：32歳時に，自家用車を運転していたところ，十字路で右から乗用車に追突され，体の右側から強い衝撃を受けた。F病院に搬送され頭部CTを施行されたが異常を認めず，頸椎X線撮影でも異常を認めなかった。軽度意識障害を認め，頸部痛もあったため数日間入院した。疼痛部位に浮腫を認めた。

退院後に強い頸部痛が出現し，約3週間後に

首の左回旋が困難なことに気づいた。G病院を受診したが改善がみられず，交通事故から約半年後に当院を紹介された。

来院時所見：意識清明。頸部に持続する強い疼痛を認め，軽度の浮腫も認めた。首の左回旋が困難で，軽度右回旋をしており，可動域は制限された。左僧帽筋，左頭板状筋の筋力低下を認めた。Tsuiスコア¹⁵⁾は5点であった。

臨床経過：表2のCRPS-1の診断基準¹³⁾¹⁴⁾に合致し，FDと診断した。F病院受診時の意識状態がわからず，CRPS-1も存在したため，MTBIとは診断しなかった^{1)~3)}。中枢性筋弛緩薬を内服したが十分な改善を認めず，初診から2週間でBTX注射を施行した。約3カ月おきに計4回注射を行ったところ，Tsuiスコア¹⁵⁾の改善は認めなかったが，頸部痛の改善を認めた。

考 察

FDはSchragらが2004年に用いた用語であったが⁴⁾，FDは画像検査で大脳基底核病変や神経変性所見がなく，痛みを伴うことが多く，その臨床像はCRPSまたは心因性ジストニアと重複することがある⁴⁾¹⁶⁾。Schragらの報告では，63%に発症前の外傷があり，34%に心因性徴候を認めているが，外傷後どのくらいの期間で発症したかなどは検討されておらず詳細に不明な点も多い⁴⁾。また，心因性ジストニア¹⁷⁾は偽性ジストニアに分類されるため¹⁸⁾，除外する必要があると考える。

ジストニアと外傷の関係は，1985年にSchott¹⁹⁾が“The relationship of peripheral trauma and pain to dystonia”で述べているのが最初と考えられる。1988年にはSuchowerskyとCalne²⁰⁾が「機械的な原因で四肢が硬くなる症候群で，異常な姿勢をとるジストニアに似た状態」と定義しており，外傷とジストニアの関係にはそのほかに多くの報告があり，両者の関連が論じられている^{10)11)21)~33)}。Schragらは103例のFD患者を報告しているが，外傷後が63%であり，部位としては首や肩が6%であった⁴⁾。首や肩の外傷後ジストニアの報告は多く^{20)24)~33)}，Saらは外傷後の痛みを伴い固定した異常姿勢をとる頸部ジストニアを16例報告している³¹⁾。以前のわれわれの検討でも14例中4例(28.6%)が頸部に発症しており，頸部は好発部

位の一つと考えられる⁹⁾。

Jankovicとvan der Linden²¹⁾, Bhatiaら²²⁾はPTDの機序に反射性交感神経性ジストロフィー(reflex sympathetic dystrophy : RSD)の関与が示唆されると報告している。RSDにはジストニアや振戦が合併することが知られており³⁴⁾, van Hiltenらは脊髄への感覚入力を特異的に阻害するGABA作動薬の一つであるbaclofenの髄腔内投与によりRSD患者のジストニアが改善されたことを報告し、RSDの形成において中枢神経の関与を示唆している³⁵⁾。

RSDは国際疼痛学会(International Association for the Study of Pain : IASP)の用語では1994年に廃止され、複合性局所疼痛症候群1型(CRPS-1)という用語に変更されている³⁶⁾。GossoらはCRPS-1 and dystoniaをFDとしている⁹⁾。CRPSには関節の可動域制限を伴うことがあり³⁷⁾，“fixed”という言葉が使われたのかもしれない。以前のわれわれの検討でも、14例のPTDのうち9例(64.3%)がFDと診断された⁹⁾。

今回の3例は頭頸部の外傷後に頸部ジストニアを発症しているが、症例2および3はCRPS-1の経過があったため、固定ジストニアと診断した。CRPS-1は受傷後1カ月以内に発症することが多く、CRPS-2は受傷直後から発症することが多いこともあり³⁸⁾、症例2および3はCRPS-1と診断している。症例1は僧帽筋、頭板状筋の収縮が弱く、副神経の障害が疑われ、WHOのMTBIの診断基準^{1)~3)}にも合致していた。3例とも追突を受けた側と反対側を向けなくなっており、末梢性の障害よりも中枢性の障害と考えられた。頸部PTDの発症には、CRPS-1のほか、MTBIの関与も考えられた。

Avanzinoらは、短時間皮質内抑制(short intracortical inhibition : SICI)と対側静止期間(contralateral silent period : CSP)の持続時間が典型的ジストニア患者とFD患者の両側大脳半球において健常被験者よりも有意に低下しており、異常な皮質興奮性(abnormal cortical excitability)がさまざまな臨床型のジストニアに共通の発症素因であると述べている¹⁶⁾。このためFDの治療にも、典型的ジストニア患者と同様に抗コリン薬、中枢性筋弛緩薬などの中枢神経に作用する薬剤の

内服も必要になる。

FDの治療においてボツリヌス毒素注射は有効であるが、実際に施行している施設は限られているのが現状である。ジストニア治療においても専門に対応する病院をHub、この支援を受けられる提携病院をspokeとしてつながる体制が必要であると考え³⁹⁾。

MTBIの病態はびまん性軸索損傷(diffuse brain damage : DAI)と考えられている^{39)~41)}。軸索損傷がCRPS-1や2の原因になっているという報告があり^{42)~45)}、DAIによりジストニア¹²⁾や振戦を発症した例⁴⁶⁾⁴⁷⁾が報告されている。このことより、外傷による軸索損傷からCRPSを発症し、関節の可動域制限を伴い固定したような状態となり、ジストニアも合併したものを「固定ジストニア」と呼んでよいのかもしれない。

今後、軸索崩壊の方向から軸索再生の方向へ誘導する技法も追及されると予想され、軸索損傷の病態生理学的解明が待たれる¹⁾。そのためにも、われわれはMTBIの存在を忘れないことが大切であると考える。

結 論

頸部外傷後ジストニアには、固定ジストニアや軽度外傷性脳損傷が関与していることがあり、治療が困難な例が多いと考える。

文 献

- 1) 石橋 徹. 軽度外傷性脳損傷—頭部外傷に随伴した脳損傷. 日本医事新報 2010 ; 4493 : 60-4.
- 2) American Congress of Rehabilitation Medicine. Definition of mild traumatic brain injury. J Head Trauma Rehabil 1993 ; 8 : 86-7.
- 3) Borg J, Holm L, Cassidy D, et al. Diagnostic procedures in mild traumatic brain injury : Results of the WHO collaborating centre task force on mild traumatic brain injury. J Rehabil Med Suppl 2004 ; 43 : 61-75.
- 4) Schrag A, Trimble M, Quinn N, et al. The syndrome of fixed dystonia : an evaluation of 103 patients. Brain 2004 ; 127 : 2360-72.
- 5) 目崎高広. ジストニアの病態と治療. 臨床神経 2011 ; 51 : 465-70.

- 6) 目崎高広, 梶 龍児. 二次性ジストニア. ジストニアとボツリヌス治療. 改訂第2版. 東京: 診断と治療社; 2005. p. 132-4.
- 7) 橋本隆男. 二次性ジストニアの診断指針. 神経内科 2007; 67 : 34-41.
- 8) Gosso MF, de Rooij AM, Alsina-Sanchis E, et al. Systematic mutation analysis of seven dystonia gene in complex regional pain syndrome with fixed dystonia. *J Neurol* 2010; 257 : 820-4.
- 9) 堀内正浩, 長谷川泰弘, 真木二葉, ほか. 外傷後ジストニア: 自験14例の検討. *神経治療* 2011; 28 : 177-82.
- 10) Brett EM, Hoare RD. Progressive hemi-dystonia due to focal basal ganglia lesion after mild head trauma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44 : 460.
- 11) Perlmutter JS, Raichle ME. Pure hemidystonia with basal ganglion abnormalities on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1984; 15 : 228-33.
- 12) Loher TJ, Krauss JK. Dystonia associated with pontomesencephalic lesions. *Mov Disord* 2009; 24 : 157-62.
- 13) Stanton-Hicks M, Jnig W, Hassenbusch S, et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995; 63 : 127-33.
- 14) 田邊 豊. 複合性局所疼痛症候群. *治療* 2008; 90 : 2150-2.
- 15) Tsui JKC, Eisen A, Stoessl AJ, et al. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986; 2 : 245-6.
- 16) Avanzino L, Martino D, van de Warrenburg BPC, et al. Cortical excitability is abnormal in patients with the "fixed dystonia" syndrome. *Mov Disord* 2008; 23 : 646-52.
- 17) Fahn S, Williams DT. Psychogenic dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50 : 431-55.
- 18) Bressman SB. Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. *Adv Neurol* 2004; 94 : 101-7.
- 19) Schott GD. The relationship of peripheral trauma and pain to dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48 : 698-701.
- 20) Suchowersky O, Calne DB. Non-dystonic causes of torticollis. *Adv Neurol* 1988; 50 : 501-8.
- 21) Jankovic J, van der Linden C. Dystonia and tremor induced by peripheral trauma: predisposing factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51 : 1512-9.
- 22) Bhatia KP, Bhatt MH, Marsden CD. The causalgia-dystonia syndrome. *Brain* 1993; 116 : 843-51.
- 23) Hummel SM, Lcking CH. Die posttraumatische dystonie. Ein berblick und gutachterliche Aspekte. *Nevenarzt* 2001; 72 : 93-7.
- 24) Truong DD, Dubinsky R, Hermanowicz N, et al. Posttraumatic torticollis. *Arch Neurol* 1991; 48 : 221-3.
- 25) Goldman S, Ahlskog JE. Posttraumatic cervical dystonia. *Mayo Clin Proc* 1993; 68 : 443-8.
- 26) Tarsy D. Comparison of acute- and delayed-onset posttraumatic cervical dystonia. *Mov Disord* 1998; 13 : 481-5.
- 27) Thyagarajan D, Kompoliti K, Ford B. Post-traumatic shoulder 'dystonia': persistent abnormal postures of the shoulder after minor trauma. *Neurology* 1998; 51 : 1205-7.
- 28) Wright RA, Ahlskog JE. Focal shoulder-elevation dystonia. *Mov Disord* 2000; 15 : 709-13.
- 29) Höllinger P, Burgunder J. Die posttraumatische Dystonie. Ein Überblick und gutachterliche Aspekte. *Eur Neurol* 2000; 44 : 153-5.
- 30) Becker G, Berg D, Kruse N, et al. Evidence for shoulder girdle dystonia in selected patients with cervical disc prolapse. *Mov Disord* 2002; 17 : 710-6.
- 31) Sa DS, Mailis-Gagnon A, Nicholson K, et al. Post-traumatic painful torticollis. *Mov Disord* 2003; 18 : 1482-91.
- 32) Cossu G, Melis M, Melis G, et al. Persistent abnormal shoulder elevation after accessory nerve injury and differential diagnosis with post-traumatic focal shoulder-elevation dystonia: report of a case and literature review. *Mov Disord* 2004; 19 : 1109-11.
- 33) Frei KP, Pathak M, Jenkins S, et al. Natural history of posttraumatic cervical dystonia. *Mov Disord* 2004; 19 : 1492-8.
- 34) Schwartzman RJ, Kerrigan J. The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1990; 40 : 57-61.

- 35) van Hilten BJ, van de Beek WJ, Hoff JI, et al. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 625-30.
- 36) Merskey H, Bogduk N. *Classification of chronic pain : descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. 2nd ed. Seattle : IASP Press ; 1994. p. 40-2.
- 37) 住谷昌彦, 柴田政彦, 眞下 節, ほか. 本邦におけるCRPSの判定指標. *日臨麻会誌* 2010 ; 30 : 420-9.
- 38) 長谷川泰弘. 血栓溶解療法の問題点と遠隔医療支援の可能性. *神経治療* 2011 ; 28 : 245-9.
- 39) Ommaya AK, Faas F. Whiplash injury and brain damage : an experimental study. *JAMA* 1968 ; 204 : 285.
- 40) Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, et al. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol* 1982 ; 12 : 564-74.
- 41) 張 月琳, 青村 茂, 中盾浩康, ほか. 局所性脳損傷とびまん性軸索損傷の併発の可能性について. *日保学誌* 2010 ; 13 : 112-21.
- 42) Okalander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, et al. Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-1 (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 2006 ; 120 : 235-43.
- 43) Okalander AL, Fields HL. Is reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type 1 a small-fiber neuropathy? *Ann Neurol* 2009 ; 65 : 629-38.
- 44) Klein MM, Lee JW, Siegel SM, et al. Endoneurial pathology of the needlestick-nerve-injury model of complex regional pain syndrome, including rats with and without pain behaviours. *Eur J Pain* 2011 ; (in press)
- 45) Devor M. Nerve pathophysiology and mechanisms of pain in causalgia. *J Auton Nerv Syst* 1983 ; 7 : 371-84.
- 46) Krauss JK. Head injury and posttraumatic movement disorders. *Neurosurgery* 2002 ; 50 : 927-40.
- 47) 高堂裕平, 下畑享良, 寺島健史, ほか. 頭部外傷の1年後にhyperkinesie voltionnelleを呈し, 両側視床Vim核脳深部刺激療法が著効した1例. *臨床神経* 2006 ; 46 : 638-43.

<Abstract>

Three cases of posttraumatic cervical dystonia.

by

Masahiro HORIUCHI, M.D. &

*Yasuhiro HASEGAWA, M.D.

from

Department of Neurology, Kawasaki Municipal Tama Hospital, Kawasaki, Kanagawa 214-8525, Japan and *Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa, Japan.

Three cases of posttraumatic cervical dystonia caused by traffic accidents are reported. For all three cases, the insult was lateral and the patients could not rotate their head to the contralateral side. All cases revealed no abnormalities on brain MRI and cervical X-rays. Two cases were diagnosed with fixed dystonia because of a history of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS-1). One case was diagnosed with mild traumatic brain injury (MTBI) due to accessory nerve palsy because of tension weakness of the trapezius and splenius capitis muscles. CRPS-1 and MTBI were observed at the onset of posttraumatic cervical dystonia.

* * *

外傷後ジストニア：自験14例の検討

堀内 正浩, 長谷川泰弘, 真木 二葉, 柳澤 俊之

神経治療学 第28巻 第2号 別刷

平成23年3月25日発行

Reprinted from Neurological Therapeutics, Vol. 28, No. 2, p. 177-182, March 2011

外傷後ジストニア：自験14例の検討

堀内 正浩* 長谷川泰弘* 真木 二葉* 柳澤 俊之*

〔要約〕 自験14例の外傷後ジストニアの臨床的特徴につき検討した。女性9例、男性5例で、若年に多く、10例が外傷から3ヵ月以内に発症し、12例が外傷を受けた側に発症した。四肢や首が固くなり、徐々に範囲が広がる傾向にあった。全例に疼痛を有し、9例が複合性局所疼痛症候群1型を合併しており、固定ジストニアと診断した。MRIで異常所見を認めたのは6例のみであった。治療は困難で、中枢性筋弛緩薬、botulinum toxin注射などの対症療法を受けた。外傷後ジストニアの発症機序には、疼痛が関与している可能性が示唆された。(神経治療 28: 177-182, 2011)

Key Words : posttraumatic dystonia, complex regional pain syndrome type 1, fixed dystonia

はじめに

固定ジストニア (fixed dystonia; FD) は、Schragら¹⁾が2004年に用いた用語だが、FDは画像検査にて大脳基底核病変や神経変性所見がなく、痛みを伴うことが多く、その臨床像は複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome; CRPS) または心因性ジストニアと重複することがある^{1,2)}。Schragらの報告では63%に発症前の外傷があり、34%に心因性徴候を認めているが、外傷後どの位の期間で発症したかなどは検討されておらず詳細に不明な点も多い。また、心因性ジストニア³⁾は偽性ジストニアに分類されるため⁴⁾、除外する必要があると考える。

手術侵襲を含めた外傷後ジストニア例に絞って臨床的特徴、FDとの関連、治療方法について検討した。

対象および方法

2006年3月から2010年1月までに当院神経内科を受診した手術侵襲を含めた外傷後ジストニアと診断された14例 (男性5例、女性9例、平均年齢45.4歳) に対して性別、初診時年齢、発症年齢、外傷の種類、外傷から発症までの期間、症状の部位、症状、疼痛の有無、CRPS type 1 (CRPS-1) の有無、画像所見、治療、予後について検討した。

CRPS-1の診断はStanton-Hicksら⁵⁾の基準を用いた。FDの診断は、CRPS-1にジストニアを伴うもの⁶⁾とした。

治療効果は、疼痛や異常肢位・姿勢の進行停止または改善で判定した。

結 果

14例の臨床的特徴をTable 1にまとめた。その結果、手術侵襲を含めた外傷後ジストニアは以下の特徴を示した。

1. 性別では女性が多く (9例)、発症年齢は若年に多かった。
2. 外傷後3ヵ月以内に発症する症例が多かった (10例)。
3. 障害を受けた側に症状が出る傾向があった (12例)。
4. 四肢; 首から発症し、四肢や首が固定化し、その後範囲が徐々に広がる傾向があった (12例)。
5. 全例に痛みを伴ったが、CRPS-1の診断基準を満たしたのは9例であり、FDと診断した。
6. MRIで異常所見を認めたのは6例のみであった。
7. 治療が困難な例が多いが、積極的に muscle afferent block (MAB) 療法⁷⁾やbotulinum toxin (BTX) 注射、脳深部刺激 (deep brain stimulation; DBS) を用いることにより進行が停止、ないし改善を示した症例を10例に認めた。

以下に特徴的な姿勢を認めた例を示す。

症 例 7

初診時28歳女性、看護師。2009年5月に夜勤中につまづいたところ、翌日より左足が伸びなくなった。A整形外科受診するも骨や腱には異常を認めなかった。dantrolene soium, clonazepamを処方するも改善せずに同年8月に当院紹介となった。

初診時、左ハムストリングの痛みを認め、左膝関節は屈曲して伸展は困難、左下腿に浮腫を認めた (Fig. 1A)。腱反射の亢進は認めなかった。左ハムストリングにMAB療法を施行したところ屈曲は徐々に改善し、4回施行したところ就業可能となった。

症 例 8

初診時37歳女性、無職。1994年某国より帰化し、1日長時間ミシ

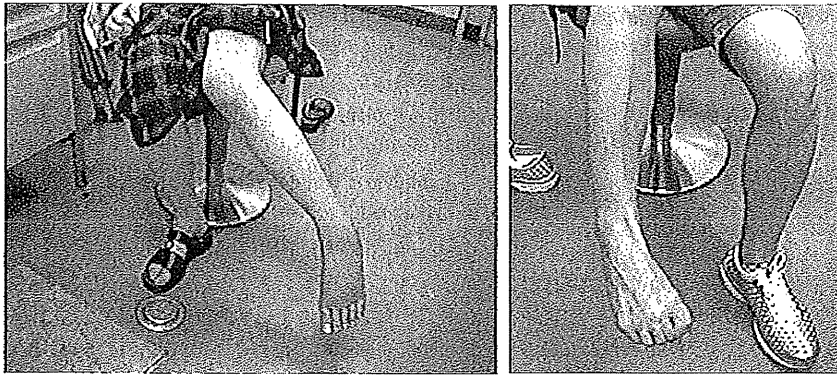
* 聖マリアンナ医科大学神経内科
(2010年6月10日受付/2010年10月13日受理)

Table 1 Summary of cases

No.	Sex	Age	Onset age (Time since injury)	Injury	Location of dystonia	Symptoms	(Pain) CRPS-1	Abnormal MRI findings	Treatment	Prognosis
1	F	36	35 (3 m)	Crash into wall by car	Lower extremities, Trunk	Difficulty bending foot	(+) +	Spinal canal stenosis at C3-6	Muscle relaxant, MAB	Gradually progressing
2	F	53	52 (1 m)	Lumbar operation	Lower extremities	Difficulty extending foot	(+) -	Post operative change at Th2	Muscle relaxant, MAB	Progress was stopped
3	M	59	57 (1 m)	Vehicle impact from left	Neck	Unable to turn head to the right	(+) +	None	Anticholinergic agent, BTX, operation	Gradually improving
4	M	23	22 (3 m)	Fell off a motorcycle	Right face, Neck	Right hemifacial spasm, unable to turn head to the right	(+) +	None	Muscle relaxant, BTX	Progress was stopped
5	M	35	32 (2 m)	Vehicle impact from right	Neck	Unable to turn head to the left	(+) +	None	Muscle relaxant, BTX	Gradually improving
6	F	66	60 (3 m)	Fell off a bicycle	Right foot	Arched right foot	(+) +	None	Muscle relaxant, MAB	Transient improve- ment
7	F	28	27 (1 m)	Fell on stairs	Left foot	Difficulty extending left foot	(+) +	None	Muscle relaxant, MAB	Gradually improving
8	F	37	22 (1 y)	Sprain due to use of a sewing machine	Left foot	Difficulty bending left leg	(+) -	None	Anticholinergic agent, muscle relaxant, MAB	Gradually improving
9	F	38	37 (12 y)	Shoulder operation for lipoma	Left arm, Eye lid, Extremities	Difficulty extending left elbow and opening left hand, generalized dystonia (left dominant)	(+) -	Spinal canal stenosis at C5-8	Muscle relaxant, MAB, BTX	Gradually progressing
10	F	70	67 (unknown)	Lumbar hernia operation	Left foot	Difficulty extending left foot	(+) -	Spinal canal stenosis at L2-5	Muscle relaxant, MAB, BTX	Gradually progressing
11	F	42	41 (20 days)	Neck rotation	Neck	Unable to turn head to the right	(+) +	None	Anticholinergic agent, BTX	Gradually improving
12	F	31	27 (1 m)	Left hand incised wound	Left hemi- body (includ- ing face)	Left hemi- dystonia (face, arm, foot)	(+) +	None	Deep brain stimulation	Incomplete improve- ment
13	M	44	43 (3 days)	Face contusion	Face	Blepharospasm, oromandibular dystonia	(+) +	Blowout fracture	Anticholin- ergic agent, muscle relaxant, BTX	Progress was stopped
14	M	73	69 (unknown)	Spinal canal stenosis (C6-8 operation)	Left hand	Unable to open left hand	(+) -	Spinal canal stenosis at C4-6 (post operation change in C6-8)	Muscle relaxant, MAB	Gradually improving

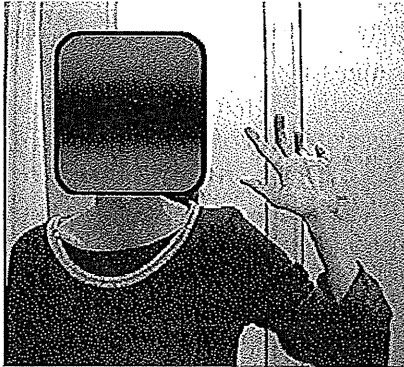
F; female, M; male, m; month (s), y; year (s), CRPS-1; complex regional pain syndrome type 1

MAB; muscle afferent block, BTX; Botulinum toxin

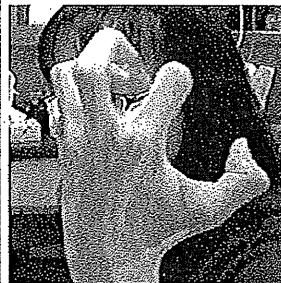


A. Case 7

B. Case 8



C. Case 9



C. Case 9 (hand)



D. Case 11



E. Case 12 (hand)



Case 12 (foot)

Fig 1.

- A. Case 7 ; Patient experiences difficulty extending her left foot and has swelling of the foot.
 B. Case 8 ; Patient experiences difficulty bending her right leg.
 C. Case 9 ; Patient experiences difficulty extending her left elbow and opening her left hand.
 D. Case 11 ; Patient is unable to turn her head to the right.
 E. Case 12 ; Patient experiences difficulty opening her left hand and bending her left ankle.

ンで縫製して右足を捻挫して痛めていた。その頃より靴やスリッパを履く時に右足の内旋、尖足、足趾の屈曲がみられた。B病院で精査するも異常が見つからなかった。C病院で trihexyphenidyl hydrochloride, mexiletine hydrochloride, dantrolene sodium を処方されるも無効だった。2009年7月に当院を受診した。

右下肢に痛みを認め、尖足位で固定していた (Fig. 1B)。腱反射

の亢進は認めなかった。右の腓腹筋、ヒラメ筋、後脛骨筋にMAB療法を施行したところ、尖足位がやや改善した。

症例 9

初診時38歳女性、事務員。12年前に左肩の脂肪腫の摘出術を行った。2007年7月より左手の突っ張り感が出現し、同年9月には左

肘関節と左手指が常時屈曲し、左下肢も固くなり痛みを伴うようになった。D病院神経内科に入院して精査したところ、頸髄MRIでC5-6の椎間板の左後方への突出を認め、神経根を圧迫していた。翌年1月当院を受診した。

初診時、左手を挙げるような姿勢で痛みを伴い、眼瞼や体幹、四肢にジストニア運動と姿勢を認めた。特に左手は屈曲拘縮気味であった (Fig. 1C)。眼瞼や頸部にBTX注射を行っているが、痛みや姿勢は軽度改善している。

症例 11

初診時42歳女性、主婦。2008年3月に美容院のシャンプー台で、無理に引っ張られて首を痛めた。痛みが続き、その20日後から首が固くなり左を向くようになり、首周囲に浮腫を認めた。E病院整形外科を受診するも、X線、頭部MRI上は異常を認めなかった。5月から首が左に引っ張られるような不随意運動が出現したが、F病院ではストレス性との診断だった。同年6月に当院を受診した。

首の左回旋、左傾斜、前屈に加え、体幹偏位に加え不随意運動を認め、Tsui's score⁹⁾は17点であった (Fig. 1D)。trihexyphenidyl hydrochloride、clonazepamの投与に加え、左頸部筋にBTX注射を4回施行したところ、同年12月には痛みは軽減しTsui's scoreも5点になった。

症例 12

初診時31歳女性、元母母。2005年、ハサミを左手に落として刺傷した。その後、左手に痺れ感、疼痛、筋力低下、浮腫を認めた。1ヵ月後、左手は固定してジストニア姿勢をとるようになり、翌年には左顔面にもジストニア運動が出現し、更に次の年には左下肢もジストニア運動・姿勢を示すようになった。G病院を受診にて「反射性交感神経性ジストロフィーに伴うジストニア」との診断を受けた。顔面には軽度BTX注射が有効であった。セカンドオピニオン目的で当院を受診した。

初診時、左眼は閉じたままで、左口角も挙上して左顔面は固まった感じであった。左上肢もジストニア姿勢で固定しており、左足も尖足位で固定しており、装具を付けて何とか歩行可能であった (Fig. 1E)。左半身ジストニアと考え、DBSを勧めた。その後、H病院でDBSを施行され改善したが、患者が十分満足のいく結果ではなかった。

考 察

ジストニアは「反復性や捻転性 (ねじれ) の異常な筋収縮によって、特定の動作や姿勢が障害される病態」と定義されている⁹⁾。またジストニアは人の運動をつかさどる脳のプログラムの異常で起きる病気ともいえる。呼びかけに振り返る、まばたきをする等、人間の動きの9割はほぼ自動化されている。ジストニアでは、それらの動作を制御する脳のプログラムが壊れ、筋肉が意図した動作を取れなくなった状態になる。

ジストニアと外傷の関係は、1985年にScott¹⁰⁾が“The relationship of peripheral trauma and pain to dystonia”で述べているのが最初と考えられる。1988年にはSuchowerskyとCalne¹¹⁾が「機械的な原因で四肢が硬くなる症候群で、異常な姿勢をとるジストニアに似た状態」と定義しており、外傷とジストニアの関係にはその他に多くの報告があり、両者の関連が論じられている¹²⁻²⁰⁾。Schrag

らは103例のFD患者を報告しているが、外傷後が63%であり、FDの部位としては首や肩が6%であった⁹⁾。首や肩の外傷後ジストニアの報告は多く^{11,15-20)}。Saらは外傷後の痛みを伴い固定した異常姿勢をとる頸部ジストニアを16例報告している²¹⁾。我々も14例中4例 (28.6%) が頸部に発症しており、頸部は好発部位の一つと考えられる。

JamkovicとVan der Linden¹²⁾、Bhatiaら¹³⁾は外傷後ジストニアの機序に反射性交感神経性ジストロフィー (reflex sympathetic dystrophy: RSD) の関与が示唆されると報告している。RSDにはジストニアや振戦が合併することが知られており²²⁾、van Hiltenらは脊髄への感覚入力の特異的に阻害するGABA作動薬の一つであるbaclofenの髄腔内投与によりRSD患者のジストニアが改善されたことを報告し、RSDの形成において中枢神経の関与を示唆している²³⁾。頭部外傷で片側のジストニアになった報告^{24,25)}もある。

RSDは国際疼痛学会 (International Association for the Study of Pain: IASP) の用語では1994年に廃止され、複合性局所疼痛症候群1型 (CRPS-1) という用語に変更されている²⁶⁾。GossoらはCRPS-1にジストニアを伴うものをFDとしている⁹⁾。また、CRPS患者の約25%で障害された肢が異常な姿勢になると報告されている^{27,28)}。我々の検討では、外傷後ジストニア14例のうち9例 (64.3%) がFDと診断された。

Avanzinoら²⁾は短時間皮質内抑制 (short intracortical inhibition: SICI) と対側静止期間 (contralateral silent period: CSP) の持続時間が典型的ジストニア患者とFD患者の両側大脳半球において健常被験者よりも有意に低下しており、異常な皮質興奮性 (abnormal cortical excitability) が様々な臨床型のジストニアに共通の発症素因であると述べている。このためFDの治療にも、典型的ジストニア患者と同様に抗コリン薬、中枢性筋弛緩薬等の中枢神経に作用する薬剤の内服も必要になる。また、今回は14例全例にMAB療法やBTX注射、DBSを導入したところ、進行が停止、ないし改善を示した症例を10例に認めたこともあり、外傷性ジストニアには積極的に内服以外の治療を試みる必要があると考えた。

外傷が誘因で体の痛みを伴う病態としては線維筋痛症 (fibromyalgia) もあり、CRPSとも関連しているが、線維筋痛症では関節が固まることはない^{31,32)}。FDの原因は未だに明らかでなく、DYT遺伝子の関与も否定的である⁹⁾。ケロイドは元の傷を超えて増殖・拡大するが、全員がケロイドになるわけではなく、「ケロイド体質」というものがあり、有色人種ほど罹患率が高いといわれている³³⁾。FDも、末梢性の外傷により局所への信号が強くなり痙攣が起こることが予想され、万人に起こるわけではなく、一定の体質を持つ患者のみに発症するものと予測する。

結 論

外傷の後FDは、外傷後3ヵ月以内に発症することが多く、外傷を受けた側に出る傾向があった。また、発症には疼痛の関与が考えられた。治療には内服加療だけでなく、積極的にMAB療法やBTX注射、DBSを取り入れる必要があると考えた。

[註]

(一般名)	(商品名)
dantrolene sodium	ダントリウム
clonazepam	リボトリール
trihexyphenidyl hydrochloride	アーテン

mexiletine hydrochloride	メキシチール
botulinum toxin	ボトックス
baclofen	ギャバロン

文 献

- 1) Schrag A, Trimble M, Quinn N et al : The syndrome of fixed dystonia : an evaluation of 103 patients. *Brain* 127 : 2360-2372, 2004
- 2) Avanzino L, Martino D, van de Warrenburg BPC et al : Cortical excitability is abnormal in patients with the "fixed dystonia" syndrome. *Mov Disord* 23 : 646-652, 2008
- 3) Fahn S, Williams DT : Psychogenic dystonia. *Adv Neurol* 50 : 431-455, 1988
- 4) Bressman SB : Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. *Adv Neurol* 94 : 101-107, 2004
- 5) Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S et al : Reflex sympathetic dystrophy : changing concepts and taxonomy. *Pain* 63 : 127-133, 1995
- 6) Gosso MF, de Rooij AM, Alsina-Sanchis E et al : Systematic mutation analysis of seven dystonia gene in complex regional pain syndrome with fixed dystonia. *J Neurol* 257 : 820-824, 2010
- 7) Kaji R, Rothwell JC, Katayama M et al : Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Ann Neurol* 38 : 155-162, 1995
- 8) Tsui JKC, Eisen A, Stoessl AJ et al : Double-blind study of Botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 2 : 245-246, 1986
- 9) Marsden CD : Dystonia : the spectrum of the disease. In *The basal ganglia* (ed Yahr MD), Raven Press, New York, p351-367, 1976
- 10) Schott GD : The relationship of peripheral trauma and pain to dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48 : 698-701, 1985
- 11) Suchowersky O, Calne DB : Non-dystonic causes of torticollis. *Adv Neurol* 50 : 501-508, 1988
- 12) Jankovic J, Van der Linden C : Dystonia and tremor induced by peripheral trauma: predisposing factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51 : 1512-1519, 1988
- 13) Bhatia KP, Bhatt MH, Marsden CD : The causalgia-dystonia syndrome. *Brain* 116 : 843-851, 1993
- 14) Hummel SM, Lücking CH : Die posttraumatische dystonie. Ein Überblick und gutachterliche Aspekte. *Nevenarzt* 72 : 93-97, 2001
- 15) Truong DD, Dubinsky R, Hermanowicz N et al : Posttraumatic torticollis. *Arch Neurol* 48 : 221-223, 1991
- 16) Goldman S, Ahlskog JE : Posttraumatic cervical dystonia. *Mayo Clin Proc* 68 : 443-448, 1993
- 17) Tarsy D : Comparison of acute- and delayed-onset posttraumatic cervical dystonia. *Mov Disord* 13 : 481-485, 1998
- 18) Thyagarajan D, Kompolti K, Ford B : Post-traumatic shoulder 'dystonia' : persistent abnormal postures of the shoulder after minor trauma. *Neurology* 51 : 1205-1207, 1998
- 19) Wright RA, Ahlskog JE : Focal shoulder-elevation dystonia. *Mov Disord* 15 : 709-713, 2000
- 20) Höllinger P, Burgunder J : Die posttraumatische Dystonie. Ein Überblick und gutachterliche Aspekte. *Eur Neurol* 44 : 153-155, 2000
- 21) Becker G, Berg D, Kruse N et al : Evidence for shoulder girdle dystonia in selected patients with cervical disc prolapse. *Mov Disord* 17 : 710-716, 2002
- 22) Sa DS, Mailis-Gagnon A, Nicholson K et al : Posttraumatic painful torticollis. *Mov Disord* 18 : 1482-1491, 2003
- 23) Cossu G, Melis M, Melis G et al : Persistent abnormal shoulder elevation after accessory nerve injury and differential diagnosis with post-traumatic focal shoulder-elevation dystonia : report of a case and literature review. *Mov Disord* 19 : 1109-1111, 2004
- 24) Frei KP, Pathak M, Jenkins S et al : Natural history of post-traumatic cervical dystonia. *Mov Disord* 19 : 1492-1498, 2004
- 25) Brett EM, Hoare RD : Progressive hemi-dystonia due to focal basal ganglia lesion after mild head trauma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44 : 460, 1981
- 26) Perlmutter JS, Raichle ME : Pure hemidystonia with basal ganglion abnormalities on positron emission tomography. *Ann Neurol* 15 : 228-233, 1984
- 27) Schwartzman RJ, Kerrigan J : The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 40 : 57-61, 1990
- 28) van Hilten BJ, van de Beek WJ, Hoff JI et al : Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 343 : 625-630, 2000
- 29) Merskey H, Bogduk N : Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed, IASP Press, Seattle, p40-42, 1994
- 30) Harden RN, Bruhl S, Galer BS et al : Complex regional pain syndrome : are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain* 83 : 211-219, 1999
- 31) Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al : The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 33 : 160-172, 1990
- 32) 戸田克広 : 線維筋痛症の診断基準. *日本医事新報* 4443 : 49-52, 2009
- 33) 百束比古 : いわゆる真性ケロイドに対する集学的治療. *医学のあゆみ* 224 : 565-566, 2008

Evaluation of Posttraumatic Dystonia in Our 14 Patients

Masahiro HORIUCHI, Yasuhiro HASEGAWA, Futaba MAKI, Toshiyuki YANAGISAWA

Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine

We investigated the clinical features of our experience with 14 patients with posttraumatic dystonia. There were nine female and five male patients, relatively young. Ten cases experienced an onset of dystonia within 3 months after injury. In 12 cases, the dystonia began on the injured side. The extremities and neck were fixed and those areas were gradually expanded. All cases experienced pain and nine

cases were diagnosed as fixed dystonia with complex regional pain syndrome type 1. Only six cases had abnormal MRI findings. As this was difficult to treat, patients received combination therapy, such as muscle relaxants and botulinum toxin injections.

Pain was a contributing factor to the advancement of posttraumatic dystonia.

The AAA-ATPase VPS4 Regulates Extracellular Secretion and Lysosomal Targeting of α -Synuclein

Takafumi Hasegawa^{1*}, Masatoshi Konno¹, Toru Baba¹, Naoto Sugeno¹, Akio Kikuchi¹, Michiko Kobayashi¹, Emiko Miura¹, Nobuyuki Tanaka², Keiichi Tamai², Katsutoshi Furukawa³, Hiroyuki Arai³, Fumiaki Mori⁴, Koichi Wakabayashi⁴, Masashi Aoki¹, Yasuto Itoyama^{1,5}, Atsushi Takeda¹

1 Division of Neurology, Department of Neuroscience & Sensory Organs, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Miyagi, Japan, **2** Division of Cancer Biology and Therapeutics, Miyagi Cancer Center Research Institute, Natori, Miyagi, Japan, **3** Department of Geriatrics and Gerontology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Miyagi, Japan, **4** Department of Neuropathology, Institute of Brain Science, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki, Aomori, Japan, **5** National Center Hospital for Mental, Nervous, and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo, Japan

Abstract

Many neurodegenerative diseases share a common pathological feature: the deposition of amyloid-like fibrils composed of misfolded proteins. Emerging evidence suggests that these proteins may spread from cell-to-cell and encourage the propagation of neurodegeneration in a prion-like manner. Here, we demonstrated that α -synuclein (α SYN), a principal culprit for Lewy pathology in Parkinson's disease (PD), was present in endosomal compartments and detectably secreted into the extracellular milieu. Unlike prion protein, extracellular α SYN was mainly recovered in the supernatant fraction rather than in exosome-containing pellets from the neuronal culture medium and cerebrospinal fluid. Surprisingly, impaired biogenesis of multivesicular body (MVB), an organelle from which exosomes are derived, by dominant-negative mutant vacuolar protein sorting 4 (VPS4) not only interfered with lysosomal targeting of α SYN but facilitated α SYN secretion. The hypersecretion of α SYN in VPS4-defective cells was efficiently restored by the functional disruption of recycling endosome regulator Rab11a. Furthermore, both brainstem and cortical Lewy bodies in PD were found to be immunoreactive for VPS4. Thus, VPS4, a master regulator of MVB sorting, may serve as a determinant of lysosomal targeting or extracellular secretion of α SYN and thereby contribute to the intercellular propagation of Lewy pathology in PD.

Citation: Hasegawa T, Konno M, Baba T, Sugeno N, Kikuchi A, et al. (2011) The AAA-ATPase VPS4 Regulates Extracellular Secretion and Lysosomal Targeting of α -Synuclein. PLoS ONE 6(12): e29460. doi:10.1371/journal.pone.0029460

Editor: Wanli Smith, University of Maryland School of Pharmacy, United States of America

Received: August 24, 2011; **Accepted:** November 29, 2011; **Published:** December 22, 2011

Copyright: © 2011 Hasegawa et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research (C) (23591228) from The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT), and a Grant from the Research Committee for Ataxic Diseases, the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: thasegawa@med.tohoku.ac.jp

Introduction

Although the pathophysiology of Parkinson's disease (PD) is still a topic of debate, the current consensus is that the cytoplasmic accumulation of fibrillar α -synuclein (α SYN) in the affected brain lesions is a hallmark of the initiation and progression of the disease [1,2,3,4,5]. In human brain, α SYN is enriched in presynaptic nerve terminals and is mainly detected both in cytosolic and synaptosomal fractions [6,7]. On the other hand, both monomeric and oligomeric α SYN has been found in the neuronal culture medium as well as in body fluids such as plasma and cerebrospinal fluid (CSF) [8,9,10,11]. The existence of extracellular α SYN is also supported by the fact that the hydrophobic core region of α SYN, termed NAC (non-amyloid- β component), is observed in the extracellular senile plaques of Alzheimer's disease (AD) [12]. The biochemical influence of extracellular α SYN is not understood yet, but *in vitro* generated soluble α SYN oligomers can induce transmembrane seeding of α SYN aggregation and eventually cause neuronal cell death [13]. The intercellular transmission of α SYN is also verified by co-culture experiments and *in vivo* animal models showing that α SYN aggregates released from neuronal cells can be transferred to neighboring cells and form intracellular

inclusions [14,15,16,17]. Moreover, it has been shown that α SYN-containing conditioned medium not only induced neuronal death, but also triggered inflammatory responses in astroglial cells [15]. Finally, the *in vivo* cell-to-cell propagation of pathogenic protein was strongly supported by recent observations showing that α SYN-positive, Lewy body-like cytoplasmic inclusions were found in fetal mesencephalic neurons that were transplanted into the brain of PD patients more than a decade ago [18,19,20]. This scenario is immensely attractive as an acceptable explanation for the clinically observed progression of neurodegenerative diseases as well as the stereotypic spread of Lewy pathology suggested by Braak and his colleagues [21].

The cellular and molecular mechanisms by which intercellular transmission of infectious prions occurs are still enigmatic. Nevertheless, several reports revealed that both normal cellular prion protein (PrP^c) and the abnormally folded pathogenic form (PrP^{Sc}) were associated with nanovesicles called 'exosomes' released from non-neuronal and neuronal cells [22,23,24,25]. Once released from a cell it is proposed that exosomes could fuse with the plasma membrane of neighboring cells, transferring exosomal molecules from one cell to another. Vesicles with the hallmarks of exosomes have been detected in a large variety of

biological fluids including saliva, serum/blood, urine and CSF [26]. Very recently, it was shown that part of the cell-produced α SYN can be secreted via an exosomal, calcium-dependent mechanism and that the exosome-containing conditioned medium from α SYN-expressing cells caused the cell death of recipient neuronal cells [27]. Another piece of evidence showed that lysosomal dysfunction led to an increase in the release of α SYN in exosomes and a concomitant increase in α SYN transmission to recipient cells [28]. These findings raise the possibility that methods to prevent pathogenic protein trafficking and propagation could be designed from insights concerning the mechanisms involved in exosome biogenesis.

Multivesicular bodies (MVBs), the endocytic organelles from which exosomes are derived, are generated from the invagination of the limiting membrane into the luminal space [29,30,31]. MVBs are involved in the sequestration of proteins that are condemned to lysosomal degradation. An alternative destination of MVBs is their exocytic fusion with the plasma membrane leading to the release of intraluminal vesicles (ILVs; i.e., exosome) into the extracellular environment. Mechanistically, the sorting of cargo proteins into ILVs from MVBs is a tightly regulated process that depends on a functional complex called ESCRT (Endosomal Sorting Complex Required for Transport) [32,33,34]. This highly conserved machinery consists of three distinct but cooperative functions: first, it recognizes ubiquitylated cargo protein; second, it promotes membrane deformation, facilitating the cargo to be sorted into endosomal invaginations; third, it catalyzes the final perimeter membrane scission of the endosomal invagination, which forms ILVs containing the sorted cargo [35]. During these processes, AAA (ATPases Associated with diverse cellular Activities)-ATPase VPS4 (Vacuolar Protein Sorting 4) is required for the final ESCRT-disassembly, which completes the membrane abscission and is thus indispensable for MVB biogenesis [36]. Functional VPS4 is composed of two parallel hexameric rings made of VPS4A and B. It is known that VPS4 paralogs are differentially expressed in different organs, e.g., the expression of VPS4A is higher than that of VPS4B in mouse brain. [37].

We now report that, in contrast to PrP, extracellular α SYN was mainly detected in the supernatant fraction rather than in exosome-containing pellets from neuronal culture medium (CM) and CSF. Furthermore, perturbation of MVB-exosome genesis by dominant negative (DN) VPS4A unexpectedly increased extracellular α SYN concomitant with decreased lysosomal targeting of α SYN. The aberrant secretion of α SYN induced by VPS4 malfunction was effectively restored by the functional disruption of recycling endosome regulator Rab11a. Our results uncover a novel functional role of the MVB sorting pathway in the extracellular secretion as well as lysosomal targeting of α SYN.

Results

α -Synuclein Is Present in Endosomal Compartments

In eukaryotic cells, endosomes comprise three different compartments: early endosomes, late endosomes, and recycling endosomes. They are not only distinguished by morphology, differential density, and internal pH, but also by the specific localization of Rab GTPases [38,39]. To determine whether α SYN is actually localized in the endosomal compartment in cultured cells, we transiently transfected Myc- α SYN-expressing HEK293T and human neuronal SH-SY5Y cells together with EGFP-tagged Rab GTPase Rab5a, Rab7, and Rab11a, which are indispensable effectors/constituents of early endosomes, late endosomes, and recycling endosomes, respectively [39]. The reason why we used HEK293T cells is that they are very easy to

transfect and the level of protein expression is very high. As shown in Fig. 1A and B, exogenously expressed α SYN in both cells was clearly detected not only throughout the cytosol but also in punctate endosomal structures, which were positive for EGFP-Rab5a, Rab7, and Rab11a. The partial co-localization of endogenous α SYN with endosomal Rab proteins was also observed in human neuronal SH-SY5Y cells (Fig. 1C). The patterns of distribution of EGFP-tagged Rab family proteins were quite distinct from those of the EGFP-expressing cells, showing diffuse cytoplasmic signals throughout the cytosol (data not shown).

α -Synuclein Is Detected in Supernatant But Not in Exosome-Containing Pellet from Neuronal Culture Medium and CSF

To investigate whether α SYN is released in association with exosomes into the extracellular milieu, we induced wt and A53T mutant α SYN expression in SH-SY5Y cells and examined the CM as well as whole cell lysates for the presence of α SYN (Fig. 2A). The collected medium was further separated into the supernatant and an exosome-containing pellet, and the successful separation was verified using the exosome marker Alix. After induction, α SYN monomer and high molecular weight (HMW) α SYN smear were significantly increased in the cell lysates. A53T mutant α SYN had a high propensity to form HMW smear, as previously reported [2,40]. Following the induction, wt and, to a lesser extent A53T mutant α SYN, in the supernatant of CM were easily detected and dramatically increased. However, the expression levels of α SYN in the exosome-containing pellet were very weak and unchanged even after the induction. Thus, it is supposed that the majority of secreted α SYN in CM is not concealed in exosome vesicles, but released directly into the supernatant. We confirmed that the presence of α SYN in CM was not attributable to disruption of the cellular membrane since Hsp90, the most abundantly expressed protein in the cytosol of eukaryotic cells, could not be detected in the samples prepared from CM. To confirm the extracellular α SYN localization in more detail, the resuspended exosome-containing 100,000 $\times g$ pellets obtained from CM were further analyzed by floatation in a continuous sucrose-density gradient (Fig. 2B). As expected, Western blot analysis of the separated fractions revealed that PrP migrated near the top of the density gradient with concomitant enrichment of the exosome-associated proteins, Alix and Flotillin-1. By contrast, only trace amounts of α SYN were broadly detected in the sucrose gradient and no exosomal enrichment was observed. The separation appeared to be successful since exosomes have been reported to float on sucrose gradients at density ranges depending on the cell type [41].

PrP can be detected in several biological fluids such as blood, lymph, and CSF, which are confirmed to be sources of prion infectivity [42]. Furthermore, exosomes isolated from ovine CSF were an efficient means of enriching PrPc and PrPsc suitable for detection using Western blot analysis [41]. While detectable amounts of α SYN have also been identified in human blood plasma and CSF [8,9,10,11], it has not yet been determined whether α SYN is enriched in exosomes derived from CSF. In an attempt to examine whether CSF-derived exosomes were enriched in α SYN relative to neat CSF, we pooled CSF samples from five different PD patients together with age-matched controls and then the exosomes were isolated by ultracentrifugation. Equal concentrations (50 μg per lane) of total CSF samples were loaded alongside CSF-derived exosomes and then probed with anti- α SYN and PrP antibodies (Fig. 2C). The amount of PrP detected in CSF-derived exosomes was enriched compared to neat CSF in which

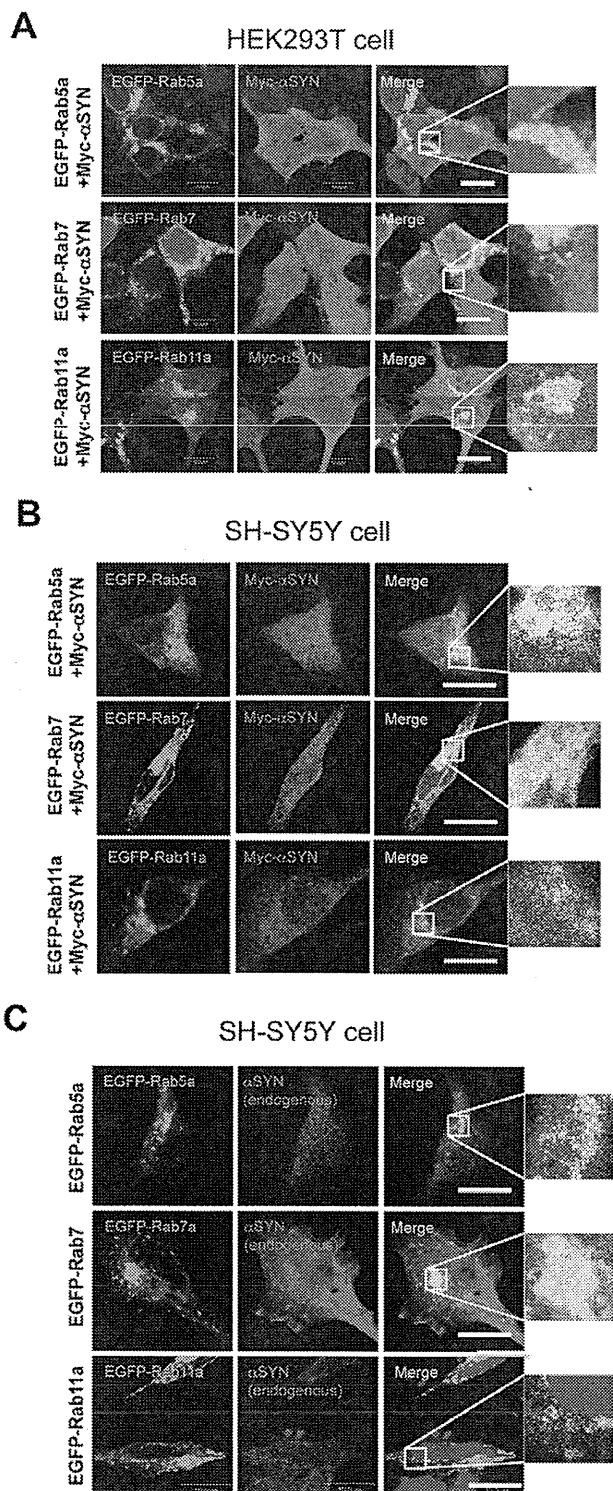


Figure 1. α -synuclein is present in endosomal compartments. Colocalization experiments of Myc-tagged α SYN (red) with endosome-associated EGFP-tagged Rab proteins (green) in HEK293T cell (A) and SH-SY5Y dopaminergic neuronal cells (B). The subcellular distribution of endogenous α SYN was also examined in SH-SY5Y cells expressing EGFP-tagged Rab proteins (C). Cells were fixed 48 hours post-transfection and were subjected to immunofluorescent analysis. In both cell lines, exogenously expressed α SYN was detected not only throughout the cytosol but also in punctate endosomal structures that were positive for

EGFP-Rab5a (early endosome marker), Rab7 (late endosome marker), and Rab11a (recycling endosome marker), respectively. Nuclei were counterstained with TO-PRO3 iodide (pseudocolored blue). The inset picture is a magnified picture of the square area. Immunostaining was performed three times and the experiment three times with the same results. Size bar: 10 μ m.

doi:10.1371/journal.pone.0029460.g001

signals were only weakly observed. We confirmed that α SYN was weakly but specifically detected in neat CSF; however, we failed to detect α SYN-positive signals in CSF-derived exosomes by standard immunoblotting technique. There was no significant difference in the expression levels of CSF α SYN between PD patients and normal controls.

Expression of DN VPS4A Leads to Increased Extracellular α -Synuclein and a Parallel Decrease in Lysosomes

Exosomes, by definition, correspond to the ILV of MVB, and therefore targeting a component of the ESCRT machinery could be used to interrupt protein sorting to ILV and exosome formation [22,30]. In fact, it has been shown that disturbed ILV formation by the over-expression of DN-VPS4A induced PrPc entrapment at the limiting membrane of endosomes in rabbit epithelial Rov9 cells [43]. Thus, we hypothesized that, if α SYN secretion largely depends on exosomes as well as PrPc, functional disruption of the ESCRT components by DN-VPS4A could decrease extracellular α SYN. To prove this, α SYN-expressing HEK293T cells were co-transfected either with 3XFLAG-tagged wt-VPS4A or DN mutant (E228Q) VPS4A harbouring a single amino acid exchange in its AAA domain [44]. Forty-eight hours post-transfection, the cells were harvested and sequentially fractionated into cytosolic, endosomal, and lysosomal fractions. In parallel, proteins in cultured medium were isolated by TCA/acetone precipitation. All samples were subjected to immunoblot analysis and the relative purity of the fractions was assessed using antibodies against specific markers including LAMP-1 (lysosome), Rab5 (early endosome), Rab11 (recycling endosome), Hsp90 (cytosol), and BSA (CM), respectively. The results, shown in Fig. 3A, revealed that exogenous expression of DN-VPS4A, and a lesser extent wt-VPS4A, caused an unexpected increase of both monomeric and oligomeric α SYN in CM compared to mock (3XFLAG peptide)-transfected control. The partial increase of α SYN secretion by wt-VPS4A expression could be explained by previous data demonstrating that even wt-VPS4A was able to negatively perturb the ESCRT pathway when heavily over-expressed [45]. An intriguing finding was that the increased α SYN secretion into CM was accompanied by a slight decrease of lysosomal HMW α SYN smear (i.e., oligomers), since the autophagic-lysosomal pathway had been thought to be essential for the clearance of α SYN aggregates [46,47,48]. In accord with these findings, we confirmed that bafilomycin A1, a cell-permeant inhibitor of vacuolar type H⁺-ATPase, which plays a pivotal role in acidification and protein degradation in lysosomes, induced the buildup of cellular α SYN oligomers in parallel with the increase of its extracellular secretion in a dose-dependent manner (Fig. 3B). It is also interesting to note that the accumulated α SYN oligomers in HEK293T cells were prominent in CM, endosomal, and lysosomal compartments compared to those in the cytosol, which is in good agreement with a previous study showing that α SYN is more prone to aggregate in vesicular structures compared to the cytosol [49]. Also note that endosomal proteins including α SYN seemed to be heavily ubiquitinated compared to α SYN in other fractions. As previously reported, immunostaining revealed that exogenous expression of DN-VPS4A in HEK293T cells led to the appearance